KYOTO UNIVERSITY INSTITUTE FOR ADVANCED STUDY (KUIAS)

UNIVERSITY OF TEXAS AT AUSTIN

Tasuku Honjo (links) ist ausgebildeter Facharzt. Er studierte und promovierte in Medizin an der Universität Kyoto, wo er heute noch arbeitet. James P. Allison hat einen Doktortitel in Biowissenschaften an der University of Texas erlangt. Er forscht am MD Anderson Cancer Center in Houston.

NOBELPREIS FÜR PHYSIOLOGIE ODER MEDIZIN
ENTFESSELTE IMMUNZELLEN GEGEN KREBS

Gegen Krebserkrankungen halfen lange Zeit nur Bestrahlung, Chemotherapie und Chirurgie. Der Nobelpreis 2018 geht an zwei Krebsforscher, die mitgeholfen haben, eine weitere Waffe gegen Tumoren zu schärfen: das menschliche Immunsystem.

James P. Allison von der University of Texas und Tasuku Honjo von der Universität Kyoto haben Rezeptormoleküle erforscht, die auf der Oberfläche von Immunzellen sitzen und diese in vielen Fällen davon abhalten, Krebszellen anzugreifen. Das hat einer Klasse neuer Wirkstoffe den Weg geebnet, den so genannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren.

Die Idee, Krebs vom körpereigenen Abwehrsystem bekämpfen zu lassen, ist jahrzehntealt. Schon im 19. Jahrhundert beobachteten Ärzte, dass Krebspatienten in seltenen Fällen wieder gesundeten, wenn sie eine Infektion mit Krankheitserregern erlitten hatten. Doch alle Versuche, eine Immunreaktion künstlich zu erzeugen – etwa durch gezieltes Infizieren oder durch Impfen –, blieben erfolglos oder deutlich hinter den Erwartungen zurück. Das grundsätzliche Problem schien zu sein, dass die Abwehrzellen den Krebs mit angezogener Handbremse zu bekämpfen schienen, egal wie sehr man sich bemühte, sie zu aktivieren.

Was es mit dieser Bremse auf sich hat, darauf gab es bereits in den 1990er Jahren etliche Hinweise. Nach und nach hatten Arbeitsgruppen damals begonnen zu entschlüsseln, wie es dem Immunsystem gelingt, die Zellen des eigenen Körpers zu erkennen, um sie nicht irrtümlich als Erreger einzustufen und zu attackieren. Basis dieser so genannten Selbsttoleranz sind Signalwege, die man als Immun-Checkpoints bezeichnet. Sie hemmen oder aktivieren Immunzellen namens T-Lymphozyten über Rezeptormoleküle auf deren Oberfläche.

Die Immun-Checkpoints gehören zu einer molekularen Maschinerie, die zur Regulierung der T-Zellen beiträgt. Der »klassische« T-Zell-Rezeptor sitzt auf der Zelloberfläche, wechselwirkt mit einem antigenpräsentierenden Molekül einer anderen Zelle und stellt so deren Identität fest. Die Checkpoints wiederum signalisieren den T-Lymphozyten, ob die andere Zelle als gefährlich einzuordnen oder aber als Teil des eigenen Körpers anzusehen ist. Verstünde man diese Mechanismen besser, so hofften die Mediziner zunächst, dann wüsste man vielleicht, warum diese Unterscheidung manchmal nicht funktioniert – und könnte neue Therapien gegen Autoimmunerkrankungen entwickeln.

Die Arbeitsgruppe um James P. Allison allerdings wollte das genaue Gegenteil. Krebszellen sind körpereigene Zellen auf Abwegen, und anscheinend aktivieren sie einige bremsende Immun-Checkpoints der T-Lymphozyten, wodurch sie diese von einem Angriff abhalten. Der erste jener hemmenden Checkpoints, der entdeckt wurde, war das Molekül CTLA-4, das auf aktivierten T-Zellen zu finden ist. Allisons Hypothese: Blockiert man CTLA-4, setzt man damit eine Bremse der T-Lymphozyten außer Kraft, woraufhin sie einen Tumor stärker attackieren sollten.

Oft scheitern solche Überlegungen an der komplexen Realität. Nicht aber in diesem Fall: Bereits Allisons erstes Experiment war ein spektakulärer Erfolg. Im Jahr 1994 transplantierte er Tumoren in Mäuse und behandelte die Tiere dann mit Antikörpern gegen CTLA-4 – mit dem Ergebnis, dass die Wucherungen verschwanden. Viele weitere Versuche bestätigten, dass Moleküle gegen hemmende Checkpoints die Immunantwort gegen Krebs erheblich verstärken können. James Allison erhielt für seine bahnbrechenden Arbeiten in der Immunonkologie bereits 2015 den Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award.

CTLA-4 ist aber nicht das einzige solche Molekül. In jahrelangen Forschungen hatte, ebenfalls zu Beginn der 1990er Jahre, eine Arbeitsgruppe um Tasuku Honjo herausgefunden, dass ein Oberflächenrezeptor namens PD-1 die gleiche hemmende Wirkung hat. Daher lag die Überlegung nahe, dieses Molekül auf ähnliche Weise für die

NOBEL-PREISE 2018

© THE NOBEL FOUNDATION. FOTO: LOVISA ENGBLOM; BEARBEITUNG: SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT

Krebstherapie zu nutzen. Eine Besonderheit machte den Rezeptor aus onkologischer Sicht höchst interessant: Das Molekül PD-L1, das PD-1 aktiviert und so T-Lymphozyten hemmt, fand sich nicht nur auf Immunzellen, sondern auch bei einigen Tumorarten. Womöglich nutzten Krebszellen den entsprechenden Signalweg ja bereits, um sich gezielt vor dem Immunsystem zu schützen. Experimente im Jahr 2002 bestätigten den Verdacht: Pflanzten die Forscher bestimmten Krebszellen das Gen für PD-L1 ein, waren die Zellen vor T-Zell-Angriffen geschützt. Der Effekt verschwand, wenn die Wissenschaftler das PD-L1 mit einem Antikörper blockierten.

Die Immunbalance beeinflussen: Ein Spiel mit dem Feuer

Im Jahr 2005 erreichten Honjo und sein Team schließlich den gleichen Erfolg wie zuvor Allisons Gruppe bei CTLA-4: In Experimenten an Mäusen ließ ein Antikörper gegen PD-1 Tumoren schrumpfen. Zudem deutete sich an, dass Immun-Checkpoint-Inhibitoren gegen PD-1 gezielter gegen bestimmte Krebsarten wirken und somit weniger schwere Nebeneffekte hervorrufen als solche gegen CTLA-4. Die japanische Arbeitsgruppe ließ sich das Prinzip im gleichen Jahr patentieren und begann auf dieser Basis, einen Wirkstoff für Menschen zu entwickeln.

Zu dem Zeitpunkt waren monoklonale Antikörper gegen CTLA-4 längst entwickelt und am Menschen getestet – allerdings mit durchwachsenen Resultaten. An dem Wirkstoff Ipilimumab zeigte sich der unschöne Haken des viel versprechenden Prinzips: Die Immun-Checkpoints zu beeinflussen, kann die präzise austarierte Körperabwehr durcheinanderbringen, und das ist nicht nur für Krebszellen gefährlich.

Das Immunsystem bewegt sich auf einem schmalen Grat. Ist es zu wenig aktiv, überwältigen Krebserkrankungen und Infektionen den Körper.

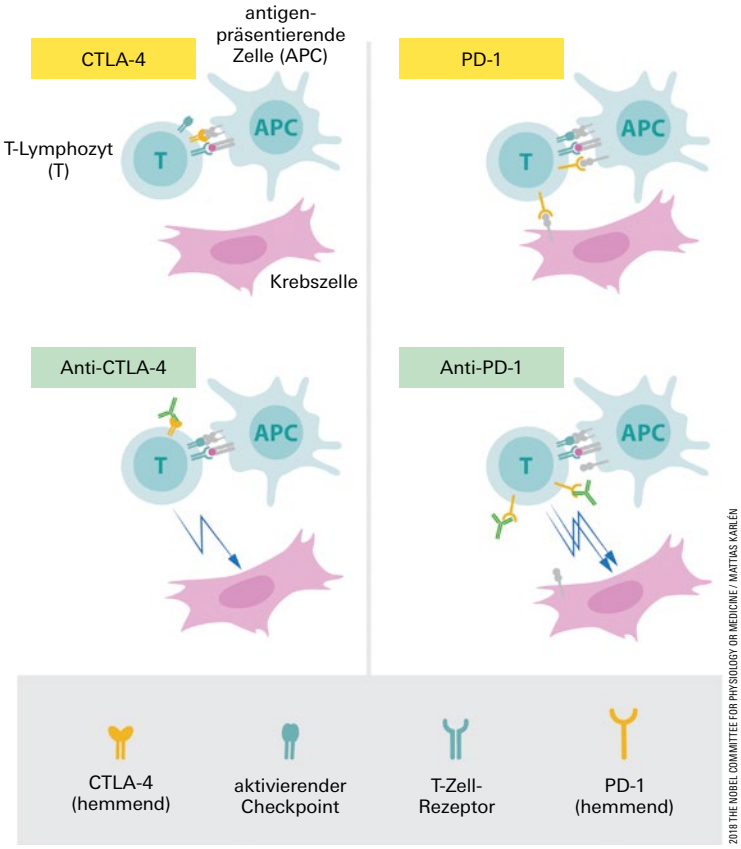
Auf der Oberfläche von T-Lymphozyten sitzen T-Zell-Rezeptoren. Sie binden an Antigene, die von anderen Zellen präsentiert werden, und stellen so deren Identität fest. Weitere Oberflächenmoleküle, so genannte Immun-Checkpoints wie CTLA-4 oder PD-1, signalisieren den T-Lymphozyten, ob die jeweilige Zelle zu attackieren ist oder nicht. Hierzu können sie eine Immunreaktion anregen oder hemmen. Die Checkpoints lassen sich mit Antikörpern blockieren.

Eine überschießende Immunreaktion dagegen zerstört wichtige Gewebe und Organe. Immun-Checkpoint-Inhibitoren zu blockieren, kann dieses System kippen lassen, mit teils dramatischen Folgen. In einer großen klinischen Studie mit Ipilimumab stellten sich bei etwa 15 Prozent der Versuchspersonen schwere Nebenwirkungen ein, ein Patient starb sogar an einer Autoimmunreaktion.

Doch insgesamt sprachen die Ergebnisse für die neue Therapieform: Im Jahr 2011 erhielt der Anti-CTLA-4-Antikörper sowohl von den US-amerikanischen als auch von den europäischen Behörden die Zulassung als Medikament gegen metastasierenden Hautkrebs. Vier Jahre darauf wurden schließlich auch zwei Anti-PD-1-Antikörper für die Krebstherapie zugelassen, und bei einigen Krebserkrankungen wie dem Nierenzellkarzinom setzt man inzwischen eine Kombination aus beiden Checkpoint-Inhibitoren ein.

Es bleiben noch viele Fragen – vor allem dazu, wie man die heftigen Nebenwirkungen in den Griff bekommen kann. Zudem ist nur teilweise verstanden, warum Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei manchen Patienten dramatische Behandlungserfolge bewirken, bei anderen aber viel weniger oder gar nicht anschlagen. Offenbar ist das Wirkpotenzial noch lange nicht ausgeschöpft. Doch immerhin zeitigt die lange währende Suche nach einer Immuntherapie gegen Krebs endlich konkrete Erfolge. ◂

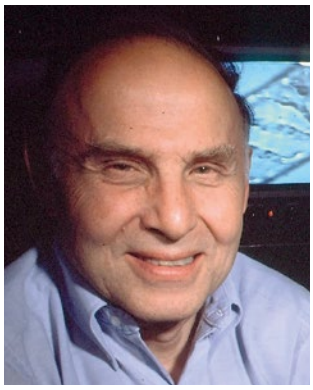
Lars Fischer ist Diplomchemiker und Redakteur bei »Spektrum.de«.



2018 THE NOBEL COMMITTEE FOR PHYSIOLOGY OR MEDICINE / MATTIAS KARLÉN

UNIVERSITY OF WATERLOO

ÉCOLE POLYTECHNIQUE PARIS - J. BARANDE (WWW.FLICKR.COM/PHOTOS/117994717@N06/44330870254J) / CC BY-SA 2.0 (CREATIVECOMMONS.ORG/LICENSES/BY-SA/2.0/LEGALCODE)



NOKIA BELL LABS 1988

Die Kanadierin Donna Strickland (links) und der Franzose Gérard Mourou haben ein Verfahren zur Verstärkung von Laserpulsen entwickelt. Der US-Amerikaner Arthur Ashkin (rechts) hat eine auf Laserlicht basierende »Pinzette« entwickelt, mit der Forscher winzige Objekte festhalten können.

NOBELPREIS FÜR PHYSIK
AUF DEN SPUREN VON »STAR TREK«

Die Gewinner des Physik-Nobelpreises haben die Lasertechnologie entscheidend weiterentwickelt – und ein Stück Sciencefiction Wirklichkeit werden lassen.

Im Fernsehen sieht es so einfach aus: Mal legt die »Enterprise« mit ihren Phasern den Gegner lahm, und mal schleppt sie ihn einfach via Traktorstrahl ab. Der farbige Lichtkegel erfasst das andere Raumschiff mit zauberhafter Leichtigkeit und hält es fest im Griff. Mission erfüllt.

In den 1960er Jahren verfolgte eine ganze Generation von Fernsehzuschauern, was Captain Kirk und seine Crew da taten – und die allermeisten dürften es für eine bestenfalls weit entfernte Zukunftsvision gehalten haben. Arthur Ashkin sah das wohl anders. Jedenfalls machte sich der 1922 geborene Physiker zu dieser Zeit daran, das Prinzip des Traktorstrahls im Labor zu kopieren. Nicht in der Größenordnung der »Enterprise«, sondern im Miniaturmaßstab. Und tatsächlich: In den folgenden Jahrzehnten entwickelte der US-Amerikaner ein Verfahren, mit dem sich mikroskopisch kleine Objekte elegant einfangen und festhalten ließen, und das einzig mit der Kraft des Lichts. Für diese »optische Pinzette« hat der Amerikaner nun eine Hälfte des Physik-Nobelpreises 2018 erhalten.

Die andere teilen sich der Franzose Gérard Mourou von der École Polytechnique in Palaiseau und die Kanadierin Donna Strickland von der University of Waterloo. Mourou und Strickland haben Mitte der 1980er Jahre ebenfalls etwas entwickelt, was einige Jahrzehnte zuvor noch wie Sciencefiction wirkte: eine Technik, mit der sich gebündelte Lichtpulse enorm verstärken lassen.

Das Nobelkomitee würdigt damit die Weiterentwicklungen einer Technologie, die seit 1958 in der Welt ist – des Lasers. Er ist gewissermaßen der Ordnungsliebhaber im Reich des Lichts. Wo eine Schreibtischlampe das ganze Spektrum sichtbarer Strahlung in alle Richtungen aussendet, legt ein Laser klar fest, was für Licht seine Öffnung verlässt. Er feuert Strahlung eines engen Frequenzbereichs in den Raum, die sich wie ein Strich ausbreitet und deren Wellen stets dem gleichen Schwingungsmuster folgen; Physiker sprechen hier von Kohärenz. Außerdem ist Laserlicht meist viel intensiver als das einer Glühbirne.

Arthur Ashkin ging Ende der 1960er Jahre davon aus, dass derart gebündeltes Licht eine merkliche physische Kraft auf Objekte ausüben kann. Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts hatten Wissenschaftler gezeigt, dass elektromagnetische Strahlung solch einen »Strahlungsdruck« ausüben kann. Bei Radiowellen war dieser aber viel zu schwach, und auch Lampenlicht setzte sichtlich keine Objekte in Bewegung.

Laserlicht kann winzige Plastikkügelchen anschubsen

Selbst mit der Erfindung des Lasers, der deutlich mehr Licht auf weniger Raum packt, blieben Hürden bestehen: Bei den ersten Laborexperimenten überdeckte die temperaturbedingte Bewegung kleiner Objekte den Strahlungsdruck. Aber Ashkin blieb hartnäckig und tüftelte in den berühmte Bell Telephone Laboratories im US-Bundesstaat New Jersey an einer Lösung.

1969 steckte er durchsichtige Plastikbällchen mit einem Durchmesser von nur wenigen Mikrometern (tausendstel Millimetern) in einen gut isolierten Wassertank und beschoss diese mit einem besonders starken und geschickt fokussierenden Laser. Und siehe da: Die Kügelchen bewegten sich, wie Ashkin unter dem Mikroskop beobachtete.

1971 feuerten der Physiker und ein Kollege dann mit einem 250-Milliwatt-Laser von unten auf eine 20 Mikrometer große, hohle Glaskugel. Das winzige Objekt blieb in der Luft stehen, wo Ashkin es mit zwei parallel ausgerichteten und gegenläufigen Strahlen festhielt. Das kam einem Mini-Traktorstrahl schon ziemlich nahe. 15 Jahre später, im Jahr 1986, gelang dem Physiker und seinem Team dann der große Durchbruch: Die Forscher veränderten einen Laser so, dass er schwimmende dielektrische Kügelchen

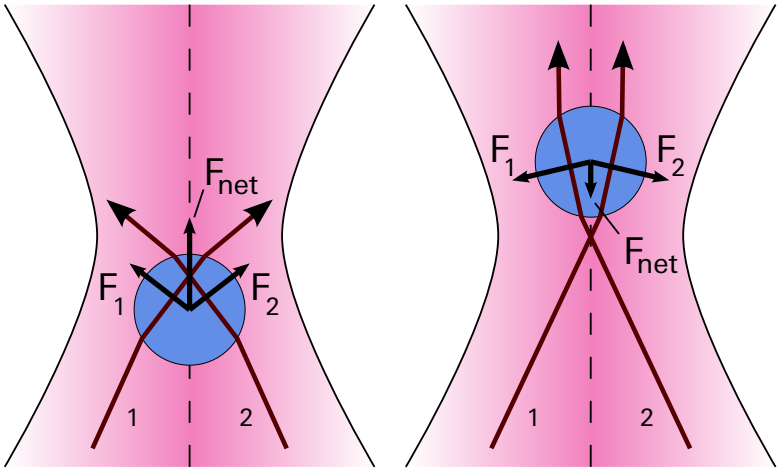
mit Durchmessern zwischen 0,025 und 10 Mikrometern entgegen der Ausbreitungsrichtung des Lichts bewegte.

Das Geheimnis dieser optischen Pinzette besteht darin, dass der Experimentator das Laserlicht mit einer Linse auf einen Punkt fokussiert. Was dann geschieht, kann man am besten anhand eines Naturgesetzes veranschaulichen, das Isaac Newton bereits im 17. Jahrhundert formulierte. Dieser Impulserhaltung zufolge bleibt das Produkt aus Geschwindigkeit und Masse eines physikalischen Systems stets konstant. Stößt etwa auf einem Billardtisch eine Kugel auf eine andere, wird sie umgelenkt und verliert an Geschwindigkeit. Dafür setzt sich die andere Kugel in Bewegung.

Etwas Ähnliches passiert, wenn ein Laserstrahl, den man sich dazu als Strom winziger Lichtteilchen vorstellen kann, auf ein Plastikbällchen trifft. Einige der Partikel prallen an der Oberfläche ab und übertragen einen Teil ihres Impulses auf den sphärischen Körper, der sich daraufhin in Ausbreitungsrichtung des Lasers bewegt – der seit Langem bekannte Strahlungsdruck.

Bei der optischen Pinzette kommt noch einer weiterer, entgegengesetzter Effekt dazu: Ein Teil des Laserlichts dringt in das durchsichtige Kügelchen ein und wird dort leicht umgelenkt. Das wiederum verändert den Impuls der Lichtteilchen, was laut Newton kompensiert werden muss, damit der Gesamtimpuls des Systems erhalten bleibt. Effektiv versetzen die Laserstrahlen dem Bällchen dadurch einen winzigen Rückstoß (siehe Grafik unten). Platziert man die mikroskopisch kleine Kugel nun im

Die »optische Pinzette« fokussiert einen Laserstrahl (rosa), der hinter dem Brennpunkt wieder breiter wird. Treffen die Lichtteilchen auf ein Glaskügelchen (blau), dringen sie in das Material ein und werden leicht umgelenkt; dadurch übertragen sie einen Teil ihres Impulses auf das Kügelchen. Befindet sich dieses vor dem Brennpunkt (links), addieren sich die Impulsüberträge F_1 und F_2 zu einer Gesamtkraft F_{net}, die es in Strahlrichtung bewegen. Treibt die Kugel hinter dem Fokus, wirkt die Kraft entgegen der Ausbreitungsrichtung des Lichts (rechts).



ROLAND KOEBLER (COMMONS.WIKIMEDIA.ORG/WIKI/FILE:OPTICAL_TRAP_FOCUSED.SVG) / CC BY 3.0 (CREATIVECOMMONS.ORG/LICENSES/BY/3.0/LEGALCODE); BEARBEITUNG: SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT

Jetzt die neuen Ausgaben!

Am Kiosk kaufen!
(www.mykiosk.com)

Als Probeabo *plus* kennenlernen!
Sonderausgabe „Das Böse"
+ reguläre Ausgaben im Jan. und Mrz. 2019

>>> online auf **www.philomag.de/abo**
>>> Tel. **+49 (0)40 / 38 66 66 309**

Brennpunkt der Linse, heben sich Strahlungsdruck und Rückstoß exakt auf. Das Partikelchen kann sich damit weder vor noch zurück bewegen. Es kann auch nicht in einer anderen Richtung aus dem Strahl entkommen: Bewegt es sich senkrecht zur Laserrichtung, wird es aus Gründen der Impulserhaltung wieder in Richtung Strahlmitte geschoben.

Dank der ausgeklügelten Erfindung konnten Forscher einige Jahre später sogar einzelne Atome festhalten – ein Kunststück, für das drei von Ashkins Kollegen um den späteren US-Energieminister Steven Chu bereits 1997 den Nobelpreis erhielten. Bei derart winzigen Objekten, die kleiner sind als die Wellenlänge des Laserlichts, ist es etwas schwieriger zu erklären, weshalb die optische Pinzette funktioniert. Vereinfacht kann man es sich so vorstellen, dass die elektromagnetische Welle des Lasers die Ladungsverteilung im Zielobjekt verändert und es dadurch stets ins Zentrum der Lichtfalle zieht.

Jahrzehntelang stagnierte die Laserphysik

Mitte der 1980er Jahre arbeiteten auch Gérard Mourou und seine Doktorandin Donna Strickland, die damals an der University of Rochester im US-Bundesstaat New York forschten, an einer Verbesserung der Lasertechnologie. Ihr Spezialgebiet waren jedoch nicht kontinuierlich arbeitende Laser, sondern solche, die Licht in kurze und möglichst starke Pakete zerteilen. Auf diesem Teilgebiet kamen Wissenschaftler damals nicht recht voran: Schon seit Ende der 1960er Jahre war es ihnen nicht mehr gelungen, die Zahl der Lichtteilchen in einem solchen Laserpuls weiter zu steigern.

Zwar konnte man die Intensität der Strahlungspakete vergrößern, indem man sie durch spezielle Verstärkerzellen jagte, in denen immer mehr Lichtteilchen dazustießen. Wollte man damit jedoch mehr als eine Billiarde Watt pro Quadratzentimeter erreichen, gingen die Verstärkerzellen kaputt. Mourou und Strickland stießen in einem populärwissenschaftlichen Artikel über die Radartechnologie auf den entscheidenden Gedanken: Die Geräte verstärken Radiowellenschnipsel enorm, um sie große Strecken überwinden zu lassen. Auch hier geht die Elektronik kaputt, wenn man die Strahlungspakete zu stark aufpumpen will. Ingenieure lösen das Problem seit Langem, indem sie die Pulse vor der Verstärkung in die Länge ziehen.

Wieso sollte der Trick nicht auch für kürzere Wellenlängen funktionieren, wie zum Beispiel die des sichtbaren Lichts, fragten sich Mourou und Strickland. Nach langwierigen Tests fanden der Franzose und die Kanadierin einen Versuchsaufbau, der das erwünschte Ergebnis lieferte: Sie lenkten einen Laserpuls mit einer Energie von wenigen milliardstel Joule durch einen 1,4 Kilometer langen Strang eines Glasfaserkabels.

Der niederfrequente Teil des Pulses bewegte sich darin etwas schneller als Schwingungsanteile mit höherer Frequenz, was das Wellenpaket in die Länge zog. Währte der Puls anfangs 150 billionstel Sekunden, war er nach der Passage durch das Glasfaserkabel doppelt so lang. Das

Mourou und Strickland ließen sich von Radaren inspirieren. Warum sollte sich Licht nicht genauso verstärken lassen wie Radiowellen?

machte den entscheidenden Unterschied: Bei einem längeren Puls musste in den Verstärkerzellen nicht mehr so viel Energie pro Zeiteinheit deponiert werden wie beim Aufpumpen eines kürzeren Laserschnipsels, was die Apparatur schonte.

Anschließend schoben Mourou und Strickland den Wellenzug wieder zusammen. Dazu jagten sie das aufgefächerte Licht durch ein Paar aus Beugungsgittern, die verschiedene Wellenlängen unterschiedlich stark umlenkten. Durch geschickte Anordnung der Gitter benötigten niederfrequente Wellen ein wenig länger durch den Aufbau als hochfrequente, was den Lichtpuls stark komprimierte. Nach der Behandlung hatte er nur noch eine Länge von zwei billionstel Sekunden, enthielt aber ein Vielfaches der Lichtteilchen des ursprünglichen Strahlungspakets.

1985 veröffentlichte das Duo ihr als »Chirped Pulse Amplification« (CPA) bekanntes Verfahren in einem Fachmagazin – für die damals 26-jährige Strickland war es die erste wissenschaftliche Veröffentlichung überhaupt. Dank CPA, das mittlerweile in leicht abgeänderter Form in vielen Laboren angewendet wird, legten Laserpulse in den Folgejahren wieder deutlich an Leistung zu. Der Trend hält bis heute an: Die nächste Generation großer Laseranlagen, die momentan in Planung sind, soll hundertmillionenfach höhere Pulsintensitäten als ihre Vorgänger Mitte der 1980er Jahre erreichen.

Mourous und Stricklands Erfindung legte nicht nur die Basis für stärkere Laser. Mit CPA war es plötzlich auch möglich, deutlich mehr Pulse in Serie abzusetzen. Das bereitete letztlich einer anderen Laserrevolution den Weg: Forscher bestrahlen heute einzelne Atome mit maßgeschneiderten Lichtpaketen, die in hoher Frequenz Elektronen von ihren Atomkernen entfernen. Die negativ gepolten Ladungsträger legen kurz darauf den Rückwärtsgang ein und sausen mit großer Geschwindigkeit zurück in Richtung Kern. Dabei strahlen sie noch deutlich kürzere Lichtpulse ab, die gerade einmal ein Milliardstel einer milliardstel Sekunde währen.

Der Traum vom »Kino der Moleküle«

Mit Hilfe dieser Attosekundenpulse lassen sich mittlerweile die extrem schnellen Bewegungen von Elektronen wie in einem Film festhalten. Auf dem Weg zu diesem »Molekül-Kino« waren in den 2000er Jahren jedoch weitere, potenziell nobelpreiswürdige Arbeiten nötig – es ist also gut möglich, dass die Laserphysik in einigen Jahren erneut im Fokus des Stockholmer Komitees stehen wird. Der Nobelpreis 2018 wird auch deshalb in Erinnerung

bleiben, weil mit Donna Strickland eine Frau die höchste Auszeichnung der Wissenschaften erhalten hat. Sie ist erst die dritte Gewinnerin in der Geschichte des Physik-Nobelpreises und die erste seit 55 Jahren.

Daneben wurde dieses Jahr deutlich, dass das Nobelkomitee längst nicht nur Grundlagenforschung auszeichnen will, die zum Staunen anregt, wie etwa die 2017 prämierte Entdeckung von Gravitationswellen. Der Nobelpreis solle auch dazu dienen, Erfindungen zu würdigen, betonte die Königlich Schwedische Akademie der Wissenschaften bei der Bekanntgabe der Preisträger. Aus Sicht des Nobelkomitees sind die 2018 ausgezeichneten Entdeckungen geradezu Paradebeispiele dafür, wie physikalische Grundlagenforschung kaum sichtbar das Leben vieler Menschen verändern kann. So spielen präzise steuerbare Hochintensitätslaser, wie sie die CPA-Technik möglich gemacht hat, eine Schlüsselrolle bei Millionen Augenoperationen, die jedes Jahr stattfinden.

Auch Ashkins optische Pinzette sollte letztlich eine große Bedeutung außerhalb der Physik erhalten: Ende der 1980er Jahre begann der Amerikaner mit seinem Mini-Traktorstrahl lebende Zellen einzufangen. Zunächst töteten die energiereichen Strahlen die empfindlichen Organismen noch, nach einigen Anpassungen konnte Ashkin selbst schwimmende Viren und Bakterien intakt festhalten. Seitdem haben Forscher die Methode weiterentwickelt; heute ist sie ein weit verbreitetes Verfahren zum Beobachten biologischer Prozesse. Forscher haben damit unter anderem die mechanischen Eigenschaften von DNA-Strängen untersucht und bessere Einsichten in das Verhalten so genannter Motorproteine gewonnen.

Ashkin ging 1992 in Ruhestand, forscht aber noch immer in einem bei sich zu Hause eingerichteten Labor. Er ist der älteste Laureat in der Geschichte der Nobelpreise. Als der 96-Jährige am Morgen des 2. Oktober vom Nobelkomitee angerufen wurde, soll er gesagt haben, er habe keine Zeit für Interviews, ein wichtiger neuer Fachaufsatz von ihm sei gerade in Arbeit. Der Sciencefiction nachzujagen, ist eben auch eine Frage der Prioritäten. ◂

Robert Gast ist Physiker und Redakteur bei **Spektrum** der Wissenschaft.

QUELLEN

Ashkin, A.: Acceleration and Trapping of Particles by Radiation Pressure. In: Physical Review Letters 24, S. 156–159, 1970

Ashkin, A. et al: Observation of a Single-Beam Gradient Force Optical Trap for Dielectric Particles. In: Optics Letters 11, 288, 1986

Mourou, G., Strickland, D.: Compression of Amplified Chirped Optical Pulses. In: Optics Communications 56, S. 219–221, 1985

STERNE UND WELTRAUM

DER NEUE BILDKALENDER

HIMMEL UND ERDE 2019

Sterne und Weltraum präsentiert im Bildkalender »Himmel und Erde« 13 herausragende Motive aus der astronomischen Forschung. Sie stammen aus verschiedenen Bereichen des elektromagnetischen Spektrums wie dem sichtbaren Licht oder dem Infrarotlicht. Die Aufnahmen stammen u. a. vom Weltraumteleskop Hubble, der Jupitersonde Juno und dem Very Large Telescope der ESO.

Zusätzlich bietet der Kalender wichtige Hinweise auf die herausragenden Himmelsereignisse 2019 und erläutert ausführlich auf einer Extraseite alle auf den Monatsblättern des Kalenders abgebildeten Objekte.

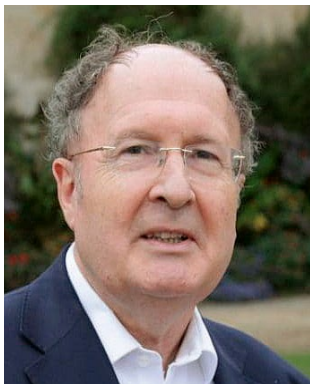
14 Seiten; 13 farbige Großfotos; Spiralbindung;
Format: 55 x 46 cm; € 29,95 zzgl. Porto;
als Standing Order € 27,– inkl. Inlandsversand

HIER KÖNNEN SIE BESTELLEN:
Telefon: 06221 9126-743
www.sterne-und-weltraum.de/kalender
E-Mail: service@spektrum.de

CALTECH

UNIVERSITY OF MISSOURI

UNIVERSITY OF CAMBRIDGE



Frances H. Arnold (links) hat die Linus-Pauling-Professur für Chemie- und Biotechnik und Biochemie am California Institute of Technology in Pasadena inne. George P. Smith ist emeritierter Biologieprofessor an der University of Missouri in Columbia. Sir Gregory P. Winter (rechts) ist Gentechniker und Emeritus am Trinity College Cambridge (England).

NOBELPREIS FÜR CHEMIE
EVOLUTION IM REAGENZGLAS

2018 geht der Nobelpreis für Chemie zur Hälfte an Frances Arnold für die gezielte Evolution von Enzymen sowie zur anderen Hälfte an George Smith und Gregory Winter für die Phagen-Display-Technik zur Herstellung von Peptiden und Antikörpern.

»Das Leben findet einen Weg«, bemerkt Jeff Goldblum im US-Blockbuster »Jurassic Park« treffend. Und Biologen wissen: Im Rahmen der Evolution stellten zufällige Veränderungen von vorhandenem Material sowie die Selektion der daraus resultierenden Varianten über Jahrmillionen sicher, dass es keine notwendige biochemische Dienstleistung gibt, die nicht irgendein Spezialwerkzeug der Zellen effizient erledigt. Sich aus diesem Arsenal zu bedienen, haben Forscher seit Langem gelernt: Mit einer Vielzahl von Enzymen zerlegen und stricken sie chemische Verbindungen nach Bedarf. Das klappt ganz gut, hat aber lästige Grenzen. Im Arsenal finden sich eben nur Werkzeuge, die lebende Zellen brauchen; sie taugen jedoch nicht unbedingt für alle Aufgaben, die Menschen gern erfüllt hätten.

Es erscheint nahezu aussichtslos, sich solche Werkzeuge selbst passend zu schneidern. Zwar lassen sich Aminosäuren gezielt aneinanderreihen, um ein künstliches Proteinwerkzeug herzustellen – dabei kann es jedoch in der sich knäulenden Kette zu unberechenbaren Effekten durch die vielfältigen Bausteine kommen. Eine Alternative liegt nahe: Lässt sich der Evolutionsprozess zu neuen, nützlichen Werkzeugen gezielt fördern, steuern und womöglich beschleunigen? Genau das gelingt heute im Labor, weil Frances Arnold, George Smith und Gregory Winter mit ihren Mitarbeitern den richtigen Fährten folgten. Dafür erhalten sie den diesjährigen Nobelpreis für Chemie.

Frances Arnold – geboren 1956 in den USA und erst die fünfte Frau auf der langen Liste der Chemie-Laureaten – veröffentlichte 1993 ihren bahnbrechenden Beitrag zur gezielten Entwicklung eines Enzyms. Ihre Grundidee, Bakterien im Labor zu einer »evolutionären Maschine« umzubauen, hatte der deutsche Chemie-Nobelpreisträger Manfred Eigen einige Jahre zuvor schon theoretisch skizziert.

Arnold versuchte zunächst, eine industriell besser nutzbare Variante des Enzyms Subtilisin zu finden. Dabei handelt es sich um eine bakterielle Protease, die sich mittlerweile etwa in Waschmitteln findet und dort Eiweißverschmutzungen in Kleidung beseitigt. Die gesuchte Variante sollte aber nicht nur, wie unter natürlichen Bedingungen, in wässrigen Lösungen, sondern auch im organischen Lösungsmittel Dimethylformamid funktionsfähig bleiben, obwohl dieses die räumliche Struktur von Proteinen angreift (»denaturiert«).

Wer zerlegt Kasein am besten?

Frances Arnold begann in den 1990er Jahren am California Institute for Technology in Pasadena damit, zufällige Mutationen in den genetischen Bauplancode des Enzyms einzufügen und die veränderten Gene in Bakterien-DNA einzuschleusen. Dann selektierte sie aus ihrer so geschaffenen bakteriellen Subtilisin-Bibliothek jene Varianten, die sich am besten dabei schlugen, das Testprotein Kasein im organischen Lösungsmittel zu zerlegen. Nur diese Versionen wählte sie für eine weitere Runde von Mutationen aus – und wiederholte den Selektionsprozess der jeweils geeignetsten Subtilisine noch weitere vier Runden. Am Ende hatte sie eine Enzymvariante kreiert, die nicht nur in

Lässt sich der Evolutionsprozess zu neuen, nützlichen Werkzeugen gezielt fördern, steuern und womöglich beschleunigen?

»Das ist Chemie, wie sie Menschen nicht so einfach zu Stande bringen«

Mit Hilfe gerichteter Evolution eröffnet Frances H. Arnold Enzymen ungeahnte Einsatzbereiche – eine Leistung, für die sie nun den Chemie-Nobelpreis verliehen bekam. **Spektrum** sprach mit ihr über ihre Forschung.

Frau Professor Arnold, Sie arbeiten daran, Enzyme umzufunktionieren und sie für neue Reaktionen nutzbar zu machen. Was bezwecken Sie damit?

Frances Arnold: Wir würden gern chemische Prozesse, die Abfälle produzieren, durch saubere, biologische ersetzen. Alle für diese Umwandlungen nötigen chemischen Reaktionen werden von Enzymen katalysiert. Das ist der entscheidende Punkt.

Wie gehen Sie bei der Suche nach geeigneten Enzymen vor?

Wir lassen uns zuerst von der Chemie inspirieren. Menschen haben viele interessante Prozesse entwickelt – zum Beispiel um ein Medikament herzustellen –, die Reaktionsschritte beinhalten, die es in der Natur nicht gibt. Wir ersetzen entweder diese einzelnen Schritte, indem wir Enzyme dazu bringen, diese Reaktionen zu katalysieren, oder wir ersetzen im Optimalfall den ganzen Prozess durch eine einzige enzymatische Katalyse.

Wenn ein Prozess mit klassischer Chemie mehrere Reaktionen benötigt, wie kann ein einziges Enzym dann alle diese Schritte katalysieren?

Enzyme sind großartig, weil sie so extrem selektiv sind. Sie können mit einem Teil des Moleküls Chemie betreiben und einen anderen Teil völlig unberührt lassen. Das heißt, man muss den anderen Teil des Moleküls nicht vor der gerade ablaufenden Reaktion schützen, wie das in der klassischen Chemie nötig ist. Enzyme können auch Moleküle mit der richtigen Chiralität erzeugen – also der korrekten »Händigkeit« –, so dass man gleich die gewünschte Konfiguration erhält und keine Mischung. Wir wissen von Pharmazeutika, dass manchmal eine der Konfigurationen giftig ist und daher entfernt werden muss.

Haben Sie ein Lieblingsenzym, an dem Sie besonders gerne arbeiten?

Ja, ich mag Cytochrom-P450-Enzyme sehr gern.

Warum ausgerechnet diese Proteine?

Sie sind die erste Verteidigungslinie in der Leber, zum Beispiel, wenn wir Gifte einnehmen. Menschen haben etwa 50 davon, manche Pflanzen mehr als 100. Sie schaffen es, Sauerstoff in alle möglichen Moleküle einzufügen – dadurch lassen sich diese Substanzen schnell abbauen und ausscheiden. Das ist Chemie, wie sie Menschen nicht so einfach zu Stande bringen. Deshalb wollte ich diese Enzyme dazu bringen, auch andere, nichtbiologische Reaktio-nen zu ermöglichen.

Können Sie mir ein Beispiel für eine nichtbiologische Reaktion geben, für die Sie ein Enzym entwickelt haben?

In der Biologie findet man keine Silizium-Kohlenstoff-Bindungen. Aber Menschen entwickeln sie im Labor die ganze Zeit. Also haben wir natürliche Enzyme gesucht, die zumindest ein wenig Bereitschaft zeigen, Kohlenstoff-Silizium-Bindungen durch eine spezielle Reaktion namens Carben-Insertion zu bilden. Und tatsächlich: Wir entdeckten, dass Cytochrom-C – das ist ein Elektronentransferprotein – die Reaktion so gut katalysiert wie die besten menschengemachten Katalysatoren.

Das natürliche Enzym funktioniert also bereits genauso gut wie chemische Verfahren?

Ja. Und durch gerichtete Evolution machten wir es zu einem 15-fach besseren Katalysator als alle von Menschen ersonnenen – die zudem noch seltene Metalle verwenden. Cytochrom-C benutzt dagegen Eisen, das häufigste der Übergangsmetalle, und katalysiert trotzdem besser.

Welche möglichen Anwendungsgebiete sehen Sie für Enzyme mit nichtbiologischen Funktionen in den nächsten zehn Jahren?

Sie werden sicher immer mehr in der organischen Synthese auftauchen, um komplexe chemische Prozesse zu vereinfachen. Ein etwas weniger offensichtlicher Bereich wäre der Ersatz von Reaktionen, die bisher nur mit nasschemischen Methoden möglich waren. Niemand in der siliziumorganischen Industrie dachte zuvor überhaupt an biologische Methoden. Jetzt sehen die Chemiker dort aber, dass Enzyme auch hier nützlich sein könnten und dabei edle Metalle wie Platin durch Allerweltsmetalle wie Eisen ersetzt werden können. Selbst wenn sie noch nicht mit Bakterien arbeiten, hat es mit Sicherheit ihre Fantasie beflügelt.

Gibt es auch Gefahren, wenn man Enzyme an Stelle von Chemikalien nutzt?

Die einzige Gefahr, die mir einfällt, ist, die Abfallindustrie in den Ruin zu treiben [lacht].

Die Fragen stellte **Michaela Maya-Mrschtik.**

Dimethylformamid funktionierte, sondern dort sogar 256-mal aktiver war als das ursprüngliche Enzym in wässriger Lösung. Die neue Form verdankte ihre Eigenschaften dabei zehn ganz bestimmten, scheinbar willkürlich im Ursprungscode verteilten Mutationen. Deren kombinierten Effekt hätte vor dem Experiment so niemand voraussehen können.

Per Zufall und gerichteter Selektion von mutierten Varianten kommt man also auch im Labor verblüffend schnell sehr weit. Es genügt dabei zu wissen, was man will; wie es sich erreichen lässt, muss nicht bekannt sein. Mittlerweile haben viele Mitstreiter weltweit die Methode noch entscheidend verbessert.

Verknüpfen von Kohlenstoff und Silizium

Auch Arnolds Team arbeitet weiter damit: 2017 evolvierte ihr Team Häm-Proteine von *Escherichia-coli*-Bakterien in Hochleistungsvarianten, die wesentlich effizienter als bisher verwendete künstliche Katalysatoren organische Kohlenstoff-Silizium-Verbindungen knüpfen (siehe Interview S. 31). Diese werden zum Beispiel in einigen neuartigen Medikamentenwirkstoffen benötigt. Andere Gruppen arbeiten an Enzymen, die bisher schwer katalysierbare Reaktionen ermöglichen sollen: Sie möchten zum Beispiel den Reaktionsweg beschleunigen, der Zucker schnell und effizient zu leichter verbrennbaren Alkoholen für Biotreibstoffe umsetzt.

Die drei Laureaten schufen die Grundlage zur effizienten Herstellung wirksamer biologischer Werkzeuge

Die zweite Hälfte des Chemie-Nobelpreises geht an George Smith und Gregory Winter, die einen anderen Weg gefunden und ausgebaut haben, biochemische Evolutionsprozesse kontrollierbar für die Wissenschaft einzuspannen. Der 1941 geborene US-Amerikaner Smith, heute an der University of Missouri, hatte schon Anfang der 1980er Jahre mit Bakteriophagen gearbeitet – Viren, die sich in Bakterien vermehren und als einigermaßen simpel handhabbares Werkzeug gelten, um unterschiedliche Gene in Zellen einzuschleusen. Smith kam aber auf einen anderen Gedanken und wurde damit zu einem Vater der so genannten Phagen-Display-Technik: einer vielfältig nützlichen biotechnologischen Methode, bei der heute mit Bakteriophagen die Funktion von neu geschaffenen Proteinen geprüft wird.

Smith pflanzte den DNA-Code für einen Teil des zu untersuchenden Eiweißstoffs in ein Hüllprotein-Gen der Phagen-DNA. Das Proteinfragment wird daraufhin mitsamt Hüllprotein auf der Außenseite der bei der Vermehrung entstehenden neuen Phagen eingebaut. Diese lassen sich daher mit passenden Antikörpern herausfischen. Ursprünglich diente die Methode dazu, Proteine zu identifizieren und anzureichern. Seit den 1990er Jahren testen Wissenschaftler weltweit mit ähnlichen Ansätzen die Eigenschaften von verschiedenen Biomolekülen; und es entstanden laufend Phagen-Display-Bibliotheken, mit denen viele Antigen-Antikörper-Reaktionen gleichzeitig gescannt werden können.

Profitiert hat von der nobelpreiswürdigen Idee auch Gregory Winter, geboren 1951 in England und an der Cambridge University tätig. Ende der 1980er Jahre drehte er Smiths Vorbild einfach um: Er schleuste den antigenbindenen Teil von Antikörpern in den Phagenhüllprotein-Code, so dass die Phagen diesen Antikörper an ihrer Oberfläche produzierten. Solche Antikörper-Phagen konnte Winter mit Antigen-Anglerhaken gezielt herausfischen.

In der Folge testete er kleine und größere zufällige Veränderungen von mutierten Antikörpern sowie dazu passenden Antigenen und erstellte Bibliotheken mit Milliarden unterschiedlicher Varianten. Analog zu Frances Arnold und ihren Enzymen selektierte er besonders potente Kandidaten von Antikörpern und unterzog diese dann weiteren Evolutions- und Selektionsschritten. So konnte er nach und nach zum Beispiel Antikörper produzieren, die sehr spezifisch nur an Krebszellen oder an Aidsviren binden. Auf diesen Arbeiten gründet etwa die Entwicklung von Adalimumab, das gegen Rheuma und Entzündungsreaktionen eingesetzt wird und 2002 als erster rein menschlicher monoklonaler Antikörper zugelassen worden ist.

Anwendungen von Anthrax bis Alzheimer

Das Ende der Entwicklung ist noch nicht abzusehen: Ständig werden Varianten von Antikörpern mit Phagen-Displays unter die Lupe genommen, und viel versprechende Kandidaten gelangen in die klinischen Testphasen. Untersucht werden beispielsweise Antikörpervarianten, welche die Killerzellen des Körpers gegen Tumoren scharfmachen, sich gegen das Bakterientoxin Anthrax richten oder die Alzheimererkrankung bremsen sollen. Die drei Laureaten schufen somit die Grundlage zur Herstellung wirksamer biologischer Werkzeuge und lösten damit, wie das Nobelpreiskomitee findet, eine »(R)Evolution der Chemie« aus. ◂

Jan Osterkamp ist promovierter Biologe und Redakteur bei »Spektrum.de«.

QUELLEN

Chen, K., Arnold, F. H.: Tuning the Activity of an Enzyme for Unusual Environments: Sequential Random Mutagenesis of Subtilisin E for Catalysis in Dimethylformamide. In: PNAS 90, S. 5618–5622, 1993

McCafferty, J. et al.: Phage Antibodies: Filamentous Phage Displaying Antibody Variable Domains. In: Nature 348, S. 552–554, 1990

Smith, G. P.: Filamentous Fusion Phage: Novel Expression Vectors that Display Cloned Antigens on the Virion Surface. In: Science 228, S. 1315–1317, 1985

NEW YORK UNIVERSITY - STERN SCHOOL OF BUSINESS

BBVA FOUNDATION

Der US-Amerikaner Paul Romer (links) ist Professor für Wirtschaftswissenschaft an der Stern School of Business der New York University. Im September 2016 wurde er Chefökonom der Weltbank. Bereits im Januar 2018 kehrte er jedoch nach einer heftigen Kontroverse an die New York University zurück. Sein Landsmann William D. Nordhaus (rechts) ist Professor für Wirtschaftswissenschaft sowie für Forstwirtschaft und Umweltwissenschaften an der Yale University. Von 1977 bis 1979 gehörte er zu den wirtschaftlichen Beratern von Präsident Jimmy Carter.

NOBELPREIS FÜR WIRTSCHAFTSWISSENSCHAFTEN
INNOVATION UND KLIMA ALS ÖKONOMISCHE FAKTOREN

Die schwedische Reichsbank verleiht den Preis für Wirtschaftswissenschaft im Gedenken an Alfred Nobel an William D. Nordhaus und Paul Romer »für die Integration des Klimawandels« beziehungsweise »technischer Innovationen in die makroökonomische Langzeitanalyse«.

»Makroökonomisch« und »Langzeit«: Das bedeutet einen speziellen, sehr abstrakten Blick auf das Wirtschaftsgeschehen. Es geht nicht um das Verhalten eines einzelnen Wirtschaftssubjekts, nicht einmal um das Schicksal ganzer Branchen. Die gesamte Aktivität einer Volkswirtschaft wird in einer einzigen Funktion zusammengefasst, der »Produktionsfunktion«. x Einheiten Arbeit im Zusammenspiel mit y Einheiten Kapital – sprich Produktionsmittel – bringen $f(x, y)$ Ertrag. Der wird zum Teil konsumiert, zum anderen Teil investiert, das heißt in neue Produktionsmittel umgesetzt.

Dieses mathematische Modell gibt der Rede von der Gleichheit aller Menschen einen etwas ungewohnten Sinn: Alle sind zugleich Arbeiter, Konsumenten und Kapitalisten. Sie handeln so, dass sie ihren langfristigen Nutzen maximieren. Dabei haben sie durchaus auch den Nutzen ihrer Nachkommen im Sinn.

Das Wirtschaftsgeschehen spielt sich auf einem perfekten Markt ab: Arbeit und Kapital fließen stets dorthin, wo sie am meisten einbringen. Deswegen strebt das ganze System auf die Dauer einem Gleichgewicht zu, einem Optimum identisch mit dem, das ein wohlwollender, allwissender und allmächtiger Wirtschaftsplaner verordnen würde. Solche Ideen bilden den Grundstock des neoklassischen Wachstumsmodells, für das Robert M. Solow 1987 den Wirtschaftsnobelpreis bekam und das inzwischen in die Lehrbücher eingegangen ist.

Offensichtlich lässt das Modell viele Einzelheiten der wirtschaftlichen Realität außer Acht – so sehr, dass der Versuch, für ein konkretes Land und einen bestimmten Zeitraum die Werte von x, y und f in Dollar zu bestimmen, zum Scheitern verurteilt ist. Die beiden aktuellen Preisträger haben gewisse bedeutende Faktoren »in das Modell hineingeholt« und es damit der Realität nähergebracht.

Selbst in seiner Urform erlaubt das Modell gewisse qualitative Folgerungen. Eine von ihnen lautet: Ärmere Länder, also solche mit geringer Kapitalausstattung, wählen zunächst größere Wachstumsraten für das Kapital auf Kosten des Konsums, bis sie ihren Rückstand einigermaßen aufgeholt haben. Eine weitere Folgerung besagt, dass im Gleichgewichtszustand das Wirtschaftswachstum allein durch den technischen Fortschritt getrieben wird. Genauer: Die Gesamtwirtschaftsleistung $f(x, y)$ wächst proportional zur Produktivität pro Arbeitsstunde.

Die zweite Folgerung wird durch Daten aus der US-amerikanischen Volkswirtschaft glänzend bestätigt. Die erste Folgerung ist dagegen offensichtlich falsch. Vielleicht kommt der technische Fortschritt in manchen Ländern später an als in anderen, was sich in einem vorübergehenden Einbruch in deren Wachstumskurve zeigt. Aber über Jahrzehnte hinweg ist die Wirtschaft von Singapur mit knapp acht Prozent pro Jahr gewachsen, während die des Tschad jedes Jahr um mehr als zwei Prozent sank, so dass die Schere zwischen Arm und Reich sich immer weiter öffnete. Das lässt sich beim besten Willen nicht mit dem neoklassischen Wachstumsmodell in Einklang bringen.

Auch Forschung und Entwicklung sind wirtschaftliche Aktivitäten

Paul Romer setzt an einer spezifischen Schwäche des Modells an. Technischer Fortschritt ist bei Solow und seinen Nachfolgern eine exogene Größe, das heißt, er beeinflusst zwar das Wirtschaftsgeschehen, ist aber selbst nicht Bestandteil des Modells. Damit hat er denselben Status wie ein Naturereignis. Das widerspricht der Realität. Es gibt technischen Fortschritt, weil Wirtschaftssubjekte – typischerweise große Firmen – Forschungs- und Entwicklungsaufwand betreiben. Das tun sie nur dann,

wenn sie sich davon einen Gewinn versprechen. Der ist jedoch dadurch gefährdet, dass ein Konkurrent eine einmal entwickelte Innovation leicht kopieren und so den Innovator unterbieten kann; er muss ja keine Entwicklungskosten hereinholen. Also wird die ganze Entwicklung nicht stattfinden, es sei denn, der Innovator kann auf legalem (Patente) oder technischem Weg (etwa durch Softwareverschlüsselung) ein Monopol für sein Werk etablieren.

Obendrein baut eine Innovation auf einem allgemeinen Wissensstand auf und trägt zu diesem bei. Damit wird der Staat in zweifacher Rolle zum Bestandteil des Systems: als Garant für die Durchsetzbarkeit von Patentansprüchen und als Bereitsteller des allgemeinen Wissens, auf dem der technische Fortschritt überhaupt erst gedeihen kann. All dies kann Romer durch mathematische Erweiterungen von Solows Modell abbilden.

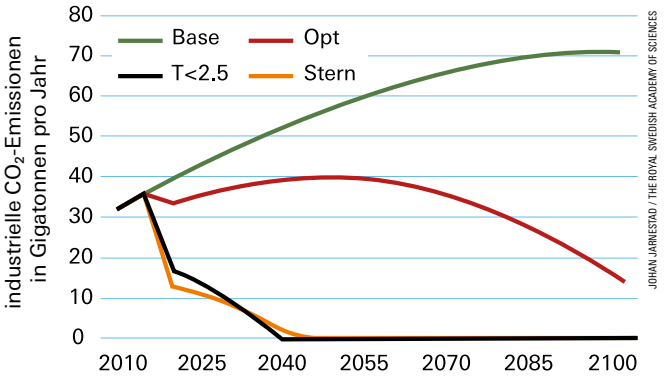
Unter den abermals qualitativen Ergebnissen ist eines besonders interessant: Wenn alle Menschen – die nach wie vor zugleich Arbeiter, Kapitalisten und Konsumenten sind – ihren Nutzen optimieren, dann kommt ein zu geringer Aufwand für Forschung und Entwicklung heraus, verglichen mit dem Optimum des fiktiven allmächtigen Planers. Um dieses Marktversagen auszugleichen, sollte der Staat die Forschung subventionieren; für einen Neoliberalen ein eher ungewöhnliches Ergebnis.

Angesichts der überragenden Rolle der mathematischen Modellierung, die Romers Arbeiten kennzeichnet, ist es beruhigend zu erfahren, dass Romer selbst sich aufs Heftigste gegen die »mathiness« wendet. So nennt er die Neigung seiner Fachkollegen, Triviales, Ungerechtfertigtes oder schlichten Unfug hinter einer Wolke von mathematischem Formalismus zu verbergen und dadurch mit dem Anschein von Seriosität zu versehen. Die mathematische Formulierung allein sagt noch nicht, dass das zugehörige Modell wesentliche Teile der Realität wiedergibt.

Vom Preis für Ackerland bis zur CO_2-Steuer

William D. Nordhaus erweitert das neoklassische Modell um den Einfluss der Natur. Das leuchtet auf den ersten Blick ein. Unsere wirtschaftlichen Aktivitäten, vor allem das Verbrennen von Kohle, Öl und Erdgas, beeinflussen das Klima; umgekehrt droht die Erderwärmung unser Leben zum Schlechteren zu verändern, was ein Ökonom sogleich in Kosten umrechnet. Also gilt es ein globales Modell zu entwickeln, das beide Wirkungen beschreibt, und dessen langfristige Gleichgewichtszustände zu finden.

Das scheint zunächst auf unüberwindliche Schwierigkeiten zu stoßen. Klimarechnungen sind ihrer Natur nach völlig verschieden von ökonomischen Modellen, erstens weil Wirtschaftssubjekte im Gegensatz zu Luftmolekülen ihr Verhalten von der Erwartung abhängig machen, wie es ihnen und ihresgleichen in der Zukunft ergehen wird. Zweitens ist der Zusammenhang zwischen der Aktivität einer Volkswirtschaft – zu messen beispielsweise am Bruttosozialprodukt – und ihrem CO_2-Ausstoß alles andere als einfach. Und wie soll man drittens die Wirkungen des Klimawandels auf die Menschen in Dollars quantifizieren?



Je nach Optimierungskriterium liefert die 2016er Version des Modells DICE verschiedene Prognosen für den globalen CO_2-Ausstoß. »Base« entspricht der Anwendung der aktuellen Vorschriften entsprechend einer Steuer von 2 Dollar pro Tonne, »Opt« dem von William D. Nordhaus angesetzten Wohlfahrtsoptimum für Gegenwart und Zukunft, »T<2.5« demselben mit der Zusatzbedingung, dass die globale Temperatur um höchstens 2,5 Grad gegenüber dem Mittelwert von 1900 steigt, und »Stern« dem Optimum unter Anwendung der Diskontrate von 0,1 Prozent, wie sie der »Stern Report« zu Grunde legt.

Nordhaus hat es trotzdem versucht. Sein sehr globales Modell DICE (Dynamic Integrated model of Climate and the Economy), das er erstmals 1994 veröffentlichte und seitdem ständig verfeinert, hat Eingang in die Arbeiten des Weltklimarats IPCC gefunden. Und da eine Durchschnittsbildung über die ganze Erde doch wesentliche Dinge außer Acht lässt, lieferte Nordhaus noch eine regionalisierte Version namens RICE (Regional dynamic Integrated model of Climate and the Economy) nach, in der die Welt immerhin in acht verschiedene Wirtschaftsräume eingeteilt wird.

Wie berechnet man den Einfluss des Klimawandels auf die unmittelbar Betroffenen, sprich die Landwirtschaft? Man kann beobachten, um wie viel Prozent zum Beispiel die Weizenernte zurückgeht, wenn die Temperatur um ein Grad steigt. Aber das unmittelbar in die Bilanz einzurechnen, würde den Schaden überschätzen. Der Landwirt könnte ihn ja mindern, indem er von Weizen auf Mais wechselt, der bei höheren Temperaturen gedeiht. Aussagekräftiger ist der (Verkaufs- oder Pacht-)Preis für landwirtschaftliche Flächen in Abhängigkeit von der Temperatur, denn in ihn gehen die Ertragserwartungen der Beteiligten ein.

Solche Zahlen lassen selbst bei der schmalen Datenbasis von zwölf Jahren auf gewisse Trends schließen, liefern allerdings nur eine äußerst grobe Schätzung für die globalen Effekte des Klimawandels, wie Nordhaus selbst zu betonen nicht müde wird. Aber Mathematik ist geduldig: Nordhaus fügt in die Schadensbilanz einen Term ein, der sehr große Werte annimmt, wenn die Temperatur um mehr als beispielsweise zwei Grad ansteigt, mit zwei freien

Parametern, die zur Anpassung an die empirische Realität dienen. Für einen solchen »Katastrophenterm« gibt es keine physikalische Begründung; vielmehr bildet er die – ihrerseits wohlbegründete – Befürchtung der Klimaforscher ab, dass jenseits von zwei Grad große Unsicherheiten und möglicherweise sogar katastrophale Umschwünge drohen.

Für den globalen Kohlendioxidkreislauf nimmt Nordhaus den einfachsten denkbaren funktionalen Zusammenhang: Was ein CO_2-Reservoir an die anderen abgibt, ist proportional zu dessen eigenem CO_2-Gehalt. Die Proportionalitätsfaktoren wählt er so, dass die Daten aus der Vergangenheit richtig herauskommen. Vereinfachungen dieser Art würden jedem Klimatologen die Haare zu Berge stehen lassen. Gleichwohl bekommt Nordhaus insgesamt ein Modell, das Gesichertes wie Ungesichertes immerhin irgendwie wiedergibt und für Revisionen auf Grund besseren Wissens jederzeit offensteht.

Am Ende sucht man ein Maximum einer Nutzenfunktion, und zwar für gegenwärtige ebenso wie für zukünftige Generationen. Dabei wird, wie üblich, der Nutzen diskontiert, das heißt umso geringer bewertet, je ferner er in der Zukunft liegt: eine Art negativer Verzinsung. Liegt diese Diskontrate bei 0,1 Prozent, wie sie der einflussreiche »Stern Review« (Stern, N.: The Economics of Climate Change, Cambridge University Press 2007) ansetzt, dann ist uns das Schicksal der Menschen in 500 Jahren ungefähr 0,6-mal so viel wert wie unser eigenes. Bei einem Satz von 1,5 Prozent, der ungefähr dem entspricht, wie der Durchschnittsmensch zu handeln pflegt (**Spektrum** Highlights 3/2015: »Wie entscheiden wir?«, S. 28), ist das Gewicht nur noch 0,0005. Durch die Wahl der Diskontrate fließen also ethische Gesichtspunkte in das Modell ein.

Bei aller Unvollkommenheit liefert das Modell von Nordhaus konkrete Antworten auf aktuelle Fragen. So lässt sich der volkswirtschaftliche Schaden berechnen, den die Emission einer zusätzlichen Tonne Kohlendioxid verursacht. Unter der Voraussetzung des Marktgleichgewichts ist dieser gleich dem Preis, den der Verursacher dafür zahlen muss – ob in Form einer Steuer oder eines handelbaren Emissionsrechts, ist zweitrangig. Je nach der Wahl der Parameter und des Optimierungskriteriums ergeben sich unterschiedliche Werte. Nordhaus selbst kommt mit seinem Modell ohne Katastrophenterm auf relativ milde 30 Dollar pro Tonne, die bis 2050 auf 150 Dollar steigen (ohne Berücksichtigung der Inflation). Wer allerdings ein Limit von 2,5 Grad einhalten will oder mit einer Diskontrate von 0,1 Prozent weit in die Zukunft denkt, muss bereits heute um die 200 Dollar pro Tonne verlangen und das bis 2050 auf 600 bis 1000 Dollar steigern. ◂

Christoph Pöppe ist Redakteur bei **Spektrum** der Wissenschaft.

Spektrum PLUS+

DIE VORTEILSSEITE FÜR ABONNENTEN

Exklusive Vorteile und Zusatzangebote für alle Abonnenten von Magazinen des Verlags **Spektrum** der Wissenschaft

- Download des Monats im Dezember: **Spektrum** KOMPAKT »Schokolade«
- Ermäßigter Preis auf ornithologische Reisen in Deutschland und Europa aus dem Programm von birdingtours
- Veranstaltungen der neuen Reihe **Spektrum** LIVE zum Vorteilspreis

Weitere Informationen und Anmeldung:
Spektrum.de/plus

VORSCHAU
Spektrum PLUS & LIVE 2019

Redaktionsbesuche in Heidelberg

Leserexkursionen zu Forschungseinrichtungen wie z. B. EUMETSAT (Darmstadt)

Vorträge von **Spektrum**-Redakteuren z. B. zum Thema »Vogelsterben: Kehrt der stumme Frühling wieder?« am 20. Februar in Heidelberg

Veranstaltungen zu den Themen »3-D-Druck« und »Pasta, Pomodore, Parmigiano: Physik pur«

Abonnieren Sie unseren Newsletter und Sie verpassen keinen Termin!