



Gestörtes Blutbild: Bei einer Leukämie werden vermehrt weiße Blutkörperchen gebildet, die in dieser Aufnahme eines Rasterelektronenmikroskops braun und türkis eingefärbt sind. Die Anzahl anderer Blutzellen wie der roten Blutkörperchen nimmt hingegen ab. Die Erkrankung lässt sich auch über die mechanischen Eigenschaften der weißen Blutkörperchen diagnostizieren.

ZELLEN UNTER DRUCK

TEXT: ROLAND WENGENMAYR

Wie leicht sich Zellen verformen, interessiert die Medizin bislang kaum – zu Unrecht, wie Jochen Guck, Direktor am Erlanger Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts, und sein Team festgestellt haben. Denn über die mechanischen Eigenschaften von Zellen lassen sich etwa Krebserkrankungen, möglicherweise aber auch Entzündungen diagnostizieren. Derzeit erproben die Forschenden das Verfahren gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Erlangen – und haben damit schon hilfreiche Erkenntnisse zu Covid-19 gewonnen.

Es könnte zu einer ganz neuen Form der Blutuntersuchung werden, was sich da auf dem Bildschirm abspielt. Durch eine trichterförmige Verengung strömen kleine, dunkle Schatten in einen schmalen Kanal. Darin beschleunigen sie, werden verformt und schließlich wieder hinausgespült. Es sind Blutzellen, und die Bilder hat eine Hochgeschwindigkeitskamera durch ein Mikroskop aufgenommen. „Der Kanal ist bloß 20 Mikrometer breit und hoch und 300 Mikrometer lang“, erklärt Martin Krämer – der Durchmesser entspricht also etwa dem eines feinen menschlichen Haars, und die Kanäle sind auf dem Laborchip, den der Biologe zeigt, nur durch feine Lichtreflexe zu erahnen.

Der Forscher hat in Hämatologie promoviert, er ist also Experte für Blut, und das Labor befindet sich am Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts in Erlangen. Es ist ein ungewöhnlicher Ort für biologisch orientierte Forschung. Und das hat mit der Laufbahn von Jochen Guck zu tun, der die Grenze zwischen Fachdisziplinen überwunden hat und nicht zuletzt genau deshalb im Oktober 2018 als Direktor ans Institut kam. Guck ist Physiker und benutzt unter anderem Laserlicht als Werkzeug. Daher passt er eben doch ins Profil des Instituts, zumal sein Forschungsgebiet die Physik ist, insbesondere die Mechanik lebender Zellen. Genau darum geht es auch bei den Blutzellen. Guck hat als junger Forscher in Experimenten beobachtet, dass Krebszellen mechanisch weicher sind als ihre gesunden Gegenstücke. Wirkt eine Kraft auf sie ein, verformen sie sich stärker und verraten sich so in dem mikroskopischen Kanal. Zellen auf diese Weise abzutasten, könnte zu einem neuen Mittel medizinischer Diagnostik werden, etwa in der Krebstherapie und -vorsorge, aber auch bei der Suche nach Entzündungen. Der Blick auf die mechanischen Eigen-

schaften der Zellen dürfte darüber hinaus helfen, manche Krankheiten besser zu verstehen, ganz aktuell etwa Covid-19.

Jochen Gucks Team hat die Technik, die der Medizin eine neue Dimension erschließt, inzwischen so weit vorangetrieben, dass daraus mit der Firma Zellmechanik Dresden sogar ein preisgekröntes Start-up-Unternehmen entstanden ist. Eine erste Generation solcher Blutuntersuchungsgeräte hat es bereits auf den Markt gebracht. Dieser beschränkt sich allerdings noch ganz auf die Forschung und ist daher sehr klein, was sich nach Gucks Vision aber ändern soll. Und tatsächlich laufen einige der Geräte bereits in einem Labor der Kinderklinik am Universitätsklinikum Erlangen im Testbetrieb. Gucks Team arbeitet dort mit der Gruppe des Onkologen und Medizinprofessors Markus Metzler zusammen, um die Methode in der Diagnose von Leukämie, der häufigsten Krebserkrankung bei Kindern, zu erproben. Diese Kooperation ist auch ein Beispiel für die Forschung des Erlanger Zentrums für Physik und Medizin, in dem das Max-Planck-Institut für die Physik

73



des Lichts, die Universität Erlangen-Nürnberg und das Universitätsklinikum Erlangen zusammenarbeiten. 2024 wird Gucks Team als eine von fünf großen Arbeitsgruppen in das Gebäude des Zentrums ziehen, das gerade entsteht.

Dass er sich einmal biomedizinischen Themen widmen würde, hat Jochen Guck als junger Physiker nicht gedacht. „In der Schule habe ich Biologie abgewählt“, erzählt er schmunzelnd. Bio war für ihn zu unstrukturiert, zu viel Faktenwissen, das man auswendig lernen musste. Er fühlte sich zu Mathematik und Physik hingezogen. So wurde er Laserphysiker und gelangte auf Umwegen zu Josef Käs, der im texanischen Austin Zellen mithilfe von Laserstrahlen, sogenannten Lichtpinzetten, einfangen und auf ihre biomechanischen Eigenschaften untersuchen wollte.

Laserpinzette verformt Zellen

Bei Käs fand Guck zu dem wissenschaftlichen Thema, das ihn bis heute antreibt. „Für mich war damals die Lasertechnologie attraktiv“, erzählt er, „dass es dabei um Zellen ging, habe ich eher in Kauf genommen.“ Er nutzte die Chance, ein Labor nach seinen Vorstellungen einrichten zu können. Das hieß auch, dass es behindertengerecht gebaut sein musste, denn Guck sitzt im Rollstuhl. „Die optischen Tische mussten unterfahrbar sein“, betont er. Damals entdeckte er, dass Zellen auf Laserlicht ganz anders reagieren, als man das nach Experimenten mit ähnlich kleinen, aber harten Partikeln aus Glas oder Plastik erwarten konnte. Das Gerät, das Guck baute, bestand aus zwei gegenläufigen Laserstrahlen. Zwischen ihnen verlief ein Transportkanal für die Zellen. Geriet eine ins Lichtfeld, so wurde sie eingefangen. Doch anstatt von den gegeneinander gerichteten Laserstrahlen zusammengedrückt zu werden, passierte zu Gucks Überraschung das Gegenteil: Die Zellen

dehnten sich gegen den Druck des Laserlichts aus. Die optische Pinzette wurde unerwartet zu einem optischen Strecker. Guck konnte das Rätsel lösen. „Das war mein erstes wissenschaftliches Heureka-Erlebnis“, erzählt er. Damit war seine Faszination für Zellen geweckt. Schon damals gab es wissenschaftliche Hinweise darauf, dass das mechanische Verhalten von Zellen etwas über ihren inneren Zustand verraten könnte: Krebszellen erwiesen sich als weicher als ihre gesunden Pendanten. Dieses beobachtete Verhalten erforschte Guck von nun an systematisch und zeigte, dass es sich als Marker für Krebserkrankungen verwenden lässt.

Als er 2018 nach Erlangen kam, war Guck mit seiner Vision bereits so weit gekommen, um aus der biomechanischen Untersuchung von Zellen eine Routinediagnose zu entwickeln, die im Klinikalltag eingesetzt werden kann. Gucks größte Herausforderung: die Entwicklung eines Verfahrens, das viele Zellen in praxistauglicher Zeit zuverlässig untersucht. Selbst der von Guck in Austin entwickelte optische Strecker, damals die schnellste Methode, war mit einer Größenordnung von hundert Zellen pro Stunde viel zu langsam. Die Herausforderung bringt Martin Kräter auf den Punkt: „Wenn man sich Blut anschaut, dann kommt auf grob tausend rote Blutzellen eine weiße Blutzelle!“ Von diesen seltenen weißen Blutzellen muss die Diagnose aber ausreichend viele in vertretbarer Zeit erwischen, denn sie sind nicht nur bei Leukämie krankhaft verändert, sondern liefern auch entscheidende Informationen über den Zustand des Immunsystems und über mögliche Entzündungsherde.

Also musste ein wesentlich schnelleres Verfahren her. Guck kam mit seinem Team auf die Idee, „Mikrofluidik“ einzusetzen und Blutzellen im schnellen Durchfluss durch eine mikroskopisch kleine Verengung zu erfassen. Darauf basiert die von Kräter im Labor vorgeführte Methode. Eine Flüssigkeit mit Blutzellen durch einen winzigen Kanal strömen zu lassen, klingt einfach. Doch die diagnosti-

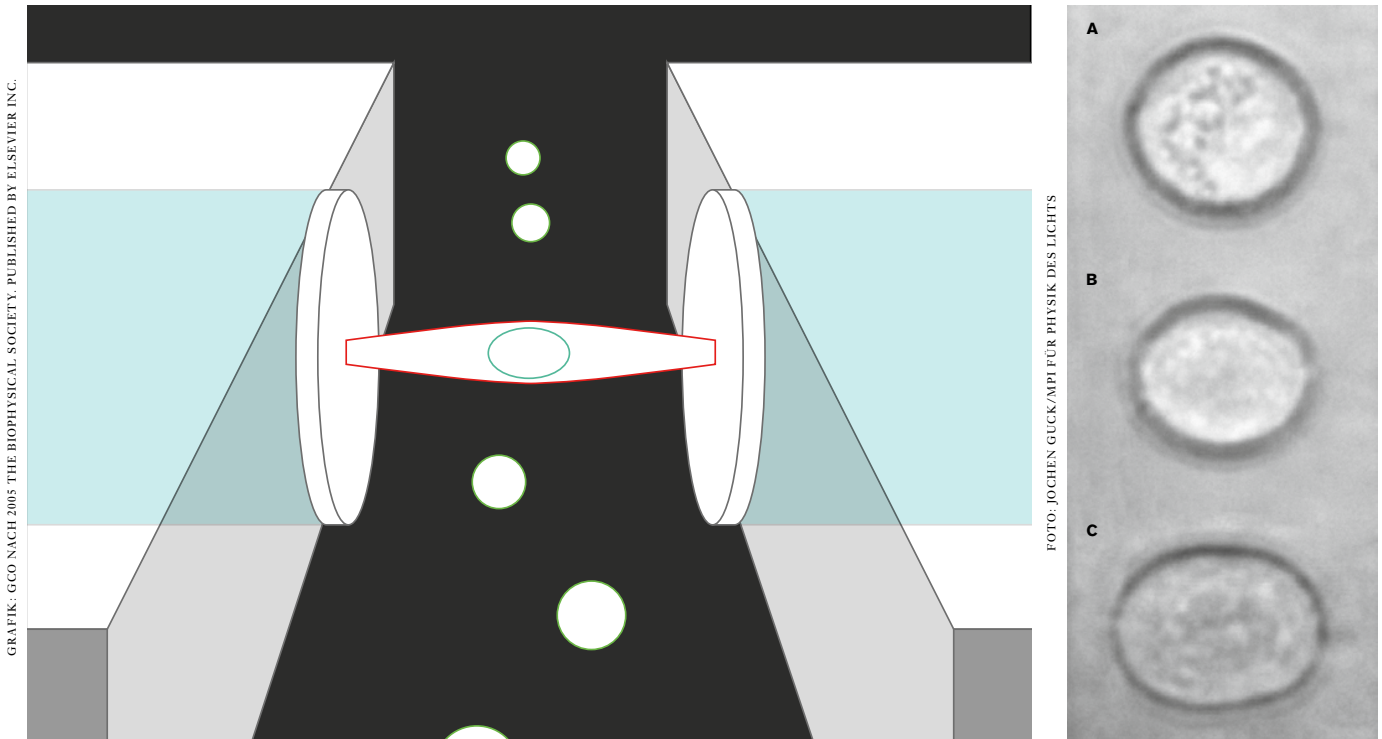
sche Anwendung steht und fällt damit, die Strömungsverhältnisse so präzise zu beherrschen, dass die Verformung gleichartiger Zellen unter exakt wiederholbaren Bedingungen vergleichbar wird. Das erforderte ein trickreiches Verfahren: Ein Hüllstrom umschließt den eigentlichen Strom der Lösung mit den Zellen, dann werden beide durch den Mikrotrichter in den Kanal gedrückt. Das verhindert, dass Zellen an der Kanalwand kleben bleiben. Zudem muss die Flüssigkeit im Kanal vollkommen wirbelfrei fließen. Eine solche laminare, also ruhige Strömung hat ein physikalisch präzise berechenbares Strömungsprofil. An der Wand ist die Fließgeschwindigkeit am geringsten, zur Mitte des Kanals hin steigt sie an. Dieses genau beschreibbare Strömungsprofil liefert den Schlüssel zur verlässlichen Analyse der Zellverformung. Im Kanal werden die Blutzellen entsprechend

AUF DEN PUNKT GEBRACHT

Krebszellen sind weicher als gesunde Zellen. Manche Krebserkrankungen lassen sich über die mechanischen Eigenschaften der Zellen sogar früher diagnostizieren als über biochemische Signale.

Ein Team des Max-Planck-Instituts für die Physik des Lichts testet die Verformbarkeitszytometrie derzeit mit der Uniklinik Erlangen vor allem in der Diagnose von Leukämie.

Die Forschenden untersuchen zudem, inwiefern die Methode bei der Diagnose und bei der Erforschung von Entzündungen helfen kann. Sie haben etwa herausgefunden, dass sich rote Blutkörperchen von Covid-19-Patienten auch nach einer überstandenen Infektion schwerer verformen lassen als solche gesunder Menschen. Das könnte Symptome und Langzeitfolgen von Covid-19 erklären.



Optische Streckbank: Ein intensiver Laserstrahl kann Zellen wie eine Pinzette festhalten (links). Rechts: Gesunde Zellen (A) verformen sich dabei deutlich weniger als Tumorzellen (B). Metastasierende Zellen werden am stärksten in die Länge gezogen (C).

in ihrer Mitte nach vorn gepresst und an ihren Seitenrändern abgebremst, weshalb sie eine projektilartige Form annehmen.

Eine schnelle Kamera, synchronisiert mit einer hellen Leuchtdioden-Blitzlampe, kann so die Verformung von tausend Zellen pro Sekunde erfassen. „Das ist also 36 000-mal schneller als mit dem optischen Strecker“, bilanziert Guck: „Damit können wir jetzt so viele Zellen am Tag messen wie zuvor in rund hundert Jahren!“ Diese enorme Steigerung des Durchsatzes war der Durchbruch. Mit dieser Echtzeit-Verformbarkeitszytometrie wurde es realistisch, krankhafte Veränderungen in Zellen in der klinischen Anwendung zu ertasten.

„Der Begriff Zytometrie heißt nichts anderes als ‚Vermessen von Zellen‘“, erläutert Guck. Die Echtzeit allerdings bedeutet, dass Hunderttausende von Bildern, die in kurzer Zeit anfallen, ohne Verzögerung verarbeitet werden müssen. Diese enorme Datenmenge kann kein Mensch mehr analysieren.

Deshalb setzt das Team auf künstliche Intelligenz und maschinelles Lernen. Die heute etablierte Technik der künstlichen neuronalen Netze ist ideal dafür geeignet, Muster zu erkennen. Sie sortiert automatisch die durchlaufenden Zellen nach Formen, wie Krater am Bildschirm zeigt. Allerdings muss das System eine Zellform auch richtig interpretieren. Dazu muss das KI-System mit Blutproben möglichst vieler Patienten trainiert werden. Genau das passiert bei Markus Metzler im Labor der Erlanger Kinderklinik.

Biomechanik als Frühwarnsystem

Um den Nutzen der Diagnostik mit Tastsinn für die Onkologie zu erkennen, hilft ein Blick auf die Zelle und ihre Mechanik. Dass eine Zelle allein über ihre mechanischen Eigenschaften etwas über ihr Innenleben verrät, liegt am sogenannten Zellskelett, wobei Guck den Begriff unglücklich fin-

det. Zwar hat dieses Skelett auch eine stützende Funktion, so wie unsere Knochen. Wären wir aber eine Zelle, könnten wir unsere Gestalt wie bei Harry Potter wechseln, indem wir unser Skelett schnell mal umbauen. Genau das tut eine Zelle permanent, um auf ihre Umwelt oder Veränderungen in ihrem Inneren zu reagieren – oder sich zu teilen. Wie kann man sich also dieses Skelett vorstellen? „Am besten passt das Bild eines Gels“, sagt Guck. Stellt man sich nun eine Zelle anschaulich als eine Tube mit Feuchtigkeitscreme vor, dann würde diese allerdings nicht passiv im Badezimmer herumschrank herumstehen. Das Gel in ihr würde ein Eigenleben entwickeln, die Tube dauernd verformen und sogar im Schrank herumwandern lassen. Doch solch permanente Aktivität hat ihren Preis. „Zellen stecken daher einen erheblichen Teil ihrer Energie in ihr Zellskelett“, erklärt Guck, „bis zu 30 oder 40 Prozent!“

Für die Diagnostik ist nun entscheidend, dass etwa eine Krebszelle ihr Zellskelett bereits umbaut und weicher



wird, bevor sie sich über die im medizinischen Alltag anerkannten Merkmale verrät: Proteine auf ihrer Oberfläche, die sich mit farbstoffmarkierten Antikörpern identifizieren lassen. „Wir können also sozusagen blind messen“, erklärt Guck: „Wenn sich die Mechanik verändert, muss sich auch die Funktion der Zelle bereits geändert haben.“ Die Biomechanik könnte also zu einem Frühwarnsystem für bösartige Veränderungen der Zellen werden. Darüber hinaus liefert die Echtzeit-Verformbarkeitszytometrie sofort passende Bilder, ohne extra Schritte im Labor wie das Anfärben.

Die Frühwarnfunktion und der direkte Blick auf krankhafte Veränderungen sind Vorteile, die auch Markus Metzler von dem gemeinsamen For-

schungsprojekt überzeugt haben. „Wir passen ultragut zusammen“, schwärmt er und meint damit, dass sein Team die Forschung in der klinischen Praxis einbringt und Gucks Gruppe die innovative Technik aus der Grundlagenforschung beisteuert: „Wenn nicht wir die neue Technik voranbringen, wer dann?“ An der Erlanger Kinderklinik ist Metzler tagtäglich mit den Leiden und Ängsten seiner jungen Patienten mit Krebserkrankungen und deren Eltern konfrontiert, was ihn zusätzlich motiviert, die Entwicklung neuer Diagnosemethoden voranzutreiben. Deshalb leisten sich die Forschenden auch ein eigenes Labor mit direkter Anbindung an die Krankenversorgung. Dort machen sie die Routineuntersuchungen, welche in der Medizin etabliert sind. Parallel dazu laufen bereits Echt-

zeit-Verformbarkeitszytometer aus Gucks Gruppe mit. Mit den vielen Blutproben trainieren sie ihr KI-System so auf die Erkennung krankhaft veränderter Zellen.

Markus Metzler geht sogar davon aus, dass die Trainingsphase der KI mit Daten verschiedener Erkrankungen recht schnell ablaufen wird. Dabei hat der Mediziner nicht nur Krebszellen im Blick. „Bei bestimmten Formen von Entzündungen funktioniert das ganz gut“, sagt er und meint damit, dass die weißen Blutzellen auch als Boten für im Körper verborgene Entzündungen genutzt werden können. Das ist an sich altbewährt, zur normalen Blutuntersuchung gehört ja auch das Zählen der Leukozyten. Doch ihren biomechanischen Zustand abzutasten, kann zusätzliche Information

76

Automatische Analyse: Durch die Schläuche wird eine Flüssigkeit mit Zellen über einen Mikrofluidikchip geleitet, wobei eine Highspeedkamera an einem Lichtmikroskop die Zellen aufnimmt. Eine Software spürt dann kranke Zellen auf, die sich in der Strömung stärker verformen als gesunde.

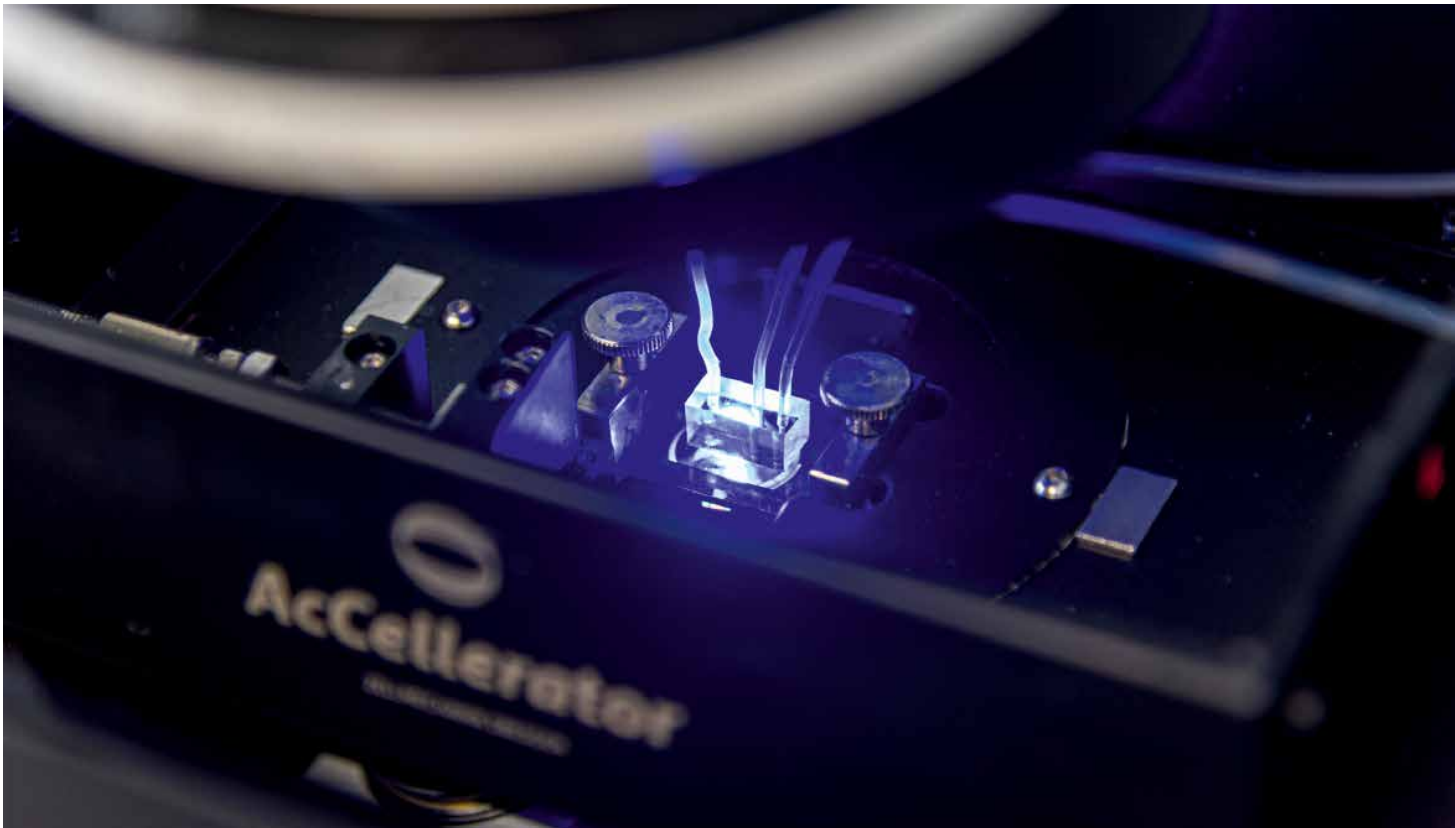
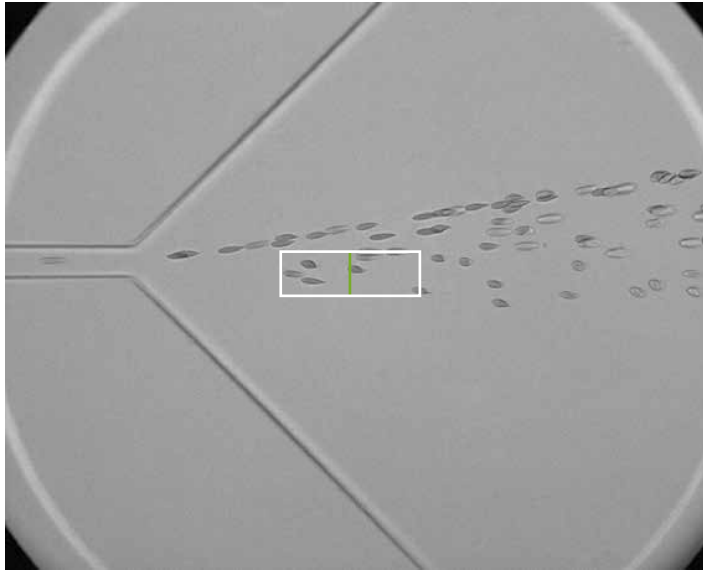


FOTO: MAX KRUSE/MPI FÜR PHYSIK DES LICHTS

Biomechanischer Schnelltest: Wie stark Zellen verzerrt werden, wenn sie durch einen feinen Kanal auf einem Chip fließen, verrät, ob sie gesund oder krank sind. In dem markierten Rechteck in der Bildmitte findet die eigentliche Messung statt, sobald der Ausschnitt über dem Kanal positioniert ist.



liefern. Wie sich die nutzen lässt, um Diagnostik und Therapie zu verbessern, ist eine Frage, die Jochen Gucks Team mit Partnern aus der medizinischen Forschung klären möchte.

Eine Erklärung für Covid-19-Schäden

„Die Methode erfasst eine Eigenschaft der Zellen, die bislang gar nicht abgefragt wurde“, betont Markus Metzler. Zur Veranschaulichung könne man sich das wie die Untersuchung eines Patienten mit Verdacht auf eine Blinddarmentzündung vorstellen. „Würden wir dabei nur den Bauchumfang messen und die Farbe der Haut anschauen, aber nicht auf den Bauch drücken“, sagt der Medizinprofessor, „dann würde uns in diesem Fall die entscheidende Information fehlen.“ Wenn der Patient andererseits lediglich einen Bluterguss auf dem Bauch hätte, würde der Augenschein schon zur korrekten Diagnose genügen. Genauso kann die Echtzeit-Verformbarkeitszytometrie bei manchen Erkrankungen nützlich sein, bei anderen dagegen genügen die etablierten Diagnosemethoden vollauf.

Als Mediziner hat Metzler aber auch den harten Klinikalltag im Auge. Er und der Chemiker Manfred Rauh, der Leiter des Labors in der Kinderklinik,

haben schon erlebt, wie vielversprechende medizinische Innovationen an der Praxis scheiterten. In einer Klinik muss es rasch und unkompliziert gehen: Blutprobe reinstellen, auf einen Knopf drücken, und dann muss das Gerät den Rest erledigen – diese Bedingung muss auch ein Echtzeit-Verformbarkeitszytometer erfüllen. Die nächste Generation des Geräts soll daher eine automatische Probenaufnahme, einen Autosampler, bekommen. Für deren Entwicklung hat Guck bereits eine Kooperation mit einem Team am Fraunhofer Institut für Prozessoptimierung und Automatisierung in Mannheim gestartet. Der Forscher strebt an, dass die Verformbarkeitszytometrie Teil der Standard-Blutuntersuchung in allen Labors wird. Sie könnte möglicherweise der Diagnose von Entzündungen dienen, vor allem aber der Früherkennung von Leukämie und anderer Krebserkrankungen wie zum Beispiel Lungenkrebs. Zudem könnte das Verfahren Teil der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen während und nach einer Tumorthherapie werden. Metzler schätzt, dass die Medizin über solche Spezialanwendungen erst lernen muss, wo sich die biomechanische Diagnosemethode als Routineanwendung etablieren könnte.

Ganz aktuell hilft die Methode offenbar, manche Symptome und Langzeitfolgen einer Covid-19-Erkrankung zu

erklären. Denn bei der Untersuchung des Blutes von Covid-19-Patienten der Erlanger Intensivstation stellte sich im Vergleich zu gesunden Patienten unter anderem heraus, dass die roten Blutzellen weniger elastisch geworden waren. „Die Erythrozyten müssen sich aber verformen können, um durch die feinen Blutkapillaren zu passen“, erklärt Martin Kräter: „Sonst kommt es zur Verstopfung der kleinsten Blutgefäße, etwa in der Lunge, was ja auch eine der häufigsten Todesursachen bei Covid-19-Erkrankungen ist.“

Vor allem zeigte sich, dass derartige Veränderungen im Blut auch sechs Monate nach einer überstandenen Erkrankung noch zu beobachten sind. Das könnte physiologisch erklären, warum die scheinbar Genesenen oftmals noch über Atembeschwerden und eine geringere Leistungsfähigkeit klagen oder sogar neurologische Ausfälle haben. „Unter den untersuchten Patienten waren einige, die sich zum Beispiel schlechter konzentrieren können“, sagt Kräter. Hier könnten also die mechanischen Eigenschaften von Blutzellen erstmals Gesundheitsprobleme schlüssig erklären, deren Ursachen bislang fraglich waren. „Unsere Vorveröffentlichung der Resultate schlägt gerade ziemlich Wellen“, berichtet Guck. Das Beispiel verdeutlicht, wie hilfreich es sein kann, die Biomechanik in der medizinischen Forschung und Diagnostik zu berücksichtigen. Und Jochen Guck ist überzeugt, dass das auch bei weiteren Erkrankungen der Fall ist.

77

GLOSSAR

VERFORMBARKEITSZYTOMETRIE

Ein Verfahren, bei dem man die mechanischen Eigenschaften von Zellen untersucht, um die Diagnose und das Verständnis verschiedener Krankheiten zu verbessern.