

Albrecht Vinzens Siegfried Fleckenstein (1917–1992)

„Vater“ der Calciumantagonisten

Ernst Mutschler, Christoph Friedrich

Albrecht Fleckenstein wurde am 3. Mai 1917, also gegen Ende des Ersten Weltkrieges, als Sohn des Staatsbankrates Anton Fleckenstein in Aschaffenburg geboren. Zwanzig Jahre später begann er das Medizinstudium in Würzburg, wo er nach fünf Jahren promovierte, um dann zwei Jahre – bis zum Ende des zweiten Weltkrieges – die Stelle eines Oberarztes am Pharmakologischen Institut zu übernehmen.¹



Die Karriere

Abgesehen von der etwa zweijährigen Kriegsgefangenschaft und der eher seltenen Berufung eines Pharmakologen auf einen Lehrstuhl der Physiologie, verlief die Karriere von Albrecht Fleckenstein außergewöhnlich geradlinig sowie zunehmend erfolgreich. So gelang es ihm schon als Student, in der angesehenen physiologischen Fachzeitschrift *Pflügers Archiv*, eine in der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg durchgeführte Arbeit „*Beitrag zum Mechanismus der Muskelkontraktion und zur Entstehung der Aktionsströme*“ zu veröffentlichen. Auf diese Publikation aufmerksam geworden, schlug der Direktor der Klinik, Erich Grafe (1881–1958), Fleckenstein eine Doktorarbeit mit dem Thema „*Zur Lebenslage der Diabetiker im Krieg*“ vor, die dieser annahm und mit der er 1942 zum Dr. med. promoviert wurde. Als Glücksfall für ihn kann bezeichnet werden, dass es ihm auch während seines Wehrdienstes (1943–1945) am Würzburger Pharmakologischen Institut möglich war, weiter wissenschaftlich zu arbeiten und in renommierten Journalen wie *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* zu publizieren.

Aus der Gefangenschaft zurückgekehrt erhielt er – wiederum ein Glücksfall – eine Oberassistentenstelle am Heidelberger Pharmakologischen Institut bei Fritz Eichholtz

¹ Ein Curriculum vitae befindet sich am Ende des Beitrages

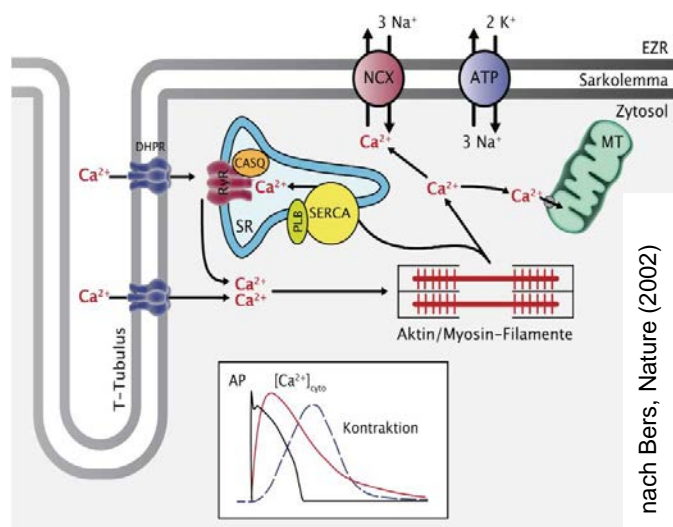
(1889–1967). Hier konnte er sich bereits 1947 unter teilweiseem Rückgriff auf seine Würzburger Untersuchungen mit der Arbeit „*Zum Mechanismus der peripheren Schmerzauslösung*“ habilitieren. Bedeutsam für seine weitere wissenschaftliche Laufbahn war ferner ein einjähriger Aufenthalt (1951–1952) als British Council Exchange Lecturer in Oxford und Sheffield.

Die Forschungsgebiete

Betrachtet man vor diesem Hintergrund die Gesamtheit der Fleckenstein'schen Publikationen in den Jahren 1941 bis 1963, so wird rasch erkennbar, dass er parallel an mehreren Forschungsgebieten gearbeitet hat:

- Wirkungsmechanismus der Skelettmuskelkontraktion (in Fortsetzung seiner Erstpublikation),
- der Schmerzauslösung und -blockade (in Fortsetzung seiner Habilitationsarbeit) sowie
- den dem pharmakologischen Eigenschaften von Sympathomimetika.

Skelettmuskelkontraktion



nach Bers, Nature (2002)

Hinsichtlich der Skelettmuskelkontraktion war Fleckenstein davon überzeugt, dass die Annahme in der Literatur, der Aktionsstrom sei ein Aktivierungsprozess ohne direkte Beziehung zur Kontraktion, ebenso falsch ist wie die Vorstellung einer ATP-Spaltung zwischen den elektrischen Vorgängen und der Kontraktion.

Heute ist geklärt, dass durch ein Aktionspotential Calciumkanäle kurzfristig geöffnet werden und dadurch die Calciumionen-Konzentration im Axon steil ansteigt. Mittels eines komplizierten, Calcium-abhängigen Freisetzungsmechanismus wird nun schlagartig Acetylcholin aus seinen Speichergranula freigesetzt, das nach Diffusion durch den synaptischen Spalt Nicotinrezeptoren erregt und dadurch die Muskelkontraktion auslöst.

Schmerzauslösung

Hinsichtlich der Kenntnisse über die Schmerzauslösung und -blockade hat sich seit den Fleckenstein'schen Arbeiten ebenfalls viel verändert. So gelten seine aus der Elektrophysiologie abgeleiteten Bezeichnungen *Katelektrotonika* für Schmerzstoffe (Schmerz wie durch Anlegen einer Elektrode) und *Anelektrotonika* für Schmerz-hemmende Substanzen (Schmerzblockade durch Anlegen einer Anode) heute zwar als überholt, jedoch sollte darüber nicht vergessen werden, dass die Fleckenstein'schen Untersuchungen zum Grundverständnis des Schmerz-geschehens wichtige Beiträge geliefert haben.

Sympathomimetika

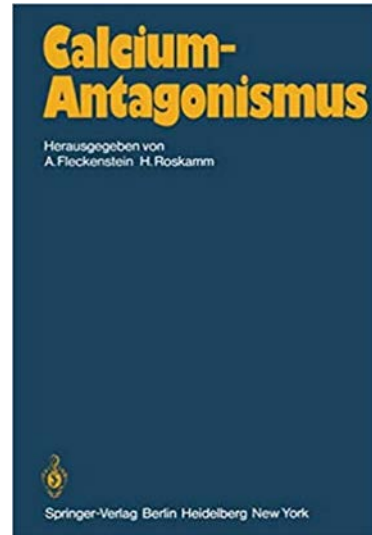
Während eines Forschungsaufenthalt in Oxford hatte Fleckenstein engen Kontakt mit dem bedeutenden Pharmakologen Joshua Harold Burn (1892–1981), der sich vor allem mit dem sympathischen Nervensystem und dessen pharmakologischer Beein-flussung befasste. Zusammen mit Burn publizierte Fleckenstein im *British Journal of Pharmacology and Chemotherapie* eine Arbeit über die Auswirkung einer Dener-vierung auf die Wirkstärke sympathomimetischer Amine. Wieder nach Heidelberg zurückgekehrt setzte er diese Untersuchungen fort und kam dabei zu dem noch heute geltenden Ergebnis, dass bei den Sympathomimetika verschiedene Gruppen unterschieden werden müssen. Allerdings existieren nach heutigem Wissen nicht, wie Fleckenstein annahm, drei, sondern nur zwei (Haupt-)Gruppen von Sympatho-mimetika: Die *direkt wirkenden Sympathomimetika* (Adrenozeptor-Agonisten), die sympathische Rezeptoren (Adrenozeptoren) direkt, d. h. selbst, erregen, und die *indirekten Sympathomimetika*, die Noradrenalin aus den Speichergranula der sympa-thischen *Nervenendigungen* freisetzen und/oder die Wiederaufnahme von Noradre-nalin aus dem synaptischen Spalt in das Axoplasma hemmen.

Der Calcium-Antagonismus

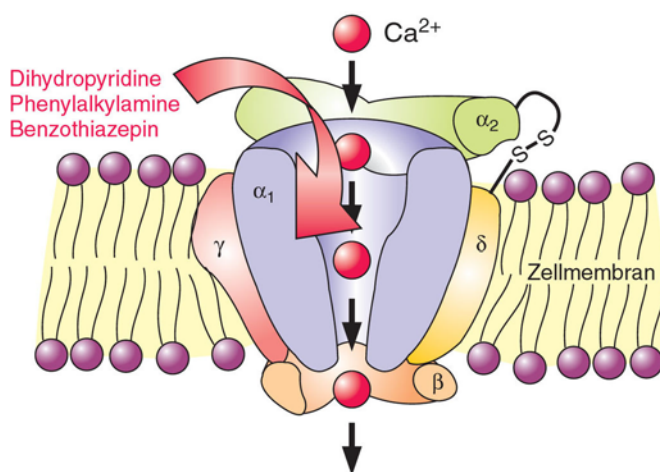
Vergleicht man die bisher beschriebenen Fleckenstein'schen Arbeiten mit denen, die folgten, so kann, ja so wird man zu dem Ergebnis kommen, dass die Publikationen vor denen über die Calcium-Antagonisten ein Präludium, wenngleich ein bedeut-sames Präludium, darstellten. Für Fleckenstein wurde es eine schicksalhafte Begeg-nung, als er sich im Herbst 1963 mit Mitarbeitern der Knoll AG und der Farbwerke Hoechst traf und diese ihn fragten, ob er bereit wäre, den Wirkungsmechanismus

von *Verapamil* (Isoptin®) und den von *Prenylamin* (Segontin®) der Hoechst AG aufzuklären.

Um das Interesse an dieser Forschung zu verstehen, muss man sich vergegenwärtigen, dass zu dieser Zeit zwar bereits entscheidende Fortschritte bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen erreicht waren – erinnert sei an die Einführung des Thiazid-Diuretikums Hydrochlorothiazid und die bevorstehende Vermarktung von Beta-Blockern – dennoch weltweit wegen des außerordentlich großen Marktpotentials intensiv nach weiteren kardiovaskulären Wirkstoffen, vor allem Blutdrucksenkern und herzwirksamen Verbindungen, gesucht wurde. Von *Verapamil* war bekannt, dass es ähnliche Wirkungen wie Beta-Blocker besitzt, sein gesamtes Wirkspektrum sich jedoch deutlich von diesen unterscheidet.



Das zentrale Ergebnis der weiterführenden, intensiven Untersuchungen durch die Fleckenstein'sche Arbeitsgruppe war der Befund, dass sämtliche Effekte von *Verapamil* – und auch die von *Prenylamin* – dadurch erklärt werden können, dass beide Pharmaka die Wirkung von Calciumionen verringern bis vollständig aufheben. Dieser



U. Förstermann et al. Elsevier, München

Wirkmechanismus führte zur Einführung des Begriffes *Calcium-antagonisten*, der schon kurz nach der Publikation eine heftige und teilweise auch polemische Diskussion auslöste. „Ein normaler, geregelter Calciumstoffwechsel ist für den Körper absolut essentiell, er darf nicht angetastet werden“, so lautete eines der Argumente von

Fleckensteins Gegnern. Doch dieser ließ sich nicht beirren, und er wurde in seiner Auffassung bestärkt, als die ihm von der Firma Bayer zur Testung überlassenen

1,4-Dihydropyridine, z. B. Nifedipin (Adalat®), sich als eine weitere potente Gruppe von Calciumantagonisten erwiesen.

In der Diskussion über den Begriff „Calciumantagonist“, der durch „Calciumkanalblocker“ ersetzt werden müsste, argumentierte Fleckenstein recht selbstsicher: „Der Begriff ‘Calciumantagonist’ ist besser, weil ich ihn geprägt habe.“

Schlussendlich wurde neben dem Fleckenstein’schen Arbeitskreis von mehreren Arbeitsgruppen nachgewiesen, dass Calciumantagonisten den Einstrom von Calciumionen durch einen Calciumkanal, den L-Typ-Calciumkanal, blockieren und dadurch die intrazelluläre Calcium-Konzentration erniedrigen. Dementsprechend setzte sich der Begriff Calciumkanalblocker vermehrt durch. Innerhalb kurzer Zeit erlangten sie als Antihypertonika, Koronartherapeutika sowie teilweise auch als Antiarrhythmika (Verapamil, Gallopamil und Diltiazem) große therapeutische Bedeutung. Ihr Entdecker Albrecht Fleckenstein gilt zu Recht als ihr „Vater“.

Der Hochschullehrer

Der „Vater“ war nicht nur ein herausragender Forscher, sondern zugleich ein seine Studenten (und sonstigen Hörer) begeisternder Hochschullehrer. Lud man ihn zu einem Vortrag ein, so war der Erfolg sicher, sofern man einkalkuliert hatte, dass er anstatt 45 Minuten weit über eine Stunde reden würde. Und er war ein Kämpfer, ein Kämpfer vor allem mit dem Wort, daneben aber auch physisch, wenn er, wie z. B. bei den Studentenunruhen 1968, der Überzeugung war, es müsse denn auch einmal die Faust bei einer Auseinandersetzung sein: „Schließlich bin ich im Krieg bei den Luftlandtruppen im Nahkampf ausgebildet worden.“ So verwundert es nicht, wenn er häufig als Franz Josef Strauss der Physiologen/Pharmakologen bezeichnet wurde. Auch für seine wissenschaftlichen Mitarbeiter war er ein guter Lehrer: Neben Hermann Antoni (Frankfurt/Main, später Freiburg) wurden drei weitere Schüler auf Lehrstühle berufen, nämlich Eckehard Gerlach (Aachen, später München), Raimund Kaufmann (Düsseldorf) und Helmut Tritthart (Graz).

Die Ehrungen

Die wegweisenden und bahnbrechenden Ergebnisse der Fleckenstein’schen Arbeiten wurden weltweit anerkannt und gewürdigt. Ehrendoktorwürden erhielt er von

der LMU München, der Universität Heidelberg, der Rijksuniversiteit Limburg (NL), der Universidad Nacional de La Plata (AR) und der Universität Basel.

Etwa zeitgleich – also ebenfalls in den 1980er Jahren – erhielt Fleckenstein Auszeichnungen mehrerer Fachgesellschaften: Dazu gehört der Paul Morawitz Preis der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Franz Gross Preis der Deutschen Hochdruckliga, der Ernst Jung Preis der Stiftung für Wissenschaft und Forschung, die Schmiedeberg Plakette der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, die Universitätsmedaille der Universität Freiburg, der ASPET Award der American Society for Pharmacology and Therapeutics, der Karl Heinz Beckurts Preis und schließlich die höchste Auszeichnung der DGK, die Carl-Ludwig Gedenkmünze.



Prof. A. Fleckenstein (r); Wissenschaftsminister H. Engler

Fleckenstein war zudem Ehrenmitglied der Deutschen Physiologischen Gesellschaft und der Ägyptischen Kardiologischen Gesellschaft.

Ein Jahr vor seinem Tode überreichte das World Cultural Council Prof. Albrecht Fleckenstein den Albert Einstein World Award of Science.

Es überrascht nicht, daß Fleckenstein auf Grund seiner großen Verdienste zum Anlass seiner Emeritierung der Verdienstorden der Bundesrepublik Deutschland verliehen wurde.

Die Familie

Seine zweite Gattin, Frau Professor Dr. med. Gisa Fleckenstein-Grün, war ihm insbesondere in seinen späteren Schaffensjahren eine kompetente, wertvolle Partnerin. Von seinen sechs Kindern aus zwei Ehen – zwei Söhne, vier Töchter, alle mit Hochschulabschluss – erlangte vor allem der Virologe Professor Dr. med. Bernhard Fleckenstein hohe nationale und internationale Reputation.

Auf dem Friedhof von St. Ulrich, einem ehemaligen Priorat von Cluny in der Nähe von Freiburg, hat der Vater der Calciumantagonisten, Albrecht Fleckenstein, 1992 seine letzte Ruhe gefunden.

Quellen und Literatur

- L. J. Acierno, L. T. Worrel: Albrecht Fleckenstein: Father of Calcium Antagonism. Clin. Cardiol. 27: 710–711 (2004)
- A. Fleckenstein: Beitrag zum Mechanismus der Muskelkontraktion und zur Entstehung der Aktionsströme. Pflügers Arch. 246: 411–427 (1942)
- A. Fleckenstein: Beitrag zum Mechanismus der experimentellen serösen Entzündung durch Allylformiat. Naunyn Schmiedeb. Arch. experim. Pathol. Pharmacol. 203: 151–170 (1944)
- A. Fleckenstein: Über den Wirkungsmechanismus peripher schmerzerzeugender sowie lokalanästhetischer Stoffe. Acta neurovegetat. 7: 94–105 (1953)
- A. Fleckenstein / H. J. Kammermeier / H. J. Döring et al.: Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatoren mit gleichzeitig Sauerstoff-einsparenden Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril. Zeitschr. Kreislaufforsch. 56: 716–744 und 839–858 (1967)
- M. Kohlhardt / B. Bauer / A. Fleckenstein et al.: Differentiation of the transmembrane Na and Ca channels by the use of specific inhibitors. Pflügers Arch. 335: 309–322 (1972)
- A. Fleckenstein: History of calcium antagonists. Circul. Res. 52 (Suppl.): 1–16 (1983)
- E. Mutschler, Ch. Friedrich: Albrecht Fleckenstein, in: Leuchttürme 206–210, HIRZEL, Stuttgart (2020)

Curriculum vitae

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Albrecht Vinzens Siegfried Fleckenstein

- am 3. Mai 1917 geboren; Vater: Staatsbankrat Anton Fleckensein, Aschaffenburg
- 1937–1942 Studium der Medizin in Würzburg und während eines klinischen Semesters in Wien
- 1942 Promotion zum Dr. med. in Würzburg
- 1943–1945 Oberarzt am Pharmakol. Institut, Würzburg
- 1945–1947 belgische Kriegsgefangenschaft, verkürzt auf Intervention des Baseler Physiologen Fritz Verzàr (1886–1979)
- 1947–1956 Oberassistent am Pharmakol. Institut der Universität Heidelberg bei Fritz Eichholtz (1889–1967)
- 1947 Habilitation für Pharmakologie und Toxikologie in Heidelberg
- 1951–1952 British Council Exchange Lecturer am Pharmakol. Institut der Universität Oxford und am Biochem. Institut der Universität Sheffield
- 1956 Berufung auf den Lehrstuhl für Physiologie der Univ. Freiburg
- 1959–1962 Präsident der Deutschen Physiologischen Gesellschaft
- 1961–1962 Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg
- 1985 Emeritierung
- am 4. April 1992 verstorben, St. Ulrich bei Freiburg im Breisgau