

Ströme regeln Wachstum von Adern

Die Physik der Strömungen formt lebende Netzwerke. Das gilt für die Netzwerke des Blutkreislaufs über das Adergeflecht in Blättern bis zu den Röhren, die Pilznetzwerke bilden. Prof. Karen Alim, Biophysikerin an der TUM, erforscht mit ihrem Team, wie genau Strömungen die Adern dazu bringen, sich anzupassen und zu wachsen. Das Ergebnis könnten neue Therapien gegen krankhafte Veränderungen von Blutgefäßen sein, die auf rein physikalischen Prinzipien beruhen.

Full Article (PDF, EN): www.tum.de/faszination-forschung-30

Flows Govern how Veins Adapt E

The physics of flows plays a fundamental role in the organization of networks, including the complex circulatory system. TUM biophysicist Prof. Karen Alim and her team are investigating exactly how flows lead to blood vessels forming and vanishing.

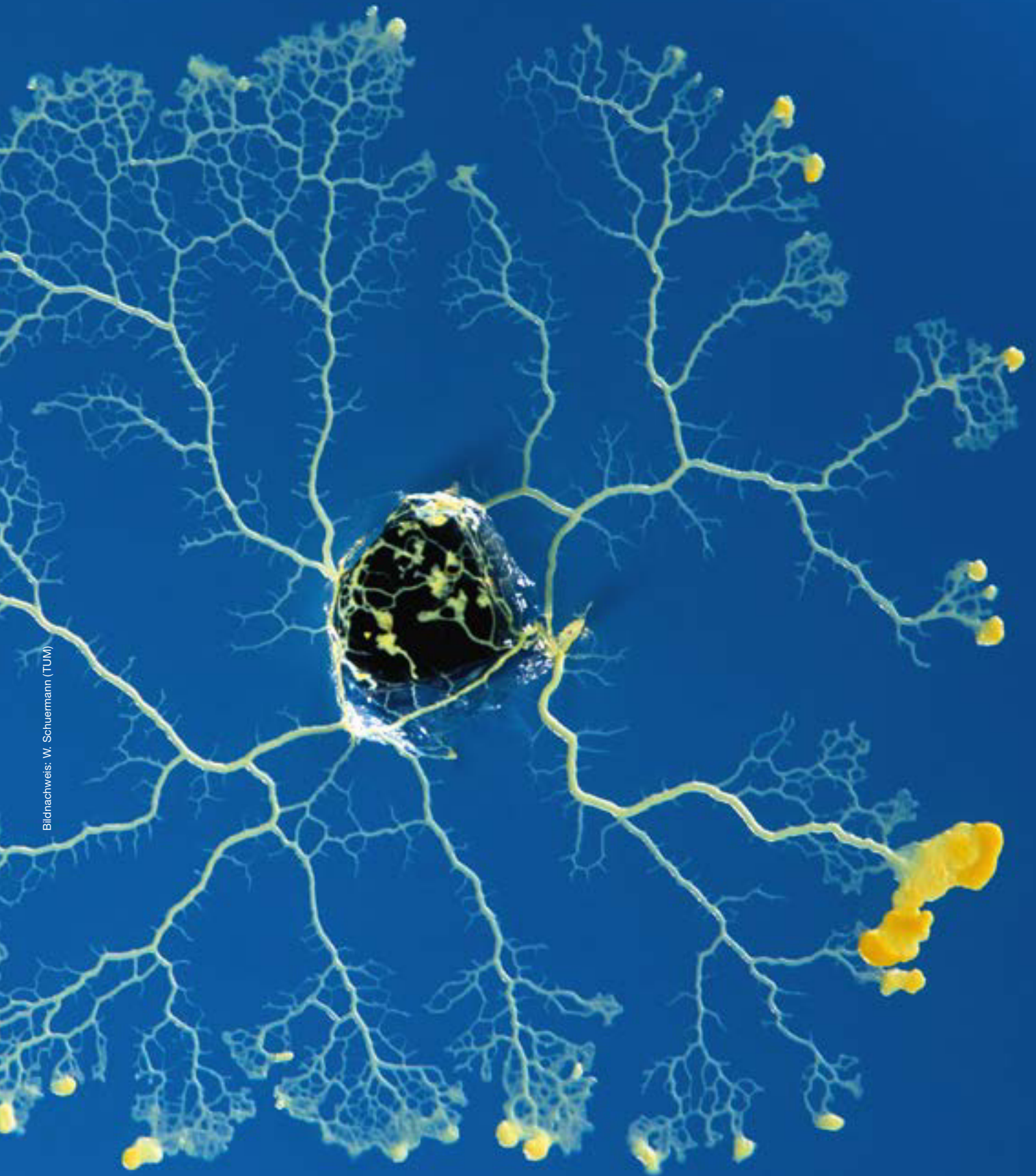
However, analyzing blood flows in vivo in animals and humans is exceptionally challenging. The scientists therefore focused on the supply pathways in a slime mold of the species *Physarum polycephalum*. Exactly the same physical principles apply in these pathways as in the human circulatory system. Their findings? In addition to the shear rate – a measure of different velocities in a flow – the entire network architecture also shapes the fate of each individual pathway or vein.

Alim is now examining small networks of human vascular cells with the help of biochips. She hopes that this chip model could reveal targeted ways to make individual blood vessels grow or vanish, which could lead to new treatments for pathological changes in blood vessels – based entirely on physical principles.

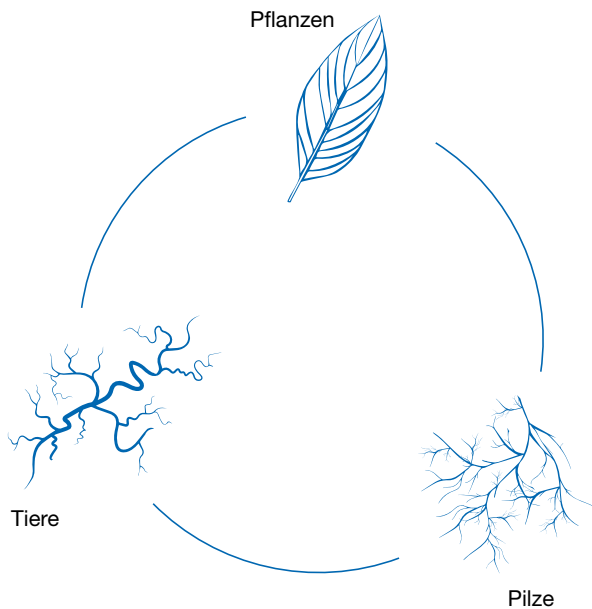
□

Link

www.bpm.ph.tum.de

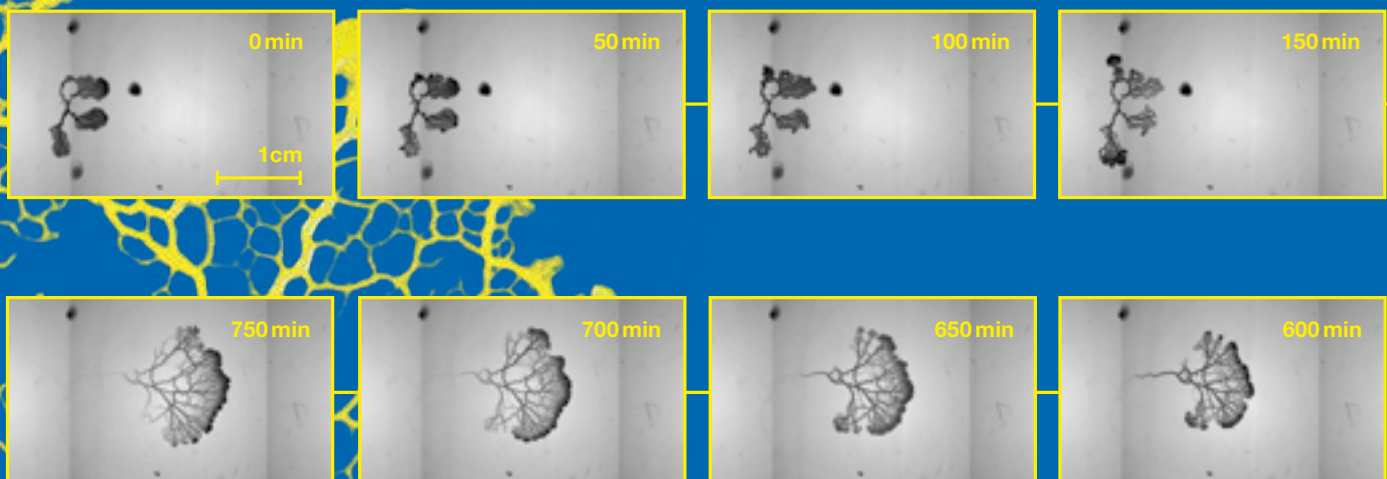


Bildnachweis: W. Schürmann (TUM)



Lebende Strömungsnetze sind ein elementarer Baustein des Lebens. Sie bilden die uns durchdringenden Blutgefäße genauso wie die Transportadern in Blättern. Bei Pilzen und Schleimpilzen stellen einzig und allein diese Transportnetzwerke den Körper dar.

Jeden Tag schlägt unser Herz gut 100.000 Mal – langsam auf dem Sofa, sehr schnell beim Sprint. In dieser Zeit pumpt der nur 300 Gramm schwere Hohlmuskel bis zu 7.000 Liter Blut durch Zentimeter dicke Schlagadern bis in filigrane, mikrometerdünne Kapillargefäße. Dieses komplexe Netzwerk aus Arterien und Venen organisiert sich dabei ständig neu – Adern veröden, neue Blutgefäße werden gebildet. Genau diesen stetigen Prozess des Werdens und Vergehens will Karen Alim, Biophysikerin an der TUM, mit ihrer Arbeitsgruppe genauer verstehen. Denn das Schicksal von Blutadern hängt nicht nur vom Verhalten und der Umwelt, Nährstoffen oder Giften ab. Auch die Physik der Strömungen hat einen fundamentalen Einfluss auf die Entwicklung von Netzwerken. „Sobald durch ein Netzwerk Blut strömt, reorganisiert es sich“, sagt Alim. Dabei geht es in lebenden und physikalischen Systemen immer darum, mit möglichst geringem Aufwand einen größtmöglichen Nutzen – in diesem Falle einen optimalen Blutkreislauf – zu erzielen. Doch viele Details der Wechselwirkung zwischen Blutströmung und Aderwachstum liegen heute noch im Dunkeln. Physikerinnen und Physiker müssen also gar nicht in die Weiten des Alls oder auf das Verhalten kleinster Quanten schauen, um neue Entdeckungen zu machen. Auch ganz nah, direkt in unserem Körper, schlummern noch ungeklärte Prozesse, deren Ursache und Wirkung sich mit der Sprache der Physik entschlüsseln lassen. „Hier dürfen wir noch Newton spielen“, begeistert sich Alim für das Forschungsfeld der Biologischen Physik. „Schon in meiner Jugend staunte ich zum Beispiel über den Lotuseffekt. Das inspirierte mich, die vielseitigen Techniken und Mechanismen der Natur genauer zu erforschen.“





Es liegt alles in der Physik

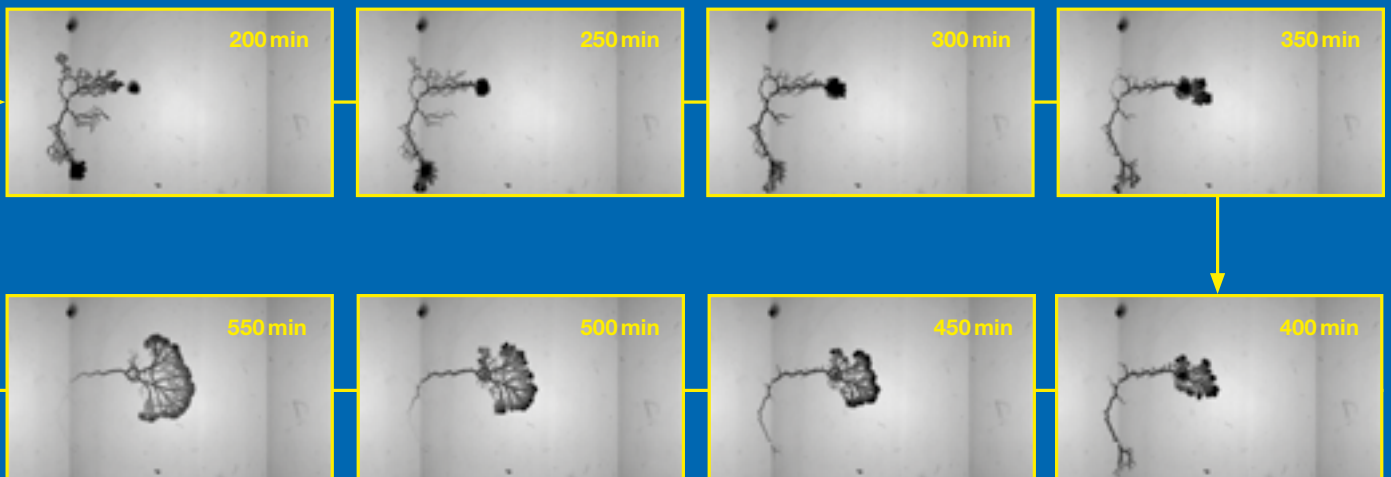
So wie der Fall eines Apfels Isaac Newton laut Legende den Impuls zur Beschreibung der Schwerkraft gab, bilden auch heute Beobachtung und Experiment die Basis für Modelle und allgemein gültige Theorien. Doch genau das gestaltet sich bei der detaillierten Analyse der Blutströme – egal ob Mensch oder Tier – sehr schwierig. „Aber viele Organismen – vom Tier über Pflanzen bis zum Pilz – bilden ähnliche Netzwerke“, sagt Alim. Sie weiß, dass sich deren Biologie extrem voneinander unterscheidet. „So liegt es nicht am genetischen Code, sondern an der Physik, die Dynamik der Netzwerke vom Blutkreislauf über das Adergeflecht in Blättern bis zu den Versorgungsbahnen einer Pilzkultur zu erklären.“

Genau diese allgemeine Gültigkeit physikalischer Prinzipien gibt dem etwa zwölfköpfigen, interdisziplinären Team um Karen Alim einen idealen Organismus für ihre Experimente an die Hand: ein Schleimpilz der Art *Physarum polycephalum*. Dieses einzellige Lebewesen – genetisch zwischen Tier und Pflanze eingeordnet – bildet ein sich stetig veränderndes Netzwerk aus zellulären Versorgungsleitungen. In einem so genannten Cytoplasma strömen Nähr- und Signalstoffe durch ein flaches, zweidimensionales Netzwerk aus mikrometerfeinen Röhren oder Adern. Diese Schleimpilze pressten die TUM-Forschenden zwischen einen gläsernen Objektträger und eine hauchdünne Deckfolie. „Dort wachsen sie fröhlich und die Strömungen lassen sich durch ein Mikroskop beobachten und messen“, sagt Alim. ▷

„Hier dürfen wir noch Newton spielen.“

Karen Alim

Bildnachweis: K. Alim (TUM), Grafiken: edlundsepp (Quelle: TUM)





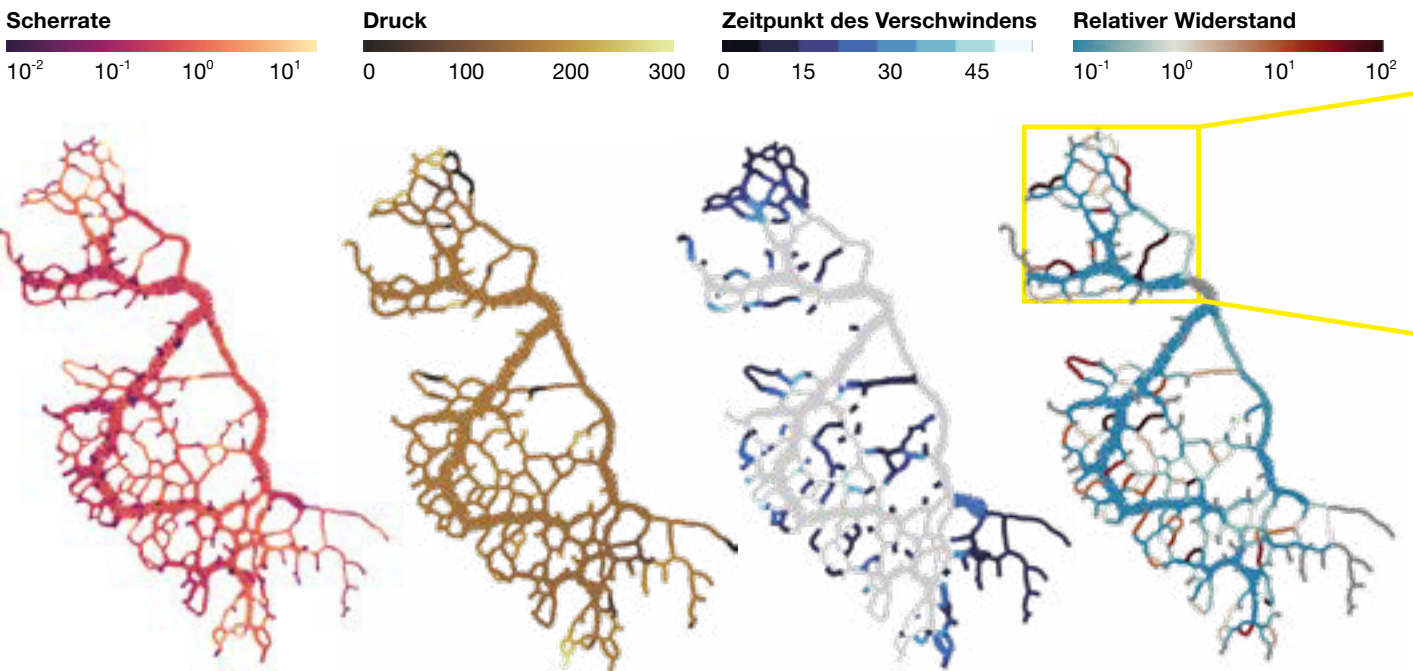
Zur ihrer Überraschung verhielten sich die Schleimpilze deutlich anders als erwartet. „Anfangs dachten wir, dass ausschließlich die Scherrate für die Entwicklung der Schleimpilz-Adern verantwortlich sei“, sagt Alim. Vereinfacht beschreibt eine Scherrate die unterschiedlichen Geschwindigkeiten einer Strömung durch eine Röhre: Am Rand wirken Reibungskräfte auf die Flüssigkeit und ver-

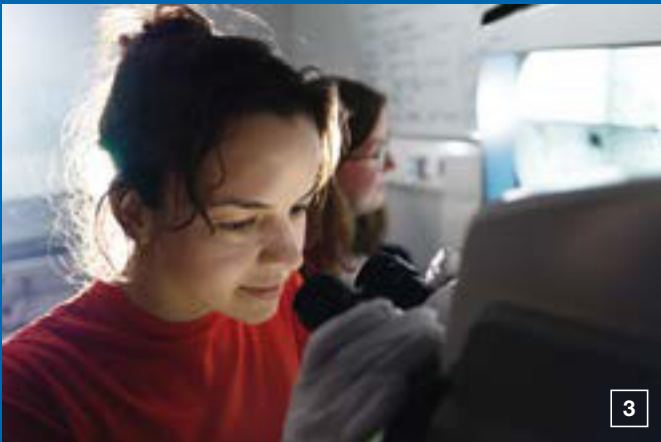
ringern das Tempo, in der Mitte dagegen kann sie ungehindert schneller fließen. Eine geringe Scherrate mit schwachen Scherkräften sollte zum Schrumpfen einer Ader führen, bis sie sogar verödet. Große Scherraten dagegen fördern das Aderwachstum – so die bisherige Annahme. Aber Alims Messungen stimmten mit dieser Vorhersage nicht überein. Trotz identischer Scherraten schrumpften

△

Alims Labor hält die Schleimpilze in Flüssigkeit. [1] Für ein Experiment entnehmen die Wissenschaftlerinnen eine kleine Menge und zentrifugieren sie. [2] Daraus nehmen sie Schleimpilz-Einzeller (Plasmodien) auf und verteilen 3–4 Tropfen auf der Petrischale. [3] Im Mikroskop wird das Wachstum der Schleimpilze beobachtet. [4] Der Schleimpilz richtet sein Netzwerk nach Nahrungsquellen – hier Haferflocken – aus.

Grafiken: edlunsaapp (Quelle: TUM); Bildnachweis: Stefan Woldig





3



4

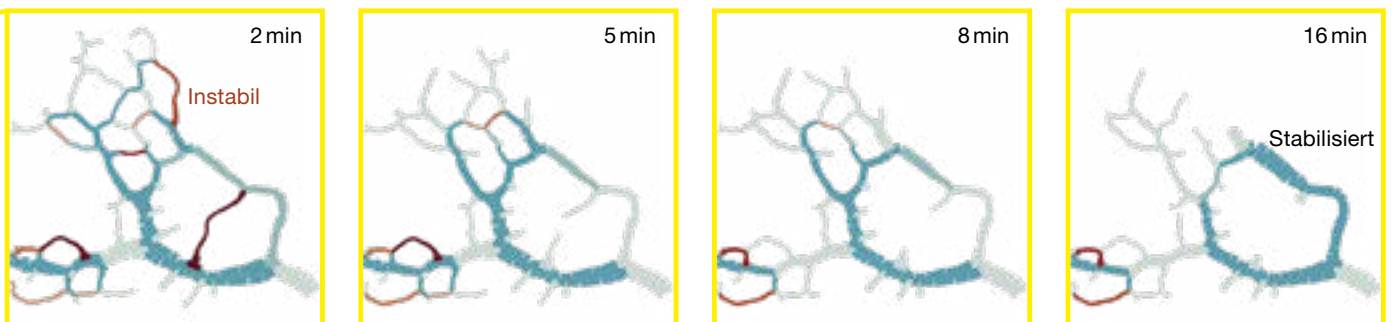
nur einige dieser Adern, andere blieben dagegen stabil. „Dieser eine Parameter der Scherraten oder Scherkräfte reichte zur Erklärung schlicht nicht aus“, sagt Alim. So musste es noch einen weiteren Faktor geben, der das Verhalten der Adern im Netzwerk erklären konnte. Mit vielen weiteren Beobachtungen – immer begleitet durch Modellrechnungen auf der Basis komplexer Strömungsgleichun-

gen – analysierten Alim und ihr Team das Verhalten der Adern immer genauer. Sie blickten nicht nur auf einzelne Adern, sondern auf das gesamte Netzwerk. Dieser erweiterte Fokus lieferte schließlich die Lösung.

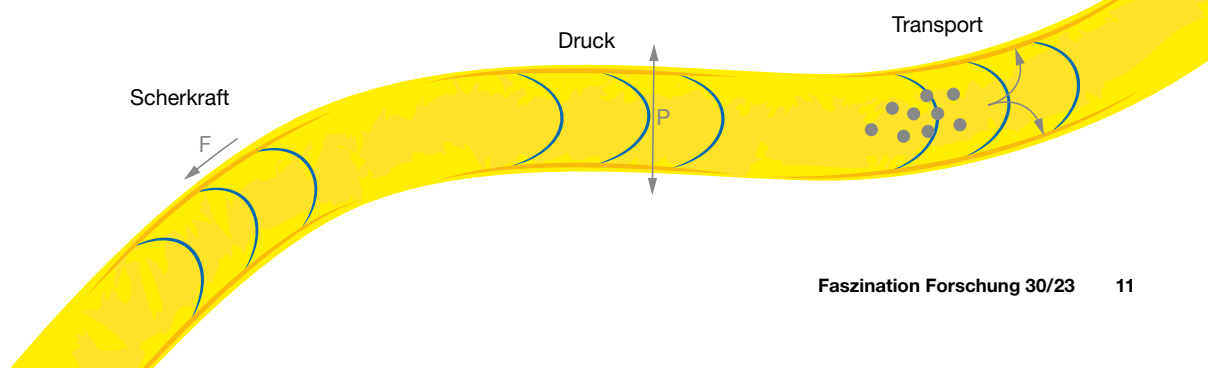
„Die gesamte Netzwerk-Architektur mit all den benachbarten, kleineren oder größeren Leitungsbahnen wirkt sich auf die einzelne Ader aus“, sagt Alim. ▶

▽ **Die Scherkraft, aber auch Druck und Konzentrationsgradienten bestimmen**, ob die Adern wachsen oder schrumpfen. Aber die Netzwerkarchitektur, also der Zustand benachbarter Adern, wirkt sich ebenfalls aus. Somit beeinflussen wachsende oder schrumpfende Adern auch das sie umgebende Netzwerk.

Zeitreihe der Reorganisation eines Netzwerks



- Flüssigkeit
- Röhrenwand
- Signalmolekül





Karen Alim und ihre Doktorandin
betrachten das Wachstum eines
Schleimpilzes im Lichtmikroskop.

*„Die gesamte Netzwerk-
Architektur [...] wirkt sich
auf die einzelne Ader aus.“*

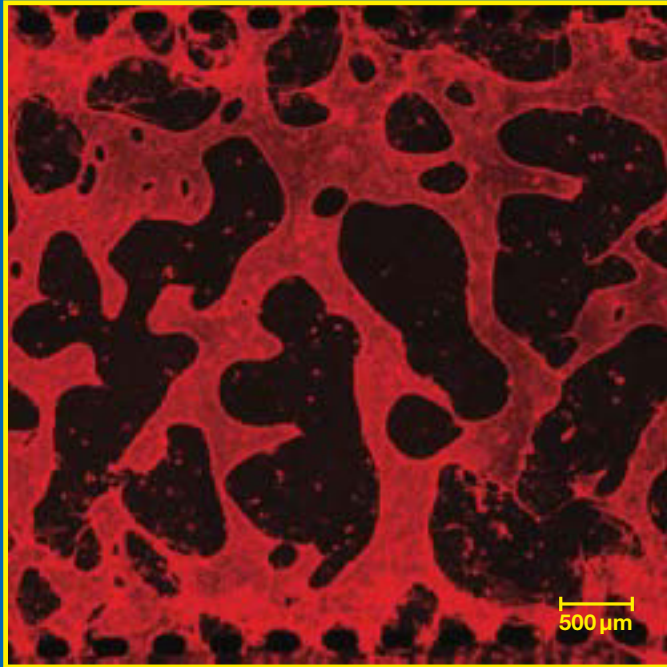
Karen Alim

So verödete beispielsweise eine kleine Ader, wenn in ihrer Nachbarschaft eine größere vorlag. Fanden sich in der Umgebung dagegen nur viele weitere kleine Adern, blieben alle erhalten. Diese Reaktion stellte sich allerdings nicht sofort, sondern immer mit einer Verzögerung von wenigen Minuten ein. Genau dieser Zeitversatz machte es schwierig, den Einfluss der Netzwerk-Architektur auf eine einzelne Ader zu entdecken. „Dabei ist diese Verzögerung

gut erklärbar. Denn die Zellen brauchen etwa Zeit, um zu reagieren“, sagt Alim.

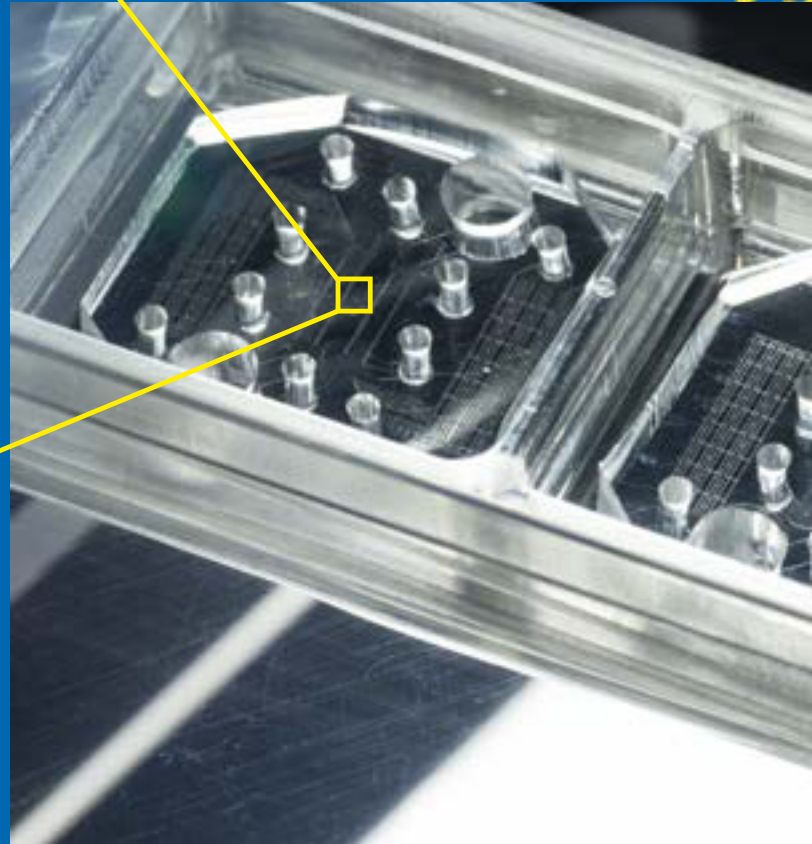
Scherrate der Strömung und die gesamte Netzwerk-Architektur bilden also die entscheidenden Faktoren, die über die Entwicklung einzelner Adern entscheiden. Alim ist davon überzeugt, dass dieser Zusammenhang auch für Blutgefäße von Mensch und Tier gültig ist. Jedoch sollte hier die Reorganisation des Netzwerks mit einigen





Experimente, um das Wachstum von Blutgefäßnetzen (oben) mit Hilfe eines Biochips (rechts) zu programmieren. Ein in den Hohlraum des Chips eingebrachtes Medium enthält Zellen, die menschliche Blutkapillarsysteme bilden. Die Zellen und ihr Netzwerk im Chip lassen sich füttern und mit Strömung steuern.

Stunden deutlich länger dauern als beim Schleimpilz. Daher plant sie aktuell weitere Experimente in denen eine Art Biochip als Beobachtungsobjekt dienen soll. Auf dem Chip sollen menschliche Gefäßzellen kleine Netzwerke – quasi rudimentäre künstliche Blutkreisläufe – bilden. Wieder könnten Beobachtungen und begleitende Modellrechnungen das Verhalten der Blutadern erklären helfen. „An solchen Chipmodellen wollen wir lernen, wie man Adern quasi programmieren, also gezielt vergrößern oder veröden kann“, sagt Alim.



„Wenn wir wissen, unter welchen Bedingungen Adern wachsen oder schrumpfen, ergeben sich viele Anwendungsmöglichkeiten“, sagt die Biophysikerin. Auf dieser Basis ließen sich in nicht allzu ferner Zukunft vielleicht neue Therapien gegen krankhafte Veränderungen bis zur Blockade von Blutgefäßen entwickelt. Umgekehrt ließen sich neu gebildete Adern, die einen gefährlichen Tumor mit Nährstoffen versorgen, gezielt veröden. „Das wäre ein toller Beleg, dass nicht nur die Biologie oder die nach neuen Wirkstoffen suchende Chemie, sondern auch die Physik zu Fortschritten in der Medizin führen kann“, sagt Alim. ■

Jan Oliver Löffken



Prof. Karen Alim

begeistert sich seit ihrer Jugend für Biophysik. Sie studierte Physik an der Universität Karlsruhe, an der LMU München und an der University of Manchester. Nach ihrer Promotion in theoretischer Physik (LMU) forschte sie als Postdoc an der Harvard University und 2015 als Leiterin der Forschungsgruppe „Biologische Physik und Morphogenese“ am Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation in Göttingen. Seit 2019 ist Alim Biophysik-Professorin an der TUM und vertieft dank eines Starting Grant des European Research Council (2020) die Strömungsforschung in biologischen Netzwerken vom Pilzgeflecht bis zum Blutkreislauf. Außerdem ist sie Prodekanin für Diversity und Talent Management der TUM School of Natural Sciences.
