

„Ich wollte es den Zweiflern zeigen“

Interview mit dem Chemie-Nobelpreisträger Stefan W. Hell

Alexander Pawlak

Seit fast dreißig Jahren beschäftigt sich Stefan W. Hell (52) mit Mikroskopie. Schon sehr früh setzte er sich zum Ziel, eine Methode zu entwickeln, mit der sich die Beugungsgrenze durchbrechen lässt. Dieses verfolgte er hartnäckig weiter und nahm dafür eine wechselvolle akademische Karriere in Kauf, die ihn schließlich ans Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen führte, wo er seit 2002 Direktor ist. 2014 erhielt er gemeinsam mit Eric Betzig und William E. Moerner den Chemie-Nobelpreis für die Entwicklung supraauflösender Fluoreszenzmikroskopie.

Woher kam die Idee, sich mit der Auflösungsgrenze zu beschäftigen?

Zur Mikroskopie bin ich über meine Doktorarbeit über Konfokalmikroskopie bei Siegfried Hunklinger in Heidelberg gekommen. An sich hatte ich das Gefühl, dass das Thema Lichtmikroskopie ausgereizt ist, andererseits wollte ich etwas fundamental Neues machen. In diesem Spannungsfeld habe ich angefangen, herum zu überlegen und war rasch davon überzeugt: Da muss doch was drin sein!

Woher kam die Gewissheit?

Aus dem breiten Wissen der Physik, das ich mir im Studium aufgebaut habe. Während der Promotion hatte ich die Intuition entwickelt, dass sich doch irgendeins der vielen Phänomene, welche die Physik im 20. Jahrhundert gefunden hat, einsetzen lassen müsste, um die Beugungsgrenze im Lichtmikroskop zu knacken.

Wie gingen Sie weiter vor?

Neben meiner Doktorarbeit habe ich nach Ansätzen geschaut und auch vieles verworfen. Wirklich vieles! Mein erster Ansatz war es, ein Programm zu schreiben, mit dem sich jedes vorstellbare Beugungsmuster im Fokus eines Licht-



Fotos: Stefan Oldenburg

Stefan W. Hell

mikroskops ausrechnen ließ, auch mit zwei Objektiven. Das lief später unter dem Label 4Pi. Ich habe alles durchgerechnet und gesehen: Mit dem Verändern der Lichtpropagation bzw. des Fokussierens komme ich nicht weiter. Aber vielleicht geht es über einen quantenoptischen Effekt oder die Molekülzustände. Daher habe ich mir Farbstoffphysik angeschaut und alle möglichen quantenoptischen Effekte. Die meisten davon habe ich jedoch verworfen müssen.

Wann hatten Sie die entscheidende Idee?

Das war 1993. Weil ich hier keine Möglichkeiten hatte, bin ich damals nach Finnland gegangen, an die Universität Turku. Bei der Suche nach einem eventuell geeigneten Effekt in der Photonenstatistik stieß ich in einem Quantenoptikbuch auf die stimulierte Emission. Ich dachte: „Meine Güte, das ist es doch!“ Ich schalte die Fluoreszenz von Molekülen einfach aus. Das war retro-

spektiv gesehen fundamental. Das eine Molekül ist im fluoreszenten Zustand, das andere Molekül neben dran im Grundzustand, runtergepumpt durch die stimulierte Emission, dadurch lassen sie sich trennen.

Haben Sie damit eine herrschende Denkblockade überwunden?

Auf jeden Fall. Die Abbesche Theorie war ein echtes Problem mit all ihren Überlegungen zur Zerlegung des Spektrums in Ortsfrequenzen, Beugungsordnungen etc. Das ist alles schön und gut, setzt aber voraus, dass ich die Trennung über das Fokussieren von Licht mache. Daran sieht man sehr schön, dass so eine Theorie, so elegant sie auch ist – oder gerade deshalb –, die Sicht vernebeln kann. Stattdessen muss man sich auf das eigentliche Problem konzentrieren: Ich habe zwei Objekte, die näher beieinander liegen als die Beugungsgrenze, also kann ich sie mit fokussiertem Licht nicht trennen. Aber wer sagt

denn, dass ich sie mit Licht trennen muss? Es ist genauso legitim, sie über die Zustände ihrer Moleküle zu trennen.

War das der Knackpunkt?

Ja. Denn den Gedanken kann man weiter führen. In Büchern zur Molekül- und Laserphysik bin ich so auf einen Triplettzustand bei Fluoreszenzfarbstoffen gestoßen. Über den haben sich die Farbstoffflaserleute früher geärgert, weil das Molekül da lange im Dunkelzustand geparkt war. Der Laserfarbstoff musste immer ausgetauscht werden. Aber für meine Zwecke war das wunderbar. Ich pumpe das Molekül vorübergehend in den Dunkelzustand. Und dafür braucht man sogar weniger Intensität.

War es schwer, diese Erkenntnis zu vermitteln?

Sehr schwer. Das Paper mit dem Dunkelzustand ist mir zunächst abgelehnt worden. Es war kein modernes Physik-Thema, und ich war ein Nobody. Zudem war es nur theoretisch. Das war eine Hürde beim Einreichen einer Arbeit, in der es darum geht, die wohlbekanntere Beugungsgrenze zu brechen. Das Paper klang für viele „verdächtig“. Die haben dann gesagt: Dann zeig' es doch! Als zweite Hürde kam hinzu, dass es ein Alternativkonzept gab, um die Beugungsgrenze zu durchbrechen.

Welches war das?

Die Nahfeldoptik, die darauf beruht, die Wellenausbreitung zu modifizieren. Mit einer möglichst feinen Spitze verengt man dabei gewissermaßen die Lichtwechselwirkung auf den Nanometerbereich. Vom Prinzip her ähnelt das eher einem Rastertunnelmikroskop.

Diese Methode ist Mitte der Achtziger erstmals realisiert worden und war bisschen ein Hype damals. Und dann kam ich und sagte: Nahfeld ist erstens oberflächenbegrenzt und zweitens schwer zu kontrollieren, also muss man über das Fernfeld, über die Zustände, gehen. Bei einem Journal haben drei Nahfeldoptiker das Paper begutachtet und es natürlich zerrissen, wahrscheinlich, weil es für sie eine Bedrohung war. Es ist schon traurig, aber die Skepsis innerhalb der Community war erstaunlich groß.

Dann war es also schwierig, überhaupt die Mittel zur Realisierung zu erhalten...

Genau. Und ich war nicht im System. Damals musste man in Deutschland Assistent bei jemanden sein und gefördert werden, sonst hat man nicht ins Raster gepasst und war sozusagen Freelance-Postdoc, oder wie man das nennen soll. Aber in Finnland wurde mir die Freiheit gegeben „rumzuspinnen“. Natürlich war das kein Spinnen, sondern solides Arbeiten.

Das war aber ein großes persönliches und berufliches Risiko.

So war es. Wenn ich gescheitert wäre, wäre ich halt gescheitert, fertig aus. In den Durststrecken habe ich die Forschung im Labor über Patente, die ich geschrieben hatte, finanziert. Mit einem Patent bin ich zu einer mittelständischen Firma in Finnland gegangen und habe gesagt: „Wenn diese Idee funktioniert, könnte es für euch interessant sein. Gebt mir bitte Forschungsmittel, um sie zu entwickeln.“ Ich musste eigene Wege für die Finanzierung finden.

Verlässt einen bei all diesen Hindernissen nicht irgendwann der Mut?

So schwierig die Situation auch war, hatte ich auch Spaß daran und wollte es den Zweiflern zeigen. Ich hatte einfach Vertrauen, einen Durchbruch zu schaffen und am Ende nach Deutschland zurückkommen zu können.

Wann hat sich der Erfolg eingestellt?

Für mich war ein wichtiger Punkt, als ich 1997 in Göttingen diese Nachwuchsgruppe bekommen habe, was ich der Max-Planck-Gesellschaft hoch anrechne. Das war meine erste richtige Stelle, wenn auch auf fünf Jahre befristet. Vor meinem Aufenthalt in Finnland hatte ich versucht, in ein DFG-Schwerpunktprogramm für neue mikroskopische Verfahren für die Medizin reinzukommen. Ohne Erfolg, da ich kein Labor hatte und man damals seine eigene Stelle nicht beantragen konnte. Das war fast zynisch, denn ich war wahrscheinlich der einzige, der eine grundlegende Idee hatte, und auch der einzige, der nicht gefördert werden konnte. Von Finnland aus konnte ich immerhin zu Symposien nach Deutschland kommen, um mich vorzustellen, meistens auf eigene Kosten. Dort ist jemand aus Göttingen auf mich aufmerksam geworden.

Hatten Sie dann den Freiraum, Ihre Ideen zu verfolgen?

Ja, aber am Anfang nicht ganz die Mittel. Ich hatte nicht genügend verhandelt. In meiner damaligen Situation waren 400 000 DM Startkapital unvorstellbar viel. Das reichte aber nicht, um das STED-System so aufzubauen, wie es ge-



dacht war. Ich bin dann zum BMBF gegangen und habe über den VDI einen Antrag gestellt. Alle Gutachter haben gesagt, dass es nicht funktionieren wird. Doch der zuständige Abteilungsleiter im BMBF, ein Laserphysiker, meinte, dass es die einzig richtig originelle Idee unter den ganzen Anträgen sei. Ich solle die Gründe nennen, weshalb es doch ginge, und dann krieg ich das Geld. So geschah es dann auch.

Wann konnten Sie beweisen, dass die Methode funktioniert?

Das ist 1999/2000 gelungen. Die Bilder waren nicht so beeindruckend, aber man sah den Effekt. Das Verfahren hat sich danach sukzessive herausgeschält.

Hatten Sie von Anfang an mögliche Anwendungen im Blick?

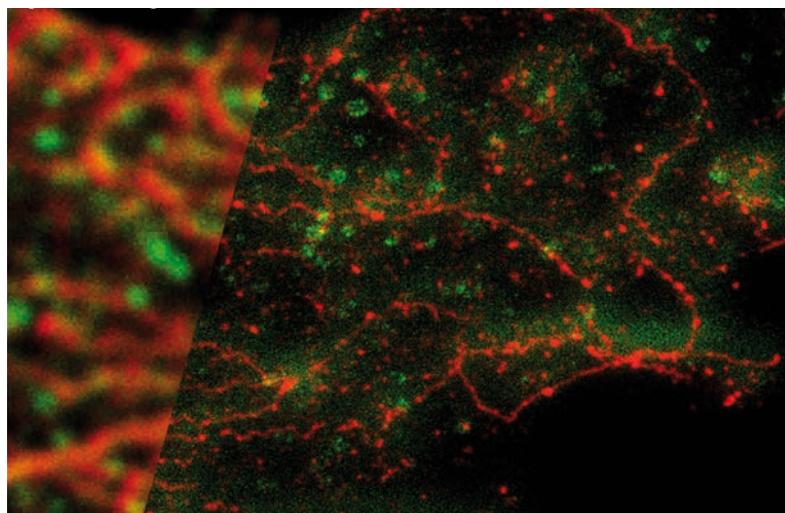
Überhaupt nicht. Mich hat das physikalische Problem interessiert. Mir ging es nicht darum, die Lebenswissenschaften zu verändern, sondern darum, die Beugungsgrenze zu knacken.

Aber der Anwendungsaspekt kam dann doch noch ins Spiel?

Ja natürlich. Mir war klar, dass es keine fundamentale Physik per se ist, etwa wie der Quanten-Hall-Effekt. Deswegen sah ich die Gefahr, dass es unter Physikern nur heißt: „Oh, so kann man es also machen, was nun?“ Eine neue Mikroskopie musste anwendbar sein. Ein Negativbeispiel ist das Toraldo-Prinzip, das ebenfalls die Beugungsgrenze überwinden sollte. Da führte – anders als bei STED – ein physikalischer Kurzschluss dazu, dass es in der Praxis nicht funktioniert. Sowas wollte ich nicht.

2007 schrieben Sie im Physik Journal: „Es ist davon auszugehen, dass binnen fünf Jahren die fernfeldoptische Nanoskopie zum Standardrepertoire zellbiologischer Forschung gehören wird.“ Sind STED-Mikroskope mittlerweile Geräte von der Stange?

Mit dem Know-how, das sich angesammelt hat, ist STED-Mikroskopie mittlerweile Standard. Die Laser sind kompakter geworden, man kennt die Parameter besser und die Farbstoffe, die auf die Laser opti-



Zwei-Farben-STED-Aufnahme eines Glioblastoms (rechts), des häufigsten bösartigen Hirntumors bei Erwachsenen. Das Protein Clathrin ist grün, das Protein

β -Tubulin rot angefärbt. Im Gegensatz zum verschwommenen klassischen Bild (links) zeigt das STED-Bild erheblich feinere Strukturen.

miert sind. Leica Microsystems in Mannheim hat STED im Standard-Portfolio und verkauft auch gut. Das gilt auch für die Firma, die ich selbst in Göttingen mit ausgegründet habe, Abberior Instruments.

Ist das Ausreizen der Methode für Sie noch ein Forschungsfeld?

Es gibt sicher noch ein paar Ideen, die man verfolgen kann. Aber STED war nur das erste Beispiel, der Trailblazer. Es gibt sicher noch weitere Varianten, und Anwendungsgebiete etwa in Chemie oder Halbleiterphysik, bei denen sich über die geeigneten Zustände die Auflösungsgrenze knacken lassen könnte. Das Prinzip, über die transiente Besetzung unterschiedlicher Zustände zu trennen, ist viel universeller und reicht über die Fluoreszenz hinaus.

Sie betonen, dass Sie vor allem die grundlegenden physikalischen Fragen interessieren. Stört es Sie da, den Chemie- und nicht den Physik-Nobelpreis erhalten zu haben?

Man hat mir in Stockholm gesagt, dass ich auch bei der Physik auf der Liste stand, aber die Chemiker haben sich letztes Jahr entschieden, das so zu machen, punktum. Dass es ein physikalisches Problem gewesen ist, bestreitet keiner, auch nicht die Nobel-Kommission. Aber um das Feld zu pushen, gerade in der Fluoreszenz, muss man an der Chemie drehen, da die Moleküle

und ihre Zustände die Schlüssel zur Auflösung sind.

Sie können mit der Entscheidung also gut leben.

Ja. Und keiner hat ein Problem damit, dass ich kein Chemiker bin. Meine beiden ebenfalls ausgezeichneten Kollegen sind ja auch Physiker. Was auch eine Rolle gespielt haben könnte: Es gibt einen Unterschied zwischen Physik und Chemie im Vermächtnis von Nobel. Bei der Physik heißt es wortwörtlich „für eine Entdeckung oder eine Erfindung“, bei der Chemie „für Entdeckung oder Verbesserung“. Und „Verbesserung“ hat wahrscheinlich gut gepasst.

Was sagen Sie aus Ihren Erfahrungen heraus Nachwuchswissenschaftlern?

Wenn so jemand zu unserem Institut kommt – heute bin ich ja selbst Direktor –, ist das erste, was ich frage: „Was ist dein großes originelles Ziel? Was brauchst du? Wenn du wirklich eine tolle Idee hast, werde ich schon dafür sorgen, dass du das kriegst, was du brauchst.“ Daran darf es nicht scheitern. Das habe ich gelernt und versuche es jetzt weiterzugeben.

Literatur

S. Hell, Nanoskopie mit fokussiertem Licht, Physik Journal, Dezember 2007, S. 47
J. Bewersdorff, Ch. Eggeling und Th. A. Klar, Abbe ausgetrickst, Physik Journal, Dezember 2014, S. 23

J. Bückers, D. Wildanger, L. Kastrop, R. Medda, MPIBPC