

Übersetzung des in englisch vorliegenden Original-Berichts des Workshops:

17.-19. Dezember 2001 in Dresden ^{Sixth Framework}

„Physikalische Effekte auf mikroskopischer und molekularer Ebene“

von Asher Sheppard und Roland Glaser



Kurzer Überblick

Der Workshop setzte sich mit Fragestellungen auseinander, die für ein besseres Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Funksignalen und lebenden Systemen von Bedeutung sind:

- Gibt es physikalische Mechanismen zu Effekten der Hochfrequenzexposition (HF), ohne dass es zu einer signifikanten Erwärmung des Körpers kommt?
- Gibt es physikalische Mechanismen, die zu Reaktionen auf modulierte HF (im englischen: radio frequency [RF]) Energie führen können?
- Gibt es plausible biophysikalische Mechanismen, zum Beispiel im Zusammenhang mit dem Energietransport auf molekularer Ebene, die solche Effekte hervorrufen könnten?
- Gibt es auf mikroskopischer und molekularer Ebene 'Hot Spots', oder sind diese nur auf anatomischer Ebene denkbar?*

Zur Beantwortung all dieser Fragen stellte die Teilnehmer des Workshops zunächst fest, dass jede Temperaturerhöhung in einem lokal begrenzten Bereich sehr kurzzeitig sei. Die charakteristische Zeit thermischer Equilibrierung eines kugelförmigen

*('Hot Spots' sind begrenzte Regionen höherer Energieabsorption, die zu einer Temperaturerhöhung führen können, die über der Temperatur der Umgebung liegt. Je nach Größe des Hot Spots und der Effektivität der Wärmeabfuhr kann dies ohne eine messbare Erhöhung der lokalen oder Gesamtsystemtemperaturen vor sich gehen.)

Gegenstandes beispielsweise ist proportional zum Quadrat seines Durchmessers. Dies zeigt, dass bei realistischer HF-Exposition die Temperaturerhöhung eines Objektes mikroskopischer oder molekularer Dimension äußerst gering ist.

Die Redner des Workshops wiesen auf die beachtliche Vielfalt dielektrischer Konstanten auf molekularer und supramolekularer Ebene hin (z.B. dargestellt anhand des Vergleichs von Wasser-, Protein- und Lipidregionen in der Zellmembran). Unser Wissen über schnelle und nah-wirkende Mechanismen des molekularen Energie-transportes ist begrenzt. Diese mangelnde gesicherte Sachkenntnis und das Fehlen von Expertisen in diesem Bereich signalisierte den Teilnehmern des Workshops dringend erforderlichen Forschungsbedarf. Es geht dabei um ein umfassenderes Verständnis der Prozesse molekularer Energieabsorption, d.h. um das Verständnis für physikalische und biochemische Veränderungen ohne einen Anstieg der Gesamttemperatur des Systems. Bislang gibt es keine wissenschaftlich anerkannte Theorie, welche die Annahme stützen könnte, dass schnelle Prozesse des Energietransports (d.h. Interaktionen des HF-Feldes mit einem biologischen Molekül in einer für einige strukturelle Übergänge charakteristischen Zeitskala von Nanosekunden) Einfluss auf biologische Systeme nehmen könnten, wie es einige begrenzte



Die gepulster HF-Felder auf der Ebene (Mikrodosimetrie)“

und kontroverse experimentelle Daten aus der Biologie nahe legen. Im Verlauf des Workshops wurde ein erster Ansatz eines quantenmechanischen Modells molekularer Schwingungsmodi diskutiert. Welcher jedoch zeigte, dass die Frequenzen von HF-induzierten Schwingungen weit unterhalb derer liegen (über 100 GHz) bei denen biologische Prozesse des Energietransportes stattfinden.

Die während des Workshops vorgestellten unterschiedlichen theoretischen Ansätze dienten dem Ziel, das Verständnis der Mechanismen von HF-Feldeffekten zu verbessern, um bestehende Expositionsgrenzwerte entweder zu untermauern oder durch neue Forschungsansätzen alternative Obergrenzen zu erarbeiten.

Im Großen und Ganzen bekräftigte die Konferenz in der Diskussion die allgemein anerkannte Ansicht, dass HF-Felder bei Intensitäten, die nicht zu einem generellen Temperaturanstieg führen, keine biologischen Reaktionen hervorrufen können.

I. Hintergrund und Ziele des Workshops

Der rasante technologische Wandel in der drahtlosen Kommunikation und die zunehmende Exposition des Menschen durch hochfrequente (HF) Felder lassen es dringend geboten erscheinen, die altbekannten Fragen zur Natur biologischer Effekte durch HF-Exposition zu lösen. Der

Workshop war in diesem Sinne eine Fortsetzung der Debatte, die bereits während des Workshops in Bad Münstereifel im Dezember 2000 eröffnet wurde.

Das Fazit des Berichts aus dem Jahr 2000 lautete unter anderem: „Notwendig ist eine Forschung zur Mikrodosimetrie, wobei die Theorie der dielektrischen „Eigenschaften von Zellen und subzelluläre Einheiten angewendet wird, um zu einem besseren Verständnis der Art und Weise zu gelangen, in der HF-Energie biochemische Prozesse auf mikroskopischer Ebene beeinflussen könnte.“

Diese Empfehlung wurde auf der nachfolgenden Konferenz in Washington D.C. im Mai 2001 umgesetzt. Dort wurden biophysikalische Modelle zur Wirkung von HF-Feldern erörtert. (Berichte von den Tagungen sind zu finden im FGF Newsletter 1/01, Seite 1ff, 2/01, Seite 26ff; außerdem siehe <http://www.fgf.de>, Rubrik: „Publikationen“.)

Das öffentliche Interesse kreist zumeist um die Frage: „Gibt es physikalische Mechanismen, bzw. Effekte durch HF-Exposition ohne eine gleichzeitige signifikante Erwärmung des Körpers?“ Das schließt auch Reaktionen auf modulierte HF-Felder ein. Oftmals wird diese Frage im Kontext mit Geräten der Mobiltelefonie gestellt, die im Bereich von 0,9 bis 2,4 GHz arbeiten. Elektromagnetische Felder dieses Frequenzspektrums werden häufig als

„Mikrowellen“ bezeichnet. Effekte, die nicht durch Wärme erzeugt werden sowie jene Veränderungen, die bei nicht signifikanten Temperaturerhöhungen auftreten, werden oft als ‘nicht-thermische Effekte’ bezeichnet. Demgegenüber sind ‘thermische Effekte’ auf einen Temperaturanstieg zurückzuführen; dem bisher einzig etablierten Mechanismus für biologische Einwirkungen. Obgleich es bisher keinen unmittelbaren Beweis für eine gesundheitsschädigende Wirkung nicht-thermischer HF-Expositionen gibt und die Ergebnisse von Studien zur Ermittlung biologischer Risiken bisher generell negativ ausgefallen sind, bleiben noch Fragen offen. Begründet ist dies zum einen dadurch, dass sich gesundheitsrelevante Wirkungen ohne umfassende experimentelle Untersuchungen nicht gänzlich ausschließen lassen. Zum anderen liegen experimentelle Daten überwiegend aus Experimenten an Zellen und Gewebe vor, die das Vorhandensein nicht-thermischer Effekte nicht gänzlich ausschließen.

Der Workshop verzichtete auf eine Auswertung experimenteller Daten von Experimenten ohne Orientierung durch physikalische Theorie und konzentrierte sich ausschließlich auf theoretische Konzepte, mit deren Hilfe die Plausibilität nicht-thermischer Effekte nachgewiesen werden könnte. Die Konzeption des Workshops basierte auf der Annahme, dass nach phy-



sikalischen Konzepten orientierte Forschung geeignet sei, einen Konsens zwischen Mechanismen „nicht-thermischer Effekte“ herzustellen und, diese überzeugend mit üblichen HF-Expositionen in Verbindung zu bringen sind.

Fünf Themen standen zur Diskussion:

- Die dielektrische Struktur und die HF-relevante Eigenschaften von Zellen und Membranen
- Energieabsorption im Gewebe
- Erwärmung von Mikrostrukturen
- Energieabsorption und -transport in molekularen Systemen
- HF-Modulierung durch Nicht-Linearitäten biologischer Systeme.

Erkenntnis-Fortschritte, die zu den drei letztgenannten Themen erzielt werden, sind abhängig von den ersten beiden Themenkomplexen, das heißt, von dem Wissen über Energieverteilung in Gewebe, Zellen und subzellulären Bestandteilen des exponierten biologischen Systems. Dielektrische Inhomogenitäten treten auf vom Bereich anatomischer Auflösung (~1mm) bis zu mikroskopischen (weniger als $\sim 10^{-2}$ mm) und molekularen ($\sim 10^{-9}$ mm) Dimensionen. Die Bestimmung der räumlichen Verteilung der Energieabsorption von HF-Feldern durch Moleküle und supramolekulare Strukturen auf kleine Distanzen und über kurze Zeitdauer wird unter den Terminus 'Mikrodosimetrie' gefasst. Die Inhomogenität dielektrischer Eigenschaften verschiedener zellulärer Bestandteile (Membranlipide und -proteine, gebundenes Wasser, Cytosol und bewegliche Ionen) wie auch die Möglichkeit lokal erhöhter Energieabsorption unterstreichen, wie nötig es ist, eine umfassendere Kenntnis der molekularen Mechanismen der HF-Energieabsorption zu gewinnen. Bislang konnte nicht ausgeschlossen werden, dass solch eine Absorption möglicherweise zu Effekten führt, die sich von denen eines Anstiegs der Gesamttemperatur unterscheiden.

Die These, wonach HF-Exposition, wengleich zu schwach, um die Tempera-

tur signifikant zu erhöhen, von mikrothermischen Effekten begleitet sein könnte, steht seit vielen Jahren im Raum. Der Begriff 'mikrothermische Effekt' steht entweder für einen anhaltenden lokalen Anstieg der Temperatur sehr geringen Ausmaßes oder aber für eine vorübergehende Erwärmung auf mikroskopischer oder molekularer Ebene. Ist eine solche Mikroerwärmung möglich, und könnte dies ein 'nicht-thermischer' Mechanismus der HF-Wirkung sein? Ergebnisse von Berechnungen im Vorfeld des Workshops zeigten, dass es unmöglich ist, Temperaturgradienten auf mikroskopischer Ebene zu erzeugen, da thermische Zeitkonstanten auf zellulärer Ebene in Größenordnung von zehn Mikrometern so kurz sind (weniger als eine Millisekunde), dass keinerlei stationäre Temperaturunterschiede zu erwarten sind. Die thermische Zeitkonstanten fallen mit dem Quadrat der Größe des entsprechenden Bereichs. So ergibt sich bspw. für ein submikroskopisches Objekt von etwa $3 \cdot 10^{-8}$ m (0,03 Mikrometer) eine charakteristische Zeit in einer Größenordnung von einer Nanosekunde. Insofern liegen thermische Zeitkonstanten für die Größe subzellulärer Strukturen im Bereich von Mikro- bis Nanosekunden. Trotz dieses unwahrscheinlichen Auftretens mikroskopischer Hot Spots in signifikanten Größenordnungen stand die weitere Beschäftigung mit Mikroerwärmung auf der Tagesordnung des Workshops. Geprüft werden sollte die Annahme, ob andere Modi des Energietransports in Makromolekülen, die nicht mit makroskopischer Wärmeleitung erklärt werden können, eine signifikante Rolle bei der Erzeugung biologischer Effekte von HF-Exposition spielen würden. Dies bezog sich auf die extrem geringen Temperaturerhöhungen, die bei plausiblen SAR-Werten über molekulare, makromolekulare oder zelluläre Distanzen durch „Mikroerwärmung“ erzeugt werden könnten. Ziel der Diskussion war es u.a. zu erkunden, ob durch HF-Energie verursachte molekulare Prozesse, auch wenn sie

möglicherweise in Zeiträumen von Nanosekunden stattfinden, unter der Voraussetzung des Vorhandenseins der entsprechenden Energie trotzdem ausreichen das Auftreten molekularer Ereignisse, wie bspw. den Konformationswechsel eines Proteins zu ermöglichen.

Die Teilnehmer des Workshops diskutierten ferner einen möglichen Mechanismus der HF-Feldwirkung geringer Intensität auf die Bewegung von Ionen. Zwar lassen sich mittels simpler Berechnungen direkte Feldeffekte auf Geschwindigkeit und -bahnen von Ionen in wässriger Lösung durch Felder geringer Intensität ausschließen, die Teilnehmer erörterten jedoch andere mögliche Mechanismen, die den transmembranen Ionentransport beeinflussen könnten, so z.B. die 'ballistische' Leitung in Ionenkanälen. Würden Anhaltspunkte für solche Mechanismen existieren, so könnten diese auf nicht-lineare Effekte des Ionentransportes hindeuten und könnten somit biologische Reaktionen auf modulierte HF-Felder erklären. Derartige Effekte würden zu deutlichen Veränderungen in verschiedensten, zum großen Teil vom transmembranen Ionentransport abhängiger zellulären Prozesse führen. Insofern ergäbe sich daraus eine radikale Änderung unseres gegenwärtigen Bildes von der biologischen Potenz der HF-Felder niedriger Intensität.

2. Programm und Ablauf des Workshops

Der Workshop verzichtete auf Übersichts-Vorträge, da der Großteil der zur Verfügung stehenden Zeit der fachlichen Debatte gewidmet sein sollte. Es war zu klären, in welchen Punkten Einigkeit bzw. Uneinigkeit unter den Teilnehmern herrschte. Kurzreferate regten durch die Darstellung experimenteller Fakten, theoretischer Überlegungen und durch persönliche Stellungnahmen zur Diskussion an. Um für einen roten Faden zu sorgen, moderierte Asher Sheppard (USA) die Diskussionen des gesamten Workshops. Der enge

Bezug der Themen der Tagung zueinander führte zu einer lebhaften Diskussion, die nicht geradlinig dem vorgegebenen Rahmen folgte, was hin und wieder leider dazu führte, dass bestimmte Aspekte nicht die gebührende Aufmerksamkeit erhielten. Die Diskutanten brachten zusätzliche Gedanken und Ansatzpunkte zur Sprache, die in der Zukunft quantifiziert werden müssen.

3. Hauptresultate des Workshops

Die dielektrische Inhomogenität von Gewebe und biologischen Zellen

Mit Beiträgen von James Weaver (USA) und Jan Gimsa (Deutschland) wurde die erste Frage angeschnitten: „Wie wirken sich die inhomogenen und anisotropischen dielektrischen Eigenschaften von Zellen, Zellmembranen und anderen zellulären Bestandteilen auf die räumliche Verteilung und die Zeitkonstanten der Energieabsorption aus?“

Weaver stellte Berechnungen vor, die auf einem Gittermodell des Typs basieren, der im Hinblick auf elektrische Transportprobleme zur Abschätzung der Feldverteilung in Gewebe benutzt wird. Das geometrische Modell arbeitet mit einer speziellen Anordnung von Zellen in Hautgewebe als Modell für eine anatomische Struktur. Unterschiede in der elektrischen Leitfähigkeit von Zellen und Interzellularräumen sowie die Variabilität der geometrischen Anordnung der Zellen führten zu einer frequenzabhängigen inhomogenen Feldverteilung. In der Diskussion wies Weaver darauf hin, dass Differenzen in der lokalen Energieabsorption von Faktoren von etwa 2 oder 3 bis zu einer noch nicht definierten Obergrenze reichen könnte ('ein Mehrfaches'). Dennoch sind die resultierenden Temperaturunterschiede in Regionen mit Absorptionsspitzen selbst bei Feldstärken im Rahmen internationaler Expositionsstandards so gering, dass man sie vernachlässigen kann.

Jan Gimsa präsentierte einen neuen Ansatz zur Modellierung der Feldverteilung

in HF exponierten Zellen. Diese Felder sind abhängig von der Zellgeometrie, den elektrischen Eigenschaften der Zellmembranen und der flüssigen Medien sowie von der Frequenz der Felder. Die errechneten Feldverteilungen wurden mittels experimenteller Daten aus dielektrischer Spektroskopie von Einzel-Zellen verifiziert. Hierzu wurden Techniken wie die Dielektrophorese und Elektrorotation angewendet. Menschliche rote Blutkörperchen stellen zwar für solche Messungen das einfachste System dar, dennoch zeigen die zytoplasmischen Eigenschaften dieser Zellen eine komplexe Frequenzabhängigkeit, bedingt durch die Relaxation von Proteinkernstrukturen, Seitenketten und gebundenem Wasser. In ersten Ansätzen werden komplexe Membranstrukturen bestehend aus Lipid- und Proteindomänen berücksichtigt, die hydratisiert und mit gebundenen Wasserschichten assoziiert sind.

Im weiteren Verlauf der Tagung wies Dean Astumian (USA) darauf hin, dass die dielektrische Spektroskopie letztlich auf einer nicht-thermischen Reaktion beruht. In diesem Punkt wurde er von Kenneth R. Foster (USA) unterstützt, der hinzufügte, dass dies dadurch ermöglicht werde, dass die genannten Techniken eine makroskopische Polarisation in einem großen Ensemble polarisierbarer Elemente erfassen. Die innerhalb dieser Techniken angewendeten elektrischen Felder liegen im Allgemeinen weit oberhalb der Schwellen für signifikante thermische Effekte.

Ogleich die molekulare Struktur und Dynamiken der Lipidmembranen sowie der Proteindomänen in Membranen sowohl theoretisch als auch experimentell bereits recht gründlich untersucht wurden, bleibt hier noch vieles zu tun. Membranen zeigen eine komplexe anisotrope, frequenzabhängige Struktur, und Proteine sowohl in Membranen als auch im Zytoplasma können eine deutlich größere dielektrische Permittivität und Leitfähigkeit aufweisen als die sie umgebende Lipidphase.

Unterschiede in der Energieabsorption, 'Hot Spots', 'Mikroerwärmung' und Temperaturgradienten

Ein Schwerpunkt des Workshops war die Quantifizierung der Unterschiede von HF-Energieabsorption auf der mikroskopischen und/oder molekularen Ebene und die Erörterung darüber, ob diese Unterschiede und/oder dadurch entstehende Temperaturgradienten und Prozesse des Energietransportes biologische Funktionen beeinflussen können. Foster erinnerte daran, dass mikrothermische Erwärmung schon früher in Betracht gezogen, jedoch als unerheblich gekennzeichnet wurde (Schäfer und Schwan, 1943). Sowohl Foster als auch Christopher Davis (USA) verwiesen darauf, dass sich die charakteristische Zeit des Wärmetransports von oder zu einem kugelförmigen Körper in der Größenordnung von 1 Mikrosekunde für ein 1-Mikrometer-Objekt und im Pikosekunden- und Subnanosekundenbereich für molekulare Strukturen im Nanometerbereich bewegt. Schäfer und Schwan (1943) errechneten, dass es keine signifikanten Temperaturunterschiede für Wassertropfen in Öl oder Öltropfen in Wasser geben kann, nicht einmal für Tropfen von einem Durchmesser im Millimeterbereich. Foster unterstrich außerdem die dominierende Rolle visköser Dämpfung beim Unterdrücken von Resonanz-Schwingungen. Dies betraf eine Theorie, die von verschiedenen Autoren vertreten und die man gelegentlich sogar experimentell bestätigt glaubte in Messungen, die sich später jedoch als fehlerhaft erwiesen. Davis bemerkte, dass HF und konventionelle Erwärmung nicht vollständig äquivalent seien, da HF-Erwärmung Temperaturgradienten von makroskopischer Größenordnung, wenn auch kleiner als im Bereich der anatomischen Struktur, produzieren kann. In Flüssigkeiten, wie z.B. in den Nähr-Medien von In-vitro-Experi-

menten, erzeugen Temperaturgradienten Diffusion und Konvektion, die zu einer Vermischung führen. Vermischung aber kann die Nährstoffversorgung von Zellen in In-vitro-Experimenten beeinflussen und zu potentiellen Effekten auf die Zellproliferation führen. Davis hielt fest, dass der eine oder andere Forschungsbericht irrtümlich Veränderungen der Zellproliferation als ein Effekt von HF-Feldern beschrieb, die sich in Wahrheit als Artefakte entpuppten. Kurz, der schnelle Wärmeaustausch in kleinen Strukturen, die selektiv HF-Energie absorbieren können, stellt sicher, dass es in einer Zelle oder einer subzellulären Komponente keine signifikanten Temperaturgradienten geben kann.

Diese theoretischen Überlegungen werden gestützt durch Experimente mit extrem starken HF-Pulsen. Andrei Pakhomov (USA) berichtete von Resultaten aus neurophysiologischen Studien am Großhirngewebe bei Ratten in Exposition mit 0,5-Sekunden Pulsfolgen bei einem durchschnittlichen SAR-Wert von 0,4 kW/kg (4×10^5 W/kg). Die Einzelpulse bewegten sich im Mikrosekundenbereich (0,5-2 Mikrosekunden) mit Spitzen-SARs von 1 MW/g (10^9 W/kg). Durch die Anwendung dieser extrem hohen Spitzen-SAR sollte das Experiment eindeutige Antworten auf die Frage nach möglichen durch Pulse von einer Mikrosekunde oder mehr erzeugten Hot Spots liefern. Die elektrophysiologischen Messungen wurden innerhalb der letzten 10 ms vor dem Ende des 0,5-sekündigen Expositionszeitraums durchgeführt. Pakhomov fand eine zeitweilige Unterdrückung der maximalen Summenpotentiale in Abhängigkeit von der Gewebstemperatur; bei allen Temperaturwerten unter 47° C remittierten die Gewebsreaktionen allerdings fast vollständig innerhalb von 10 s. Erhöhungen der Gewebstemperatur wurden durch eine Änderung der Puls wiederholungsrate und somit auch einer Änderung der Gesamtpulsung und des gesamten Energieeintrag erreicht. Nach Pakhomov ergibt sich daraus eine extrem ge-

ringe Wahrscheinlichkeit dafür, dass Bioeffekte durch Hot Spots oder andere Formen lokaler Erwärmung bei Expositionen mit HF-Feldern mit Spitzen- und Durchschnitts-SAR unterhalb derer seiner Experimente entstehen könnten.

William F. Pickard (USA) präsentierte einige grobe Abschätzungen, die zeigen, dass typische HF-Energieeinträge nach geltenden Standards maximal zulässiger Exposition in Experimenten mit biologischen Systemen viel zu gering seien, um Transmembran-Potentiale zu beeinflussen oder um einen nennenswerten Signal/Rausch-Abstand zu erzeugen. Ein Beispiel: Eine HF-Exposition mit einem SAR-Wert von 100 W/kg erzeugt in einer 10 nm dicken Membran ein Transmembran-Potential von nur 40 Mikrovolt und somit geringer als das typische membranelektrische Rauschen, das nicht ausreicht, um das Zellverhalten zu beeinflussen. Jede Annahme eines Einflusses auf die Ionenbewegung wäre somit unrealistisch. Durch solche Abschätzungen demonstrierte Pickard, wie schwach die eingestrahelte Mikrowellenenergie ist im Vergleich zu der für chemische und physikalische Reaktionen benötigten Energie. Nach seinen Berechnungen ist die Energiedichte eines MW-Feldes so niedrig, dass ein Würfel mit einer Seitelänge von 7,5 nm eine Sekunde benötigen würde, um durch Exposition bei einem SAR-Wert von 10 W/kg eine Energie zu absorbieren, die einem Wert von einem kT (0,027 eV bei 37° C) äquivalent wäre. Das entsprechende Volumen des Würfels von 300 nm³ bietet Raum für viele kleine Moleküle. Die Größe „kT“, der Maßstab thermischer Energie, ist per se klein im Vergleich zu chemischen Bindungsenergien und müsste sich an einem bestimmten molekularen Ort konzentrieren, um ein Faktor in chemischen Reaktionen zu sein. Die Schlussfolgerung aus dieser Berechnung ist, dass die gesamte Mikrowellenenergie im Gewebe selbst bei übertrieben hohen SAR-Werten, in Bezug auf Absorptionsvolumen und der Absorp-

¹Schäfer, H, Schwan, HP (1943): Zur Frage der selektiven Erhitzung kleiner Teilchen im Ultrakurzwellen-Kondensatorfeld. Annalen der Physik. 43: 99-135.

tionszeit viel zu gering und gestreut ist, um biochemische Effekte durch unmittelbare Feldeinwirkung zu erzeugen im Gegensatz zu indirekten durch Erwärmung verursachten Effekten.

Molekulare Prozesse von Energieabsorption und -transport; dynamische Systeme

Die oben angeführten Berechnungen absorbiertener Energie und thermischer Aquilibrierung basieren auf Gleichungen phänomenologischer Physik. Diese Gleichungen sind anwendbar auf 'große' Systeme im dem Sinne, dass sie ausreichend Moleküle zur statistischen Mittelung enthalten und mehr oder weniger homogen sind. Als Folge davon können Parameter wie 'Temperatur', 'Dichte' und 'Wärmeleitfähigkeit' benutzt werden, ohne die molekulare Struktur und Heterogenität des Systems zu berücksichtigen. Dieser Ansatz eignet sich zur Beschreibung von „Bulk“-Eigenschaften. Das gleiche Prinzip ist auch anwendbar auf die Bestimmung des SAR-Wertes und auf Empfehlungen von Expositionsstandards durch nationale und internationale Agenturen, die mit Mittelungen makroskopischer Volumina und über Zeitintervalle im Bereich von Sekunden bis Minuten operieren. Allerdings setzt die Beurteilung möglicher Einwirkungen einer Energieabsorption durch HF-Felder auf bestimmte Prozesse biologischer Systeme eine biophysikalische Untersuchung einzelner Moleküle, molekularer Untergruppen und molekularer Anordnungen voraus.

Earl Prohofsky (USA) untersuchte dieses Thema unter dem Aspekt des Energietransports innerhalb eines Systems aus DNA und assoziierten Enzymen, insbesondere bezüglich einer Bindung der DNA Doppelhelix an ein Repressormolekül. Quantenmechanische Berechnungen solcher Bindungen erfolgten über molekulare Schwingungs- und Translationsmodi und deren Wechselwirkungen als Modelle für molekulare Interaktionen. Biologische Makromoleküle mit angelagerten Wasser sowie anderer Moleküle und Ionen

können durch eines der folgenden Anregungsmodelle beschrieben werden:

- Typ 1: Intramolekulare Modi – Anregungen (in der Regel Schwingungsmodi), die vorrangig im Makromolekül selbst erfolgen, das heißt, nicht durch Schwingungen des umgebenden Wassers oder anderer Moleküle hervorgerufen („Bulk-Material“).
- Typ 2: Bulk-Modi – Anregungen, an denen das Makromolekül zwar beteiligt ist, die jedoch im Wesentlichen das Bulk-Material rings um das Molekül betreffen.

Die möglichen Effekte von HF-Feldern auf biomolekulare Systeme lassen sich in zwei Kategorien einordnen:

- HF absorbierende Modi – in der Regel Schwingungsmodi entweder des obengenannten Typs 1 oder 2, die HF-Energie in Resonanz absorbieren können.
- Biologisch aktive Modi – Anregungen, durch die biologische Funktion des Moleküls bedingt. Weist der Anregungs-Modus eine große Amplitude auf, so wird das Repressormolekül von der Helix getrennt. Dies ermöglicht die Bildung von Messenger-RNA, was entweder biologisch von Vorteil oder von Nachteil sein kann. Alle bekannten biologisch aktiven Modi sind intrahelikale Modi (Typ 1), die für die DNA im THz-Frequenzbereich (10^{12} Hz) liegen.

Für die DNA und assoziierte Enzyme liegt die errechnete Relaxationszeit der Doppelhelix und dem gebundenen Wasser bei etwa 50 ps, was einer Frequenz von 20 GHz entspricht. Folglich müssen alle durch HF-Absorption angeregten Modi durch GHz und geringere Frequenzen Bulk-Modi sein (Typ 2). Diese Bulk-Modi interagieren stärker mit anderen Bulk-Modi als mit intrahelikalen Modi des Typs 1. Ebenso wichtig ist die Erkenntnis, dass der überwiegende Teil der Bulk-Modi mit einer großen spezifischen Wärme und der raschen Wärmedissipation der HF-Energie einhergeht.

Um die Wahrscheinlichkeit athermischer biologischer Effekte abzuschätzen, sind zwei Prozesse zu berücksichtigen:

1) Energieflüsse zwischen Molekülen mit heterogener HF-Energieabsorption; und

2) Energietransfers zwischen dem HF frequenzabsorbierenden Schwingungs-Modus und dem Modus biologischer Prozesse. In der Nähe des absorbierenden Modus existiert eine große Gruppe stark gekoppelter Bulk-Modi. Das Eintreten eines athermischen Effekts würde den Transfer eines signifikanten Teils der Bulk-Modus-Energie in den biologisch aktiven Modus voraussetzen. Eine solche Kopplung zwischen Modi unterschiedlicher Frequenz und von sehr verschiedener Lokalisierung sind sehr ineffektiv. Prohofsky vertrat die Auffassung, dass eine sorgfältige, ins Einzelne gehende Analyse anderer biologisch wichtiger molekularer Mechanismen, insbesondere bestimmter Proteinsysteme, aufschlussreich sein könne. Friedemann Kaiser (Deutschland) bemerkte, dass das bisher entworfene Bild, obgleich „zu 99% korrekt“, doch intermolekulare Modi ignoriere, die zu einer Reduzierung der Größe der Energielücke zwischen HF-Modi und biologisch aktiven Modi führen könnten.

In diesem Zusammenhang führte Kaiser aus, dass es zwar kein befriedigendes nicht-thermisches Modell der Kopplung von HF-Energie an biologische Systeme gäbe, aber dass die organisatorischen und funktionellen Charakteristika komplexer selbstorganisierender thermodynamischer Systeme, weit entfernt von einem Gleichgewicht zu beachten sein sollten. Wir sollten die Möglichkeit einer Reaktion auf ein energetisch schwaches Signal nicht zu schnell von der Hand weisen. Solche Systeme können 'emergente' Eigenschaften zum Vorschein bringen, in denen das Ganze größer ist als die Summe seiner Teile. In der Zellbiochemie besteht unter dem Blickwinkel kohärenter dynamischer molekularer Maschinen ein großer Unterschied zwischen einer Zelle und einem chemischen Reaktor. Ein relativ kleine Anzahl von Molekülen (einige Dutzend), zu einer bestimmten Zeit an einem bestimmten Ort innerhalb einer Zelle positioniert, könnte

bereits funktionell signifikant sein, während chemische Reaktoren typischerweise Tausende oder mehr interagierende Moleküle in einer homogenen Mischung enthalten. Kaiser zitierte Daten aus oszillierender Reaktionszyklen, die relativ lange Perioden und Synchronisierung zwischen internen Modi und modulierenden Signalen sowie Amplitudensensibilitäten aufweisen können, die je nach ihrer relativen Frequenz um zwei bis drei Zehnerpotenzen variieren können. Dieses Verhalten ist typisch für dynamische Systeme mit interagierenden mehrfach kooperativen Komponenten. Eine ähnliche Überlegung aus dem Bereich der stochastischen Resonanz zeigt, dass die Addition von Rauschen den Systemoutput selbst bei niedrigem Signal/Rausch-Abstand steigern kann. Diese Steigerungen kann von eher bescheidenen Faktoren (z.B. ~ 2) bis zu Faktoren von mehreren Hundert reichen. Die stochastische Resonanz ist allerdings nicht in der Lage, Signal/Rausch-Abstände von $\ll 1$ zu überschreiten.

Möglicher Einfluss auf Mechanismen des Ionentransports

Astumian beschrieb ein Modell für den Ionentransport mit zwei Parametern, welche Energiebarrieren für einen oberen und einen unteren Schwellenwert repräsentieren. Basierend auf der Annahme, dass die HF-Energie beide Potentialschwellen im Kanal beeinflusst, ist der Ionentransport bezüglich dieses Einflusses bilinear und bezogen auf die HF-Frequenz nicht-linear. Nach Astumian zeigt das Modell, dass innerhalb des Kanals einen ballistischen Transport annimmt, dass thermisches Rauschen keine grundlegende Limitierung darstellen. Das Modell Astumians verwendet eine Porenlänge als Barriere, die etwa hundertmal größer ist als eine Zellmembran. Experimentell gestützt wird diese Hypothese durch Untersuchungen des Elektronentransports bei niedriger Temperatur (40 K). Obwohl dieses spezielle System nicht vergleichbar ist mit Mechanismen biologischen Membrantransportes, führte

Astumian es als ein Beispiel für Transportsysteme an, die bereits von sehr schwachen Störungen, bspw. von einem HF-Feld, beeinflusst werden könnten. Er ließ die Möglichkeit offen, dass eine Analogie zur Ionenleitung bei integralen Membranproteinen bestehen könnte. Jürgen Rabe (Deutschland) wiederum bezweifelte die Existenz ballistischer Leitung für Ionen in einem Kanal und Roland Glaser (Deutschland) bemerkte, dass Ionenkanäle nur in einigen wenigen spezialisierten Zellen vorkommen, wie z.B. den Neuronen. In der Regel durchquerten Ionen die Membran durch spezifische Transportsysteme, wie z.B. Antiporter und Symporter. Christopher Davis (USA) wandte ein, dass sich das Modell, sobald quantifiziert und durch thermisches Rauschen ergänzt, so wie Solitonmodelle, als unrealistisch erweisen werde. Astumian widersprach, obgleich die Lebensdauer von Solitonen aufgrund der Kollisionsdämpfung zwar begrenzt sein möge, sie jedoch nichtsdestoweniger für eine kurze Zeitdauer existierten. Davis warf die Frage auf, welchen praktischen Nutzen ein so transitives Phänomen haben könne.

Zudem stellte Davis den Realitätsgehalt der Analogie zum Transport von Elektronen bei Niedrigtemperatur in Frage, da ein direkter Einfluss von HF-Feldern auf die Ionenbewegung so gut wie ausgeschlossen sei. Die Beweglichkeit eines Ions (das weit mehr Masse aufweist als ein Elektron) sei viel zu gering, um durch HF-Felder signifikant beeinflusst zu werden. Davis wies darauf hin, dass die typische Strecke, die ein Ion während eines Halbzyklus des Feldes zurücklegt kleiner sei als der Durchmesser eines Atomkerns.

Obgleich ein unmittelbarer dynamischer Einfluss auf Ionen nicht realistisch erscheint, könnte ein HF-Feld von ausreichender Stärke durch die Modifikation von Transportproteinen oder anderer Bedingungen innerhalb oder nahe der Membran doch indirekt Mechanismen des Ionentransportes beeinflussen. In diesem Zusammenhang stellte Günther Boheim (Deutschland) re-

produzierbare experimentelle Daten zum Einfluss von HF-Feldern auf Einzelkanalströmen vor. Die Daten zeigen einen unmittelbaren (innerhalb von 10-50 ms auftretenden) Einfluss eines 900 MHz Feldes auf den Ionentransport durch künstliche Membranen (BLM), welche die Ionophoren Gramicidin oder Alamethicin enthielten. Die Geometrie des Expositionssystems erlaube die Erzeugung eines sehr starken HF-Feldes an der Membran. Eine beobachtete lineare Abhängigkeit des Effektes von der Leistung entsprach einem Temperatureffekt auf die Ionophoren. Allerdings zeigte eine direkte Messung ohne Membran einen Temperaturanstieg am Ort der Membran, der um einen Faktor von ~ 3 zu gering ausfiel, um die Ergebnisse thermisch zu erklären. In der Diskussion wurden Zweifel geäußert, ob es andere Effekten als denen der Erwärmung gebe. Mehrere Diskutanten bezweifelten, dass die vorgeschlagenen Mechanismen die gemessenen Einflüsse von HF auf die Kanalleitung in diesen Experimenten erklären würden.

Dielektrophoretische Kräfte

Frank Barnes (USA) wies darauf hin, dass die Dielektrophorese zwar ein allseits bekannter Mechanismus, ihre potentielle Rolle für HF-Feldeffekte jedoch noch nicht vollständig geklärt sei. Wird eine dielektrophoretische Kraft in einem elektrischen Feld mit einem räumlichen Gradienten auf ein induziertes Dipolkomponent ausgeübt, so kann dies zu Driftströmen von Proteinen und anderen großen Molekülen führen. Da sich das induzierte Dipolmoment bei einem Richtungswechsel des HF-Feldes umkehrt, entspricht die Kraft etwa der eines Gleichstromgradientenfeldes auf ein Molekül mit permanentem Dipol. Durch die quadratische Abhängigkeit von Effekten vom elektrischen Feld, so Foster weiter, wäre eine Demodulierung denkbar. Gimsa fügte hinzu, man könne generell von einer Einflussnahme dielektrischer Effekte auf Deformation, Orientierung und Rotation ausgehen. Bereits erste Berech-

nungen von Barnes auf der Basis der Brownschen Dynamik in einer Dimension haben gezeigt, dass die dielektrophoretische Kraft unter der Bedingung eines sehr großen Gradienten über eine Distanz von wenigen Atomen zu einer Verschiebung eines Partikels im System führt. Hierzu merkte Barnes an, dass ein großer Feldgradient aus der Diskontinuität der Dielektrizitäts-Konstante zwischen der extrazellulären Flüssigkeit und einer Zellmembran resultiere. In der Membran wird eine elektrische Feldstärke erzeugt, die das geschätzte durchschnittliche Feld in Geweben und den großen Gradienten in der Doppelschicht der Membranoberfläche um das 30- bis 40fache übersteigt. Derzeit werden weitere Berechnungen durchgeführt, um eine mögliche biologische Bedeutung dielektrophoretisch induzierter HF-Ströme für Proteine und andere Moleküle zu ermitteln, wobei mindestens eine zweidimensionale Simulation der Grenzflächen in Nanometer-Auflösung erforderlich ist.

Gibt es plausible Mechanismen der Demodulierung amplitudenmodulierter HF-Felder?

Diese Frage ist insofern von Bedeutung, als die Demodulierung von Amplitudenschwankungen in einer Trägerwelle zu Effekten führen könnte, die auf bestimmte Modulationsfrequenzen oder Pulsraten festgelegt sind. Wie oben bereits erwähnt, wurde diese Frage während des Workshops im Jahr 2000 in Bad Münstereifel erörtert, wo man zu der Schlussfolgerung gelangte, dass keine vertretbaren Modelle der physikalischen Demodulierung amplitudenmodulierter HF vorliegen. Pickard bestätigte frühere Aussagen, die zeigten, dass es aufgrund asymmetrischer ionischer Bewegung durch die Membran zu elektrischer Ausrichtung und damit Demodulationen an der Zellmembran kommen kann. Allerdings funktioniert dieser Mechanismus nicht bei Frequenzen oberhalb mehrerer Megahertz. Wie im Experiment gezeigt wurde, können Ionen die Membran nicht schnell

genug durchqueren, um dem sich verändernden Feld zu folgen. Dies ist ein Hinweis darauf, dass eine mögliche Demodulierung keine transmembrane elektrische Gleichrichtung bedeutet.

Astumian und Glaser konstatierten, dass prinzipiell Demodulierung ohne eine kinematische Beeinflussung des Ionentransports möglich ist. So könnten bspw. oszillatorische Temperaturschwankungen einer geladenen Struktur wie zum Beispiel der elektrischen Doppelschicht oder Proteine mit starken Dipolkomponenten periodische Ladungsverschiebungen hervorrufen und auf diese Weise niederfrequente Felder erzeugen. Aber obgleich aus solchen Prozessen ein niederfrequentes Feld entstehen könnte, so wäre es doch sehr schwach und die Wahrscheinlichkeit der Erzeugung von Effekten gering. Dieser hypothetische Mechanismus ist noch nicht hinreichend geklärt, um eine quantitative Abschätzung seiner Signifikanz vorzunehmen.

Darüber hinaus stellten Astumian und Barnes fest, dass HF-Erwärmung, die proportional ist dem Quadrat der elektrischen Feldstärke, dem zeitlichen Verlauf der Impulse oder Amplitudenmodulation des Trägers folgt. Der Zeitverlauf der Erwärmung folgt also der Hüllkurve des Trägers und dient der Demodulierung des Signals. Starke, kurze Pulse zum Beispiel könnten auf diese Weise kurze Temperaturimpulse erzeugen, ohne einen anhaltenden, mittels gebräuchlicher Thermometrie messbaren Temperaturanstieg zur Folge zu haben.

4. Schlussfolgerung

Der Workshop bekräftigte mehrere Aussagen vorangegangener Tagungen und lenkte die Aufmerksamkeit auf einige offene Fragen, die auf künftigen Forschungsbedarf verweisen.

Anatomische und andere Inhomogenitäten in dielektrischen Eigenschaften biologischer Strukturen führen makroskopische Differenzen der HF-Energieabsorption, die 'Hot Spots' und möglicherweise



Regionen höherer Gewebstemperatur erzeugen können. Da die charakteristische Zeit der thermischen Equilibrierung proportional dem Quadrat der Größe einer Region ist, gleicht sich die Temperatur eines mikroskopischen Objekts schnell der Umgebungstemperatur an. So halten ganze Zellen, Zellmembranen und Strukturen in Molekulargröße, die eventuell mehr Energie absorbieren als die Umgebung, dennoch im wesentlichen die gleiche Temperatur wie die Umgebung. Diese Feststellung wurde von allen Teilnehmern der Tagung akzeptiert, da sich die charakteristische Zeit der Temperaturequilibrierung supramolekularer Strukturen im Nanosekundenbereich bewegt.

Die jüngsten in der dielektrischen Spektroskopie einzelner Zellen erzielten Fortschritte ermöglichen es, Unterschiede der dielektrischen Konstanten, zum Beispiel zwischen Protein- und Lipidregionen der Zellmembran, aufzuzeigen. Die Kenntnis der ultrastrukturellen dielektrischen Eigenschaften über ein Spektrum von Frequenzen erlaubt eine hochauflösende Berechnung der HF-Energieabsorption. Künftige Forschung in diesem Bereich wird aller Voraussicht nach für die Quantifizierung von HF-Energieabsorption innerhalb zellulärer Strukturen nützliche Daten liefern.

Angesichts dieser ultrastrukturellen dielektrischen Heterogenitäten muss die Frage nach mikrothermischen Effekten umformuliert werden. Sie muß nun lauten: „welche vom Energiefluss zwischen Strukturen unterschiedlicher Energieabsorption induzierten Effekte sind möglich?“ Die theoretische Untersuchung des molekularen Energietransports macht neue biophysika-

lische Modelle auf der Grundlage der Quanten- und der statistischen Physik erforderlich. In ersten Debatten zu diesem Thema favorisierte der Workshop Studien zu Schwingungsmodi molekularer Systeme, insbesondere Interaktionen zwischen Modi unterschiedlicher Frequenz, obgleich es den Anschein hat, dass biologisch wichtige molekulare Interaktionen bei viel höheren als durch HF-Felder erzeugbaren Schwingungsfrequenzen auftreten. Bei der Entwicklung von Modellsystemen könnte man aus den theoretischen und experimentellen Arbeiten zu den Eigenschaften ligandengesteuerter Rezeptorproteine der modernen Molekularbiophysik Nutzen ziehen.

Künftige Workshops zu biophysikalischen Interaktionen der HF-Energie könnten vom Input von Fachleuten der Molekularbiophysik profitieren. Häufig hat man es dort mit Prozessen zu tun, die ähnliche Zeitverläufe aufweisen wie HF-Trägerwellen und ihre viel langsameren Modulationen.

Bezüglich möglicher Feldwirkungen ohne generelle Erwärmung sind folgende Sachverhalte zu klären, um zu einem umfassenderen Verständnis von Kurz-Zeit-Prozessen auf molekularer Ebene zu gelangen:

- Welche molekularen Modi liegen den biologisch relevanten biochemischen Prozessen zugrunde?
- Können biologisch relevante Modi an die HF-Energieabsorption gekoppelt sein, und, wenn ja, wie?

Auch die Untersuchungen zu diesem Problembereich können aus der obengenannten Forschung zur dielektrischen Spektroskopie schöpfen.

Wenngleich eine Demodulierung durch Gleichrichtungs-Effekte von Membranen

ausgeschlossen werden kann, sollten künftige Untersuchungen andere Demodulierungsmechanismen, die unter Umständen auf Doppelschicht oder molekulare Dipole anwendbar sind breiteren Raum eingeräumt werden.

Insgesamt wurde in den Diskussionen der Tagung die Aussicht auf Formulierung biophysikalischer Modelle für Effekte aus modulierten und unmodulierten HF-Feldern bei Intensitäten, die nicht zu einem generellen Temperaturanstieg führen, Verhalten beurteilt. Der Workshop identifizierte Forschungsfelder, die eine weitergehende quantitative Untersuchung durch theoretische Ansätze lohnend erscheinen lassen, sowie andere Bereiche, zu denen Wissen und Sachkenntnis weiterer Experten anderer Disziplinen notwendig wäre, um zu überprüfaren Schlussfolgerungen zu gelangen.

Sponsoren und Teilnehmer

Gefördert wurde die Tagung von der Forschungsgemeinschaft Funk (FGF), in Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik (BGFE) sowie der Europäischen Aktion 'Cooperation in Science and Technology' (COST) 281. Die 43 Teilnehmer der Tagung setzten sich zusammen aus Experten aus Deutschland (25), Schweden (2), USA (10), Großbritannien (2) und jeweils 1 Teilnehmer aus Dänemark, Finnland, Ungarn und Italien.

*Dr. Asher Sheppard, Consultant für Environmental Science in den USA
Prof. Roland Glaser war Leiter des Instituts für Biophysik an der Humboldt-Universität Berlin.*