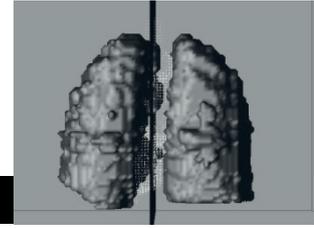




O



Einleitung – Zur Notwendigkeit physikalischer Modelle

Es gilt seit jeher als ein Grundbedürfnis der Physik, Phänomene der Natur – seien sie nun winzig klein oder riesengroß – anhand von geeigneten Modellen zu erfassen und daraus allgemeingültige Gesetzmäßigkeiten abzuleiten. Diese Vorgangsweise war in Ansätzen bereits in der Antike bekannt und diente in der Neuzeit unter anderem zur Formulierung zahlreicher fundamentaler Gleichungen zu physikalischen Phänomenen, welche uns im täglichen Leben begegnen. Isaac Newton etwa formulierte seine Hypothesen zu Schwerkraft und Gravitation zunächst mit Hilfe von Gedankenmodellen, die teilweise erst wesentlich später ihre experimentelle Bestätigung fanden. James Clark Maxwell schuf ein auf den Erkenntnissen von Michael Faraday basierendes Modell zu den elektromagnetischen Wellen einschließlich des Lichtes, welches selbst wiederum als Grundlage für einen ganzen Teilbereich der Experimentalphysik diente. Die ideellen Modelle Albert Einsteins zu den beiden Relativitätstheorien werden bis heute als physikalische Meisterleistungen angesehen, die in den vergangenen Jahrzehnten gleichermaßen Befürworter wie Kritiker auf den Plan gerufen haben, jedoch zum Zeitpunkt ihrer Formulierung dem Stand der Experimentaltechnik weit voraus waren.

Die Bedeutung des Gedankenmodells hat sich in der physikalischen Wissenschaft insofern manifestiert, als man in modernen Zeiten eine klare Trennung zwischen theoretischer Physik auf der einen Seite und Experimentalphysik auf der anderen vollzogen hat. Hauptaufgabe der theoretischen Physik ist es damals wie heute, Naturphänomene einer formellen Beschreibung zu unterziehen, wofür ein System von Mo-

dellen und bereits bestehenden Gesetzmäßigkeiten zur Verwendung gelangt. Bei der Modellformulierung bedient sich der theoretische Physiker zahlreicher Grundlagen aus Mathematik und Logik. Ziel des Modellsystems ist es letztlich, das darin beschriebene natürliche Phänomen (= Realsystem) simulieren zu können und – mehr noch –

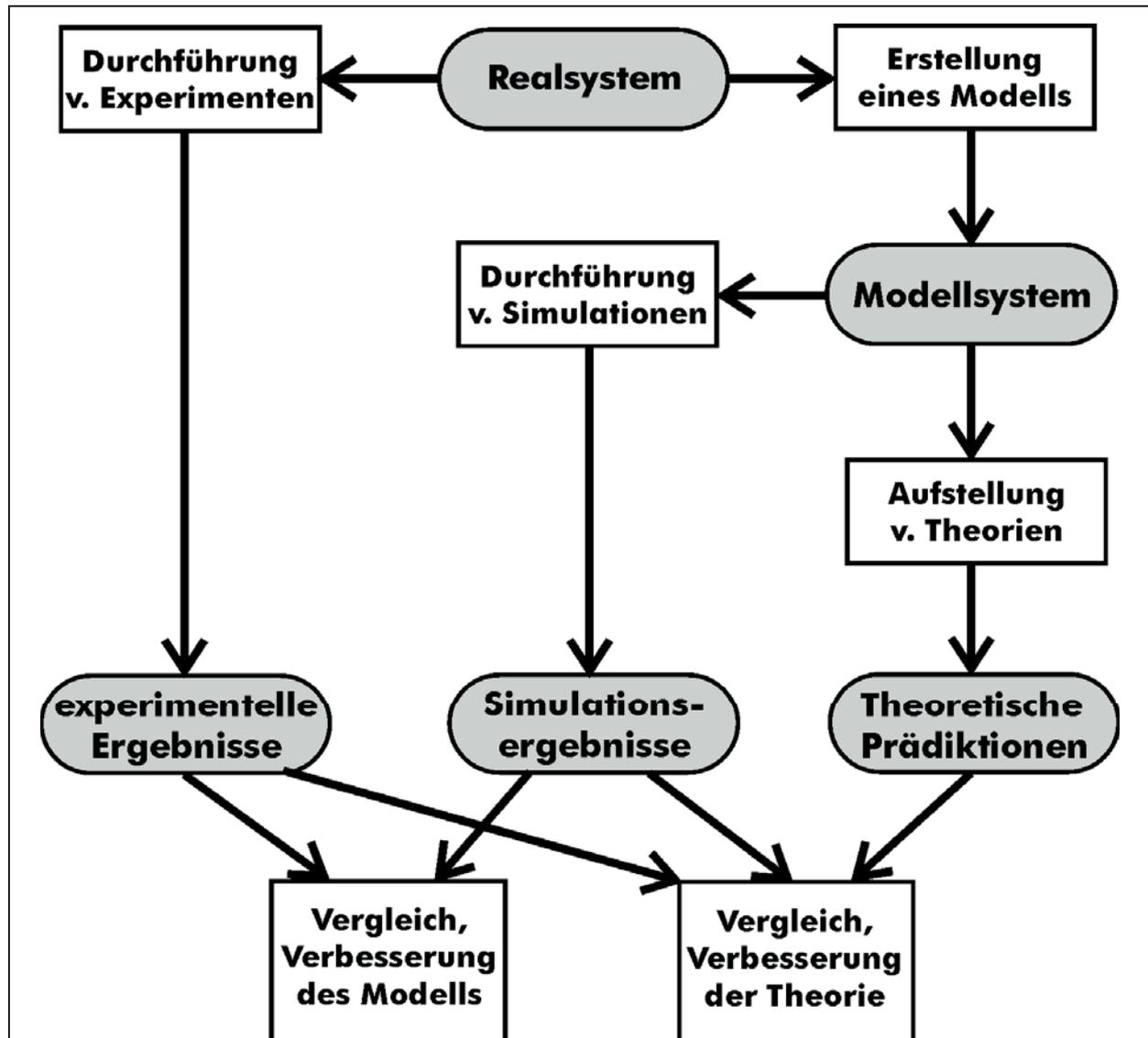


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Illustration des Zusammenhangs zwischen Real- und Modellsystem sowie jener essentiellen Arbeitsschritte, welche in der theoretischen Physik zur Anwendung gelangen. Wichtig erscheint hier insbesondere die Validierung der theoretischen Daten mit Hilfe von experimentellen Ergebnissen, wodurch eine Schnittstelle zwischen theoretischer und experimenteller Physik entsteht (Balzer, 1982).

0

dessen Verhalten unter bestimmten Rahmenbedingungen vorherzusagen (**Abb. 1**). Dazu ist die experimentelle Prüfung der Modellhypothesen einerseits und der Prädiktionen andererseits unumgänglich. Wenn sich hier Abweichungen zwischen experimentellen und simulierten Resultaten ergeben, ist – die Richtigkeit des Versuchsablaufes vorausgesetzt – eine Verbesserung oder im worst case sogar eine Neuformulierung des Modells vorzunehmen. Dies gilt in gewisser Weise auch für jene auf dem Modell gründenden Hypothesen. Finden diese nämlich durch das Experiment keinerlei Bestätigung, stellen also – wenn man so will – eine auf Sand gebaute Burg dar, sind auch sie einer Neubewertung zu unterziehen (Balzer, 1982).

Jene in obiger Abbildung zur Darstellung gebrachten Schritte zur Modellerstellung sowie die Definition des Experiments als Prüfinstanz für Modell und Theorie können als Errungenschaft der Frühen Neuzeit angesehen werden und sind untrennbar mit dem Philosophen René Descartes (1596-1650) verbunden. Er galt als einer der Begründer der Wissenschaftstheorie und zeichnete sich unter anderem dadurch aus, dass er erstmalig ein Regelwerk für das wissenschaftliche Arbeiten formulierte, welches bis zum heutigen Tag in Gebrauch ist und vor allem der theoretischen Physik viele große Dienste erwiesen hat. Descartes' Regeln lauten wie folgt (Descartes, 1637):

- 1. Regel:** *Man hüte sich vor jeder Übereilung und vor gefassten Meinung und halte nur das für wahr, was man wirklich eingesehen hat (Skepsis).*
- 2. Regel:** *Man zerlege jedes Problem in einzelne Teilprobleme, damit die Lösung dadurch möglichst erleichtert wird (Analyse).*
- 3. Regel:** *Man beginne immer beim Einfachsten, welches leicht einzusehen ist, und gehe schrittweise zu Komplizierterem vor (Konstruktion).*
- 4. Regel:** *Man prüfe stets, ob bei der Untersuchung bereits Vollständigkeit erlangt worden ist (Rekursion).*

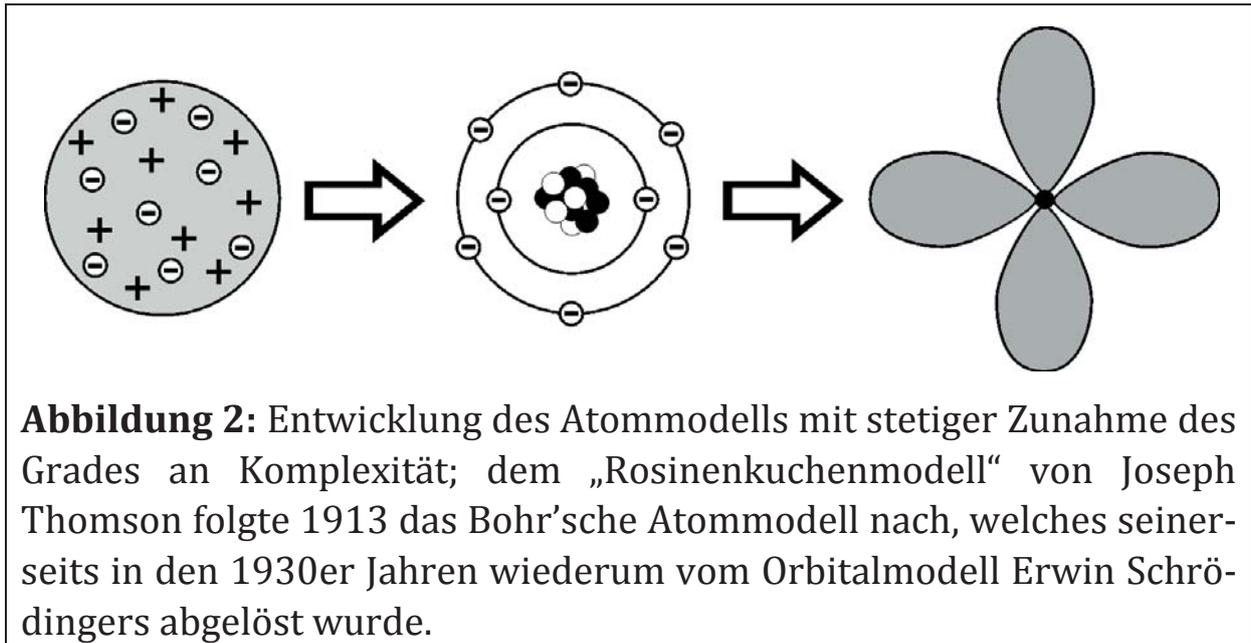


Die physikalische Modellbildung, welche der Klärung von Fragen des Mikro- und Makrokosmos dienlich ist, greift in jedem Arbeitsschritt auf die Descartes'sche Wissenschaftsphilosophie zurück, wobei insbesondere der simplifizierte Darstellung von natürlichen Prozessen erhöhtes Augenmerk entgegengebracht wird. Diese Vereinfachung ist es, welche Naturphänomene häufig erst verständlich werden lässt; auf Basis des erworbenen Verständnisses kann – unterstützt durch neu gewonnene Erkenntnisse – eine sukzessive Verkomplizierung des Modells angestrebt werden. Ein Beispiel aus der Mikrophysik vermag den Entwicklungsverlauf in der Modellbildung besonders gut nachzuzeichnen: Bis Ende des 19. Jh. stellte man sich das Atom als massives kugelförmiges Objekt vor, welches über eine positive Grundmasse und darin regellos eingebettete negative Ladungsträger, die Elektronen, verfügt („Rosinenkuchenmodell“). Nach der Entdeckung des positiv geladenen Atomkerns durch Sir Ernest Rutherford im Jahre 1911 wurde das zuvor gültige Modell durch ein hinsichtlich seiner Komplexität keineswegs anspruchsvolleres ersetzt: Man stellte eine Analogie des Atoms zum Sonnensystem her und ließ die Elektronen auf kreisförmigen Bahnen um den zentralen Atomkern laufen (Rutherford'sches beziehungsweise Bohr'sches Atommodell). Dieses stark vereinfachte Modell des Atoms blieb einige Jahrzehnte bestehen, da mit ihm die Beschreibung zahlreicher Phänomene aus der Quantenphysik und Wellenoptik möglich war. In den 1930er Jahren entstand durch neu aufkommende Fragen und Probleme das Bedürfnis nach einem realistischeren Atommodell, welchem schließlich der österreichische Physiker Erwin Schrödinger durch die Formulierung des Orbitalmodells nachzukommen vermochte. Hier bewegen sich die Elektronen nicht mehr auf klar definierten Bahnen um den Atomkern, sondern führen in dessen Nähe unregelmäßige Bewegungen aus, die nur anhand so genannter Aufenthaltswahrscheinlichkeiten beschrieben werden können. Die graphische Darstellung dieser Aufenthaltswahrscheinlichkeiten erfolgt mit Hilfe jener noch aus dem Schulunterricht bekannten Orbitale, die Kugel-, Hantel- oder Rosettenform besitzen können (**Abb. 2**).

Natürlich ist in dieser kurzen Einführung auch die Frage nach jenen Teilgebieten der Physik zu stellen, in welchen die Erstellung von Modellen zur unverzichtbaren Routine geworden ist. An erster Stelle

0

sind hier sicherlich die einzelnen Disziplinen der Mikrophysik (Atomphysik, Kernphysik, Elementarteilchenphysik, Quantenphysik) sowie die Relativitätstheorie und Astrophysik zu nennen. In den vergangenen Jahrzehnten haben sich jedoch auch die anderen physikalischen Disziplinen und hier im Besonderen die Elektrizitätslehre beziehungsweise Elektrotechnik und die Biophysik jener mit der theoretischen Modellbildung verbundenen Vorzüge angenommen.



Die Biophysik beschäftigt sich ihrem Namen gemäß mit physikalischen Prozessen in lebenden Organismen und deren gesetzmäßiger Erfassung. Während der vergangenen zwei Dekaden ist sie geradezu zu einer Paradedisziplin hinsichtlich Modellbildung und darauf basierender Formulierung von Hypothesen avanciert. Der experimentelle Input zur Validierung der erstellten Modelle kann von vielerlei Seite geliefert werden: Neben den Physikern selbst sind es vor allem Biologen und Mediziner, deren Versuchsergebnisse von unschätzbarem Wert für die Weiterentwicklung theoretischer Ansätze sind. Als Hauptforschungsgebiete der Biophysik mit starkem theoretischen Bezug haben sich vor allem die zelluläre und molekulare Ebene etabliert, wobei jene physikalischen Vorgänge, welche sich an der DNA abspielen, besonders hohes, in einer Vielzahl an Publikationen widergespiegeltes Interesse hervorrufen. Ein weiteres Forschungsgebiet der Biophysik setzt sich mit den physikalischen Prozessen bei der Krebsentstehung auseinander.



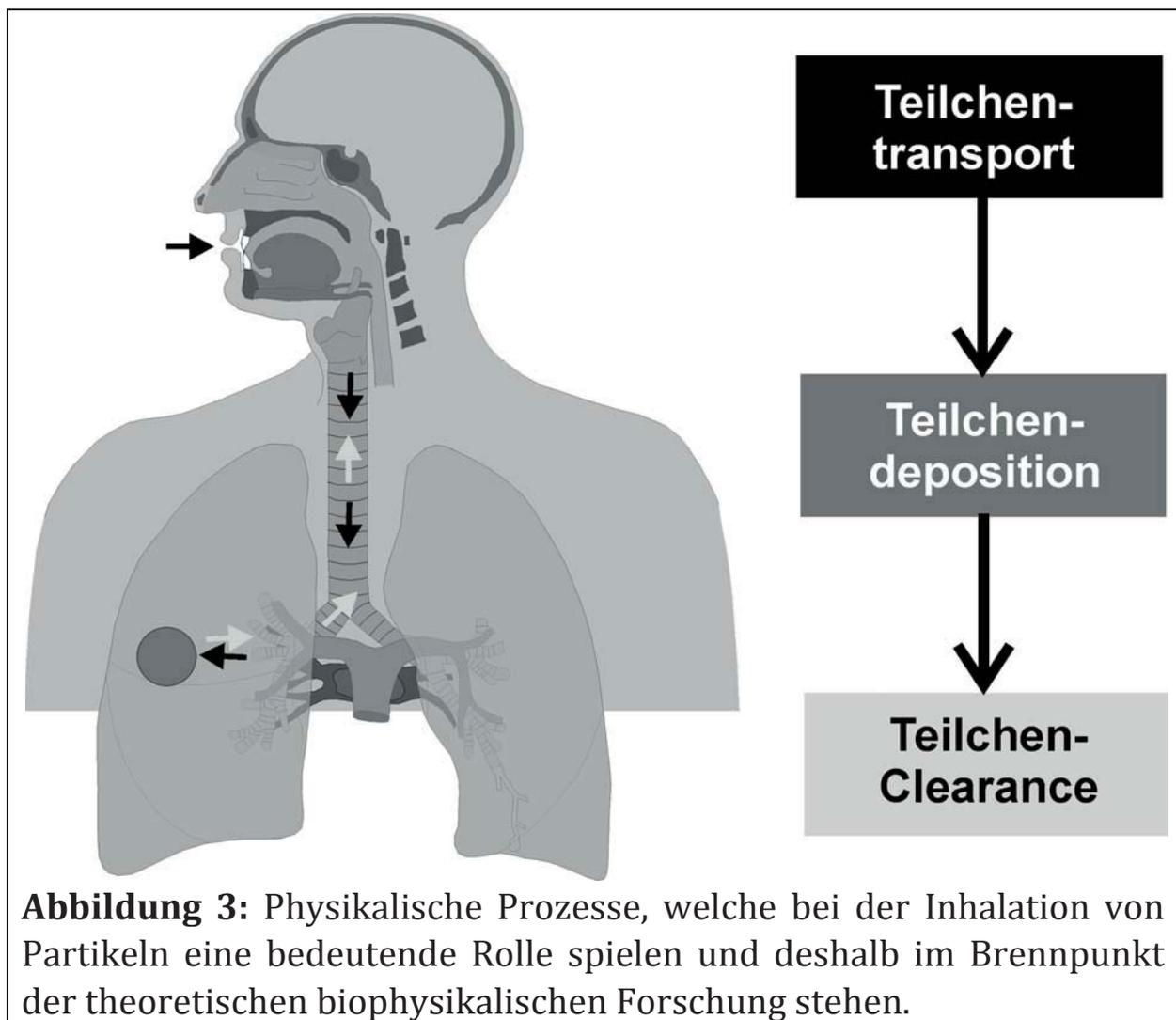
der und unternimmt mit Hilfe geeigneter Modelle den Versuch, die Tumorbildung unter verschiedensten Rahmenbedingungen zu simulieren. Über die so genannte Mikrodosimetrie wird ein Bezug zwischen maligner Transformation in Geweben und der dem Organismus zugeführten Menge an krebserregenden Substanzen hergestellt (Attix, 1986). Neben der Entstehung von Tumoren widmet sich die Biophysik auch der Krebstherapie, wobei sich neben den traditionellen Bestrahlungsmethoden immer neue Alternativverfahren mit verheißungsvoller Prognose (z. B. photodynamische Tumorthherapie, PDT) etablieren.

Jenes Teilgebiet der Biophysik, dem die vorliegende Monographie zuzuordnen ist, beschäftigt sich ganz allgemein mit Transportprozessen in verschiedenen Gewebs- beziehungsweise Organsystemen. Forschungsinitiativen der vergangenen Jahrzehnte konzentrierten sich beispielsweise auf die Verfrachtung von extern zugeführten Schadstoffen über das Blutgefäß-, Lymph- und Luftwegssystem zu einzelnen Zielorganen. Gerade das Atmungssystem stellt eine essentielle Brücke zwischen Außenwelt und körperinternen Organen dar, wobei sich die Inhalation von Schadstoffen, welche die umgebende Atmosphäre in Aerosolform durchsetzen, auf unterschiedliche Art und Weise im Organismus auswirken kann. Hier sind neben allergischen Reaktionen vor allem Infektionen zu nennen, die Entzündungsreaktionen hervorrufen können. Bei dauerhafter Schadstoffbelastung können sich chronische Krankheiten einstellen beziehungsweise kann es zu einem Übergreifen von Insuffizienzen auf lungennahe und lungenferne Organsysteme bis hin zu systemischen Auswirkungen kommen. Die ununterbrochene Belastung der Lunge mit schädlichen Substanzen kann jedoch auch eine bösartige Gewebstransformation und Ausbildung eines Lungentumors zur Folge haben. Die Biophysik ist hier bemüht, sowohl mit Modellen als auch durch experimentelle Verfahren jene physikalischen Prozesse, welche hinter dem pulmonalen Teilchentransport, der Partikeldeposition und der Interaktion zwischen Teilchen und einzelnen Lungengeweben stehen, zu ergründen (**Abb. 3**).

Seit den 1970er Jahren besteht neben der Simulation von pulmonalem Partikeltransport und damit verbundener Deposition erhöhtes Interesse an jenen physikalischen Mechanismen, welche die Lunge zur Selbstreinigung und demzufolge zur Abwehr fremder Schadsubstan-

0

zen entwickelt hat. Hier hat sich bereits relativ früh der englische Begriff „clearance“ in der medizinischen Fachsprache eingebürgert. Wie wir in den nachfolgenden Kapiteln noch sehen werden, konnten gerade in den letzten Jahrzehnten wesentliche Fortschritte hinsichtlich des physikalischen Verständnisses der Lungen-Clearance erzielt werden, ohne jedoch bereits über ein in jeglicher Hinsicht lückenloses Wissen zu verfügen (Bonsignore, 1982; Crystal & West, 1991; Kreyling & Scheuch, 2000; Hofmann & Sturm, 2004; Sturm, 2008).



In der theoretischen Physik gelangt eine Vielzahl an Modellvarianten zur Anwendung, deren genaue Beschreibung den Rahmen dieses Buches bei weitem sprengen würde. Für die Simulation von Transportprozessen, welche im Zentrum des biophysikalischen Interesses stehen, hat sich in der Vergangenheit das so genannte Compartment-



Modell in vielerlei Hinsicht als sehr zweckmäßig erwiesen. Wie in Kapitel 2 noch näher ausgeführt werden wird, setzt sich diese Modellvariante aus einer definierten Anzahl an räumlichen Einheiten (Compartments) zusammen, zwischen denen mit Hilfe von Transferaten ein Stoff- beziehungsweise Massenaustausch beschrieben wird. Die Transferraten geben an, wie viel Masse pro Zeiteinheit von einer räumlichen Einheit zur benachbarten fließt. Die mathematische Deskription des Compartment-Modells erfolgt anhand einer Serie von Differentialgleichungen, welche es mittels vorgegebener mathematischer Methoden zu lösen gilt.

Für Transportprozesse in biologischen Strukturen (Lunge, Blutkreislauf, Nervensystem) haben sich in den vergangenen Jahrzehnten im Wesentlichen drei Modellansätze etabliert: Der deterministische Ansatz geht davon aus, dass jeder Transportweg, welcher sich innerhalb einer gegebenen Struktur anbietet, mit gleicher Wahrscheinlichkeit durchlaufen wird, so dass am Ende jedes Pfades die gleiche Menge an beförderten Stoffen vorliegt. Dieses Modell setzt freilich voraus, dass die Struktur über eine perfekte Symmetrie verfügt. Beim probabilistischen oder stochastischen Ansatz wird jedem Transportweg eine spezifische, aus einer Verteilungsfunktion entnommene Wahrscheinlichkeit zugeordnet, so dass sich am Ende der Pfade eine mitunter signifikante Ungleichverteilung der Stoffmengen ergibt. Dieser Modelltypus basiert auf einer Asymmetrie der betrachteten Struktur und vermag den natürlichen Zustand in den meisten Fällen realistischer zu simulieren als der deterministische Typus. Der chaostheoretische Ansatz schließlich beschreibt den Transport in der Struktur ohne Wahrscheinlichkeitstheoretische Methoden, sondern lediglich mit der in der Chaostheorie entwickelten Mathematik (Hlastala, 1998). Zur Berechnung des Verzweigungsverhaltens in der menschlichen Lunge bietet sich bei diesem Ansatz etwa die Anwendung der Fibonacci-Folge an. Dies führt zu dem Resultat, dass die erste Lungengeneration eine Verzweigung (Trachea), die dritte drei Verzweigungen und die sechste 13 Verzweigungen enthält. Die Beschreibung der Lungenstruktur erfolgt durch Ermittlung der Hausdorff-Dimension, welche sich im konkreten Fall auf 2,97 beläuft, also die für diesen Fall ideale Zahl 3 bereits tangiert. Die monopodiale Lunge der Ratte weist im Vergleich dazu eine Hausdorff-Dimension von lediglich 1,47 auf.



0

In der Biophysik stellt neben der nach obigen Vorgaben ablaufenden Modellbildung die Modellvisualisierung mittlerweile einen ebenso bedeutenden Arbeitsschritt dar. Diese Prozedur erfuhr insbesondere in den vergangenen 15 Jahren durch die rasante Entwicklung von Rechenanlagen und darauf installierter Software eine deutliche Aufwertung. Dem Phänomen der Modellvisualisierung versucht das vierte Buchkapitel Rechnung zu tragen. Hier gelangt ein Weg zur bildlichen Darstellung von Partikeldepositionsdaten und Clearance-Verläufen zur Präsentation.

Abschließend kann die Feststellung getroffen werden, dass die physikalische Modellbildung gegenwärtig über ein breites Anwendungsfeld verfügt. Die in der Physik entwickelten Approximationen decken dabei eine Vielzahl an Größendimensionen ab, behandeln sie doch einerseits den subatomaren Bereich und setzen sie sich andererseits mit astronomischen Dimensionen auseinander. Für die Zukunft des physikalischen Modells lassen sich durchweg positive Prognosen erstellen und nahezu ideale Szenarien zeichnen. Die weitere Perfektion von Rechenanlagen und deren zunehmende Mobilisierung sowie die kontinuierliche Vernetzung zwischen weltweit verstreuten Forschungsgruppen tragen dazu bei, dass ein rascher Austausch von Ideen und Modellentwicklungen stattfinden kann. Dieser Umstand schlägt sich mittlerweile in einer erklecklichen Anzahl an theoretischen Publikationen zu Buche und sollte in Zukunft noch eine stärkere Bewusstseinsbildung in diese Richtung hervorrufen.

