

# Die Physik von Nerven

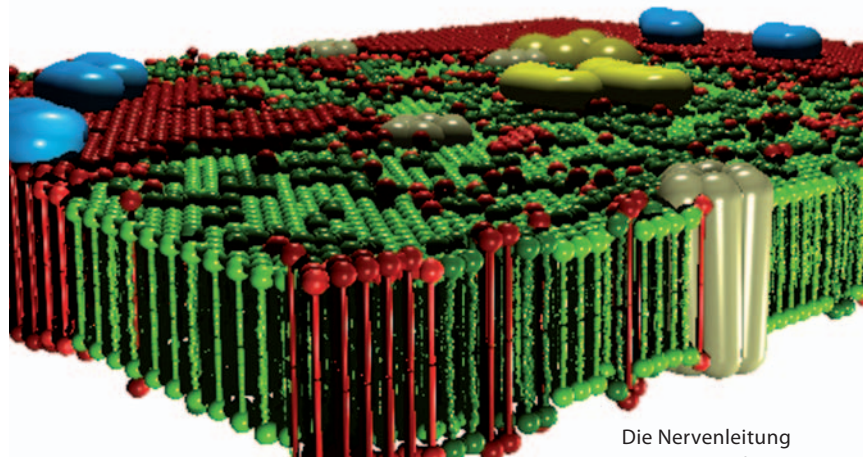
Mithilfe physikalischer Konzepte lässt sich die Ausbreitung von Nervenpulsen beschreiben.

Thomas Heimburg

Die gängigen Modelle, mit denen sich die Ausbreitung von Nervenpulsen in biologischen Membranen erklären lässt, erscheinen unzureichend. Sie berücksichtigen nur die elektrischen Aspekte und fassen den Nervenpuls allein als mikroskopisches Phänomen auf. Mithilfe eines einfachen thermodynamischen Modells, das auf den makroskopischen Eigenschaften der Membran beruht, lassen sich jedoch mehr Eigenschaften der Nervenausbreitung und das bislang unverstandene Phänomen der Anästhesie beschreiben.

In seinem Buch „Was ist Leben?“ beschrieb Erwin Schrödinger 1944 seine Sicht der Rolle der Physik in der Biologie. Er begründete darin seine Meinung, dass die Gesetze der Physik und insbesondere der Thermodynamik ausreichen, um Leben zu beschreiben [1]. Dieses Buch hatte eine große Wirkung auf seine Zeitgenossen. James Watson und Francis Crick, die Entdecker der DNA-Doppelhelix, haben sich ausdrücklich darauf berufen. Schrödinger stützte seine Betrachtungen auf die Arbeiten von Max Delbrück, der seine Karriere in der Quantenmechanik begann, Assistent von Lise Meitner in Berlin war und in den 1930er-Jahren auf Anraten von Niels Bohr in die Biologie wechselte. Durch seine Untersuchungen an Bakteriophagen wurde Delbrück zu einem der Väter der modernen Molekularbiologie. James Watson ist einer seiner Schüler. Trotz der großen Rolle, die Physiker bei der Entwicklung der modernen molekularen Biologie gespielt haben, erscheint diese Disziplin Physikern heute meist merkwürdig fremd. Vertraute Funktionen wie Temperatur, Druck, Wärme und Entropie scheinen nur eine untergeordnete oder gar keine Rolle zu spielen. Stattdessen finden sich komplizierte Reaktionsnetzwerke aus Tausenden von Molekülen, die aufgrund ihrer schieren Menge teilweise gar keine Namen haben, sondern Abkürzungen und Nummerierungen. Diese Welt erschließt sich vielen Physikern nur schwer, was wohl dazu beigetragen hat, dass sich die Biophysik als Disziplin der Physik nur langsam an Universitäten durchgesetzt hat.

In diesem Artikel wird ein neues Modell für die Ausbreitung von Nervensignalen durch Membranen (Infokasten „Aufbau einer Membran“) beschrieben, das ausschließlich auf klassischer Thermodynamik und Hydrodynamik beruht und sämtliche thermodynamische Variablen enthält. Dieses Modell erlaubt es, eine Viel-



Die Nervenleitung in einer Membran (hier in 3D-Darstellung mit heterogener Anordnung von Lipiden und Proteinen) lässt sich bislang nur unvollständig beschreiben.

zahl von Beobachtungen zu vereinheitlichen und auch die Anästhesie zu erklären, deren Wirkungsweise seit 160 Jahren ungeklärt ist.

Die Nervenreizleitung ist eines der ältesten Probleme der Biophysik. Im späten 18. Jahrhundert beschrieb Luigi Galvani, dass der Muskel eines Frosches kontrahiert, wenn man eine Elektrode einer Batterie mit dem Rückenmark des Frosches und die zweite mit einem Bein verbindet. Galvani vertrat seinerzeit die Ansicht, dass der Grund für die Kontraktion eine Art tierische Energie sei, die dem Leben zu eigen ist – also eine Sichtweise, die sich grundlegend von Schrödingers späteren Ansichten unterschied. Galvanis Zeitgenosse Alessandro Volta vertrat hingegen die Meinung, dass die Reizleitung ein rein elektrisches Phänomen ist. Obwohl Galvani sich zu seiner Zeit durchsetzte, tendieren wir heute eher zur Sichtweise von Volta. Mitte des

## KOMPAKT

- Das heute gängige Hodgkin-Huxley-Modell erklärt die Ausbreitung von Nervenpulsen über Ionenströme entlang von Konzentrationsgradienten.
- Es berücksichtigt nur die spannungsabhängigen Aspekte und erfordert implizit, dass während des Pulses Wärme freigesetzt wird. Das lässt sich aber nicht beobachten.
- Neben Spannungspulsen können auch mechanische Reize oder eine lokale Abkühlung Nervenpulse anregen.
- Viele Aspekte der Nervenreizleitung lassen sich aus den kooperativen Eigenschaften der Membranen ableiten. In der Nähe ihrer Schmelzumwandlung breiten sich Solitonen in der Membran aus. Mit diesem Bild lassen sich mehr Aspekte der Nervenleitung beschreiben.

Prof. Dr. Thomas Heimburg, Niels Bohr Institut, Universität Kopenhagen, Blegdamsvej 17, 2100 Kopenhagen, Dänemark

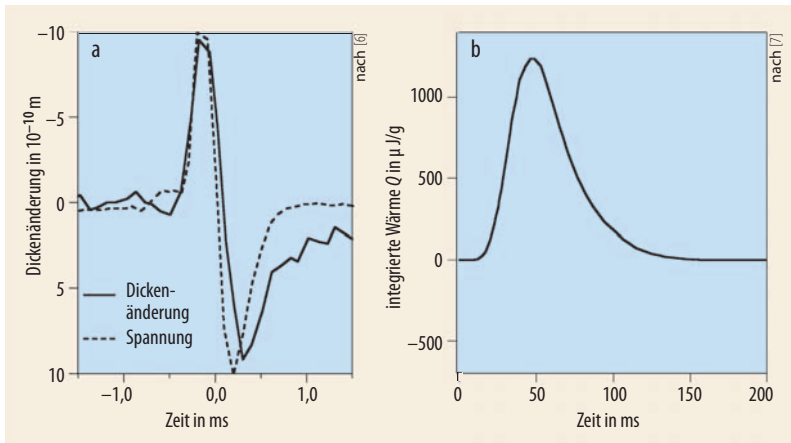


Abb. 1 Während eines Nervenpulses verändern sich Dichte und Wärme. Beim Tintenfischaxon ändern sich Dicke und Spannung (a). Die Skala der Spannung ist angepasst, um die Proportionalität zu

zeigen. Die Wärmefreisetzungsrates eines olfaktorischen Hechtneurons zeigt zunächst einen positiven, dann einen negativen Wert (b). Integriert über den Puls ist die freigesetzte Wärme etwa Null.

19. Jahrhunderts war dann Hermann von Helmholtz der Erste, der die Geschwindigkeit eines Nervenpulses gemessen hat. Interessanterweise war Helmholtz ursprünglich Physiologe und wurde erst später der berühmte theoretische Physiker. Helmholtz fand im Rahmen seiner Dissertation, dass der Nervenpuls im Neuron des Froschmuskels ca. 30 m/s schnell ist. Dies geschah praktisch zeitgleich mit seiner Formulierung des ersten Hauptsatzes der Thermodynamik. Karrieren, die die ganze Breite von Physiologie bis theoretischer Physik geistig umfassen, sind heute praktisch undenkbar geworden, vermutlich nicht zum Nutzen der Wissenschaft.

### Modell mit Grenzen

Die elektrischen Ausbreitungsprozesse in Nerven heißen Aktionspotentiale. In einem typischen Nervenpuls verändert sich die Spannung zwischen dem Inneren und dem Äußeren einer Zelle lokal um ca. 100 mV. Die heutige Sichtweise dieser Phänomene haben Alan L. Hodgkin und Andrew F. Huxley in ihrem Modell von 1952 begründet, für das sie 1963 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin erhielten [2]. In diesem Modell beschreiben sie die Spannungsänderung über Nervenmembranen als Folge von Strömen von Natrium- und Kaliumionen durch einzelne Proteine, die sog. Ionenkanäle (um genau zu sein, ist in der Originalveröffentlichung nur allgemeiner von Leitfähigkeiten die Rede). Diese Kanalproteine haben Erwin Neher und Bert Sakmann in den 70er-Jahren mit der von ihnen entwickelten Patch-Clamp-Methode beschrieben, wofür die beiden Forscher den Nobelpreis für Physiologie 1991 erhielten. Die Rolle der Kanalproteine bei der Nervenreizleitung stellt man sich ungefähr wie folgt vor: Durch eine Spannungsänderung öffnen sich Poren in diesen Proteinen auf eine komplizierte spannungs- und zeitabhängige Weise. Das durch die Ionenflüsse veränderte Potential beeinflusst die Leitfähigkeit der Ionenkanalproteine in ihrer Um-

gebung. Daraus entsteht ein lawinenartiger Prozess, durch den sich die Spannungsänderung ausbreitet. Die physikalische Beschreibung des Nervenpulses basiert in diesem Bild auf geschlossenen Kirchhoffschen Stromkreisen, in denen die Proteine die Rolle von elektrischen Widerständen und die Lipidmembran die Rolle eines Kondensators übernimmt (Infokasten „Hodgkin-Huxley-Modell“). Dieses Modell beschreibt ausschließlich die spannungsabhängigen Aspekte des Nervenpulses. Eine wesentliche Grundcharakteristik dieser Sichtweise ist, dass sie auf dissipativen Vorgängen beruht und deshalb intrinsisch von nichtreversibler Natur ist.

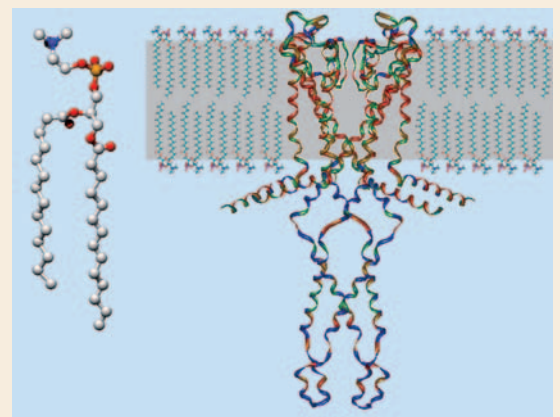
Das Hodgkin-Huxley-Bild hat jedoch deutliche Grenzen. So lässt sich bis heute nicht ableiten, auf welche Art und Weise die Leitfähigkeit der Kanalproteine von der Spannung und Zeit abhängt. Stattdessen wird diese Abhängigkeit parametrisiert. Dies alleine zeigt, dass es sich beim Hodgkin-Huxley-Modell nicht um eine Theorie im physikalischen Sinne handelt. Sie hat keine Vorhersagekraft, sondern ist eher eine *a posteriori*-Beschreibung der Messung. Des Weiteren ist sie einseitig auf elektrische Phänomene beschränkt. Stellt man die Variation der inneren Energie einer Membran durch

$$dE = TdS - p dV + \dots + \Psi dq + \dots + \sum_i \mu_i dn_i \quad (1)$$

dar, enthält das Hodgkin-Huxley Bild nur den  $\Psi dq$ -Term mit dem elektrischen Potential  $\Psi$ , der die Arbeit für die Aufladung der Membran als Kondensator beschreibt. Nicht enthalten sind Veränderungen aller anderen Größen, z. B. der Wärme ( $TdS$ ) oder Arbeit durch Dicken- und Längenvariationen. Sorgfältige Messungen zeigen aber, dass sich alle anderen thermodynamischen Größen in Phase mit den Spannungsänderungen der Membran auch verändern. Dies ist

### AUFBAU EINER MEMBRAN

Eine biologische Membran besteht im Wesentlichen aus zwei Klassen von Molekülen: den Lipiden (links) und den Proteinen, die in die Membran eingebaut sind (rechts bei einem Kaliumkanal) oder an ihre Oberfläche binden. Lipide sind amphiphile Moleküle, die auf einer Seite wasserliebend sind, während sie auf der anderen Seite wasserabstoßende Fettsäureketten aufweisen. In Kontakt mit Wasser formen Lipide spontan Doppelschichten, die die Grundstruktur der biologischen Membranen bilden (Abb. S. 33).



wenig bekannt – unter anderem deswegen, weil diese Messungen mit deutlich mehr Aufwand verbunden sind als Messungen der Spannung, die sehr einfach sind. Für nicht-elektrische Phänomene hat das gängige Nervenmodell keine Sprache. Es sind aber eine Reihe von Veränderungen in Nerven bekannt, die mit dem Aktionspotential einhergehen.

Im Folgenden beschreiben wir insbesondere Messungen mechanischer Änderungen und die reversible Wärmefreisetzung in Nerven.

### Anregung von Nerven

Nicht nur Spannungspulse können Nervensignale auslösen. Aus der beobachteten Erregbarkeit durch mechanische Reize hat E. Wilke schon 1912 geschlossen, dass der Nervenpuls kein rein elektrisches Ereignis sein kann [4]. Er schlug stattdessen vor, dass er ein piezoelektrisches Phänomen ist, und bewies die mechanischen Veränderungen in einem einfachen Experiment: In der Annahme, dass der Nerv bei der Erregung dicker und gleichzeitig kürzer wird, befestigte Wilke eine dünne Glasfaser am Ende des Nervs und zeigte, dass diese bei Erregung des Nervs zu schwingen begann. Seitdem haben viele renommierte Autoren die Möglichkeit mechanischer Veränderungen diskutiert, darunter Curtis und Cole, Hodgkin und Huxley und später vor allem Tasaki. Tasaki zeigte in einer Serie von Studien, dass Nerven sich in der Tat verkürzen, dass sich ihre Dicke um ca. 1 nm ändert und dass man mit einem Kantilever kleine mechanische Kräfte in der Größenordnung

von Nanonewton messen kann, die der Nerv während seiner Erregung auf die Umgebung ausübt.

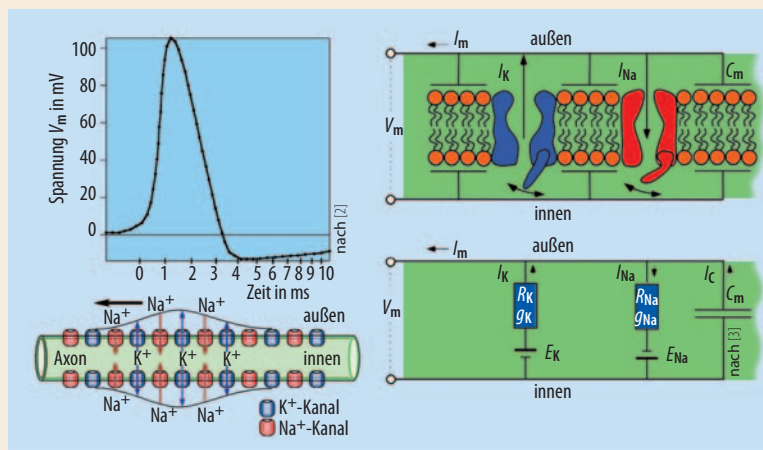
Dass sich Nerven durch eine lokale Abkühlung anregen lassen, ist eine weitere bemerkenswerte Beobachtung. Sie deutet darauf hin, dass die Nervenerregung mit Wärmeänderungen einhergeht. Dies hat zuerst Helmholtz 1847 untersucht – allerdings damals mit unzulänglichen Methoden. Von Archibald V. Hill stammen die ersten wirklich aussagekräftigen Messungen zur Wärmeproduktion von Nerven. Er erhielt 1922 den Nobelpreis für Medizin für seine Forschungen zur Wärmeentwicklung von Muskeln, hat sich aber auch ausgiebig mit Nerven beschäftigt. Seine Ergebnisse sind in einem Review von 1958 zusammengefasst [5]: Während der ersten Phase des Nervenpulses wird Wärme freigesetzt, die in der zweiten Phase des Pulses größtenteils wieder reabsorbiert wird. Wenn man die Wärmeproduktion über die Dauer des Nervenpulses integriert, beträgt die Gesamtwärme innerhalb der Messgenauigkeit Null (Abb. 1). Das heißt, dass es sich beim Nervenpuls um einen adiabatischen und reversiblen Vorgang handeln muss. Die Wärmefreisetzung ist mit der Spannungsänderung in Phase. Dieses Ergebnis, das mehrere andere Autoren reproduziert haben, steht im Widerspruch zum Hodgkin-Huxley-Modell, das dissipativer Natur ist. Im Hodgkin-Huxley-Modell fließen Ionenströme durch Proteine, die als elektrische Widerstände modelliert werden. Nimmt man das Hodgkin-Huxley-Modell wörtlich, sollte beim Nervenpuls Wärme freigesetzt werden. Dabei spielt die unterschiedliche Richtung der Kalium- und Natriumströme keine Rolle. Dies ist aber offenbar nicht das, was im Experiment am Nerven geschieht.

### DAS HODGKIN-HUXLEY-MODELL

Das Hodgkin-Huxley-Modell beruht auf folgenden Annahmen: Innerhalb der Nervenzelle gibt es eine sehr hohe Kaliumkonzentration, während außerhalb der Zelle eine hohe Natriumkonzentration vorherrscht. Diese Konzentrationsunterschiede verursachen eine Spannungsdifferenz zwischen innen und außen, die mit den Nernst-Potentialen zusammenhängt. In der Membran befinden sich Kanalproteine, die spezifisch für Natrium oder für Kalium leitend sind. Nach einer Störung durch einen Spannungssprung werden diese Proteine auf eine im Detail unverstandene Art und Weise für die Ionen leitend (man nimmt an, dass sich geladene Gruppen im Protein im äußeren Feld verschieben), und Ionenströme fließen durch die Membran. Dabei wird die Membran selbst als ein Kondensator aufgefasst, der sich während dieses Prozesses transient auflädt. Damit geht eine Spannungsänderung einher, welche die Ionenkanalproteine in der Nachbarschaft öffnet. Dieser Prozess führt zu einer Kettenreaktion. Das eigentliche Nervensignal besteht aus

dem sich fortbewegenden Segment des geladenen Kondensators. Das Hodgkin-Huxley-Modell ist dissipativer

Natur, da es auf Ionenflüssen durch die Nervenmembran entlang von Konzentrationsgradienten beruht.



Die Grundelemente des Hodgkin-Huxley-Modells: Der Nervenpuls aus der Originalarbeit (oben links) entsteht aus der transienten Öffnung von Natrium- und Kaliumkanälen (unten links). Durch die in eine Membran eingebetteten Kanalproteine strömen Kalium- und Natrium-

ionen (oben rechts). Diese Ströme lassen sich als elektrisches Schaltbild veranschaulichen (unten rechts). Hierbei sind  $V_m$  die gemessene Membranspannung,  $I$  die Ionenströme,  $E_K$  und  $E_{Na}$  die Nernst-Potentiale von Kalium und Natrium und  $C_m$  die Kapazität der Membran.

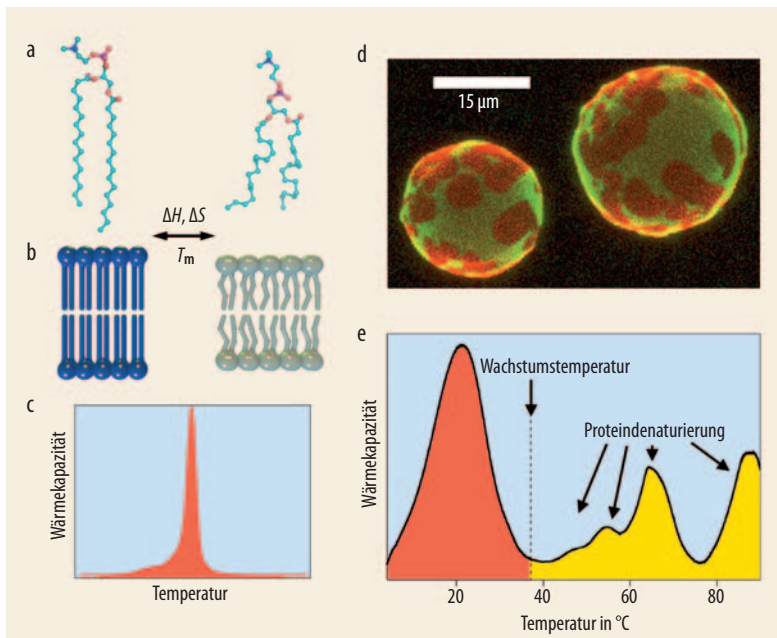
## Auf die Größenordnung kommt es an

Einer der großen Triumphe der modernen Biologie ist die Entdeckung der DNA-Doppelhelix durch James Watson und Francis Crick und die darauf folgende Aufklärung des genetischen Codes (den Vorschlägen des Kernphysikers George Gamow folgend). Auf der DNA gibt es bekanntlich Segmente, die Gene, die die Strukturen von Proteinen codieren. Diese Proteine haben vielfältige Funktionen beim Transport und insbesondere bei der Katalyse. Es wird gemeinhin angenommen, dass der Hauptteil der Aktivität in biologischen Zellen von der Funktion dieser Proteine abhängt, und zwar entweder als Einzelmoleküle oder als feste Komplexe dieser Moleküle. Häufig werden die Proteine als „Nanomaschinen“ bezeichnet. Diese zurzeit sehr populäre Fokussierung auf das einzelne Molekül ist in vielen Fällen bestimmt keine schlechte Annahme, hat aber doch den Nachteil, dass der Blick auf die Thermodynamik solcher Systeme verloren geht. Denn obwohl die Prinzipien der Thermodynamik auch für das isolierte Molekül gelten, zeigt sich doch ihre wahre Stärke in den kollektiven Phänomenen. Temperatur, Druck, Wärme etc. sind Begriffe aus der Welt der Ensembles. Der zweite Hauptsatz der Thermodynamik gilt für das gesamte gemessene System, aber nicht für willkürlich herausgegriffene Teile dieses Systems und deshalb nicht generell für ein einzelnes Molekül innerhalb einer Zelle. Der Erfolg der molekularen Genetik hat deshalb in gewisser Weise dazu beigetragen, dass die klassische Physik aus der

Biologie fast verschwunden ist. Stattdessen scheint es, als habe sich die Meinung durchgesetzt, dass man das Leben verstehen würde, wenn man alle einzelnen Moleküle verstanden hat. Diese Ansicht teilen wir nicht.

Eine häufige Vorgehensweise in der Physik besteht darin, nach Erklärungen auf den Längenskalen zu suchen, die dem beobachteten Phänomen zu eigen sind. So ist es z. B. nicht sinnvoll, die Ausbreitung von Schall auf atomarer Ebene verstehen zu wollen. Typischerweise wird Schall durch eine sehr einfache Differentialgleichung beschrieben, die außer der Schallgeschwindigkeit (bzw. der Kompressibilität auf Skalen der Wellenlänge) keinen anderen Parameter enthält. Für Helium und Luft hat dieser Parameter zwar etwas verschiedene Werte, die Physik des Ausbreitungsprozesses hängt davon aber nicht ab. Man könnte das auch so formulieren, dass das molekulare Detail für die Physik des Phänomens keine fundamentale Rolle spielt. Sehr viele Prozesse der Physik erfordern keine detaillierte Kenntnis atomarer oder molekularer Vorgänge. Ganz besonders hervorzuheben sind die kooperativen Umwandlungen, z. B. Phasenumwandlungen wie das Schmelzen von Eis oder von Membranen.

Ein typisches Signal in einem Nerven dauert eine Millisekunde und breitet sich in Motorneuronen mit ca. 100 m/s aus. Das bedeutet entgegen der Intuition, dass ein Nervenpuls mehrere Zentimeter lang und keinesfalls ein mikroskopisches Phänomen ist. Der Durchmesser eines Ionenkanalproteins ist hingegen nur ca. 5 nm – also mehr als sieben Größenordnungen kleiner. Dieser Unterschied ist vergleichbar mit dem einer Untertasse und der Größe von Europa. Typischerweise würde man Phänomene auf der Größenskala von Europa (z. B. Wetter oder tektonische Verschiebungen) nicht ausschließlich auf Objekte der Größe von Untertassen zurückführen. Dies ist aber genau das, was in den Modellen für Nervenpulsausbreitung (und überhaupt in vielen Modellen in der Biologie) geschieht. Sie sind fast ausschließlich molekularer Natur.

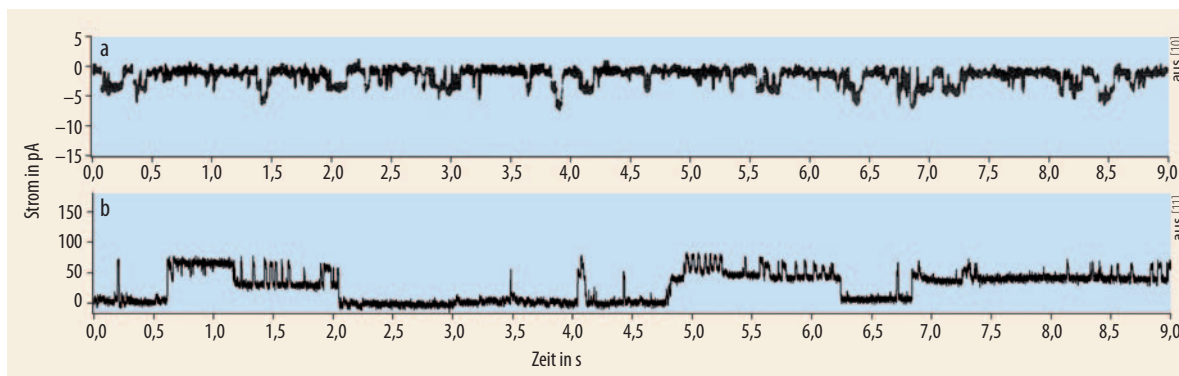


**Abb. 2** Beim Schmelzen verändert sich der innere Ordnungsgrad der Lipide (a), und die ganze Membran wird flüssig (b). Sie bleibt dabei aber intakt. Am Umwandlungspunkt sind die Suszeptibilitäten, z. B. die Wärmekapazität, maximal (c, für eine synthetische Lipidmembran). Im Fluoreszenzmikroskopiebild ist die Phasenseparation im Schmelzbereich

von Vesikeln aus einer Lipidmischung zu sehen (d). Die roten und grünen Bereiche zeigen feste und flüssige Domänen. Unterhalb der Wachstumstemperatur einer bakteriellen Membran von 37 °C zeigt die Wärmekapazität einen breiten Schmelzbereich der Membranen, oberhalb der Wachstumstemperatur denaturieren mehrere Membranproteine (e).

## Schmelzende Membranen

Im Folgenden wollen wir viele Aspekte der Nervenreizleitung aus kooperativen Eigenschaften der Membranen ableiten. Etwa 10 Grad unterhalb der Körpertemperatur findet man in vielen biologischen Membranen Ordnungsumwandlungen der Membranlipide. Etwas vereinfacht könnte man sagen, dass die Membranen bei einer Temperatur  $T_m$  schmelzen; somit sind sie bei Körpertemperatur flüssig. Beim Schmelzen verändern sich sowohl die laterale Anordnung der Lipidmoleküle als auch die intramolekulare Ordnung der Lipidketten (Abb. 2a, b). Die Enthalpie  $\Delta H$  und die Entropie  $\Delta S$  der Membran verändern sich, und Wärme wird absorbiert. Man muss sich dies als ein Schmelzen in zwei Dimensionen vorstellen. Die Struktur der Membran bleibt dabei erhalten – sie trennt nach wie vor verschiedene wässrige Kompartments. Die Lipidketten haben aber keine Ordnung mehr, und die Moleküle sind nicht



**Abb. 3** Die Ströme durch die Membranen einer Froschmuskelzelle, die den Acetylcholinrezeptor enthält, sind quantisiert (a). Das gilt auch für die Ströme durch eine synthetische Lipidmembran in der Nähe des Umwandlungsmaximums (b). Trotz unterschiedlicher Versuchsbedingungen sind die Größenordnung der Amplitude und die typische Zeitskala ähnlich. Die Stufen in den Daten deuten auf mehrere simultan auftauchende Poren hin.

mehr auf einem zweidimensionalen Gitter angeordnet. Im Gegensatz zu den Umwandlungen chemisch reiner Lipide sind die Umwandlungen der Biomembranen recht „breit“ (Abb. 2c, e). Der Grund dafür ist, dass eine Biomembran ein komplexes Gemisch aus hunderten Lipidarten mit unterschiedlichen Eigenschaften ist. In diesen Umwandlungen verändern sich als Folge des Fluktuations-Dissipationstheorems viele physikalische Eigenschaften, z. B. die Wärmekapazität, die Kompressibilitäten, die Biegesteifigkeit und die Relaxationszeiten. Des Weiteren werden die Membranen für Ionen und Moleküle sehr durchlässig. Innerhalb von Schmelzumwandlungen separieren sich die Phasen oder bilden sich Domänen als Zeichen dafür, dass Zustand und Zusammensetzung stark fluktuieren. Dies lässt sich mithilfe der Fluoreszenzmikroskopie sehr schön visualisieren (Abb. 2d).

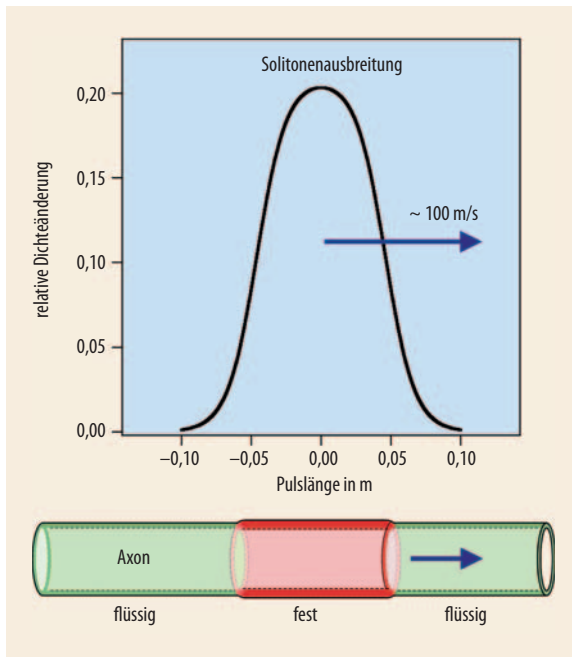
Die Position der Umwandlung reagiert empfindlich auf Veränderungen von intensiven Variablen wie z. B. Druck, Temperatur oder pH (des chemischen Potentials der Protonen). Die Suszeptibilitäten der Membranen lassen sich daher durch Veränderung der Variablen (z. B. Druck und pH) beeinflussen [8, 9]. Dieser Effekt ermöglicht es beispielsweise, die Permeabilität von Membranen zu beeinflussen, indem man die Schmelzereignisse verschiebt. Um eine Pore in der Membran zu erzeugen, muss Arbeit geleistet werden. Je weicher die Membran, desto leichter können sich Poren durch thermische Fluktuationen bilden. Empirisch lässt sich zeigen, dass die Leitfähigkeit proportional zur Wärmekapazität ist. Dies hat zur Folge, dass sie auf leicht vorherzusagende Art davon abhängt, wie sich die thermodynamischen Variablen verändern.

Wenn man Ströme durch kleine Membransegmente misst, stellt sich die Leitfähigkeit quantisiert dar, d. h., man findet Strom-An- und Strom-Aus-Ereignisse. In biologischen Membranen nimmt man an, dass das Öffnen und Schließen von Ionenkanal-Proteinen dafür verantwortlich ist (Abb. 3a). Man spricht dann von geöffneten und geschlossenen Kanälen. Wie schon oben beschrieben, spielen diese Kanalproteine eine wichtige Rolle im Hodgkin-Huxley-Modell der Nervenreizleitung. Interessanterweise finden sich aber ganz ähnliche Ereignisse auch in synthetischen, proteinfreien

Membranen, insbesondere in der Nähe der Schmelzumwandlungen (Abb. 3b) [11, 12]. Sowohl Stromstärke als auch die typischen Zeitskalen sind praktisch ununterscheidbar. Auch wenn dies gemeinhin so gedeutet wird, ist es augenscheinlich nicht so, dass quantisierte Ströme im biologischen Experiment ein Beweis für die Aktivität eines Proteins sind. Membranen in der Nähe von Umwandlungen zeigen dieselben Charakteristika. Inwieweit die Ereignisse in proteinhaltigen und in reinen Lipidmembranen denselben Ursprung haben oder nicht, ist eine offene Frage.

### Ein Puls durch die Membran

Die obigen Betrachtungen über reversible Wärme und Dickenänderung während des Nervenpulses und die quantisierte Leitfähigkeit von Membranen in der Nähe von Umwandlungen haben uns dazu gebracht, den Nervenpuls als ein reversibles und kooperatives Phänomen zu betrachten. Biologische Membranen befinden sich unter physiologischen Bedingungen in der Nähe von Ordnungsumwandlungen, in denen sich auch die elastischen Konstanten sehr stark verändern. Wir haben kürzlich gezeigt, dass man unter diesen Bedingungen erwartet, dass sich elektromechanische Solitonen entlang von Membranzylindern (wie die Axone der Nerven) ausbreiten [3, 13] (Abb. 4). Während des Pulses wird die Membran transient durch ihre Umwandlung geschoben, wobei reversibel die Schmelzwärme freigesetzt wird. Daher lässt sich der Puls auch durch lokale Abkühlung auslösen. Solitonen sind lokalisierte Erregungen, die sich ausbreiten, ohne sich abzuschwächen oder ihre Form zu verändern. Sie wurden 1834 vom Schiffsingenieur John Scott Russell entdeckt, der einer lokalisierten Wasserwelle in einem Kanal bei Glasgow mit dem Pferd folgte und dieses Phänomen im Folgenden experimentell und mathematisch beschrieb. Damit sich Solitonen ausbilden können, muss die Schallgeschwindigkeit eine nichtlineare Funktion der Amplitude sein und sie muss von der Frequenz abhängen (Dispersion). Genau diese Eigenschaften haben die Membranen in der Nähe der Umwandlungen. Solche Pulse beruhen auf reversibler Mechanik, sind



**Abb. 4** In der Nähe von Schmelzumwandlungen hängen die elastischen Konstanten nichtlinear von der lateralen Dichte ab. Dadurch können sich stabile, lokalisierte Pulse ausbilden, deren laterale Dichte rund 20 % höher ist. Dies entspricht der Dichteänderung von flüssig zu fest. Die Solitonen bewegen sich ungefähr mit der lateralen Schallgeschwindigkeit von Lipidmembranen, d. h. mit ca. 100 m/s. Dies entspricht der Pulsengeschwindigkeit in myelinisierten Nerven.

also keine dissipativen Phänomene. Man erwartet eine reversible Wärmefreisetzung während des Pulses, die in der Schmelzwärme der Membranen besteht. Da Membranen elektrische Ladungen tragen, hat ein solches Soliton elektrische Eigenschaften – man kann die Solitonen deshalb auch als piezoelektrische Pulse betrachten.

Für die Beschreibung von Nerven hat eine solche Betrachtungsweise eine Reihe von Vorteilen:

- Sie erklärt die reversible Wärme, die Dicken- und die Längenänderung.
- Sie sagt die Ausbreitungsgeschwindigkeit der myelinisierten Nerven richtig voraus.
- Sie erklärt die Erregbarkeit der Nerven durch verschiedene Variablen wie Spannung, Temperatur und mechanische Reizung. Jede thermodynamische Variable korrespondiert mit einem Aspekt des Signals.
- Sie hat Vorhersagekraft, denn der Einfluss von vielen Variablen auf kooperative Membranereignisse ist bekannt und folgt den thermodynamischen Gesetzen.
- Während der Reizleitung erhält man quantisierte Ströme durch die Membranen.
- Sie erklärt auch viele Eigenschaften der Anästhetika.

### Wirkung der Anästhetika

Um diese elektromechanischen Pulse anzuregen, ist es erforderlich, die Membran lokal durch ihre Schmelzumwandlung zu bringen, z. B. durch lokale Temperaturerniedrigung. Die freie Energie, die hierzu notwendig ist, ist proportional zum Abstand zwischen

der Umwandlungstemperatur und der physiologischen Temperatur. Jede Veränderung einer thermodynamischen Variablen, die die Schmelztemperatur verschiebt, beeinflusst damit auch die Erregbarkeit der Membran. Hierzu gehören Veränderungen von hydrostatischem Druck, pH (Protonenkonzentration), Kalzium-Konzentration und Konzentration von Molekülen, die in den Membranen gelöst sind. Einen sehr interessanten Effekt haben hierbei die Anästhetika.

Die Wirkung anästhetischer Substanzen ist seit langer Zeit bekannt. Der Arzt William Morton vom Massachusetts General Hospital in Boston (Harvard) führte die Wirkung von Diethylether während einer Operation 1846 öffentlich vor. Seitdem hat man sehr viele chemisch verschiedene Substanzen gefunden, die Anästhesie auslösen, darunter Lachgas, Halothan, Chloroform und viele Alkohole, aber auch das Edelgas Xenon. Alle diese Anästhetika folgen der berühmten Meyer-Overton-Regel, die besagt, dass ihre Wirksamkeit direkt proportional zu ihrer Löslichkeit in Membranen ist [14]. Diese gilt über viele Größenordnungen der Löslichkeit, von Lachgas bis hin zu langkettigen Alkoholen. Dies bedeutet, dass man bei der kritischen anästhetischen Dosis  $ED_{50}$ , bei der 50 % der Individuen bewusstlos werden, immer dieselbe Konzentration der Wirkstoffe in den Membranen findet, völlig unabhängig von ihrer chemischen Natur. Diese Korrelation ist nie wirklich erklärt worden. Overton schlug in seinem berühmten Buch von 1901 vor, nach allgemeinen und unspezifischen physikalisch-chemischen Zusammenhängen zu suchen.

Interessanterweise ließ sich zeigen, dass Betäubungsmittel auch die Schmelzpunkte von Membranen verschieben [9]. Das bekannte Gesetz  $\Delta T_m = (RT_m^2/\Delta H) \cdot x_A$  beschreibt die Schmelzpunkterniedrigung  $\Delta T_m$ , wobei  $\Delta H$  die Schmelzwärme ist und  $x_A$  der molare Anteil der Anästhetika in den Membranen. Dasselbe Gesetz beschreibt auch den Effekt von Kochsalz auf das Schmelzen von Eis. Dieses Gesetz ist, wie auch für Anästhetika experimentell gefunden, unabhängig von der chemischen Natur des anästhetischen Moleküls. Es setzt nur die ideale Löslichkeit der Moleküle in flüssigen Membranen voraus. Man kann also die Meyer-Overton-Regel umformulieren: Die kritische anästhetische Dosis  $ED_{50}$  ist direkt proportional zu ihrer Fähigkeit, die Schmelzpunkte der Membranen abzusenken. Dies bedeutet gleichzeitig, dass die Membranen weniger erregbar sind. Des Weiteren verändern die Anästhetika auch die Membranpermeabilität. Wir haben kürzlich gezeigt, dass man mit ihnen Ionenkanalereignisse in reinen Lipidmembranen „blockieren“ kann [11].

Während Anästhetika die Schmelzpunkte absenken, führt hydrostatischer Druck aufgrund des latenten Volumens der Umwandlung zu einer Schmelzpunkterhöhung. Wenn die Schmelzpunkte von Membranen irgendetwas mit der Anästhesie zu tun haben sollten, muss Druck die betäubende Wirkung aufheben können. Dies hat man experimentell gefunden (z. B. [15]). Anästhetisierte Kaulquappen werden beispielsweise bei einem Druck von ca. 50 bar wieder aktiv. Genau diese

Größenordnung lässt sich aus der Druckabhängigkeit der Membranzustandsübergänge vorhersagen. Eine ähnliche Korrelation findet sich für die Absenkung des pHs [9].

## Zusammenfassung

Wir wollten hier zeigen, dass man mit einfachen physikalischen Methoden Phänomene biologischer Membranen verstehen kann, ohne dafür die molekularen Details zu kennen. Dazu gehört die Erregbarkeit einer Membran, ihre Permeabilität, die Anästhesie und ihre Aufhebung durch hydrostatischen Druck. Dies bedeutet insgesamt, dass die Membranerregbarkeit von allen thermodynamischen Variablen in einer vorher-sagbaren Weise abhängt, die sich durch ein einziges Potential beschreiben lässt: der freien Energie der Membran. Die Membranproteine spielen mittels ihrer chemischen Potentiale eine thermodynamische Rolle und sind selbst thermodynamische Variablen.

\*

Ich danke Dr. Konrad Kaufmann aus Göttingen, der sich selbst mit vielen dieser Phänomene beschäftigt hat, dass er mich in diese interessante Materie eingeführt hat.

### Literatur

- [1] E. Schrödinger, Was ist Leben?, Piper Verlag, München (1989)
- [2] A. L. Hodgkin und A. F. Huxley, J. Physiol. **117**, 500 (1952)
- [3] T. Heimburg und A. D. Jackson, Biophys. Rev. Lett. **2**, 57 (2007)
- [4] E. Wilke und E. Atzler, Pflügers Arch. **146**, 430 (1912)
- [5] B. C. Abbott, A. V. Hill und J. V. Howarth, Proc. R. Soc. London B **148**, 149 (1958)
- [6] K. Iwasa, I. Tasaki und R. C. Gibbons, Science **210**, 338 (1980)
- [7] J. M. Ritchie und R. D. Keynes, Quart. Rev. Biophys. **392**, 451 (1985)
- [8] T. Heimburg, Biophys. Acta **1415**, 147 (1998)
- [9] T. Heimburg und A. D. Jackson, Biophys. J. **92**, 3159 (2007)
- [10] E. Neher und B. Sakmann, Nature **260**, 779 (1976)
- [11] A. Blicher, K. Wodzinska, M. Fidorra, M. Winterhalter und T. Heimburg, Biophys. J., im Druck (2009), <http://arxiv.org/abs/0807.4825v1>
- [12] V. F. Antonov et al., Nature **283**, 585 (1980)
- [13] T. Heimburg und A. D. Jackson, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102**, 9790 (2005)
- [14] C. E. Overton, Studien über die Narkose, Verlag Gustav Fischer, Jena (1901)
- [15] F. H. Johnson und E. A. Flagler, Science **112**, 91 (1950)

### DER AUTOR

**Thomas Heimburg** (FV Biologische Physik) studierte zunächst in Stuttgart und dann in Göttingen Physik. Er promovierte 1989 am MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen. Nach einem wissenschaftlichen Aufenthalt an der University of Virginia in Charlottesville (USA) habilitierte er sich 1995 an der Universität Göttingen in Biophysik. Von 1997 bis 2003 leitete er eine unabhängige Nachwuchsgruppe am MPI für biophysikalische Chemie. Seit 2003 ist Heimburg Professor für Biophysik am Niels Bohr Institut des Fachbereichs Physik der Universität Kopenhagen. Er leitet dort die Membrane Biophysics Group.

