

Grünes Licht für Biologen

Der Chemienobelpreis ging an Osamu Shimomura, Martin Chalfie und Roger Y. Tsien für die Entdeckung und Weiterentwicklung des grün fluoreszierenden Proteins GFP, das inzwischen zu den Standardwerkzeugen der Molekular- und Zellbiologen gehört.



Osamu Shimomura (links) hat das grün fluoreszierende Protein (GFP) der Qualle *Aequoria victoria* isoliert, **Martin Chalfie** (Mitte) es erstmals zum Nachweis aktiver Gene benutzt und **Roger Y. Tsien** (rechts) seine Struktur bestimmt sowie die Farbpalette entscheidend erweitert.

Von Michael Groß

Das grüne Leuchten der Qualle *Aequorea victoria* ist schon seit über einem halben Jahrhundert bekannt. In der wissenschaftlichen Literatur wurde es erstmals 1955 erwähnt. Als Osamu Shimomura, der dienstälteste Forscher unter den Preisträgern, 1960 an die Princeton University (New Jersey) kam, machte er sich auf die Suche nach dem molekularen Hintergrund des Phänomens. An der Universität in Nagoya (Japan) hatte er bereits Erfahrung in der Biolumineszenzforschung gesammelt. Und so gelang es ihm rasch, mit den gängigen Methoden zur schrittweisen Anreicherung von Proteinen eine leuchtende Substanz zu isolieren und zu charakterisieren. Er taufte sie nach dem Namen der Qualle Aequorin.

Wirklich zufrieden konnte Shimomura mit dem Ergebnis dennoch nicht sein; denn schon der Augenschein demonstrierte – ebenso wie natürlich die spektroskopische Untersuchung – einen Schönheitsfehler: Das Molekül strahlte blau, nicht grün. Der Fund erwies sich zwar als durchaus nützlich, weil Aequorin nur in Gegenwart von Kalziumionen aufleuchtet und deshalb als Indikator für diesen biologisch wichtigen Botenstoff dienen kann. Aber das eigentliche Ziel, die Quelle des

grünen Lichts aufzuspüren, hatte Shimomura verfehlt.

Und so setzten der Forscher und seine Mitarbeiter die Suche fort. Im Jahr 1962 isolierten sie schließlich einen zweiten Kandidaten: ein Protein, das nun wirklich intensives grünes Fluoreszenzlicht aussandte und deshalb schlicht den Namen GFP erhielt. Es enttäuschte die Erwartung der Forscher allerdings insofern, als es im Unterschied etwa zur Luciferase der Glühwürmchen die Energie für das

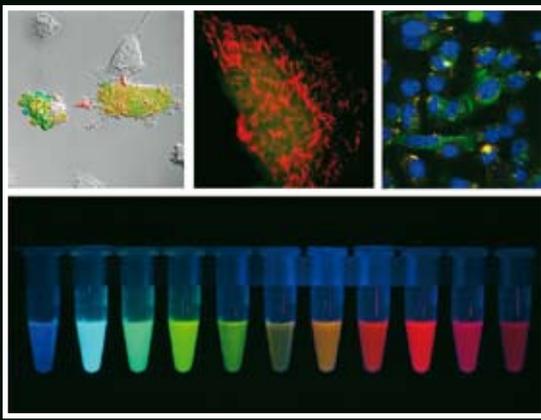
Leuchten nicht aus einer chemischen Reaktion bezieht. Vielmehr muss es mit blauem oder ultraviolettem Licht angeregt werden.

Das brachte Shimomura auf eine Idee: Die blaue Anregung zu liefern, könnte genau die Aufgabe des Aequorins in der Qualle sein. Mit weiteren biophysikalischen und vor allem spektroskopischen Untersuchungen gelang es dem Team des Laureaten, diese Vermutung zu bestätigen: Die Wellenlänge, bei der das Aequorin am stärksten strahlt, fällt praktisch mit derjenigen zusammen, die das GFP am effizientesten absorbiert und in grünes Licht umwandelt.

Nun ist es für die praktische Nutzung eines Proteins von Vorteil, auch das zugehörige Gen zu kennen. Dieser Aufgabe widmete sich Douglas C. Prasher gut ein Jahrzehnt später, als es dafür die nötigen Methoden gab. Geduldig identifizierte und entzifferte er 1985 zunächst das Aequorin- und 1992 dann auch das GFP-Gen. Um die Einladung nach Stockholm hat er sich allerdings mit einer fatalen Fehleinschätzung gebracht. Das Gen würde, so seine Annahme, ei-



Das grün fluoreszierende Protein der Qualle *Aequorea victoria* (links) ist ein Zylinder (rechts), in dessen Zentrum das Chromophor (farbgebende Strukturelement) thront wie der Leuchtfaden in einer Glühbirne. Die Zylinderwände werden von Aminosäuren gebildet, die sich zu so genannten Beta-Faltblättern (Pfeile) aneinandergelagert haben.



Roger Y. Tsien hat entscheidend dazu beigetragen, dass die GFP-Farbpalette heute, wie in den Reagenzgläsern unten gezeigt, den gesamten Regenbogen überspannt. Dadurch lässt sich in Geweben die Aktivierung verschiedener Gene gleichzeitig verfolgen – oben drei Beispiele.

nen anderen Organismus als die Qualle wohl kaum fluoreszieren lassen, weil dafür zusätzliche Faktoren nötig seien, über die nur *A. victoria* verfüge.

Nachdem Prasher sein Resultat einschließlich der pessimistischen Prognose veröffentlicht hatte, gab er das Projekt auf, reichte aber seine Materialien an Martin Chalfie von der Columbia University in New York weiter. Der ließ sich nicht beirren und schleuste das Gen kurzerhand in das Erbgut des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* ein. Diesen Nematoden, einen der beliebtesten Modellorganismen unter Biologen, hatte er vorher schon erforscht – als Postdoc bei Sydney Brenner in Cambridge (England), der für seine Untersuchungen zur Entwicklungsbiologie von *C. elegans* 2002 den Medizinnobelpreis erhielt.

Chalfie interessierte sich für die Frage, in welchen Zellen des Wurms das Gerüstprotein Beta-Tubulin hergestellt wird. Also baute er das GFP-Gen so ein, dass es denselben Regulatoren unterworfen war wie die Bauanleitung für den Eiweißstoff, aus dem die röhrenförmigen Mikrotubuli bestehen. Wie erhofft, er-

schien die grüne Fluoreszenz selektiv an wenigen Stellen – nämlich in genau sechs Nervenzellen, die als Berührungssensoren dienen und deshalb große Mengen des Beta-Tubulins benötigen.

Es steht zu vermuten, dass dies die erste mit dem Nobelpreis gekrönte Arbeit ist, die ursprünglich (1993) in der »Wormbreeder's Gazette«, also im »Wurmzüchterblatt«, veröffentlicht wurde. Immerhin erschien die nächste, umfassendere Darstellung, die auch über die erfolgreiche Einschleusung des Gens in Bakterien berichtete, im folgenden Jahr in angemessenerem Rahmen: als Titelgeschichte der renommierten Zeitschrift »Science«.

Ein Leuchten geht um die Welt

Danach breitet sich das grüne Leuchten wie eine Epidemie in den molekular- und zellbiologischen Labors rund um die Welt aus (Spektrum der Wissenschaft 5/1995, S. 30). Chalfies Wurmversuch hatte schon klargemacht, für welche vielfältigen Zwecke sich das Quallenprotein eignet. Man braucht es nur mit dem interessierenden Gen zu koppeln, und schon erhält man einen leuchtenden Nachweis darüber, wann und wo dieses Gen aktiv ist. Benötigt wird dazu lediglich eine UV-Lampe, die sowieso in jedem molekularbiologischen Labor steht.

Doch auch das nützlichste Werkzeug lässt sich noch verbessern und abwandeln. Hierin liegt das Verdienst des dritten Preisträgers, Roger Y. Tsien. Wie er mit seiner Arbeitsgruppe an der University of California in San Diego herausfand, ist Sauerstoff nötig, bevor das GFP nach seiner Synthese erstmals aufleuchtet; später funktioniert die Fluoreszenz auch ohne das Gas. Damit war für den Forscher klar: Dem zunächst gebildeten Protein fehlt noch das Chromophor; dieser für die Fluoreszenz verantwortliche, speziell geformte Molekülteil entsteht erst nachträglich unter Mitwirkung von Sauerstoff. Dabei schließt sich ein Ab-

schnitt der normalerweise linearen Aminosäurekette unter Dehydrierung und Abspaltung eines Wassermoleküls zu einem Ring, dessen Prototyp Chemiker als Imidazolone bezeichnen.

Tsien vermutete weiterhin, dass sich die Wellenlänge der Fluoreszenz durch gezielten Austausch einzelner Aminosäuren beeinflussen lässt. Tatsächlich produzierte sein Labor schon bald GFP-Varianten in vielen verschiedenen Farben. Dadurch können Molekularbiologen nun die Aktivität mehrerer Gene gleichzeitig im Lichtmikroskop verfolgen.

Das besonders begehrte Rot, das wegen seiner großen Wellenlänge biologisches Gewebe am besten durchdringt, ließ sich zunächst allerdings nicht erzeugen. Auch für dieses Problem fand Tsien's Gruppe jedoch eine Lösung, indem sie ein rot fluoreszierendes Protein aus Korallen namens DsRed stark vereinfachte. Außerdem trug das Team zur Aufklärung der Molekülstruktur des GFP bei (Spektrum der Wissenschaft 11/1997, S. 16). Das Protein erwies sich als hochgradig symmetrischer Zylinder, in dessen Zentrum das Chromophor thront wie der Leuchtfaden in einer Glühbirne.

Die Geschichte des GFP illustriert exemplarisch, wie aus einer von purer Neugier getriebenen Entdeckung durch gezielte Weiterentwicklung eine bahnbrechende Neuerung hervorgehen kann, die eine ganze Disziplin befruchtet. Das Quallenprotein nutzt freilich nicht nur der biologischen Grundlagenforschung, sondern hat auch wichtige medizinische Anwendungen. So dürfte es zu einem tieferen Verständnis des Tumorstadiums und der Entstehung des Alzheimer-syndroms beitragen.

Selbst in der Umweltüberwachung lässt es sich einsetzen. So kann es zum Nachweis von Arsen in Brunnen in Südostasien dienen, wo das Grundwasser oft mit dem Gift belastet ist. Außerdem haben Wissenschaftler Organismen erzeugt, die in Gegenwart des Explosivstoffs TNT oder von Schwermetallen wie Kadmium oder Zink grün fluoreszieren. Selbst im Dunkeln leuchtende Spielzeuge enthalten neuerdings das Quallenprotein. Den Grundstein zu dieser Erfolgsgeschichte haben die drei Laureaten mit ihrer geduldrigen, systematischen Arbeit gelegt.

Michael Groß ist promovierter Biochemiker und arbeitet als freier Wissenschaftsjournalist in Oxford (England).



NOBELPREIS FÜR PHYSIK  Diesen Artikel können Sie als Audiodatei beziehen; siehe www.spektrum.de/audio

Symmetriebrüche in der Natur

Der Nobelpreis für Physik würdigt die japanischen Theoretiker Yoichiro Nambu, Toshihide Maskawa und Makoto Kobayashi für ihre Erforschung der Gründe für den Bruch fundamentaler Symmetrien in der Teilchenwelt.



Toshihide Maskawa (links) und **Makoto Kobayashi** (Mitte) konnten 1972 die Brechung der CP-Symmetrie beim Zerfall des Kaons erklären. **Yoichiro Nambu** (rechts) erkannte schon 1961 das Prinzip der spontanen Symmetriebrechung, dem die Elementarteilchen ihre Masse verdanken.

Von Vera Spillner

Es braucht eine gehörige Portion Mut, gepaart mit fundiertem Wissen, die großen Fragen des Lebens zu stellen. Die diesjährigen Physiknobelpreisträger hatten beides. Und so fanden sie zumindest Teilantworten auf zwei alte Menschheitsfragen: »Warum gibt es überhaupt etwas?« und »Warum ist die Welt so vielgestaltig?« Alle drei Laureaten sind Experten auf dem Gebiet der Teilchenphysik und haben sich mit einem Problem beschäftigt, das Laien eher seltsam vorkommen dürfte: dem Bruch von Symmetrien. In der Physik spielt es aber eine zentrale Rolle.

Dahinter steckt die Beobachtung, dass sich die Welt gewöhnlich indifferent gegenüber Symmetrioperationen verhält. Ob wir zum Beispiel eine Szene real oder im Spiegel sehen, können wir im Prinzip nicht unterscheiden. Das Spiegelbild erfüllt dieselben physikalischen Gesetze. Diese Symmetrieeigenschaft nennen Physiker Parität (P).

Ebenso wenig sollten wir es merken, wenn plötzlich jedes Teilchen des Universums gegen seinen Antimaterie-Partner ausgetauscht würde. Beide unterscheiden sich nur durch das Vorzeichen bestimmter Quantenzahlen wie der elek-

trischen Ladung. Das Gegenstück des Elektrons in der Anti-Welt ist also positiv geladen, hat aber sonst dieselben Eigenschaften.

Ändert man bei allen Teilchen einfach das Vorzeichen der Ladung, gelten die Gesetze des Elektromagnetismus und der klassischen Mechanik nach wie vor. Allgemein heißt diese Symmetrieeigenschaft »Invarianz unter Ladungskonjugation« und wird mit C für *charge* (englisch für »Ladung«) abgekürzt.

Beide Symmetrien waren für die Physiker lange Zeit selbstverständlich. Deshalb wirkte es wie ein Schock, als 1956 die späteren Nobelpreisträger Tsung Dao Lee und Cheng-Ning Yang herausfanden, dass die Spiegelsymmetrie keineswegs immer gilt, sondern beim radioaktiven Zerfall geringfügig verletzt ist. Wie sich zeigte, hat das eine tiefe Ursache: Eine der vier fundamentalen Kräfte, nämlich die schwache Kraft, wirkt nur auf Partikel mit einer bestimmten Schraubenrichtung in ihrem Spin – bildlich gesprochen, auf Exemplare mit einem Links- statt einem Rechtsdrall. Aus dem gleichen Grund gilt auch, dass der radioaktive Zerfall in einer Welt aus Antiteilchen ein anderes Ergebnis liefert als im uns vertrauten Kosmos.

Wenn ein fundamentales Konzept scheidet, suchen Physiker so viel wie

möglich davon zu retten. So fanden sie auch in diesem Fall einen annehmbaren Ersatz: Kombiniert man eine Raumspiegelung mit einer Ladungskonjugation, sollte die Symmetrie wieder gelten; denn dann kompensieren sich die Effekte der schwachen Kraft gerade. Deshalb trösteten sich die Physiker mit dem Gedanken, die Natur sei zumindest invariant gegen eine solche CP-Transformation.

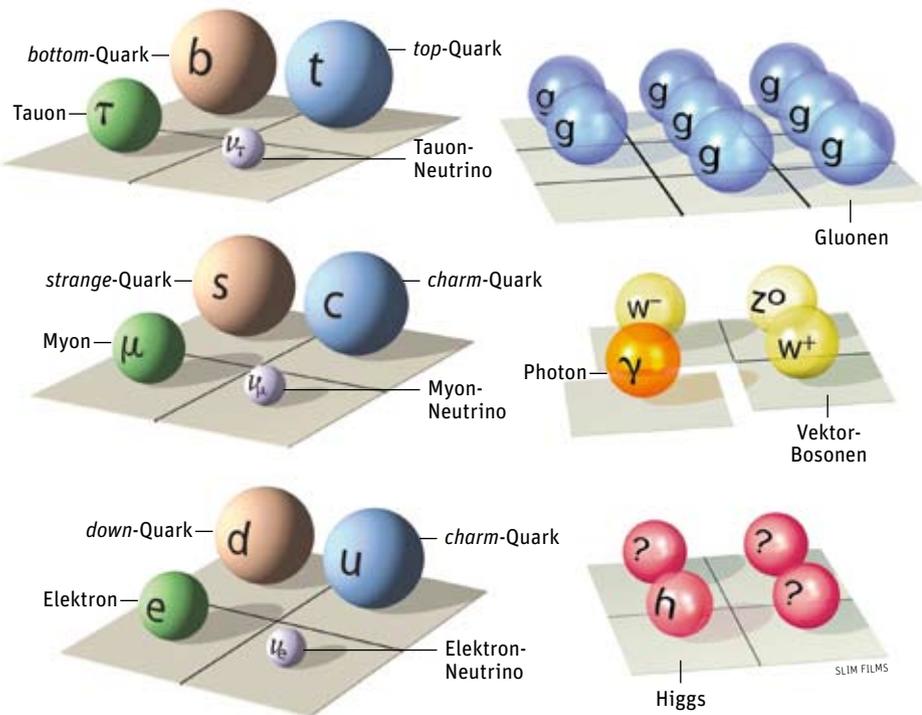
Doch 1964 rissen sie James Cronan und Val Fitch jäh auch aus dieser Illusion. Die beiden Forscher untersuchten den Zerfall eines relativ exotischen Elementarteilchens namens Kaon und seines Antiteilchens und fanden heraus, dass das Ergebnis auch bei Raumspiegelung unterschiedlich ist.

Was konnte der Grund dafür sein? Es dauerte acht Jahre, bis die beiden japanischen Forscher Toshihide Maskawa und Makoto Kobayashi die Lösung des Rätsels fanden – eine Leistung, für welche die inzwischen 68- und 64-jährigen Wissenschaftler nun je ein Viertel des Physiknobelpreises erhielten.

Damals, Anfang der 1970er Jahre, war bereits bekannt, dass es Quarks gibt, aus denen sich beispielsweise die Protonen und Neutronen des Atomkerns, aber eben auch die Kaonen zusammensetzen. Nachgewiesen waren das up-, down- und strange-Quark. Diese können sich, wie man ebenfalls wusste, ineinander umwandeln. Der italienische Physiker Nicola Cabibbo hatte die Übergangswahrscheinlichkeiten dafür berechnet. Sie steckten in einer Matrix mit zwei Zeilen und Spalten. Deren Einträge waren vier reelle Zahlen.

Als Kobayashi und Maskawa diese Matrix genauer in Augenschein nahmen, entdeckten sie, dass bei einer Erweiterung auf drei Zeilen und Spalten zusätzlich so genannte komplexe Phasen auftreten. Diese aber können, so die Erkenntnis der beiden Forscher, die beobachtete Verletzung der CP-Symmetrie erklären.

Allerdings warf die Erweiterung ein Problem auf: Für eine 3×3 -Matrix reich-



ten die drei bekannten up-, down- und strange-Quarks nicht. Sie erforderte die doppelte Menge, also sechs. Es war zweifellos kühn, in einer Zeit, als die Physiker ohnehin über einen ausufernden Teilchenzoo stöhnten, mal eben die Zahl der Quarks zu verdoppeln. Doch wer immer das damals weit hergeholt fand oder darüber gelächelt haben mag, tat es nur bis 1974. Da wurde das erste der drei neuen Teilchen gefunden: das charm-Quark. 1977 und schließlich 1994 folgten das bottom- und das top-Quark – und bis heute ist kein weiteres aufgetaucht.

Warum es uns überhaupt gibt

Nun könnte man dies für ein marginales Detail halten, das nur Teilchenphysiker interessiert. Die Verletzung der CP-Symmetrie hat jedoch große Bedeutung für die Geschichte des Universums. Ohne sie wären beim Urknall gleich viele Teilchen und Antiteilchen entstanden. Wenn beide Partikelsorten aufeinandertreffen, vernichten sie sich jedoch gegenseitig und zerstrahlen in einem Gamma-Blitz. Nur weil von Anfang an die Teilchen ein klein wenig bevorzugt wurden, waren sie leicht in der Überzahl, so dass im Mittel eines aus einer Milliarde überlebte. Aus den Überlebenden gingen die Sterne und Galaxien hervor, einschließlich des Sonnensystems, der Erde und uns Menschen selbst. Nur an diesem Effekt liegt es also, dass überhaupt etwas existiert.

Der dritte diesjährige Physiknobelpreisträger, der inzwischen 87-jährige

Yoichiro Nambu, lieferte Einsichten zu der zweiten anfangs genannten Frage: Warum ist die (Teilchen-)Welt so vielfältig? Wieso gibt es vier verschiedene Kräfte, und woran liegt es, dass die Elementarteilchen verschiedene Massen haben?

Auch hier hängen die Antworten mit der Verletzung einer Symmetrie zusammen. Sie ist diesmal allerdings ursprünglich vorhanden und bricht erst irgendwann »spontan«. Was ist damit gemeint? Vielleicht kennen Sie die Geschichte von Buridans Esel, der zwischen zwei gleich großen und gleich weit entfernten Heuhaufen steht und verhungert, weil er sich für keinen entscheiden kann. In Wirklichkeit würde das Tier natürlich nicht starr am Fleck verharren, sondern zum Beispiel spontan den Kopf drehen. In dem Moment aber ist der eine Heuhaufen näher, und der Esel wählt diese Seite: Die Symmetrie wurde gebrochen.

Ähnlich verhält es sich bei einem Sombrero, auf dessen Spitze man einen Ball legt. Der bleibt da nicht liegen, sondern rollt auf Grund einer kleinen zufälligen Störung an irgendeiner Seite herunter. Dabei nimmt er eine energetisch günstigere, aber weniger symmetrische Lage ein.

Nambus Verdienst war es, die damals schon bekannte theoretische Beschreibung einer solchen spontanen Symmetriebrechung bei Metallen, die in den supraleitenden Zustand übergehen, auf die Welt der Elementarteilchen zu übertragen. Im Mittelpunkt steht dabei das so genannte Higgs-Feld, das bislang allerdings nur ein theoretisches Konstrukt ist

Laut Standardmodell der Teilchenphysik existieren drei Familien von Elementarteilchen mit jeweils vier Mitgliedern (links). Toshihide Maskawa und Makoto Kobayashi postulierten schon 1972 die Existenz der dritten Familie. Als Trägerteilchen der elektromagnetischen, schwachen und starken Kraft fungieren das Photon, die drei Vektorbosonen W^+ , W^- und Z^0 und die Gluonen. Das noch hypothetische Higgs-Boson (oder mehrere) verleiht, wie unter anderem Yoichiro Nambu erkannte, den Vektorbosonen und vielleicht auch anderen Elementarteilchen eine Masse.

und erst jetzt mit dem Large Hadron Collider (LHC) am Europäischen Kernforschungszentrum CERN bei Genf nachgewiesen werden soll. Dieses Feld lag nach heutiger Vorstellung kurz nach dem Urknall in einer hochsymmetrischen, angeregten Form vor und ist bei der Abkühlung des Universums spontan – wie die Kugel auf dem Sombrero – in einen weniger symmetrischen Zustand übergegangen. Dabei wurde es für Teilchen spürbar: Es wirkt auf sie wie eine zähe Flüssigkeit. Dies ruft in unserer Welt die Erscheinung einer Masse hervor. Ohne das Higgs-Feld wären alle Elementarteilchen masselos.

Auch die Verschiedenheit der vier Grundkräfte lässt sich über eine spontane Symmetriebrechung erklären. Sie waren demnach ursprünglich in einer einzigen Kraft vereint und spalteten sich beim Übergang in den energieärmsten Zustand in vier Varianten auf.

Mit ihren theoretischen Untersuchungen haben die drei Preisträger wichtige Komponenten zum heutigen Standardmodell der Teilchenphysik beige-steuert. Dieses Modell ist aus allen experimentellen Überprüfungen bisher glänzend hervorgegangen. Am LHC muss es mit der Suche nach dem Higgs-Teilchen nun den finalen Test bestehen; zugleich werden Hinweise auf seine notwendige Erweiterung erwartet. Da ist es passend, dass drei seiner frühen Architekten mit der diesjährigen Preisvergabe eine späte Würdigung erfahren. Abgesehen davon verdienen Antworten auf große Fragen grundsätzlich gebührende Anerkennung, und auch Mut sollte stets belohnt werden.

Vera Spillner hat in Heidelberg, Minneapolis und Berlin Physik studiert und promoviert derzeit an der Universität Bonn in Philosophie.

Von Monopolisten und Ballungsräumen

Den Preis für Wirtschaftswissenschaften der schwedischen Reichsbank im Gedenken an Alfred Nobel erhielt Paul Krugman für seine »Analyse von Handelsstrukturen und der geografischen Verteilung wirtschaftlicher Aktivität«.



PRINCETON UNIVERSITY, BRIAN WILSON

Paul Krugman lieferte ein theoretisches Modell sowohl für die Vorteile der Erweiterung von Wirtschaftsräumen als auch für die Entstehung von Ballungsgebieten.

Von Christoph Pöppe

Der US-Ökonom Paul Krugman ist bekannt für seine zahlreichen, häufig langen und scharfzüngigen Online-Kommentare (»Blogs«) auf der Website der »New York Times«, in denen er die Wirtschaftspolitik der Regierung Bush heftig zu attackieren pflegt. Nur unter dem Datum vom 13. Oktober gibt er sich ungewöhnlich wortkarg. »Heute Morgen ist mir etwas Komisches passiert«, schreibt er lakonisch und lässt es bei einem Verweis auf eine Website der schwedischen Reichsbank bewenden. In der Tat: So ein Wirtschaftsnobelpreis kann einem schon die Sprache verschlagen. Tags darauf ist der frischgebackene Laureat aber schon wieder bei anderen Themen – die globale Finanzkrise bietet den Angehörigen seiner Profession derzeit ja jede Menge Stoff.

Der Preisträger ist nicht nur politisch exponiert, sondern für Nobel-Verhältnisse auch ungewöhnlich jung. Seinem zarten Alter von 55 Jahren zum Trotz hat er es allerdings bereits zu hohen akademischen Würden an der Yale University, dem Massachusetts Institute of Technology und der Stanford sowie der Princeton University gebracht. Außerdem durfte er sich 1982/ 1983 zu den Wirtschaftsberatern von Präsident Ronald Reagan zählen –

was für den erklärten Anhänger des Wohlfahrtsstaats einem längeren Ausflug in Feindesland gleichkam. Immerhin hatte man für seine Begabung, wirtschaftliche Verhältnisse in einfachen Worten zu erklären, reichlich Verwendung; der größte Teil des »Economic Report of the President« von 1983 stammt aus seiner Feder.

Im Wahlkampf 1992 engagierte er sich intensiv für Bill Clinton und wurde schon als dessen künftiger wirtschaftlicher Chefberater gehandelt; aber als Präsident zog Clinton die Leute vor, die Krugman laut seinen autobiografischen Notizen »Incidents from my career« zu Reagans Zeiten bereits als zweitklassig beschimpft hatte. Da blieb ihm nichts übrig, als sich wieder der Forschung zuzuwenden.

Vielseitig und vor allem respektlos – das gilt nicht nur für Krugmans politische Aktivität, sondern auch für seine wissenschaftliche Arbeit. Selbst das, was man als ein Hauptthema unter seinen vielen Forschungsgebieten ausmachen kann, erhält von ihm einen etwas rebellischen Namen: *increasing returns* im Gegensatz zu den *diminishing returns*, die in den Lehrbüchern viel häufiger vorkommen und in der deutschen Literatur unter der marxischen Bezeichnung »Gesetz der fallenden Profite« geläufig sind.

Dabei sind die »wachsenden Profite« weder neu noch etwas Besonderes, sondern ein typisches Phänomen der Massenproduktion. Der Hersteller muss sehr viel Aufwand treiben, bis er das erste Stück seiner Ware produzieren kann; jedes weitere Exemplar kostet ihn dann relativ wenig. Die Gewinnmarge steigt also mit den Verkaufszahlen. Extrembeispiele sind Computerchips und Software.

Ihrer Allgegenwart zum Trotz wurden die *increasing returns* von den Wirtschaftswissenschaftlern eher stiefmütterlich behandelt, weil ihre Folgen theoretisch schwer zu fassen sind. Die klassische Ökonomie lebt vom Konzept des Gleichgewichts. Treffen sich auf einem Markt mehrere Anbieter und Interessenten für dieselbe Ware, stellt sich ein Gleichge-

wichtspreis ein. Dieser hängt nur von den gegenwärtigen Zuständen der Marktteilnehmer ab, während die Vergangenheit praktisch keine Rolle spielt.

Wenn jedoch *increasing returns* das Wirtschaftsgeschehen dominieren, bricht das Gleichgewichtskonzept zusammen, weil es keine Konkurrenten mehr gibt. Wegen der hohen Kosten für den Markteintritt hat ein Newcomer gegen einen etablierten Hersteller keine Chance.

Mehr Wohlstand bei größerem Wirtschaftsraum

Krugman gelang es, über die – altbekannte – Kritik an der klassischen Theorie hinauszugehen, indem er als Alternativenwurf ein mathematisches Modell ausarbeitete. Jeder Anbieter ist für die von ihm hergestellte Ware Monopolist und setzt deren Preis so fest, dass er seinen Gewinn maximiert. Die Preise wachsen nur deswegen nicht in den Himmel, weil der Interessent auf den Kauf auch verzichten kann. Vor allem sind ihm zwei Exemplare derselben Ware nicht doppelt so viel wert wie ein einziges, sondern deutlich weniger; die Ökonomen beschreiben das durch eine konkave Nutzenfunktion (Spektrum der Wissenschaft 12/2002, S. 22). Eine zweite Waschmaschine zu haben reizt mich nicht besonders, während ich einer Digitalkamera, die ich noch nicht besitze, durchaus etwas abgewinnen kann.

Durch einige mutige, aber plausible Zusatzannahmen – der einzige nennenswerte Produktionsfaktor ist Arbeit, alle Käufer sind zugleich Arbeitnehmer bei einem der monopolistischen Hersteller, jeder von ihnen kann nur das ausgeben, was er durch seine Arbeit verdient – macht Krugman aus diesen Grundvoraussetzungen einen geschlossenen Wirtschaftskreislauf und damit ein Gleichungssystem. Dessen Unbekannte sind die Verkaufszahlen und Preise der verschiedenen Waren, Letztere ausgedrückt in Einheiten des – für alle gleichen – Stundenlohns.

Das gesamte Modell ist viel zu stark vereinfacht, als dass man irgendwelche Lösungen dieses Gleichungssystems mit der Realität des Wirtschaftslebens in Beziehung setzen könnte. Interessanter sind die abstrakteren Folgerungen. So kann man zwar in dem Modell nicht mit einem der bereits etablierten Produkte in den Markt eintreten, sehr wohl aber mit einem neuen. Da die Käufer zu dessen Gunsten auf den Erwerb dieser oder jener etablierten Ware verzichten, sinken allgemein deren Verkaufszahlen und damit die Monopolgewinne. Wenn sie auf null gefallen sind, lohnt sich für die nächsten potenziellen Produzenten der Markteintritt nicht mehr. Damit ist ein Gleichgewicht erreicht, das nicht von irgendwelchen Preisen, sondern von der Anzahl der Hersteller abhängt. Diese ist interessanterweise proportional der Gesamtzahl der arbeitenden Bevölkerung.

Daraus folgt: Je größer ein Wirtschaftsraum, desto vielfältiger ist das Angebot an Produkten, und desto mehr von ihnen kann man sich für den Lohn einer Stunde Arbeit kaufen. Damit liefert Krugman eine neue Erklärung dafür, warum Handel zwischen gleichartigen Partnern überhaupt stattfindet.

Nach der klassischen Handelstheorie sind verschiedene Gesellschaften von der Natur oder auf Grund ihrer Geschichte unterschiedlich ausgestattet: die eine reich an Kokospalmen, die zweite an Eisenerz, die dritte an Maschinenbauingenieuren. Da leuchtet es ein, dass jede von ihnen das, was sie im Überfluss hat, mit Gewinn gegen die Exportartikel der anderen eintauschen kann. Aber zwischen Volkswirtschaften, die sich in ihrer Ausstattung kaum unterscheiden, dürfte es praktisch keinen Handel geben, weil niemandem daraus ein Vorteil erwächst. Tatsächlich findet der größte Teil des Welthandels aber zwischen annähernd gleich ausgestatteten Industriestaaten statt. Das ist aus Krugmans Modell zu verstehen: Sowie die Grenze zwischen zwei gleichartigen, bislang voneinander getrennten Märkten geöffnet wird, ergibt sich ein neuer Wirtschaftsraum mit der doppelten Bevölkerung, der doppelten Produktvielfalt und entsprechend höherem Wohlstand.

Wenn, wie üblich, die Kosten für den Transport der Ware zum Konsumenten eine wesentliche Rolle spielen, kommen auch räumliche Effekte ins Spiel. So empfiehlt es sich für einen Hersteller, seine Fertigungsstätte dort anzusiedeln, wo

die meisten potenziellen Kunden wohnen. Da das für alle Produzenten gilt, bilden sich Ballungsräume, in denen die Industrie zunächst sogar stärker konzentriert ist als die Bevölkerung. Diese wiederum schaffen einen Anreiz für die Menschen, sich ebenfalls dort anzusiedeln, denn erstens gibt es Arbeit, und zweitens sind wegen der geringeren Transportkosten die Industrieprodukte billiger als auf dem Land.

Mit dieser Rückkopplung erklärt Krugman, warum mit dem Aufkommen der industriellen Massenproduktion eine Massenmigration in die Städte einsetzt. Offen bleibt allerdings, wo derartige Ballungsgebiete entstehen. Hier kommt es wie in der Chaostheorie entscheidend auf die Anfangsdaten an, und die Geschichte spielt, anders als beim klassischen Marktgleichgewicht, eine wichtige Rolle, indem

ein – möglicherweise sehr kleiner – historischer Standortvorteil stark vergrößert und damit zementiert wird.

Auf diese Weise ist es Krugman gelungen, zwei zuvor getrennte Gebiete der Wirtschaftswissenschaft, die Handelstheorie und die ökonomische Geografie, unter einem gemeinsamen theoretischen Dach zu vereinigen. Erweiterungen seiner Theorie betreffen unter anderem Situationen, in denen die klassischen Differenzen in der Ausstattung mit den neu erfassten Effekten zusammenwirken. Zahlreiche Untersuchungen, zum Teil mit Krugmans Beteiligung, haben für viele Einzelfälle gezeigt, dass die inzwischen fortgeschrittenen theoretischen Modelle gut mit der Realität übereinstimmen.

Christoph Pöppe ist Redakteur bei »Spektrum der Wissenschaft«.

NOBELPREIS FÜR MEDIZIN ODER PHYSIOLOGIE  Diesen Artikel können Sie als Audiodatei beziehen; siehe www.spektrum.de/audio

Sternstunden der Virologie

Mit dem Medizinnobelpreis wurden drei Virologen ausgezeichnet:

Harald zur Hausen für den Nachweis, dass das Papillom-Virus Gebärmutterhalskrebs erzeugen kann, sowie Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier für die Entdeckung des Aids-Erregers HIV.



DMZ HEIDELBERG



INSTITUT PASTEUR



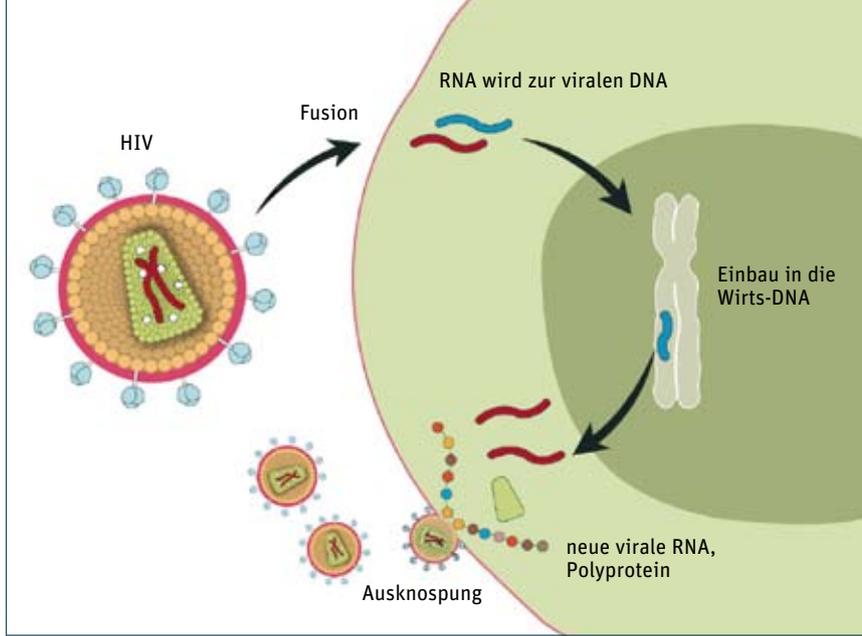
UNESCO, MICHE BAVASSARD

Harald zur Hausen (links) wies vor zwei Jahrzehnten nach, dass Viren entgegen dem herrschenden Dogma Krebs erzeugen können. **Françoise Barré-Sinoussi** (Mitte) und **Luc Montagnier** (rechts) gelang als Ersten die Isolierung des Erregers der erworbenen Immunschwäche Aids.

Von Claudia Eberhard-Metzger

Erkenne »bislang kein Virus, das Gutes bewirkt«, bekannte der Medizin-nobelpreisträger Peter Medawar in den 1960er Jahren und legte künftigen Forschergenerationen ans Herz, den Viren und dem, was sie Menschen antun, höchste Beachtung zu schenken. Die

drei Wissenschaftler, an die dieses Jahr der Medizinnobelpreis geht, haben Medawars Rat befolgt und durch Beschäftigung mit den »heimlichen Herrschern« Wege aufgezeigt, zwei der derzeit schlimmsten Menschheitsgeißeln – Aids und Krebs – entgegenzutreten. Der deutsche Mediziner Harald zur Hausen wies nach, dass es Viren gibt, die Krebs erzeu-



Das Humane Immunschwächevirus (HIV) befällt menschliche Immunzellen und schreibt dort seine RNA-Erbsubstanz mit Hilfe des Enzyms reverse Transkriptase in DNA um. Diese integriert sich in das Wirtsgenom. Bei der normalen, zelleigenen Genexpression entstehen Kopien der Virus-RNA sowie ein so genanntes Polyprotein, das durch eine virale Protease in die Proteinbausteine von HIV zerschnitten wird. Diese lagern sich mit der RNA zu neuen, infektiösen Viruspartikeln zusammen, die aus der sterbenden Wirtszelle ausknospen.

gen (siehe das nachfolgende Interview). Seine französischen Kollegen Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier entdeckten den Aids-Erreger: das Humane Immunschwächevirus (HIV). Es droht, die größte medizinische Katastrophe der Neuzeit zu verursachen, und übertrifft damit wohl noch Medawars schlimmste Befürchtungen.

Derzeit tragen rund um den Globus rund 32 Millionen Menschen das HIV-Virus in ihrem Körper; etwa 25 Millionen sind seit Beginn der Pandemie an Aids gestorben. Die ersten dokumentierten Fälle traten in der zweiten Hälfte der 1970er Jahre etwa gleichzeitig in New York und San Francisco auf; im Lauf des Jahres 1981 zeigte sich, dass es sich um eine tödlich verlaufende Erkrankung handelte, die sich bedenklich unter zuvor gesunden homosexuellen Männern häufte. 1982 setzte sich die Erkenntnis durch, dass es die Menschheit mit einer neuen Krankheit zu tun hat, die durch ein stark geschwächtes Immunsystem und damit verbundene opportunistische Infektionen charakterisiert ist. Sie erhielt den Namen Acquired Immuno Deficien-

cy Syndrome (Aids), auf Deutsch: erworbene Immunschwäche.

Während man in den USA 1981 ungefähr einen Erkrankungsfall pro Woche registrierte, waren es 1982 schon zehn und drei Jahre später rund 200. Die Zahl der Betroffenen schien unaufhaltsam zu wachsen: In fast allen Ländern der Welt diagnostizierten Ärzte Aids-Fälle. Außer männlichen Homosexuellen zählten auch Drogenabhängige oder die Empfänger von Bluttransfusionen zu den am stärksten gefährdeten Gruppen. All dies ließ vermuten, dass sich ein bislang unbekannter Erreger über Genitalfüssigkeiten und Blut ausbreitete. Mehrere Labors begannen daraufhin, Blutproben von Aids-Patienten zu untersuchen, um den Erreger der neuen tödlichen Krankheit zu identifizieren. Dazu zählte auch die Arbeitsgruppe des Virologen Luc Montagnier am Institut Pasteur in Paris.

Dank der kollektiven Fahndung gelang es so schnell wie selten zuvor in der Geschichte der Medizin, den gefährlichen Erreger aufzuspüren. Robert Gallo, Leiter des Tumovirus-Labors an den National Institutes of Health in Bethesda (Maryland), vermutete zu Recht, dass es sich um ein Retrovirus handle, das sein RNA-Erbgut in der Wirtszelle in DNA umschreiben lässt. Allerdings glaubte er irrtümlich, es gehöre zur Gruppe der Humanen T-Zell-Leukämieviren (HTLV), und suchte deshalb in der falschen Richtung.

Luc Montagnier und seine Mitarbeiterin Françoise Barré-Sinoussi konnten das richtige Virus in den Jahren 1982 bis 1984 aus geschwollenen Lymphknoten von Aids-Patienten in einem frühen Erkrankungsstadium isolieren und als Lentivirus identifizieren. Sie gaben ihm den

Namen Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV). Auch das Labor von Gallo erhielt Material von Montagnier. Durch ein Versehen arbeitete die Gruppe des US-Forschers in der Folge unwissentlich mit dem französischen Virus und konnte den Nachweis führen, dass es tatsächlich der Verursacher von Aids ist. Allerdings glaubte Gallo weiterhin, er habe es mit seinen eigenen, aus Krebszellen isolierten HTLV-Viren zu tun, und gab dem Erreger deshalb den Namen HTLV-III. Dies führte zu einer Kontroverse, die erst 1986 entschieden wurde. In internationaler Übereinkunft erhielt der neue Erreger damals die heutige Bezeichnung HIV.

Noch länger wogte der Streit darüber, wem das Verdienst zukomme, das Virus entdeckt zu haben, und vor allem wer die Verwertungsrechte für den ersten, 1984 entwickelten HIV-Antikörpertest beanspruchen könne. Die Auseinandersetzung wurde im Jahr 1987 gar zum Thema eines Gipfeltreffens zwischen Jacques Chirac, damals noch Premierminister unter Mitterrand, und dem US-Präsidenten Ronald Reagan, die salomonisch entschieden, beide Forscher sollten von nun an als Entdecker gelten und sich die Einnahmen teilen. Im Zeichen dieser Übereinkunft schrieben Montagnier und Gallo gemeinsam einen Artikel über das Virus und seine Entdeckungsgeschichte in Spektrum der Wissenschaft (12/1988, S. 48).

Das Nobelkomitee würdigt zwar die Arbeiten Gallos, hat den Preis aber allein den beiden französischen Forschern zugesprochen – auch weil das Reglement mehr als drei Preisträger verbietet. In der Begründung heißt es, dass Françoise Barré-Sinoussi und Luc Montagnier das Virus entdeckt und die Voraussetzungen dafür geschaffen hätten, das HIV-Genom zu klonen und eine medikamentöse Behandlung zu entwickeln.

Diese Entscheidung ist nicht unumstritten; dennoch dürfte damit eines der unerfreulichsten wissenschaftlichen Gerangel um Ehre, Ruhm und Geld beendet sein. Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit Viren und anderen Erregern schlimmer Menschheitsplagen geht dagegen weiter. »Unsere Beziehung zu krankmachenden Mikroben ist Teil eines evolutionsbiologischen Dramas«, kommentierte Joshua Lederberg, der 1958 den Nobelpreis für die Erforschung des Erbguts von Bakterien erhielt: »Und es gibt keine Garantie, dass wir in diesem Kampf die Überlebenden sind.«

»Den Impfstoff hätte es schon Jahre früher geben können«

Harald zur Hausen, der diesjährige Nobelpreisträger für Medizin, im Gespräch mit »Spektrum der Wissenschaft«

Von Claudia Eberhard-Metzger

Im Büro von Harald zur Hausen stapelt sich der Ruhm kiloweise. Auf dem Schreibtisch, den Stühlen und Schränken – auf jedem freien Platz liegen Mappen und Ordner mit Glückwunschbriefen, dazwischen Listen mit den Namen von Anrufern. »Und im Computer warten wohl noch mal so rund 2000 E-Mails«, sagt zur Hausen. Gerade noch hat er in die Kamera eines Fotografen gelächelt, davor ein Interview für die Lokalpresse gegeben, jetzt folgt schon das nächste. Und auch dieses Gespräch wird heute noch lange nicht das letzte sein: ein Wissenschaftler im Nobelpreis-Stress.

Der Virologe Harald zur Hausen ist einer der drei frisch gekürten diesjährigen Nobelpreisträger für Medizin (siehe S. 19). Er habe »herrschende Dogmen« in Frage gestellt und die »Richtigkeit einer brillanten Idee mit beharrlicher Arbeit bewiesen«. So lobt ein Mitglied des Nobelkomitees die Leistung des Forschers. Dessen brillante Idee war, dass es Viren gebe, die Krebs erzeugen – und dass davor womöglich eine Impfung schützen könne. Solche Gedanken galten noch vor zwei Jahrzehnten als eher abwegig. Doch 2006 war es so weit: Der erste Impfstoff gegen eine Krebsart, Gebärmutterhalskrebs, kam auf den Markt. Dass er entwickelt werden konnte, ist den grundlegenden Arbeiten von Harald zur Hausen und seinen Mitarbeitern in den 1970er und 1980er Jahren zu verdanken.

Spektrum der Wissenschaft: Herr Professor zur Hausen, wie geht es Ihnen?

Prof. Dr. Harald zur Hausen: Gut. Sehr gut. Vielleicht ein wenig müde.

Spektrum: Hat sich seit vergangener Woche viel für Sie verändert?

zur Hausen: Doch, einiges. In jedem Fall ist mein Zeitplan komplett durcheinandergeraten. Ich habe tagelang Interviews gegeben, Telefonate geführt, und ich bin unentwegt gefilmt und fotografiert worden. Ich wünschte mir oft, ich wäre Gerhard Schröder und könnte wie er so schön auf Kommando in die Kameras lächeln. Aber so langsam lerne ich das auch. Im Augenblick stehe ich vor der großen Schwierigkeit, die mir vorliegende Korrespondenz auch nur einigermaßen angemessen zu erledigen.

Spektrum: Was hätten Sie getan, wenn der Anruf aus Stockholm nicht gekommen wäre?

zur Hausen: Normal weitergearbeitet. Ich habe ja auch im Ruhestand immer noch die Möglichkeit, mich hier im Labor in der Tumorstudiologie ein wenig zu betätigen. Zudem beschäftige ich mich intensiv mit dem »International Journal of Cancer«, dessen Chefredakteur ich bin. Daran habe ich auch gegessen, als ich angerufen wurde.

Spektrum: Und der Anruf hat Sie überrascht?

zur Hausen: Ja, er hat mich wirklich überrascht. Ich habe letztes Jahr damit gerechnet, ein bisschen zumindest, weil ich aus dem Umfeld einige Zeichen bekommen hatte. Als ich am Tag der Bekanntgabe frühmorgens in mein Büro hier im Krebsforschungszentrum fuhr und im Radio hörte, dass heute der Preisträger genannt wird, habe ich schon mit einer gewissen Spannung daran gedacht. Im Lauf des Morgens habe ich es

dann jedoch wieder vergessen. Ich weiß auch nicht, irgendwie hatte ich anderes zu tun.

Spektrum: Und dann klingelte das Telefon.

zur Hausen: Ja, um 10.45 Uhr, als ich hier am Schreibtisch saß. Ich habe den Hörer abgenommen und hörte eine Stimme mit schwedischem Akzent. Man hat mir zum Preis gratuliert und einige Einzelheiten mitgeteilt.

Spektrum: Zum Thema »Wie verhalte ich mich, wenn ich den Nobelpreis bekomme«?

zur Hausen: Ja. Man bat mich beispielsweise, noch 45 Minuten Stillschweigen zu bewahren, bis die offizielle Bekanntgabe erfolgt sei. Ich muss allerdings gestehen, ich habe das nicht eingehalten und gleich meine Frau angerufen. Sie saß gerade im Flugzeug nach Buenos Aires und hatte ihr Han-



ZUR PERSON

Harald zur Hausen wurde 1936 in Gelsenkirchen geboren. Er studierte an den Universitäten Bonn, Hamburg und Düsseldorf Medizin und Biologie. Danach arbeitete er am Institut für medizinische Mikrobiologie der Universität Düsseldorf. Nach einem dreijährigen Forschungsaufenthalt im Children's Hospital of Philadelphia in den Vereinigten Staaten kehrte er nach Deutschland an das Institut für Virologie der Universität Würzburg zurück; später arbeitete er an den Universitäten von Erlangen-Nürnberg und Freiburg. Von 1983 bis 2003 war er wissenschaftlicher Stiftungsvorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg.

dy noch nicht abgeschaltet. Meine Frau hat das Embargo dann allerdings ebenfalls gebrochen und noch vom Flieger aus die Verwandtschaft informiert. Das waren auch die ersten Gratulanten.

Spektrum: Und wie schnell hat es sich hier im Deutschen Krebsforschungszentrum herumgesprochen?

zur Hausen: Meine Mitarbeiterin im Vorzimmer hat es natürlich gleich mitbekommen. Aber sonst haben wir es niemandem verraten. Um halb zwölf erfolgte dann die offizielle Mitteilung. Und ab dann war der Teufel los. Von dem Moment an gab es keine ruhige Minute mehr, das ging bis abends halb elf. Die Nacht, muss ich gestehen, habe ich schlecht geschlafen. Aber jetzt habe ich mich daran gewöhnt.

Spektrum: In einer Zeitung stand als frühe Reaktion, der diesjährige Medizin-

Am Tag der Bekanntgabe des Medizinnobelpreises an Harald zur Hausen herrschte erwartungsgemäß hektische Betriebsamkeit im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

nobelpreis sei so etwas wie ein Sieg der Pharmaindustrie.

zur Hausen: Das ist Unsinn. Das könnte man vielleicht so interpretieren, wenn ich Geld von der Pharmaindustrie erhalten würde. Aber das tue ich nicht. Nur das Haus, also das Krebsforschungszentrum, ist in geringem Umfang an den Einnahmen beteiligt, die mit dem Impfstoff erzielt werden. Auch einige Mitarbeiter sind das. Ich war seinerzeit wissenschaftlicher Stiftungsvorstand des Zentrums und bin schon allein aus diesem Grund nicht in die Patente eingeschlossen. Aber manche wollen das nicht einsehen. So sind das hier nicht nur Glückwunschbriefe, in einigen werde ich auch beschimpft.

Spektrum: Den Vorwurf, dass der derzeit von zwei Firmen vertriebene Impfstoff gegen Humane Papillom-Viren, die Verursacher von Gebärmutterhalskrebs, mit rund 450 Euro pro geimpfter Person zu teuer ist, werden Sie schon oft gehört haben.

zur Hausen: Beides ist korrekt.

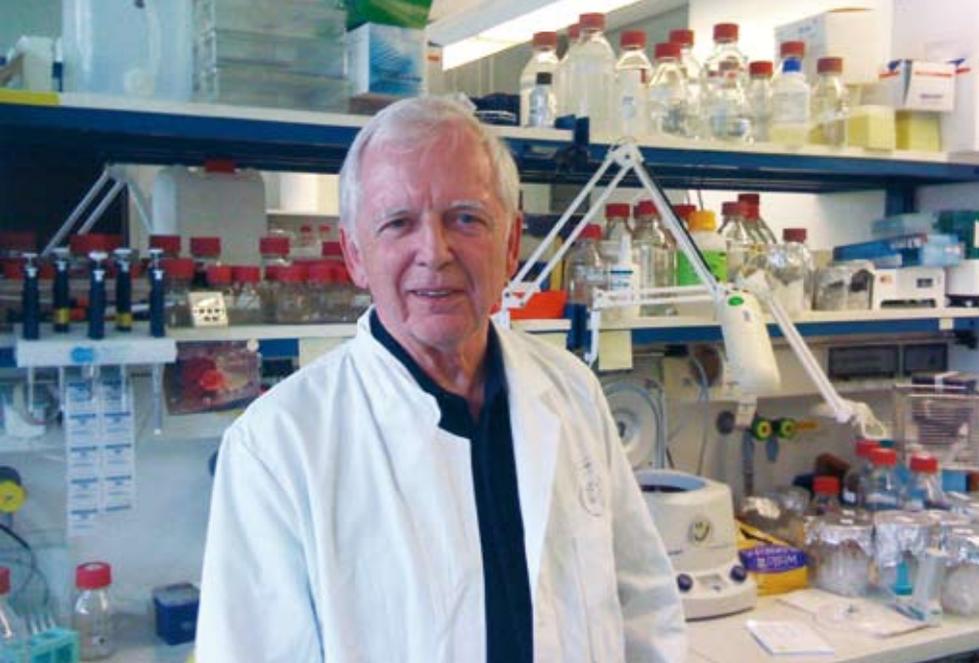
Spektrum: Und Sie haben immer wieder gesagt, Ihnen sei viel daran gelegen, dass sich der Preis erniedrigt. Eine Idee

Obwohl emeritiert, macht sich der Nobelpreisträger noch gelegentlich in seiner früheren Wirkungsstätte, dem Labor für Tumorstudiologie am Krebsforschungszentrum, zu schaffen.

ist ja, den Herstellungsprozess so zu verändern, dass der Impfstoff kostengünstiger produziert werden kann.

zur Hausen: Da gibt es durchaus interessante Ansätze. Einer ist, an Stelle der bislang verwendeten virusähnlichen Partikel nur noch das Hauptstrukturantigen des Virus zu verwenden, das einfacher in Bakterien hergestellt werden kann. Es gibt auch Versuche, den Impfstoff mittels gentechnisch veränderter Pflanzen zu produzieren. Das ist meine Erachtens aber keine wirkliche Alternative, weil die dafür erforderlichen Reinigungsprozesse zu aufwändig sind. Viel versprechend scheint mir dagegen die Verwendung so genannter adenoassoziierter Viren als Vehikel für eine Art Gentherapie. Mit diesen winzigen Viren lässt sich Papillom-Virus-Erbgut gezielt in Zellen der Nasenschleimhaut einbringen. Die infizierten Zellen setzen das virale Erbgut frei





DNF HEIDELBERG, B. K. PRUSTY

und produzieren eigenständig virusähnliche Partikel, die das Immunsystem zur Gegenwehr anregen. Die Teilchen werden langsam freigesetzt, weshalb der Immunschutz etwas später einsetzt, dafür aber stärker ausfällt und länger anhält. Nach Untersuchungen an Tieren könnte eine einzige derart verabreichte Impfdosis ausreichen, um vollen Impfschutz zu erreichen. Das halte ich für den interessantesten Ansatz. Ich hoffe, dass die Industrie daran Interesse finden wird.

Spektrum: Der Impfstoff ist auch wegen zweier Todesfälle in die Kritik geraten, die sich angeblich nach der Impfung ereignet haben. Ein ursächlicher Zusammenhang ließ sich zwar nicht nachweisen. Dennoch hat diese Nachricht zu Verunsicherungen geführt. Für wie sicher halten Sie den Impfstoff?

zur Hausen: Nach meinen Informationen wurden weltweit bislang 14 Millionen Frauen geimpft, in Deutschland sind es über 800 000. Viele tausend Frauen haben außerdem zuvor an den klinischen Tests teilgenommen. Auf Grund der bisherigen Erfahrungen halte ich die Sicherheit des Impfstoffs für sehr hoch. Wobei man immer hinzufügen muss, dass es keine Impfung ohne Risiko gibt. So kann man schwere allergische Reaktionen grundsätzlich nie ausschließen. Meines Erachtens ist der HPV-Impfstoff genauso sicher wie jeder andere.

Spektrum: Gebärmutterhalskrebs ist vor allem auch ein Problem in Ländern der dritten Welt, wo es keine flächendeckenden Krebsfrüherkennungsprogramme und schon gar kein Geld für einen der teuersten Impfstoffe aller Zeiten gibt. Was geschieht, um auch die Frauen in armen Ländern zu schützen?

zur Hausen: Weltweit erkranken rund 500 000 Frauen an Gebärmutterhalskrebs, 240 000 bis 270 000 sterben daran – die meisten in den Entwicklungsländern, wo 83 Prozent aller Fälle auftreten. Ein erschwinglicher Impfstoff, den sich auch die Menschen in armen Ländern leisten können, ist dringend erforderlich. Ich hoffe da kurz- und mittelfristig auf die Kräfte des Marktes. Es gibt nämlich mittlerweile eine Reihe von Firmen in Entwicklungsländern, die offenbar bereits damit begonnen haben, den Impfstoff zu produzieren. Wenn ihre Seren erst die klinischen Tests erfolgreich durchlaufen haben und auf den Markt kommen, werden sich die Preise zwangsläufig erniedrigen müssen.

Spektrum: Doch das ist Zukunft. Was geschieht jetzt, um den Impfstoff dort bereitzustellen, wo er am nötigsten ist?

zur Hausen: Es gibt Programme der American Health Organisation und der Weltgesundheitsorganisation sowie eine Initiative der International Union Against Cancer in Genf, an der ich persönlich beteiligt bin. Konkret wird etwa versucht, Politiker zu sensibilisieren und das medizinische Personal vor Ort zu schulen. Auch die Bevölkerung soll aufgeklärt und zur Teilnahme an Impfungen motiviert werden. Die Gates-Stiftung hat es ermöglicht, Impfungen kostenlos zu verabreichen. Ich weiß auch, dass die beiden Hersteller in gewissem Maße bereit sind, den Impfstoff an die eine oder andere Gruppierung nicht nur zum reduzierten Preis, sondern praktisch gratis weiterzugeben. Aber all das ist zugegebenermaßen leider nicht genug.

Spektrum: Mit Ihren Arbeiten über den Gebärmutterhalskrebs haben Sie bewie-

sen, dass es Viren gibt, die Krebs erzeugen. Anfangs schätzten Sie, dass solche Viren fünf Prozent aller Krebsfälle verursachen; später erhöhten Sie die Zahl auf 15 bis 20 und schließlich sogar auf bis zu 30 Prozent.

zur Hausen: Von 30 Prozent habe ich in dieser scharfen Form hoffentlich nie gesprochen ... Was ich schon immer gesagt habe, ist, dass der Wert gut auf 20 Prozent gehen könnte. Heute lässt sich sehr gut belegen, dass 21 Prozent aller Krebserkrankungen mit Infektionen zusammenhängen.

Spektrum: Das ist eine überraschend genaue Zahl.

zur Hausen: Relativ genau, ja. Sie differenziert etwas von der Zahl, die beispielsweise von der International Agency For Research On Cancer in Lyon genannt wird. Ich rechne ein, dass rund zehn Prozent der Magenkrebsfälle heute mit dem Epstein-Barr-Virus in Verbindung gebracht werden. Das sind sehr häufige Tumoren. Außerdem berücksichtige ich, dass etwa 25 bis 30 Prozent aller Mundhöhlen- und Rachenraumkrebs mit Hu-

Anzeige

FORTIS
B-42 BLACK

Chronograph Automatik, Titan, Karbon
Offizieller Ausrüster für Luft- & Raumfahrt
www.fortis-watches.com

manen Papillom-Viren – den gleichen wie im Genitalbereich – assoziiert sind. Auch diese Tumoren sind global nicht selten. Insofern kann ich die 21 Prozent mit gutem Gewissen vertreten. Wobei mit infektiösen Ereignissen nicht nur Viren, sondern auch Bakterien und Parasiten gemeint sind.

Spektrum: An welche Bakterien und Parasiten denken Sie?

zur Hausen: Unter den Bakterien ist vor allem *Helicobacter* als Verursacher von Magenkrebs zu nennen, unter den Parasiten *Schistosoma* als Auslöser von Blasenkrebs und eine chronische Leberegelinfektion als Ursache für Gallengangtumoren in Thailand und Südchina.

Spektrum: Gibt es Hinweise, dass auch häufigere Krebsarten mit Infektionen einhergehen?

zur Hausen: Kandidaten dafür sind meines Erachtens Krebserkrankungen des Blut bildenden Systems, also Leukämien und Lymphome. Möglicherweise haben jedoch auch andere Tumorarten – darunter so häufige wie Brust- oder Darmkrebs – etwas mit Infektionen zu tun. Ich behaupte das in erster Linie, um junge Menschen zu ermuntern, solche Fragen zu erforschen – nicht, weil ich bereits konkrete Belege dafür hätte. Bei Brust- oder Dickdarmkrebs kennen wir ja bereits viele Gene, die an der Entstehung beteiligt sind. Was man aber weni-

Das Humane Papillom-Virus (HPV) wird beim Geschlechtsverkehr übertragen und befällt Zellen in der Schleimhaut des Gebärmutterhalses (Cervix). Meist gelingt es dem Immunsystem, den Erreger zu beseitigen. In seltenen Fällen aber integriert er sich in das Erbgut der infizierten Zellen und kann so nach Jahrzehnten schließlich Krebs auslösen.

ger weiß, ist, welches davon der Auslöser ist. Meines Erachtens lohnt es sich selbst bei denjenigen Krebsarten, die hinsichtlich ihrer genetischen Modifikationen schon sehr gut analysiert sind, auch noch einmal nach einer infektiösen Komponente zu forschen.

Spektrum: Krebs mit Infektionen in Verbindung zu bringen galt noch vor zwei, drei Jahrzehnten als völlig abwegiger Gedanke.

zur Hausen: Ja. Das Panorama hat sich deutlich gewandelt. Das ist heute kein Tabu mehr.

Spektrum: Sie gehörten schon in den 1970er Jahren zu den wenigen Wissenschaftlern, die dieses Feld intensiv beackerten. Und es heißt – auch in der offiziellen Begründung für den Nobelpreis –, Sie hätten das mit einer erstaunlichen Beharrlichkeit getan.

zur Hausen: Ja. Und es wird auch überall geschrieben, dass ich so fürchterlich hätte um Anerkennung kämpfen müssen. Das mit der Beharrlichkeit stimmt. Ich bin ein westfälischer Dickkopf. Und es ist sicherlich auch wahr, dass ich früher von dem einen oder anderen Kollegen ein spöttisches Lächeln geerntet habe. Aber im Großen und Ganzen fühlte ich mich anerkannt und nicht schlecht behandelt. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft beispielsweise hat mich von Anfang an großzügig unterstützt. Und meine Anträge sind ja stets von meinen Fachkollegen beurteilt worden. Mit anderen Worten: Die müssen sich positiv ausgesprochen haben.

Viele Darstellungen, die ich in der Presse lese, sind sicher gut gemeint, aber etwas überzogen. Jedenfalls ist es nicht so, dass ich als Einzelkämpfer einsam in der Gegend stand und trotzig meine Fahne hochhielt. Primär war ich daran

interessiert, die Ursachen des Gebärmutterhalskrebses aufzuklären. Die Papillom-Viren haben sich dabei als goldene Spur erwiesen. Und die haben wir in der Tat mit großer Verve verfolgt.

Spektrum: Dennoch war es nicht einfach für Sie, einen finanzstarken Industriepartner zu finden, der Ihre Idee unterstützte, gegen Krebs zu impfen.

zur Hausen: Das war in den 1980er Jahren. Damals wussten wir schon, dass Gebärmutterhalskrebs von Papillom-Viren verursacht wird. Und da habe ich mich an die Industrie gewandt, weil es grundsätzlich naheliegt, einer viralen Erkrankung mit einem Impfstoff vorzubeugen, und weil es illusorisch ist, dass eine Institution wie das Krebsforschungszentrum die Entwicklung eines Impfstoffs finanziell stemmen kann. Ich habe verschiedene Unternehmen angesprochen und von der Firma Behring eine Anforderung erhalten. Eine Marktanalyse erbrachte dann aber, dass sich die Sache nicht lohne, ein Impfstoff würde sich nicht nennenswert verkaufen, und man hat die Sache fallen lassen. Das war eine totale Fehleinschätzung.

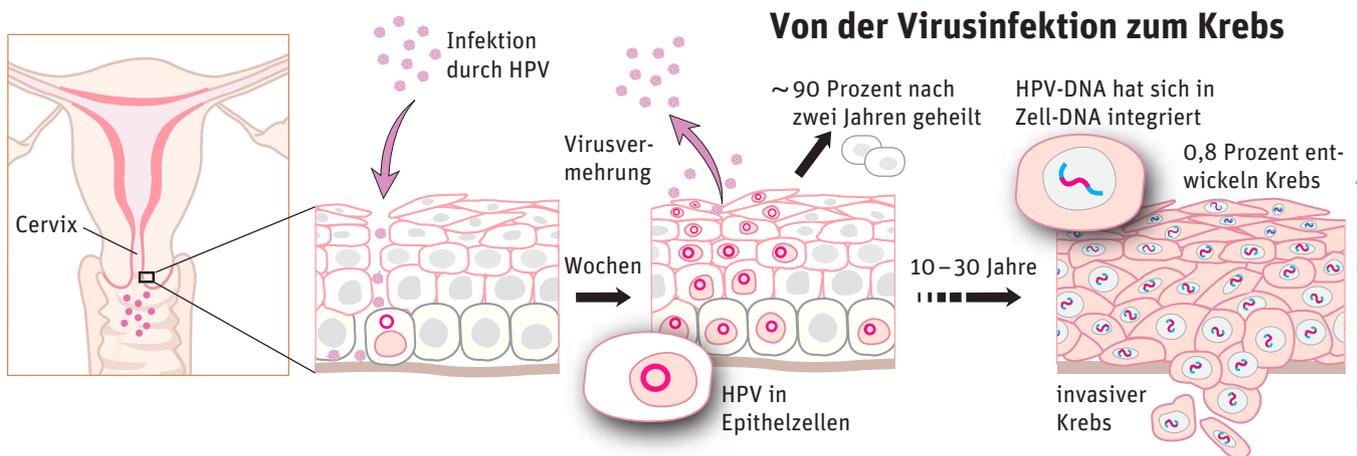
Spektrum: Dann hätte es den Impfstoff womöglich schon früher geben können?

zur Hausen: Ja, ich schätze drei, vier Jahre – mindestens.

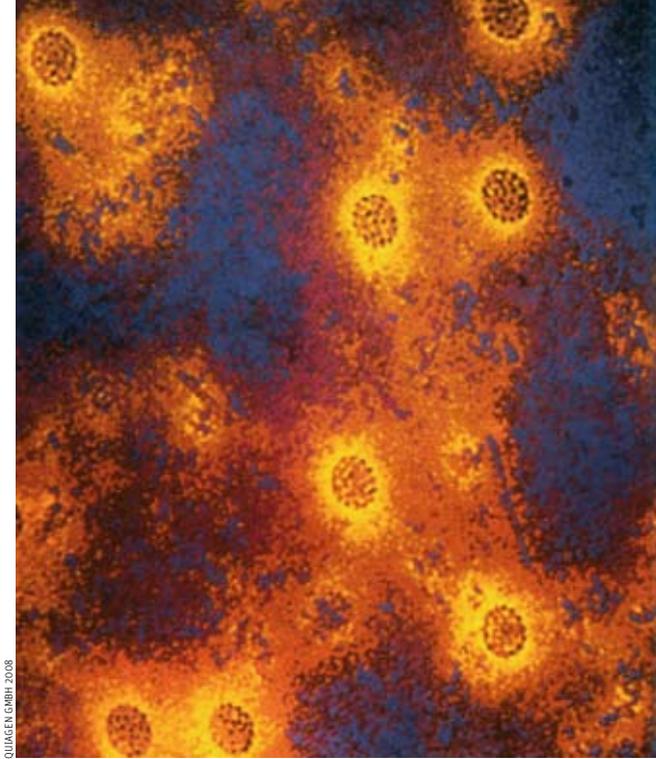
Spektrum: Nun waren Sie nicht nur Forscher, sondern als Vorstand des Deutschen Krebsforschungszentrums auch 20 Jahre lang Forschungsmanager. In dieser Funktion haben Sie stets versucht, eine engere Bindung zwischen der Grundlagenforschung und der Klinik herzustellen, damit die Erkenntnisse der Forscher den Patienten schneller zugutekommen. Ist das gelungen?

zur Hausen: Hier bei uns in Heidelberg ist die Zusammenarbeit zwischen For-

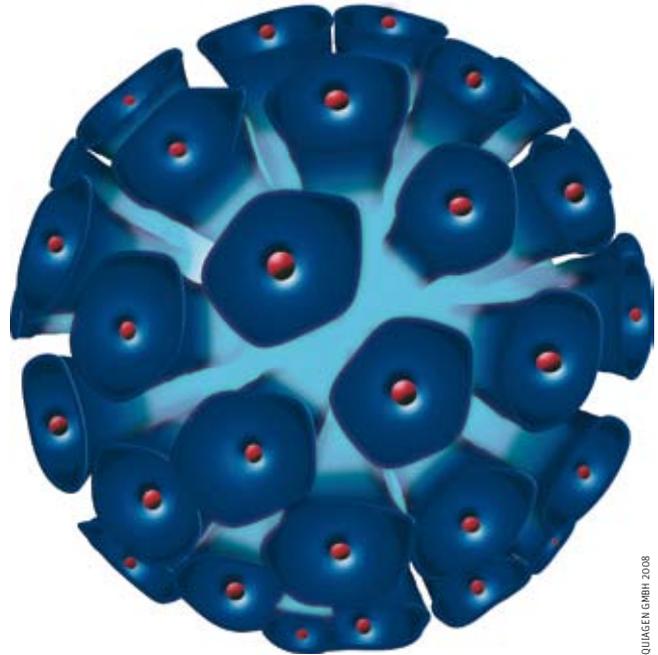
Von der Virusinfektion zum Krebs



NOBEL COMMITTEE FOR PHYSIOLOGY OR MEDICINE, ANNIKA RÖHL



COURAGEN GMBH 2008



COURAGEN GMBH 2008

Im Humanen Papillom-Virus, hier in einer Falschfarbenaufnahme im Elektronenmikroskop (links) und in einem Modell (rechts) zu sehen, ist das DNA-Erbgut von einem Capsid mit turmartigen Ausstülpungen umgeben.

schung und Klinik sehr gut vorangekommen. Als ich 1983 hierherkam, war noch ein großes Misstrauen zwischen den ansässigen Kliniken und dem Krebsforschungszentrum spürbar. Erfreulicherweise hat sich das über die Jahre hinweg gelegt. Während meiner aktiven Amtszeit hatte ich noch das Glück, das Heidelberger Comprehensive Cancer Center durch die erste Begutachtung zu bringen. Das setzt ja auf eine enge Bindung von Forschung und Klinik und auf große Interdisziplinarität. Ich freue mich, dass es jetzt zu einer gut funktionierenden Einheit zusammenwächst.

Spektrum: Kommen die Vorteile einer engen Kooperation auch krebserkrankten Menschen außerhalb der Region zugute?

zur Hausen: Die Erkenntnis setzt sich generell durch, dass Forschung und Klinik enger zusammengehören. Bei mir lag der Gedanke vielleicht näher, weil ich von meiner Ausbildung her ja Mediziner bin und in meiner ganz frühen Berufszeit in Krankenhäusern gearbeitet habe. Damals konnte ich sehr gut beobachten, wie zwingend eine enge Verbindung zwischen beiden Bereichen ist.

Spektrum: In welchen Krankenhäusern waren Sie tätig?

zur Hausen: Ich war zwei Jahre als Medizinalassistent in Wimbern im Sauer-

land, in Isny im Allgäu und in meiner Heimatstadt Gelsenkirchen.

Spektrum: Und warum sind Sie nicht in der Klinik geblieben?

zur Hausen: Ich wollte die Approbation als Arzt haben. Und dafür musste ich diese klinische Zeit absolvieren. Tief im Herzen aber wollte ich stets wissenschaftlich arbeiten. Ich muss allerdings sagen, dass ich sehr gerne in der Klinik war. Ich konnte gut mit den Patienten umgehen, und ich kam gut bei den Patienten an. Also vermute ich mal, ich hätte auch Arzt werden können. Als ich danach in die Forschung ging, war ich zunächst enttäuscht. Das waren die ödesten Wochen meines Lebens. Man bekam keine vernünftige Anleitung, stand anfangs etwas hilflos im Labor herum und fragte sich: »Was soll ich hier?«

Spektrum: Aber auch da blieben Sie beharrlich.

zur Hausen: Eigentlich nicht. Ich war damals sogar ziemlich entschlossen, in die Klinik zurückzukehren. Aber dann kamen einige merkwürdige Dinge dazwischen. So hatte ich mich in der Kinderklinik in Freiburg beworben. Der dortige Chef bestellte mich ein. Doch als ich kam, hatte er den Termin vergessen. Ich bin daraufhin gleich weiter nach Basel gefahren, um mich dort unangemeldet vorzustellen. Aber der Chefarzt war an diesem Tag nicht da. Also weiter nach Bern. Dort habe ich mich beim Pförtner vorsichtig erkundigt, wie der Chef heißt, weil ich das nicht wusste. Dieser Chefarzt hat mich tatsächlich empfangen und sehr nett aufgenommen – und mir eine Stelle

in Aussicht gestellt. Aus der ist dann aber doch nichts geworden. Unterdessen liefen die Arbeiten im Labor in Düsseldorf allmählich besser – und ich gewann meine Freude an der Forschung zurück.

Spektrum: Sie haben auch Biologie studiert.

zur Hausen: Ja. Sieben Semester lang, dann habe ich es aufgegeben. Ich wollte Biologie und Medizin parallel studieren, aber das war einfach nicht machbar. Vor allem vor dem Physikum hat es sich fast als katastrophal erwiesen, weil ich zu wenig medizinische Vorlesungen gehört hatte. Im fünften Semester, also zum Physikum hin, habe ich gearbeitet wie sonst nie mehr in meinem Leben, um das aufzuholen, was mir fehlte. Hinzu kam, dass der Biologieunterricht zu meiner Zeit an den Universitäten einfach schlecht war. Die junge, aufstrebende Molekularbiologie wurde praktisch überhaupt nicht gelehrt. Stattdessen mussten wir die Mundwerkzeuge von Insekten zeichnen. Nein, ich will mich nicht darüber lustig machen, auch das hat seine Berechtigung. Aber man ist auf diese Art doch an vielen Entwicklungen vorbeigegangen, die sich junge Wissenschaftler später, nach dem Studium, aneignen mussten.

Spektrum: In Ihrer ersten wissenschaftlichen Untersuchung haben Sie sich überraschenderweise mit Bohnerwachsen beschäftigt, einem Thema, das sich vordergründig weder biologisch noch medizinisch anhört.

zur Hausen: Sie meinen meine Dissertation über Bohnerwache und inwieweit

Springers Einwürfe

Ufos machen sich immer rarer

Erlahmt das Interesse der Außerirdischen an uns Erdlingen?

Leibhaftig ist mir zu meinem Leidwesen noch keine fliegende Untertasse erschienen, aber dank eines nun geöffneten Geheimarchivs des britischen Verteidigungsministeriums (<http://ufos.nationalarchives.gov.uk/>) konnte ich immerhin zahlreiche Ufo-Sichtungen überfliegen. Die Lektüre aller 4500 Seiten würde Auge und Hirn allerdings kaum weniger ermüden als nächtlanges Warten auf unidentifizierte Flugobjekte. So kann ich nur über Zufallsfunde berichten.

Was halten Sie von dem? Im Mai 1989 wurde ein Brite um drei Uhr nachts durch lautes Rumpeln – »wie von einer Eisenbahn« – aufgeschreckt und sah eine fliegende Untertasse landen; heraus stiegen zwei schwarz gekleidete Menschenähnliche, die sich in perfektem Englisch unterhielten und nach kurzer Reparatur wieder abflogen.

Ein weiteres Beispiel: Am 29. September 1992 saßen zwei Engländer nachts beim Angeln, als über ihren Köpfen bunte Lichter rasend über den Wolken spielten. Sie meldeten das Phänomen umgehend der British UFO Research Association (BUFORA) und füllten deren Formblatt penibel aus. Demnach war die Erscheinung optisch deutlich, aber völlig geruchlos. Die Frage, ob sie früher andere seltsame Erlebnisse gehabt hätten, bejahten die Angelfreunde: zwei Ufo-Sichtungen sowie Gedankenübertragung (*extrasensory perception*, ESP). Mit typisch britischem Humor überschrieb die BUFORA den Bericht mit »A Fisherman's Tale«, frei übersetzt: Anglerlatein.

Nur wenig später mahnte das Irish UFO Research Centre beim britischen Verteidigungsministerium an, man möge dort endlich von den »feindlichen grauen Wesen« (*hostile Greys*) Notiz nehmen, deren Existenz durch nicht näher beschriebene, wohl als bekannt vorausgesetzte »cyclonianische Monumente« hinreichend bewiesen sei.

Der Geheimbericht enthält jedoch nicht nur derlei Anekdoten, sondern auch eine Statistik, aus der hervorgeht, dass die Sichtungen tendenziell abnehmen: Waren es im Jahr 1978 noch 750, so liefen 1991 nur noch 117 Meldungen ein. Derzeit scheint das Verteidigungsministerium das Sammeln ganz eingestellt zu haben. Dabei müsste das Dokumentieren der Ufos, so es sie gäbe, eigentlich durch die enorm gestiegene Verbreitung von Camcordern und Kamera-Handys geradezu explodieren.

Das Ufo-Fieber begann offenbar in den 1950er Jahren und legte sich nach 1990; seinen Höhepunkt hatte es somit in der Ära des Kalten Kriegs. Furchtsam musterten die Menschen damals den Himmel; sie wussten, dass nuklear bestückte Bomber ständig in der Luft kreisten und Atomraketen abschlussbereit in Erdsilos und U-Booten lauerten. Ich vermute, die Idee, überlegene Außerirdische würden die Erde beobachten und notfalls das Schlimmste verhüten, wirkte auf manche beruhigend. Andere sahen in jeder Leuchterscheinung eine sowjetische oder amerikanische Geheimwaffe.

Das Militär versuchte, sich diese Sorge zu Nutze zu machen: Man bediente sich der Ufo-Wächter als einer Freiwilligenarmee von Amateuren zur Luftraumüberwachung. In seinen freundlich-formellen Antwortbriefen betonte das Verteidigungsministerium stets, es untersuche Ufo-Phänomene nur unter dem Aspekt der nationalen Sicherheit. Doch anscheinend gab es in all den Jahren keinen einschlägigen Vorfall.

Für hartnäckige Ufo-Gläubige beweist das freilich nur, dass avancierte Laserwaffen oder unheimliche Begegnungen der dritten Art weiter geheim gehalten werden – oder dass die Außerirdischen sich weniger für uns Erdlinge interessieren, seit wir einander nicht mehr so unmittelbar mit nuklearer Auslöschung bedrohen. Jedenfalls hat die Menschheit noch längst nicht alle Untertassen im Schrank.



Michael Springer

sie Bakterien abtöten. Oh ja, dazu gibt es ein nette Anekdote. Es kam hier einmal eine Medizinerin zu Besuch, die gerade in Düsseldorf ihre Doktorarbeit machte und mir erzählte, sie sei in den Archiven auf meine Dissertation gestoßen. »Sie haben ja über Bohnerwachs promoviert«, sagte sie erstaunt, »Ich verspreche Ihnen – ich sage es ganz bestimmt niemandem weiter.« Ich antwortete ihr, dass sie das gerne jedem weitersagen könne. Da habe ich gar keine Bedenken. Zu dieser Doktorarbeit bin ich, sagen wir einmal, aus eher skurrilen Gründen gekommen. Auch ich fand das Thema zunächst extrem unattraktiv, aber insgesamt hat es sich dann doch als sehr interessant erwiesen.

Spektrum: Und was haben Sie herausgefunden?

zur Hausen: Dass bestimmte Bohnerwachse, wenn sie in Tuberkuloseheilstätten dem ultravioletten Licht ausgesetzt sind, Tuberkelbakterien abtöten. Es entstehen dann Sauerstoffradikale, die offenkundig die Abtötung bewirken. Also ich schäme mich in keiner Weise für diese Arbeit.

Spektrum: Wie sehen Sie die Zukunft der Krebsforschung und der Krebsmedizin?

zur Hausen: Die Forschung wird, wie bisher schon, langsam, aber stetig vorankommen. Vermutlich werden sich auch in der Therapie bestimmter Krebsarten weiterhin einige Verbesserungen erzielen lassen.

Spektrum: Kleine Fortschritte – kein Durchbruch?

zur Hausen: Also, wenn mich jemand fragen würde, ob ich glaube, dass der Krebs noch zu meinen Lebzeiten ausgerottet wird, kann ich ruhigen Gewissens antworten: mit Sicherheit nicht.



Claudia Eberhard-Metzger, die das Interview führte, ist freie Medizinerjournalistin in Maikammer.

Harald zur Hausen: *Infections Causing Human Cancer.* Wiley-VCH, Weinheim 2006.

HPV-Impfung: Gebärmutterhalskrebs vorbeugen. Eine Broschüre der Krebsgesellschaft Nordrhein-Westfalen e.V., Düsseldorf 2007.

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/972382.