

# Biotechnologie und Medizin

Roland Glaser



## Allgemeine Aspekte

In der Ausrichtung des Programms, aber auch in verschiedenen persönlichen Gesprächen mit führenden Mitgliedern der BEMS zeichnet sich das Bemühen dieser Gesellschaft ab, mehr und mehr aus den engen Grenzen des Themas: „Schutz vor elektromagnetischen Feldern der Technik“ auszubrechen und neue Gebiete von wissenschaftlichem Interesse zu finden. Prinzipiell bieten sich dazu zwei Anwendungsbereiche elektromagnetischer Felder mit steigender Bedeutung an: die Biotechnologie und die Medizin. Die Hinwendung zu diesen Gebieten zeichnete sich schon in den Vorjahren ab, die medizinische Anwendungen elektromagnetischer Felder war schon immer Gegenstand der Tagung, doch scheinen sich langsam die Schwerpunkte zu verschieben. Während allerdings die biotechnologisch ausgerichtete Forschung, hauptsächlich vertreten durch neue Methoden der Elektroperforation und Elektrofusion, auf festen wissenschaftlichen Füßen steht, trifft dies nur für einen Teil der medizinisch orientierten Beiträge zu. Hier würde der Gesellschaft die Aufgabe zufallen, Spreu von Weizen zu trennen und sich nicht wie bisher durch zahlungswillige Sponsoren vor den Karren geschäftstüchtiger Scharlatane spannen zu lassen.

## Wundpotentiale und elektrische Felder zur Wundheilung und Nervenregeneration

Dieser Problematik war zwar kein Plenarvortrag gewidmet, doch hatte man in den zwei dazu vorgesehenen Sektionen mit insgesamt 7 Beiträgen einen 45-minütigen und drei 30-minütige Vorträge eingeplant. Den längeren einführenden Vortrag hielt C. McCaig von der University of Aberdeen (Schottland), der auf diesem Gebiet bereits seit über 25 Jahren arbeitet und publiziert. Aus seinem Umkreis waren dann noch die Beiträge von Borgens (Purdue Univ. USA) und Zhao (NIEHS, USA) zu nennen. Ausgangspunkt waren die bereits vor Jahren publizierten Messungen, wonach embryonales Gewebe extrazelluläre Ionenströme erzeugt, welche offenbar elektrophoretisch auf die Verteilung von Wachstumsstimulatoren einwirken. Ähnliche Vorgänge werden ausgelöst, indem sich permanente Potentialdifferenzen zwischen Epithelen überall im Körper aufbauen. Eine Verletzungen solcher Epithelen führt zu Kurzschlussströmen, die ein elektrisches Feld (bis 200 V/m!) um die Wunde erzeugen, das, durch welchen Mechanismus auch immer, wiederum Reparaturzellen den Weg zur Wunde weist. In der Cornea fließen diese Ströme über den Flüssigkeitsfilm auf der Außenseite des Auges, in der Haut

werden sie durch die Zwischenzellräume in Schichten unterhalb der Hornhaut geleitet. Auf diesen Erkenntnissen aufbauend, arbeitet man seit langem an der klinischen Anwendung künstlicher Felder zur Stimulation der Wundheilung, doch ein solches Verfahren ist bisher noch nicht ausgereift. Neu in diesen Vorträgen war vor allem die Kopplung zwischen elektrischen und pharmakologischen Einflüssen (M. Zhao).

Ähnlich wie im embryonalen Gewebe lassen sich elektrische Felder und Ströme auch in der Nähe regenerierender Nerven messen. R. Borgens informierte über neuere Ergebnisse zur Nutzung dieses Effektes bei der Heilung von Verletzungen des Rückenmarks. Dieses bereits mehrfach in der Veterinärmedizin eingesetzte Verfahren wurde erstmals auch in der Humanmedizin erprobt. Die Erfolge sind jedoch noch nicht absehbar.

R. Nucitelli, der bereits 1974 zusammen mit L.F. Jaffe mit der Methode der Vibrationselektrode elektrische Ströme und Felder außerhalb der Zellen messen konnte (J. Cell Biol. **63**, 614), stellte einen „Bioelectric Field Imager“ (BFI) vor, ein Gerät mit einer schwingenden Elektrode, das es berührungsfrei kapazitiv erlaubt, Felder in der Haut zu messen und zu scannen. Mit diesem Gerät lassen sich nicht nur die elektrischen Felder einer Wunde genau vermessen, man hofft, es auch zur Früherkennung von Melanomen einsetzen zu können, da sich diese bezüglich ihrer Leitfähigkeit vom umliegenden Gewebe unterscheiden.

Im Zusammenhang mit diesem Problemkreis wurde auch die Galvanotaxis, nämlich die aktive Bewegung von Zellen im elektrischen Feld, untersucht, ein Vorgang, dessen Mechanismus bisher immer noch ungeklärt ist. Pullar et al. zeigten Experimente, welche den synergistischen Einfluss des Wachstumsstimulators Beta-4-Integrin auf diesen Prozess demonstrieren. F. X. Hart stellte eine theoretische Abschätzung vor, wonach das elektrische Feld bereits ab einer Feldstärke von 100 V/m elektro-osmotische Strömungen an der Zelloberfläche erzeugt und damit rein mechanisch auf Oberflächenmoleküle wirken könnte.


Erwähnt sei noch der Beitrag von S. Ueno und Y. Eguchi (Univ. Tokyo), die in einem Magnetfeld von 8 T ein streng orientiertes Wachstum von Schwann-Zellen erreichten, den Isolations- und Hüllzellen markhaltiger Nerven. Solche, in Teflon-Röhrchen orientiert gewachsene Zellen, könnten – als Implantat genutzt – die Regeneration verletzter Nerven stimulieren.

## Magnetfeld-Rezeption bei Tieren

Dieses Thema war in diesem Jahr Gegenstand von zwei Plenarvorträgen, wohl hauptsächlich deshalb, um die Aufmerksamkeit auf diese offensichtlich bei vielen Tieren vorhandene Sinnesleistung als Beispiel für einen zwar noch unbekannt, jedoch offenbar außerordentlich empfindlichen Mechanismus der Einwirkung schwacher Magnetfelder zu lenken. Kurzvorträge oder Poster gab es zu diesem Thema nicht.

John B. Phillips (USA), der seit 20 Jahren vor allem den Magnetsinn von Molchen erforscht, gab einen wichtigen Überblick über den Stand der Forschung auf diesem Gebiet, wobei er sowohl die Untersuchungen der Gruppen um Lohmann (USA) mit ihren Experimenten an Meeresschildkröten als auch jene um Wiltschko (Deutschland) einschloss, die sich im wesentlichen mit dem Magnetsinn von Vögeln beschäftigen. Die Vielfalt der Organismen, bei denen man eine Magnetfeldorientierung glaubt nachweisen zu können, die sowohl niedere Wirbellose, wie Würmer, aber auch Insekten umfasst und im Reich der Wirbeltiere von Amphibien über Vögel bis zu den Säugetieren reicht, lässt kaum mehr Zweifel an dieser Sinnesleistung zu, obgleich diese bisher noch nicht eindeutig einem Organ zugeordnet werden kann. In den von Phillips untersuchten Amphibien, wie auch in den von ihm hauptsächlich noch zitierten Experimenten an Vögeln ist offenbar das Licht spezieller Wellenlängen-Bereiche eine erforderliche Zusatzbedingung. Dies würde auf die vielfach diskutierte Möglichkeit hinweisen, wonach molekulare Prozesse in den wohlorientierten Molekülen der Retina die Magnetinformationen aufnehmen könnten. Phillips zitiert dazu eine Reihe neurophysiologischer Befunde. Außer der Kompass-Orientierung verfügen viele Tiere jedoch offenbar auch über eine Erfassung von geologischen Magnet-Anomalien, die unter anderem in bestimmten Küstenbereichen auftreten. Dies ist aber offenbar ein lichtunabhängiger Mechanismus, ebenso wie die Kompass-Orientierung bei anderen Tieren, wie z. B. bei Schildkröten oder auch bei Maulwurfarten, die im Dunkel der Erde leben.

Zumindest die lichtabhängigen Reaktionen werden auf den seit vielen Jahren diskutierten Radikal-Paar-Mechanismus zurückgeführt. Dafür sprechen neuere Untersuchungen, welche zeigen, dass die Magnetorientierung bei Vögeln, aber auch bei Molchen und selbst Stubenfliegen durch die zusätzliche Einstrahlung eines HF-Feldes von 1-10 MHz gestört werden kann. Dieser Problematik war ein zweiter Plenarvortrag von Christine Timmel vom Laboratorium für physikalische und theoretische



sche Chemie der Universität Oxford (UK) gewidmet. Frau Timmel erläuterte das Grundprinzip dieses Vorgangs, wonach bei bestimmten chemischen Reaktionen, hauptsächlich auch solchen der Photolyse, vorübergehend ein Radikal-Paar entsteht, welches in weniger als 100 Pikosekunden wieder rekombiniert. Erfolgt durch Magnetfeldeinfluss während dieser Zeit in einem dieser Radikale eine Spinumkehr, dann wird diese Rekombination verzögert und möglicherweise verhindert. Dieser Prozess ist im Labor an Bakterien-Chlorophyll sowie an dem Enzym Meerrettich-Peroxidase nachvollziehbar, allerdings sind dazu Intensitäten der Magnetfelder erforderlich, die deutlich über denen des Erdmagnetfeldes liegen. Auch hat trotz jahrzehntelanger Bemühungen bisher niemand diese Reaktion an den Pigment-Molekülen des Auges nachweisen können. So blieb auch die in der Diskussion gestellte Frage offen, wie man mit diesem Mechanismus den Magnetsinn der Tiere erklären will. Auch in einer anschließenden Pausendiskussion mit der Autorin und anderen Interessenten gab es dazu keine befriedigende Antwort.

### Wirkungsmechanismen und biotechnologische Nutzung elektrischer Nano-Pulse

Wie bereits auf der vorjährigen Tagung in Washington DC, so stand auch diesmal dieses Thema auf dem Programm, wenn auch nicht im Plenarteil, so doch in einer speziellen Sektion. Zunächst informierten Karl Schönbach und Stephen Beebe (USA) über die Struktur und Aktivitäten des MURI-Programms, eines interdisziplinären und interuniversitären Vorhabens zur Erforschung subzellulärer Effekte eng- und breitbandiger HF-Pulse. Dabei handelt es sich um Pulse extremer Feldstärke (um 30 MV/m) und einer Dauer von einigen zehn Nano-Sekunden, die in einem Elektrodenspalt von 0,1 mm erzeugt werden. Im Unterschied zu der inzwischen routinemäßig angewandten Methode der Elektroperforation von Zellen mit Pulsen längerer Dauer (> 0,1 ms) und geringerer Intensität (< 0,1 MV/m), werden durch die kapazitiven Eigenschaften der Zellmembran in diesem Fall auch die Zellorganellen wie Kern, Mitochondrien etc. beeinflusst. Die Vorträge zeigten, dass neben theoretischen Arbeiten zur Analyse des inner-zellulären Feldverlaufs vor allem auch die genetische und epigenetische Konsequenz dieser Zellbehandlung untersucht werden.

Die bereits im vergangenen Jahr von J. C. Weaver gezeigten Berechnungen des Feldverlaufs in einem Gewebe-Modell und in Zellen wurde inzwischen durch

Computer-Simulationen molekularer Vorgänge auf der Basis statistischer Mechanik erweitert. Auf diese Weise entstehen Modell-Bilder, welche das Verhalten von Membranmolekülen während des Pulses zeigen; Bewegungen, die letztlich zur Porenbildung und zum Austausch von Phospholipiden zwischen dem inneren und dem äußeren Teil der Doppelschicht führen. Diese Modelle ermöglichen Aussagen zu optimalen Bedingungen der Pulsation und zur Erzeugung einer bestimmten Porenzahl und -größe. Die von Pakhomov geäußerte Hypothese, wonach der Effekt einfach durch die eingebrachte Energie, d. h. Feldstärke \* Pulsdauer, bestimmt wird, erwies sich in Hinblick auf diese Modelle als zu oberflächlich.

Von mehreren Referenten konnten Hinweise sowohl auf direkte DNA-Schäden als Folge dieser intensiven Pulse als auch auf die Induktion von speziellen Prozessen der Gen-Expression erbracht werden. Von besonderem Interesse bei diesen Untersuchungen ist es offenbar, die Zellen derart zu beeinflussen, dass an Stelle einer unkontrollierten Zell-Lyse, die zur Nekrose führt, der Prozess der Apoptose, d. h. des organisierten Abbaus der Zelle, eingeleitet wird. Dabei kommt es hauptsächlich darauf an, die Zellen nicht einfach zu zerstören, sondern z. B. durch Abbau der Kalzium-Gradienten den Zelltod einzuleiten. Dies, so die Aussage mehrerer Referenten, wäre ein wichtiger Schritt in Richtung auf die Anwendung dieser Methode bei der Krebsbekämpfung, zumindestens bei entsprechend zugänglichen Geschwülsten. Dabei ist allerdings noch das technische Problem zu lösen, wie die erforderliche Feldstärke nicht nur in Zellen, in einem dünnen Spalt, sondern auch im Gewebe zu applizieren ist. Meltz et al. untersuchten auch den Einfluss von „ultrawideband“-Pulsen mit einer Dauer von 0,7 ns (100 kV/m), die innerhalb einer Sekunde bis zu 50fach wiederholt wurden. Obgleich sich dabei keine Beeinflussung des Zellzyklus beobachten ließ (244B-Lymphoblastoma-Zell-Linie), konnten Veränderungen in der Genom-Aktivität nachgewiesen werden. Zusammenfassend ergibt sich, dass man unter Einbeziehung moderner Methoden der Fluoreszenz-Mikroskopie und der Protein-Analyse („Proteomics“) mit viel Erfolg dabei ist, die durch diese Pulse ausgelösten molekularen Prozesse zu erfassen. Dies dürfte nicht nur für die Anwendung dieser Puls-Methode in der Biotechnologie von Bedeutung sein, sondern auch einen generellen Beitrag zur Aufklärung zellulärer Signalsysteme bieten.

*Prof. Dr. Roland Glaser war Leiter des Instituts für Biophysik an der Humboldt-Universität Berlin.*