

# Biophysik VO

Wintersemester 2013/2014

## Inhalt

<b>1</b>	<b>Biophysik der Zelle</b>	<b>3</b>
1.1	Zellenorganellen & ihre Funktionen . . . . .	3
1.2	Gewebetypen & ihre Eigenschaften . . . . .	3
1.3	Bindungsarten, Sekundär- und Tertiärstrukturen . . . . .	3
1.4	Schematischer Aufbau einer Zell-/Biomembran . . . . .	4
1.5	Enzyme & Lipide . . . . .	4
1.6	Strukturformel eines Peptids . . . . .	5
1.7	Antigen & Antikörper . . . . .	6
1.8	Strukturformeln von Aminosäuren mit versch. Resten . . . . .	6
1.9	Rest-Arten von Aminosäuren . . . . .	6
1.10	Molekulare Ordnung . . . . .	6
1.11	KLK-Verbindung . . . . .	6
1.12	Skizze & Anwendungsbereich RNA-Molekül . . . . .	7
1.13	DNA-Molekül . . . . .	7
1.14	Ablauf der DNA-Replikation . . . . .	8
1.15	Genetischer Code & Proteincodierung . . . . .	8
1.16	Prinzip der Proteinsynthese (DNA → Protein) . . . . .	8
1.17	Einschleusen von Fremdgenen . . . . .	8
1.18	Verfahren der Gentechnologie . . . . .	8
<b>2</b>	<b>Analytische Methoden der Biophysik</b>	<b>10</b>
2.1	TEM, REM, Lichtmikroskop . . . . .	10
2.2	Lichtmikroskopie . . . . .	10
2.3	Kontrast bei der Lichtmikroskopie . . . . .	11
2.4	pH-Wert: Definition, Verwendung, Färbung . . . . .	12
2.5	Lichtmikroskop & UV-Licht . . . . .	12
2.6	TEM, REM, Tunnelmikroskop . . . . .	12
2.7	Magnetlinsen . . . . .	14
2.8	Röntgenmikroskopie . . . . .	14
2.9	Eigenschaften & Prinzip der Röntgenstrukturanalyse, Laue-Bedingungen . . . . .	14
2.10	Prinzip der Elektrophorese, Spannungen, Trägermaterialien . . . . .	15
2.11	Ablauf der DNA-Kartierung . . . . .	15
2.12	Ablauf der DNA-Sequenzierung mittels Elektrophorese . . . . .	16
2.13	2D-, SDS-Elektrophorese, Elektrofokussierung . . . . .	16
2.14	Prinzip der Massenspektroskopie, Ionisierung großer Moleküle . . . . .	16
2.15	Permittivität verschiedener Materialien . . . . .	17
2.16	Komplexe Permittivität . . . . .	17
2.17	Dispersionstypen biologischer Medien . . . . .	17

2.18	Verschiebungs- und Orientierungspolarisation, Phasengrenzen im Zusammenhang mit Dispersion . . . . .	18
<b>3</b>	<b>Neurobiophysik</b>	<b>19</b>
3.1	passive Membraneigenschaften, Kabelmodell, Leitwert der Membran über der Frequenz	19
3.2	Ruhemembranspannung: Entstehung & Messung . . . . .	19
3.3	Ionenpumpe . . . . .	20
3.4	Membranpotential allgemein und mit Cl berechnen . . . . .	20
3.5	Entstehung & Ausbreitung von Aktionsimpuls . . . . .	20
3.6	Myelinisierte Fasern . . . . .	22
3.7	Kontraktion einer Muskelfaser aufgrund elektrischer Reizung . . . . .	23
3.8	Unterschiede Aktionsimpuls - EPSP . . . . .	24
3.9	Beschreibung & Steuerung Muskelkontraktionsmechanismus . . . . .	24
3.10	Exzitatorische Synapse . . . . .	25
3.11	Inhibitorische Synapsen . . . . .	25
3.12	Durch das Gift Tetrodotoxin (TTX) aus dem Kugelfisch werden selektive spannungs-gesteuerte Natriumkanäle blockiert. Verändert sich hierdurch das Membranruhepo-tential? . . . . .	26
3.13	Was bewirkt Alpha-Latrotoxin, das Gift der Schwarzen Witwe? . . . . .	26
3.14	Wie kommt es zur Refraktärphase nach einem Aktionsimpuls? . . . . .	26
3.15	Superpositionsgesetz, Feuerregel . . . . .	27
3.16	mögliche Verschaltung von 3 Neuronen bei der sich zeitlich Kontrastierung ergibt. .	27
3.17	mögliche Verschaltung von 3 Neuronen bei der sich räumliche Kontrastierung ergibt.	28
3.18	Reflexschleife(Kniereflex): was passiert auf neuronaler Ebene? . . . . .	28
3.19	Was sind Alphawellen im EEG? . . . . .	29
<b>4</b>	<b>Elektromagnetische biologische Wechselwirkungen</b>	<b>30</b>
4.1	Thermische Effekte elektrischer Fremdfelder? Verlauf der Übertemperatur + Beschrei-bung? . . . . .	30
4.2	Stromfluss durch den Körper . . . . .	30
4.3	Neuronale Effekte beim E-Feld, Schwellenwert-Verlauf beim Anlegen einer Stromrampe	31
4.4	Frequenzabhängigkeit des Schwellenwertes . . . . .	32
4.5	Herzkammerflimmern . . . . .	32
4.6	Wirkung nichtionisierender Strahlung . . . . .	33
4.7	Zusammenhang zw. Ionisierungsenergie und Wirkung . . . . .	33
4.8	Unterschiede von Thermischen und Photochemischen Effekten? (Mikrowellen) . . . .	33
4.9	Ionisierende Strahlungen? Genetische und nichtgenetische Effekte? Treffertheorie? .	34

# 1 Biophysik der Zelle

## 1.1 Zellenorganellen & ihre Funktionen

Organellen sind für Zellen wie Organe für den Organismus. Sie erfüllen Aufgaben, die wesentlich für die Funktion der Zelle als Ganzes sind.

- Ribosomen: molekulare Umsetzung der Gene außerhalb des Zellkerns
- Mitochondrien: große Organellen, oft bezeichnet als "Zelle in der Zelle". enthalten eigenes genetisches Material (DNA & Ribosomen)
  - synthetisieren den universellen Energieträger ATP<sup>1</sup> aus Bestandteilen der Nahrung
  - speichern spezielle Enzyme
- Golgi-Apparat: Zellstoffwechsel, Depotfunktion
- Vakuolen: Depotfunktion
- endoplasmatisches Retikulum: verbindet Extrazellulärraum mit Zellkern

## 1.2 Gewebetypen & ihre Eigenschaften

1. Dicht gepackte Gewebe: betrachtete Zelle ist mit den sie umgebenden Nachbarzellen mechanisch verkoppelt (Verbindungsproteine in der Zellmembran). garantiert Stabilität gegenüber Scher- und Zugkräften.
  - Epithelgewebe (Haut): elektrisch isolierende Eigenschaften
  - quergestreifte Muskeln: besteht aus zylinderförmigen Muskelfasern. anomaler Zelltyp - jede Faser enthält Vielzahl von Zellkernen. physikalisch interessant: mechanisches Kontraktionsvermögen, anisotropes Verhalten bzgl. elektrischer Leitfähigkeit und Permittivität<sup>2</sup>
  - Fettgewebe: Fetttropfen füllen Zelle weitgehend aus, verdrängen Cytoplasma und Zellkern an Peripherie. dient Energiespeicherung, thermischer Isolation und mechanischem Schutz von Organen, z.B. Rückenmark. hohe Druckelastizität!
  - Nerven: bestehen aus gebündelt verlaufenden Axonen<sup>3</sup>
2. Gewebe geringer Zellpackungsdichte: der mechanische Zusammenhalt der ungeordnet verteilten Zellen ist durch eine extrazelluläre Faserstoff-Matrix gegeben.
  - Bindegewebe: mechanischer Zusammenhalt von Zellen. z.T. elastisches Verhalten - bestimmt globale Elastizität z.B. der Haut
  - Knorpelgewebe: festes, druck- und biegungselastisches, gefäßloses Stützgewebe. Stoffwechsel passiert durch Diffusion mit umliegendem Gewebe.

## 1.3 Bindungsarten, Sekundär- und Tertiärstrukturen

### 1. Primärstruktur:

durch kettenförmige Aneinanderreihung von Aminosäuren

R = Aminosäurenrest.  $\exists$  20 Varianten beim Menschen

- elektrisch inaktive Reste - symmetrisch aufgebaut, hydrophob
- polare Reste - asymmetrisch aufgebaut, hydrophil
- geladene Reste - dissoziierte Positionen mit Ionencharakter (überschüssiges Elektron bzw. Proton), starke Bereitschaft zu elektrostatischen Wechselwirkungen

---

<sup>1</sup>wikipedia: [ATP ist] der universelle und unmittelbar verfügbare Energieträger in jeder Zelle und gleichzeitig ein wichtiger Regulator energieliefernder Prozesse.

<sup>2</sup>Durchlässigkeit eines Materials für elektrische Felder

<sup>3</sup>Axon + Umhüllung = Nervenfasern

mehrere Nervenfasern + Hüllen = Nerven

## 2. Sekundärstruktur:

z.B. Doppelhelix. wird durch Wasserstoffbrücken zwischen periodisch auftretenden H- und O-Positionen gebildet. anderes Beispiel für Sekundärstruktur: Faltblattstruktur

## 3. Tertiärstruktur:

besteht aus mehreren Sekundärstrukturen  
besonders charakteristisch bei Proteinen

## 4. Bindungsarten:

- Kovalente Bindung - durch von den Bindungspartnern gemeinsam genutzte Elektronen im Sinne einer festen chemischen Verknüpfung (meist als Doppelschwefelbrücke/Disulfidbrücke).
- Ionale Bindung - durch ein Paar in Nachbarschaft geratende geladene Positionen (meist ein überschüssiges Proton oder Elektron).
- Polare Bindung - durch ein Paar von Dipolpositionen (wie im Falle von Wasserstoffbrücken) bzw. - mit verstärkter Wirkung - durch eine Dipolposition und eine geladene Position.
- Hydrophobe Bindung - durch ein Paar symmetrisch aufgebauter und damit elektrisch inaktiver Positionen (z. B. Kohlenwasserstoffketten).
- Van der Waals'sche Bindung- durch ein Paar im Zeitmittel elektrisch inaktiver Positionen mit fluktuierendem Dipolcharakter (als einer von mehreren Mechanismen).

eine Kombination mehrere Bindungen führt zu einer höheren Gesamtstabilität

## 1.4 Schematischer Aufbau einer Zell-/Biomembran

Grundschema ist eine wassergefüllte Kugel, umschlossen von einer Lipiddoppelschicht. bei Lipidlänge von 3 nm ergibt sich eine Schichtdicke von ca. 6 nm. Größter Unterschied: Lipiddoppelschicht ist homogen, in Zellmembranen werden Proteine ein- und angelagert.

- **Global elektrisch aktive, d. h. polare bzw. geladene Proteine** werden an die Membranoberfläche angelagert und können damit sowohl mit Lipidköpfen als auch mit peripheren Wassermolekülen wechselwirken. Die Membrangesamtdicke erhöht sich mit ihnen auf etwa 8 bis 10 nm.
- Im wesentlichen **nur an einem Ende aktive, d. h. hier polare bzw. geladene Proteine** werden bis zum Membranzentrum eingelagert. Physikalisch gesehen ersetzen sie mehrere (dünnere) Lipidmoleküle.
- **An beiden Enden aktive, im zentralen Bereich aber inaktive** (lokal hydrophobe) Proteine durchdringen die gesamte Membran und bilden die Grundlage für spezifisch arbeitende Membranporen<sup>4</sup>

Diese Grundstruktur tritt an allen Zelltypen auf, aber auch im Zellinneren als Einhüllung von Organellen und - doppelt ausgeführt - als Kernmembran.

## 1.5 Enzyme & Lipide

**Enzyme** sind Proteine, welche die Wahrscheinlichkeit molekularer Reaktionen steuern. Beispiel: Konformationsänderung eines Biomoleküls. Annahme: das Substrat<sup>5</sup> kann sowohl die Konformation  $K_1$  mit Energieinhalt  $W_1$  als auch  $K_2$  mit Energieinhalte  $W_2$  in stabiler Weise einnehmen. Ohne enzymatische Unterstützung ist ein Konformationsübergang von  $K_1$  zu  $K_2$  umso weniger wahrscheinlich, je höher das zu überwindende Maximum  $W_{max}$  des Energieinhalts ausfällt. Bei Unterstützung durch ein Enzym hingegen erfolgt eine i. a. drastische Herabsetzung von  $W_{max}$ . Charakteristisch ist dabei, dass das Enzym als Katalysator agiert - es verändert seine eigene Struktur **nicht**.

<sup>4</sup>Die Membran durchsetzende Proteine können die Rolle von spezifisch passierbaren "Membranporen" übernehmen.

<sup>5</sup>Substrat = die vom Enzym beeinflusste Struktur

## Beispiele:

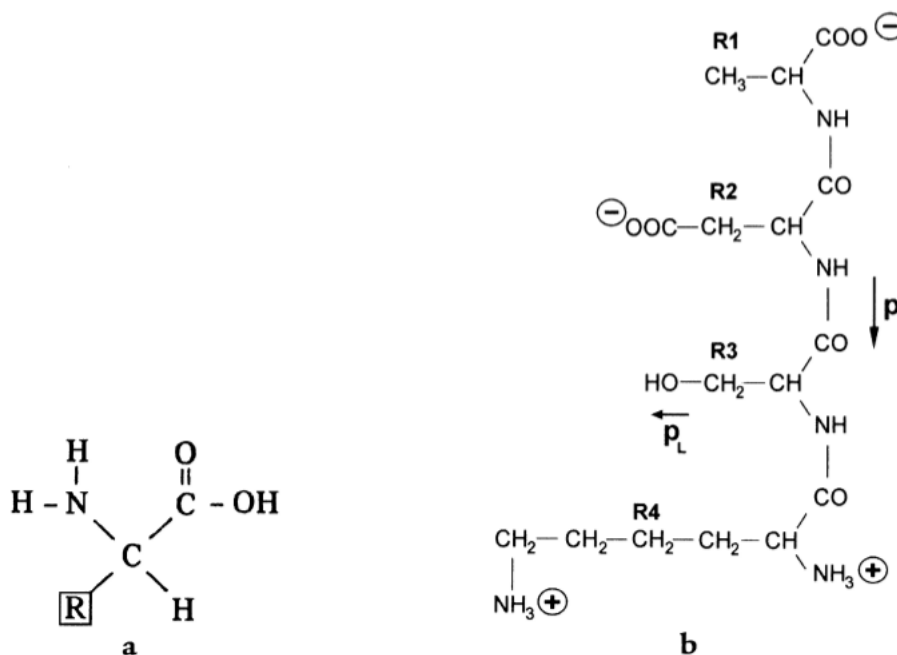
- **Schneideenzym:** Substrat ist ein gestrecktes Molekül, das 2 Ladungspositionen beinhaltet. Per KLK-Mechanismus<sup>6</sup> angelagert ist ein Enzym, in dem die komplementären Ladungspositionen einen größeren Abstand haben. Elektrostatische Kräfte dehnen das Substrat, bis die Struktur in zwei Hälften aufgetrennt wird.
- **Redox-Prozess:** Enzym gibt ein Elektron an Substrat ab (Substrat wird reduziert, Enzym oxidiert), auch umgekehrt möglich.

**Lipide** sind fettähnliche, in Wasser unauflösliche Substanzen. essentiell für Aufbau zellulärer Strukturen. bestehen aus 2 deutlich unterschiedlichen Teilen:

- **Schwanz:** ca. 2 nm lange Kohlenwasserstoffketten, hochgradig symmetrisch. Schwerpunkt von Protonen & Elektronen fällt zusammen - keine Polarität → hydrophobes Verhalten
- **Kopf:** keine volle Symmetrie → polares Verhalten. Ionenpaar mit verschiedenem Ladungsvorzeichen ("Zwitterion"). treten untereinander und mit Wassermolekülen in Interaktion. → hydrophiles Verhalten.

Lipide in Wasser emulgiert ergeben spontan spezifische Strukturen, deren Bildung durch Ultraschalleinwirkung gefördert werden kann.

## 1.6 Strukturformel eines Peptids



**Abb. 1.12.** Aufbau von Proteinen. **(a)** Aminosäure als Grundelement. **(b)** Aus vier polymerisierten Aminosäuren bestehendes Peptid mit jeweils anderem Rest; R1 Ala (Kurzbezeichnung für Alanin), R2 Asp, R3 Ser, R4 Lys. Neben vier dissoziierten Positionen, die ein pauschales Moment  $p$  aufbauen, enthält R3 eine polare Position des lokalen Moments  $p_L$ .

<sup>6</sup>siehe 1.11

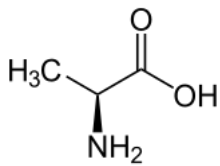
## 1.7 Antigen & Antikörper

das System dient zur Erkennung & Abwehr von Material, das dem Organismus schaden könnte - auf zellulärer und molekularer Ebene.

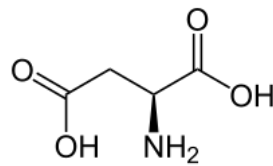
Antigene sind in der Membran verankerte Proteinkomplexe mit spezifischer Endstruktur. Sie trigger die Produktion von Antikörpern.

Antikörper bestehen aus sechs Einzelketten, die kovalent verbunden sind. diese Moleküle weisen 2 spezifische, nach Komplementaritäts-Prinzip nutzbare Bindungsenden auf, die zur Neutralisierung der schädigenden Antigene genutzt werden. das Fußende des Antikörpers kann auch als Andockstelle für Abwehrzellen genutzt werden, die die Fremdzelle dann vernichten.

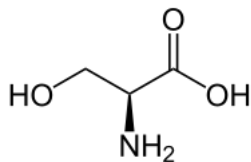
## 1.8 Strukturformeln von Aminosäuren mit versch. Resten



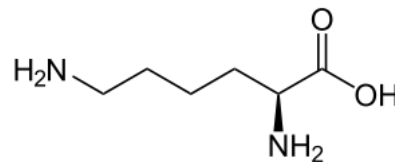
R1: Alanin ( $C_3H_7NO_2$ )



R2: Asparaginsäure ( $C_4H_7NO_4$ )



R3: Serin ( $C_3H_7NO_3$ )



R4: Lysin ( $C_6H_{14}N_2O_2$ )

## 1.9 Rest-Arten von Aminosäuren

- elektrisch inaktive Reste - symmetrisch aufgebaut, hydrophob → R1
- polare Reste - asymmetrisch aufgebaut, hydrophil → R3
- geladene Reste - dissoziierte Positionen mit Ionencharakter (überschüssiges Elektron → R2 bzw. Proton → R4), starke Bereitschaft zu elektrostatischen Wechselwirkungen

## 1.10 Molekulare Ordnung

die wahrscheinlichste Anordnung ist die, die mit dem kleinsten Energieaufwand erhalten werden kann. Im Fall der **stabilen Ordnung** sind die von Partikeln generierten elektrischen Felder optimal gesättigt.

## 1.11 KLK-Verbindung

= Konformations-/Ladungs-Komplementarität

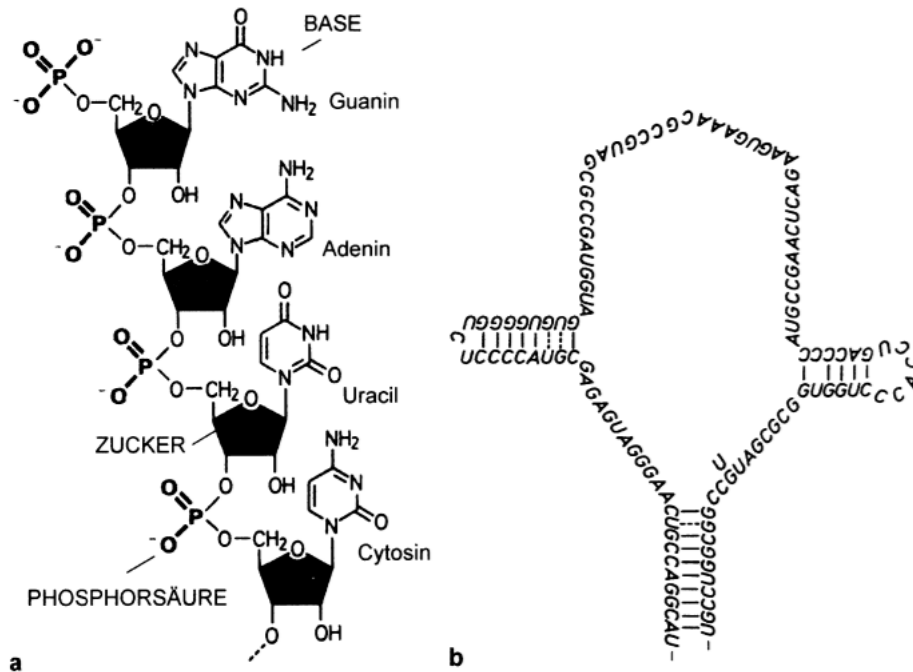
- **Konformation:** Molekül A weist kerbenförmige Konformation<sup>7</sup> auf, für die Molekül B die geometrische Passung zeigt. → Schlüssel-Schloss-Prinzip
- **Ladung:** Moleküle von A ist komplementär zu B geladen. entsprechende elektrostatische Kraft fördert Ankopplung. neue Konfiguration weist stark reduzierte Feldenergie auf.

Alle Varianten biologischer Informationsverarbeitung basieren auf dem KLK-Prinzip!

<sup>7</sup>räumliche Atomanordnung

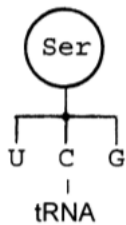
## 1.12 Skizze & Anwendungsbereich RNA-Molekül

- **RNA** = Ribonukleinsäure. Kette aufeinanderfolgender Nukleotiden (Phosphorsäure + Zucker Ribose). Informationsgehalt wird durch Base angegeben: Adenin, Cytosin, Guanin, Uracil.
- **mRNA**  
mRNA kopiert die in einem Gen auf der DNA liegende Information, trägt sie weiter zum Ribosom, wo die Proteinbiosynthese passiert. je 3 im Leseraster des Polynukleotidstranges nebeneinander liegende Nukleotide lassen eine Aminosäure eindeutig bestimmen.



**Abb. 1.26.** Struktur der RNA. (a) Primärstruktur. (b) Sekundärstruktur am Beispiel einer Messenger-RNA (mRNA).

- **tRNA**  
Hilfsmolekül bei der Proteinbiosynthese. Komplex aus einer an 3 Positionen aktiven RNA & entsprechender Aminosäure.



## 1.13 DNA-Molekül

**DNA** = Desoxiribonukleinsäure. Ähnlich wie RNA, aber mit anderem Zucker.

**Basen:** Adenin, Cytosin, Guanin, *Thymin*

besteht aus 2 Primärketten, die eine Sprossenleiter bilden, aus der die Doppelhelix-Struktur entsteht. KLF zwischen A/T (2 Wasserstoffbrücken) und C/ (3 Wasserstoffbrücken)

## 1.14 Ablauf der DNA-Replikation

- Enzyme entspiralisieren die DNA, brechen Bindungen auf
- elektrostatische Sättigung geht verloren → Nukleotide des komplementären Basentyps werden eingefangen - jeder Teilstrang dient als Vorlage zur Erstellung des ergänzenden Teilstrangs!

ca. 1000 Positionen/Sekunde werden kopiert, trotzdem extrem niedrige Fehlerwahrscheinlichkeit. bei weiterer Verdoppelung fehlerhaft kopierter Sequenzen treten *Mutationen* auf.

## 1.15 Genetischer Code & Proteincodierung

Nukleotide der RNA codieren Aminosäuren

20 AS-Resttypen - 4 Basen-Typen → geringe Informationsdichte

eindeutige Codierung: 3 Positionen ( $4^3 = 64$ ) - Triplettsystem

für Realisierung müssen alle 3 richtig sein, die 3. Position wird für die Reduktion von Mutationen verwendet.

## 1.16 Prinzip der Proteinsynthese (DNA → Protein)

begrenzter DNA-Abschnitt (6 Positionen) ergibt 1 Gen.

1. im Gen enthaltenen DNA-Abschnitt freilegen
2. zur Ablesung relevanten Teilstrang auskoppeln (lokale Schwächung) der Basenbindung → elektrisches Streufeld entsteht
3. analog zur Verdoppelung: Nukleotide lagern sich über KLK an Strang an
4. Nukleotide verbinden sich chemisch (kovalent) → mRNA entsteht
5. mRNA abkoppeln, DNA schließt sich wieder, mRNA wandert von Zellkern ins Cytoplasma
6. mRNA bindet sich an Ribosom, Synthese passiert: pro Triplet wird komplementäre tRNA an mRNA angelegt, Aminosäuren werden transferiert
7. Aminosäuren verbinden sich kovalent, tRNA wird abgekoppelt - fertig :)

## 1.17 Einschleusen von Fremdgenen

### Rekombinationstechnik

1. DNA in wässriger Lösung durch Schneideenzym z.B. in 3 Fragmente F, G, H teilen. Enden sind elektrisch aktiv
2. Plasmide (z.B. Viren) ebenso auftrennen → "Vektoren" (= DNA-Trägermoleküle) → DNA-Strang P mit ebenfalls aktiven Enden
3. Lösungen 1+2 miteinander vermischen → Rekombination der Elemente. Ergebnis: alle möglichen Kombinationen von F, G, H, P
4. kleine Strukturen in Zellen einschleusen → erweitern Erbgut mit ausgewählter Kombination
5. Zellen zum Teilen anregen
6. Selektion passender Zellen → gewünschtes Protein produzieren

## 1.18 Verfahren der Gentechnologie

- Rekombination (siehe oben)
- Zellfusion
  1. Zellen A + B zu gleichen Teilen in wässriges Medium mischen. elektrische Leitfähigkeit des Mediums muss unter der der intrazellulären Flüssigkeit sein!
  2. hochfrequentes elektrisches Wechselstromfeld anlegen. bei  $f \lesssim 100$  kHz werden die hochohmigen Zellmembrane überbrückt, es kommt zu einer Polarisierung & Anziehung der Zellen → Zellketten



3. die Membrankontaktstellen sind Flaschenhälse der Stromführung. hier kann die molekulare Ordnung gestört werden, indem ein Gleichfeldimpuls angelegt wird. → durchgehende Kanäle zwischen in Kontakt stehenden Zellen
4. Membranränder benachbarter Zellen "verwachsen" → Fusion
5. innerhalb einer Minute entstehen Hybridzellen A+B. Gestalt entsprechend Ausgangszellen, Volumen = Gesamtvolumen beider Zellen, Summe des genetischen Materials. Vereinigung der Zellkerne im Zuge anschließender Zellteilung. Stabilität ist nicht garantiert!
6. Wiederholung der Schritte liefert mit steigender Wahrscheinlichkeit Mehrfachfusionen (z.B. 30 Einzelzellen)

**praktische Bedeutung:**

- Vervielfachung, Anreicherung beliebiger DNA-Sequenzen
- Untersuchung von Zusammenhängen zw. Krankheiten und best. Genen
- gezielte Produktion von Medikamenten, Enzymen, Impfstoffen, ...
- Gentherapie
- Herstellung neuartiger Organismen (besonders widerstandsfähige Pflanzen o.ä.)

## 2 Analytische Methoden der Biophysik

### 2.1 TEM, REM, Lichtmikroskop

**Tabelle 2.1.** Übersicht zu mikroskopischen Methoden, der minimalen verwendeten Wellenlänge  $\lambda_{\min}$  und der optimal erzielbaren Auflösung  $\Delta x_{\text{opt}}$  (Größenordnungen). Ferner sind Beispiele zu tatsächlich auflösbaren biologischen Strukturen angegeben. Für die nur bedingt als mikroskopisches Verfahren einstuftbare Röntgenstrukturanalyse ist die am häufigsten benutzte Wellenlänge angegeben.

Methode	$\lambda_{\min}$ [nm]	$\Delta x_{\text{opt}}$ [nm]	Beispiele auflösbarer Strukturen
Licht- mikroskopie	400	200	Zellen, Blutzellen, Bakterien, Mitochondrien
Röntgen- mikroskopie	5	50	Knochenstrukturen, lebende Zellen
Rasterelektronen- mikroskopie (Auflicht)	0,01	3	Gestalt von Blutzellen, Organellen von Gefrierbruchpräparaten
Transmissions- elektronen- mikroskopie	0,001	0,3	Membranstrukturen, DNA-Strukturen
Tunnel- mikroskopie		0,3	Makromoleküle, Atome von Festkörpern
Röntgen- strukturanalyse	0,154	0,1	Abstände zwischen Atomen mit hoher Genauigkeit

### 2.2 Lichtmikroskopie

Probe ist mit Glas abgedeckt, Licht kommt von unten, wird durch die Probe gebeugt. erweiterter Lichtstrahl ist abhängig von der Öffnungsweite des Objektivs<sup>8</sup>. außerdem passiert eine Lichtbrechung wg. verschiedener Brechungsindizes von Luft und Deckglas. Abhilfe schafft Immersionsöl, das auf das Deckglas aufgetragen wird.

**Auflösung des Lichtmikroskops:**  $\Delta x = \frac{k \cdot \lambda}{n_{OR} \cdot \sin \alpha}$

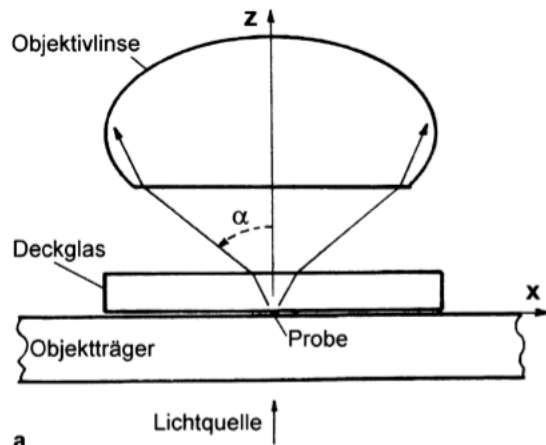
wobei

$\lambda$  ... Wellenlänge des Lichts

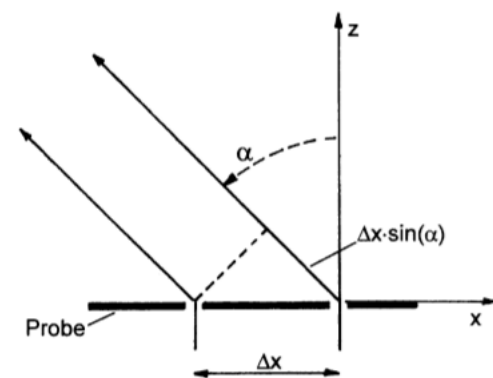
$k$  ... Objektstrukturfaktor (bei biologischen Proben meist 0.6)

$n_{OR}$  ... Brechungsindex des Objektraumes

<sup>8</sup>siehe Abbildung nächste Seite



a



b

**Abb. 2.1.** Zur Auflösung eines Lichtmikroskops. **(a)** Schematische Darstellung zum Öffnungswinkel  $\alpha$  eines Objektivs. **(b)** Wegdifferenz von an zwei „Schlitzen“ der Probe ausgehenden, gebeugten Strahlen. (Vgl. Text)

## 2.3 Kontrast bei der Lichtmikroskopie

Kontrast ist dann gegeben, wenn sich an unterschiedlichen Aufpunkten  $x, y$  unterschiedliche Werte für Intensität  $I$  ergeben.

$$I(x, y) = I_0 \cdot e^{-(C \cdot [M] \cdot \varepsilon \cdot d)}$$

Einflüsse:

- ortsabhängige Konzentration absorbierender Moleküle  $[M]$
- unterschiedlicher Absorptionsquerschnitt (Extinktion) der Moleküle  $\varepsilon$
- strukturbedingte Schwankungen der Probendicke  $d$

biologische Proben haben meist nur geringen Kontrast. Abhilfe schaffen Dünnschnitte, Färbung, Verwendung von UV-Licht

## 2.4 pH-Wert: Definition, Verwendung, Färbung

$\text{pH} = -\lg[p]$  wobei  $[p]$  = Protonenkonzentration in  $\frac{1}{\text{mol}}$  gibt an, ob wässrige Lösung sauer oder alkalisch reagiert.

**Färbung** wird zwecks Kontrastierung vorgenommen. Durch Partikel-Anlagerung an eine Substrat ergeben sich Konzentrationsunterschiede. unterschiedlich isoelektrische Punkte  $pI$  bewirken Anlagerungen der Molekültypen M1 (z.B. Protein) und M2 (z.B. DNA)

- $\text{pH} = 7$  : alle Strukturen färben sich, da Molekülladungen negativ.  $pI_1 < pH \ \&\& \ pI_2 > pH$
- $\text{pH} = 5$  : nur Strukturen von M2 werden gefärbt.  $pI_1 > pH \ \&\& \ pI_2 < pH$
- $\text{pH} = 3$  : keine Moleküle werden gefärbt.

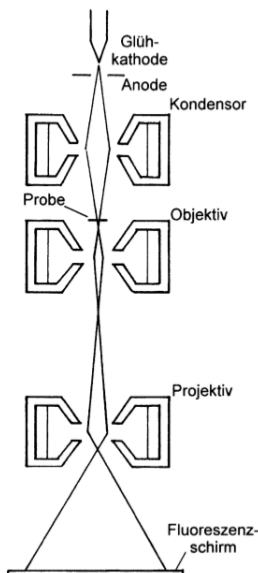
**Abhängigkeit der Beweglichkeit  $b$  der Proteine vom pH-Wert:** Proteine zeigen bei **niedrigem pH-Wert** hohe Beweglichkeit, weil hohe Konzentration von Wasserstoffionen des Milieus zu einer Anlagerung von Protonen an Positionen der Aminosäuren führt  $\rightarrow$  Diffusion (R4)  
bei **hohem pH-Wert** werden Protonen abgesetzt, das Protein ist negativ geladen  $\rightarrow$  R2  
am **isoelektrischen Punkt  $pI$**  ist die Gesamtladung = 0. kann sehr unterschiedlich ausfallen, ist somit spezifisches Charakteristikum des Proteintyps.

## 2.5 Lichtmikroskop & UV-Licht

$\lambda$  von UV-Licht ist im Bereich von 10-380 nm.

1. UV-Mikroskopie: bestimmte Molekülararten absorbieren langwelliges UV-Licht und machen somit Strukturen sichtbar.
2. Fluoreszenzmikroskopie: bestimmte Stoffe absorbieren UV-Licht und emittieren sichtbares Licht. gezielte Markierung mittels KLF.

## 2.6 TEM, REM, Tunnelmikroskop



### Transmissionselektronenmikroskop (TEM)

Glühkathode mit angelegter Spannung von 50 kV-1 MV + Anode = Elektronenkanone.

nach Passieren von Kondensorlinsen tritt der Elektronenstrahl durch die Probe und dann in die Objektivlinse ein. nach Zwischenaufbereitung erhält man ein vergrößertes Abbild am Fluoreszenzschirm.

Ansprüche an Proben:

- Wechselwirkung mit Elektronenstrahl  $\rightarrow$  Probendicke  $> 50$  nm
- Schweratome für höheren Kontrast
- Proben müssen thermisch beständig und wasserfrei sein (wenn im Vakuum gearbeitet wird). meist werden sie auf ein 2-3 mm großes Metallgitternetz aufgebracht

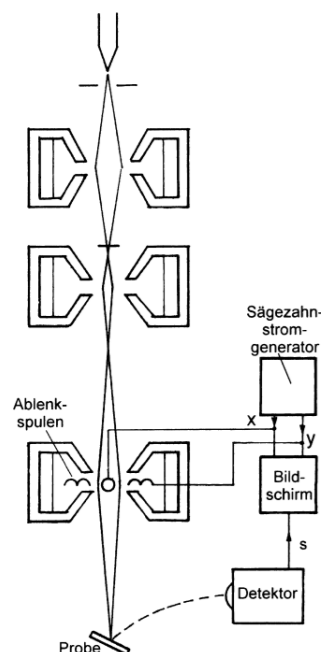
## Rasterelektronenmikroskop (REM)

Unterschied zum TEM: unterste Magnetlinse enthält Ablenkspulen.

durch sägezahnförmige Spulenströme erfolgt eine Ablenkung in x,y-Richtung. hochenergetische Elektronen werden z.T. rückgestreut und Sekundärelektronen frei gemacht, an den Detektor geleitet, in Photonen umgewandelt. am Ausgang des PM-Verstärkers entsteht ein elektrisches Signal  $s$ , das entsprechend dem Abtastpunkt am Bildschirm heller/dunkler angezeigt wird.

es wird nur die Oberfläche abgetastet, daher sind beliebig dicke Proben analysierbar. Der Kontrast hängt ab vom Einfallswinkel des Elektronenstrahls & von der Lage des Elements gegenüber dem Detektor.

Problematisch sind elektrisch geladene Proben, was sich durch Goldbedampfung beheben lässt.



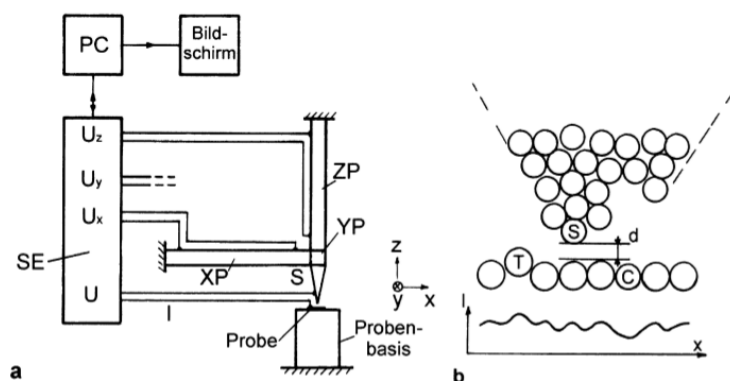
## Tunnelmikroskopie

oberflächliche Atome der Probe werden mit Sonde nachgewiesen, die nur aus 1 Atom besteht.

Sondenspitze S wird in x,y-Ebene durch Piezo-Elemente XP, YP, in z-Ebene von ZP geführt. Steuerlektronik SE macht Steuerspannungen und Sondenspannung  $U$ .

*Unschärfetheorie:* Aufenthaltsort eines Elektrons unterliegt gewisser Unsicherheit  $\rightarrow$  Abstand  $d$  zwischen Sonde und Probe kann von Elektronen untertunnelt werden.

wenn  $\exists$  Spannung  $U$  zwischen Sonde & Probe  $\rightarrow d$ -abhängiger Tunnelstrom der Stärke  $I$ .  $I(x, y)$  kann bei konstantem  $z$  zur Bildgebung verwendet werden.



**Abb. 2.10.** Meßprinzip der Tunnelmikroskopie. **(a)** Experimenteller Aufbau mit abtastender Sondenspitze S, welche in der xy-Ebene durch Piezoelemente XP und YP geführt wird, in der vertikalen z-Richtung durch ZP. Eine Steuerlektronik SE besorgt den Aufbau der drei entsprechenden Steuerspannungen und den der Sondenspannung  $U$  (bzw. der Tunnelstromstärke  $I$ ). **(b)** Schematische Darstellung der obersten Atome der Probe (T nach oben versetztes Atom, C nicht-elektronenleitendes Atom; vergl. Text). Darüber: die untersten Atome der Spitze, wobei das Atom S die Rolle der Sonde übernimmt. Ganz unten: Der entsprechende Verlauf von  $I$  als Funktion von  $x$ .

### Kontrastmechanismen:

- Topografiekontrast: Sitz eines Atoms ist durch lokales Maximum von  $I$  gekennzeichnet
- chemischer Kontrast: Extremum von  $I$  charakterisiert die Atomeigenschaften

## 2.7 Magnetlinsen

bestehen im Prinzip aus Spule mit Magnetkernring, welche im inneren ein inhomogenes magnetfeld mit magnetischer Flussdichte  $B$  erzeugt. eintretendes Elektron trifft auf Magnetfel, wird durch Lorentz-Kraft in die Senkrechte abgelenkt, mit in Richtung der Achse orientierter Kraftkomponente. → schraubenförmige Bahnen, die im Brennpunkt münden.

## 2.8 Röntgenmikroskopie

- *Vorteile:*
  - $\lambda = 100\text{nm} - 0.01\text{ nm} \rightarrow$  hohe Auflösung
  - geringe Wechselwirkung mit Materie, somit Objektdichte unkritisch → auch lebende Subjekte können mikroskopiert werden
- *Rasterprinzip:* oberer Teil entspricht REM. abtastender Strahl fällt auf wenig  $\mu\text{m}$  dicke Kupferfolie. getroffene Region auf Unterseite zu punktförmiger Strahlungsquelle, die sich rasterförmig bewegt. unterhalb der Folie liegt die Probe; lokale Absorption wird durch Detektor erfasst.
- *Projektionsverfahren:* Probe ist weiter von Folie entfernt → vergrößertes Abbild auf Fluoreszenzbildschirm.
- *hochauflösende Röntgenmikroskopie:* zur Fokussierung der Strahlen dient spezifische Ausführung einer Zonenplatte<sup>9</sup>. beim Einfall monochromatischer Strahlung mit Wellenlänge  $\lambda$  werden Zonenkanten zu Quellen ungerichteter Röntgenstrahlung. für einen gemeinsamen Brennpunkt muss der Wegabstand benachbarter Zonen gleich  $\lambda$  sein.  $\varepsilon$  steigt mit  $\lambda$  an. Es treten mit steigendem  $\lambda$  sogenannte Absorptionskanten auf, die zur Erzielung von Kontrasten genutzt werden können. Die im Bereich einiger nm versetzt auftretenden Kanten für Wasser bzw. Proteine liefern ein sogenanntes *Wasserfenster*. Letzteres ist durch stark unterschiedlich ausfallendes  $\varepsilon$  gekennzeichnet und für zelluläre Proben somit speziell geeignet.

## 2.9 Eigenschaften & Prinzip der Röntgenstrukturanalyse, Laue-Bedingungen

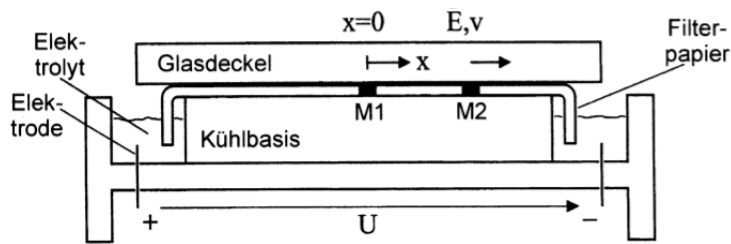
kein mikroskopisches Verfahren: Abbild kommt erst nach mathematischer Aufbereitung zustande. erlaubt maßstabsgetreue Vermessung biologischer Moleküle, Probe muss jedoch kristallin sein.

- *Prinzip:* Röntgenquelle ist eine Glühkatode, die eine Kupferfolie bestrahlt. Elektronen aus der K-Schale werden freigeschossen - es entsteht Röntgenstrahlung, die die Probe durchleuchtet. Auf Detektor-Schirm entstehen "Reflexe", die Rückschlüsse ermöglichen.
- *Laue-Bedingung:*  $d \cdot \sin \theta = n \cdot \lambda$  wobei  $d$  = Atomabstand und  $\theta$  = Streuwinkel.  
ist die Laue-Bedingung erfüllt ergibt sich eine maximale Interferenz → maximale Strahlungsinintensität  $I$ 
  1. Reflexpunkte der Probe (in Glaskapillare) werden durch bewegten Detektor nach örtlicher Verteilung und Intensität  $I$  erfasst
  2. Fourier-Synthese → räumliche Elektronendichte  $\rho$  bestimmen
  3. best. Moleküle mit hohem  $\rho$  markieren, identifizieren, als Orientierungspunkte nutzen
  4. betrachte Teillösungen  $\rho(x, y) \rightarrow$  finde Strukturelemente

---

<sup>9</sup>eine Zonenplatte weist in zyklischen Abständen kreisförmige Zonen geringer bzw. hoher Extinktion  $\varepsilon$  auf.

## 2.10 Prinzip der Elektrophorese, Spannungen, Trägermaterialien



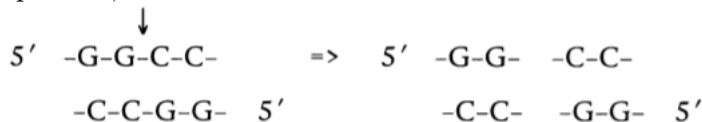
**Abb. 2.23.** Grundprinzip der Elektrophorese unter Einsatz eines elektrolyt-getränkten Filterpapierstreifens als Träger. M1 an der Startposition ( $x = 0$ ) verbleibende ungeladene Molekularart 1, M2 in Richtung der Feldstärke  $E$  mit endlicher Geschwindigkeit  $v$  wandernde, positiv geladene Molekularart 2.

- **basiert** auf Wanderung elektrisch geladener Teilchen in einem definiert elektrolytisch leitenden Träger in dem eine elektrische Gleichfeldstärke  $E$  wirkt.
- **dient** zur Auftrennung molekularer Gemische  
biologische Medien: keine Elektronenleitung, Leitfähigkeit ergibt sich aus hohem Gehalt verschiedener Ionen
- **Berechnung** nach Ohm'schen Gesetz der Elektrolyte.
- **Grundprinzip:** zwischen Elektroden herrscht mehrere kV starke Gleichspannung. mit Elektrolyt durchsetzter Papierstreifen hat elektrische Feldstärke  $E = \frac{U}{l}$   
Proben auf Startstrich auftragen. ungeladene/in Summe neutrale Moleküle verharren dort. positiv geladene wandern **in**, negativ geladene **gegen** Feldrichtung.  
kleine Ionen kommen binnen Minuten am Ende an  
Auswertung passiert mittels Sonden, die über den Streifen wandern.
- **Trägermaterialien:** Agarose oder Polyacrylamid in Form von Gelen, Flüssigkeiten oder Feststoffen.

## 2.11 Ablauf der DNA-Kartierung

Charakterisierung größerer Molekülabschnitte anhand der Verteilung enzymatischer Schnittstellen

1. DNA anreichern
2. die 5'-Enden<sup>10</sup> radioaktiv markieren & markiertes Molekül-Ende gezielt enzymatisch abtrennen, um eindeutige Schnittfragmente zu erhalten.
3. die wässrige Probe auf mehrere Reagenzgläser aufteilen, jeweils mit spezifischem Schneideenzym auftrennen. Schnitte erfolgen nicht versetzt, sondern geradlinig an zentralsymmetrischen Sequenzen, z.B.



beschränkt angesetzte Enzymkonzentration führt zu Fragment-Scharen.

4. Proben durch Gel-Elektrophorese auftrennen, Fragmente wandern **gegen** Feldstärke. erzielte Verteilung radioaktiver Fragmente entspricht Verteilung der spezifischen Schnittstellen
5. lokale Angabe aller Schnittstellen entlang der DNA → charakterisierende Kartierung

<sup>10</sup>die 5'-Cap-Struktur spielt eine wichtige Rolle beim Stabilisieren der mRNA.

## 2.12 Ablauf der DNA-Sequenzierung mittels Elektrophorese

- **Ziel:** Aufklärung einzelner Positionen an gegebener Molekülkette. Positionszahl  $N$  ist durch Auflösung der Elektrophorese beschränkt
- **Problem:** große (langsame) Fragmente nahe der Startposition
  1. DNA anreichern
  2. die 5'-Enden radioaktiv markieren, Proben auf 4 Reagenzgläser verteilen. in den Gläsern: Schneideenzyme a, c, g, t - zerstören entsprechende DNA-Positionen → 4 Fragmentscharen, deren Längen den Positionszahlen der Nukleotiden entsprechen
  3. Proben durch Gel-Elektrophorese auftrennen.
  4. lokale Zuordnung von A, C, G, T entlang der DNA = interessierte Sequenz

## 2.13 2D-, SDS-Elektrophorese, Elektrofokussierung

- **Elektrofokussierung:** nutzt starke Streuung von  $pI$  im Träger ein Gradient von pH aufbauen, indem stark saure Anode gegenüber stark basischer Kathode. aufgebrachte Protein bewegen sich, bis sie Ort mit  $pI = pH$  erreichen. Ergebnis: verteilte Banden.
- **SDS-Elektrophorese:** in Kombination mit Fokussierung zur Analyse komplexer Proben mit sehr vielen Proteinarten geeignet.  
Proteine werden durch negativ geladenes SDS<sup>11</sup> so stark markiert, dass der Betrag der Gesamtladung  $Q$  proportional zur Anzahl der Aminosäurepositionen ausfällt. → Bestimmung von Molekülgröße/-gewicht.
- **2D-Elektrophorese:** isoelektrisch aufgetrenntes Molekülgemisch auf SDS-Gel aufbringen, weiter trennen. liefert Elektropherogramme, die hunderte Proteinspots enthalten. Elektropherogramme können weiter analysiert werden.

## 2.14 Prinzip der Massenspektroskopie, Ionisierung großer Moleküle

Verfahren zum Messen des Masse-Ladungs-Verhältnisses ( $\frac{m}{q}$ ) von Teilchen. ist  $q$  bekannt, kann  $m$  ermittelt werden.

1. **MALDI:** Matrix-Assisted Laser Desorption and Ionization.  
Moleküle werden in Matrix UV-absorbierender Fremdmoleküle eingebracht (erzeugt feste, kristalline Probe), mit UV-Laserimpuls beschossen, für den die Matrix eine hohe Absorption aufweist. → Desorption<sup>12</sup> & Ionisation der Moleküle, die mit hohem  $U$  in eine Analysekommer beschleunigt werden. ausgewertet wird benötigte *Flugzeit* zum Detektor.  
$$t = \sqrt{\frac{m}{z}}$$
2. **Ursache:**  $t$  ist Maß für die Masse!
3. **Ionisation:** Elektronen-Stoß (5-200 eV), Elektrospray-Ionisation, Chemische Ionisation, Feldionisation, Felddesorption, Fast Atom Bombardment, Thermische Ionisation

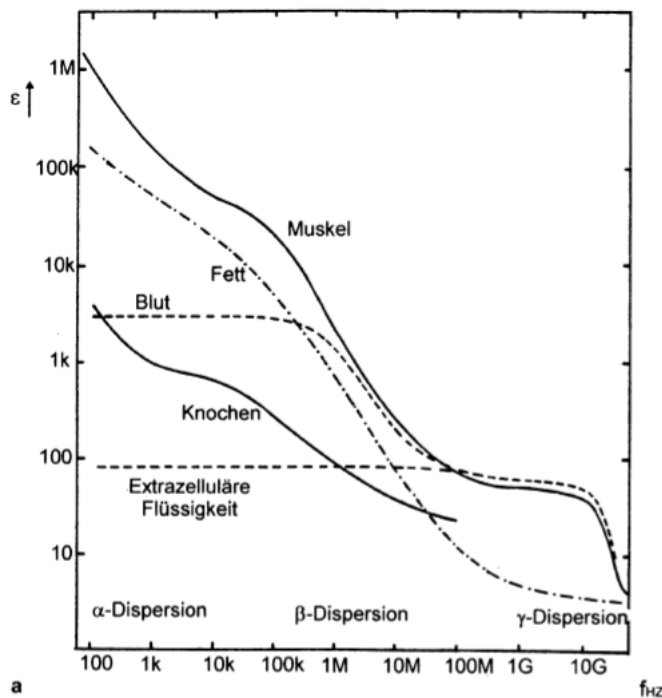
---

<sup>11</sup>sodium dodecyl sulfate = Natriumdodecylsulfat,  $C_{12}H_{25}NaO_4S$

<sup>12</sup>Moleküle werden abgesetzt



## 2.15 Permittivität verschiedener Materialien



typischer Verlauf der Permittivität  $\epsilon$  über der Frequenz  $f$  für verschiedene biologische Medien bei Auftreten von bis zu drei Dispersionsmechanismen  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Die für quergestreiftes Muskelgewebe angegebenen Verläufe gelten für zur Faserachse normale Feldrichtung.

## 2.16 Komplexe Permittivität

$$\epsilon_C = \epsilon - j \cdot \epsilon'' = \epsilon_{HF} \cdot \frac{h}{1 - \omega^2 \cdot \tau^2}$$

$h$  ... Dispersionshub, gibt relativen Anstieg der Permittivität in Richtung sinkender Frequenz an  
 $\tau$  ... Zeitkonstante, lässt Dispersionsfrequenz  $f_D = \frac{1}{2 \cdot \pi \cdot \tau}$  berechnen. Imaginärteil ist außerhalb des Dispersionsbereichs = 0, innerhalb hat er einen Frequenzverlauf entsprechend der Spektrallinie.

## 2.17 Dispersionstypen biologischer Medien

- **Dispersion:** spezifische Veränderung biologischer Medien in eng begrenzten Frequenzbereichen. Frequenz & Ausmaß lassen Rückschlüsse auf Eigenschaften des Mediums zu. stärkste Frequenzabhängigkeiten bestehen hinsichtlich der Permittivität  $\epsilon$
- **Ursache:** Änderung der Frequenz eines einwirkenden elektrischen Felds
- **$\gamma$ -Dispersion:** im Mikrowellenbereich ( $< 30$  GHz), bei polaren Molekülen  $\rightarrow$  Orientierungspolarisation. über 30 GHz: Verschiebungspolarisation
- **$\beta$ -Dispersion:** im Hochfrequenzbereich (1-10 MHz), charakteristisch für membranbehaftete zelluläre Strukturen. Membrane werden durch Verschiebungsströme überbrückt, Gesamtstrom steigt entsprechend der Leitfähigkeit der intrazellulären Flüssigkeit an.
- **$\alpha$ -Dispersion:** umstrittenes Phänomen, für Muskelgewebe im Bereich technischer Frequenz beobachtet (1-10 KHz). erklärbar u.a. durch dynamische Umverteilungen von an die Zellen gebundenen Ionenwolken.

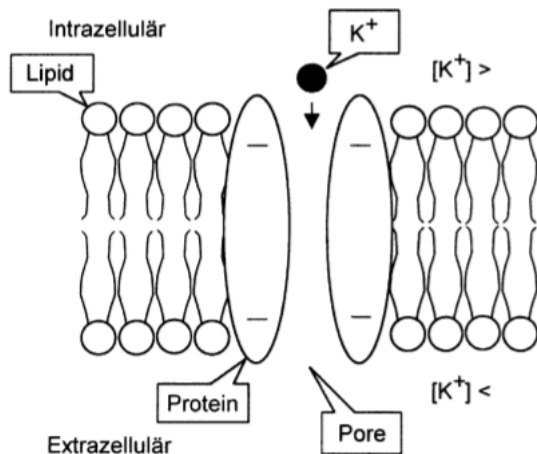
## 2.18 Verschiebungs- und Orientierungspolarisation, Phasengrenzen im Zusammenhang mit Dispersion

- **Verschiebungspolarisation:** Feldstärke  $E$  bewirkt Verschiebung des Elektronen-Schwerpunkts gegenüber Protonen-Schwerpunkt. sehr geringe Trägheit. Zeitkonstante im Femtosekunden-Bereich.
- **Orientierungspolarisation:**  $\gamma$ -Dispersion, Ausrichtung polarer Moleküle (z.B. asymmetrischer Molekülstruktur) am Feld  $E$
- **Phasengrenze:** hier liegen Ionenschichten zwischen Metall & Elektrolyt im Versuchsaufbau vor, die zu Elektroimpedanz führen können. diese Schichtkomponenten behindern Durchtritt von Ladungsträgern ( $\sim$  geringe Leitfähigkeit)  $\rightarrow$  bei niedriger Frequenz *scheinbare Erhöhung* der Permittivität  $\varepsilon$  des Mediums -  $\alpha$ -Dispersion!

### 3 Neurobiophysik

#### 3.1 passive Membraneigenschaften, Kabelmodell, Leitwert der Membran über der Frequenz

- **Membran:** dynamisch bewegtes fluides Grundgerüst.  $\exists$  eingelagerte Proteine, die Funktion von Membranen übernehmen.
- **passive Eigenschaften:** Lipid-Grundgerüst ist molekular dicht aufgebaut, verhindert Durchtritt von Ionen. Stromfluss v.a. durch Poren (Abb. 3.2.). entsprechende Strukturen tragen überwiegend negative Festladungen  $\rightarrow$  elektrostatische Affinität für *positive* Ionen. Daher sind am Stromfluss v.a. kleine Kationen wie  $K^+$ ,  $Na^+$  beteiligt.



**Abb. 3.2.** Schematische Darstellung des einfachsten, rein passiv funktionierenden Typs einer Membranpore.

Resultat: elektrischer Leitfähigkeitsbelag  $G''_M$ , Kapazitätsbelag  $C''_M$

- **Leitwert:** Größenordnung  $1 \frac{mS}{cm^2}$ . stark schwankend wegen schwankender Dichte der Membranporen  $\rightarrow$  stark isolierende Funktion!
- **Kabelmodell:** Faser wird durch in Serie geschaltete Vierpole dargestellt (induktive Komponente wird vernachlässigt). erlaubt Abschätzung passiver Ausbreitung (Ferwirkung) einer an einem Ort  $x$  vorgegebenen, der Ruhespannung  $U$  überlagerten Spannung  $u(x)$ .

#### 3.2 Ruhemembranspannung: Entstehung & Messung

jede Zelle zeigt eine Spannung von  $\sim 100mV$ . experimenteller Nachweis also an allen Zellen möglich, wegen

- relativ einfacher experimenteller Manipulierbarkeit
- Möglichkeit, Aktionsimpulse zu studieren, da erregbare Zellen,
- leichter modellierbarer Zylinderform

werden bevorzugt zylindrische Zellabschnitte verwendet.

##### • Voraussetzung für die Entstehung:

- unterschiedliche Ionenkonzentration intra- bzw. extrazellulär
- unterschiedliche, auf die Fläche bezogenen Membran-Permeabilität  $g$  für die beteiligten Ionenarten.  $g$  entspricht dabei der Dichte ionendurchlässiger Membranporen.

- **Entstehung:** Beobachtung einer Pore, welche zum Zeitpunkt 0 geöffnet wird. Da im Intrazellulärraum eine stärkere Konzentration von K-Ionen vorhanden ist als im Extrazellulärraum werden K-Ionen infolge der Diffusionskraft  $F_d$  gemäß nach außen diffundieren. Gleichzeitig

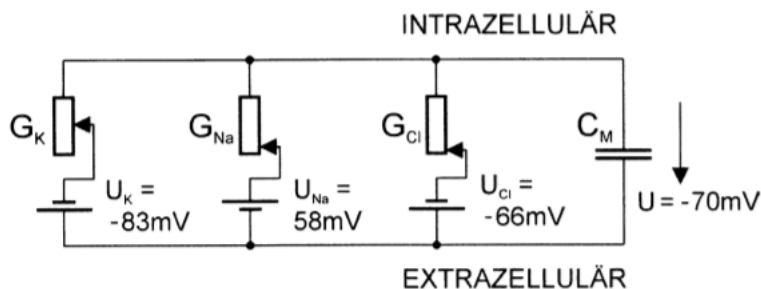
baut sich wegen des Defizits an positiver Ladung im Innenraum eine Spannung  $U \neq 0$  auf. Die entsprechende mittlere Feldstärke  $E = \frac{U}{d_M}$  ( $d_M$  = Membrandicke) führt zu einer elektrostatischen Rückhaltekraft  $F_e$ , die bei Anwachsen auf  $F_d$  die Ionenwanderung zum Stillstand bringt. Die gewanderten K-Ionen ergeben eine Schicht positiver Raumladungsdichte  $\rho$  an der Membranaußenseite; eine entsprechende Gegenschicht mit negativem  $\rho$  ist an der Innenseite vor allem durch Heranwandern von dissoziierten Makromolekülen zu erwarten. Insgesamt ergibt sich eine elektrische Doppelschicht (analog zur Ladung von Kondensatorplatten) mit der molekularen Lipid-Doppelschicht als Zentrum.

- **Messung:** Eine Mikroelektrode wird in die Zelle eingestochen, eine zweite, größere Kontaktfläche aufweisende "indifferente" Elektrode extrazellulär angelegt. Mit Hilfe eines Voltmeters sehr hohen Eingangswiderstandes läßt sich damit eine Spannung von -70mV messen.
- **Beschreibung:** unvollständige Beschreibung durch Nernst-Gleichung (beschreibt nur die Wanderung von K-Ionen, ergibt  $\sim -83\text{mV}$ ). vollständige Beschreibung (auch  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$ ) durch Goldman-Gleichung (ergibt  $\sim -70\text{mV}$ ).

### 3.3 Ionenpumpe

sorgt dafür, daß überschüssig ortsgewechselte Ionen auf anderen Wegen zurücktransportiert werden. Dazu dienen spezielle Membranporen, welche ein asymmetrisch aufgebautes Protein mit ionenspezifischer Wirkgruppe (im Sinne eines Enzyms) beinhalten. die Wirkgruppe ist zunächst im Zellinneren für Na-Ionen affin (KLK-Passung) und gibt letztere nach Translokation durch molekulare Konformationsänderung im Äußeren frei. Nun entsteht Affinität für K-Ionen und Translokation derselben in das Zellinnere.

### 3.4 Membranpotential allgemein und mit Cl berechnen



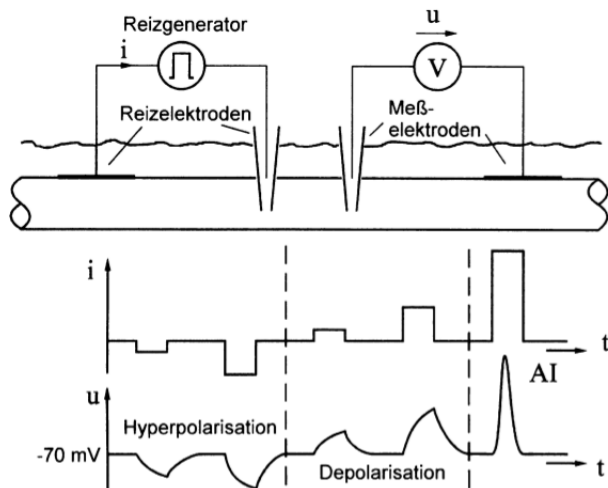
**Abb. 3.12.** Ersatzschaltbild zur qualitativen Diskussion der Beiträge einzelner Ionenarten zur Membranruhespannung  $U$ . Am stärksten wirkt  $U_K$  entsprechend maximalem Leitwert  $G_K$  (Potentiometer-Schleifer weit oben).

**Ersatzschaltbild der Membranruhespannung:** Am stärksten wirkt  $U_K$  weil hier der Schleifer vom Innenleitwert  $G_K$  am höchsten ist. Die Spannungsquellen sind die Urspannungen.

**Berechnung der Urspannungen:** Verwendung der Nernst-Gleichungen für Na und Cl.

### 3.5 Entstehung & Ausbreitung von Aktionsimpuls

Neuronen und Muskelzellen weisen elektrisch erregbare Membranen auf, die durch das Auftreten von sogenannten Aktionsimpulsen gekennzeichnet sind. Abb. 3.13. skizziert eine experimentelle Untersuchung eines Axons in physiologischer Kochsalzlösung (+ Zusätzen) zur Bewahrung nativen Verhaltens.

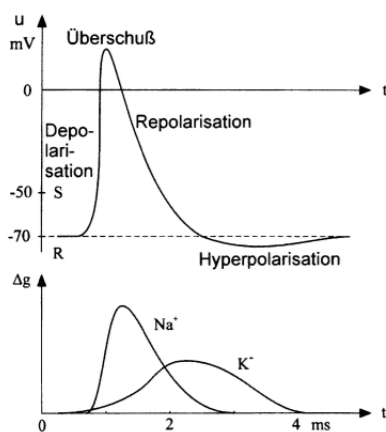


**Abb. 3.13.** Elektrische Reizung eines Axons durch Reizstromimpulse  $i(t)$  von unterschiedlicher Stärke bzw. Flußrichtung. Als entsprechende Veränderung der Membranspannung  $u$  zeigen sich Hyperpolarisationen bzw. Depolarisationen, die mit steigendem Abstand  $x$  zwischen den Elektrodenpaaren abklingen. Überschreitung der sogenannten Schwelle führt zu einem Aktionsimpuls AI, der von  $x$  unabhängig ausfällt.

Im - gegenüber dem Abstand der beiden Einzelelektroden großen, hier unterzeichnet dargestellten - Abstand  $x$  dient ein analoges Elektrodenpaar zur sehr hochohmig vorgenommenen Registrierung der durch den Reiz veränderten Membranspannung  $u(t)$ .

Ein negativer Stromimpuls führt im Abstand  $x$  zu einer - von der Ruhespannung  $U = -70$  mV ausgehenden - exponentiell aufgebauten Hyperpolarisation, deren Ausmaß mit steigendem  $x$  abnimmt. Der eingepreßte negative Strom fließt durch die Membran in verteilter Weise von innen nach außen - im ersten Moment als Verschiebungsstrom durch  $C'_M$  (entspr.  $\Delta u = 0$ ) - und verstärkt somit den Betrag der negativen Membranruhespannung  $U$ . Analoges Verhalten rein passiver Reizantwort zeigt sich für einen begrenzt gehaltenen positiven Stromimpuls, entsprechend einer exponentiell verlaufenden Depolarisation.

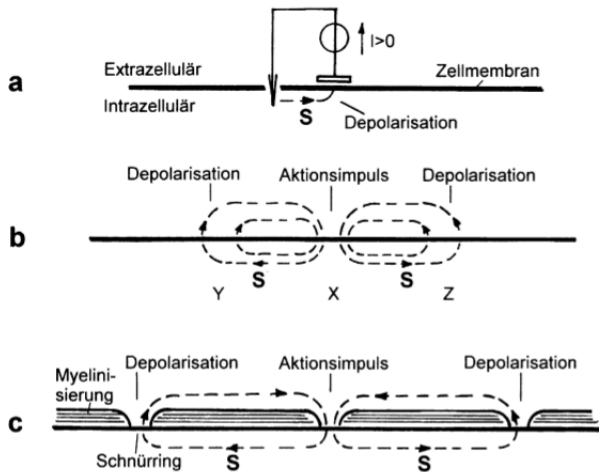
Nach Erreichen der Schwelle tritt eine sehr steil verlaufende Depolarisationsfront, gefolgt von einem kurzzeitigen "Überschuß" in den positiven Spannungsbereich auf. Dies erklärt sich mit der zusätzlichen Öffnung von spezifischen Na-Poren (gemäß  $\Delta g > 0$ ) entsprechend dem Einstrom von  $Na^+$  in die Zelle. Auf den Überschuß folgt eine ebenso steil verlaufende Repolarisationsfront, welche sich mit dem Schließen der Na-Poren erklärt. Unterstützt wird der Vorgang durch relativ lang andauernde Öffnung von zusätzlichen K-Poren. Der zeitlich entsprechend verlaufende Ausstrom von  $K^+$  erklärt, dass sich an den eigentlichen Aktionsimpuls sogenannte Nachpotentiale anschließen, während derer die Membran nur sehr begrenzt neu reizbar ist.



**Abb. 3.15.** Für ein rasches Neuron typischer Zeitverlauf des Aktionsimpulses (R Niveau der Ruhespannung, S Niveau der Schwelle). Der Zeitverlauf erklärt sich mit zeitlich begrenzter Zunahme der Leitfähigkeitsbeläge  $g_{Na}$  und  $g_K$ .

Während unterschwellige Reize mit Störungen der Membranruhespannung beantwortet werden,

und mit steigendem  $x$  vom Reizort mit der Raumkonstante  $\lambda$  exponentiell abnehmen, zeigt der AI ungedämpfte Ausbreitung. Die nach dem Ohmschen Gesetz resultierende Depolarisation wird nach dem Erreichen der Schwelle von einem AI beantwortet. An X kehrt sich die Stromdichte  $S$  um und ist nun nach innen gerichtet, deswegen treten zu beiden Seiten von X nach außen gerichtete Ausgleichsströme auf. An den Orten Y und Z erfolgt eine Depolarisation und somit liegt eine weitere Ausbreitung des AI von Y und Z aus vor (Abb. 3.18a, b).



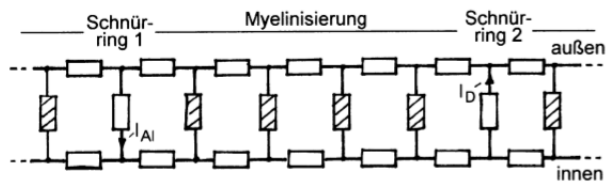
**Abb. 3.18.** Mechanismus der Ausbreitung eines Aktionsimpulses entlang eines Axons. (a) Durch Reizelektroden wird in der Region X des skizzierten Abschnitts der Zellmembran ein nach außen gerichteter Strom erzeugt, der zur lokalen Depolarisation führt. (b) Nach Erreichen der Schwelle baut sich als Antwort ein AI an X auf. Der nun nach innen gerichtete Stromfluß wirkt links und rechts des Reizortes depolarisierend, womit AIs in den Regionen Y und Z auftreten. (c) Im Falle der Myelinisierung konzentriert sich der Stromfluß am Schnürring, womit er über die Länge eines Isolationsabschnittes hinausgreift und sich die AI-Ausbreitungsgeschwindigkeit  $v$  entsprechend erhöht.

### 3.6 Myelinisierte Fasern

Abb. 3.18c

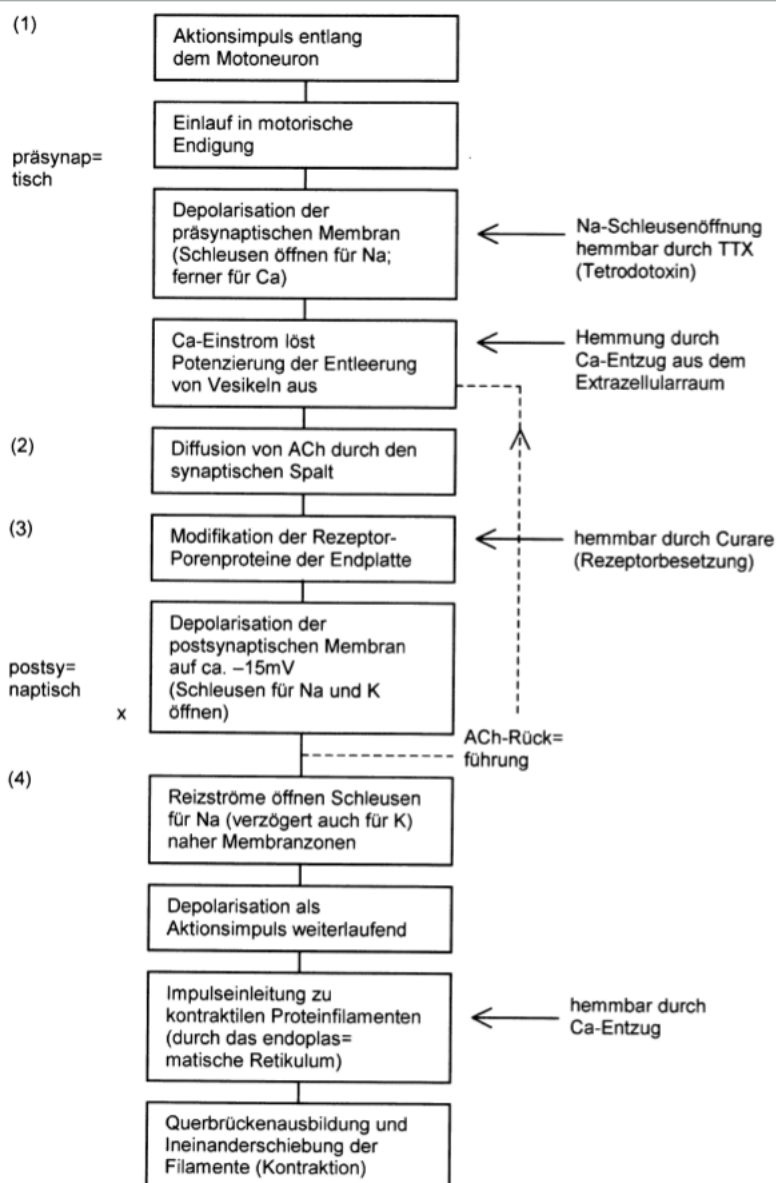
Die Ausbreitungsgeschwindigkeit  $v$  ist umso größer, je weiter die Ausgleichsströme in die Peripherie hinausgreifen und sie steigt mit zunehmenden Faserdurchmesser  $D$  unterproportional an. Für eine rasche Informationsweiterleitung, wäre dicke Fasern wegen ihrer Größe jedoch ungeeignet. Abhilfe schaffen die myelinisierten Fasern, welche bei einem  $D$  von  $10\mu\text{m}$  hohes  $v$  von bis zu  $100\text{ m/s}$  liefern. Der Beschleunigungsmechanismus ergibt sich nun dadurch, dass um die Fasern abschnittsweise flache Glia-Zellen, die eigentlich elektrisch isolierend wirken, gewickelt sind. Pro Umwicklung ergeben sich 2 zusätzliche Membranschichten. Der Ausgleichsstrom kann sich somit im wesentlichen nur an den kurzen nichtisolierten Abschnitten (Schnürringe) schließen. Als Resultat werden millimeterlange Abschnitte sprunghaft überbrückt, wobei die lokale Stromkonzentration zur Erreichung der Schwelle ausreichende Stromdichtewerte garantiert.

Besteht ein AI am Schnürring 1 entsprechend einer nach innen gerichteten Stromstärke  $I_{AI} > 0$ , so ergibt sich am Schnürring 2 ein depolarisierender Strom der Stärke  $I_D < \frac{I_{AI}}{2}$ . Dazwischen fließt durch die Membran nur sehr geringer Strom, da  $G'_M$  und  $C'_M$  um einen Faktor  $2k+1$  reduziert ausfallen (Schraffierung).



**Abb. 3.19.** Ersatzschaltbild (ohne Berücksichtigung der Ruhespannung) zur Modellierung der sprunghaften Impulsweiterleitung durch Myelinisierung. Besteht ein Aktionsimpuls am Schnürring 1 entsprechend einer nach innen gerichteten Stromstärke  $I_{Ai} > 0$ , so ergibt sich am Schnürring 2 ein depolarisierender Strom der Stärke  $I_D < 0,5 I_{Ai}$  ( $I_{Ai}$  fließt ja zur Hälfte nach links). Dazwischen fließt durch die Membran nur sehr geringer Strom, da  $G_M'$  und  $C_M'$  (vergl. Abb. 3.4) um einen Faktor  $2k + 1$  reduziert ausfallen, was durch Schraffierung angedeutet ist.

### 3.7 Kontraktion einer Muskelfaser aufgrund elektrischer Reizung



**Abb. 3.21**

1. präsynaptischer Impuls führt zum Einstromen von  $\text{Ca}^{2+}$  zur Aktivierung von Vesikeln. Sie enthalten Transmittermoleküle die in den synaptischen Spalt wandern. Abbildung 3.22

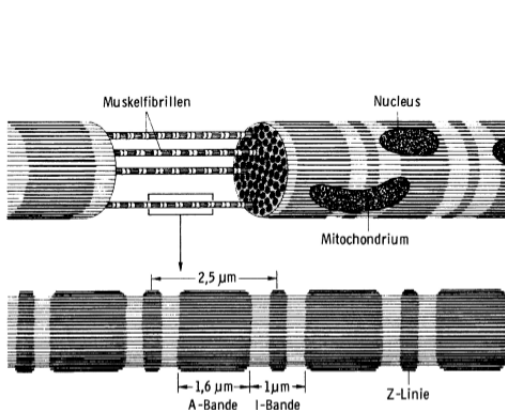
2. Andockung der Transmitter durch KLK an die Rezeptoren. Somit öffnen sich nun die Poren und bewirken ein Einstromen von  $Na^+$  und ein Ausströmen von  $K^+$ . Abbildung 3.23
3. Die Folge der Ionenströme ist ein EPSP, wobei die Ausgleichsströme zu AIs an den Muskelfasern führen.
4. Impulse laufen zu den Fasern und die entstehende Kontraktion bewirkt eine Verkürzung der Muskelfasern.

### 3.8 Unterschiede Aktionsimpuls - EPSP

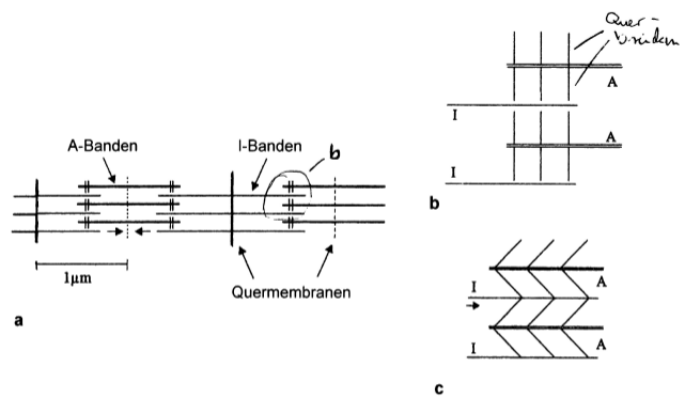
exzitatorische postsynaptische Potentialdifferenzänderung EPSP: Abbildung 3.25

- hier freigegebene Poren öffnen für  $K^+$  und  $Na^+$  gleichzeitig
- die Membran wird auf -15mV depolarisiert, ein Wert der in etwa dem Mittelwert von  $U_K$  und  $U_{Na}$  entspricht.
- EPSP-Ausgleichsströme sind in der Lage in einem Abstand von der Synapse AI zu generieren

### 3.9 Beschreibung & Steuerung Muskelkontraktionsmechanismus



**Abb. 3.27.** Innerer Aufbau einer Muskelfaser (Dicke 10 bis 100 µm). Das untere Detailbild zeigt die Struktur einer Fibrille (Dicke einige µm).



**Abb. 3.28.** Schematische Darstellung des Kontraktionsmechanismus. (a) A-Banden mit Querbrücken bei minimal eingezogenen I-Banden. (b) Ohne Erregung Querbrücken in 90°-Lage. (c) Bei Erregung Querbrücken etwa in 45°-Lage.

**innerer Aufbau quergestreifter Muskulatur**, Abbildung 3.27.: besteht aus Fibrillen, die aus A-Banden und I-Banden (bzw. Bändern) bestehen. Die I-Banden lassen sich teleskopartig in die A-Banden hineinschieben, was eine Faserverkürzung ergibt. Die maximale Faserverkürzung beträgt etwa ein Drittel der Ausgangslänge. Im erschlafften Zustand hat der Muskel nur einen geringen, im angespannten einen sehr großen Dehnungswiderstand.

**Kontraktion**, Abbildung 3.28.: Die von den Synapsen generierten AI breiten sich entlang der Muskelmembran mit  $1 \frac{m}{s}$  aus und von der Depolarisation erfasste Regionen kommen am Ende des AI zu Kontraktion. Bei einer hohen Frequenz der Impulse (ab 50Hz) zeigt sich ein statisches Aufrechterhalten des Kontraktionszustandes.

#### Dosierung von Kontraktionen und Kraftentfaltung:

- Aktivierung unterschiedlicher Anteile der dem Muskel angehörigen Faser
- Aktivierung unterschiedlich vieler Synapsen auf einer Faser (bei cm großen Abständen)
- Variation der AI-Impulsfolge-Frequenz und der Impulsfolge-Dauer und somit der Geschwindigkeit und des Ausmaßes des I-Bandeinzugs.



### 3.10 Exzitatorische Synapse

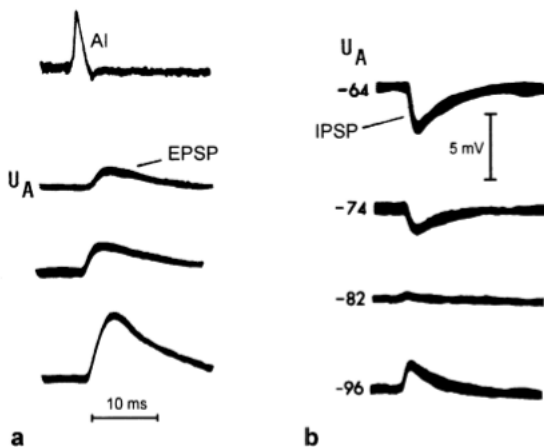
= erregend wirkende Synapsen

Die grundlegende Funktion entspricht jener der neuromuskulären Synapsen. Dort werden an die 200 Vesikeln<sup>13</sup> ausgeschüttet. Damit wird die Membranspannung  $u$  gemäß dem Zahlenwertbeispiel in Abb. 3.24. auf die durch den Mittelwert von  $U_K = -100mV$  und  $U_{Na} = 65mV$  festgelegte Zielspannung  $U_{Ziel}$  von etwa 15mV angehoben.

Das EPSP baut sich etwa 1ms nach dem präsynaptischen Aktionsimpuls auf und erreicht seine Amplitude  $\Delta u$  nach einigen ms. Der Wert von  $\Delta u$  steigt mit steigender Kontaktfläche  $A$  an und hat im gezeigten Fall eine Größenordnung von nur etwa 5mV. Die lokale Membranspannung erreicht einen Absolutwert von

$$u = U_A + \Delta u < U_{Ziel} \approx -15mV$$

Dabei ist  $U_A$  jene lokale Ausgangsspannung, die zum Zeitpunkt des Beginnenden EPSP an der postsynaptischen Membranregion herrscht. Je nach dem zeitlich/räumlichen Zusammenwirken aller übrigen Synapsen kann  $U_A$  dabei von der Membranruhespannung  $U$  (z.B. -70mV) deutlich abweichen. Jedenfalls aber hat die betrachtete Synapse depolarisierende Wirkung in Richtung  $U_{Ziel}$  (Abb. 3.32 a.).



**Abb. 3.32.** Auf einen präsynaptischen Aktionsimpuls (AI) folgende postsynaptische Veränderungen der Membranspannung  $u$  gegenüber der Ausgangsspannung  $U_A$ . (a) Zunehmend starke EPSPs mit zunehmender Kontaktfläche  $A$  (ganz oben der auslösende ca. 100 mV starke präsynaptische Aktionsimpuls). (b) IPSPs für unterschiedliches  $U_A$ .

### 3.11 Inhibitorische Synapsen

= hemmend wirkende Synapsen

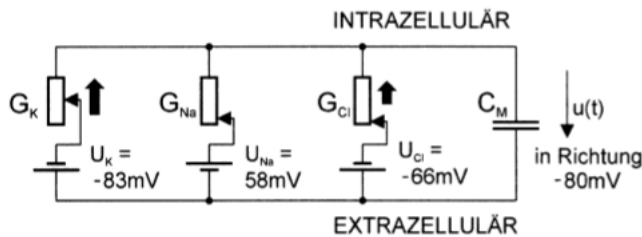
Die entsprechenden Transmitterstoffe bewirken, daß sich postsynaptisch Poren öffnen, welche für  $K^+$ , geringfügig aber auch für  $Cl^-$  durchlässig sind. Somit kommt es zu einem K-Ausstrom, der von einem sehr begrenzten  $Cl^-$ -Einstrom begleitet ist. Es ergibt sich eine Zielspannung  $U_{Ziel}$  von etwa -80 mV nahe  $U_K = -83 mV$ . Die geringe positive Abweichung erklärt sich mit dem schwachen Mitwirken von  $U_{Cl} = -66 mV$ .

Das Obige bedeutet, daß die Synapse für den meist vorliegenden Fall  $U_A > U_{Ziel}$  ein hyperpolarisierendes IPSP (inhibitorische postsynaptische Potentialdifferenzänderung)  $\Delta u > 0$  erzeugen wird (Abb. 3.32 b.). Die lokale Membranspannung  $u$  drängt aber generell in Richtung  $U_{Ziel}$  entsprechend

<sup>13</sup>intrazelluläre Bläschen zur Ausschüttung von Neurotransmittern

$$u = U_A + \Delta u \rightarrow U_{Ziel} \approx -80mV.$$

Daraus folgt, daß die Synapse für  $U_A = U_{Ziel}$  wirkungslos ist (Fall 3 gemäß Abb. 3.32b.) und daß sie für  $U_A < U_{Ziel}$  sogar depolarisierende Wirkung zeigt (Fall 4).



**Abb. 3.33.** Ersatzschaltbild zur Erklärung der lokal auftretenden Spannungsänderung der postsynaptischen Membran einer inhibitorischen Synapse. Als Trend ergibt sich eine Hyperpolarisation mit einer Zielspannung von etwa  $-80\text{ mV}$ . (Vergl. den Text.)

### 3.12 Durch das Gift Tetrodotoxin (TTX) aus dem Kugelfisch werden selektive spannungsgesteuerte Natriumkanäle blockiert. Verändert sich hierdurch das Membranruhepotential?

Tetrodotoxin blockiert spannungsaktivierte Natriumkanäle, die auch in Neuronen vorkommen. Dadurch können keine Aktionspotentiale mehr ausgelöst werden, wodurch die Nerven- und Muskel-erregung behindert oder unterbunden wird. Die Folge sind motorische und sensible Lähmungen. Tetrodotoxin zählt zu den stärksten Nicht-Protein-Giften und wird hinsichtlich seiner Toxizität nur von wenigen anderen Giften wie beispielsweise Maitotoxin übertroffen. Die tödliche Dosis von Tetrodotoxin beträgt etwa 10 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht.<sup>14</sup>

Eine Veränderung des Membranruhepotentials tritt deswegen auf, weil sich der Leitwert von  $Na$  auf 0 ändert. TTX verstopft die  $Na^+$ -durchlässige Pore, indem es fest an eine spezifische Stelle an der Außenseite des Kanals bindet.

### 3.13 Was bewirkt Alpha-Latrotoxin, das Gift der Schwarzen Witwe?

Alpha-Latrotoxin ist ein Nervengift und Hauptbestandteil des von Spinnen der Gattung Latrodectus ("Schwarze Witwe") produzierten Giftgemischs.

Alpha-Latrotoxin wirkt, indem es in der präsynaptischen Nervenzelle zusätzliche Calcium-Kanäle an dem Rezeptor Neurexin schafft. Durch den  $Ca$ -Einstrom in die Zelle wird ein andauerndes Signal erzeugt, es werden also fortwährend Aktionspotentiale ausgelöst, was zu Krämpfen und Schmerzen führt. Wenn der Transmittervorrat erschöpft ist können keine echten Reizinformationen mehr weitergeleitet werden. Konsequenz dessen sind Lähmungserscheinungen. Der Tod tritt ein, wenn durch diese Lähmungen das Atemzentrum betroffen ist.

### 3.14 Wie kommt es zur Refraktärphase nach einem Aktionsimpuls?

$K$ -Poren sind während des AI über langen Zeitraum geöffnet. Durch den entsprechenden Ausstrom des  $K^+$  schließen sich an den eigentlichen AI sogenannte Nachpotentiale an, während denen die Membran nach dem AI refraktär ist, d.h. nur sehr begrenzt neu reizbar.

<sup>14</sup>aus wikipedia

### 3.15 Superpositionsgesetz, Feuerregel

Das Grundprinzip der Informationsverarbeitung liegt darin, dass die durch Befeuerung mit AIs an den postsynaptischen Membranen ausgelösten PSPs (EPSPs und IPSPs) Ausgleichsströme summarisch wirksam werden. Am Axonhügel (AH) kommt es zu einem Stromfluss, der umso stärker ausfällt, je größer die Kontaktfläche A (in weiterer Folge  $\lambda_k$  als angepasste Raumkonstante) ist und je kleiner die Entfernung a zwischen den Synapsen und dem AH ausfällt.

$$\lambda u_{AH,k} = \lambda u_k \cdot e^{\frac{-a_k}{\lambda_k}}$$

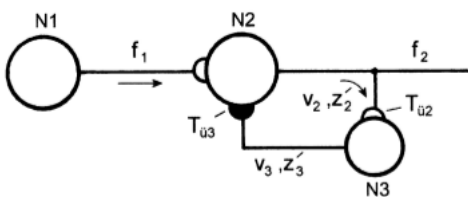
Eine große Anzahl von EPSPs, bei einer geringen Gegenwirkung von IPSPs, müssen zusammenwirken, damit die Schwelle  $U_{S,AH}$  erreicht wird und zu einer AI Auslösung am AH führt. Es kommt zu einer zeitlichen und räumlichen Integration über alle N PSPs.

Bezüglich des Zusammenwirkens der Synapsen gilt das Superpositionsprinzip. Als Feuerregel ergibt sich damit, dass ein AI zu jenem Zeitpunkt t ausgelöst wird, an dem die AH-Spannung

$$u_{AH} = U_{A,AH} + \Delta u_{AH} = U_{A,AH} + \sum_N \Delta u_k \cdot e^{\frac{-a_k}{\lambda_k}} > U_{S,AH}$$

gilt. Weiters gilt eine Verzögerung der Impulse am AH von 1ms.

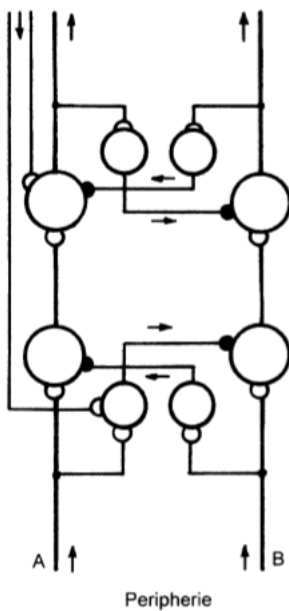
### 3.16 mögliche Verschaltung von 3 Neuronen bei der sich zeitlich Kontrastierung ergibt.



**Abb. 3.36.** Serienschaltung zweier exzitatorischer Neuronen N1 und N2 (bei stark schematisierter Darstellung). Mitwirken eines über eine Kollaterale erregten, gegenkoppelnden Zwischenneurons N3 liefert zeitliche Kontrastierung (s. Text).

Über N3 wird auf N2 rückgekoppelt, was einer Gegenkopplung entspricht. Der Sinn dieser Schaltung ist, dass der Einsatz von neuen Informationen, Ereignissen oder Störungen voll registriert wird. Die bereits registrierten und eventuell schon verarbeiteten und durch Gegenmaßnahmen beantworteten Ereignisse hingegen werden nachrangig behandelt. Das zentrale Nervensystem belastende Datenmengen werden somit eingeschränkt.

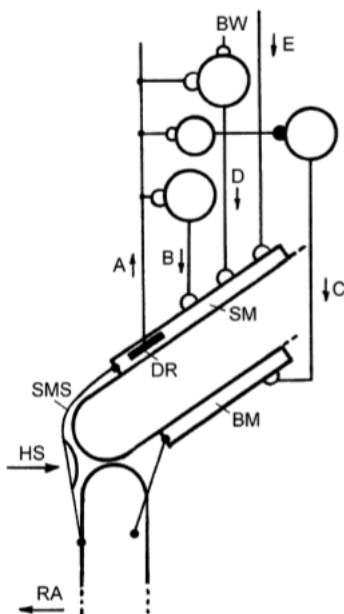
### 3.17 mögliche Verschaltung von 3 Neuronen bei der sich räumliche Kontrastierung ergibt.



**Abb. 3.37.** Räumliche Kontrastierung am Beispiel zweier paralleler, durch hemmende Zwischenneurone verkoppelter Bahnen von Rezeptoren A und B in Richtung Gehirn. Zusätzlich sind für A erregend bzw. für B hemmend wirkende Bahnen vom Gehirn angedeutet (s. Text).

Skizziert sind 2 zueinander parallel Bahnen, welche die Informationen zweier peripherer Rezeptoren A und B über jeweils 2 Umschaltstellen an das Gehirn führen. An beiden Stellen wirken inhibitorische Zwischenneurone in die jeweils andere Bahn, woraus ein Verhalten gegenseitiger Rivalität resultiert.

### 3.18 Reflexschleife(Kniereflex): was passiert auf neuronaler Ebene?



**Abb. 3.38.** Reflexschleifen am Beispiel des Kniesehnenreflexes. Ein Hammer Schlag HS auf die mit der Kniescheibe verwachsene Sehne SMS des Streckmuskels SM führt zur Aktivierung von Dehnungsrezeptoren DR. Die ausgelösten Als erregen über die Bahn A im Rückenmark Motoneurone, welche über B zur Kontraktion von SM-Fasern führen. Als Reflexantwort RA schnellst das Unterbein vor. Über Zwischenneurone wird die den Beugemuskel BM versorgende Bahn C dabei gehemmt. Zusätzlich angedeutet ist die Möglichkeit der Schleifenschließung im Gehirn über die Bahn D. Sie ist beeinflussbar über das Bewußtsein BW, das auch eine unmittelbare, willentliche Aktivierung des Streckmuskels über E in Gang setzen kann.

### 3.19 Was sind Alphawellen im EEG?

Als Alpha-Welle wird ein Signal im Frequenzbereich zwischen 8 und 13 Hz bezeichnet. Ein verstärkter Anteil von Alpha-Wellen wird mit leichter Entspannung bzw. entspannter Wachheit, bei geschlossenen Augen, assoziiert. Alpha-Wellen werden als emergente Eigenschaft betrachtet. Alpha-Wellen treten hauptsächlich bei geschlossenen Augen auf und werden mit dem Öffnen der Augen durch Beta-Wellen ersetzt. Den gleichen Effekt erreicht man bei geschlossenen Augen, wenn man z. B. eine einfache Rechenaufgabe im Kopf zu lösen beginnt.<sup>15</sup>

Man kann annehmen, dass quasistationäre Signale generell durch periodische Ausgleichsströme generiert werden, welche von äußerst vielen, von AIs annähernd synchron durchlaufenden Neuroenscharen herrühren.

---

<sup>15</sup>aus wikipedia

## 4 Elektromagnetische biologische Wechselwirkungen

### 4.1 Thermische Effekte elektrischer Fremdfelder? Verlauf der Übertemperatur + Beschreibung?

Aufgrund der für biologische Medien typischen elektrolytischen Leitfähigkeit  $\gamma$  ist ein im Medium wirkendes Feld  $E$  mit einem Strömungsfeld der Stromdichte

$$S = \gamma \cdot E$$

verknüpft. Nach dem Energiesatz ergibt sich im Medium dabei eine Leistungsdichte

$$p = E \cdot S = \gamma \cdot E^2.$$

Man kann mit der Übertemperatur  $\theta$  zur folgenden Energiebilanz übergehen:

$$p \cdot V \cdot dt = m \cdot c \cdot d\theta + A \cdot a \cdot \theta \cdot dt$$

$p$  ... Leistungsdichte

$V$  ... Volumen

$m$  ... Masse

$c$  ... spezifische Wärme

$A$  ... Oberfläche der Wärmeabstrahlung

$a$  ... Systemkenngröße

Die zugeführte Energie wird zu einem Teil in Wärme gespeichert und zu einem Teil kommt es über die Oberfläche  $A$  zu einer von der Systemgröße  $a$  abhängigen Wärmeabstrahlung. Bei beispielsweise Blutgefäßen kann man  $A$  als Kontaktfläche annehmen, die vom Volumen  $V$  durchsetzt sind.  $a$  kann als Maß für die Geschwindigkeit des Blutes interpretiert werden. Die Übertemperatur weist nach Lösung der Differentialgleichung die Form:

$$\Theta(t) = \frac{p \cdot V}{A \cdot a} \cdot (1 - e^{-\frac{t}{T}})$$

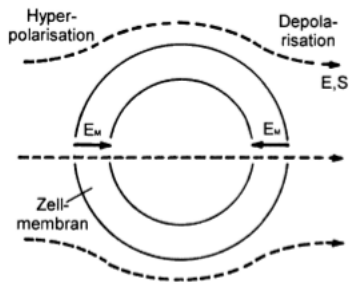
Hohe Energiezufuhr kann zu einem Kollaps führen. Medizinisch relevante Werte der Übertemperatur  $\Theta$  beginnen ab 1K. Ein Wert von 5K (42 Grad Körper-Kerntemperatur) wird als letal angenommen.

### 4.2 Stromfluss durch den Körper

Ein Stromfluss durch den Körper ist dadurch gekennzeichnet, dass eine Abfolge von Gewebeschichten mit unterschiedlichem  $\gamma$  durchflossen werden muss. Daher kommt es bei in Serie liegenden Schichten, z.B. Haut/Muskeln/Fettgewebe zu stetigen Änderungen von  $S$  zu sprunghaftigen Veränderungen bei  $E$  und somit auch von  $p$ .

Nach längerer Einwirkzeit des Stromes senkt sich die Gesamtspannung  $U$ . Das bedeutet, dass die Zellmembrane zunehmend abgebaut werden. Ursachen sind z.B. lokale Überhitzung, Gerinnung des Gewebes, ...

## Feldverhältnisse der Zellmembran

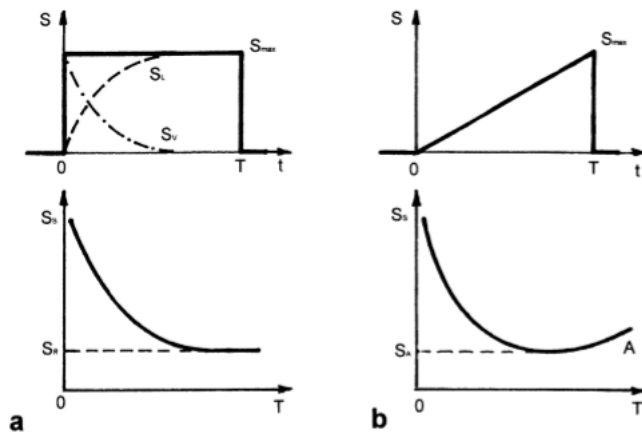


**Abb. 4.2.** Schematische Darstellung der Feldverhältnisse einer von extrazellulärer Flüssigkeit umgebenen Zelle bei Einwirken eines Fremdfeldes. Im linken Bereich kommt es zu einer Verstärkung der Membranfeldstärke  $E_M$  im Sinne einer Hyperpolarisation, rechts zu einer Verminderung entsprechend einer Depolarisation.

An den Membranen wirkt eine Ruhespannung von  $U_M$  70mV. Ein Einwirken des Feldes führt in diesem Falle zu einer Depolarisation auf der rechten Seite der Zelle (sinkende  $E_M$ ) und links steigt die Feldstärke an, was sich ab der doppelten Ruhefeldstärke  $E_{M0} = \frac{U}{d_M}$  darin äußert dass lokale Durchbrüche auftreten, deren Wahrscheinlichkeiten kontinuierlich zunehmen. In Folge kommt es zu erhöhter Stromdichte und somit zu steigendem Energieumsatz im Zellinnern.

### 4.3 Neuronale Effekte beim E-Feld, Schwellenwert-Verlauf beim Anlegen einer Stromrampe

Der eingeprägte Strom bewirkt eine Depolarisation im Sinne einer sinkenden  $E_M$ . Sobald die Depolarisation eine Größenordnung von 30mV erreicht hat wird eine Aktionsimpuls ausgelöst. Der Schwellenwert  $S_S$  der dazu notwendigen Stromdichte hängt von vielen Parametern ab. Wesentlich sind dabei die geometrischen Verhältnisse. So wird  $S_S$  für eine Querdurchströmung der Faser erhöht ausfallen, da die Depolarisation auf eine Seite des Faserumfangs beschränkt ist. Ein weiterer wichtiger Parameter ist der Zeitverlauf  $S(t)$ :



**Abb. 4.3.** Schwellwert  $S_s$  der Stromdichte zur Auslösung eines Aktionsimpulses für den Fall von Stromimpulsen der Amplitude  $S_{max}$  und Dauer  $T$ . (a) Rechtecksimpuls (mit Aufspaltung von  $S$  in seine Komponenten; s. Text).  $S_R$  Rheobase. (b) Rampenartiger Impuls.  $S_A$  Minimum des Schwellwertes, ab dem das Phänomen der Akkomodation (A) auftritt.

**Rechteckimpuls:** Kurze Impulse sind durch eine hohe Schwelle gekennzeichnet. Die Ursache ist, dass sich die Membran durchfließende Strom entsprechend

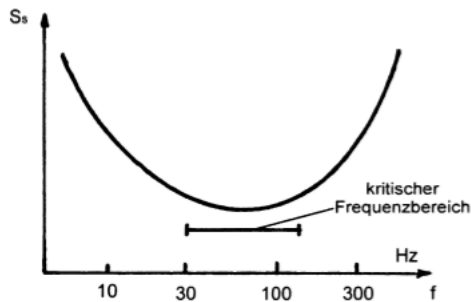
$$S(t) = S_L(t) + \frac{dD}{dt} = S_L(t) + S_V(t)$$

aus einem exponentiell ansteigendem Leistungsstrom der Dichte  $S_L$  und einem exponentiellen Verschleierungsstrom  $S_V$  (mit  $D$  als Flussdichte) zusammensetzt. Die AI-Auslösung erfolgt, wenn  $S_L \cdot \frac{d}{\gamma} \approx 30mV$  ergeben. Nach der Zeit  $T$  erbringt seine weitere Erhöhung wegen  $S_V \rightarrow 0$  keine

weitere Reduktion von  $S_S$ , wobei der Minimalwert als Rheophase  $S_R$  bezeichnet wird.

**Rampenartiger Impuls:** erbringt bei geringer Dauer  $T$  ähnlichen Schwellenwertverlauf. Hier durchläuft  $S_S$  aber ein Minimum  $S_A$ , ab dem es zu einem Wiederanstieg kommt. Die Akkomodation<sup>16</sup> erklärt sich damit, dass die lebende Zelle versucht, die Störung der Membranspannung durch aktive Regelmechanismen auszugleichen. Es bedarf somit einer hohen Rampenspannung  $\frac{S_{m,ax}}{T}$  um diese zu überlisten. Dieser Mechanismus erlaubt es allerdings, ohne Schmerzauslösung hohe Ströme durch den Organismus zu schicken.

#### 4.4 Frequenzabhängigkeit des Schwellenwertes

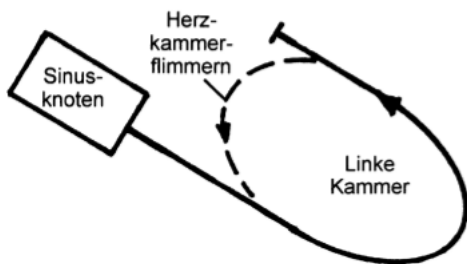


**Abb. 4.4.** Schwellwert  $S_S$  der Stromdichte zur Auslösung eines Aktionsimpulses für den Fall sinusförmigen Stromverlaufes der Frequenz  $f$ . Der resultierende „kritische Frequenzbereich“ entfällt – in bezüglich des Elektrounfalls sehr nachteiliger Weise – in das Gebiet der Netzfrequenz.

Bei einem sinusförmigen Stromverlauf lassen sich 4 Frequenzbereiche unterscheiden:

- Ströme extrem niedriger Frequenz  $f$  sind durch hohes  $S_S$  gekennzeichnet, was sich mit dem Mechanismus der Akkomodation erklärt.
- Der technisch genutzte Bereich um 50 bzw. 60 Hz erweist sich mit minimalem  $S_S$  als besonders wirksamer „kritischer“ Frequenzbereich.
- Mit weiterer Steigerung von  $f$  steigt  $S_S$  deutlich an, da die Dauer einer wirksamen Halbperiode zunehmend in den Bereich der relativen Refraktärzeit und mit 500Hz bereits in jenen der absoluten Refraktärzeit fällt. Die AI-Impulsfolgefrequenz sinkt somit in zunehmendem Maße unter  $f$ , und schließlich entfällt die Zuordenbarkeit zwischen einem AI-Ereignis und der entsprechenden erregenden Halbperiode.
- Im kHz-Bereich machen sich auch Membranüberbrückungen durch Verschiebungsströme bemerkbar, womit neuronale Effekte ab etwa 30 kHz letztlich nicht mehr gegeben sind.

#### 4.5 Herzkammerflimmern



**Abb. 4.5.** Schematische Darstellung zur Deutung des Herzkammerflimmerns als Rückkopplung der Erregung (s. Text).

Physikalisch gesehen kann das Herzkammerflimmern durch den in Abb. 4.5. skizzierten Mechanismus gedeutet werden. Wie zum Entstehen von EKG-Signalen ausgeführt wurde (vergl. Abb.

<sup>16</sup>Anpassung



3.53a.), läßt sich das Reizleitungsgewebe durch eine die linke Herzkammer modellierende, im Gegenurzeigersinn durchlaufene U-förmige Bahn annähern. Im Normalfall geht der Aktionsimpuls vom Sinusknoten aus. Er erfaßt graduell zunehmend die gesamte Bahn, und erst nach globaler Repolarisation generiert der Sinusknoten entsprechend der physiologischen Impulsfolgefrequenz den nächsten Impuls. Im HKF-Fall hingegen liegt eine Störung der räumlich/zeitlichen Depolarisationsmuster vor. Sie ist dadurch gekennzeichnet, daß der Impuls analog zu einer Schwingkreis-Rückkopplung in den Anfangsbereich der Bahn übergeleitet wird. Somit entsteht eine autonom aufrechtbleibende kreisende Erregung, die - entsprechend verkürzter Weglänge - durch stark erhöhte Frequenz gekennzeichnet ist. Die koordinierte Pumpleistung geht damit verloren.

Eine **Beendigung des Herzkammerflimmerns** läßt sich durch Defibrillation erzielen. Dabei wird in den Thorax ein Stromimpuls so hoher Stärke eingeprägt, daß es zur globalen Erregung des Herzens kommt. Abklingen dieser Erregung führt zum global repolarisierten Zustand, und die Erregungsabläufe werden wieder durch den Sinusknoten vorgegeben. Über diesen Mechanismus erklärt sich auch die weiter oben erwähnte Möglichkeit des reversiblen Herzstillstandes.

#### 4.6 Wirkung nichtionisierender Strahlung

Mit zunehmend hohem  $f$  erfolgt die Charakterisierung der Strahlung durch die Quantenenergie  $W = h \cdot f$  in der Einheit 1 eV. Als abgrenzendes Kriterium wird davon ausgegangen, ob die Strahlung in der Lage ist aus einem Wassermolekül ein Elektron zu entfernen und es somit zu ionisieren.

Dabei kann man folgende Wirkungsmechanismen unterscheiden:

- **thermische Energie:** hier kommt es in bestimmten Bereichen von  $\lambda_0$  zur Energieabsorption und somit zu weitgehend unspezifischer Folgewirkung kommt
- **photochemischen Effekte:** die temperaturabhängig auftreten und vor allem durch spezifische streng definierte Veränderungen molekularer Strukturen gekennzeichnet sind.

#### 4.7 Zusammenhang zw. Ionisierungsenergie und Wirkung

Abgrenzung, ob Strahlung ionisierend ist: kann sie ein Elektron aus einem Wassermolekül entfernen? Ionisierungsenergie  $W_i$ , der im speziellen Fall des Wassers der Wert 12,56 eV zukommt. Die entsprechende Beschleunigungsspannung  $U_i = 12,56 \text{ V}$  wird als Ionisierungsspannung bezeichnet.

$$W > W_i = e \cdot U_i = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ As} \cdot 12,56 \text{ V} \approx 2 \cdot 10^{-18} \text{ W s}$$

#### 4.8 Unterschiede von Thermischen und Photochemischen Effekten? (Mikrowellen)

**thermische Effekte:** sind damit verbunden, dass die Strahlung beim Durchgang durch die biologische Materie an Intensität verliert, die Materie hingegen Energie aufnimmt. Die lokale Verteilung hängt von der Eindringtiefe  $\Xi$ , die ihrerseits mit der Wellenlänge  $\lambda_0$  variiert, ab. Von spezieller Bedeutung sind die Dispersionen, die hier mit Resonanzeffekten einhergehen. Folgende Teilbereiche des Lichtes treten auf:

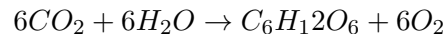
- *Infrarote Strahlung IR:* Wärmestrahlung und erfasst den gesamten mm-Bereich. Hier ist ein verschwindend kleines  $\Xi$  typisch. Die Absorption nimmt mit fallendem  $\lambda_0$  ab. Im langwelligen Bereich tritt die Energieaufnahme in der Haut auf und mit Annäherung an den sichtbaren Spektralbereich erfolgt sie auch im darunterliegenden Gewebe.
- *Sichtbares Licht:* hier zeigt natürlicherweise das Auge in einem sehr engen Bereich maximale Eindringtiefe, womit sogar die Netzhaut thermisch geschädigt werden kann. Das Auge ist generell durch hohe thermische Empfindlichkeit gekennzeichnet, denn hier ist der thermische Abtransport durch das Blut nicht gegeben.

- *Ultravioletter Bereich UV*: Unterteilung in UV-A, UV-B und UV-C durch das spezifische Absorptionsmaxima. Bei einer Wellenlänge von 260nm ist sie in der Lage DNA-Stränge zu beschädigen, was jedoch nur bedingt thermischer Natur ist. Diese zellzerstörende Wirkung wird z.B. bei der Sterilisation von Lebensmittel oder auch von Wasser genutzt.

photochemische Effekte: Während sich der thermische Effekt auf Moleküle als destruktiver Mechanismus äußert, sind photochemische Effekte dadurch gekennzeichnet, dass ein molekularer Ordnungszustand Z1 in einen anderen Ordnungszustand Z2 übergeführt wird. (vgl. Wirkung von Enzymen)

#### Beispiele:

- die *Umwandlung des Pro-Vitamins D2* in das Vitamin D2 (geringfügige Umwandlung innerhalb des Moleküls)
- *Entstehung von Hautkrebs*, aufgrund der Dimerenbildung (Abbildung 4.26). Es handelt sich hierbei um eine innerhalb der DNA auftretende Umwandlung. Gekennzeichnet ist sie dadurch, dass zwei benachbarte Positionen die komplementären Basenbindungen verloren gehen. Dieser Effekt kann bei geringer Dosierleistung enzymatisch repariert werden.
- *Photosynthese*: Unter Einwirken von Strahlenquanten des Sonnenlichtes mit  $\lambda_0$  erfolgt die Umwandlung von Kohlendioxid und Wasser (Z1) in Traubenzucker und Sauerstoff (Z2):



## 4.9 Ionisierende Strahlungen? Genetische und nichtgenetische Effekte? Treffertheorie?

Die ionisierende Strahlung wird in Bereich der Röntgenstrahlung (entsteht durch den Aufprall von Elektronen auf Materie) und Gammastrahlung (entsteht durch den Zerfall von radioaktiven Stoffen) ausgemacht.

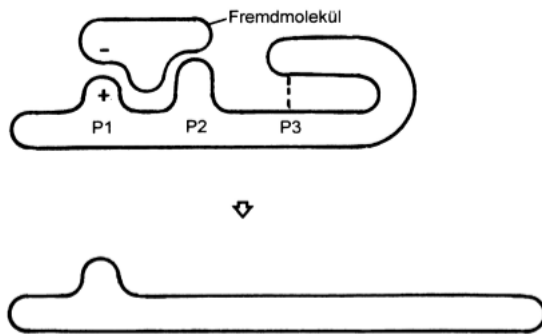
Beim Treffer eines Strahlenquants kann z.B. beim Kohlenstoffatom ein Kohlenstoffatom  $C^+$  oder ein freies Elektron  $e^-$  ergeben.  $W_i$  kennzeichnet die notwendige Strahlungsenergie für eine bestimmte Trefferart. Bei einem DNA-Strang liegt die für einen Einfachbruch bei 30eV und für einen Zweifachbruch bei 300eV.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Treffer wird in der Treffertheorie (Abbildung 4.29) beschrieben.  $n$  ist die Gesamtanzahl der beobachteten Individuen und  $n_0$  die Anzahl der veränderlichen.  $D$  ist hierbei die Strahlungsdosis die als pro Masse absorbierte Energie definiert ist.

**Nichtgenetische Effekte:** werden jene bezeichnet, bei denen Veränderungen von Proteinen nicht über den Weg der DNA-Veränderung sondern auf unmittelbare Weise zustande kommt.

*Effekt direkter Art* liegt vor, wenn der Treffer direkt am Biomolekül auftritt. Von *Effekt indirekter Art* wird gesprochen, wenn der Treffer auf einem Wassermolekül zustandekommt:  $H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$ . Das positiv geladene Wasserion kann weiter zerfallen. Es können freie Radikale  $H_2O \rightarrow H_2O^+ + H$  entstehen. Diese sind nicht geladen, aber chemisch ungesättigt und in der Lage andere Strukturen zu beschädigen. Beschädigungen an Proteinen können folgender Natur sein:

- Ionisierung ungeladener Positionen
- Neutralisierung geladener Positionen
- Erzeugung von Positionen mit Radikalcharakter
- Abtrennung von Molekülfragmenten
- Anlagerung von Molekülfragmenten

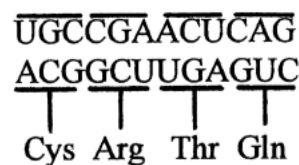


**Abb. 4.30.** Schematische Darstellung zur strahleninduzierten Veränderung von Proteinen. Beispielsweise kann die => KL-Komplementarität einer funktionellen Region zu einem Fremd-molekül durch Neutralisierung der Position P1 und/oder Abtrennung der Position P2 gestört werden. Die U-förmige Sekundärstruktur kann durch Sprengung einer => Disulfidbrücke im Bereich P3 verloren gehen.

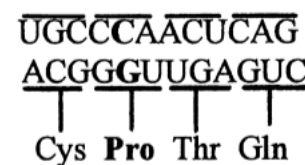
**genetische Effekte:** diese werden strahlungsbedingte Veränderungen von Nucleinsäuren zugeordnet. Hier wird auch wieder in Typen direkter und durch Wassermoleküle verursachte indirekter Art unterschieden.

- Abtrennung von Basen
- molekulare Anlagerungen (von Wasser und anderen Strukturen)
- Strangbrüche (einfache und doppelte)

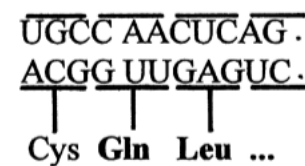
Die Auswirkung DNA-Veränderungen ist gravierender, da genetische Effekte die Proteinsynthese fortlaufend im Sinne von Mutationen beeinflussen können. DNA-Defekt in einer falschen Position der mRNA (Abbildung 4.32b), ist der Verlust einer DNA-Position (Abbildung 4.32c) am Anfang gegeben, wird das gesamte Proteinpositionen betroffen. Reparaturmechanismen sind dadurch gegeben, dass durch den Komplementärstrang die Information doppelt vorhanden ist. Ein Strangbruch ist komplizierter und ein Doppelstrangbruch ist kaum mehr zu reparieren. Erfolgt die Abgabe einer Strahlungsdosis sehr rasch, kommt der Reparaturprozess nicht mehr voll zum Tragen.



a

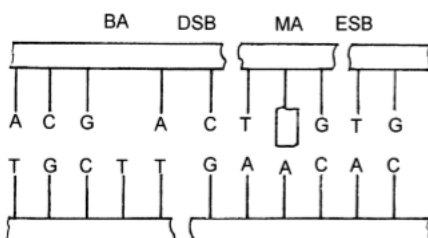


b



c

**Abb. 4.32.** Prinzipielle Möglichkeiten der Auswirkung einer DNA-Schädigung. (a) Intakte Positionsfolge von m-RNA (oben), t-RNA (Mitte) und somit auch der synthetisierten Aminosäurefolge (unten). (b) Falsch besetzte RNA-Position mit Auswirkung auch auf die Proteinposition. (c) Fehlende RNA-Position mit Auswirkung auf alle weiteren Proteinpositionen.



**Abb. 4.31.** Schematische Darstellung zur strahleninduzierten Veränderung von DNA-Abschnitten (BA Basen-Abtrennung, MA molekulare Anlagerung, ESB Einfachstrangbruch, DSB Doppelstrangbruch).