

Untersuchung zum Einfluss von Magnetfeldern auf das Wachstum biologischer Zellen

Juliane Ißle und Uwe Hartmann
Experimentalphysik

In der Magnetobiologie sowie in der Medizin wird nicht mehr angezweifelt, dass es direkte Einflüsse von Magnetfeldern auf biologische Systeme gibt. So kann beispielsweise beobachtet werden, dass Knochenwachstum durch starke, statische Felder positiv beeinflusst werden kann [1].

Physikalisch geklärt ist die Situation bei magnetotaktischen Bakterien, die vor allem im mikroaerophilen Sedimentbereich von Gewässern leben. Diese Einzeller stellen Magnetit (Fe_3O_4) in Form von Eindomänenkristallen her. Die Kristalle besitzen magnetische Momente und sind in den Bakterien wie in einer Kette aufgereiht. Das Erdmagnetfeld übt nun auf diese Kristallkette eine Kraft aus, die die Bakterien immer in Richtung des Magnetfeldes ausrichtet. Somit können sich die Einzeller bevorzugt in Richtung des sauerstoffärmeren Bodens bewegen [2].

Ebenso wird nicht mehr angezweifelt, dass sich Tauben oder Rotkehlchen zumindest teilweise am Erdmagnetfeld orientieren [3]. Sie besitzen einen Inklinationskompass. Die Tiere können nicht zwischen Norden und Süden unterscheiden, sondern bemerken nur die Achse des Magnetfeldes. Verschiedene konkurrierende Theorien existieren dazu, wie dieser Kompass funktionieren könnte. Während einige Forscher annehmen, dass, wie bei den Bakterien, Magnetitkristalle eine tragende Rolle spielen, glauben andere, dass man es generell mit spinabhängigen Mechanismen auf atomarer Ebene zu tun hat [4].

Man weiß also zweifellos, dass das Magnetfeld der Erde zur Orientierung einiger Tiere beiträgt. Die Mechanismen, die im Organismus dafür ausschlaggebend sind, sind allerdings nicht bekannt, obwohl elementare Phänomene, wie die Resonanz von Kern- oder

Seit langer Zeit schon ranken sich Faszination und Glaube um das Phänomen Magnetismus. Das gesamte Leben entstand in einer, wenn auch nicht immer gleichbleibenden Magnetfeldumgebung, dem Erdmagnetfeld, die ihren Ursprung in riesigen Verwirbelungen des flüssigen Erdkerns findet. Die Evolution hat sich mit dem Erdmagnetfeld von Anfang an arrangieren müssen. Vielleicht war dies aber zum Teil gerade ein Faktor, der die Weiterentwicklung des Lebens förderte. Bereits frühe Hochkulturen, wie die Griechen, Römer oder Ägypter zählten Magnetfeldtherapien zu ihren Heilungsmethoden, wenn gleich sie keine naturwissenschaftliche Erklärung für das Phänomen Magnetismus hatten. Bis heute zählt die Magnetfeldtherapie zu den oft angewendeten Heilungsmethoden. Die grundlegende Frage ist daher, wie Magnetfelder mit biologischer Materie wechselwirken können. In wie fern sind sie nützlich? Können unnatürliche Magnetfelder, die mit der Entdeckung der Elektrizität Einzug hielten, schädlich sein, speziell Computertomographen und der Elektrosmog? Benötigen manche Lebewesen wie Tauben oder Bienen das Erdmagnetfeld zur Orientierung? Bisher steht die vollständige Lösung solcher Fragen noch aus. Allerdings gilt es heute als unumstritten, dass verschiedene Lebewesen Rezeptoren für Magnetfelder besitzen.

Elektronenspins in äußeren Feldern in biologischen Systemen längst bekannt und gut verstanden sind [5].

Um das weite Feld der Magnetobiologie in überschaubare Teile zu trennen, ist es sinnvoll, zwischen schwachen und

starken Feldern bzw. statischen, niederfrequenten und hochfrequenten Feldern zu unterscheiden. Obwohl natürlich die Grenze zwischen den einzelnen Bereichen nicht exakt zu ziehen ist, sieht man das Erdmagnetfeld ($50\mu\text{T}$) als schwaches Feld an, im Gegensatz zu

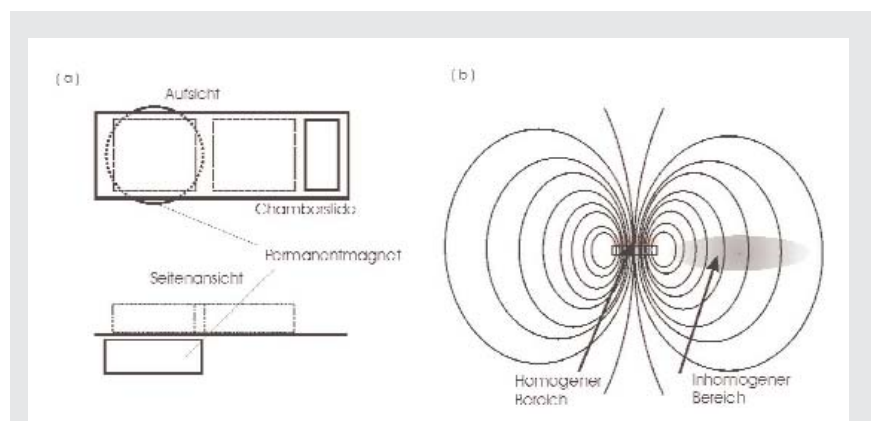


Abb. 1: a) Kultivierung der Fibroblasten auf "Chamberslides", die zwei voneinander getrennte Kammern besitzen. Der Permanentmagnet wurde genau unter einer dieser Kammern angebracht, was zur Folge hat, dass die linke Kammer einem weitestgehend homogenen Feld ausgesetzt ist, die rechte einem inhomogenen. b) Schematische Darstellung der Magnetfeldlinien, ausgehend von einem Permanentmagneten.

technischen Feldern, die z. B. in Computertomographen zum Einsatz kommen. Befasst man sich mit sich langsam verändernden Feldern wie dem Erdmagnetfeld oder 50Hz-Wechselfeldern, wie sie in der Nähe normaler Stromleitungen auftreten, spricht man von niederfrequenten Feldern. Im Gegensatz dazu werden Mobilfunkstrahlung (0,8-2GHz), Mikrowellen (0,3-3GHz) oder Radiowellen (0,3-600MHz) als hochfrequent betrachtet. Ebenso kann man denkbare Reaktionen biologischer Systeme in verschiedene Ebenen unterteilen: Magnetochemische Prozesse bestehen in einer Wechselwirkung von Feldern mit Atomen oder einzelnen Molekülen [6]. Mechanismen, die auf Wechselwirkungen mit Magnetit oder sonstigen magnetischen Teilchen basieren, haben Auswirkungen auf zellulärer Ebene. In Betracht kommen hier Mechanismen, die Öffnen und Schließen von Ionenkanälen oder Einflüsse auf den Zellmetabolismus durch Veränderungen von Proteinaktivitäten bewirken [7]. Um Beobachtungen wie die Orientierung von Vögeln mittels Erdmagnetfeld zu erklären, muss man schließlich den ganzen Organismus als Zusammenspiel verschiedener Phänomene betrachten.

Das Hauptproblem, aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, besteht darin, reproduzierbare Experimente durchzuführen. Abgesehen von den Problemen, standardisierte biologische Systeme zur Verfügung zu haben, müssen die Magnetfeldbedingungen absolut exakt bekannt sein. Neben der Feldstärke und Frequenz muss vor allem die Richtung des Feldes bestimmt sein, was zu Problemen führt, da zeitliche Veränderungen der Magnetfelder, die überall zu finden sind, die Regel sind. Außerdem müssen aus der Menge an möglichen Einflussfaktoren, die Zellverhalten bestimmen, diejenigen herausgefunden werden, die direkt durch Magnetfelder beeinflusst werden können.

Unser im Folgenden diskutierte Ansatz besteht darin, mögliche Einflüsse von Magnetfeldern direkt auf Zellebene zu erkennen. Dies soll durch ein weit gefächertes Spektrum an Analysemethoden geschehen. Neben immunochemischen Untersuchungen werden die Rasterkraftmikroskopie sowie die Elektronenmikroskopie eingesetzt, um Informationen über das Zellverhalten zu bekommen. Als Zellmodel wurden NHDF



Juliane Ible, Studium der Physik an der Universität des Saarlandes, 2004 Diplom in der Fachrichtung Experimentalphysik über „Einflüsse magnetischer Felder auf Fibroblasten“ in der AG Prof. Dr. Uwe Hartmann.

Seitdem Promotion im internationalen CellPROM Projekt (www.cellprom.net) über „Differenzierung von Stammzellen mittels nanostrukturierter, magnetischer Substrate“.



Prof. Dr. Uwe Hartmann, Studium der Physik und Promotion an der Universität Münster; 1992 Habilitation für Experimentalphysik an der Universität Gießen; seit 1993 Professur für Experimentalphysik an der Universität des Saarlandes.

1998 Gewinner des Philip-Morris-Preises. Derzeitige Forschungsschwerpunkte liegen im Bereich Rastersondenmikroskopie und der Nanotechnologie.

(normale humane dermale Fibroblasten) gewählt. Diese Bindegewebszellen besitzen den Vorteil, dass sie überall im Menschen auftreten und nicht organspezifisch sind. Außer unter den Einflüssen statischer Felder und niederfrequenter 50Hz-Felder wurden die Zellen in einer Abschirmkammer kultiviert, die den Einfluss des Erdmagnetfelds verringert. Letzteres diente zur Klärung der Frage, ob Zellen unter Umständen ein gewisses Magnetfeld zum Leben benötigen.

Experimenteller Aufbau

Zellpräparation

Alle Experimente wurden an Fibroblasten (NHDF, PromoCell, Heidelberg) durchgeführt. Einmal pro Woche wurden die Zellen im Verhältnis 1:4 unterkultiviert (Quantum333, PAA laboratories, Cölbe). Da es sich um eine Primärkultur handelt, wurden die Passagen 6 bis 20 zu Untersuchungen benutzt. Alle Experimente wurden so durchgeführt, dass sich die Zellen im Experiment so wie die Kontrollzellen immer den gleichen Bedingungen, abgesehen von den zu testenden Magnetfeldbedingungen, ausgesetzt waren (gleichzeitige Mediumswechsel, gleicher Brutschrank etc.). So können Einflüsse, die unter Umständen durch Temperatur- oder Feuchtigkeitsfluktuation verursacht werden, ausgeschlossen werden. 24 Stunden nach einer Unterkultivierung wurden die Zellen 48 Stunden den entsprechenden Magnetfeldbedingungen ausgesetzt. Nach Versuchsende wurden die Fibroblasten 20 Minuten in -20°C kal-

tem Methanol fixiert. Für Untersuchungen im Rasterelektronenmikroskop wurden die Präparate zusätzlich mit 10 Nanometern Gold überzogen.

Magnetfeldbedingungen

Drei verschiedene Magnetfeldbedingungen wurden untersucht: ein statisches Feld der Stärke 0,8T, ein 50Hz-Feld der Stärke 0,8mT und ein im Vergleich zum Erdmagnetfeld „feldfreier Raum“ der Stärke 180nT. Das statische Feld wurde durch einen Permanentmagneten realisiert, der unter der Kulturfläche der Fibroblasten angebracht war (Abb. 1a). Die Feldachse war somit senkrecht zur Zellschicht orientiert. Abb. 1b zeigt, dass gleichzeitig die Untersuchung homogener und inhomogener statischer Bedingungen möglich war. Das 50Hz-Wechselfeld wurde durch ein dreiaxiales Helmholtzspulensystem generiert (Abb. 2). Jedes Spulenpaar ist unabhängig steuerbar. Somit kann gewährleistet werden, dass am Probenort immer konstante Feldbedingungen herrschen. Das System ist mit einer Rückkoppelschleife ausgerüstet, die Änderungen im Magnetfeld, die durch äußere Einflüsse auftreten, registriert und durch Regeln der Spulenpaare kompensiert. Ein Funktionsgenerator garantierte eine konstante Stromversorgung der einzelnen Spulen. Die untersuchten Felder waren 0,8mT stark und senkrecht zu den Zellen orientiert. Ein „feldfreier Raum“ wurde durch Einsatz einer Abschirmkammer hergestellt. Sie wurde aus „Mumetal“, einem hochpermeablem Material ($\mu_r = 25000$) hergestellt. Während hochfre-

quente Felder bereits durch die Brutschrankwand abgeschirmt werden (induzierte Wirbelströme), kann „Mumetall“ (FeNi) auch niederfrequente bzw. statische Felder abschirmen. Diese werden von dem geschlossenen Behälter umgeleitet, so dass ein Eindringen der Felder in den Behälter selbst kaum möglich ist. Die Güte eines solchen Behälters ist abhängig von der Konstruktion und der Wanddicke. Unter Beachtung des herrschenden Erdmagnetfeldes am Probenort, wurde der Behälter so ausgerichtet, dass eine optimale Abschirmung erfolgte. Im Behälter herrschen maximal 180nT, also 0,36% des Erdmagnetfeldes.

Analysemethoden

Um einen weiten Überblick über mögliche Veränderungen des Zellverhaltens zu erhalten, wurden verschiedene Methoden angewendet. Untersuchungen von Zell-Oberflächenwechselwirkungen wurden mit Hilfe der Rasterkraftmikroskopie (AFM, atomic force microscopy) und der Elektronenmikroskopie (SEM, scanning electron microscopy) durchgeführt. Speziell das AFM gibt Einblicke in topographische Veränderungen der Zellen und einzelner Aktinfilamente. Optische und Fluoreszenzmikroskopie zusammen mit Immunfärbungen zeigen Details der Zellformen und des Zytoskeletts. „Western-Blot-Analysen“ dienen dazu Informationen über die Expression der Proteine Aktin und Connexin zu erlangen, die zu den Hauptbestandteilen des Zytoskeletts zählen.

Mikroskopie

Neben einem Durchlichtmikroskop wurde ein Fluoreszenzmikroskop verwendet. Hierbei strahlt man Licht einer bestimmten Wellenlänge (490nm bzw. 553nm) auf die gefärbte Probe. Der Farbstoff wird nun durch das einfallende Licht angeregt, weshalb er selbst Licht einer anderen, größeren Wellenlänge (508nm bzw. 575nm) aussendet. Dieses ausgesandte Licht wird nun durch spezielle Filter geschickt und wie im Lichtmikroskop zu einem vergrößerten Bild der Probe zusammengesetzt. Zur Untersuchung der Zelltopographie wurde neben einem Rasterelektronenmikroskop ein AFM mit weichen „Cantilevern“ (Federkonstante 0.1 N/m) benutzt. Beim Rastern im Kontaktmodus nutzt man in erster Linie die kurzreichweitigen van-der-Waals-Kräfte zwischen Probe und Spitze aus, die

Informationen über Beschaffenheit und Topographie der zu untersuchenden Probe liefern (Übersicht Rasterkraftmikroskopie in [8]). Informationen über die Zellelastizität liefern Kraft-Abstandskurven, bei denen der „Cantilever“ an die Probe angenähert wird, bis ein fester Kontakt besteht und anschließend wieder zurückgezogen wird. Während dieser Bewegung wird die Verbiegung des „Cantilevers“, welche proportional zur herrschenden Kraft ist, aufgezeichnet.

Immunfärbungen und „Western Blot“

Die Elastizität und Beweglichkeit von Fi-

broblasten ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass Fibroblasten sogenannte Aktinfilamente synthetisieren [9,10]. Der Auf- und Abbau der einige Nanometer dicken Filamente ist ein extrem dynamischer Prozess (die Lebenszeit eines Filamentes beträgt weniger als eine Minute) und kann somit ein Indikator für kleinste Veränderungen im Zellverhalten sein. Desweiteren reagieren Fibroblasten auf ihre Umwelt mit der Ausbildung von Zell-Zellkontakten und Fokalkontakten. Dort schüttet jede Zelle das Protein Connexin aus [9,10]. Immunfärbungen dienen dazu, die genannten Proteine mit Farbstoffen zu



Abb. 2: Dreiaxiales Helmholtzspulenpaar, integriert in einen Brutschrank. Jede Raumrichtung ist unabhängig regelbar. Somit können definierte, homogene Magnetfelder am Probenort in der Mitte der Spulen generiert werden.

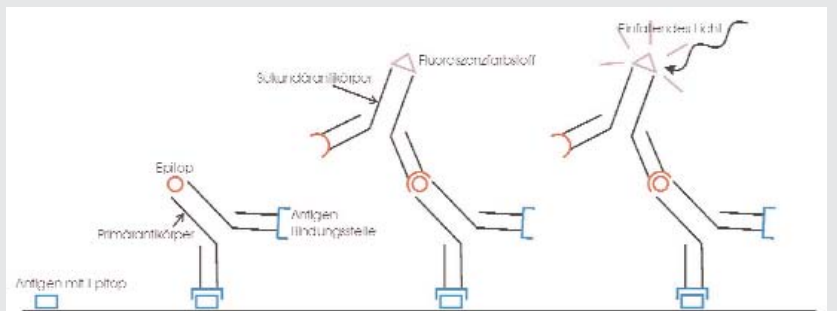


Abb. 3: Schematische Darstellung einer indirekten Immunfärbung. An das Epitop des Antigens (hier Aktin bzw. Connexin) wird ein Primärantikörper angebonden. Mit dessen Epitop reagiert spezifisch ein Sekundärantikörper, der einen fluoreszierenden Farbstoff trägt.

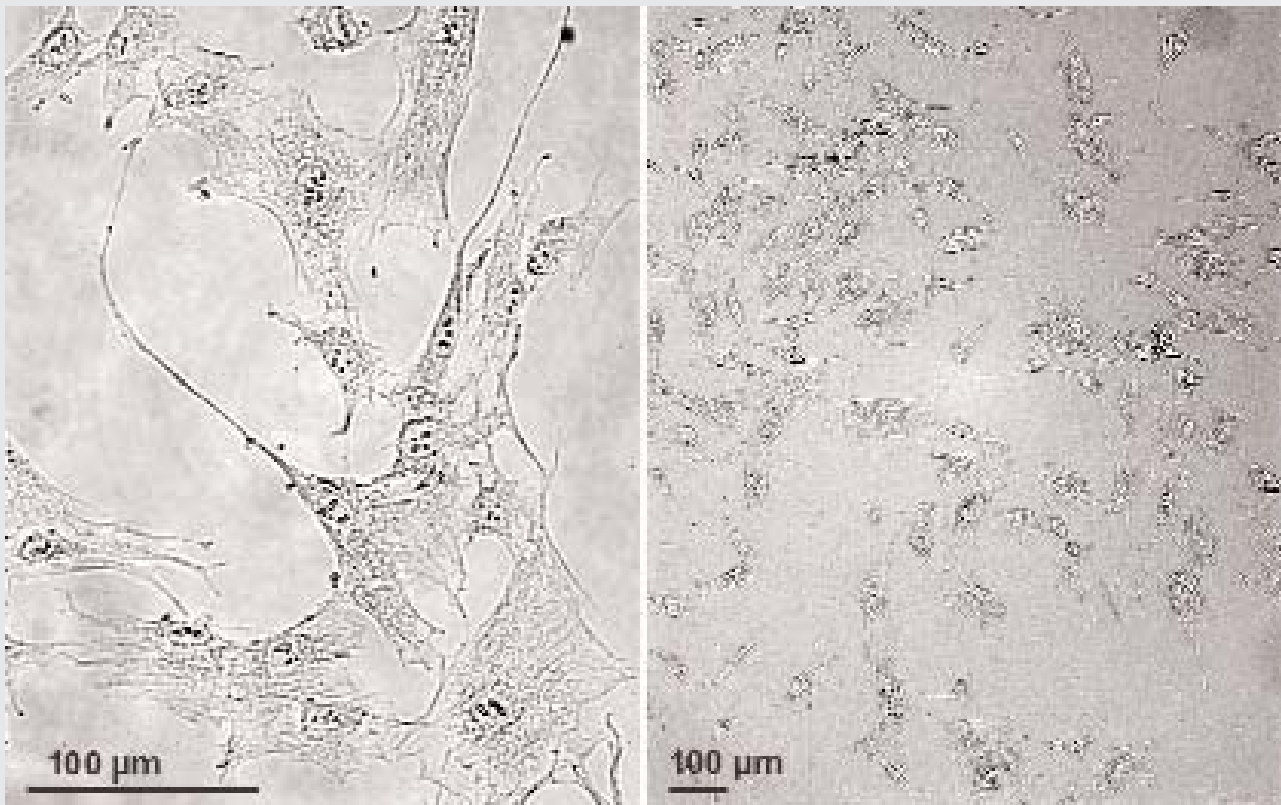


Abb. 4: Lichtmikroskopische Aufnahmen von Fibroblasten. Die stark unterschiedlichen Erscheinungsformen der Zellen erschweren das Erkennen kleinster Veränderungen.

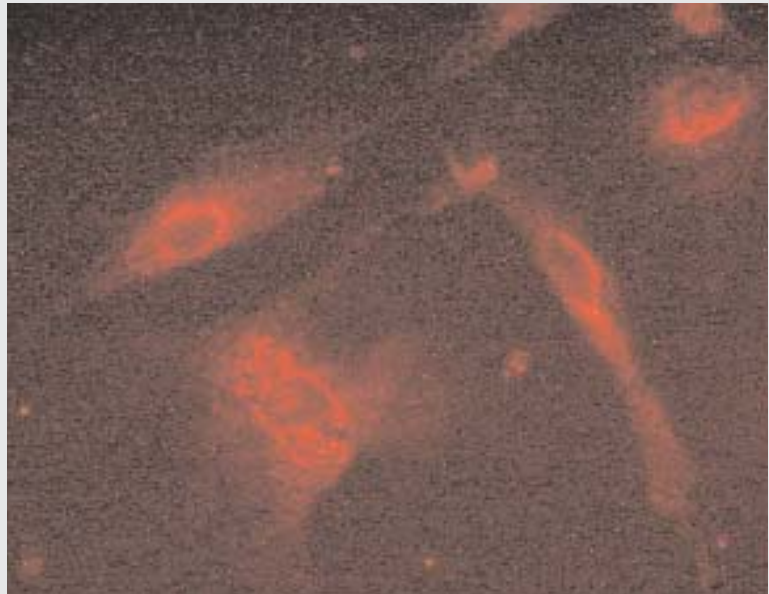
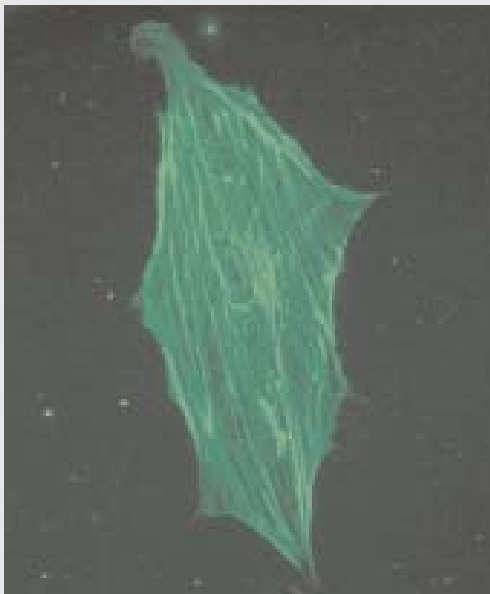


Abb. 5: Aktin- (links) und Connexinfärbungen (rechts) mittels einer indirekten Immunfärbung. Einzelne Aktinfilamente sind klar sichtbar. Sie bilden das Zytoskelett der Zelle. Connexin wurde vor allem in den Kernregionen der Zellen exprimiert, nicht wie erwartet an Zell-Zellkontakten.

versehen und somit Informationen über Vorkommen und Lokalisierung innerhalb einer Zelle zu erhalten (Abb. 3). Es wurden ein Sekundär- und ein Primärantikörper verwendet (indirekte Färbung), womit eine unspezifische Färbung vermindert und eine Signalver-

stärkung der spezifischen Bindungen erreicht wurde. Um Aktin anzufärben wurden anti-actin (I-19) von der Ziege (Santa Cruz Biotechnologies, Heidelberg), 1:200 verdünnt, und rabbit-anti-goat Cy2, 1:50 verwendet, für Connexin anti-connexin-43 von der Maus (BD

Transduction Laboratories, Heidelberg), 1:200 und goat-anti-mouse Cy3, 1:50.

Bei einer „Western-Blot-Analyse“ trennt man die zu untersuchenden Proteine in mehreren Waschschrritten von den Zellen. Anschließende Gelelektro-

phorese (SDS-PAGE) trennt wiederum einzelne Proteine nach ihrer Masse. Ein spezifisches Anfärben der zu untersuchenden Proteine erlaubt quantitative Rückschlüsse bezüglich der Proteinexpression. Hier dienten als Primärantikörper anti-connexin von der Maus (BD Transduction Laboratories, Heidelberg) und anti-actin vom Kaninchen (Sigma, Taufkirchen) und als Sekundärantikörper anti-rabbit-ap-conjugated (Sigma-Taufkirchen). Als Farbstoff wurde BCIP/NBT-blue (Sigma, Taufkirchen) verwendet.

Ergebnisse und Diskussion

Fibroblasten treten in stark unterschiedlichen Formen auf (Abb. 4). Dies erschwert es, kleine Zellveränderung direkt zu bemerken. Allein aus den lichtmikroskopischen Untersuchungen können deshalb keine Unterschiede zwischen Zellen, die unter den oben genannten Magnetfeldbedingungen kultiviert wurden, und Kontrollzellen ausgemacht werden. Dasselbe Resultat ergaben REM-Aufnahmen.

Laut existierender Theorien [11] ist es denkbar, dass Ionenkonzentrationen innerhalb der Zellen durch Magnetfelder gestört werden. Da die Synthese der Aktinfilamente empfindlich von vorhandenen Kalziumionen abhängt, scheint es sinnvoll, das Zytoskelett genauer zu untersuchen. Ebenso reagieren Zellen auf eine wechselnde Umgebung mit Veränderungen der Adhäsion und der Fokal- bzw. Zell-Zellkontakten. Färbungen der Proteine Aktin und Connexin konnten mit Erfolg durchgeführt werden (Abb. 5). Eine recht niedrige Hintergrundfärbung sowie Negativkontrollen beweisen die spezifische Bindung der Antikörper an die Proteine. Direkte Zusammenhänge zwischen der Expression der genannten Proteine und Magnetfeldern konnten wiederum aufgrund der stark unterschiedlichen Zellformen nicht ausgemacht werden. Alle Zellen zeigen ein gut ausgebildetes, weitverzweigtes Aktingerüst. Connexin wurde vor allem um die Zellkernregionen exprimiert. Allerdings konnte kein Zusammenhang zwischen der Connexinexpression und dem Einsatz von Magnetfeldern festgestellt werden.

Die „Western-Blot-Analyse“ zeigt zwei Banden für jedes Protein, einmal aus Kontrollzellen gewonnen (Abb. 6) und einmal aus Zellen, die einem Wechsel-

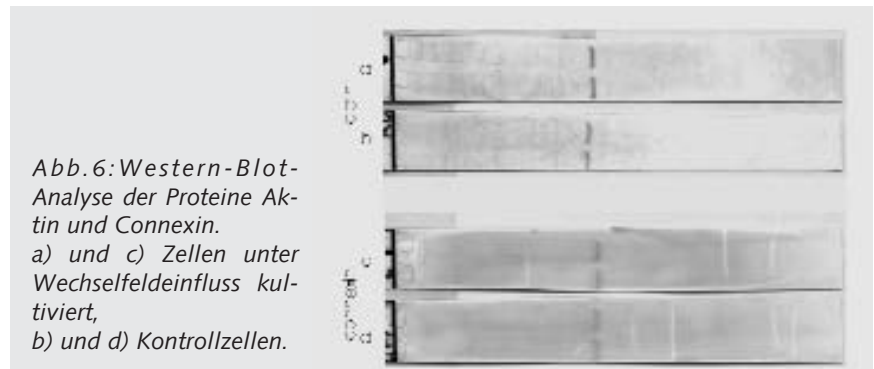


Abb. 6: Western-Blot-Analyse der Proteine Aktin und Connexin. a) und c) Zellen unter Wechselfeldeinfluss kultiviert, b) und d) Kontrollzellen.

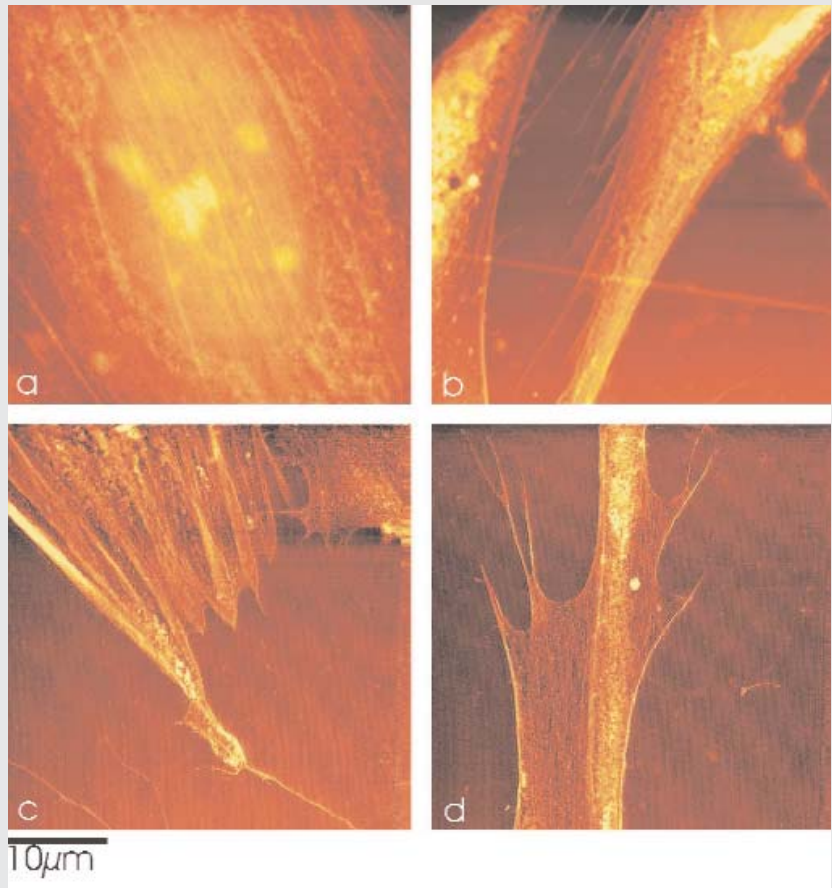


Abb. 7: AFM-Aufnahmen (Kontaktmodus) von Fibroblasten. a) Kernregion eines Fibroblasten, der einem Wechselfeld ausgesetzt war. Einzelne Aktinfilamente, die den Kern überziehen, sind zu erkennen. b) Fibroblast unter Einfluss eines statischen Magnetfeldes und c, d) Kontrollzellen mit äußeren Zellregionen, in denen die Aktinfilamente gebündelt werden.

feld ausgesetzt waren. Analoge Analysen wurden für die anderen Magnetfeldbedingungen durchgeführt. In allen Analysen waren beide Proteine intakt und unbeeinflusst. Da für jede Analyse die gleiche Zellmenge verwendet wurde, kann man aufgrund der gleichmäßigen Banden darauf zurückschließen, dass gleich viele Proteine exprimiert wurden, unabhängig von den herrschenden Magnetfeldbedingungen.

Um genauere Informationen über die Zelltopographie zu erhalten, wurden AFM-Untersuchungen durchgeführt (Abb. 7). Die Höhen der Kernregionen einzelner Fibroblasten schwankten zwischen 350nm und 600nm (Abb. 7 a,b). Die Untersuchungen fanden direkt nach der Zellfixierung statt, so dass Einflüsse der Luftfeuchtigkeit minimiert werden konnten. Die recht niedrigen Zellhöhen sind durch den Trocknungs-

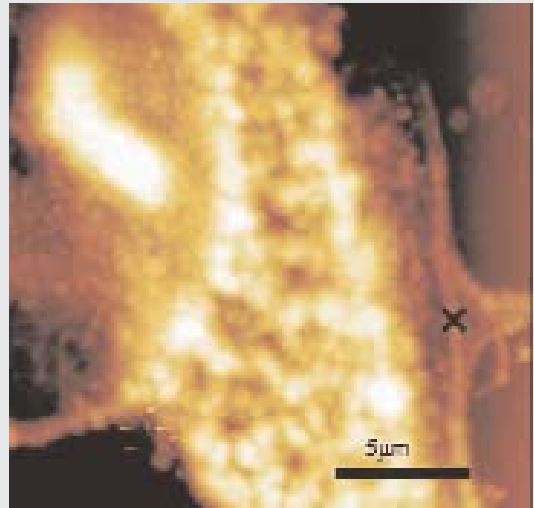
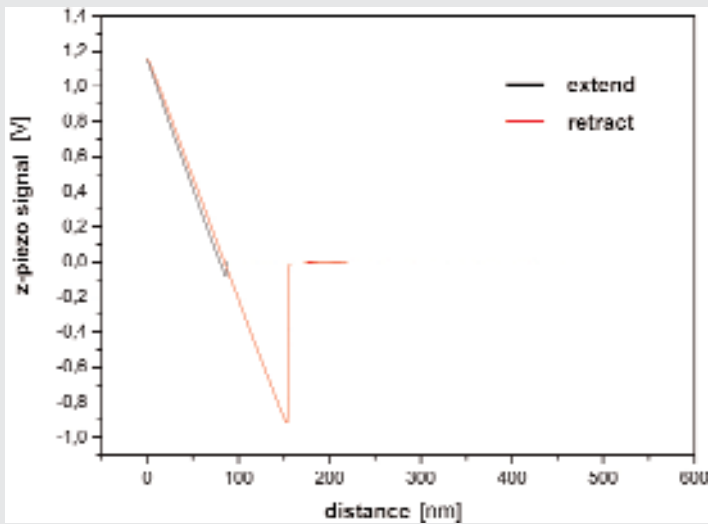


Abb. 8: Kraft-Abstandskurve, aufgenommen auf einem Bündel Aktinfilamente (schwarzes Kreuz). Der lineare Anstieg der Annäherungskurve (schwarz) ist charakteristisch für harte Substrate.

prozess während der Fixierung zu erklären. Keine signifikanten Veränderungen aufgrund verschiedener Magnetfeldbedingungen konnten festgestellt werden. Topographische Untersuchungen der äußeren Regionen, wo Aktinfilamente zu Bündeln zusammenkommen, zeigten ebenso keine Einflüsse durch Magnetfelder (Abb. 7 c,d). Wie gut zu erkennen ist, ergibt sich erneut das Problem wegen der unterschiedlichsten Zellformen Vergleiche anzustellen. Kraft-Abstandskurven wurden auf Aktinfilamentbündeln durchgeführt, um Veränderungen in deren Elastizität festzustellen (Abb. 8). Alle Kurven zeigen die charakteristischen Merkmale eines harten Substrates, so dass keine Elastizitäten gemessen werden konnten. Dies mag auf die Dehydrierung während des Fixierungsschritts zurückzuführen sein.

Folgerungen und Ausblick

Basierend auf den angewendeten Methoden konnte kein direkter Einfluss niederfrequenter und statischer Magnetfelder sowie einer Abschirmung ausgemacht werden, was Zellwachstum und Zelltopographie betrifft. Der Fixierungsschritt verändert sowohl die Zellhöhe, als auch die Elastizität im Ver-

gleich zu lebenden Fibroblasten. Deshalb müssen weitere Untersuchungen in vivo durchgeführt werden. Ebenso bieten sich Experimente bezüglich der Markierung einzelner Proteine in vivo an. Unter Umständen verändern sich Proteinaktivitäten unter direktem Magnetfeldeinfluss, was aber keinen merklichen Einfluss über den Zeitraum des Experiments haben muss. Offensichtlich gibt es aber keinen universellen Mechanismus, über den Magnetfelder verschiedenster Art mit lebenden Organismen wechselwirken können. Für weitere Experimente bedeuten die aufgezeigten Ergebnisse, dass mit drastischen Einflüssen schwacher Felder auf das Zellwachstum nicht zu rechnen ist. Zellen sollten also durch Kultivierung auf magnetischen Substraten keine negativen Einflüsse verspüren.

Die Autoren danken Herrn Dr. M. Oberringer, AG Prof. Dr. T. Pohlemann, Universitätsklinikum des Saarlandes, für die Bereitstellung und Hilfe im Umgang mit den Fibroblasten und für die Vorbereitung der Immunfärbungen. Die Western-Blot-Analysen wurden mit Hilfe der Arbeitsgruppe Prof. Dr. K. H. Schäfer, Fachhochschule Kaiserslautern, Standort Zweibrücken, durchgeführt.

Referenzen

- [1] M. A. Stuchly, Crit. Rev. Biomed. Eng. 18 (1990) 89-124
- [2] J. Kirschvink, A. Kobayashi-Kirschvink, J. C. Diaz-Ricci und S. J. Kirschvink, Bioelectromagnetics Suppl. 1 (1992) 101-113
- [3] W. Wiltshcko und R. Wiltshcko, Science 176 (1972) 62-64
- [4] T. Ritz, S. Adem und K. Schulten, Biophys. Jour. 78 (2000) 707-718
- [5] W. Andrä und H. Nowak, Magnetism in Medicine, Wiley-VCH, Berlin (1998)
- [6] U. Steiner und T. Ulrich, Chem.Rev. 89 (1989) 51-147
- [7] J. L. Kirschvink und J. L. Gould, BioSystems 13 (1981) 181-201
- [8] U. Hartmann, An Introduction to AFM and Related Methods, www.uni-saarland.de/fak7/hartmann/lectures/vorlesungen.html
- [9] H. Leonhardt, Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen, Thieme (1990) Stuttgart
- [10] B. Alberts, D. Bray, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts und P. Walter, Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie, Wiley-VCH (2005) Weinheim
- [11] F. T. Hong, BioSystems 36 (1995) 187-229