

Das amerikanische Malaria-Programm (1941-1946) und seine Folgen für die biomedizinische Forschung nach dem Zweiten Weltkrieg

Autor(en): **Bickel, Marcel H.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Gesnerus : Swiss Journal of the history of medicine and sciences**

Band (Jahr): **56 (1999)**

Heft 1-2

PDF erstellt am: **26.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-520945>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Das amerikanische Malaria-Programm (1941–1946) und seine Folgen für die biomedizinische Forschung nach dem Zweiten Weltkrieg

Marcel H. Bickel

Summary

After Pearl Harbor 1941 and the Japanese conquest of the Netherlands East Indies the U.S. were confronted with both a war in the malaria-ridden South Pacific and the loss of the sources of quinine. This situation gave birth to a Cooperative Wartime Program with the participation of national scientific and medical organizations, universities, hospitals, industries, and the Armed Forces. It worked as a flexible system of coordinated and cooperative units subsidized by the U.S. Government. In the course of WWII malaria casualties dropped beyond expectation due to an improved usage of quinacrine (Atebrine®) which was based on new knowledge in pharmacokinetics. Furthermore, basic knowledge in malariology was improved, and a mass-screening resulted in new antimalarial drugs, such as chloroquine. The experiences of the Malaria Program were used by one of its chief architects, James A. Shannon, to transform the National Institutes of Health (NIH) into the model medical research institution whose budget for extramural programs also allowed for the nationwide post-war boom of medical research.

Zusammenfassung

Der Überfall der Japaner auf Pearl Harbor 1941 und ihre Eroberung Niederländisch Indiens konfrontierte die U.S.A. mit einem Krieg im Malariagebiet Südpazifik und dem Verlust der Quelle für Chinin. Im Kampf gegen den

Feind Malaria vereinigten sich nationale wissenschaftliche und medizinische Gremien, Universitäten, Krankenhäuser und Industrien mit den Streitkräften zur Durchführung des Malaria-Programms. Das flexible System koordinierter und kooperierender Forschungseinheiten wurde von Bundesfinanzen genährt. Im Verlauf der Kriegsjahre gelang die massive Senkung der Malaria-Morbidität und -Mortalität bei der Truppe durch verbesserte Anwendung von Quinacrin, basierend auf neuen pharmakokinetischen Erkenntnissen. Die Kenntnisse in der Malariologie wurden erweitert, und ein Massenscreening führte zu Chloroquin und anderen neuen Antimalariamitteln. Als einer der wichtigsten Vertreter hat James A. Shannon die Lehren des Malaria-Programms in die National Institutes of Health (NIH) eingebracht, welche nicht nur durch eigene Forschung, sondern durch ihre Bundesfinanzen auch die medizinische Forschung im ganzen Land in noch nie gekanntem Ausmass gefördert hat.

Einleitung

Eine wesentliche Voraussetzung für den Sieg der Alliierten über Hitler-Deutschland und Japan waren die technischen und wissenschaftlichen Anstrengungen in den von Kriegszerstörungen verschonten Vereinigten Staaten. Zu den von der Regierung geförderten gigantischen Anstrengungen gehörte das *Project Manhattan*, welches die Atombombe hervorbrachte, das Penicillin-Projekt, welches zur Massenherstellung dieses ersten Antibiotikums führte, und schliesslich das Malaria-Programm, welches die Waffen im Kampf gegen den andern Feind im Südpazifik schmiedete. Ein halbes Jahrhundert nach dem Zweiten Weltkrieg ist eine Erinnerung an das damalige Malaria-Programm angebracht, zumal es sehr direkt zum Aufschwung der medizinischen Forschung in den U.S.A. und weltweit geführt hat.

Hinweise auf Malaria finden sich in chaldäischen, indischen und chinesischen Quellen. In hippokratischen Schriften werden die Tertian- und Quartanfieber beschrieben, welche später als Wechselfieber bezeichnet werden. Um 1640 taucht in Europa die peruanische Chinarinde auf, welche dank der Arbeiten von Francesco Torti (1658–1741) und Giovanni Maria Lancisi (1654–1720) zum Specificum gegen Wechselfieber wird¹. 1820 gelingt Pelletier und Caventou die Isolierung des Wirkstoffs Chinin aus Chinarinde. Im weiteren Verlauf des 19. Jahrhunderts wird Chinin nicht nur als universelles

¹ Saul Jarcho, *Quinine's Predecessor: Francesco Torti and the Early History of Cinchona* (Baltimore 1993). Eine quellenreiche und kritische Geschichte der Chinarinde und Malaria.

Fiebermittel und Tonicum, sondern sogar fast als Panacee verwendet². In die Jahre 1880–1900 fallen die grundlegenden Entdeckungen in der Malariologie: 1) Plasmodien als Malaria-Erreger (Laveran), 2) die Mücke Anopheles als Vektor (Manson) und 3) der Infektionscyclus (Ross). Eine erste Generation künstlicher Antimalariamittel (Pamaquin und Quinacrin) entstand um 1930 in Deutschland³. Diese Mittel vermochten jedoch die Stellung von Chinin in der Malariatherapie nicht zu erschüttern.

Die Produktion von Chinarinde und damit von Chinin wanderte von Südamerika nach Niederländisch Indien (heute Indonesien) ab, welches vor dem Zweiten Weltkrieg 90% der Weltproduktion an Chinin stellte. Mit der zunehmenden Verschlechterung der amerikanisch-japanischen Beziehungen kam daher die Befürchtung auf, dass allfällige Feindseligkeiten zum fast totalen Verlust von Chinin führen würden, vor allem als ab Mai 1940 die von den Deutschen besetzten Niederlande ihren Kolonien keinen Schutz mehr gewähren konnten. Gerade die Besetzung der Niederlande führte in den U.S.A. zu einem Aufruf zur Sammlung aller verstreuten Chinin-Vorräte, welche dann der Armee zur Verfügung gestellt wurden⁴. Zu diesem wirtschaftlichen Faktor kam die Warnung von amerikanischen Militärmedizinern, dass bei einem Krieg im Südpazifik Malaria zum medizinischen Problem Nr. 1 würde. Unter diesen Eindrücken bildeten sich Komitees zur Erforschung von Chemotherapeutica als Chinin-Ersatz. Die *Division of Medical Sciences* und ihr Unterausschuss für Tropenkrankheiten hielten im Verlauf des Jahres 1941 mehrere Konferenzen ab, auf welchen gefordert wurde, dass Chinin ausschliesslich für Malariatherapie verwendet werden dürfe und dass die Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der Chemotherapie der Malaria verstärkt werden müsse. Spätestens mit dem japanischen Überfall auf Pearl Harbor im Dezember dieses Jahres und dem damit verbundenen Kriegseintritt Amerikas wuchsen diese Tätigkeiten zu einem koordinierten nationalen Malaria-Programm aus⁵.

2 Erwin H. Ackerknecht, «Aspects of the History of Therapeutics», *Bulletin of the History of Medicine* 36 (1962) 389–419. Zum Aspekt Entwicklung zur Panacee s. S. 400–412.

3 Quinacrin(e) = mepacrin(e) = Atabrin(e) = Atebrin.

4 Dennis B. Worthen, «The National Quinine Pool: When Quinine Went to War», *Pharmacy in History* 38 (1996) 143–147.

5 Über das Malaria-Programm orientieren übersichtlich die folgenden nach seinem Abschluss erschienenen Dokumentationen: F. Y. Wiselogle (Hrsg.), *A Survey of Antimalarial Drugs 1941–1945* (Committee on Medical Research of the Office of Scientific Research and Development, Ann Arbor 1946) (2 Bde.); J. A. Shannon, «The Study of Antimalarials and the Antimalarial Activity in the Human Malaria», *Harvey Lectures* 41 (1946) 43–89.

Organisation und Ziele des Malaria-Programms

Die organisatorische Grundlage zu diesem gigantischen Unternehmen entstand nicht von heute auf morgen, sondern reflektierte den Prozess, der sich ab 1939 in verschiedenen weitblickenden Köpfen entwickelte. Zahlreiche Organisationen und Institutionen, aber auch ad hoc gebildete und zum Teil wieder aufgelöste Kommissionen und Koordinationsgremien waren beteiligt und bildeten das Skelett und Nervensystem dieses wachsenden Organismus⁶.

Oberste Koordinationsstelle und auch Quelle für Bundesfinanzen war das *Office of Scientific Research and Development* (OSRD). Dieses war seinerseits den kriegswichtigen *Federal Security Agency* und *Office of Emergency Management* der Bundesregierung unterstellt. Das OSRD wurde in medizinisch-wissenschaftlichen Fragen beraten vom eigenen *Committee on Medical Research* (CMR) sowie von der *Division of Medical Sciences* (DMS) des unabhängigen *National Research Council* (NRC), welches letzteres Gremium die Forschung organisierte. Die wissenschaftliche Schlüsselrolle der *Division of Medical Sciences* zeigt sich in zahlreichen auf konkrete Ziele gerichteten Komitees wie z.B. für Chemotherapie, Synthesen von neuen Antimalariamitteln, Toxizität, analytische Bestimmungsmethoden, etc. Auf der anderen Seite spielte das OSRD die Schlüsselrolle nicht nur in der Finanzierung der Einzelprojekte, sondern auch in der Koordination in Form von Kontrakten mit Armee, Marine, *Public Health Service* (PHS), Universitäten (allen voran Johns Hopkins in Baltimore), Krankenhäusern und Unternehmen der pharmazeutischen und chemischen Industrie. In einem fortgeschrittenen Stadium des Programms wurden die Forschung und die Auswertung der Resultate zentralisiert im *Board for the Coordination of Malarial Studies* (BCMS) mit seinen Abteilungen (panels) für Synthese, Pharmakologie, Klinische Prüfung, Biochemie.

Ein Kennzeichen der ganzen Organisation des Malaria-Programms war nicht nur die Kooperation und gegenseitige Information in diesem weitverzweigten System, sondern gerade die Flexibilität in der Adaptation an neue Gegebenheiten und organisatorische Erfordernisse. Schliesslich ist erwähnenswert die Kooperation mit Forschungsstellen der Alliierten Kanada, Grossbritannien und Australien.

Die Ziele des Malaria-Programms gehen aus der bisherigen Schilderung weitgehend hervor und erfuhren, wie auch die Organisation, zahlreiche Änderungen und Anpassungen an neue Gegebenheiten. Das grundsätzliche Ziel

⁶ Zur Organisation des Malaria-Programms s. W. M. Clark: «History of the Cooperative War-time Program», in: F. Y. Wiselogle (Hrsg.), a.O. (oben Anm. 5) 1–55.

bestand darin, den alliierten Streitkräften in Malaria-Gebieten unter den gegebenen schwierigen Umständen grösstmöglichen Schutz und Hilfe zu bieten. In erster Linie ging es darum, Ersatz für das zur Neige gehende Chinin zu finden. Daher sollte anfänglich Chinin aus südamerikanischer Chinarinde hergestellt und vor allem eine praktikable Chinin-Synthese entwickelt werden. Gleichzeitig sollte die Chemotherapie der Malaria erweitert werden, indem alte synthetische Antimalariamittel auf ihre Eignung geprüft und neue entwickelt wurden. In einer späteren Phase wurde klar, dass für die Entwicklung brauchbarer Testmethoden für neue Antimalariamittel Fragen zur Biologie der Malaria beantwortet werden mussten wie z.B.: Wo greifen welche Substanzen wie in den Infektionszyklus ein? Bald rückte das alte Quinacrin als Chinin-Ersatz ins Zentrum des Interesses und erforderte bis zu seiner erfolgreichen Anwendung die Formulierung zahlreicher Zwischenziele. Wichtige Erfordernisse waren schliesslich die Kooperation im weitverzweigten Netz, Teamwork und nicht zuletzt Geheimhaltung bis Kriegsende.

Chronologie des Malaria-Programms

In die Jahre 1939–1941 fielen die Erkenntnis der Gefahr, die Formulierung von Massnahmen und die Schaffung organisatorischer Strukturen. Von einem eigentlichen nationalen Malaria-Programm kann wohl erst seit dem Kriegszustand zwischen Japan und den U.S.A. ab Dezember 1941 gesprochen werden. Die Chronologie der darauf folgenden Ereignisse ist sehr komplex und soll hier nur in übersichtlicher Vereinfachung wiedergegeben werden⁷.

In einer ersten Phase (von Herbst 1941 bis Frühjahr 1943) lag das Hauptgewicht der Sofortmassnahmen auf dem Ersatz von Chinin durch die einzige verfügbare Alternative Quinacrin. Die Synthese dieses deutschen Produkts sowie seine Toxizität und Pharmakokinetik mussten im Vergleich mit Chinin abgeklärt werden, bevor an klinische Studien und den Einsatz im Feld gedacht werden konnte. Längerfristig musste das Problem der Test- und Screeningmethoden für die Suche nach neuen Antimalariamitteln gelöst werden. Auch die für die Vogel malaria (dem damals einzigen Krankheitsmodell) verantwortlichen Plasmodien mussten bestimmt werden. Das erste Kriegsjahr 1942 bestätigte die Prophezeiung, dass die Truppen mehr Ausfälle durch Malaria als durch Kampfhandlungen erleiden würden⁸. Eine weitere

⁷ Diese Chronologie basiert auf den Angaben von W. M. Clark, a.O. (oben Anm. 6) und J. A. Shannon, a.O. (oben Anm. 5).

⁸ N. Hamilton Fairley, «Medicine in Jungle Warfare», *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 38 (1945) 195–198; 195 und 197.

Prophezeiung erfüllte sich im April 1943: Die Vorräte an Chinin waren erschöpft!

Damit trat das Malaria-Programm in seine dramatische zweite Phase von Frühjahr 1943 bis 1944. Feldstudien zeigten, dass die Toxizität von Quinacrin kein Problem war, doch war das Mittel dem Chinin unterlegen und besass echte und vermeintliche Nebenwirkungen, welche die compliance bei den Truppen verringerten. In dieser Phase erfolgte die Bildung des *Board for the Coordination of Malarial Studies* (BCMS) mit seinen Abteilungen (panels) für Synthese, Pharmakologie, Klinische Prüfung, Biochemie, aus welchen die wichtigsten Ergebnisse hervorgehen sollten. Eines der entscheidenden Ergebnisse war die Aufklärung der Pharmakokinetik von Quinacrin, welche zu einer neuen Art der Anwendung führte. So erfuhr das Mittel, welches bisher analog zu Chinin verabreicht worden war, ein neues Dosierungsschema mit einer Initialdosis von 600 mg und täglichen Erhaltungsdosen von 60 mg. Die Erfolge bei den umfangreichen Feldstudien waren vielversprechend. Parallel dazu verlief die Suche nach neuen Antimalariamitteln, die mit der Einführung des «Chinin-Äquivalents» als Mass der Wirkung und mit der Verbesserung der Testmethoden ebenfalls eine hoffnungsvollere Situation erzeugte.

Am Beginn der dritten und letzten Phase (Frühjahr 1944 bis Kriegsende August 1945) steht die geglückte Synthese von Chinin. Sie war jedoch zu teuer, und sie kam zu spät. Die Erfahrungen im Dschungelkrieg des Jahres 1944 hatten klar gezeigt, dass dank dem neuen Anwendungsregime des nun in Massen produzierten Quinacrin ein 30facher Rückgang der Malariafälle eingetreten war und dass dieses Mittel dem Chinin prophylaktisch und kurativ überlegen war («results quite beyond expectation»)⁹.

Gleichzeitig hatte die Suche nach und Evaluation von versprechenden neuen Antimalariamitteln die Ausmasse des grössten je durchgeführten Massenscreenings angenommen. Über 14 000 Verbindungen wurden im Tierversuch getestet, etwa 100 davon in Feldstudien beim Menschen. Drei unter ihnen erwiesen sich als wertvolle therapeutische Mittel: Chloroquin, Chloroguanid und Primaquin. Sie kamen zu spät, um im Krieg zu helfen, aber sie wurden die zweite Generation der synthetischen Antimalariamittel, welche sich neben der seither entstandenen dritten Generation bis heute halten konnte. Damit erfuhr das kriegsbedingte Malaria-Programm seinen erfolgreichen Abschluss. Im darauffolgenden Jahr 1946 erschienen die retrospektiven Berichte¹⁰. Shannon charakterisierte dabei das Malaria-Programm in einem einzigen lapidaren Satz:

⁹ Fairley, a.O. (oben Anm. 8) 198.

¹⁰ Wiselogle, a.O. und Shannon, a.O. (beide oben Anm. 5).

No problem in clinical medicine for which a partial solution was already available has received such intensive study as have the malarials during the past four and one-half years¹¹.

Die Entwicklung neuer Mittel und der dabei notwendigen Kooperation charakterisierte Clark:

The true value of a new agent could be appraised only when the chemist had established structure, homogeneity of sample, something of physical properties, and a method of analysis; when the pharmacologist had explored extensively species specificities, had used the analytical method for his several purposes, and had elicited the unique pharmacodynamic properties; when the clinician had used the analytical method to establish quantitative relations between clinical responses and one or another measure of effective concentration, and had elicited the unique pharmacodynamic action in man; when trials in controlled groups large enough for statistical analysis of data had shown benefits and idiosyncracies; and, finally, when the whole story could be put together¹².

Damit wurde auch die Entwicklung neuer Pharmaka auf Jahrzehnte hinaus bestimmt.

Marshall, Shannon und Brodie

Diese drei Namen gehören zu den wichtigsten der zahlreichen Akteure im Malaria-Programm. Eli Kennerly Marshall, Jr. (1889–1966)¹³ (Abb. 1) hatte schon in den 1920er Jahren Berühmtheit als Nierenphysiologe erlangt, ehe er an der Johns Hopkins Universität Direktor des Pharmakologischen Instituts wurde. Als solcher wurde er in den Jahren vor dem Zweiten Weltkrieg ein Pionier der mit den Sulfonamiden neu entstandenen antibakteriellen Chemotherapie. Neben der Toxizität und der chemotherapeutischen Aktivität dieser Mittel studierte Marshall mit eigens entwickelten analytischen Verfahren als erster die Gesamt-Pharmakokinetik von Sulfonamiden, d.h. ihre Absorption, Verteilung im Organismus, Metabolismus und Exkretion. Insbesondere legte er Wert auf den zeitlichen Verlauf der Wirkstoff-Konzentrationen im Plasma, um auf dieser Grundlage zu rationalen und optimal wirksamen therapeutischen Dosierungsschemen zu gelangen. Die Kriegsjahre hindurch war Marshall voll im Malaria-Programm tätig, und dies an führender Stelle als Leiter der Abteilung Pharmakologie des BCMS. Als solcher leistete er wesentliche Beiträge zum besseren Verständnis der Biologie der Malaria und studierte die zum Screening neuer Antimalariamittel

11 James A. Shannon, «Rationale Underlying the Clinical Evaluation of Antimalarial Drugs», in: Wiselogle, a.O. (oben Anm. 5) 177.

12 Clark, a.O. (oben Anm. 6) 28.

13 M. H. Bickel, «Eli K. Marshall, Jr. (1889–1966): From Biochemistry and Physiology to Pharmacology and Pharmacokinetics», *Drug Metabolism Reviews* 28 (1996) 311–344.

notwendigen experimentellen Krankheitsmodelle¹⁴. Seine Schilderung zeigt in aller Klarheit die dabei auftretenden Schwierigkeiten:

In the case of bacterial chemotherapy, one can work in the animal with the same species and strains of parasites which cause human diseases and can study infections in a mammal. On the other hand, in the case of testing of chemical compounds for potential antimalarial activity, one must, at least in initial «screening» tests, work on avian malarial infections. Here, the species of parasites used are quite different from those involved in the human diseases and the host does not even belong to the same Class of animals as man. In addition, the fact that the malarial parasite has a rather complicated life cycle means that antimalarial activity must be studied against sporozoites, cryptozoites (or early tissue stages), exoerythrocytic forms (or late tissue stages) and gametocytes as well as against trophozoites¹⁵.

James A. Shannon (1904–1994)¹⁶ (Abb. 2), der Sohn eines Farmers, begann, von Marshall beeinflusst, eine Forschungslaufbahn in Nierenphysiologie. Ab 1932 war er in der Physiologie und Inneren Medizin der New York University tätig, die ihm 1940 die Leitung ihrer neuen Forschungsabteilung am Goldwater Memorial Hospital mit 100 Betten und Laboratorien anvertraute. 1941/42 gelang es Marshall, dank der engen freundschaftlichen und wissenschaftlichen Beziehungen zu Shannon, diesen für das Malaria-Programm zu gewinnen. Von den neuen, an Sulfonamiden erprobten pharmakologischen Konzepten seines Vorbilds überzeugt, wandte Shannon diese auf Antimalariamittel an, was schliesslich zum Erfolg mit Quinacrin führte. Den Weg von Chinin zu Quinacrin fasste Shannon 1944 wie folgt zusammen:

Present usage of atabrine [quinacrine] in the suppression and treatment of malaria is largely empirical. Until recently, regimes of therapy appeared to be constructed so as to obtain a therapeutic effect roughly equivalent to that of quinine and at the same time minimize the hazard of toxic reactions. Such an approach to the general problem of atabrine therapy is a striking contrast to the more quantitative one which has facilitated the development of sound antibacterial therapy with the sulfonamides. The availability of relatively simple methods for the estimation of atabrine concentrations in biological fluids now permits the latter type of approach to the problems of atabrine therapy¹⁷.

Als Leiter der Abteilung für Klinische Prüfung des BCMS oblag Shannon neben der Forschung im Laboratorium auch ein grosser Teil der Prüfung neuer Antimalariamittel an Patienten. So wurde Shannon zum Manager eines biomedizinischen Forschungsunternehmens.

14 E. K. Marshall, Jr., «Pharmacological Investigations of Potential Antimalarial Drugs», in: Wiselogle, a.O. (oben Anm. 5) 59–71.

15 E. K. Marshall, Jr., «Scientific Principles, Methods, and Results of Chemotherapy» (1946), *Medicine* 26 (1947) 155–156. 159.

16 Thomas J. Kennedy, «James Augustine Shannon (1905–1994)», *Academic Medicine* 69 (1994) 653–655.

17 J. A. Shannon/D. P. Earle, Jr./B. B. Brodie/J. V. Taggart/R. W. Berliner, «The Pharmacological Basis for the Rational Use of Atabrine in the Treatment of Malaria», *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics* 81 (1944) 307–330.



Abb. 1. Eli K. Marshall, Jr. (1889–1966).

Abb. 2. James A. Shannon (1904–1994).

Abb. 3. Bernard B. Brodie (1907–1989).

Bernard B. Brodie (1907–1989)¹⁸ (Abb. 3), nur wenig jünger als Shannon, war während sechs Jahren beim Pharmakologen George B. Wallace an der New York University tätig, ehe er von Shannon zum Leiter seiner Labora-

¹⁸ M. H. Bickel, «In Memoriam: Bernard B. Brodie», *Pharmacology & Toxicology* 65 (1989) 241–244.

torien am Goldwater Memorial Hospital ernannt wurde. Von Shannon lernte Brodie die Marshallschen Konzepte und löste alsdann mit Phantasie und grossem Erfolg die analytisch-chemischen und pharmakokinetischen Probleme im Zusammenhang mit Chinin und Quinacrin. Seine Beiträge zum Malaria-Programm waren beträchtlich, doch diese Kriegsjahre waren für Brodie erst der Anfang einer glanzvollen wissenschaftlichen Laufbahn.

Wirkungen des Malaria-Programms in der Nachkriegszeit

Vor dem Zweiten Weltkrieg lagen die Vereinigten Staaten hinsichtlich wissenschaftlicher Forschung auf dem zweiten Platz nach Europa. Die für die Forschung verfügbaren Geldmittel waren bescheiden; es waren dies vor allem die oft knappen Forschungsbudgets der Universitäten, ergänzt durch Mittel von privaten Stiftungen und Stipendien an Forscher. Entsprechend knapp war das Angebot an Stellen für junge Forscher, und wenig verheissungsvoll war für sie die Aussicht auf eine wissenschaftliche Laufbahn.

Das landesweite Malaria-Programm mit seinen koordinierten Forschungen auf Schwerpunkten, finanziert von Uncle Sam, war eine neuartige und, wie sich zeigen sollte, folgenreiche Episode. Das Programm war mit Kriegsende abgeschlossen, und das Resultat konnte sich sehen lassen: Die Malaria-Morbidität bei den amerikanischen Truppen konnte in der zweiten Hälfte des Kriegs dramatisch gesenkt werden. Dies zwar nicht, wie anfangs erwartet, durch synthetisches Chinin oder neue Antimalariamittel, sondern durch die rationale Anwendung eines schon bekannten Mittels, basierend auf Prinzipien einer neuen quantitativen Pharmakologie. Darüber hinaus hat das Malaria-Programm auch die kommenden Jahrzehnte beeinflusst, indem Chloroquin und die weiteren Antimalariamittel der zweiten Generation im Verein mit dem ebenfalls neuen Insektizid DDT die Morbidität und Mortalität an Malaria weltweit in einem Masse zu senken vermochte, dass bereits von baldiger Eradikation dieser Krankheit gesprochen wurde.

Mit dem Ende des Malaria-Programms wandten sich viele seiner Akteure neuen oder alten Aufgaben zu. E. K. Marshall's Forschung an der *Johns Hopkins University* richtete sich auf das neue Gebiet der Antibiotica. J. A. Shannon wurde Direktor des *Squibb Institute for Medical Research* in New Jersey, und B. B. Brodie, der am Goldwater Hospital der *New York University* verblieb, baute mit neuen Mitarbeitern seine Forschung auf dem Gebiet des Arzneimittel-Stoffwechsels aus. Bei ihnen allen wirkte in diesen ersten Nachkriegsjahren die Erinnerung an das Malaria-Programm nach. Marshall beendete 1947 einen Vortrag mit den Worten:

In view of what has just been said, let me end with a plea for abundant support of medical research, regardless of its possible immediate practical value. More progress would be made if money were available to competent investigators to use as they wish instead of tagging it for cancer research, for poliomyelitis research, for research in cardiac disease, etc.¹⁹

Auch Shannon war der Überzeugung, dass der Weg zu verbesserten Therapiemethoden nur über die Grundlagenforschung führt, und auch er verspürte die Nachwirkung des Malaria-Programms, dieses Vorbilds einer wissenschaftlichen Unternehmung mit seiner kritischen Masse an Forschungstalenten und dem Segen reichlicher Mittel. Sein Wechsel zu den *National Institutes of Health (NIH)* wurde ein Schritt von nationaler Bedeutung. Diese 1930 gegründete staatliche Institution für medizinische Forschung war dem *Public Health Service* und dem Ministerium *Health, Education, and Welfare* unterstellt und bestand aus mehreren nach Organen oder Krankheiten benannten Nationalen Instituten im Washingtoner Vorort Bethesda²⁰. Das Prestige der Forschung an den NIH war jedoch bis zum Zweiten Weltkrieg, wie bei anderen Forschungsinstituten der Regierung, nicht besonders hoch.

Shannon wurde 1949 Forschungsdirektor am innerhalb der NIH neu gegründeten *National Heart Institute*. Nunmehr konnte er, mit einem grossen Budget ausgestattet, aus dem vollen seiner Erfahrungen und Ideen schöpfen. Sein Biograph T. J. Kennedy charakterisiert Shannon in dieser Situation:

Shannon brought to his new position a few abiding convictions: profound faith in the power of science to transform medicine into a far more effective instrument for improving the human condition; a keen sense that the scope and intensity of the national research effort was pitifully short of what it ought to be; and the persuasion, reached during the war, that only the federal government had pockets deep enough to provide the resources necessary to actuate the scientific potential of the country²¹.

Shannon sammelte Teams von erprobten und motivierten Forschern und setzte sie an auf ihre selbstgewählten Forschungsziele. Bevorzugter Fundort für motivierte Talente seiner Art bildete das Goldwater Memorial Hospital, wo viele seiner früheren Mitarbeiter weiterhin erfolgreich tätig waren. Ein zweites Mal gewann er auch Brodie, den er zum Leiter der Abteilung Chemical Pharmacology machte. Brodie wurde in dieser Umgebung zu einem Wissenschaftler von internationaler Ausstrahlung, der mit seinen Mitarbeitern bahnbrechende Beiträge auf den Gebieten des Arzneimittel-Stoffwechsels, der Neuro- und Psychopharmakologie und der Toxikologie erar-

19 E. K. Marshall, Jr., «The New Science: The Use of Chemicals in the War on Disease», in: S. M. Middlebrook, *Centennial Addresses. The City College of New York* (New York 1950) 33–41.

20 Zur frühen Geschichte der National Institutes of Health s. Victoria A. Harden, *Inventing the NIH. Federal Biomedical Research Policy 1887–1937* (Baltimore 1986).

21 T. J. Kennedy, a.O. (oben Anm. 16) 654.

beitete. Junge Forscher aus aller Welt strömten ihm zu, und es entstand eine Brodie-Schule, deren Vertreter Spitzenstellen in Universität, Industrie und staatlichen Forschungsinstituten einnahmen²². Diese Erfolgsgeschichte hat sich in ähnlicher Art an den NIH mehrfach wiederholt. So wurde der vorbildhafte Geist des Malaria-Programms in die NIH transplantiert und wurde zum Modell interdisziplinärer Forschung. Zu den frühen Forschungsgebieten am *National Heart Institute* gehörten auch Neurochemie, Zellbiologie, cardiovaskuläre Physiologie und Chirurgie, Nieren- und Elektrolyt-Stoffwechsel und andere.

Shannon verdankte seine Fähigkeiten als Wissenschaftsmanager zweifellos seiner Tätigkeit im Malaria-Programm. Dank seiner ausserordentlichen Erfolge beim Aufbau einer modernen biomedizinischen Forschung am *National Heart Institute* wurde ihm bereits 1952 die Leitung der Forschung an den gesamten NIH anvertraut, und von 1955 bis 1968 machte er als Direktor der NIH diese zu einer ebenso einmaligen wie gigantischen Institution für die medizinische Forschung. Unter Shannon wurden die NIH um neue *National Institutes* erweitert. Seine besondere Schöpfung war das *Clinical Center*, ein Forschungs Krankenhaus von 500 Betten, womit auch die klinische Forschung Einzug in die NIH hielt. Neben der intramuralen Forschung bildete eine wichtige Funktion der NIH die nach wissenschaftlichen Kriterien vorzunehmende Verteilung der Bundesgelder zur Unterstützung qualifizierter medizinischer Forscher und Forschungsprojekte im ganzen Land, vorwiegend an den Universitäten (extramurales Programm). Shannon wusste dafür mit Erfolg den amerikanischen Kongress zu bewegen, die Jahr für Jahr ansteigenden Budgets zu bewilligen. Es waren goldene Jahre erfolgreicher medizinischer Forschung, es herrschte weitem Begeisterung, Motivation und Spendefreudigkeit. Nach V. A. Harden hatte nicht zuletzt die widerborstige Haltung der Ärzteorganisation *American Medical Association* gegenüber einer allgemeinen Krankenversicherung den Kongress veranlasst, die Volksgesundheit durch Forschung zu heben.

In den zwölf Jahren von Shannons Direktion der NIH erhöhte sich deren Personalbestand von 6300 auf 13 300 und das jährliche Budget von \$ 65 Mio. auf \$ 1300 Mio. Der weit grössere Teil dieser letzteren Summe diente der Unterstützung der landesweiten medizinischen Forschung, und es waren gerade diese *extramural programs*, denen immer grössere Summen zuflossen. Vier Nobelpreise gingen an Forscher innerhalb der NIH, weitere 80 Nobelpreisträger haben von Unterstützungen durch die NIH profitiert.

22 Die Geschichte der wissenschaftlichen Dynastie Marshall-Shannon-Brodie und der Schüler des letzteren wird lebendig geschildert in Robert Kanigel, *Apprentice to Genius. The Making of a Scientific Dynasty* (New York 1986).

Natürlich haben auch zahlreiche andere Forscher und Institutionen zu diesem in seiner Qualität und seinen Ausmassen einzigartigen boom der medizinischen Forschung in den U.S.A. beigetragen, doch standen Shannon und die National Institutes of Health wohl am Anfang und im Zentrum dieser Entwicklung. Spätestens mit ihr begann, was Ackerknecht als «Die USA-Periode in der Medizingeschichte» bezeichnet hat²³. Ihre Vorbildfunktion zog die Jünger der medizinischen Wissenschaft aus Europa und Asien in Scharen an. Viele haben nach ihrer Rückkehr die Situation der medizinischen Forschung in ihren Ländern zu verbessern gesucht, andere sind der besseren Arbeitsbedingungen wegen in Amerika geblieben und haben zum europäischen «brain drain» beigetragen. Dieser wiederum hat in europäischen Ländern zu einer bewussten Wissenschafts- und Forschungspolitik geführt, welche die Situation entscheidend verbessert und im Verlauf der zweiten Hälfte des Jahrhunderts den amerikanischen Forschungsvorsprung teilweise aufgeholt hat.

Das Malaria-Programm und seine Folgen weisen auf Verhaltensweisen und Mechanismen hin, die tief in der westlichen Kultur verwurzelt sind. Die modernen Kriege haben durch ihre Bedrohungssituation und damit verbundene Angst und Handlungsdruck in vielen Fällen die Kreativität und Phantasie beflügelt. Mit dem Amerika aufgezwungenen Eintritt in den Zweiten Weltkrieg haben nicht nur militärische, sondern auch medizinische Strategen ihren Feind erkannt. Diese Strategen setzten auf Forschung, auf Methoden und Konzepte, welche wiederum Organisationsformen, Institutionen und grosse finanzielle Mittel erforderten. Der Erfolg dieser Strategie im Krieg diente zum Aufbau einer erst nationalen, dann globalen Forschungskultur in den Jahrzehnten nach dem Krieg, die sich durch ungeahnte medizinische Erfolge legitimierte. Der Anfang dieser Entwicklung liegt also durchaus im doppelten Kampf gegen die anstürmenden Japaner und gegen die lauernden Plasmodien im Südpazifik.

23 Erwin H. Ackerknecht, «Die USA-Periode in der Medizingeschichte», *Gesnerus* 43 (1986) 191–195.