

Daniel M. Davis

---

**HEILEN  
AUS  
EIGENER  
KRAFT**



Daniel M. Davis

---

# **HEILEN AUS EIGENER KRAFT**

Wie ein  
neues Verständnis unseres  
Immunsystems die Medizin  
revolutioniert

Aus dem Englischen von  
Susanne Kuhlmann-Krieg

Deutsche Verlags-Anstalt

Die englische Originalausgabe erschien 2018 unter dem Titel *The Beautiful Cure*.  
*Harnessing Your Body's Natural Defences* bei The Bodley Head, London,  
einem Imprint von Vintage Publishing, in der Verlagsgruppe Penguin Random House UK.

Sollte diese Publikation Links auf Webseiten Dritter enthalten, so übernehmen wir für deren Inhalte keine Haftung, da wir uns diese nicht zu eigen machen, sondern lediglich auf deren Stand zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung verweisen.



Verlagsgruppe Random House FSC® N001967

1. Auflage

Copyright © 2018 Daniel M. Davis

Copyright © der deutschsprachigen Ausgabe 2019

Deutsche Verlags-Anstalt, München,

in der Verlagsgruppe Random House GmbH,

Neumarkter Straße 28, 81673 München

Alle Rechte vorbehalten

Lektorat: Christina Kruschwitz, Berlin

Umschlaggestaltung und -abbildung: Büro Jorge Schmidt, München

Typografie: DVA / Andrea Mogwitz

Satz: GGP Media GmbH, Pößneck

Gesetzt aus der Dante

Druck und Bindung: GGP Media GmbH, Pößneck

Printed in Germany

ISBN 978-3-421-04740-3

[www.dva.de](http://www.dva.de)



Dieses Buch ist auch als E-Book erhältlich

*In Erinnerung an Jack und Ruby Faulkner*



## **INHALT**

Ein Wort an Leser mit wissenschaftlichem Hintergrund	11
Überblick	13

### **TEIL EINS**

#### **GEZEITENWECHSEL IN DER IMMUNOLOGIE**

1	Schmutzige kleine Geheimnisse	23
2	Die Alarmzelle	53
3	Begrenzung und Kontrolle	86
4	Ein Milliarden-Dollar-Blockbuster	120

### **TEIL ZWEI**

#### **DIE GALAXIE IN UNSEREM INNEREN**

5	Fieber, Stress und die Macht des Geistes	153
6	Zeit und Raum	178
7	Die Wächterzellen	204
8	Medikamente der Zukunft	233

Epilog	265
--------	-----

Dank	269
Anmerkungen	271
Register	317





Es gibt Geheimnisse, die Menschen nur erraten können, die  
nur Jahrhundert nach Jahrhundert allmählich aufklären kann.

Glauben Sie mir, wir sind einem solchen auf der Spur.

*Bram Stoker, Dracula (1897)*



## **EIN WORT AN LESER MIT WISSENSCHAFTLICHEM HINTERGRUND**

Die Immunologie ist ein außerordentlich weites Feld, und ich kann mich nur bei allen Wissenschaftlern entschuldigen, deren Beiträge ich nicht berücksichtigt oder nur allzu kurz gestreift habe. Wie P. G. Woodhouse in *Summer Moonshine* (1937) so treffend schreibt: »Es ist einer der unausweichlichen Nachteile einer Erzählung wie dieser, dass der Chronist, um das Geschick gewisser Personen nachzuzeichnen, gezwungen ist, seine Aufmerksamkeit auf sie zu konzentrieren und andere zu vernachlässigen, die ihrer nicht minder würdig wären.« Ich habe versucht, anhand von Gesprächen mit den beteiligten Wissenschaftlern und der Lektüre der Originalveröffentlichungen zu beschreiben, wie es zu einzelnen Fortschritten kam, aber jedes Buch wird immer nur einen Teil der Geschichte erzählen können.



## ÜBERBLICK

»Schau dir diese Blüte an; sieh nur, wie wunderschön sie ist«, sagte einmal ein Künstler zu seinem Freund. »Die Kunst ehrt und würdigt solche Schönheit, die Naturwissenschaft dagegen zerpfückt sie einfach nur. Wissenschaft nimmt der Blüte allen Reiz.«

Der Freund, an den diese Worte gerichtet waren, war der Physiker und Nobelpreisträger Richard Feynman, und er fand den Standpunkt des Künstlers »ein bisschen hirnrissig«. Feynman konterte, auch er vermöge durchaus die Schönheit der Blüte zu würdigen, wisse aber als Wissenschaftler, dass die ihr innewohnende Struktur mit all ihren Zellen, dem ganzen chemischen und biologischen Geschehen, den vielen ineinander verzahnten Systemen nicht minder wunderbar sei. Hinzu komme, erklärte Feynman, dass der Umstand, dass die Blüte Insekten anzieht, den Eindruck erwecke, auch Insekten fänden sie ästhetisch ansprechend, was nun wieder alle möglichen Fragen zu Evolution, Wahrnehmung und Licht aufwerfe. »Naturwissenschaft«, so Feynman, »stimuliert und begeistert, vertieft das Mysterium und die Ehrfurcht vor einer Blüte nur noch mehr. Sie wirkt als Verstärker.«<sup>1</sup>

Feynman berichtete 1981 in einem Fernsehinterview der BBC über den inzwischen berühmt gewordenen Wortwechsel, ich war damals elf. Ich wusste bereits, dass ich Naturwissenschaftler werden wollte, aber Feynman mit seinem ausgeprägten New Yorker Akzent und den sich im Wind wiegenden Rosen vor dem Fenster in seinem Rücken fasste den Grund dafür weit besser in Worte, als ich es je vermocht hätte. Heute, an der Spitze eines Teams aus Wissenschaftlern, die menschliche Immunzellen bis ins kleinste

Detail erforschen, erlebe ich immer wieder aus erster Hand, in welchem Maße die Wissenschaft Schönheit offenzulegen vermag, Schönheit, die andernfalls womöglich verborgen geblieben wäre. Das Innere des menschlichen Körpers ist im Laufe der Evolution vielleicht nicht so ästhetisch ansprechend geworden wie eine Blüte, aber in seinen Details offenbart sich wahre Pracht.

Zu den am intensivsten untersuchten und in ihren Einzelheiten am akribischsten charakterisierten Aspekten der Biologie des Menschen zählt die Reaktion des Körpers auf eine Verletzung oder Infektion. Die Vertrautheit der Symptome – Rötung, Berührungsempfindlichkeit und Entzündung – täuscht über die Wunder hinweg, die sich unter der Hautoberfläche entfalten, wo Schwärme unterschiedlicher Zellarten ausziehen, um Erreger abzuwehren, Schäden zu reparieren und Müll beiseitezuschaffen. Dieser Automatismus jenseits aller Kontrolle durch unser Bewusstsein ist für unser Überleben unerlässlich.

Eine stark vereinfachte Sicht auf das, was hier passiert, wäre, dass unser Körper Keime, die in eine Wunde eindringen, angreift, weil unser Immunsystem darauf programmiert ist, gegen alles vorzugehen, was nicht Teil von uns ist. Aber wenn man einmal kurz darüber nachdenkt, erkennt man, dass das nicht alles sein kann. Essen ist nicht Teil unseres Körpers, und doch darf das Immunsystem nicht auf alles reagieren, was wir zu uns nehmen. Mehr noch, das Immunsystem muss in der Lage sein, den Unterschied zu erkennen zwischen braven Bakterien, die in unserem Darm leben und in Ruhe gelassen werden sollten, und gefährlichen Erregern, die uns krank machen können und die wir in den Griff bekommen müssen.

Diese entscheidende Erkenntnis – dass nämlich eine Immunreaktion nicht einfach durch alles beliebige Fremde ausgelöst werden kann – wurde erst 1989 gewonnen, und es sollte noch viele Jahre dauern, bis ihr ein umfassenderes Verstehen folgte. In der Zwischenzeit nahm ein wissenschaftliches Abenteuer voller Mühsal seinen Lauf, dessen bahnbrechende Erkenntnisse uns das Tor

zur Welt der Immunität aufzutun sollte, die sich nun als das offenbarte, was sie in Wahrheit ist: kein einfacher Schaltkreis, an dem ein paar Arten von Immunzellen beteiligt sind, sondern ein vielschichtiges, dynamisches Geflecht aus vielen ineinandergreifenden Untersystemen. Sie ist eines der komplexesten und wichtigsten uns bekannten Pioniergebiete der wissenschaftlichen Forschung. Wie dieses Buch zeigen wird, addieren sich die vielen Entdeckungen, die sich aus diesem Abenteuer ergeben haben, zu einer echten wissenschaftlichen Revolution in Bezug auf unser Verständnis vom menschlichen Körper, und diese ist im Begriff, die Medizin des 21. Jahrhunderts umzukrempeln.

Zunächst einmal ist uns klargeworden, dass sich die Fähigkeit unseres Körpers, sich gegen Krankheiten zu wehren, unablässig verändert. Die Stärke unseres Immunsystems schwankt unter dem Einfluss von Stress, Alter, Tageszeit und unserer seelischen Verfassung. Unser Immunsystem befindet sich ständig im Fluss; unsere Gesundheit ist ein Balanceakt auf einem Drahtseil. So ist zum Beispiel die Anzahl der Immunzellen in unserem Blut am Abend am höchsten und am Morgen am geringsten. Im Verlauf der Nacht, wenn unser Körper einen anderen Aktivitätszustand einnimmt und weniger Energie verbraucht, erfährt auch unser Immunsystem alle möglichen Veränderungen, und wie gut wir schlafen, hat offenbar Einfluss darauf, wie gut es arbeiten kann. Zu wenig Schlaf – weniger als fünf Stunden pro Nacht – geht einher mit einem erhöhten Risiko für Erkältungen und Lungenentzündungen.<sup>2</sup> In diesem Buch sollen daher unter anderem die Auswirkungen von Nachtarbeit untersucht werden und auch, ob Praktiken wie Tai-Chi oder Achtsamkeitsübungen, die Stress zu reduzieren vermögen, uns helfen können, Infektionen zu bekämpfen, oder nicht.

Viele Frage sind noch offen, aber schon diese Entdeckungen bringen unsere lange gehegte, stark vereinfachte Sicht auf den Umgang unseres Körpers mit Infektionen und darauf, wie wir gesund bleiben, ins Wanken. Auch wenn es – sehr grob gesagt – stimmt,

dass das Immunsystem angreift, was nicht Teil von uns selbst ist, so hat sich doch gezeigt, dass dieser Prozess auf jeder Stufe durch Kontrollmechanismen reguliert wird, die durch unzählige Zellen und Moleküle gesteuert werden. Je mehr wir den Geheimnissen und der Vielschichtigkeit dieser Abläufe auf den Grund gehen, desto näher kommen wir der Antwort auf Fragen, die von größter Bedeutung für unsere Gesundheit und unser Wohlergehen sind: Warum bekommen manche Menschen Krebs? Und ist unser Immunsystem womöglich in der Lage, ihn zu bekämpfen? Wie wirken Impfstoffe, und wie können wir sie besser machen? Was genau ist eine Autoimmunkrankheit, und was können wir dagegen tun? Das Gros der Leiden, die uns befallen, wird von den natürlichen Verteidigungsmechanismen unseres Körpers geheilt. Diese zu verstehen und zu lernen, wie wir sie uns zunutze machen können, wird womöglich eines der wichtigsten Zukunftsgeschenke der Wissenschaft an den Menschen und seine Gesundheit sein.

Während manche Medikamente, beispielsweise Penicillin, Krankheitserreger direkt durch ihr Wirken zum Absterben bringen, lassen sich viele menschliche Leiden von Krebs bis Diabetes unter Umständen am besten mit ganz neuen Arten von Arzneimitteln behandeln, die die Aktivität des Immunsystems stärken (oder in manchen Fällen auch unterdrücken). Im Unterschied zu Penicillin und ähnlichen Wirkstoffen, die aus natürlicher Quelle stammen – im Falle des Penicillins von einem Pilz – und von Wissenschaftlern lediglich *isoliert* wurden, werden diese neuen Arzneien, die in unser Immunsystem eingreifen, von Wissenschaftlern *designt*. Wissenschaftler, die sich mit dem Immunsystem befassen, können auf Erkenntnisse stoßen, die in Therapien und Präparaten gipfeln, die Milliarden Dollar wert sein können. Aber diese Mittel müssen mit allerhöchster Präzision zum Wirken gebracht werden. Wenn wir das Immunsystem überaktivieren, werden gesunde Zellen und Gewebe zerstört, und wenn wir es ganz ausschalten, werden wir anfällig für alle möglichen Arten von Erregern, mit denen wir normalerweise locker zurechtkämen. Der potentielle Nutzen ist



unermesslich, aber wenn die Dinge aus dem Ruder laufen, können die Folgen furchtbar sein.

Das Riesenunterfangen, dem Immunsystem auf den Grund zu gehen, hat auch auf vielen anderen Gebieten der Humanbiologie neue Einsichten befördert, beispielsweise über Alterungsprozesse: 80 bis 90 Prozent aller Menschen, die an Grippeviren sterben, sind über fünfundsechzig Jahre alt.<sup>3</sup> Warum werden unsere Verteidigungsmechanismen bei Infektionen mit zunehmendem Alter schwächer? Warum heilen Blessuren in fortgeschrittenen Jahren schlechter, und warum werden wir anfälliger für Autoimmunkrankheiten? Wir haben gelernt, dass dies damit zu tun hat, dass sich bestimmte Immunzellarten bei älteren Menschen im Blut verringern. Auch sind Immunzellen älterer Menschen nicht mehr so gut in der Lage, Krankheiten zu erkennen. Erschwerend kommt hinzu, dass ältere Menschen neben allen anderen Herausforderungen des Alterns häufig mit Schlafstörungen und Stress zu kämpfen haben, die sich beide auf das Immunsystem auswirken. Herauszufinden, in welchem Maße jeder dieser verschiedenen Faktoren unsere Gesundheit beeinflusst, gestaltet sich extrem schwierig, weil es nahezu unmöglich ist, sie gesondert zu betrachten. Stress wirkt sich negativ auf unser Immunsystem aus, korreliert gleichzeitig aber auch mit Schlaflosigkeit, so dass schwer festzustellen ist, welche Auswirkungen diese Faktoren jeder für sich haben.

Ja, so gut wie alles im Körper ist mit so gut wie allem anderen vernetzt – mehr noch, als Sie es sich vielleicht vorstellen können. Vor kurzem hat sich zum Beispiel gezeigt, dass das Immunsystem in ein Riesenspektrum an Krankheiten verwickelt ist, die mit seiner Rolle bei der Bekämpfung von Krankheitserregern nichts zu tun zu haben scheinen: Herzerkrankungen, neurologische Erkrankungen, sogar Übergewicht. Mein erstes Buch *The Compatibility Gene* (zu Deutsch: »Das Kompatibilitäts-Gen«), in dem es um die Gene des sogenannten Haupthistokompatibilitätskomplexes geht, handelte von einem der Elemente unseres Immunsystems, einer Handvoll Gene, die unsere individuelle Reaktion auf Infektionen

beeinflussen. *Heilen aus eigener Kraft* befasst sich mit dem großen Ganzen: wie und warum sich die Aktivität unseres Immunsystems verändert, wie es reguliert und gesteuert wird, welche Bestandteile dazugehören – dem ganzen Drum und Dran eben.

Dies ist außerdem ein Buch darüber, wie wissenschaftliche Ideen sich entwickeln. Das Bemühen, das Wesen der Immunreaktion zu ergründen, gehört zu den größten wissenschaftlichen Abenteuern der Menschheit, und das, was wir heute darüber wissen, verdanken wir unzähligen persönlichen Entbehrungen, Triumphen und Opfern. Viele Männer und Frauen haben ihr Lebenswerk und einen großen Teil ihres Daseins dem Bestreben gewidmet, ein winziges Fragment des großen Ganzen zu verstehen. Dieses gemeinsame Ziel hat viele tiefe Freundschaften hervorgebracht – die Leidenschaft für die Wissenschaft kann ein machtvollles Band sein. Aber ein paar Forscher ertragen es bis heute nicht, sich gemeinsam in einem Raum aufzuhalten. Zahllose kluge Köpfe haben ihren Teil beigetragen, ihnen allen verdanken wir wundersame Erkenntnisse über bestimmte Zellen oder Moleküle unseres Immunsystems, am Ende aber ist der Beitrag jedes Einzelnen ein kleiner – selbst der von ausgemachten Genies –, und die Opfer, die manche Wissenschaftler dafür gebracht haben, sprengen jeden Rahmen und übersteigen alles, was die meisten Menschen zu akzeptieren bereit wären.

Bei meiner eigenen Forschung geht es darum, mit Hilfe spezieller Mikroskope zu beobachten, was an den Kontaktstellen zwischen Immunzellen passiert, wenn diese miteinander wechselwirken, und die Verbindungselemente und -strukturen zu dokumentieren, die Immunzellen untereinander ausbilden, um zu erfassen, wie gesund oder krank sie sind. Meine Erkenntnisse haben dazu beigetragen zu zeigen, wie Immunzellen miteinander kommunizieren und wie sie an anderen Zellen Anzeichen für eine Erkrankung ausmachen, was uns wiederum hilft, genau zu verstehen, wie das Immunsystem reguliert wird. Jeder von uns konzentriert sich auf einen Teil des Systems und trägt sein Scherflein bei.

Wenn wir ein ganzheitliches System auf diese Weise in einzelne Elemente zerlegen, verliert das große Ganze – anders als Richard Feynmans Freund glaubte – dadurch zwar absolut nicht seinen Reiz, aber dieses Vorgehen ist auch nicht ganz und gar zufriedenstellend. Dinge wirken zusammen, und jeder Bestandteil ist nur dann sinnvoll zu erklären, wenn er als Teil des Ganzen gesehen wird. Lehrbücher über das Immunsystem diskutieren meist hübsch hintereinander die Rollen der einzelnen Moleküle und Zellen, aber das ist ungefähr so, als beschriebe man ein Fahrrad, indem man definiert, was ein Rad, dann was ein Lenker und schließlich was eine Bremse ist. Keines dieser Elemente lässt sich ohne die anderen richtig verstehen, ihre Bedeutung erhalten sie durch ihre Beziehungen zueinander. So wie die Teile zusammen ein System ergeben, definiert das System die Teile. Wir staunen über die Details, aber wir müssen auch auf das große Bild schauen, denn nur wenn wir das tun, können wir unser Wissen über die Immunantwort nutzen, um unser Gesundheitsverständnis zu revolutionieren.

Wir werden uns dieser Revolution in der zweiten Hälfte des Buchs widmen. Als Erstes zeichnet *Heilen aus eigener Kraft* das weltumspannende Abenteuer nach, das dorthin geführt hat, es offenbart eine Welt von kaum besungenen Helden und Rebellen, die herausgefunden haben, wie und warum das Immunsystem so und nicht anders arbeitet. Wenn sich aus der Schönheit der Natur Glück und Trost gewinnen lassen, dann ist das, was sie entdeckt haben – die Vielschichtigkeit, Fragilität und Eleganz unseres Immunsystems –, nicht minder beflügelnd als die Erkenntnisse anderer Pioniergebiete der Wissenschaft wie die Feinstruktur von Atomen und die Geburt von Sternen.



TEIL EINS

**GEZEITENWECHSEL  
IN DER IMMUNOLOGIE**



## I SCHMUTZIGE KLEINE GEHEIMNISSE

Was braucht man, um etwas Großes zu vollbringen? Im Jahr 2008 fand ein interessantes Experiment statt: Man legte erfahrenen Schachspielern eine Partie vor, die sich in einer allgemein bekannten Abfolge von fünf Zügen gewinnen ließ. Aber es gab auch eine aufregendere, unkonventionelle Art, das Spiel in nur drei Zügen zu gewinnen. Fragte man die Experten nach der schnellsten Möglichkeit, das Spiel zu beenden, verwiesen diese zumeist auf den wohlbekannten Weg in fünf Zügen und übersahen den besseren in drei. Nur die allerbesten Schachspieler – die Großmeister – erkannten, dass der Sieg drei Züge entfernt war, die Normalsterblichen hielten sich an das Vertraute.<sup>1</sup>

Es liegt in unserem Wesen, dass wir versuchen, Problemen mit Strategien beizukommen, die in der Vergangenheit funktioniert haben. Doch zu wissen, was vormals funktioniert hat, kann uns auch blind für Erkenntnisse machen, die nötig sind, um wichtige Schritte vorwärts zu tun.<sup>2</sup> Unsere größten Forscher waren jene, die sich aller Erfahrung zum Trotz die Freiheit vorbehielten, anders zu denken. Gemessen daran war Charles Janeway, ein Immunologe von der Yale University, einer unserer allergrößten Wissenschaftler. Man nannte ihn »einen der aufregendsten, honorigsten und aufmerksamsten Immunologen auf dem Planeten«.<sup>3</sup>

Der 1943 in Boston geborene Janeway studierte an der Harvard University Chemie und Medizin. Dass er den Weg in die Medizin wählte, war sicher seinem Vater geschuldet, einem herausragenden Kinderarzt an der Harvard Medical School und Oberarzt am Boston Children's Hospital, aber Janeway hatte das Gefühl, dass

»die Chirurgie [ihn] zu einem Leben voller Routine verdammen wird«, und verlegte sich auf die Grundlagenforschung.<sup>4,5</sup> Er heiratete in jungen Jahren, trennte sich jedoch mit siebenundzwanzig von seiner Frau Sally, als beider Kind ein Jahr alt war. Die Folge war, dass er »sich viele Jahre einsam fühlte«,<sup>6</sup> aber viel Zeit und Freiheit für seine Forschung hatte. 1977 wurde er Fakultätsmitglied an der Yale University, und dort lernte er seine zweite Frau Kim Bottomly, selbst eine renommierte Immunologin, kennen.

Im Jahr 1989 stolperte Janeway über das, was er das »schmutzige kleine Geheimnis« in unserem Wissen um die Immunreaktion nannte. Es ging um Impfstoffe und die Art und Weise, wie man glaubte, dass sie funktionieren. Das Grundprinzip der Impfung beruht auf der wohlbekannten Vorstellung, dass eine Infektion, verursacht durch ein Virus oder ein Bakterium, vom Organismus sehr viel wirksamer bekämpft wird, wenn dessen Immunsystem zuvor schon einmal mit demselben Virus oder Bakterium Kontakt gehabt hat. Also – so die Lehrmeinung – geht es bei Impfstoffen darum, den Organismus mit einer abgestorbenen oder harmlosen Variante des Erregers bekannt zu machen. Dies bringt das Immunsystem dazu, eine Abwehr gegen diesen Keim aufzubauen, und bereitet es darauf vor, sehr rasch zu reagieren, sollte es mit demselben Erreger erneut in Kontakt kommen. Das funktioniert, weil sich die speziellen Immunzellen, die durch einen bestimmten Erreger aktiviert werden, vermehren und noch lange, nachdem die Ursache beseitigt ist, im Körper verbleiben, das heißt bereit sind, aktiv zu werden, sollten sie erneut auf ihr vormaliges Ziel treffen. Und damit, so will es scheinen, lässt sich einer der größten medizinischen Triumphe der Menschheit in wenigen Zeilen beschreiben.

Aber graben Sie ein Stückchen tiefer, und schon zeigt sich, dass das Impfen nicht ohne einen Hauch Alchemie auskommt. Das »schmutzige kleine Geheimnis« ist, dass Impfstoffe nur dann gut wirken, wenn man ihnen sogenannte »Adjuvantien« beigibt. Adjuvantien (abgeleitet von dem lateinischen Wort *adiuvare* – unterstützen, helfen) sind Chemikalien wie etwa Aluminiumhydroxid,



die, wie man mehr oder minder zufällig herausgefunden hat, Impfstoffe deutlich wirksamer machen. Auf einer Ebene scheint das eine technische Kleinigkeit – irgendwie hilft Aluminiumhydroxid dabei, Impfstoffe wirksam zu machen – aber für Janeway offenbarte dieser kleine technische Kniff eine Lücke in unserem prinzipiellen Verständnis von diesen Prozessen, weil niemand sagen konnte, *warum* Adjuvantien so etwas tun. Zu verstehen, wie Immunisierung funktioniert, ist fraglos ungeheuer wichtig – nichts außer sauberem Wasser, nicht einmal der Einsatz von Antibiotika, hat jemals mehr Leben gerettet<sup>7</sup> –, und Janeway war entschlossen, genau zu ergründen, warum Adjuvantien notwendig sind. Er gelangte bei diesem Unterfangen zu einer völlig neuen Vorstellung davon, wie das Immunsystem arbeitet.

★

Das Impfen als medizinische Methode ist sehr viel älter als das Wissen darum, was dabei eigentlich passiert. Die ersten Beschreibungen dieser wichtigen lebensrettenden Prozedur kennen wir aus der Volkskunde.<sup>8</sup> Lange bevor sie als medizinisches Verfahren etabliert war, hat man in China, Indien und manchen afrikanischen Ländern Menschen vorsätzlich Infektionen beigebracht, die den Empfängern Schutz bieten sollten – man nannte diese Praxis »Inokulieren«.<sup>9</sup> Die wissenschaftliche Berichterstattung darüber beginnt allerdings erst im Jahr 1721. Damals versetzte eine Pockenepidemie die königliche Familie Britanniens in Sorge, man fürchtete vor allem um die Sicherheit der Kinder. Die Majestäten hatten von Gerüchten und Überlieferungen aus anderen Ländern gehört, denen zufolge man mit Inokulationen gegen diese Krankheit vorgehen könne, aber darüber, wie genau die Prozedur durchzuführen sei, gab es die unterschiedlichsten Angaben. Ob die Flüssigkeit der Pockenbläschen am besten wirkte? Oder waren von Hand gemahlene Pockenkrusten vorzuziehen? Es war weithin bekannt, dass Menschen Pocken nur einmal bekamen, daher lautete die

eigentliche Frage, ob man jemandem eine geringe Dosis Pockenerreger verabreichen konnte, ohne ihn umzubringen. Ein Test musste her, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer solchen Inokulation zu prüfen, bevor man sie bei der königlichen Familie riskieren konnte – eine Ehre, die Gefängnisinsassen zukommen sollte.

Die erste protokollierte »klinische Studie« in der Geschichte der Immunologie wurde an »Freiwilligen« durchgeführt, rekrutiert mit dem lukrativen Angebot, entweder an dem potentiell tödlich verlaufenden Experiment teilzunehmen oder aber den sicheren Tod durch die gerichtlich angeordnete Exekution zu sterben.<sup>10</sup> Am 9. August 1721 wurden sechs Probanden kleine Schnitte an Armen und Beinen beigebracht, in die man Haut und Eiter von Pockenkranken rieb. Einer weiteren Frau wurden – unnötig zu sagen, zu deren größtem Unbehagen – Haut- und Eiterproben in die Nase verabreicht. Fünfundzwanzig Angehörige der wissenschaftlichen Elite des Landes verfolgten die Ereignisse als Augenzeugen, unter ihnen etliche Angehörige der Royal Society (die sich ihre Königliche Satzung im Jahr 1662 gegeben hatte, wobei die Aufnahmekriterien seinerzeit noch sehr schwammig waren).<sup>11</sup> Genau wie es die anekdotischen Berichte aus dem Volksmund vorhersagten, zeigten alle Gefangenen ein oder zwei Tage lang Pockensymptome und erholten sich dann. Die Frau, der man die Erreger über die Nase eingegeben hatte, erkrankte schwerer als die anderen, erholte sich aber dennoch.<sup>12</sup> Am 6. September 1721 begnadigte König Georg I. die verurteilten Freiwilligen, und sie wurden auf freien Fuß gesetzt. Ihr Immunsystem hatte sie gleich vor zwei Todesstrafen bewahrt: dem Galgen und den Pocken.

Wenige Monate später – am 17. April 1722 – ließen der Prinz und die Prinzessin von Wales, die fünf Jahre später zu König Georg II. und Königin Caroline gekrönt werden würden, zwei ihrer Töchter impfen.<sup>13</sup> Über das Ereignis wurde von sämtlichen Zeitungen des Landes berichtet, und dies führte zu beträchtlichem Interesse an der Praxis der Inokulation (was einmal mehr zeigt, dass hoch-

gestellte Führungspersönlichkeiten ungeheuren Einfluss auf die öffentliche Haltung zu neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen haben).<sup>14</sup> Dennoch blieb das Verfahren umstritten, teilweise weil, wie manche behaupteten, dieser Eingriff gegen die Natur oder Gottes Willen verstoße – ein Londoner Prediger sprach 1722 von der »gefährlichen und sündigen Praxis des Inokulierens« –, aber auch weil rund 2 Prozent der vorsätzlich mit Pocken Infizierten starben.<sup>15</sup>

Achtundvierzig Jahre später begann ein einundzwanzigjähriger Engländer namens Edward Jenner unter John Hunter, einem der prominentesten Chirurgen und Anatomen des Landes, eine dreijährige Ausbildung am St. George's Hospital in London. Hunter half Jenners kritische Beobachtungsgabe zu schulen und bestärkte ihn in seiner Leidenschaft für das Experimentieren, sollte aber nicht mehr erleben, wie sein Schützling zu Ruhm gelangte. Hunter starb 1793, drei Jahre bevor Jenner einen Weg fand, die akute Gefährdung beim Inokulieren zu umgehen, dabei aber dieselbe Wirkung zu erzielen.

Als Landarzt, der die meiste Zeit seines Lebens in seiner kleinen Heimatstadt Berkeley in Gloucestershire verbracht hatte, war Jenner hinlänglich bekannt, dass Milchmägde nie an Pocken erkrankten. Das brachte ihn auf die Jahrhundertidee, sie könnten womöglich dadurch geschützt sein, dass sie sich in aller Regel bei ihren Kühen mit Kuhpocken ansteckten (einer leichten Virusinfektion, die von Kühen auf Menschen übertragen wird), und dass daher statt des Inhalts von Pockenbläschen der Inhalt der nicht tödlichen Kuhpocken-Pusteln zur Inokulation verwendet werden könne, was weit weniger gefährlich wäre. Sein inzwischen legendäres Experiment fand am 14. Mai 1796 statt. Jenner nahm Eiter aus den Pusteln der Melkerin Sarah Nelmes, die sich bei einer ihrer Kühe angesteckt hatte, und übertrug diesen auf James Philipps, den achtjährigen Sohn seines Gärtners. Später wurde James mit Eiter von einem Pockenpatienten infiziert, ohne dass er erkrankte.

Von diesem Experiment sagt man gerne, es markiere den Beginn der Immunologie, aber seinerzeit hatte Jenner Probleme,

seine Ergebnisse irgendwo veröffentlicht zu bekommen. Die Royal Society stellte sich auf den Standpunkt, die Beobachtung illustriere lediglich einen Einzelfall – was zutraf –, und schlug vor, er möge erst einmal sehr viel mehr Kinder behandeln, bevor er derlei kühne Behauptungen aufstelle. Jenner wiederholte sein Vorgehen bei anderen, darunter auch seinem eigenen elf Monate alten Sohn, unternahm aber keinerlei Versuch mehr, bei der Royal Society zu publizieren. Vielmehr brachte er sein Werk in Gestalt eines fünf- undsiebzigseitigen Bandes im Selbstverlag heraus. Das Buch erschien am 17. September 1798, war zunächst nur in zwei Londoner Buchläden zu haben und wurde ein Riesenerfolg.<sup>16</sup> Der Begriff *Vakzination*, abgeleitet von dem lateinischen Wort für Kuh – *vacca* –, zur Beschreibung des von ihm erfundenen Verfahrens wurde ein paar Jahre später von einem Freund Jenners geprägt.<sup>17</sup> Pocken waren die erste Krankheit, die im globalen Maßstab bekämpft wurde, und gelten seit 1980 offiziell als ausgerottet.<sup>18</sup>

Jenner glaubte immer daran, dass seine Arbeit eines Tages zum weltweiten Sieg über Pocken würde führen können, aber genau verstanden, wie seine Vakzination im Einzelnen funktionierte, hatte er nicht.<sup>19</sup> Zu dem Zeitpunkt, als Janeway im Jahr 1989 seine Erleuchtung hatte, lautete die allgemein akzeptierte Sicht, dass die Anwesenheit eines Erregers im Körper eine Immunreaktion auslöst, weil der Körper darauf getrimmt ist, Moleküle aufzuspüren, denen er bis dahin nicht begegnet ist. Mit anderen Worten, das Wirken des Immunsystems besteht darin, auf Moleküle zu reagieren, die kein Teil des eigenen Körpers, mithin *körperfremd* oder »nichtselbst« sind.<sup>20</sup> Nach einem ersten Kontakt mit solchen fremden Molekülen ist das Immunsystem in der Lage, künftig sehr rasch zu reagieren, sollte es mit demselben Fremdmolekül noch einmal zu tun haben. Aber ein Experiment, das Anfang der 1920er Jahre (wann genau, ist nicht mehr mit Sicherheit festzustellen) von zwei Wissenschaftlern unabhängig voneinander durchgeführt wurde,<sup>21</sup> passte nicht zu dieser einfachen Erklärung, und das bereitete Janeway großes Kopfzerbrechen.

Durchgeführt wurde es von dem französischen Biologen Gaston Ramon und dem Londoner Arzt Alexander Glenny. Beide stellten fest, dass ein Proteinmolekül, das von Diphtherie-Bakterien hergestellt wird – das sogenannte Diphtherietoxin –, sich durch Hitze und die Einwirkung von Formalin inaktivieren ließ. Dies konnte möglicherweise bedeuten, dass man so einen sicheren Impfstoff gegen die Krankheit in die Hand bekam. Zu beider Überraschung aber hielt die Immunität, die sich ausbildete, wenn man dieses inaktivierte Molekül Tieren injizierte, immer nur sehr kurze Zeit an. Die Beobachtung wurde seinerzeit als ein bisschen kurios empfunden und geriet ziemlich in Vergessenheit, doch Jane-way erkannte Jahrzehnte später, dass es der damals aktuellen Sicht der Dinge zufolge keine Erklärung dafür gab, warum das Präparat als Impfstoff unzulänglich sein sollte: Das Protein der Bakterien war für den menschlichen Organismus ein körperfremdes Agens. Wie kam es, dass der Eiter aus den Kuhpocken-Pusteln sehr gut als Vakzin wirkte, ein anderes Proteinmolekül wie das Diphtherietoxin hingegen nicht?

Glenny war ein Workaholic und vermochte, obwohl extrem schüchtern und nicht leicht im Umgang, seine Arbeit überaus effizient zu organisieren und Verfahren so zu verschlanken, dass er und seine Mitarbeiter äußerst ökonomisch Riesenmengen an Experimenten in großem Stil durchführen konnten.<sup>22</sup> Sorgfältige statistische Analysen waren seine Sache nicht, für ihn waren Ergebnisse entweder »klar und nützlich« oder »unklar und wertlos«.<sup>23</sup> Diese Haltung – zupackend und flott voranschreitend – machte es möglich, dass sein Labor bei seinem Versuch, Diphtherietoxin zu einem wirksamen Vakzin zu machen, eine so gigantische Zahl an Versuchsbedingungen austesten konnte.<sup>24</sup> Im Jahr 1926 stellten er und sein Team schließlich fest, dass aus dem Diphtherietoxin ein höchst wirksames Vakzin wurde, sobald man es über ein chemisches Verfahren aufreinigte, an dem Aluminiumsalze beteiligt waren. Glennys Erklärung lautete, dass die Aluminiumsalze dem Diphtherietoxin halfen, lange genug im Körper zu bleiben, damit

sich eine hinreichende Immunantwort bilden konnte, aber niemand wusste etwas von einem Mechanismus, der hätte erklären können, wie und warum solches der Fall sein sollte.<sup>25</sup> Im Anschluss an Glennys Arbeiten wurden weitere Substanzen – Paraffinöl zum Beispiel – entdeckt, die genau wie Aluminiumsalze Impfstoffe wirksamer machten, und man gab diesen Hilfsstoffen den Namen Adjuvantien. Doch noch immer kannte man kein gemeinsames Merkmal, das hätte erklären können, *warum* diese wirkten.

Im Januar 1989 diskutierten Janeway und seine Frau und Kollegin Kim Bottomly darüber, was im Körper geschieht, wenn wir uns schneiden oder infizieren. Ihnen ging auf, dass sie nicht so ohne weiteres zu erklären vermochten, wie eine Immunreaktion eigentlich ihren Anfang nimmt: Worin genau bestand der Auslöser? Bottomly erinnert sich, dass sie beide oft im Auto über Wissenschaftsthemen debattierten und später schlicht vergessen hatten, was genau gesagt worden war, aber dieses Mal waren sie auf einer Tagung in Steamboat Springs, Colorado, und hatten ihre Notizbücher bei sich.<sup>26</sup> Die Diskussion ging Janeway nicht aus dem Kopf. Die folgenden Monate hindurch brütete er über der Frage, womit eine Immunreaktion anfängt und was eigentlich die Wirkung von Adjuvantien ausmacht, und beim Zusammendenken dieser beiden Probleme kam ihm schließlich die erlösende Idee.

Ein wichtiger Fingerzeig war für ihn, dass eine Klasse von großen Molekülen, die in der Außenhülle von Bakterien verankert sind (und den etwas sperrigen Namen Lipopolysaccharide tragen) sich als besonders effiziente Adjuvantien erwiesen hatten. Was wäre, überlegte Janeway, wenn das Vorhandensein von etwas, das sich noch nie in unserem Körper befunden hat, als Auslöser einfach nicht ausreicht, um eine Immunreaktion zu provozieren? Was, wenn noch etwas anderes – *ein zweites Signal* – hinzukommen müsste, damit eine Immunreaktion in Gang kommt – ein zweites Signal, das auch durch ein Adjuvans gegeben sein kann, wenn dieses das Vorhandensein eines intakten Erregers vorspiegelt? Das könnte erklären, warum manche Proteinmoleküle als

Vakzine wenig wirksam sind, wenn man sie von ihrem ursprünglichen Erreger getrennt verwendet, und warum Moleküle wie die Lipopolysaccharide aus der äußeren Bakterienhülle so gute Adjuvantien sind.

Mit großem Enthusiasmus stellte Janeway diese Überlegung in einem inzwischen berühmt gewordenen Artikel vor: »Approaching the asymptote? Evolution and Revolution in Immunology« (zu Deutsch: »Annäherung an eine Asymptote? Evolution und Revolution in der Immunologie«), veröffentlicht in den Berichten zu einer hochkarätigen Tagung in Cold Spring Harbor, New York, im Juni 1989.<sup>27</sup> Er bemerkte darin, dass allem Anschein nach jedermann, der sich mit Untersuchungen zum Immunsystem befasse, dies auf eine Weise tue, als näherte sich das Wissen darüber »irgendeiner Form von Asymptote, die künftige, technisch immer schwieriger zu bewerkstellende Experimente vorzeichnet, und jeder hat nur das Ziel, immer höhere Grade an Genauigkeit auf dem Weg dorthin zu erreichen, statt revolutionäre Umwälzungen in unserem Denken anzustreben«.<sup>28</sup> Die Folge sei, dass sie alle etwas essentiell Wichtiges übersehen hätten, nämlich die »Riesenlücke« im damaligen Wissen zu der Frage, wie Immunreaktionen ihren Anfang nehmen.<sup>29</sup> Er verwies darauf, dass die Unterscheidung in »selbst« und »nichtselbst« beziehungsweise körpereigen und körperfremd nicht hinreiche: Das Immunsystem müsse schließlich imstande sein zu beurteilen, ob etwas eine potentielle Bedrohung für den Körper darstelle, bevor eine Immunreaktion in Gang gesetzt werde, und daher, so sein Argument, muss es imstande sein, Hinweise auf das Vorhandensein von echten Erregern oder infizierten Zellen zu erkennen. Er prophezeite, dass es dafür einen – noch zu entdeckenden – eigenen Zweig unseres Immunsystems geben müsse, der genau dazu da sei, und er sagte sogar voraus, wie dieser funktionieren könnte.

Wie wir gesehen haben – und Janeway ist das als Erstem aufgefallen –, hatte bis zu diesem Zeitpunkt niemand allzu viele Gedanken auf die Frage verschwendet, wie eine Immunreaktion

überhaupt beginnt, und die meisten (wenn nicht gar alle) Forscher konzentrierten sich darauf, einen anderen Aspekt der Immunität zu verstehen, der mit Inokulation und Vakzination zu tun hat – namentlich: Wie kommt es, dass das Immunsystem beim zweiten Kontakt mit einem Erreger so viel rascher reagiert als beim ersten Mal? Man wusste, dass im Zentrum dieses Mechanismus zwei Zellarten namens T-Zellen und B-Zellen in unserem Blut stehen. Diese weißen Blutzellen tragen auf ihrer Oberfläche besonders wichtige Rezeptormoleküle, die man nicht allzu phantasiebegabt T-Zell-Rezeptoren und B-Zell-Rezeptoren getauft hat. Diese Rezeptoren gehören zu einer Klasse von biologischen Molekülen, die man Proteine nennt und die im Prinzip aus langen Aneinanderreihungen von Atomen bestehen, die sich zu ausgefuchsten Gebilden falten, deren Form jeweils perfekt auf ganz spezielle Aufgaben angepasst ist. Proteine tun sich, um diese Aufgaben zu erfüllen, meist mit anderen Molekülen – darunter auch anderen Proteinen – zusammen, und ihre Form gibt genau vor, mit welcher anderen Art von Molekül sie zusammenpassen; ein bisschen wie bei Puzzleteilchen, die sich nur ineinanderfügen, wenn ihre Umrisse exakt komplementär zueinander sind. Die Rezeptoren auf den einzelnen T- und B-Zellen unterscheiden sich in ihrer Form jeweils ein wenig, so dass jede davon mit einem etwas anderen Fremdmolekül interagieren kann. Sie ragen von der Oberfläche der Immunzellen nach draußen, und wenn sie in ihrer Umgebung etwas finden, das ihnen bisher nie untergekommen ist, dann binden sie daran und »schalten ihre Immunzelle an«, die daraufhin den Erreger oder die infizierte Zelle entweder auf der Stelle aus dem Verkehr zieht oder andere Zellen zu Hilfe ruft. Entscheidend ist dabei, dass die aktivierte Immunzelle sich außerdem vermehrt und den Körper mit weiteren Zellen bevölkert, die denselben passenden Rezeptor auf ihrer Oberfläche tragen. Manche dieser Zellen verbleiben über sehr lange Zeit im Körper, und so erhält das Immunsystem ein Gedächtnis für Erreger, mit denen es schon einmal Kontakt hatte – und das ist natürlich das Prinzip, das Impfen sinnvoll macht.



Ganz wichtig ist dabei, dass T- und B-Zellen nicht so gebaut sind, dass sie prinzipiell nur an Erreger binden: Ihre Rezeptorenden sind von zufälliger Gestalt, so dass sie an alle möglichen Moleküle andocken können. Die Art und Weise, wie der Körper sicherstellt, dass sie wirklich nur Erreger erwischen, ist eines der größten Wunder des Immunsystems und funktioniert folgendermaßen: Alle T- und B-Zellen werden im Verlauf ihrer Reifung im Knochenmark mit Rezeptoren versehen. Ein bisschen Herumgeschiebe bei den entsprechenden Genen sorgt dafür, dass jede Zelle einen einzigartig geformten Rezeptor bekommt. Bevor sie jedoch ins Blut gelangen und auf den Körper losgelassen werden, wird jede einzelne T- und B-Zelle darauf getestet, ob sie nicht womöglich an gesunde Zellen bindet. Wenn dem so ist, wird diese spezielle Zelle beseitigt, denn es wäre fatal, eine solche Immunzelle im Körper zu belassen. Auf diese Weise wird dafür gesorgt, dass nur T-Zellen und B-Zellen den Körper verteidigen dürfen, die keine gesunden Zellen angreifen, und das bedeutet im Umkehrschluss: Sobald ein Rezeptor auf der Oberfläche von T- oder B-Zellen an etwas bindet, muss dieses Etwas ein Molekül sein, das sich bis dahin nicht in Ihrem Körper befunden hat. Etwas formeller ausgedrückt ist das der Weg, wie das Immunsystem zwischen *körpereigen*, den Bestandteilen Ihres Körpers, und *körperfremd*, allem, was nicht zu Ihnen gehört, unterscheidet.

Janeway befand nun, dass es damit nicht getan sein könne. Er postulierte vielmehr, es müsse spezielle Rezeptoren geben (er nannte sie *pattern recognition receptors* – zu Deutsch »Mustererkennungsrezeptoren«), deren Gestalt nicht vom Zufall bestimmt und anschließend selektioniert werde, sondern die vielmehr bestimmte festgelegte Formen haben müssen, die spezifisch sind für Erreger oder infizierte Zellen (oder eher für *molekulare Muster*, die sich nur auf der Oberfläche von Erregern und infizierten Zellen befinden).<sup>30</sup> Dies wäre eine sehr viel simplere Möglichkeit, wie Immunzellen Erreger unschädlich machen können – verglichen mit dem umständlichen Verfahren, erst Zellen mit vom Zufall bestimmten