

Jürgen Wienands

## **Nachruf auf Norbert Hilschmann**

8. Februar 1931 – 3. Dezember 2012

Wie ist es in einer sich ständig wandelnden Welt, deren konkrete Veränderungen niemand auch nur erahnen kann, möglich, auf alle Herausforderungen der nahen und fernen Zukunft eine maßgeschneiderte Verhaltensregel vorrätig zu halten? Anders ausgedrückt; existiert ein Repertoire von Lösungen zu Problemen, die noch vollkommen unbekannt sind? Wie soll man sich vernünftigerweise auf Fragen vorbereiten, zu Themen, die man noch gar nicht kennt bzw. die eventuell noch nicht einmal existieren. Die Antworten sollen darüber hinaus aber so präzise sein, dass sie beim Fragesteller alle Unklarheiten erschöpfend auflösen. Gibt es dies in der Realität überhaupt oder ist dieses Konzept – obgleich äußerst attraktiv - doch eher eine kurzweilige akademische Spielerei, die letztlich zu viele Konjunktive enthält?

Für Norbert Hilschmann, der am 3. Dezember 2012 in Göttingen verstorben ist, war dies genau die Realität, die ihn über viele Jahre seines erfolgreichen Lebens umgetrieben hat. Dies verrät eine seiner Schriften aus dem Jahre 1983 mit dem Titel: „Die Immunität – eine vorprogrammierte Reaktion auf das Unerwartete“. Der Titel lässt auch erahnen, dass wohl in der Tat im Immunsystem das scheinbar Unmögliche Wirklichkeit wird, dass also zu jedem Zeitpunkt ein Repertoire von Abwehrwaffen vorrätig gehalten wird, gegen Pathogene, die sich eventuell erst in der Zukunft entwickeln werden. Diese Abwehrwaffen sind im Blutserum vorhandene, also lösliche Eiweißmoleküle - oder Proteine -, die als Antikörper bezeichnet werden. Dass Antikörper gegen jegliche Strukturen aus der belebten wie unbelebten Natur gebildet werden können, wusste man seit den frühen 1920er Jahren, als Karl Landsteiner in Wien neue chemische Substanzen synthetisierte und zeigte, dass Kaninchen gegen diese bislang in der Natur nicht vorkommenden Stoffe sofort Antikörper zu deren Neutralisation im Körper bilden konnten. So beeindruckend dies schon in den 20er Jahren war, so sehr stürzte dieser Befund rund 30 Jahre später die Biochemie und die Genetik in ein Dilemma, das den akademischen Lebensweg von Norbert Hilschmann ganz zentral kreuzen sollte.

Norbert Hilschmann war, so würde man heute sagen, Immunbiochemiker, und zwar ganz ohne Zweifel einer der Besten. Letzteres erlaube ich mir beurteilen zu können, da die Biochemie des Immunsystems mein direktes Fachgebiet ist. Sein Interesse für das menschliche Immunsystem und wie es auf unerwartete Attacken aus dem schier unerschöpflichen Universum der Krankheitserreger samt seiner toxischen Produkte reagiert, hat sicherlich mehrere biografische Quellen.

In Nürnberg am 8. Februar 1931 geboren, studierte Norbert Hilschmann Humanmedizin zunächst an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen/Nürnberg und dann an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dort promovierte er 1957 beim Chemie-Nobelpreisträger Professor Heinrich Otto Wieland, der berühmt war und ist für seine Arbeiten über die Struktur von Steroiden und Alkaloiden, die auch

pharmakologisch einsetzbar waren. Also schon hier eine vielleicht nicht zufällige frühe Verknüpfung für das Interesse von physiologischen Prozessen in der Medizin und strukturellen Aspekten einzelner Moleküle, die die physiologischen Reaktionen steuern und damit erklärbar machen können.

Nachdem Norbert Hilschmann seine klinischen Zeiten zur Erlangung der Approbation abgeleistet hatte, ging er als Stipendiat von 1959–1962 an das Max-Planck-Institut für Biochemie, in die Abteilung von Prof. Adolf Butenandt, der im Jahre 1939 mit dem Chemie-Nobelpreis für seine Arbeiten zur Identifizierung und erstmaliger Reindarstellung von Sexualhormonen ausgezeichnet war. Gegen Ende der fünfziger Jahre wagte sich die Biochemie schon an die Strukturaufklärung von Molekülen, die weit größer waren als Hormone, nämlich Proteine. Und so arbeitete auch Norbert Hilschmann unter direkter Anleitung des Butenandt-Schülers und späteren Direktors des Max-Planck-Instituts für Biochemie, Prof. Gerhard Braunitzer, an der Strukturaufklärung des roten Blutfarbstoffes, dem Hämoglobin. Also erneut: Aufklärung von biologischen Strukturen, die zentrale Prozesse des menschlichen Lebens steuern. Aber mehr noch; Butenandt hatte bei seinen Arbeiten über Sexualhormone bei Insekten einen Lehrsatz über den wohl zentralsten aller biologischen Prozesse überhaupt aufgestellt, nämlich zur Vererbung. In zwei Arbeiten aus dem Jahr 1940 hatte Butenandt die These aufgestellt, dass jeweils 1 Gen (also eine einzelne Erbinformation) für jeweils 1 Protein innerhalb einer enzymatischen Reaktionskette kodiert; dies ist als die Ein-Gen-/Ein-Enzym-Theorie in die Historie eingegangen (Anmerkung: ein Enzym ist ein Protein, das einen oder mehrere Schritte in einer Stoffwechsellkaskade katalysiert).

Dass ein enzymatisch aktives Protein, aber auch Strukturproteine von jeweils einzelnen Genen kodiert werden, wurde danach und insbesondere in den 60er Jahren bestätigt. Aber wie kam es, dass dies für den Struktur-Biochemiker Norbert Hilschmann (der ja kein Genetiker war) noch von Bedeutung, und zwar von großer Bedeutung, werden sollte? In den Jahren von 1962 bis 1965 ging Norbert Hilschmann an das Rockefeller Institut nach New York und versuchte dort mit Dr. Lyman C. Craig die Struktur von sogenannten Bence-Jones-Proteinen aufzuklären. Bence-Jones-Proteine waren Mitte der 50er Jahre als Eiweiße identifiziert worden, die von einem aggressiven menschlichen Tumor, dem Multiplen Myelom, produziert, und in sehr großen Mengen sekretiert werden. Dies führt dazu, dass sie sich in der Niere ablagern und deren Funktion progredient verschlechtern; ein wesentlicher Teil des Krankheitsbildes des Multiplen Myeloms. Den zellulären Ursprung des Multiplen Myeloms kannte man nicht, aber die Bence-Jones-Proteine standen aufgrund klassischer biochemischer Experimente im Verdacht, Teile von Antikörpern zu sein, also jenen Proteinen, denen man so lange schon auf der Spur war und die fast mythische Eigenschaft besaßen, eine nahezu unendliche Zahl von Fremdkörpern, oder ganz allgemein ausgedrückt, von Antigenen erkennen zu können.

Durch den Plan, die Struktur der Bence-Jones-Proteine aufzuklären zu wollen, schrieb sich ein drittes Mal bei Norbert Hilschmann die enge Verknüpfung zwischen

zentralen physiologischen Prozessen und einzelnen Molekülen, die an diesen Prozessen beteiligt sind, fort. Darüber hinaus betrat Norbert Hilschmann ein heiß umkämpftes wissenschaftliches Minenfeld, nämlich zu dem oben genannten Dilemma, einer genetischen Kodierung von Antikörperproteinen. Denn der Befund Landsteiners zur unbegrenzten Bindekapazität von Antikörpern, verbunden mit der Butenandt'schen Ein-Gen-/Ein-Protein-Theorie, warf eine ganz offensichtliche, fast ketzerische Frage auf; wie kann das Immunsystem ein Repertoire von Genen für unbegrenzte Antikörperspezifitäten vorhalten? Wenn jedes Gen eine Art von Antikörpern kodiert, müssten nach der Ein-Gen-/Ein-Enzym-Theorie seines eigenen Lehrmeisters unendlich viele Gene existieren, was sich natürlich a priori ausschließt. Führende Biochemiker ihrer Zeit wussten eine Lösung und schrieben die universellen Bindefähigkeiten dem Antikörpermolekül selbst zu, nämlich, dass es nur ein Gen für einen Master-Antikörper gibt, der gewissermaßen als Rohfassung oder Templat fungiert und sich erst nach dem Aufeinandertreffen von Antikörper und Antigen zu seiner endgültigen Struktur formiert; sich gewissermaßen wie ein Negativ seinem Antigen anpasst. Der Vorschlag war elegant, denn er löste das Problem auf recht einfache Weise. Er stimmte aber nicht, denn die Plastizität von Proteinen ist sehr eingeschränkt und in der Regel eben doch in der genetisch festgelegten Abfolge seiner einzelnen Bausteine, den Aminosäuren, festgelegt. Dies war übrigens nur eine Theorie des Enigmas zur Antikörper-Vielfalt.

Es gab in der Folge viele experimentelle Ansätze aus verschiedenen Fachdisziplinen, den biologischen Knoten zu entwirren. Für den Biochemiker Norbert Hilschmann stellte sich dabei das Problem, Antikörper in ausreichend großen Mengen zu erhalten, so dass er die bei Braunitzer gelernte Methode zur Entschlüsselung seiner Aminosäure-Sequenz anwenden konnte; also zu klären, wie genau die exakte Reihenfolge der Proteinbausteine bei Antikörpern aussieht. Es war daher ein genialer Einfall, die Bence-Jones-Proteine als Versuchsobjekt zu nehmen, die noch während der New Yorker Zeit von Norbert Hilschmann zweifelsfrei als die kleinen Komponenten der Antikörpermoleküle, die sogenannte leichte Peptidkette, identifiziert wurden. Auch lagen konkrete Hinweise vor, dass die leichte Kette zur Antigenbindung entscheidend beiträgt. Der Versuch gelang. Die exakte und nahezu vollständige Abfolge der Aminosäurebestandteile eines Bence-Jones-Proteins wurde entschlüsselt.

Aber was konnte man mit diesen Daten anfangen? Und wie konnten sie zum Verständnis der Funktionsweise von Antikörpern und/oder deren Speicherung im Erbgut beitragen? Denn zunächst ist eine Proteinsequenz lediglich eine scheinbar willkürliche Abfolge von Buchstaben ohne Leerzeichen, Punkt oder Komma. Die darunterliegende Sprache kennt man nicht und so kann man keine Worte bilden und der Sinn bleibt nach wie vor verborgen. Norbert Hilschmann kam dem Rätsel aber sehr nahe, indem er sich mit der erhaltenen Sequenz eines Bence-Jones-Proteins nicht zufrieden gab und aus einem anderen Myelom-Patienten ein zweites Bence-Jones-Protein sequenzierte und die beiden miteinander verglich. Hier lüftete sich der Schleier und es ergab sich eine Regelmäßigkeit. Nämlich, Antikörper-Ketten sind aus zwei unter-

schiedlichen Proteinanteilen aufgebaut; einem vorderen variablen (V-) Teil und einem konstanten hinteren (C-) Teil. Der V-Teil ist einmalig für einen gegebenen Antikörper mit bestimmter Spezifität für ein bestimmtes Antigen; während der hintere C-Teil für alle Antikörper einer bestimmten Antikörper-Sorte nahezu gleich ist. Die Folgerung Hilschmanns; offenbar baut die Natur auf einem fixen Gerüst auf, das für alle Antikörper charakteristisch ist und tauscht nur den vorderen Teil, gewissermaßen das Präfix aus, um eine neue Antikörper-Spezies zu generieren. Ein Vergleich mag dies verdeutlichen; Obstgehölze zählen zu den Bäumen, aber ein Präfix kennzeichnet die Spezies, die sehr unterschiedlich sein kann, wie Apfelbaum, Birnbaum oder Kirschbaum.

Norbert Hilschmann und Lyman C. Craig hatten also ein fundamentales Prinzip im Immunsystem entschlüsselt. Noch bevor die Daten in Fachzeitschriften publiziert und der wissenschaftlichen Community allgemein zugänglich gemacht wurden, stellte Norbert Hilschmann die Befunde auf einer prominenten Fachkonferenz (antibody workshop, Melvin Cohn, Warner Springs) in San Francisco im Jahre 1965 vor. Schon während der Konferenz wurde die Entdeckung turbulent diskutiert. Nicht nur widerlegte sie die o. g. Theorie zur Existenz eines einzelnen Master-Antikörpers. Sie legte den Grundstein für ein tiefgreifendes Verständnis des Immunsystems. Wesentlich für den wissenschaftlichen Erfolg waren seine Lehrmeister und das kreative, intellektuelle Umfeld, in dem Hilschmann arbeitete. Er selbst schreibt dazu Jahre später in einem Briefwechsel mit Kollegen: „ohne Butenandt kein Braunitzer und ohne Braunitzer kein Hilschmann“. Butenandt stellte dann auch die Verbindung zum Rockefeller Institut her, wo Norbert Hilschmann sich den Bence-Jones-Proteinen zuwandte. Dazu schreibt Norbert Hilschmann später: „natürlich konnte diese Arbeit nur begonnen werden, weil ich bei Craig und Henry Kunkel im Rockefeller Institut ein ähnlich geistiges Klima vorfand, wie ich es von München her gewohnt war“.

Im Jahre 1965 kehrte Norbert Hilschmann als eigenständiger Arbeitsgruppenleiter nach Deutschland an das Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin zurück. Mit seinen Arbeiten habilitierte er sich 1969 an der Medizinischen Fakultät für das Fach 'Physiologische Chemie' und wurde 1971 zum MPG-Mitglied und Direktor der Abteilung 'Immunchemie' ernannt. 1974 wurde Norbert Hilschmann außerplanmäßiger Professor an der Georgia Augusta. Die Strukturbiologie der Antikörper blieb zunächst im Zentrum seines wissenschaftlichen Wirkens. In Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Arbeitsgruppen konnten Röntgenstrukturanalysen kompletter Antikörper-Moleküle aus verschiedenen Klassen aufgeklärt werden. Zahlreichen Doktoranden, die selbst ins Professorenamt berufen wurden, war er ein begeisterter Lehrer. Erst 1978 gelang es einem Forscherteam am Baseler Institut für Immunologie, die genetische Grundlage der Antikörper-Vielfalt in den V-Teilen zu dekodieren. Jede Antikörper-produzierende Zelle baut im Laufe ihrer Entwicklung aus einem großen Satz von vorhandenen Einzelsegmenten ihre Antikörper-Gene ganz individuell zusammen. Das Prinzip entspricht einem überdimensionierten genetischen Lego-Baukasten, der aufgrund seiner großen Kombinationsvielfalt nahezu jede gewünschte Antikörper-Spezifität generieren kann. Dieser Prozess der Neuordnung

von Gensegmenten in Körperzellen wird als „Somatische Rekombination“ bezeichnet und ist bislang nur für Zellen des adaptiven Immunsystems beschrieben worden. Die Hilschmann'schen Befunde der 1960er Jahre hatten die Suche nach diesen Genen bzw. Gensegmenten entscheidend erleichtert.

Mit Beginn der 1980er Jahre studierte Norbert Hilschmann dann eine neue Klasse von Immunproteinen, die sogenannten Transplantationsantigene, die, wie der Name erahnen lässt, entdeckt wurden, weil sie von entscheidender Bedeutung bei der immunologischen Abstoßung transplantiert Organe oder Gewebe sind. Auch hier konnte die Arbeitsgruppe von Norbert Hilschmann entscheidende Beiträge zur Struktur und der immunologischen Funktionsweise dieser Moleküle leisten. Das internationale Publikationsverzeichnis biomedizinischer Originalarbeiten listet Norbert Hilschmann 141 Mal als Autor. Diese Erfolge brachten Norbert Hilschmann viele bedeutende Preise und Ehrungen ein. Im Jahre 1971 erhielt er den Feldberg-Preis und 1974 wurde Norbert Hilschmann mit einer der höchsten Deutschen Ehrungen ausgezeichnet, dem Robert-Koch-Preis. Die Deutsche Akademie der Naturforscher, Leopoldina, wählte Norbert Hilschmann zum Mitglied und ehrte ihn mit der Verleihung des Carus-Preises im Jahre 1975. Mitglied in unserer Akademie wurde Norbert Hilschmann im Jahre 1984.

Die Pionierarbeiten von Norbert Hilschmann werden auch heute noch diskutiert. Am Anfang blieb es dabei vielleicht nicht aus, dass teilweise versucht wurde, die Erfolge von Norbert Hilschmann zu relativieren. So etwas ist aber dann immer ein ganz untrügerisches Zeichen dafür, dass Großes geleistet wurde. Und Norbert Hilschmann war aufgrund seiner Vitae auch mit dieser Realität vertraut; denn auch die Butenandt'sche Ein-Gen-/Ein-Enzym-These war durch amerikanische Gruppen mit eigenen Ergebnissen vermischt und damit in Teilen vereinnahmt worden. Dies stärkte aber den Gerechtigkeitssinn von Norbert Hilschmann und er hat in sehr offener, direkter Art und Weise über diese Dinge berichtet und vieles klarstellen können. Ein nicht ganz leichter Erfolg und von ganz anderer Art, als der oben Berichtete zum Wesen der Antikörper, aber ein Erfolg, der für Norbert Hilschmann sicherlich ganz wichtig war und der deswegen auch hier Erwähnung finden sollte.

Norbert Hilschmann war überhaupt ein kritischer Zeitgeist, der – so berichten gute Bekannte immer wieder – eine hohe Allgemeinbildung, insbesondere in Geschichte, besaß. So passte es auch bestens, dass die Deutsche Forschungsgemeinschaft Norbert Hilschmann gerne als fachfernen Berichterstatter für SFB-Begutachtungen auswählte. Man könnte den Eindruck gewinnen, alle diese Engagements hätten Norbert Hilschmann vollständig absorbiert. War da überhaupt noch Platz für Schöngeistiges? Ganz offensichtlich; denn Norbert Hilschmann war passionierter Segler auf dem Steinhuder Meer und er war – wie mir persönlich berichtet wurde – ein sehr eleganter und bei den Damen geschätzter Tänzer. Bei den jährlichen Silvesterfeiern mit den Familien von Prof. Kurt Jungermann und Prof. Otto Götze legte Norbert Hilschmann Wert darauf, dass ein feierlicher Rahmen, inklusive des Smokings als Abendrobe der Herren, gewahrt wurde. In der Ausgestaltung des eigenen Hauses

und seines Gartens war Norbert Hilschmann sehr aktiv und hat ständig neue Ideen verwirklicht. Das wussten seine Frau und Kinder zu berichten. Auch das leibliche Wohl war ihm wichtig und hier besonders bayerische Gerichte, wie die klassische Weißwurst.

Es bleibt also ein Bild, das Norbert Hilschmann als brillanten Denker und Experimentator beschreibt, dem die Immunologie viel zu verdanken hat, der aber auch über die Grenzen seines direkten Fachgebietes hinaus hohes Ansehen genoss und sogar den entspannenden Dingen des Lebens gegenüber durchaus affin gegenüberstand.