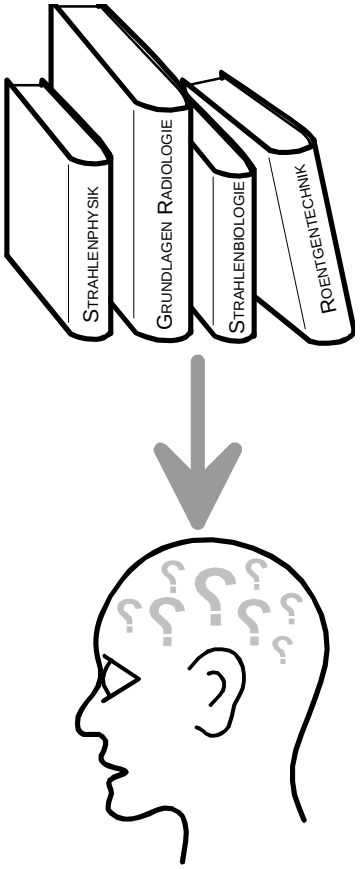
Medizinische Biophysik

Stephan Scheidegger
ZHAW School of Engineering

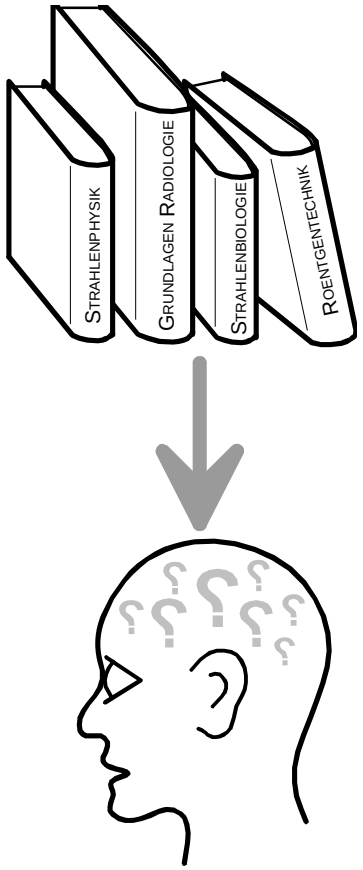
Modelle in der medizinischen Biophysik



Inhalt

Teil A Systembiophysik
(Kapitel 1-4)
Teil B Strahlenbiophysik
(Kapitel 5-8)

Grundlagen der Systembiophysik (Teil A)



- Populationsmodelle
- Biologische Regelkreise
- Bio- / Pharmakokinetik
- Pharmakodynamik

Systems Biophysics – Systems Medicine – a Landscape

Concepts:
Illness, disease
Body as mechanism
Compartments
Life as process
emergence

Theory:
Physiology,
Pathophysiology
Systems theory of
- *Cancer*
- *Immune system*
- *…*

Math. Models:
Events, MC
Statistic mechanical
Compartmental
(neuronal) networks
Spatio-tempral

Data

Clinical observations

clinical trials

Experiments In vivo

Experiments In vitro

Experiments In silico

1. Mathematische Beschreibung des Wachstums

$$\frac{dN}{dt} = \dot{N}$$

Grundidee zur Beschreibung von einfachen Populationsmodellen: Bilanz von Raten

$$\frac{dN}{dt} = Geburtenrate - Sterberate$$

Lineares und exponentielles Wachstum

Lineares Wachstum

- Lösung für Anzahl Individuen / Zellen *N* = *N*(*t*) ist eine Gerade

$$\dot{N} = dN / dt = \alpha = const.$$

Lineares und exponentielles Wachstum

Lineares Wachstum

- Lösung für Anzahl Individuen / Zellen *N* = *N*(*t*) ist eine Gerade

$$\dot{N} = dN / dt = \alpha = const.$$

$$N(t) = \alpha t + N_0$$

Lineares und exponentielles Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N$$

exponentielles Wachstum

- Lösung für Anzahl Individuen / Zellen $N = N(t)$ ist eine Exponentialfunktion

Lineares und exponentielles Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N$$

$$\int \frac{dN}{N} = \ln|N| = \int \alpha dt = \alpha t + const.$$

exponentielles Wachstum

- Lösung für Anzahl Individuen / Zellen *N* = *N*(*t*) ist eine Exponentialfunktion

Lineares und exponentielles Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N$$

$$\int \frac{dN}{N} = \ln|N| = \int \alpha dt = \alpha t + const.$$

$$N(t) = N_0 \cdot e^{\alpha t}$$

$$\frac{N(T_2)}{N_0} = 2 = e^{\alpha T_2} \rightarrow T_2 = \frac{\ln 2}{\alpha}$$

exponentielles Wachstum

- Lösung für Anzahl Individuen / Zellen *N* = *N*(*t*) ist eine Exponentialfunktion

andere Wachstumsmodelle

$$\frac{dN}{dt} = \alpha\sqrt{N}$$

Wachstum z.B. nur in der Randzone einer ebenen Kultur möglich

andere Wachstumsmodelle

$$\frac{dN}{dt} = \alpha\sqrt{N}$$

Wachstum z.B. nur in der Randzone einer ebenen Kultur möglich

$$\int \frac{dN}{N^{0.5}} = \int N^{-0.5} dN = 2N^{0.5} = \int \alpha dt = \alpha t + const.$$

andere Wachstumsmodelle

$$\frac{dN}{dt} = \alpha\sqrt{N}$$

Wachstum z.B. nur in der Randzone einer ebenen Kultur möglich

$$\int \frac{dN}{N^{0.5}} = \int N^{-0.5} dt = 2N^{0.5} = \int \alpha dt = \alpha t + const.$$

$$\boxed{N(t) = \left(2\alpha t + \sqrt{N_0}\right)^2}$$

Wachstumsmodelle mit Sterberate

α: Wachstumskoeffizient

β: Koeffizient für Sterberate

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N - \beta N = (\alpha - \beta) \cdot N$$

Wachstumsmodelle mit Sterberate

α: Wachstumskoeffizient

β: Koeffizient für Sterberate

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N - \beta N = (\alpha - \beta) \cdot N$$

$$\boxed{N(t) = N_0 \cdot e^{(\alpha - \beta) \cdot t}}$$

Begrenztes Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha - \beta N$$

α: Wachstums-koeffizient

β: Koeffizient für Sterberate

Begrenztes Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha - \beta N$$

$$\int \frac{dN}{\alpha - \beta N} = -\frac{1}{\beta} \ln\left|\alpha - \beta N\right| = t + const.$$

α: Wachstums-koeffizient

β: Koeffizient für Sterberate

Begrenztes Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha - \beta N$$

$$\int \frac{dN}{\alpha - \beta N} = -\frac{1}{\beta} \ln\left|\alpha - \beta N\right| = t + const.$$

$$N = \frac{\alpha}{\beta} - e^{-\beta t} \cdot const.^{*}$$

α: Wachstums-koeffizient

β: Koeffizient für Sterberate

Begrenztes Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha - \beta N$$

$$\int \frac{dN}{\alpha - \beta N} = -\frac{1}{\beta} \ln\left|\alpha - \beta N\right| = t + const.$$

$$N = \frac{\alpha}{\beta} - e^{-\beta t} \cdot const.^*$$

$$N(t=0) = N_0 = \alpha / \beta - const.^*$$

$$const.^* = \alpha / \beta - N_0$$

α: Wachstums-koeffizient

β: Koeffizient für Sterberate

Begrenztes Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha - \beta N$$

$$\int \frac{dN}{\alpha - \beta N} = -\frac{1}{\beta} \ln\left|\alpha - \beta N\right| = t + const.$$

$$N = \frac{\alpha}{\beta} - e^{-\beta t} \cdot const.^*$$

$$N(t=0) = N_0 = \alpha / \beta - const.^*$$

$$const.^* = \alpha / \beta - N_0$$

$$\boxed{N(t) = \frac{\alpha}{\beta} - \left(\frac{\alpha}{\beta} - N_0\right) \cdot e^{-\beta t}}$$

α: Wachstums-koeffizient

β: Koeffizient für Sterberate

Begrenztes Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha - \beta N$$

Gleichgewicht

$$0 = \alpha - \beta N_{eq}$$

Begrenztes Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha - \beta N$$

Gleichgewicht

$$0 = \alpha - \beta N_{eq}$$

$$\boxed{N_{eq} = \alpha / \beta}$$

logistisches Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N - \beta N^2$$

$$\alpha N_{eq} - \beta N_{eq}^2 = 0$$

α: Wachstums-koeffizient

β: Koeffizient für Sterberate

logistisches Wachstum

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N - \beta N^2$$

α: Wachstums-koeffizient

β: Koeffizient für Sterberate

$$\alpha N_{eq} - \beta N_{eq}^2 = 0$$

$$\boxed{N_{eq} = \frac{\alpha}{\beta}}$$

logistisches Wachstum

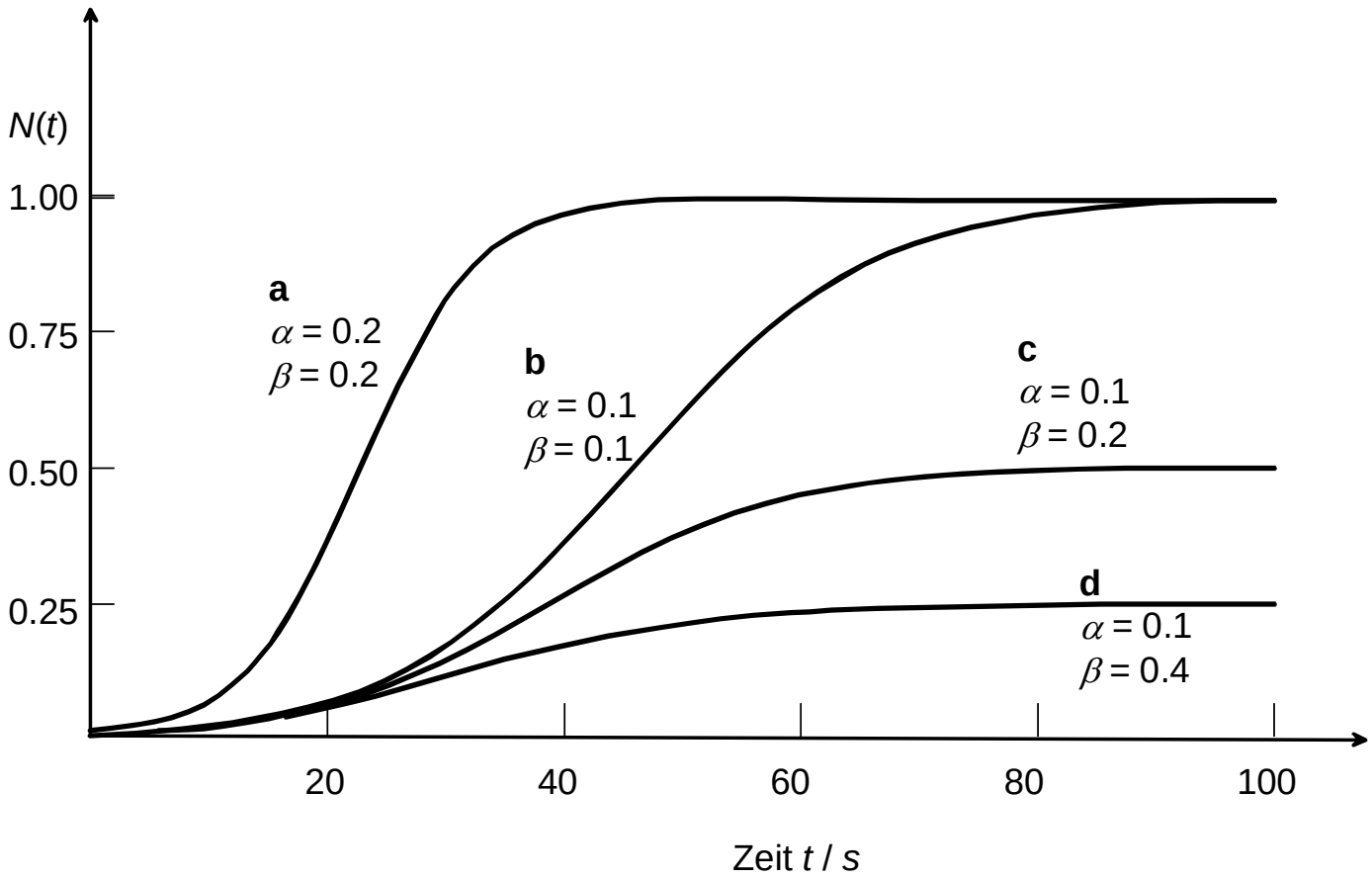
$$\frac{dN}{dt} = \alpha N - \beta N^2$$

$$\int \frac{dN}{\alpha N - \beta N^2} = \int dt$$

Lösung durch
- Partial-bruchzerlegung, Separation und Integration

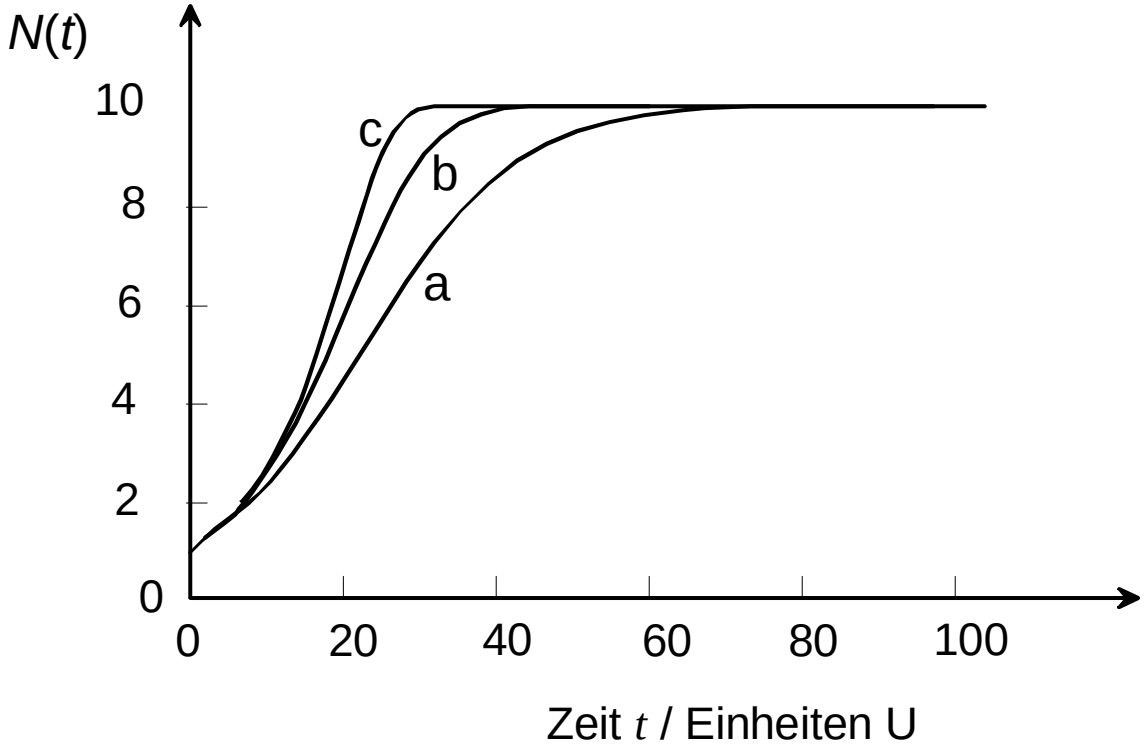
logistisches Wachstum

$$N(t) = \frac{\alpha}{-(\beta - \alpha / N_0) \cdot e^{-\alpha t} + \beta}$$



Gleichungen des Typus $\frac{dN}{dt} = \alpha N - \beta N^n$

$$N_{eq} = \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^{\frac{1}{n-1}}$$



Gekoppelte Systeme

$$\frac{dc}{dt} = Zuflüsse - Abflüsse$$

c: Stoff-konzentration

Gekoppelte Systeme

$$\frac{dc}{dt} = Zuflüsse - Abflüsse$$

c: Stoff-konzentration

$$\boxed{\begin{aligned} \frac{dc}{dt} &= k_1 \cdot (c_{ref} - c) - k_2 N \\ \frac{dN}{dt} &= \alpha(c) \cdot N \end{aligned}}$$

$$\alpha(c) = \frac{\lambda_1}{-(\lambda_2 - \lambda_1 / \alpha_0) \cdot e^{-\lambda_1 c} + \lambda_2}$$

Gekoppelte Systeme

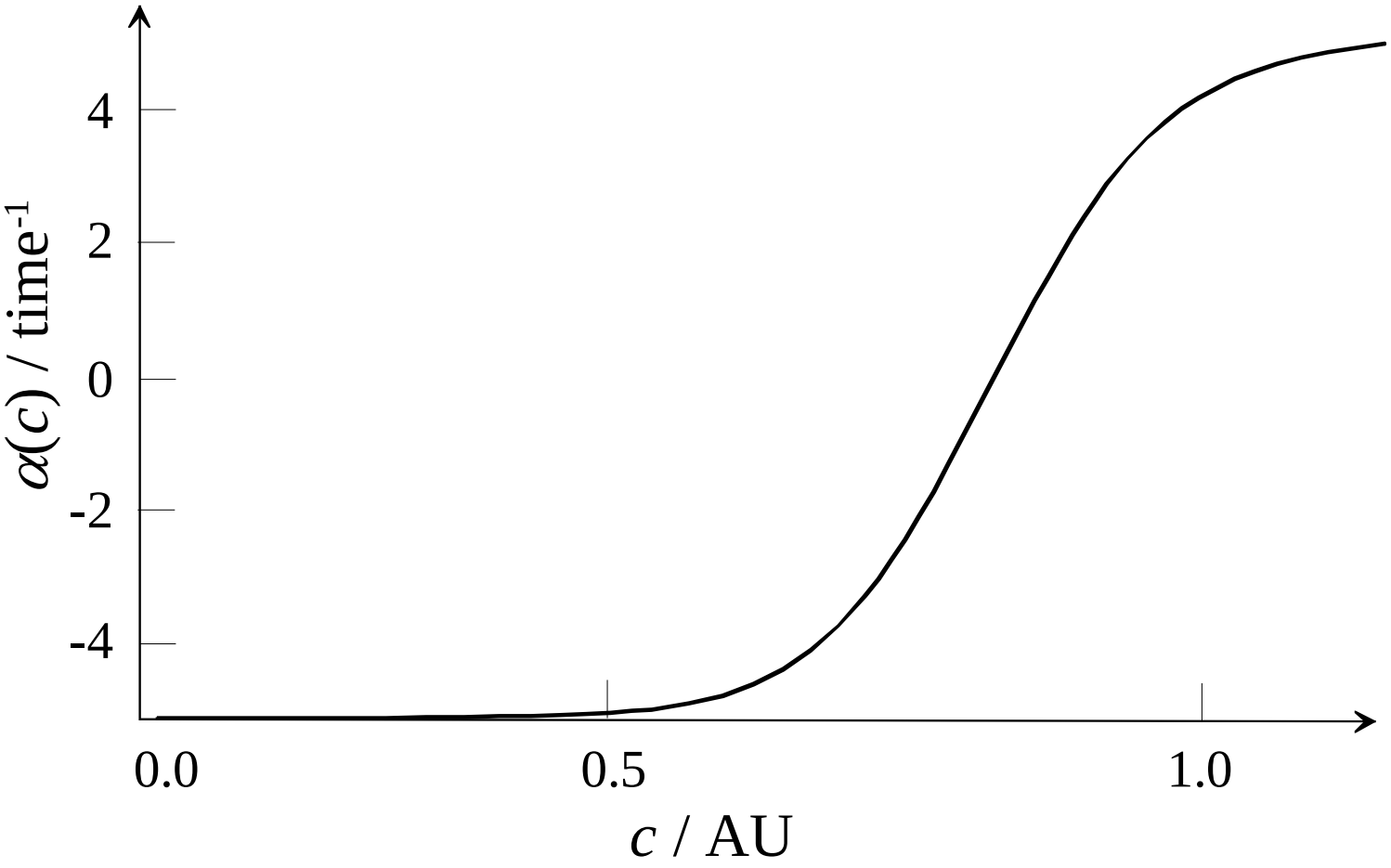
$$\frac{dc}{dt} = Zuflüsse - Abflüsse$$

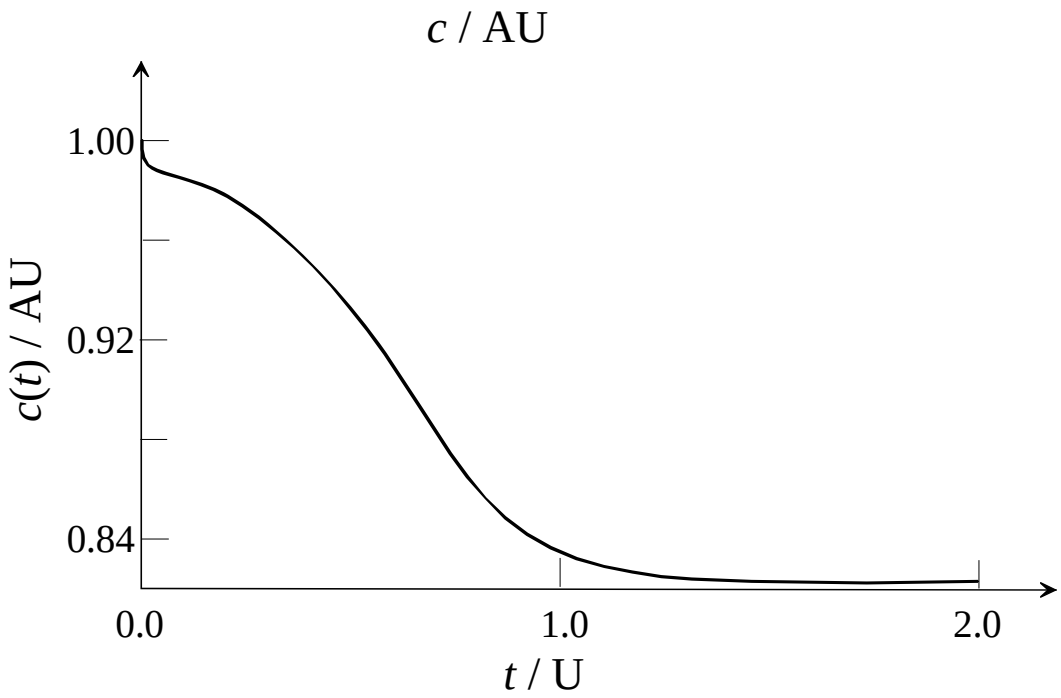
c: Stoff-konzentration

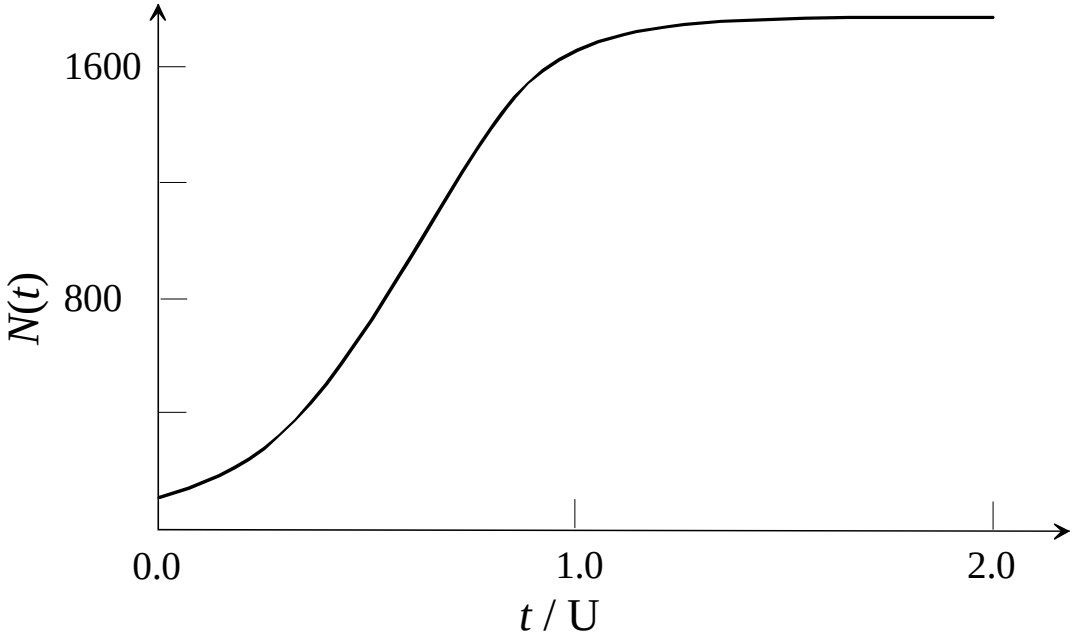
$$\boxed{\begin{aligned} \frac{dc}{dt} &= k_1 \cdot (c_{ref} - c) - k_2 N \\ \frac{dN}{dt} &= \alpha(c) \cdot N \end{aligned}}$$

$$\alpha(c) = \frac{\lambda_1}{-(\lambda_2 - \lambda_1 / \alpha^*) \cdot e^{-\lambda_1 c} + \lambda_2} - \frac{\lambda_1}{2\lambda_2}$$

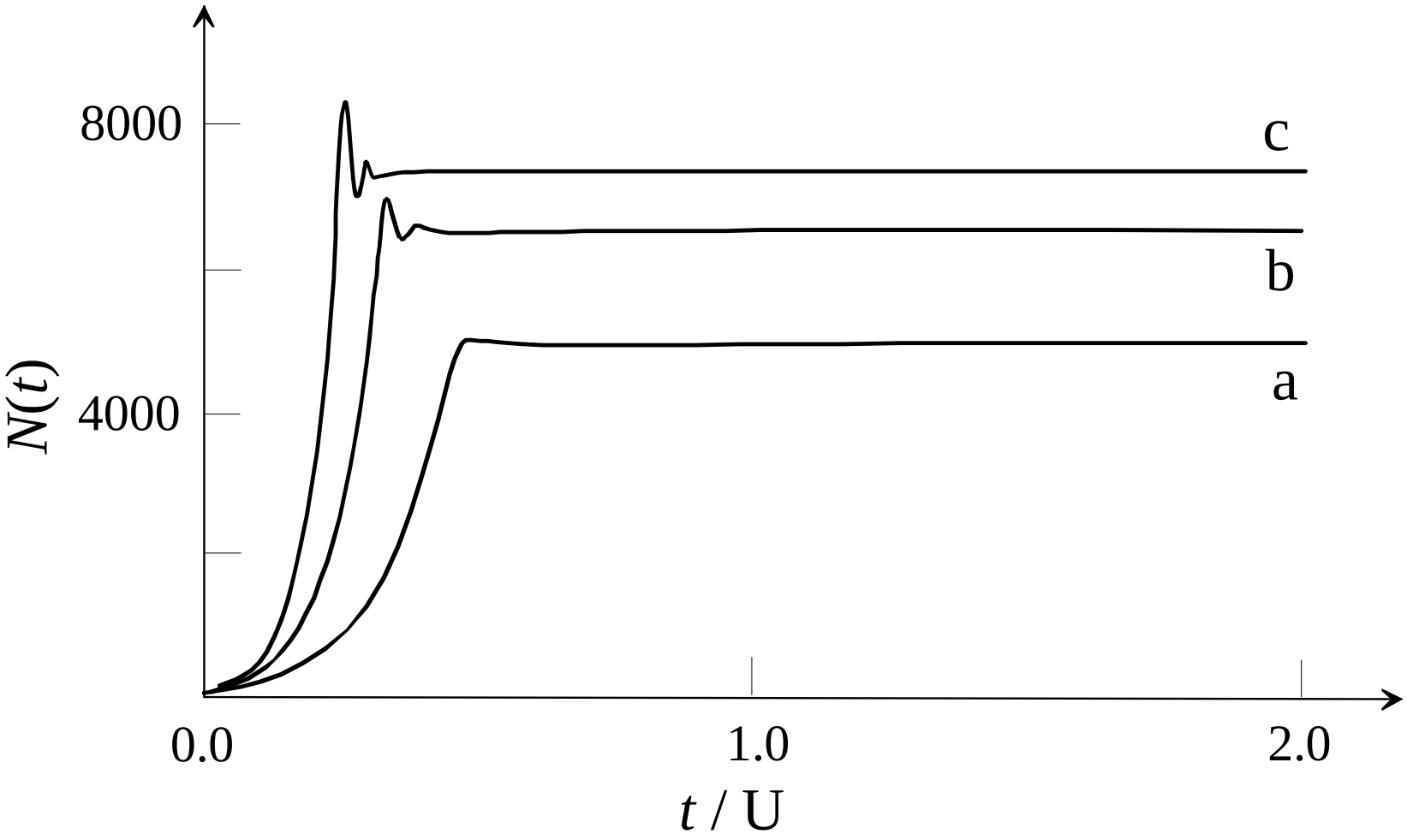
Gekoppelte Systeme




c / AU
1.00
0.92
0.84
c(t) / AU
0.0
1.0
2.0
t / U


1600
800
N(t)
0.0
1.0
2.0
t / U

Gekoppelte Systeme

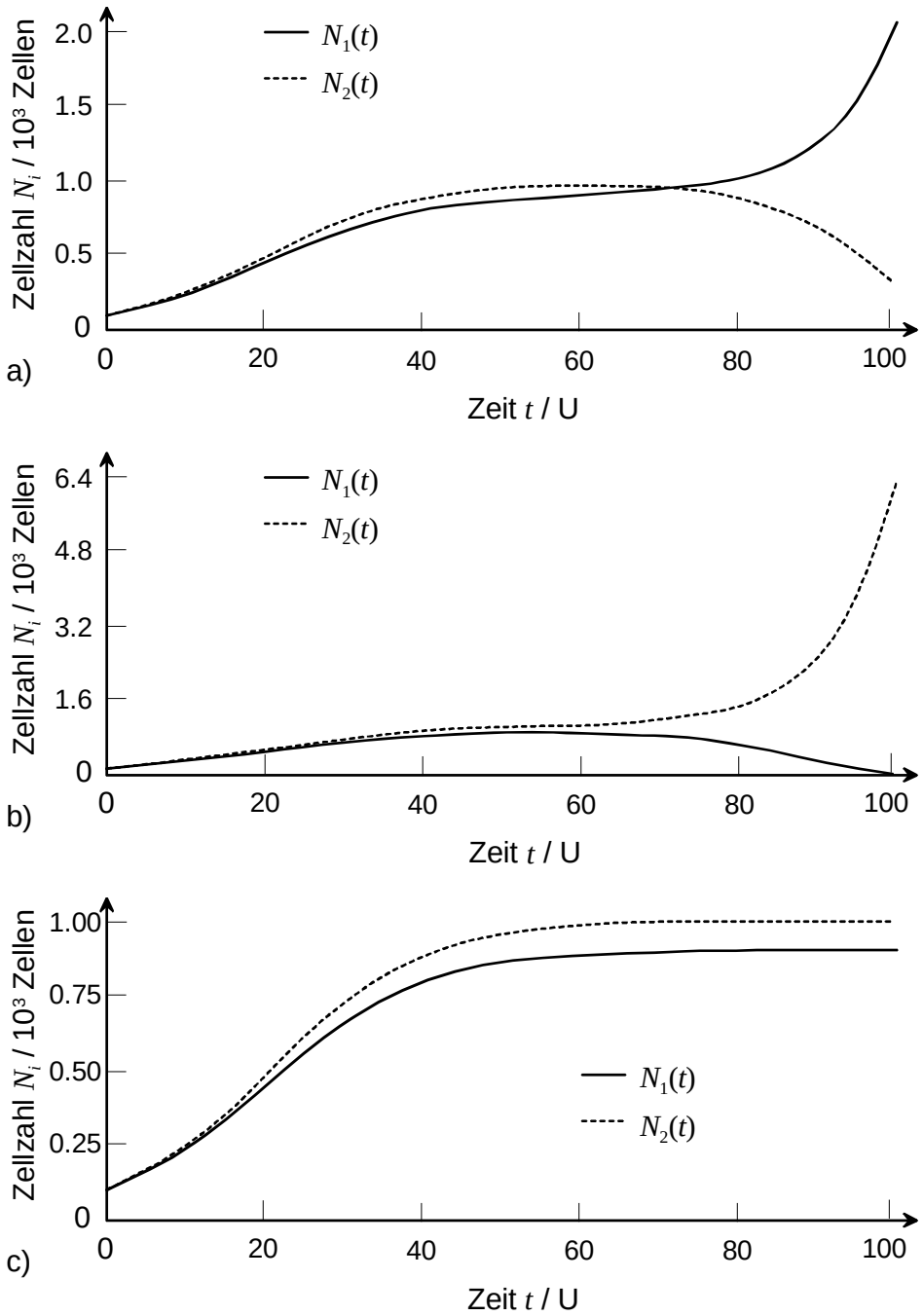


Konkurrenzmodelle

Zwei konkurrienede Populationen (Anzahl N_1 und N_2)

$$\frac{dN_1}{dt} = \alpha_1 N_1 - \gamma_{12} N_1 N_2$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \alpha_2 N_2 - \gamma_{21} N_2 N_1$$


a)
Zellzahl N_i / 10^3 Zellen
2.0
1.5
1.0
0.5
0
$N_1(t)$
$N_2(t)$
0
20
40
60
80
100
Zeit t / U
b)
Zellzahl N_i / 10^3 Zellen
6.4
4.8
3.2
1.6
0
$N_1(t)$
$N_2(t)$
0
20
40
60
80
100
Zeit t / U
c)
Zellzahl N_i / 10^3 Zellen
1.00
0.75
0.50
0.25
0
$N_1(t)$
$N_2(t)$
0
20
40
60
80
100
Zeit t / U

Konkurrenzmodelle

$$\frac{dN_1}{dt} = \alpha_1 N_1 - \gamma_{12} N_1 N_2$$

Koexistenz und Gleichgewicht

$$\frac{dN_2}{dt} = \alpha_2 N_2 - \gamma_{21} N_2 N_1$$

$$\alpha_1 - \gamma_{12} N_{2eq} = 0 \qquad N_{2eq} = \frac{\alpha_2}{\gamma_{12}}$$

$$\longrightarrow$$

$$\alpha_2 - \gamma_{21} N_{1eq} = 0 \qquad N_{1eq} = \frac{\alpha_1}{\gamma_{21}}$$

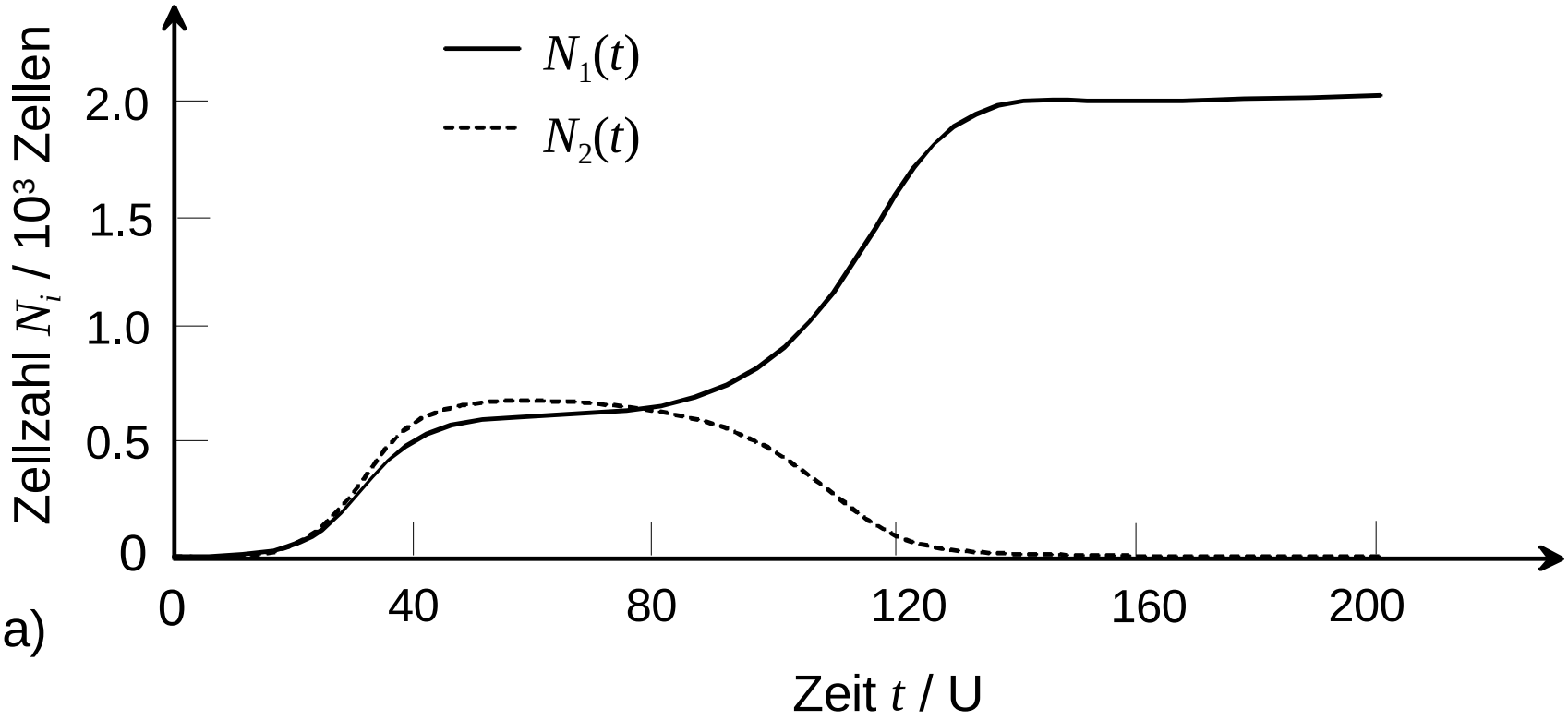
Konkurrenzmodelle

… mit Selbsthemmung

$$\frac{dN_1}{dt} = (\alpha_1 - \beta_1 N_1) \cdot N_1 - \gamma_{12} N_1 N_2$$

$$\frac{dN_2}{dt} = (\alpha_2 - \beta_2 N_2) \cdot N_2 - \gamma_{21} N_2 N_1$$

Konkurrenzmodelle



a)

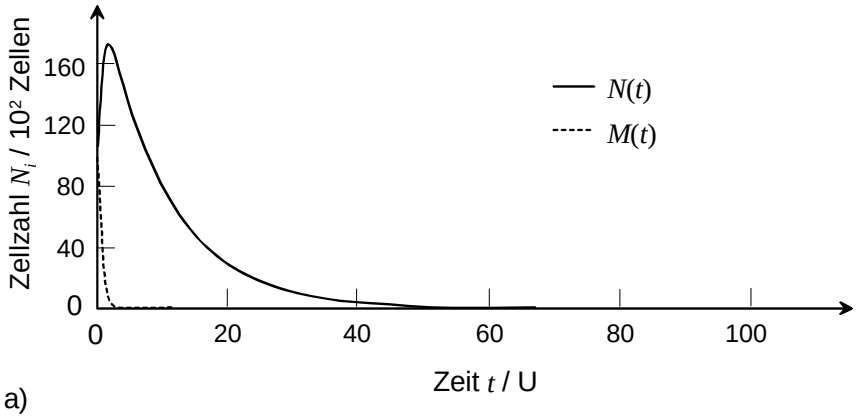
Räuber-Beute bzw. Lotka-Volterra- Modell

N: Anzahl Räuber

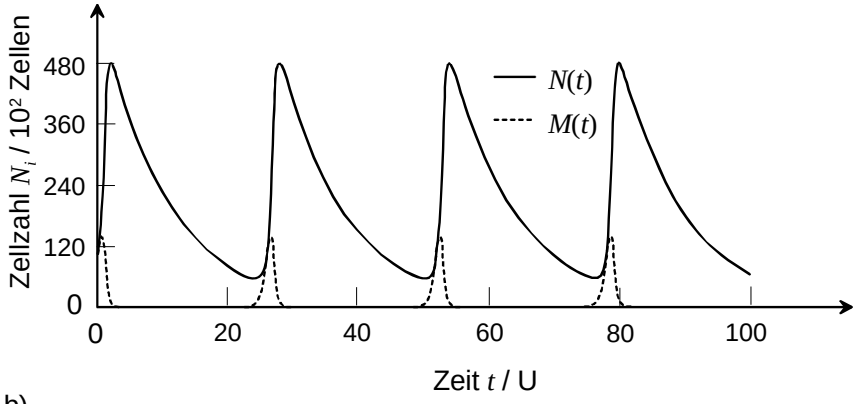
M: Anzahl Beutetiere

$$\frac{dN}{dt} = -\beta_N N + \gamma_{MN} MN$$

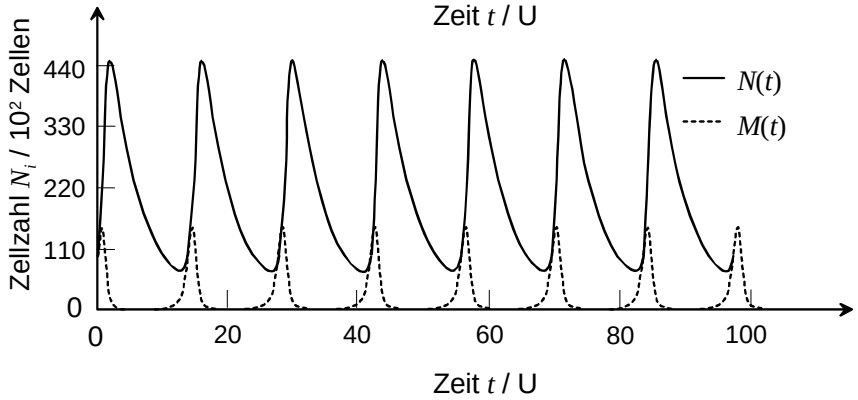
$$\frac{dM}{dt} = (\alpha_M - \beta_M M)M - \gamma_{NM} NM$$


Zellzahl N_i / 10^2 Zellen
160
120
80
40
0
0
20
40
60
80
100
Zeit t / U
$N(t)$
$M(t)$

a)


Zellzahl N_i / 10^2 Zellen
480
360
240
120
0
0
20
40
60
80
100
Zeit t / U
$N(t)$
$M(t)$

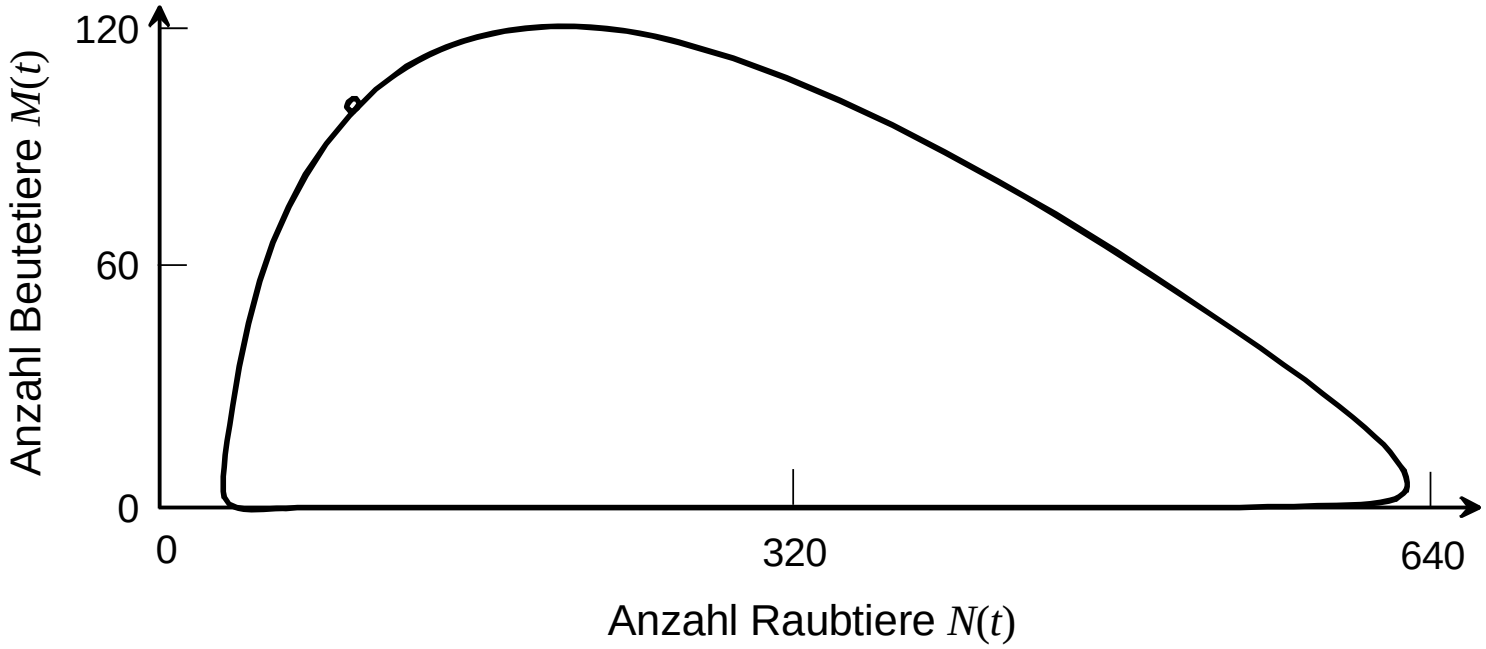
b)


Zeit t / U
Zellzahl N_i / 10^2 Zellen
440
330
220
110
0
0
20
40
60
80
100
Zeit t / U
$N(t)$
$M(t)$

c)

Räuber-Beute bzw. Lotka-Volterra- Modell

Phasendiagramm



Verallgemeinerung: Rosenzweig-Mac Arthur – Modell

$$\frac{dN}{dt} = -\beta_N N + k \cdot h(M, N)$$

$$\frac{dM}{dt} = f(M) - h(N, M)$$

Modellierung von Epidemien:Kermack-McKendrick- Modell

$$\frac{dS}{dt} - \alpha SI$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I$$

$$\frac{dR}{dt} = \beta I$$

S: Susceptible

I: Infected

R: Geheilt und Imun

$$S(t) + I(t) + R(t) = N$$

Erweiterung des Kermack-McKendrick-Modell

$$\frac{dS}{dt} - \alpha SI - \gamma S$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SI - \beta I$$

$$\frac{dR}{dt} = \beta I + \gamma S$$

S: Susceptible

I: Infected

R: Geheilt und Imun

$$S(t) + I(t) + R(t) = N$$

Tumorinduktion und Tumorprogression

$$\frac{dN}{dt} = (\alpha_N - \beta_N N) \cdot N - \gamma_{NA} N$$

$$\frac{dA}{dt} = \gamma_{NA} N + (\alpha_A - \beta_A A) \cdot A - \gamma_{AC} A$$

$$\frac{dC}{dt} = \gamma_{AC} A + \alpha_C C$$

N: normale Epithelzellen

A: Adenom-Zellen

C: Carcinom-Zellen

Spatio-temporale (verteilte) Modelle

$$n = \frac{dN}{dV}$$

Anzahl → Dichte

$$n = n(x, y, z, t)$$

$$grad(n) = \nabla n = \begin{pmatrix} \partial n / \partial x \\ \partial n / \partial y \\ \partial n / \partial z \end{pmatrix}$$

Gradienten bestimmen räumliche Flüsse

Spatio-temporale (verteilte) Modelle

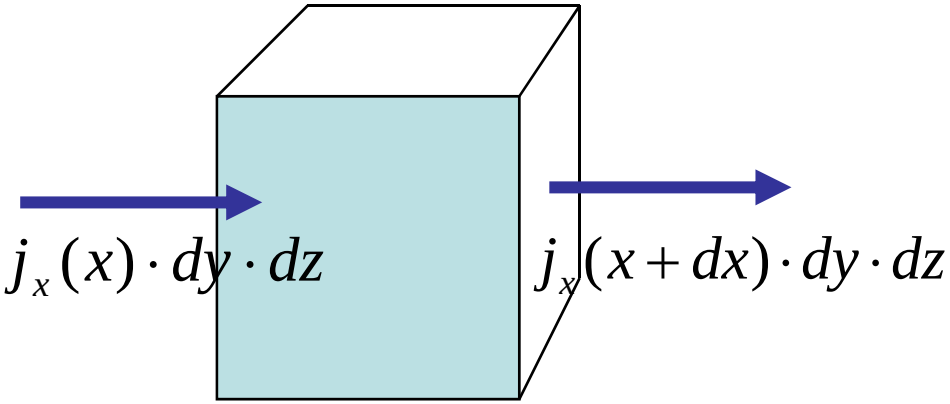
Stoffe: Konzentration *c*

$$n = n(x, y, z, t)$$

$$grad(c) = \nabla c = \begin{pmatrix} \partial c / \partial x \\ \partial c / \partial y \\ \partial c / \partial z \end{pmatrix}$$

Gradienten bestimmen räumliche Flüsse

Diffusionsprozesse bei Populationen

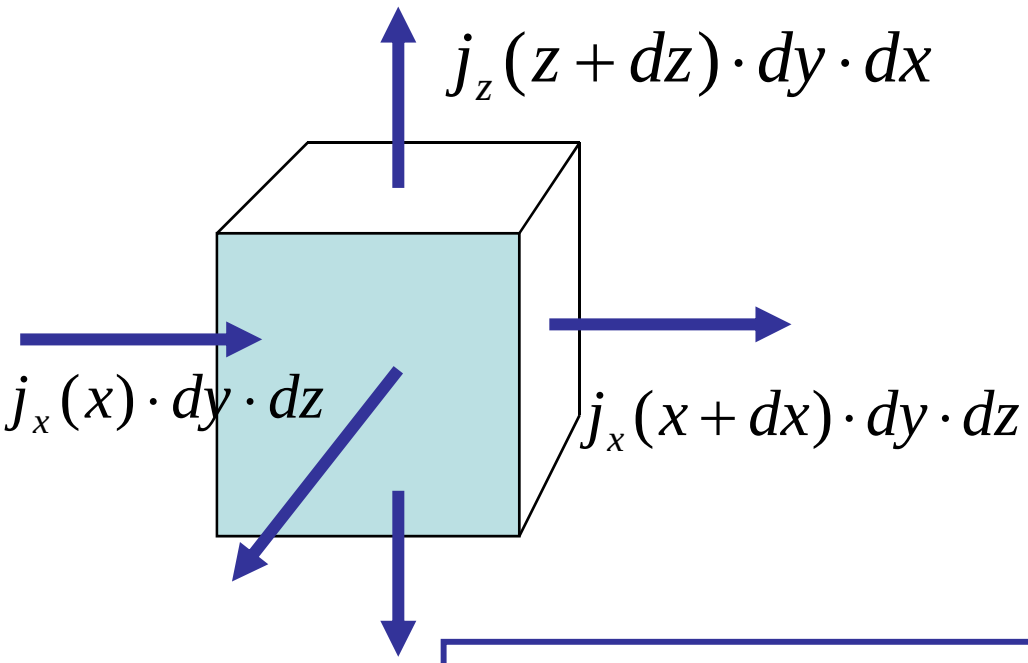


$$dV = dx \cdot dy \cdot dz$$

$$j_x = dN/(dt \cdot dy \cdot dz)$$

$$\boxed{j_x(x+dx) - j_x(x) = \left(\frac{\partial j_x}{\partial x}\right) \cdot dx}$$

Diffusionsprozesse bei Populationen



$$\frac{\partial N}{\partial t} = -\left(\frac{\partial j_x}{\partial x}\cdot dx\right)\cdot dy\cdot dz - \left(\frac{\partial j_y}{\partial y}\cdot dy\right)\cdot dx\cdot dz - \left(\frac{\partial j_z}{\partial z}\cdot dz\right)\cdot dy\cdot dx$$

$$= -\left(\frac{\partial j_x}{\partial x} + \frac{\partial j_y}{\partial y} + \frac{\partial j_z}{\partial z}\right)\cdot dx\cdot dy\cdot dz$$

Diffusionsprozesse bei Populationen

$$n = dN / dV = \frac{dN}{(dx \cdot dy \cdot dz)}$$

$$\frac{dn}{dt} = -\frac{\partial j_x}{\partial x} - \frac{\partial j_y}{\partial y} - \frac{\partial j_z}{\partial z} = -\nabla \bullet \vec{j} = -div(\vec{j})$$

Diffusionsprozesse bei Populationen

$$n = dN / dV = \frac{dN}{(dx \cdot dy \cdot dz)}$$

$$\frac{dn}{dt} = -\frac{\partial j_x}{\partial x} - \frac{\partial j_y}{\partial y} - \frac{\partial j_z}{\partial z} = -\nabla \bullet \vec{j} = -div(\vec{j})$$

$$\vec{j}(x, y, z) = (j_x(x, y, z), j_y(x, y, z), j_z(x, y, z))$$

Diffusionsprozesse bei Populationen

$$n = dN / dV = \frac{dN}{(dx \cdot dy \cdot dz)}$$

$$\frac{dn}{dt} = -\frac{\partial j_x}{\partial x} - \frac{\partial j_y}{\partial y} - \frac{\partial j_z}{\partial z} = -\nabla \bullet \vec{j} = -div(\vec{j})$$

$$\vec{j}(x, y, z) = (j_x(x, y, z), j_y(x, y, z), j_z(x, y, z))$$

$$\boxed{n(x, y, z, t) \rightleftharpoons \vec{j}(x, y, z, t)}$$

Fick'sches Gesetz

$$\boxed{n(x,y,z,t) \quad \rightleftarrows \quad \vec{j}(x,y,z,t)}$$

$$\vec{j} = -k \cdot \nabla n = -k \cdot grad(n)$$

Fick'sches Gesetz

$$n(x,y,z,t) \rightleftarrows \vec{j}(x,y,z,t)$$

$$\vec{j} = -k \cdot \nabla n = -k \cdot grad(n)$$

$$j_x = -k \cdot \frac{\partial n}{\partial x} \qquad j_y = -k \cdot \frac{\partial n}{\partial y} \qquad j_z = -k \cdot \frac{\partial n}{\partial z}$$

Fick'sches Gesetz

$$n(x,y,z,t) \rightleftarrows \vec{j}(x,y,z,t)$$

$$\vec{j} = -k \cdot \nabla n = -k \cdot grad(n)$$

$$j_x = -k \cdot \frac{\partial n}{\partial x} \qquad j_y = -k \cdot \frac{\partial n}{\partial y} \qquad j_z = -k \cdot \frac{\partial n}{\partial z}$$

$$\frac{dn}{dt} = k \cdot \left(\frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial z^2} \right)$$

Spatio-temporales Populationsmodell

$$\frac{dn}{dt} = \alpha \cdot n(x, y, t)$$

n: Zelldichte

Ort $\vec{r} = (x, y)$

Spatio-temporales Populationsmodell

$$\frac{dn}{dt} = \alpha \cdot n(x, y, t)$$

$$\iint n(x, y, t) \cdot dx \cdot dy = \iint n(x, y, 0) \cdot e^{\alpha t} \cdot dx \cdot dy =$$

$$\left(\iint n(x, y, 0) \cdot dx \cdot dy \right) \cdot e^{\alpha t} = \boxed{N_0 \cdot e^{\alpha t} = N(t)}$$

Spatio-temporales Populationsmodell

Erweiterung auf Diffusion

$$\frac{dn}{dt} = k \cdot \left(\frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial y^2} \right) + \alpha \cdot n$$

Computersimulation kompartimentaler Modelle

$$\frac{dN}{dt} = f(N,t)$$

Numerische Integration

Computersimulation kompartimentaler Modelle

$$\frac{dN}{dt} = f(N,t)$$

Numerische Integration

$$\boxed{\frac{\Delta N}{\Delta t}} = f(N,t) \longrightarrow \Delta N = f(N,t) \cdot \Delta t$$

Computersimulation kompartimentaler Modelle

$$\frac{dN}{dt} = f(N,t)$$

Numerische Integration

$$\boxed{\frac{\Delta N}{\Delta t}} = f(N,t) \longrightarrow \Delta N = f(N,t) \cdot \Delta t$$

$$N(\Delta t) = N_0 + \Delta N = N_0 + f(N_0, t = 0) \cdot \Delta t$$

Computersimulation kompartimentaler Modelle

$$\frac{dN}{dt} = f(N,t)$$

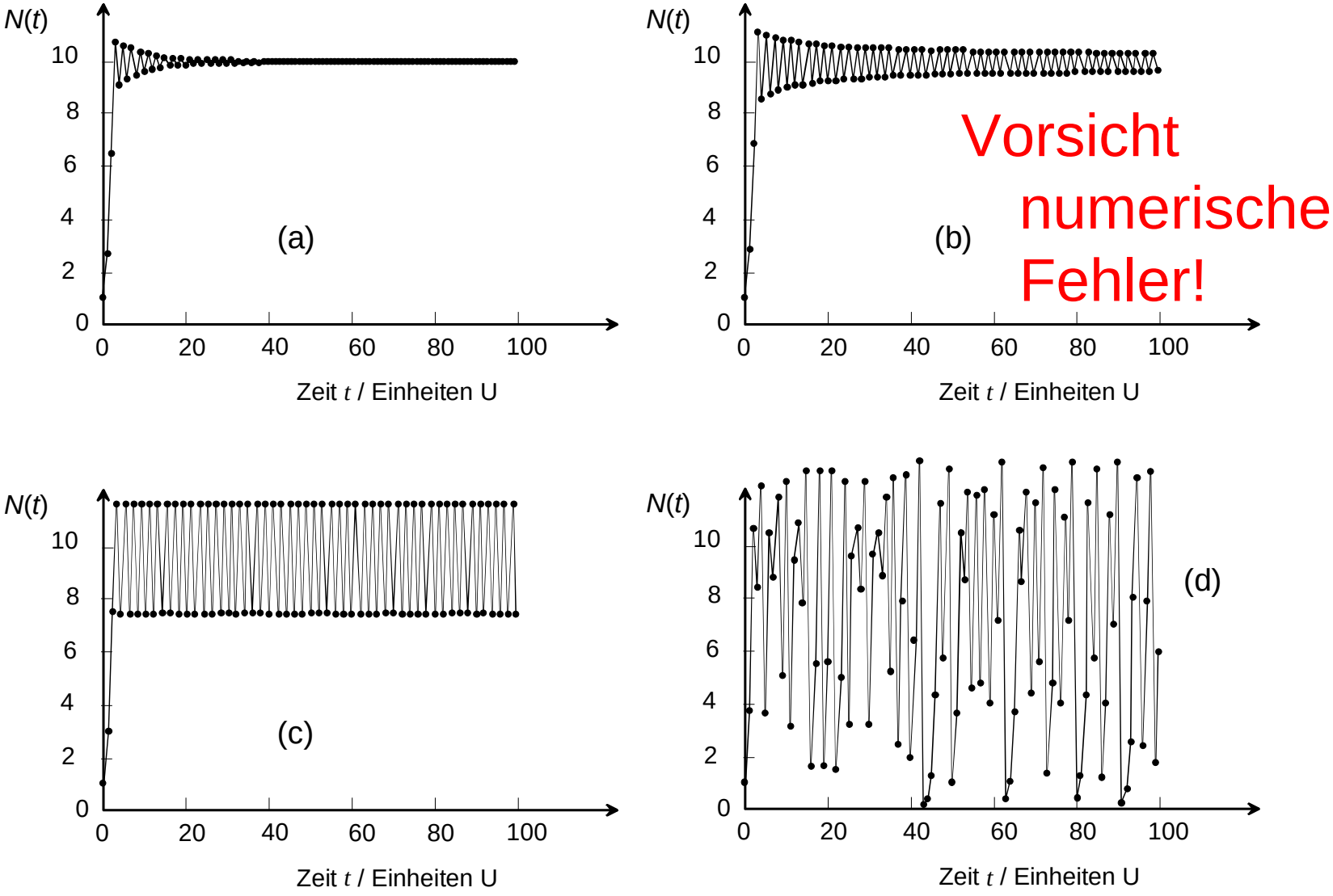
Numerische Integration

$$\boxed{\frac{\Delta N}{\Delta t}} = f(N,t) \longrightarrow \Delta N = f(N,t)\cdot\Delta t$$

$$N(\Delta t) = N_0 + \Delta N = N_0 + f(N_0, t=0)\cdot\Delta t$$

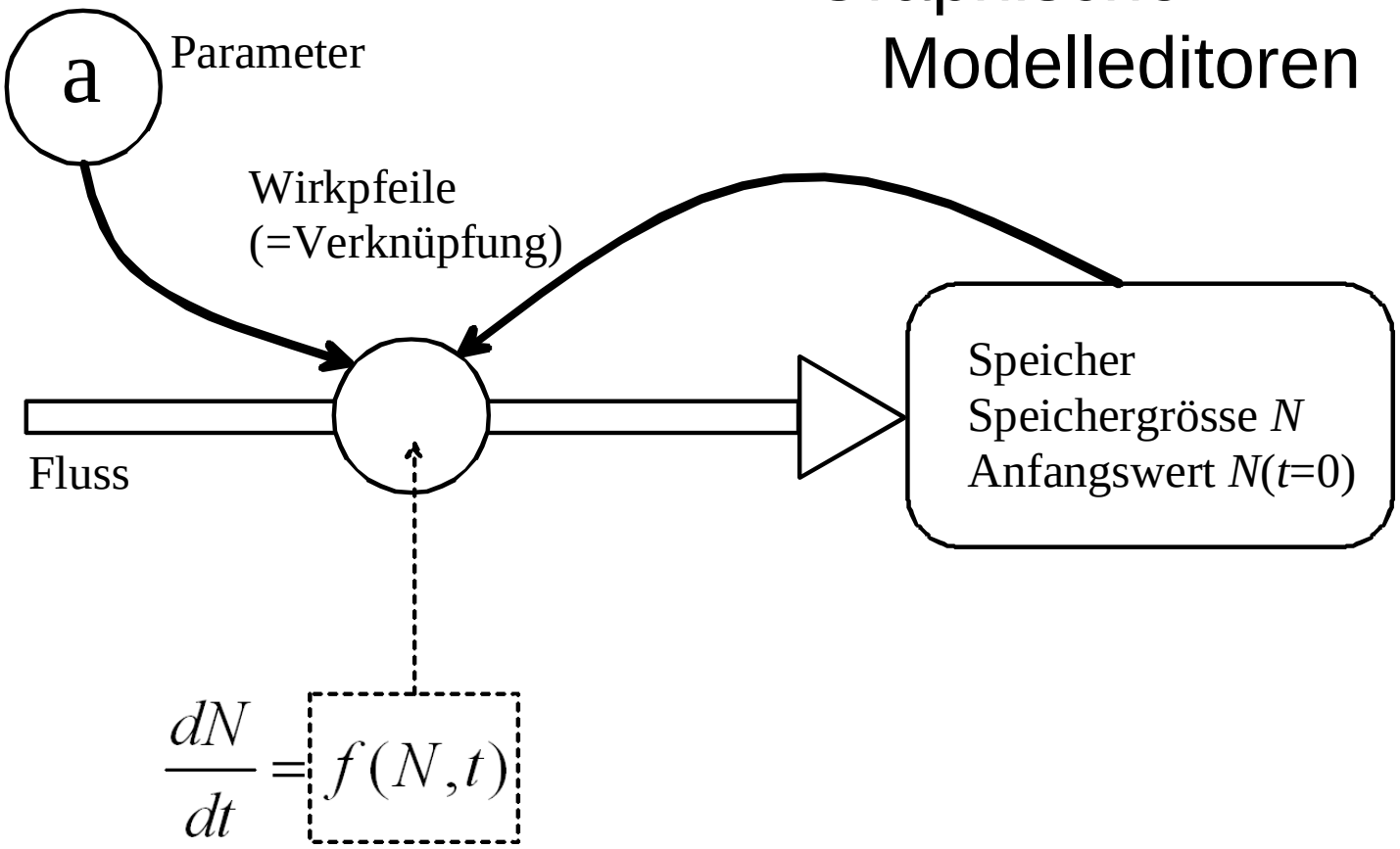
$$\boxed{\begin{aligned} &N(t) = N(t-\Delta t) + \Delta N(t-\Delta t) = \\ &N(t-\Delta t) + f(N(t-\Delta t), t-\Delta t)\cdot\Delta t \end{aligned}}$$

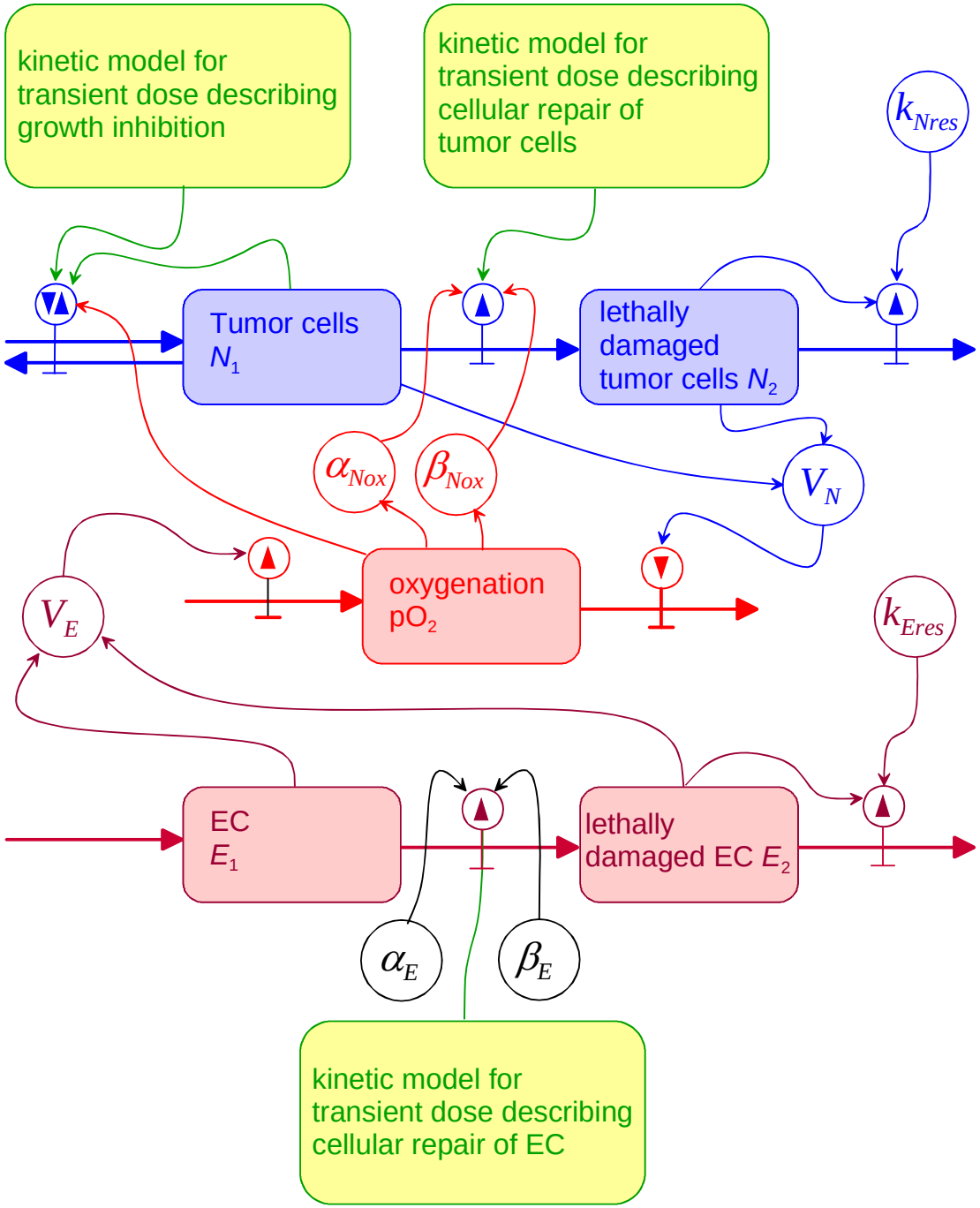
Computersimulation kompartimentaler Modelle



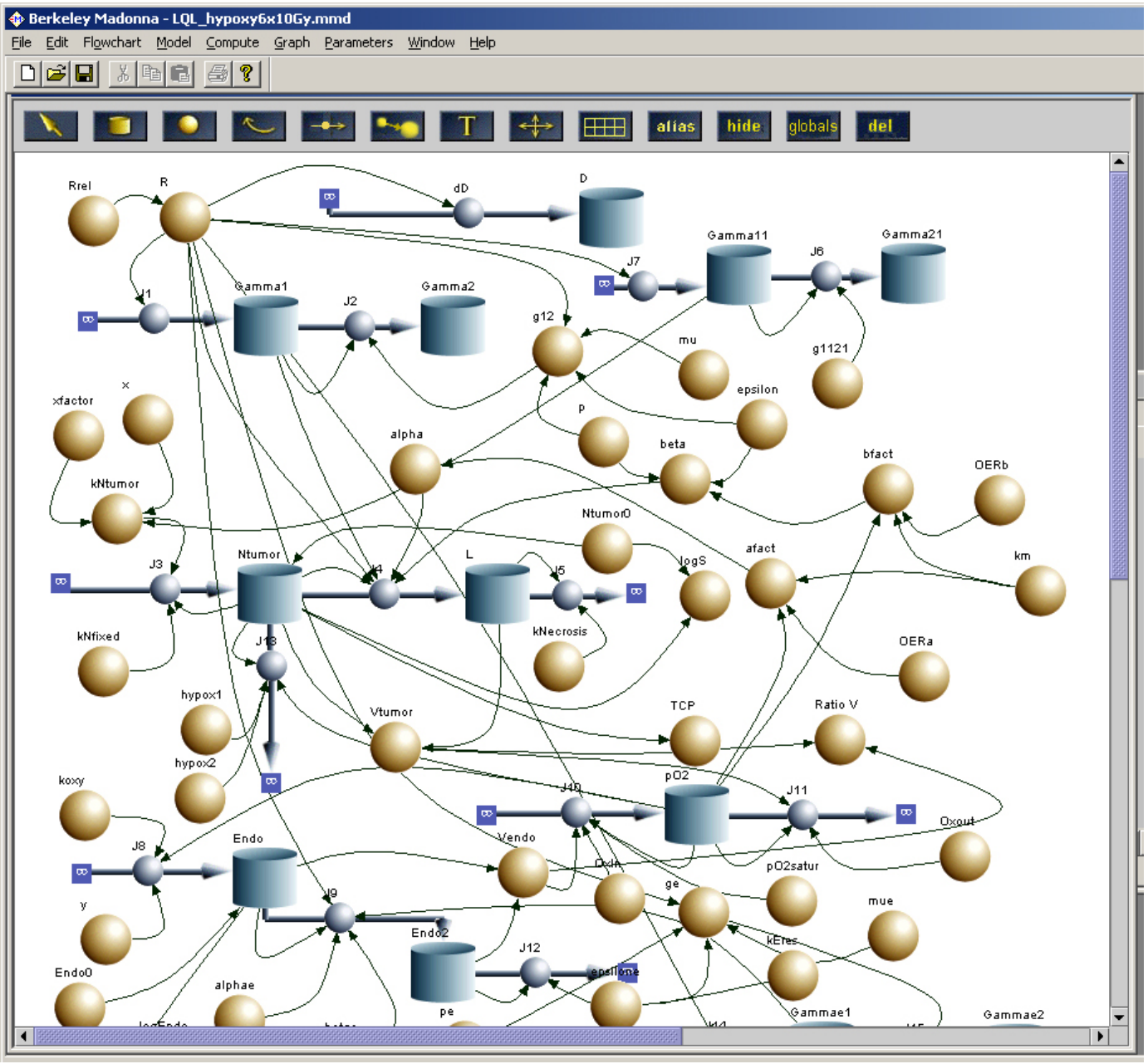
Computersimulation kompartimentaler Modelle

Graphische Modelleditoren





ein Beispiel …



ein Beispiel (BM-Flow-chart

Frequenz-Analyse

Numerische Integration bei Fourier-Transformation

$$f(t) = \frac{1}{2} a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} \left(a_n \cos(n\omega \cdot t) + b_n \sin(n\omega \cdot t) \right)$$

$$a_n = \frac{2}{T} \int_0^T f(t) \cdot \cos(n\omega \cdot t) \cdot dt$$

$$b_n = \frac{2}{T} \int_0^T f(t) \cdot \sin(n\omega \cdot t) \cdot dt$$

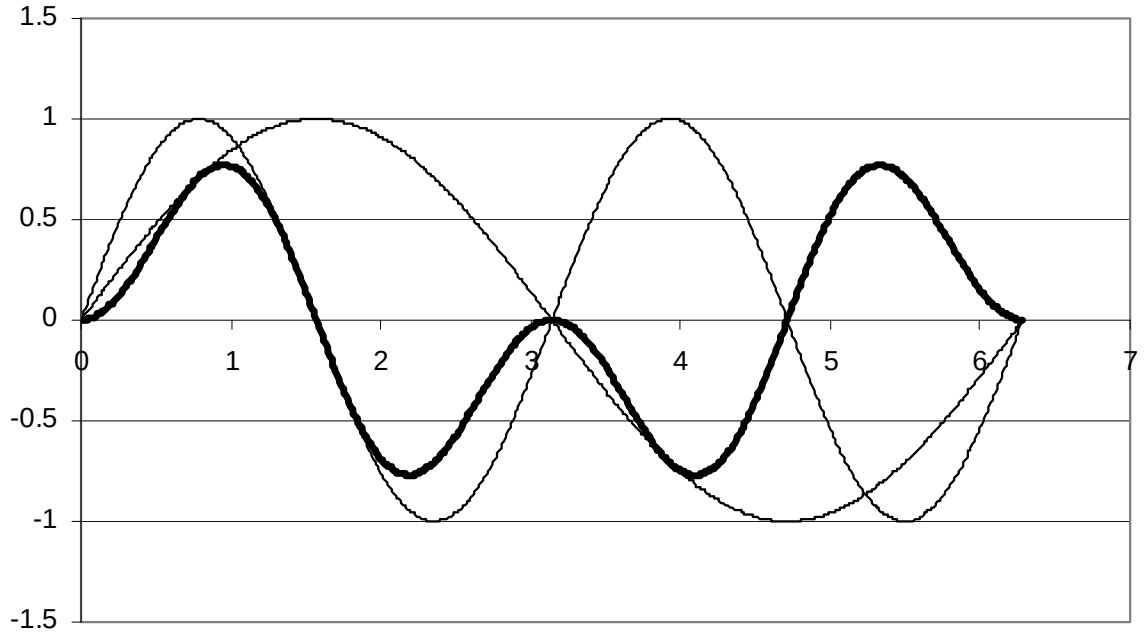
Frequenz-Analyse

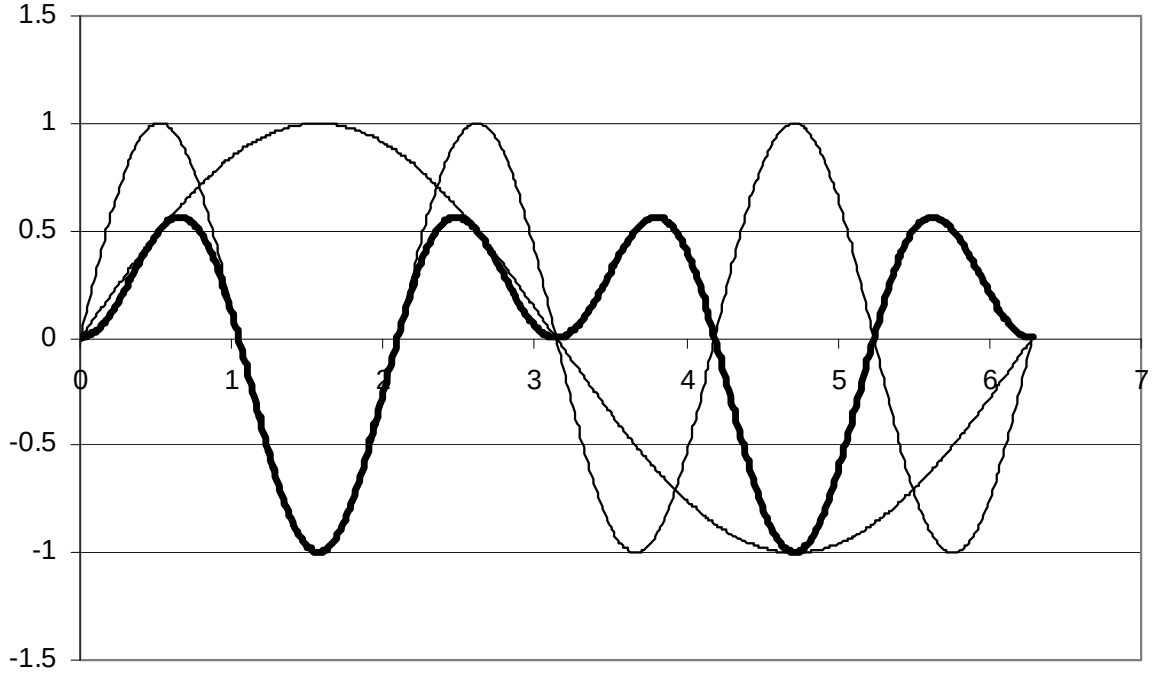
Grundidee zur FT

$$c = \int_{x_1}^{x_2} f(x) \cdot g(x) \cdot dx$$

$$a_n = \frac{2}{T} \int_0^T f(t) \cdot \cos(n\omega \cdot t) \cdot dt$$

$$b_n = \frac{2}{T} \int_0^T f(t) \cdot \sin(n\omega \cdot t) \cdot dt$$

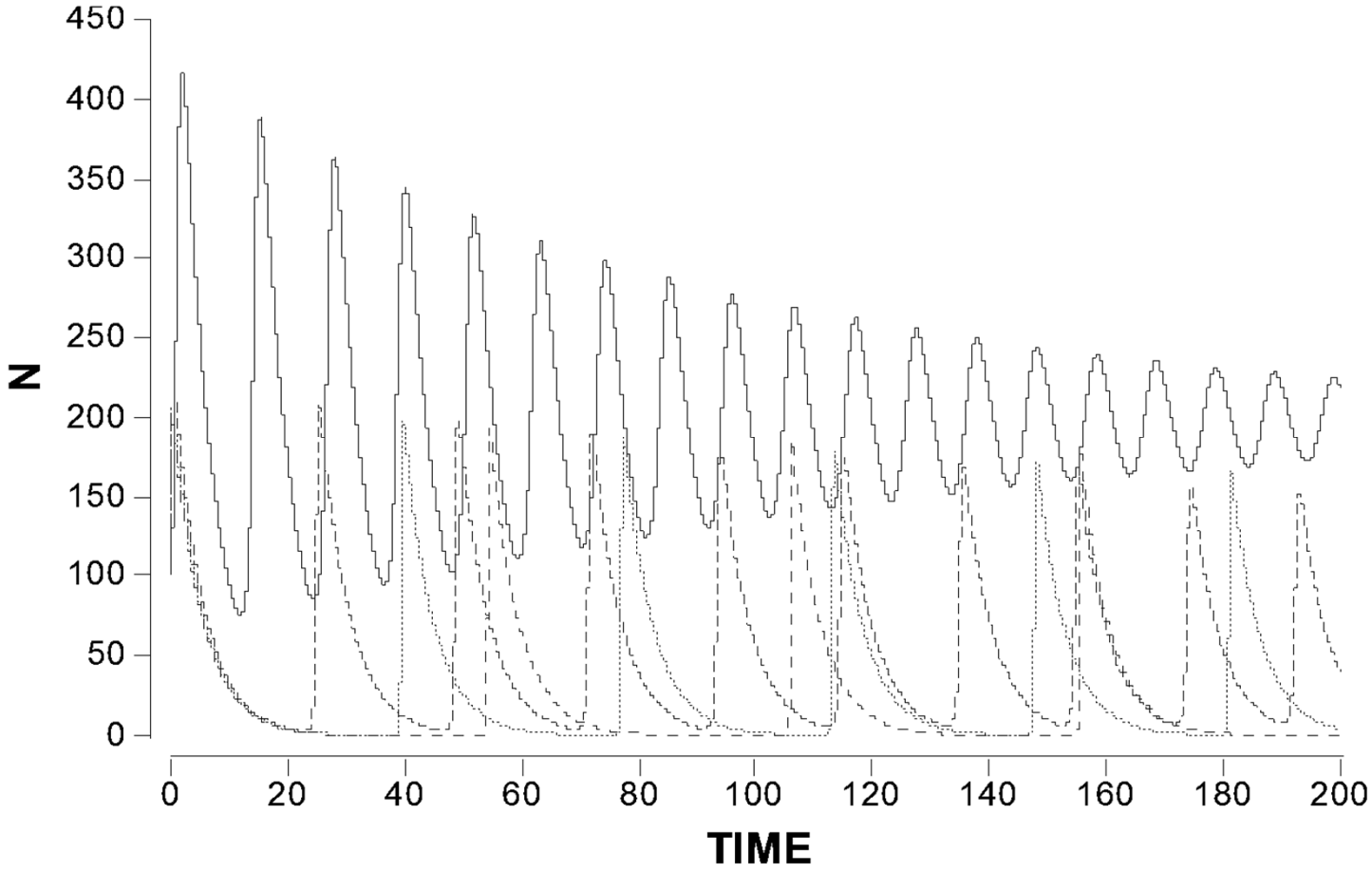

1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
0
1
2
3
4
5
6
7


1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
0
1
2
3
4
5
6
7

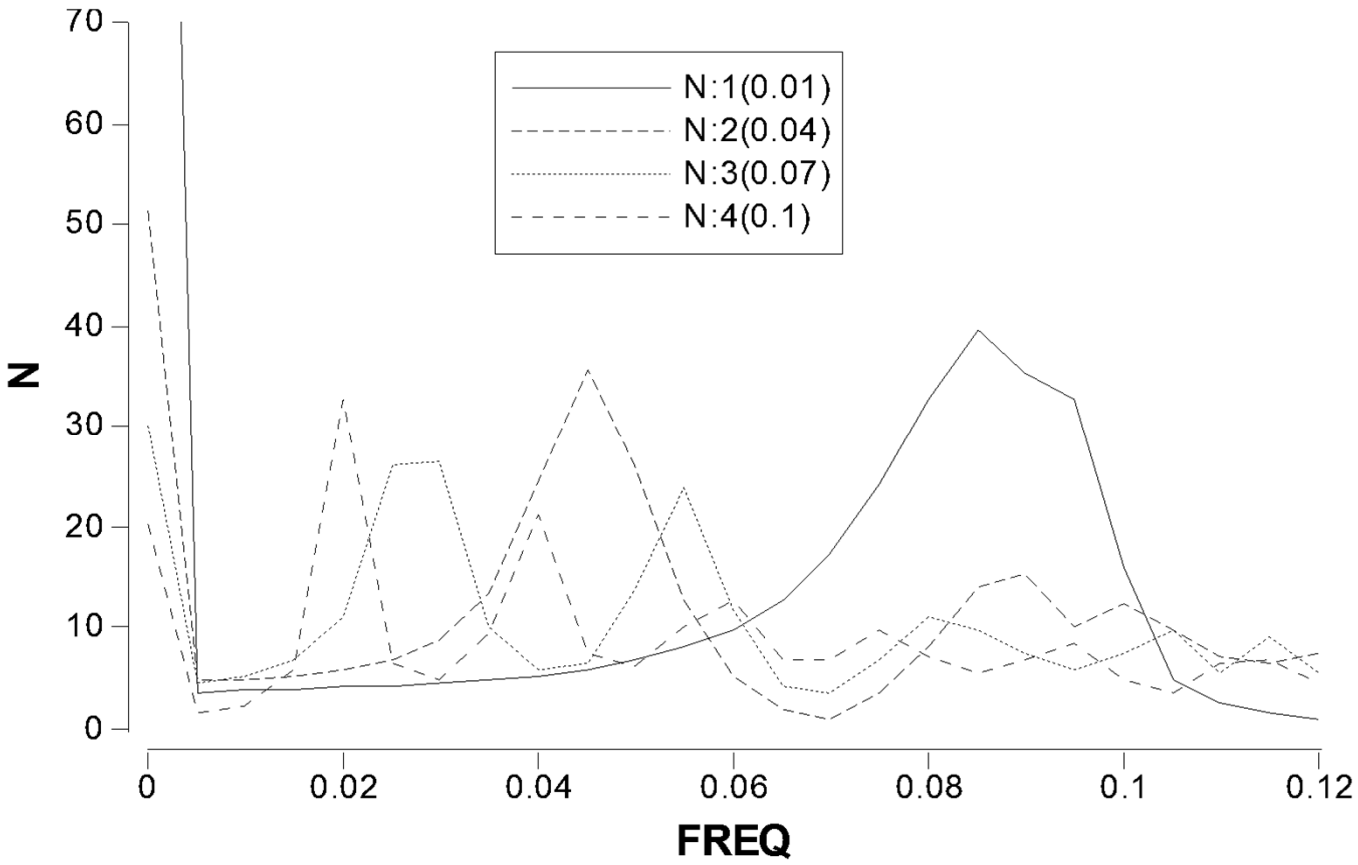
Tab.3. Berechnungstabelle für eine Sinus-Fouriertransformation: Die Grundfrequenz sei ω.

t	$f(t) = f_k$	$n = 1$	$n = 2$	…	$n = \mathrm{N}$
$0 = t_0$	$f(0) = f_0$	$f_0 \sin(1\,\omega\, t_0)\Delta t$	$f_0 \sin(2\,\omega\, t_0)\Delta t$	…	$f_0 \sin(\mathrm{N}\omega\, t_0)\Delta t$
$\Delta t = t_1$	$f(\Delta t) = f_1$	$f_1 \sin(1\,\omega\, t_1)\Delta t$	$f_1 \sin(2\,\omega\, t_1)\Delta t$	…	$f_1 \sin(\mathrm{N}\omega\, t_1)\Delta t$
$2\Delta t = t_2$	$f(2\Delta t) = f_2$	$f_2 \sin(1\,\omega\, t_2)\Delta t$	$f_2 \sin(2\,\omega\, t_2)\Delta t$	…	$f_2 \sin(\mathrm{N}\omega\, t_2)\Delta t$
$3\Delta t = t_3$	$f(3\Delta t) = f_3$	$f_3 \sin(1\,\omega\, t_3)\Delta t$	$f_3 \sin(2\,\omega\, t_3)\Delta t$	…	…
$4\Delta t = t_4$	$f(4\Delta t) = f_4$	$f_4 \sin(1\,\omega\, t_4)\Delta t$	$f_4 \sin(2\,\omega\, t_4)\Delta t$	…	…
$5\Delta t = t_5$	$f(5\Delta t) = f_5$	$f_5 \sin(1\,\omega\, t_5)\Delta t$	$f_5 \sin(2\,\omega\, t_5)\Delta t$	…	…
$6\Delta t = t_6$	$f(6\Delta t) = f_6$	$f_6 \sin(1\,\omega\, t_6)\Delta t$	$f_6 \sin(2\,\omega\, t_6)\Delta t$	…	…
…	…	…	…	…	…
$k\Delta t = t_\mathrm{k}$	$f(k\Delta t) = f_k$	$f_k \sin(1\,\omega\, t_\mathrm{k})\Delta t$	$f_k \sin(2\,\omega\, t_\mathrm{k})\Delta t$	…	$f_\mathrm{k} \sin(\mathrm{N}\omega\, t_\mathrm{k})\Delta t$
…	…	…	…	…	…
$\mathrm{K}\Delta t = T$	$f(\mathrm{K}\Delta t) = f_\mathrm{K} = f(T)$	$f_\mathrm{K} \sin(1\,\omega T)\Delta t$	$f_\mathrm{K} \sin(2\,\omega T)\Delta t$	…	$f_\mathrm{K} \sin(\mathrm{N}\omega T)\Delta t$
		$b_1 = \frac{2}{T}\sum_{k=1}^{K} f_k \sin(1\omega t_k)\Delta t$	$b_2 = \frac{2}{T}\sum_{k=1}^{K} f_k \sin(2\omega t_k)\Delta t$	…	$b_\mathrm{N} = \ldots$

Beispiel zur Frequenz-Analyse



Beispiel zur Frequenz-Analyse



Beispiel zur Frequenz-Analyse