

Literaturstudie

zum Thema:

**Untersuchung zu Wirkmechanismen an Zellen unter
Exposition mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern der
Mobilfunktechnologie.**

A Demodulation/Kommunikation

Gefördert durch das Bundesamt für Strahlenschutz

Universität Rostock

Lehrstuhl für Biophysik

Bearbeiter: Priv.-Doz. Dr. Jan Gimsa

in Kooperation mit: Beate Habel

Steffen Lippert

Rostock, 15. 10. 2003

Anlage 1: Existierende Literaturstudien (Metastudien)

Anlage 2: In vitro-Arbeiten an Nervenzellen

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1 Einleitung.....	4
2 Allgemeine Überlegungen.....	5
3 Thermische Wirkung.....	5
4 Wechselwirkungen speziell mit der magnetischen Feldkomponente	6
4.1 <i>Effekte magnetischer Felder auf chemische Reaktionen.....</i>	6
4.2 <i>Radikal-Paar Mechanismus in biochemischen Reaktionen</i>	6
4.3 <i>Magnetit</i>	6
4.4 <i>Kohärente Erregung</i>	7
4.5 <i>Electron Conformational Interaction.....</i>	7
5 Wechselwirkungen speziell mit der elektrischen Feldkomponente.....	7
5.1 <i>Feldverteilung in einer kompartimentierten Zelle (Strukturdispersionen)</i>	7
5.2 <i>Molekulare Dispersionsprozesse (Debye-Dispersionen).....</i>	8
6 Andere, allgemeine Wechselwirkungsmechanismen	9
6.1 <i>Soliton-Modell.....</i>	9
6.2 <i>Lipidperoxidation.....</i>	9
7 Mögliche Mechanismen der Demodulation an biologischen Membranen.....	10
7.1 <i>Die Membran als subzelluläre Struktur und ihre Funktion als Rezeptorort.....</i>	10
7.2 <i>Gesicherte nicht-thermische und Demodulations-Effekte.....</i>	11
7.3 <i>Überlegungen zu spekulativen Mechanismen der Demodulation.....</i>	12
8 Wirkung hochfrequenter EMF auf neuronales Gewebe	13
8.1 <i>Experimentelle Ergebnisse aus in vitro-Untersuchungen.....</i>	14
8.2 <i>Befeldungsaufbauten für Hirnschnitte</i>	16
9 Zusammenstellung von Literaturdaten für die geplanten Modellrechnungen	17
9.1 <i>Zu Art und Zuordnung der vorhandenen Daten.....</i>	17
9.2 <i>Molekulare Eigenschaften des Zytoplasmas</i>	18
9.2.1 <i>Proteine</i>	18
9.2.2 <i>DNA.....</i>	20
9.2.3 <i>Zytoplasmatische Strukturen.....</i>	20

9.3 Molekulare Eigenschaften der Zellmembran.....	20
9.3.1 Lipide.....	20
9.3.2 Membranproteine.....	21
9.3.3 Glykokalix.....	22
9.4 Elektrische Eigenschaften von Bound-Water-Schichten.....	22
10 Ausblick	23
Literatur	24

1 Einleitung

Der weiter zunehmende Einsatz der Hochfrequenztechnik im Alltag (Mobilfunk, Nahbereichskommunikation, Sicherungssysteme, Verkehrsradar) hat die Frage nach möglichen Effekten dieser Felder auf biologische Systeme in den Blickpunkt von Wissenschaft und Öffentlichkeit gebracht. Die thermischen Wirkungen, die auf Ionenströmen und auf der Anregung von Dipolmolekülen beruhen und zur Erwärmung im Körper führen, sind weitgehend verstanden. Hauptsächlich an diesen Effekten orientieren sich die momentan gültigen Grenzwerte in Deutschland.

Der Energieeintrag von hochfrequenten **elektromagnetischen Feldern (EMF)** in biologische Systeme wird über den **SAR-Wert (*specific absorption rate*)**, bezogen auf die absorbierende Masse angegeben. Da der Stoffwechselgrundumsatz im menschlichen Gewebe ca. 1 W/kg erzeugt, geht man i. allg. davon aus, dass Absorptionswerte, die oberhalb dieser Schwelle liegen, zu deutlichen thermischen Effekten führen.

Nicht-thermische Wirkungen wie die Zelldeformation, die Orientierung nicht-sphärischer Zellen, die dielektrophoretische Translation von Zellen in inhomogenen Wechselfeldern, die Elektrorotation in rotierenden Feldern und die Wanderwellendielektrophorese werden als AC-elektrokinetische Effekte zusammengefasst und in der Forschung zur Zell- und Partikelcharakterisierung benutzt. Die hierfür notwendigen elektrischen Feldstärken liegen bei ca. 5000 V/m, also klar im Bereich thermischer Wirkungen. Im Gegensatz dazu bleibt die Diskussion über die Existenz und Bedeutung biologischer Effekte unterhalb der Grenzwerte weiterhin kontrovers. Die Quantenenergie der hier betrachteten Felder ist geringer als die des thermischen Rauschens und damit wesentlich kleiner als die zur Ionisation von Molekülen oder der Induktion von Bindungsbrüchen nötige Energie. Trotzdem gibt es immer wieder Berichte über Effekte hochfrequenter Felder auf Moleküle, wie zuletzt im momentan auslaufenden REFLEX-Programm. Des Weiteren wird die Möglichkeit diskutiert, dass niederfrequent modulierte Hochfrequenzfelder an biologischen Strukturen demoduliert werden könnten. Dies wäre insbesondere für Prozesse im Nervensystem interessant, da diese u.a. bei Frequenzen von ca. 0.1 bis 150 Hz ablaufen. Falls eine biologische EMF-Demodulation existiert, könnten die niederfrequenten Signalanteile Nervenprozesse beeinflussen. Die unterschiedlichen Materialeigenschaften von Zellmembranen und Zellplasma sowie extrazellulärer Medien bezüglich **relativer Dielektrizitätskonstante (DK)** und Leitfähigkeit lassen die hypothetische Möglichkeit einer Demodulation zu. Bisher gibt es dafür jedoch keinerlei Hinweis.

Nach unserer Meinung müssen mindestens drei Klassen möglicher Feldeffekte betrachtet werden:

- 1) die oben erwähnten direkten thermischen Effekte,
- 2) nicht-thermische Effekte, d.h. Effekte, die nicht durch eine Temperaturerhöhung bedingt sind, wie die oben erwähnten AC-elektrokinetische Effekte, und
- 3) thermisch getriebene nicht-thermische Effekte.

Auf subzellulärer Ebene können unter nicht-thermischen Effekten spezifische Effekte, wie die direkte oder indirekte Induzierung gerichteter Bewegungen von Molekülen oder Ionen, Konformationsänderungen von Makromolekülen, Änderungen biochemischer Reaktionswege oder die Entstehung von elektrischen Potentialdifferenzen verstanden werden. Molekulare Kraftwirkungen können durch die elektrische oder magnetische Feldkomponente hervorgerufen werden. In der Regel werden so induzierte Bewegungen jedoch über eine Erhöhung der kinetischen Energie im System zur Temperaturerhöhung führen.

Die Effekte der dritten Klasse könnten darauf beruhen, dass die Heterogenität der Feldabsorption zu subzellulären lokalen Wärmeflüssen führt. Diese könnten in anisotropen Umgebungen, wie sie in Zellen gegeben sind, an nicht-thermische Effekte koppeln. Ein makroskopisches Beispiel für solche Kopplungen wären Wärmekraftmaschinen, in denen ein zunächst ungerichteter Wärmefluss im anisotropen System aus Kolben und Zylinder an einen gerichteten Fluss mechanischer Energie koppelt. Ein elektronisches Beispiel stellt der Peltiereffekt dar. In diese Kategorie lässt sich auch das seit langem bekannte Phänomen des Mikrowellen-Hörens einordnen, das im Zusammenhang mit gepulster Strahlung auftreten kann. Das Mikrowellen-Hören ist der einzige nicht-thermische Effekt, der von der ICNIRP berücksichtigt wird. Mittlerweile ist unbestritten, dass der Effekt durch thermoelastische Wellen verursacht wird, die nach der Absorption von gepulster Strahlung im weichen Hirngewebe entstehen.

In den letzten Jahren sind von verschiedenen Institutionen bzw. Autoren Metastudien zur Wirkung hochfrequenter elektromagnetischer Felder auf biologische Gewebe und Organismen angefertigt worden. Eine Zusammenstellung der wichtigsten Studien liegt als Anlage bei. Die folgende Übersicht beschreibt den derzeitigen Stand der Forschung zum Thema dieses Projektes sowie von verwandten Forschungsgebieten.

2 Allgemeine Überlegungen

Polarisationen auf atomarer und molekularer Ebene sind die schnellsten Reaktionen beim Eindringen **hochfrequenter (HF)** elektromagnetischer Strahlung in biologisches Material. Diese Polarisationen führen zu einer Schwächung des Feldes und somit zu einer Änderung der lokalen Feldverteilung. Damit wird die Feldverteilung auch durch die Struktur der Probe, also der räumlichen Verteilung der verschiedenen polarisierbaren Moleküle, bestimmt. Zu atomaren und molekularen Polarisationen gehören periodische, mit der Frequenz des Feldes oszillierende Verschiebungen und Schwingungen von Elektronen und Atomkernen sowie die Orientierung von Dipolen, wie zum Beispiel Wasserclustern, Wassermolekülen oder Seitenketten größerer Moleküle.

Obwohl die aus der Wechselwirkung von EMF mit biologischen Systemen unmittelbar resultierenden Effekte also zunächst nicht-thermischer Art sind, wird der größte Teil der absorbierten Energie sehr schnell thermalisiert, d. h. er wird im System kanonisch in die Energiegehalte aller vorhandenen Schwingungs-, Translations- und Rotationsfreiheitsgrade verteilt.

Es gibt in der Literatur eine Vielzahl von mehr oder weniger plausiblen, spezifischen Mechanismen und Effekten, die im folgenden genannt werden sollen, deren detaillierte Erläuterung aber nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts sein kann. Wir verweisen hierzu auf zusammenfassende Übersichtsarbeiten und die entsprechende Originalliteratur.

3 Thermische Wirkung

Durch die Absorption elektromagnetischer Strahlung im Gewebe wird dieses erwärmt. Der Grad der Erwärmung hängt u.a. von der Frequenz der Strahlung, der Gewebeart und dessen Geometrie ab. Die Erwärmung kann dazu führen, dass Stoffwechselprozesse beschleunigt werden. Im Falle einer Durchblutungsförderung könnte dies positive Effekte haben, andererseits könnte die Erwärmung von Entzündungsherden negative Folgen hervorrufen. Temperaturänderungen können die Nervenerregung beeinflussen. Sehr starke Erwärmung kann bis zur Denaturierung von Proteinen und somit zu einer dauerhaften Schädigung des Gewebes führen. Besonders kritisch sind Gewebe mit geringer Wärmeleitfähigkeit und schlechter Durchblutung, wie z. B. der Glaskörper des Auges und die Augenlinse. Durch Interferenz der elektromagnetischen Wellen im Körper können sog. "Hot

Spots" entstehen, in denen die lokale Feldstärke überhöht ist und die Erwärmung entsprechend ansteigt.

Die thermische Wirkung wird medizinisch bei der Hochfrequenzwärmetherapie (Diathermie) ausgenutzt, wobei SAR-Werte von 10 - 50 W/kg angewendet werden.

4 Wechselwirkungen speziell mit der magnetischen Feldkomponente

4.1 Effekte magnetischer Felder auf chemische Reaktionen

In der Chemie gibt es Denkansätze zum Einfluss magnetischer Felder auf den Verlauf chemischer Reaktionen. Neben einer Reihe von Patenten gibt es jedoch relativ wenig Publikationen. Diese beschäftigen sich hauptsächlich mit der Magnetfeldbeeinflussung von photochemischen Reaktionen. So beschrieben Hata et al. [1985] eine Verschiebung der Reaktionsausbeute einer photochemischen Reaktion, die über die Bildung von freien Radikalpaaren läuft, durch eine magnetische Feldstärke von mindestens 40 mT. Gilch et al. [1996] fanden eine magnetfeldstärkeabhängige Reduktion der Photooxidationsrate von Ferrocene (ca. 21% bei 3.2 T). Obwohl erste russische Arbeiten bereits in den 70igern erschienen [Sagdeev et al. 1973], ist es um technologische Anwendungen einer „Magnetochemie“ vergleichsweise ruhig geworden.

4.2 Radikal-Paar Mechanismus in biochemischen Reaktionen

Bei diesen als „magnetokinetisch“ bezeichneten Effekten steht der Magnetfeldeinfluss auf Intermediate biochemischer Reaktionen im Vordergrund. Durch die Verschiebung der Zeitkonstanten bestimmter Teilreaktionen soll sich, wie oben, die Produktausbeute ändern. Grundlage ist die Änderung des Elektronenspins während des Reaktionsverlaufs. Experimente, die sich mit diesem Mechanismus erklären lassen, wurden publiziert [Grundler et al. 1992; Walleczek 1995]. Während im Niederfrequenzbereich Einflüsse der Spinumkehr im Milliteslabereich als gesichert gelten (s. o.), war eine Beeinflussung im HF-Bereich nicht nachweisbar.

Eichwald et al. [1996] publizierten Überlegungen zur Rekombinationswahrscheinlichkeit von Radikalpaaren unter dem Einfluss von Magnetfeldern. Die Autoren fanden in Simulationen einen theoretisch denkbaren, jedoch sehr geringen Einfluss von Magnetfeldern auf Enzymreaktionen. Die Nachweisbarkeit des Effekts soll von einer großen Zahl empfindlicher Parameter, wie den Radikalpaarlebenszeiten, den Geschwindigkeitskonstanten der chemischen Reaktionen, den Flussraten, der magnetischen Beeinflussbarkeit des Intersystemübergangs während der chemischen Reaktion usw. abhängen. Nach einer Abschätzung von Keilmann [Grundler et al. 1992] müsste bei einer angenommenen Resonanzbreite des HF-Einflusses von 8 MHz und einer Intensität von 5 W/cm^2 (kleinste für die Änderung von Triplettzuständen absorbierbare Strahlungsintensität) eine Spingitterlebenszeit von etwa 1 ms bestehen. Reaktionen mit so langen Rekombinationszeiten sind bisher aber nicht bekannt.

4.3 Magnetit

Bereits seit längerem ist bekannt, dass Magnetitkristalle in vielen Lebewesen, u. a. in Magnetobakterien, aber auch in verschiedenen Insekten-, Vogel- und Säugerarten, vorkommen können. Der Nachweis im Menschen ist bisher nur zwei Arbeitsgruppen gelungen [Kirshvink et al. 1992; Dunn et al. 1995]. Die Konzentration im Hirngewebe liegt allerdings nur bei ca. 5-100 ppb. In Magnetobakterien kann die Konzentration dagegen bis in den %-Bereich gehen. Die Bedeutung der Magnetite in den unterschiedlichen Organismen ist jedoch sehr verschieden [siehe Haberland 1999].

Die Energie, die durch das orientierende Moment des Magnetfeldes auf einen 100 nm langen Magnetitkristall im Erdmagnetfeld (50 μ T) übertragen wird, wurde nach Edmonds als doppelt so groß wie die Energie des thermischen Rauschens (kT) abgeschätzt [siehe: Haberland 1999]. Dieses Moment kann durch mehrere, gleich orientierte Kristalle verstärkt werden, so dass über die Beeinflussung benachbarter Moleküle ein messbarer Effekt hervorgerufen wird [Barnes 1992].

Kirshvink [1996] stellte ein Modell für die Wirkung hochfrequenter Felder auf Magnetite auf, das zeigt, dass Magnetite auf der Basis einer ferromagnetischen Resonanz die magnetische Komponente der Strahlung im Frequenzbereich von 0.5-10 GHz sehr gut absorbieren könnten. Die absorbierte Energie wird nicht unmittelbar an die Umgebungslösung weitergegeben, sondern führt zunächst zu Kristallgittervibrationen. Schwingungsenergie, die die Bound-Water-Schicht erreicht, wird in biologischen Lösungen sehr schnell gedämpft. Die größte Wirkung sollte also an der Magnetosomenmembran oder an mit ihr verbundenen Zytoskelettelementen beobachtbar sein. Der Autor spekuliert, dass hydrophile Poren geöffnet werden und so den Einstrom vorher abgeschotteter Moleküle ermöglichen, die dann das Fe(II) des Magnetits oxidieren. Die dabei entstehenden Hydroxyl-Radikale könnten dann zur Schädigung von Molekülen, z. B. der DNA, führen. Ein experimenteller Nachweis liegt gemäß der Literatur nicht vor.

4.4 Kohärente Erregung

Dieser sog. Fröhlichsche Ansatz beruht auf der Änderung nichtlinearer stationärer Zustände von Membranproteinen. Voraussetzung dafür wäre, dass die Proteine im Transmembranfeld polarisiert und ausgerichtet sind, um thermische Fluktuationen zu reduzieren. Diese Rauschunterdrückung soll dann eine kohärente Anregung ermöglichen [Fröhlich 1980, 1983; Pohl 1983; Kaiser 1992; Adey 1993]. In der Membran könnte dieser Mechanismus theoretisch nur im Bereich von 50 – 100 GHz wirken. Die kohärente Erregung wird in der Literatur ausgiebig, jedoch kontrovers diskutiert. Der Mechanismus bleibt aus unserer Sicht jedoch sehr spekulativ.

4.5 Electron Conformational Interaction

„Electron Conformational Interaction“ ist ein quantenmechanischer Ansatz, der experimentelle Befunde im GHz-Bereich erklären soll, die bei niedrigen Leistungsdichten erhalten wurden. Der Ansatz basiert auf den Arbeiten von Fröhlich [1968] über kohärente Molekülschwingungen in biologischen Systemen. Nach den Vorstellungen von Belyayev et al. [1996] wird ein Millimeterwellen-Photon von einem Makromolekül, z. B. DNA, absorbiert, was zur Anregung eines Bindungselektrons führt. Dieses Elektron soll dann durch eine Energiebarriere tunneln, so dass die Elektronendichte entlang des Makromoleküls verschoben wird. Dies soll dann zu einem anderen Quasi-Gleichgewichtszustand des Moleküls und einer entsprechenden Konformationsänderung führen, die sich auf die Bindungscharakteristik von Proteinen und Metallionen zum DNA-Molekül auswirkt. Auch dieser Mechanismus bleibt aus unserer Sicht spekulativ. Ein plausibler experimenteller Nachweis liegt in der Literatur nicht vor.

5 Wechselwirkungen speziell mit der elektrischen Feldkomponente

5.1 Feldverteilung in einer kompartimentierten Zelle (Strukturdispersionen)

Im allgemeinen sind die Abmessungen biologischer Zellen, die im Bereich von einigen μ m liegen, klein im Vergleich zu den Wellenlängen der betrachteten EMF. Weiterhin sind biologische Materialien schlecht magnetisierbar. Deshalb kann die Verteilung der

elektrischen Polarisierung und Felder i. allg. elektro-quasistatisch beschrieben werden, indem die Maxwell'schen Gleichungen durch Vernachlässigung der magnetischen Terme zur Poisson-, oder sogar zur Laplace-Gleichung vereinfacht und für die vorgegebene Struktur der Zelle gelöst werden. Dabei wird die geometrische Struktur des Systems „Zelle“ hauptsächlich durch Zellmembranen bestimmt, die wässrige Medien mit u. U. differierenden elektrischen Eigenschaften voneinander abgrenzen (Kompartimentierung).

Biologische Membranen besitzen eine um Größenordnungen geringere spezifische Leitfähigkeit und eine wesentlich geringere DK als die sie umgebenden wässrigen Medien. Durch ihre geringe Dicke besitzen Membranen jedoch eine sehr hohe spezifische Kapazität (ca. $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$). Diese Eigenschaft ist Ursache einer Strukturpolarisationsdispersion bei relativ niedrigen Frequenzen (50 kHz - 2 MHz). Diese sog. Membrandispersion liegt vor, wenn die Polarisierung der Membran, aufgrund ihrer mit steigender Frequenz einsetzenden kapazitiven Brückung, nicht mehr vollständig erfolgt. Auf Grund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften (insbesondere ihrer Geometrie, Membrankapazität und Leitfähigkeiten) erfolgen die Dispersionen der einzelnen Kompartimente i. allg. bei unterschiedlichen Frequenzen, so dass man eine frequenzabhängige Umverteilung der Felder und Ströme innerhalb der Zellstruktur erhält. Mit steigender Frequenz nehmen die Verschiebungsströme innerhalb der Kompartimente zu und überdecken schließlich die Ohmschen Ströme, die auf Ionenleitfähigkeiten beruhen. Dieser neue Dispersionsprozess der Leitfähigkeitseffekte ändert wiederum die subzelluläre Verteilung von Feldern und Strömen. In der Regel dominieren diese beiden Strukturdispersionseffekte (auch als sog. Maxwell-Wagner-Dispersionen zusammengefasst) das Frequenzverhalten biologischer Materialien und überdecken weniger dominante Dispersionsprozesse. Diese Überdeckung ist für die verschiedenen Messmethoden jedoch unterschiedlich stark, so dass, je nach der verwendeten Messmethode bestimmte Dispersionsprozesse unterschiedlich deutlich aufgelöst werden. So wird in der Interpretation von Impedanzmessungen an Geweben und Zellsuspensionen häufig die erst bei höheren Frequenzen auftretende Dispersion der Leitfähigkeitseffekte gegenüber der aufgrund der Messmethodik deutlicheren Membrandispersion vernachlässigt, obwohl sie bei AC-elektrokinetischen Messungen i. allg. stärker als die Membrandispersion ist.

In wässrigen Medien wird die DK bei Frequenzen oberhalb von 20 MHz durch die Dipoleigenschaften des Wassers dominiert. Makromoleküle beeinflussen die elektrische Struktur, indem sie die Wasserstruktur stören oder selbst Dipoleigenschaften besitzen. So wurde die DK des hämoglobinreichen Zytoplasmas von Erythrozyten bei 100 MHz und Raumtemperatur mit ca. 50 angegeben, während sie für freies Wasser ca. 80 beträgt (Pauly et al. 1966; siehe auch [Gimsa et al. 1996]).

Hinzu kommt, dass die Eigenschaften aller beteiligten Medien, wie der Membranen und der elektrolytischen Lösungen, durch die Frequenzabhängigkeit der Eigenschaften ihrer molekularen Bestandteile nicht frequenzunabhängig sind. Die Frequenzabhängigkeit ihrer Eigenschaften ist an intakten Zellen selbst mit AC-elektrokinetischen Messungen schwer erfassbar, obwohl sie ebenso dramatische Feld- und Stromumverteilungen auf subzellulärer Ebene hervorrufen wird wie die Strukturdispersionen im Gewebe [Gimsa et al. 2002, Simeonova et al. 2002]. Unter bestimmten Bedingungen kann sich diese Situation aber auch ändern. So dominieren bei Frequenzen oberhalb der Strukturdispersionen (>500 MHz) die Eigenschaften kleiner Moleküle die Feldverteilung.

5.2 Molekulare Dispersionsprozesse (Debye-Dispersionen)

Das Wechselspiel zwischen molekularen und Struktur-Dispersionen kommt besonders gut beim Vergleich freier Wassermoleküle mit membrangebundenen Wassermolekülen zum Ausdruck. Die Dispersion des an der Membran gebundenen Wassers liegt im

Frequenzbereich von 50 bis 500 MHz [Grant 1974], während freies Wasser bei weit höheren Frequenzen im Bereich von 10 bis 100 GHz dispergiert.

Das Modell von Liu und Cleary [1995] versucht Strukturen in Zellmembrannähe zu kompartimentieren. Die Membran wurde so modelliert, dass beide Seiten von einer Schicht gebundenen Wassers bedeckt sind. Als Ergebnis der Simulation zeigte sich, dass das gebundene Wasser bei 2.45 GHz eine höhere effektive Leitfähigkeit besitzt, welche die bei 27 MHz um ein Vielfaches übersteigt. Direkt verbunden damit sind deutlich erhöhte Absorptionsraten, die jedoch auf das induzierte Transmembranpotential keinen Einfluss haben.

Unabhängig davon könnten die höheren SAR-Werte in der Schicht des gebundenen Wassers zu einer submikroskopischen Erwärmung führen. Diese wird vermutlich sofort äquilibriert. Es könnten jedoch Sekundäreffekte mit Rezeptormolekülen vermutet werden, die mit geladenen Gruppen als möglichen Angriffspunkten in diese Schicht hineinragen. Ein anderer Denkansatz wären Sekundäreffekte auf Grund gerichteter Wärmeflüsse aus dieser höher absorbierenden Schicht hinein in die Membran oder in ihre Umgebung.

6 Andere, allgemeine Wechselwirkungsmechanismen

6.1 Soliton-Modell

Angelehnt an das Modell der kohärenten Erregung [Fröhlich 1983] werden im Soliton-Modell in der Membran ausgerichtete Moleküle betrachtet. Durch die Bildung von Lipidclustern sollen die Moleküle eines Clusters in der Lage sein, gemeinsam wie ein einziges Molekül zu reagieren. EMF können mit den Lipidkopfguppen wechselwirken und deren Schwingungsenergie auf die Glykoproteine des Clusters übertragen. Im Inneren der Proteinkette soll dann durch die energetische Anregung eine Soliton-Welle erzeugt werden. Dieser Prozess soll auf dem Zusammenspiel von Schwingungen der Elektronenhülle und der Atomkerne beruhen und die bereits in der Proteinkette vorhandenen thermischen Schwingungen verstärken, synchronisieren und letztendlich die gesamte Kette in Schwingung versetzen. Die Frequenz solcher molekularen Schwingungen liegt im unteren THz-Bereich. Die am intrazellulären Proteinende eintreffende Soliton-Welle soll dann den Metabolismus der Zelle beeinflussen. Dazu wird eine durch den hohen Energieeintrag bedingte lokale Temperaturerhöhung vorgeschlagen, die Reaktionsgeschwindigkeiten verändern würde [Davydov 1977, 1987; Lawrence 1982; Bernardi 1989; Albanese 1984].

6.2 Lipidperoxidation

Lipidperoxidation wurde unter der Einwirkung ionisierender Strahlung, aber auch sichtbaren Lichts und Ultraschalls beschrieben. Sie beruht auf der Oxidation der Doppelbindungen in ungesättigten Fettsäuren durch freie Radikale. Vor allem in der Atmungskette und im Zusammenhang mit Immunprozessen entstehen auch natürlicherweise Radikale. Im Organismus gibt es jedoch verschiedene Mechanismen und sog. Scavenger, welche die Radikalbildung reduzieren bzw. als Radikalfänger fungieren. Dazu zählen u.a. verschiedene Enzymreaktionen, die Vitamine C und E sowie Substanzen, die reich an Doppelbindungen sind.

Entstandene Lipidperoxide besitzen ein höheres Dipolmoment, sind dadurch polarer und stören demzufolge die Struktur der Lipidphase der Membran. Daraus resultieren veränderte Membraneigenschaften wie geringerer elektrischer Widerstand und ein erhöhter passiver Lipidaustausch zwischen den beiden Membranblättern (flip-flop). Veränderungen in der Lipidphase können wiederum Veränderungen in der Funktion der Membranproteine bewirken.

Eine mögliche, spekulative Wirkung hochfrequenter Felder kann jedoch, wie oben besprochen, nicht eine direkte Radikalbildung durch EMF sein, sondern nur in der Störung der Kontrollmechanismen vermutet werden, die für die Beseitigung der Radikale zuständig sind. Experimentelle Untersuchungen konnten jedoch bisher keinen Hinweis auf eine solche Wirkung geben [Liburdy 1985, 1987; Philippova et al.1994; Gapeyev et al. 1997]. Am ehesten vorstellbar wäre ein EMF-Einfluss auf die Funktion der radikalabbauenden Enzyme, eventuell über verstärkte Energieabsorption in dem an diese Enzyme gebundenen Wasser. Wenn in Folge dessen die lokale Radikalkonzentration ansteige, wären Effekte, die mit Lipidperoxidation verbunden sind, vorstellbar [siehe Haberland 1999].

7 Mögliche Mechanismen der Demodulation an biologischen Membranen

7.1 Die Membran als subzelluläre Struktur und ihre Funktion als Rezeptorort

Membranen bestehen aus einem hohen Anteil von Fettmolekülen, überwiegend Phospholipiden, die als Doppelschicht, mit einer ungefähren Dicke von 5 nm angeordnet sind (siehe Abb. 2). Sie kompartimentieren die Zelle oder grenzen, wie die Plasmamembran, das Zytoplasma vom Umgebungsmedium ab. In die Lipidmatrix sind Membranproteine integriert. Sowohl an einen Teil der Lipide (Glykolipide) als auch der Proteine (Glykoproteine) sind Zuckerreste gebunden, die aus der Zellmembran herausragen und die stark negativ geladene Glykokalix an der Oberfläche der Zelle bilden. Membran und Glykokalix besitzen Rezeptororte für Hormone, Antikörper, Neurotransmittermoleküle etc. Die meisten Zellen besitzen ein Ruhepotential von ungefähr 0.1 V, das durch das aktiv aufrechterhaltene Ionenungleichgewicht zwischen Innen- und Außenmedium als Diffusionspotential entsteht. Dies entspricht einem sehr großen elektrischen Gradienten von ca. 200 kV/cm. Direkt über der Lipidphase besteht eine Potentialdifferenz, die sich aus dem Diffusionspotential ergibt, jedoch sehr stark durch Membranoberflächenladungen und gebundenes Wasser beeinflusst wird. Im Bereichs der Fettsäureketten kommt das sog. Dipolpotential hinzu, das durch die orientierten Dipole der polaren Lipidkopfgruppen hervorgerufen wird und größenordnungsmäßig um 100 mV liegt.

Die Interaktion mit EMF wird von der Effizienz des Energietransfers auf Komponenten der Zellmembran abhängen. Molekulare Dipole, wie z. B. polare Aminosäureketten und an der Zelloberfläche gebundenes Wasser erfahren neben der sehr großen ordnenden Kraft, die sich aus der chemischen Struktur ihrer Umgebung ergibt, ungerichtete thermische Stöße und eine, mit der Frequenz des elektromagnetischen Feldes alternierende Orientierungskraft. In Dispersionsgebieten, also bei Frequenzen, bei denen diese Orientierung dem Feld nicht mehr richtig folgen kann, wird bei einer ausreichend hohen SAR diese Bewegung eine örtlich begrenzte Erwärmung der Zellmembran erzeugen [ANSI, 1982].

Gewebe bestehen aus aggregierten Zellen, welche von engen Flüssigkeitsräumen, dem Interzellularräum oder Interstitium, getrennt sind. Die Breite dieser Räume beträgt ca. 15 nm. Durch sie gelangen die oben genannten Substanzen an die Bindungsstellen der Zellmembranrezeptoren [Adey, 1992]. Auch ein Teil der Zell-Zell-Kommunikation erfolgt über das Interstitium. Es hat einen wesentlich geringeren elektrischen Widerstand als die Zellmembran und stellt somit einen gut leitenden Weg für elektrische Ströme dar. Im Gewebeverband sind die Zellen untereinander über Gap Junctions elektrisch verbunden [Gowrishankar et al. 2003; Pilla et al. 1994]. Innerhalb der Zellen werden essentielle Prozesse des Metabolismus, der Reproduktion und Antworten auf äußere Reize vermittelt.

Zellen interagieren ständig mit ihrer physikalischen und chemischen Umwelt wobei die Zellmembran sowohl als Sensor als auch als Effektor agiert. Beide Funktionen sind prinzipiell anfällig für Manipulationen durch EMF. Über Signale an der Zellmembran wird

eine Kaskade von Ereignissen auf biomolekularer Ebene ausgelöst, welche u. a. Zellwachstumsaktivität, Differenzierung und Vermehrung steuert. So wird z. B. für Epidermalzellen oder Mastzellen angenommen, dass der rezeptorvermittelte Influx von Kalzium nicht spannungsaktiviert abläuft, sondern mit molekularen Vibrationen der Rezeptorseite verknüpft ist. Ein solches Modell wurde ursprünglich für die Erklärung des Mechanismus' des Riechens entwickelt, bei dem die Bindung eines spezifischen Duftstoffmoleküls im Rezeptor einen Elektronenübergang zwischen zwei Orten unterschiedlichen Potentials hervorrufen soll, was dann wiederum zur Schwingungsanregung führt [Turin 1996]. Für Epidermalzellen und Mastzellen wird das Modell durch die Beobachtung gestützt, dass nach der Bindung des epidermalen Wachstumsfaktors an die spezifische Rezeptorstelle der intrazelluläre Kalziumwert 4-fach erhöht war, während das Membranpotential unverändert blieb [Moolenaar et al. 1986]. Die Mobilisierung von zellulären Kalziumionen (Ca^{2+}) durch EMF oder andere Stimuli wäre somit eine bedeutende biologische Reaktion in der Regulation der zellulären Aktivität [Blackman et al. 1979, 1980; Dutta et al. 1989].

7.2 Gesicherte nicht-thermische und Demodulations-Effekte

Biologische Systeme sind aus thermodynamischer Sicht offen und durch eine Vielzahl nicht-linearer biochemischer Reaktionen und physikochemischer Prozesse gekennzeichnet. Spekulationen gehen davon aus, dass auch die Reaktion auf hochfrequente EMF nicht-linear sein kann und sogar eine Demodulation im HF-Bereich ermöglicht. Bisher wurde jedoch keine biologische Struktur identifiziert, die HF-Signale des Radiofrequenzbereiches im Sinne einer echten Gleichrichtung demodulieren und auf diese Weise ELF-Felder in der Umgebung der Zelle erzeugen könnte. Eine solche Struktur müsste durch ein nichtlineares Verhalten mit einer Geschwindigkeitskonstante im Bereich der Trägerfrequenz des Feldes charakterisiert sein.

Ein gut untersuchter Mechanismus der EMF-Absorption in biologischen Systemen ist die Photosynthese. Sie ist durch ein kompliziertes System von Quantenabsorption, Elektronentransfer und Redoxreaktionen gekennzeichnet, die auf Kosten absorbierter Lichtenergie Protonen aus dem Stroma in das Lumen des Thylakoids pumpen. Somit wird durch die Photosynthese die Energie einer elektromagnetischen Strahlung von ca. 600 THz in ein **Transmembranpotential (TMP)** umgewandelt. Änderungen der Amplitude (Beleuchtungsstärke) würden sich unmittelbar in Schwankungen des TMP (Energieausbeute) niederschlagen. Der erzeugte Protonengradient treibt eine ATP-Synthetase an, so dass ATP als universeller Energieträger für Folgereaktionen in das Stroma freigegeben wird. Voraussetzung für diese Prozesse ist, dass die Quantenenergie des Lichtes ausreichend groß ist, um eine effektive Elektronenanregung zu bewirken. Diese Voraussetzung ist bei Mikrowellen, deren Quantenenergie ca. 10^5 -fach kleiner ist, nicht gegeben.

Ähnliche Feldstärken wie bei den in der Einleitung erwähnten AC-elektrokinetischen Effekten [für eine Übersicht siehe Gimsa 2003] sind für das sog. **"Electro-Conformational Coupling" (ECC)** nötig [Tsong et al. 1990]. Ein allgemeiner theoretischer Ansatz für das ECC wurde durch Markin et al. [1992] publiziert. Im einfachsten Fall lässt sich der Effekt über den feldbeeinflussten Abbau der unterschiedlichen Konzentration einer geladenen molekularen Spezies rechts und links einer Membran beschreiben. Beide Halbwellen eines Wechselfeldes, das die geladenen Spezies durch die Membran treibt, würden solange eine unterschiedliche Molekülzahl über die Membran bewegen, bis der Konzentrationsunterschied abgebaut ist, da die Halbwelle, die Moleküle von der Membranseite der höheren Konzentration zur Seite niedrigerer Konzentration bewegt, stets eine größere Anzahl erfassen würde. Der Effekt kann medizinisch für die Drogenapplikation über die Haut, die sog. Iontophorese, eingesetzt werden. Der Begriff ECC bezieht sich

jedoch eigentlich auf die Kopplung eines Wechselfeldes an ein Protein, z. B. ein Membranprotein das durch seine feldbeeinflussten Konformationsänderungen Ionen über die Membran transportiert. Voraussetzung für die Kopplung ist entweder eine Ladung am Protein und/oder die Ladung der transportierten molekularen Spezies. Eine effiziente Kopplung ist auf Grund der aufwendigen Konformationsänderungen theoretisch auf den Frequenzbereich unterhalb von 10 MHz beschränkt.

7.3 Überlegungen zu spekulativen Mechanismen der Demodulation

Bei Frequenzen im **extrem niederfrequenten (ELF)**-Bereich, sind Demodulationen an der Zellmembran bekannt (vgl. ECC, s. o.) [Pickard et al. 1978; Astumian et al. 1995; Weaver et al. 1998]. Experimente im HF-Bereich zeigten jedoch, dass Ionen die Membran nicht schnell genug durchqueren können, um dem Wechselfeld zu folgen [nach W.F. Pickard in Glaser et al. 2001]. Dies zeigt, dass die Transmembranbewegung von Ionen als Mechanismus für eine echte Gleichrichtung nicht in Frage kommt.

Stark hypothetisch ist die Annahme, die Balzano [2003] als Ursache für die Entstehung nichtlinearen Verhaltens in biologischen Systemen angibt. Danach sollen hochfrequente Photonen, die einem Oszillator in einem starken Feldgradienten (z. B. auf der Membranoberfläche) entstammen, durch das Feld selbst gestreut werden. Balzano [2002] will die Existenz dieser Photonen in Experimenten nachgewiesen haben.

Andere Mechanismen der Demodulation lassen sich nicht prinzipiell ausschließen. Glaser et al. [2001] halten es für möglich, dass oszillatorische Temperaturschwankungen einer geladenen Struktur (z. B. elektrische Doppelschichten oder Proteine mit starken Dipolmomenten) periodische Ladungsverschiebungen hervorrufen und somit niederfrequente Felder erzeugen könnten. Da die HF-Erwärmung proportional zum Quadrat der elektrischen Feldstärke ist, folgt sie dem zeitlichen Verlauf der Pulse oder der Amplitudenmodulation der Trägerwelle [Glaser et al. 2001]. Damit würde der zeitliche Verlauf der Erwärmung der Hüllkurve der Trägerwelle entsprechen. Als Beispiel führen die Autoren an, dass starke kurze HF-Pulse kurze Temperaturimpulse erzeugen könnten, ohne einen messbaren Temperaturanstieg zur Folge zu haben. Ein solcher Effekt ist Basis des Mikrowellenhörens. Für eine Demodulation über thermische Prozesse ist jedoch die zentrale Frage, ob die HF-Energieabsorption auf der mikroskopischen oder molekularen Ebene Temperaturgradienten entstehen läßt, die biologische Funktionen beeinflussen können.

Die charakteristische Zeit für die thermische Äquilibration eines kugelförmigen 1 μm großen Objekts liegt in der Größenordnung von 1 μs [Schäfer und Schwan 1943]. Für molekulare Strukturen im Nanometerbereich liegt die Zeit im Bereich von Picosekunden [Foster in Glaser et al. 2001]. Obwohl die absorbierte Energie in biologischem Gewebe sehr schnell dissipiert wird, ist sie ausreichend, um reversible Strukturänderungen an Molekülen hervorzurufen [Hamad-Schifferli et al. 2002]. Bei Kopplung einer nanokristallinen Antenne an eine DNA-Haarnadelschleife fanden letztere Autoren nach induktiver Applikation eines gepulsten 1 GHz-Feldes reversible Dehybridisierungen der DNA-Struktur.

Auch die in der Schicht des gebundenen Wassers erhöhte Absorption könnte submikroskopische Erwärmungen hervorrufen [Liu und Cleary 1995]. Betrachtet man subzelluläre Größenordnungen, würden selbst durch geringe absolute Temperaturunterschiede sehr große thermische Gradienten entstehen. Z. B. würde eine Temperaturdifferenz von 10^{-3} K über der Membran einen Temperaturgradienten von 10^5 K/m bedeuten. Problematisch für diese Betrachtung ist die Temperaturdefinition über die mittlere kinetische Energie eines Teilchenensembles. Momentane Unterschiede in der kinetischen Energie der Einzelteilchen sind wesentlich höher und schwanken im Grad-Kelvin-Bereich. Dennoch werden Sekundäreffekte in der Schicht gebundenen Wassers in Betracht gezogen.

Ein Denkansatz wäre, die Wirkung gerichteter Wärme- bzw. Energieflüsse heraus aus dieser höher absorbierenden Schicht zu betrachten.

Ein anderer Ansatz wäre, dass aufgrund unsymmetrischer Eigenschaften unterschiedlich starke Absorptionen beiderseits der Membran zu erwarten sind. Das könnte eine Verschiebung der Balance von Bindungskonstanten an Membranproteinen zur Folge haben. Aber auch bei einer symmetrischen Erwärmung ist eine Beeinflussung des Ionentransportes vorstellbar, wenn beiderseits der Membran eine unterschiedliche Temperaturabhängigkeit der Bindungskonstanten vorliegt.

8 Wirkung hochfrequenter EMF auf neuronales Gewebe

Zur Messung der biologischen Wirkung von hochfrequenten EMF, wie sie im Mobilfunk genutzt werden, gibt es eine Vielzahl von Ansätzen [Neibig, 1996]. Der Großteil der verfügbaren Literatur beschäftigt sich mit Verhaltensstudien an Tieren und Menschen während einer *in vivo*-Exposition. Die Ergebnisse sind oft kontrovers und die Expositionsbedingungen nicht direkt vergleichbar. Zahlreiche, bereits existierende Studien haben die Ergebnisse solcher Untersuchungen unter verschiedenen Gesichtspunkten zusammengestellt [Silny 2001; Hermann et al. 1997; Hossmann et al. 2003]. An dieser Stelle sollen daher nur die für das Projekt relevanten Aspekte zusammengefasst werden.

Das Gehirn ist für die Steuerung vieler Lebensfunktionen des Organismus und die gesamte Speicherung und Verarbeitung von Informationen verantwortlich. Wenn sich beim Telefonieren das mobile Telefon (Handy) sehr nahe am Kopf befindet, liegen verglichen mit anderen wichtigen Organen, insbesondere im Gehirn höhere SAR-Werte vor. Daher sollte eventuellen Wirkungen hochfrequenter EMF auf neuronales Gewebe besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Die integrale Kontrolle der Gehirnfunktionen und ihrer möglichen Beeinflussung ist aufgrund ihrer Vielfalt und Komplexität noch nicht möglich, so dass sich die Testverfahren auf die Überprüfung einzelner Prozesse beschränken müssen [Silny 2001]. Gleichzeitig besteht die Schwierigkeit darin, zielgerichtete Untersuchungen zu führen, ohne einen Mechanismus nicht-thermischer Wirkung zu kennen. Es gibt Ansätze auf epidemiologischer, individueller und zellulärer Ebene.

Die Schwierigkeit **epidemiologischer Studien** liegt zum einen in der Auswahl genügend großer Fall- und Kontrollgruppen, die sich hinsichtlich des betrachteten Einflussfaktors aber auch hinsichtlich aller anderen Umweltfaktoren übereinstimmend charakterisieren lassen. Andererseits sollen die Expositionsbedingungen bezüglich der Stärke und Einwirkdauer möglichst gut bekannt sein. Diese Forderungen sind sehr schwer zu erfüllen und bisherige Studien waren oft durch verschiedene methodische Mängel gekennzeichnet [Silny 2001]. Daher wurde bislang durch epidemiologische Studien kein gesicherter Hinweis auf massive Gesundheitsschädigungen oder Befindlichkeitsstörungen durch HF-Felder geliefert. Einen Verdacht auf ein erhöhtes Hirntumorrisiko bei Handynutzern bietet die Arbeit von Hardell et al. [2002].

In Experimenten an einzelnen Versuchspersonen und in Tierversuchen wurde häufig die Beeinflussung des **Elektroenzephalogramms (EEG)** und des Schlafes sowie der kognitiven Leistungen, wie Lern- und Gedächtnisleistung, durch HF-Felder untersucht.

Zur Beeinflussung der **kognitiven Leistungen** existieren jedoch nur wenige verlässliche Ergebnisse. Sowohl die Exposition mit einer kontinuierlichen Nahfeld-Welle (1 W) als auch mit einer GSM-modulierten Welle (0.25 W) führten zu einer leichten Verkürzung der Reaktionszeit [Koivisto et al. 2000, Preece et al. 1999]. Die Exposition im Fernfeld erbrachte hingegen keinen Effekt [Gehlen et al. 1996].

Bisherige Studien zur Beeinflussung des **Schlafverhaltens** durch HF-Felder lieferten keine konsistenten Ergebnisse [Borbely et al. 1999; Mann et al. 1996, 1998; Hamblin et al. 2002;

Huber et al. 2000, 2002, 2003; deSeze et al. 1999; Lebedeva et al. 2001]. Aufgrund der starken psychischen Komponente des Schlafverhaltens stellt sich die Frage, inwieweit sich ein Effekt überhaupt verlässlich ermitteln lässt und welchen Stellenwert er für die Gesundheit hat.

Ebenfalls unklar ist die Bedeutung der im **EEG** teilweise beschriebenen Effekte für die Funktion des Gehirns. Diese Ergebnisse konnten durch andere Gruppen nicht reproduziert werden, so dass bislang kein eindeutiger Hinweis für die Beeinflussung der Hirnstromaktivität vorliegt [Krause et al. 2000; Freude et al. 1998, 2000; Röschke et al. 1997; Huber et al. 2002; Borbely et al. 1999; Lebedeva et al. 2000]. Studien zu Schlafverhalten und EEG stellen ein zu umfangreiches Forschungsgebiet dar, um es hier detailliert behandeln zu können. Für einen schnellen Überblick verweisen wir insbesondere auf die Übersichtsarbeit von Silny [2001].

In Tierversuchen wurde besonders die Entstehung von **Hirntumoren** und die Beeinflussung des Tierverhaltens untersucht. Bei der Frage der Hirntumore hat man übereinstimmend keinen schädigenden Einfluss von HF-Feldern gefunden [Chou et al. 1992; Adey et al. 1999, 2000; Higashikubo et al. 1999].

Allein bei den Untersuchungen des **Tierverhaltens** und der Lernfähigkeit fand man übereinstimmend deutliche Effekte der Feldapplikation [Mitchell et al. 1988; Lai et al. 1994; D'Andrea et al. 1986]. Diese Ergebnisse sind vermutlich auf die veränderten Absorptionsbedingungen in Kleintieren und erhöhte SAR-Werte in den tieferen Hirnregionen bedingt [R.K. Adair, persönliche Information]. Wegen der begrenzten Eindringtiefe der EMF im Mobilfunkbereich kann bei Kleintieren das Thermoregulationszentrum des Gehirns lokal erwärmt werden was zu einer Veränderung der Wärmeregulation und Mikrozirkulation führen kann.

Eine weitere Frage ist, ob HF-Felder die **Blut-Hirn-Schranke** durchlässiger machen können. Die Blut-Hirn-Schranke, welche durch eine besonders undurchlässige Barriere aus Endothel und Astrozytenfortsätzen, der Glia limitans, gebildet wird, schirmt das **Zentralnervensystem (ZNS)** vor Infektionen, aber auch vor der normalen Immunüberwachung ab. Darüber hinaus werden hochmolekulare Substanzen vom ZNS ferngehalten. Eine veränderte Permeabilität würde eine Beeinträchtigung der Gehirnfunktion nach sich ziehen. Auch verschiedene Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Parkinson-Syndrom, Epilepsie, Hirntumore, aber auch Fieber oder Bakterientoxine können die Permeabilität spezifisch verändern [Silny 2001]. Es gibt einzelne Hinweise, die auf eine Erhöhung der Permeabilität unter Feldeinfluss hinweisen. Jedoch erst bei SAR-Werten >5 W/kg, die bereits eine schwache Erwärmung bewirken, erhielt man wiederholt statistisch signifikant Ergebnisse [Fritze et al. 1997; Neubauer et al. 1990; Merritt et al. 1978; Ward et al. 1985; Lin et al. 1998; Goldman et al. 1984; Tsurita et al. 2000; Masuda et al. 2001, 2002; Finnie et al. 2002; Salford et al. 1994, 2003].

In der umfangreichen Literatur zur Wirkung hochfrequenter Felder sind nur sehr wenige Arbeiten enthalten, die mit Hilfe von *in vitro*-Studien versuchen, primäre Effekte zu finden. Da diese im Hinblick auf die im Projekt vorgesehenen Experimente von besonderer Relevanz sind, sollen sie im folgenden Unterkapitel gesondert dargestellt werden.

8.1 Experimentelle Ergebnisse aus *in vitro*-Untersuchungen

Bei hohen Strahlungsdosen (SAR 6.8-100 W/kg) findet man in isolierten Neuronen als Reaktion sowohl auf ein kontinuierliches, als auch auf ein gepulstes HF-Feld, verminderte **Spontanaktivität**, Erhöhung der Membranleitfähigkeit, Verlängerung der Refraktärzeit nach Depolarisation und eine herabgesetzte Überlebenszeit [Wachtel et al. 1975; Seaman et al. 1978; McRee et al. 1980]. Am Zustandekommen dieser Effekte ist – zumindest im Fall von Neuronen von *Helix aspersa* - extrazelluläres Kalzium beteiligt [Arber et al. 1984, 1985].

In einer Reihe von älteren Arbeiten wurde die Freisetzung von **Kalzium** in das extrazelluläre Milieu in Abhängigkeit von der Frequenz der ELF Amplitudenmodulation beschrieben [Bawin et al. 1975; Blackman et al. 1979; Dutta et al. 1984]. Dabei waren nur Modulationsfrequenzen zwischen 6 und 20 Hz wirksam (0.5-2 mW/cm²). Andere Arbeitsgruppen konnten diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren, wenn die Versuche unter konstant gehaltener Temperatur durchgeführt wurden [Merritt et al. 1982; Shelton et al. 1981]. Neben diesem Frequenzfenster wurde von einigen Autoren auch die Existenz eines Feldstärkefensters vorgeschlagen, dessen Existenz jedoch thermodynamisch kaum zu begründen ist [Sheppard et al. 1979; Blackman et al. 1979, 1980; Dutta et al. 1989; Merritt et al. 1982; Shelton et al. 1981]. Diese Untersuchungen benutzten darüber hinaus eine relativ unsichere Methode, indem sie Kalziumkonzentrationen mittels Radioisotopen bestimmten. Durch die Verwendung moderner Fluoreszenzfarbstoffe bzw. die Messung von Kalziumströmen mittels der Patch-Clamp Methode konnten die Ergebnisse bislang nicht reproduziert werden [Meyer et al. 1998; Gollnick et al. 1999, 2000; Obo et al. 2002].

In Synaptosomen - das sind physiologisch intakte synaptische Endigungen, die aus dem Kortex präpariert werden - erhöhte sich durch die Exposition mit gepulsten Mikrowellen (1-30 W/kg) der Einbau von ³²P in **Phosphoinositide**. Daher vermutet man einen stimulierenden Effekt auf den Inositolstoffwechsel [Ghandi et al. 1989]. Außerdem gibt es durch Inositol-1,4,5-triphosphat, das intrazelluläres Kalzium freisetzen kann, eine Verbindung zwischen Phosphoinositiden und Kalziumsignalweg. Der beobachtete extrazelluläre Kalziumanstieg soll aber durch Dissoziation membrangebundenen Kalziums zustande kommen [Lin-Liu et al. 1982]. Die Autoren gehen davon aus, dass der erhöhte extrazelluläre Kalziumspiegel die neuronale Membran stabilisiert und so die oben beschriebenen elektrophysiologischen Effekte bewirkt.

Bei Konstanthaltung der Temperatur konnte allerdings weder auf die Amplitude noch die Leitungsgeschwindigkeit von **Aktionspotentialen** ein Effekt der Mikrowellenfelder festgestellt werden [Chou et al. 1978]. Erst bei sehr hohen Dosen (SAR 1500 W/kg) wurde eine leichte Erhöhung der Leitungsgeschwindigkeit beobachtet, die allerdings auf eine Temperaturerhöhung zurückzuführen war und somit einen rein thermischen Effekt darstellt. Übereinstimmend damit fand die Gruppe um Wang et al. [1991] keine Beeinflussung der elektrophysiologischen Eigenschaften von kultivierten Ganglienzellen, wenn die Temperatur im Gewebe konstant gehalten wurde.

An **Hirnschnitten** wurden bisher nur sehr wenige Arbeiten durchgeführt. Tattersall et al. [2001] führten Untersuchungen über die Einwirkung schwacher 700 MHz-Felder auf Hirnschnitte (Hippocampus) von Ratten unter genauer Temperaturkontrolle durch. Als Indikator für die HF-Wirkung wurden Feldpotentiale abgeleitet. Bereits Feldstärken von 50-70 V/m, entsprechend einem errechneten SAR-Wert von 1.6-4.4 mW/kg ergaben deutlich veränderte Amplituden der Feldpotentiale. Außerdem bewirkte die HF-Exposition eine Aufhebung der epileptiformen Aktivität der Neurone. Darunter versteht man eine hohe spontane Aktivität, die u.a. durch Zugabe von 4-Aminopyridin erreicht werden kann. Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die epileptiforme Neuronenaktivität konnten auch durch die Befeldung mit ELF-Feldern und mit Gleichstrom erzielt werden [Ghai et al. 2000; Bikson et al. 2001].

Pakhomov et al. [2003] untersuchten ebenfalls Hirnschnitte von Ratten und fanden eine reversible Abnahme der Amplitude der Feldpotentiale. Dieser Effekt bei 9.3 GHz war jedoch, bedingt durch die sehr hohen Dosen (SAR 0.3-3.6 kW/kg), die trotz der extrem kurzen Pulse bereits zu einer Erwärmung des Gewebes führten, rein thermisch.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nicht-thermische Wirkungen von Mikrowellen vor allem bei Modulationsfrequenzen aus dem ELF-Bereich (6-20 Hz) publiziert wurden. Diese Frequenzen liegen im Bereich der EEG-Aktivität und könnten für die Erklärung der Beeinflussung der Gehirnaktivität durch ELF-Magnetfelder eine Rolle spielen. Der einzige

Hinweis auf eine direkte HF-Wirkung beruht auf der Arbeit von Tattersall [2001]. Zur Verifizierung müssen jedoch weitere Experimente erfolgen.

Effekte höherer Modulationsfrequenzen, wie sie im TDMA- und CDMA-Modus des Mobilfunks verwendet werden, sind bisher nicht untersucht worden.

8.2 Befeldungsaufbauten für Hirnschnitte

Abhängig von der Art des zu untersuchenden Systems gibt es eine Vielzahl von Einrichtungen für die EMF-Exposition lebender Systeme. Radiale Wellenleitungen eignen sich besonders für Experimente mit hohen Probenzahlen. Bei Untersuchungen an frei beweglichen Tieren werden spezielle Absorberräume benutzt. Der Einsatz von linearen Messzellen, wie Rechteck-Hohlleitungen ist für Messungen an Einzelzellen am besten geeignet [Streckert 2003].

Im Projekt soll der Einfluss von EMF auf die elektrischen Eigenschaften von Neuronen und der synaptischen Transmission zwischen Neuronen im Zentralnervensystem analysiert werden. Als Proben sollen in Hirnschnitten Einzelneuronen von Ratten, die in einem offenen Hohlleiter EMF ausgesetzt sind, untersucht werden. Die Befeldung soll mit Frequenzen des Mobilfunks erfolgen, wobei über eine **Patch-Clamp** Apparatur die Amplitude, die Form und die Dauer von postsynaptischen Potentialen gemessen werden soll.

Anstelle des tatsächlichen Mobilfunksignals, soll ein rechteckförmig amplitudenmoduliertes HF-Signal verwendet werden [Hansen 1996]. Dieses Signal ist durch seine Trägerfrequenz, die Länge der rechteckförmigen HF-Pakete (Bursts) und dem Abstand zwischen zwei Bursts charakterisiert. Nach Hansen sollte dieses Signal die gleiche biologische Wirkung haben wie das Mobilfunksignal [Hansen 1996].

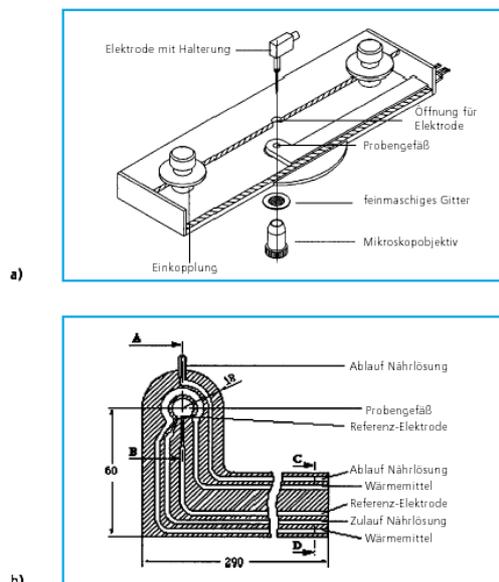


Abb. 1 'Patch clamp'-Untersuchungen in einer Rechteckhohlleitung. a) Prinzipieller Aufbau b) Probenhalter aus Acrylglas.

Damit die biologischen Experimente auch während der EMF-Exposition nicht behindert werden, muss die Probe optisch (Mikroskopie) und mechanisch/elektrisch (Patch-Clamp) frei zugänglich sein. Beide Bedingungen sind leider konträr zur Forderung einer möglichst verlustfreien Feldexposition und zur Vermeidung von Störeinstrahlungen in die hochempfindlichen Messverstärker. Ebenso als störend können sich die Zuführungen von Hilfsmitteln, wie Nährlösungen, Temperierflüssigkeiten, Elektroden, Befestigungen usw. herausstellen. Der Probenhalter ist also so zu dimensionieren, dass er nur lokale Störungen des angelegten Feldes hervorruft. Auch die Verwendung von Materialien mit hoher elektrischer Leitfähigkeit, wie z. B. Metall sollte vermieden werden. Wenn unvermeidbar, sollten solche Objekte nur senkrecht zur elektrischen Feldstärke orientiert sein. Eine EMF-Expositionseinrichtung mit einer homogenen Feldverteilung über den gesamten Probenbereich wäre wünschenswert, ist aber physikalisch nicht möglich [nach R. Meyer, Universität Bonn, persönliche Information]. Da bei Experimenten dieser Art die Probe nicht das gesamte felderfüllte Volumen einnimmt, wird ein vormals homogenes Feld durch die Probe selbst ortsabhängig verändert. Um den SAR-Wert zu berechnen, benötigt man die Kenntnis der elektrischen Feldstärke in der bestrahlten Materie. Eine direkte Messung ist

aber auf Grund der oben genannten Störungen unmöglich. Deshalb ist man auf indirekte Wege angewiesen, um, z. B. durch die Bestimmung von Feldstärke/Leistungs-Verhältnissen mit Hilfe numerischer Modellrechnungen, auf die lokale Feldverteilung bei bekannter eingestrahelter Gesamtleistung zu schließen.

9 Zusammenstellung von Literaturdaten für die geplanten Modellrechnungen

9.1 Zu Art und Zuordnung der vorhandenen Daten

Bei der Auswertung elektrischer Experimente an Einzelzellen werden i. allg. Strukturmodelle verwendet, welche die Zellgeometrie und membranumhüllte Kompartimente einbeziehen. In den allermeisten Fällen werden die Frequenzabhängigkeiten der einzelnen Phasen nicht berücksichtigt. Unabhängig davon gibt es umfangreiche Untersuchungen zu elektrischen Eigenschaften makromolekularer Suspensionen und ihrer Dispersionen („Zerstreuung“, s. u.). Unter bestimmten Bedingungen kann die Frequenzabhängigkeit der strukturellen Polarisierungen jedoch durch molekulare Dispersionen entscheidend beeinflusst werden. Deshalb dürfen die molekularen Eigenschaften von Proteinen, Lipiden oder anderen Strukturen bei der Berechnung der Energieabsorption nicht vernachlässigt werden. Die Berücksichtigung der elektrischen Eigenschaften dieser Strukturen in Zellmodellen steht jedoch auf Grund der Vielfalt der Moleküle erst am Anfang.

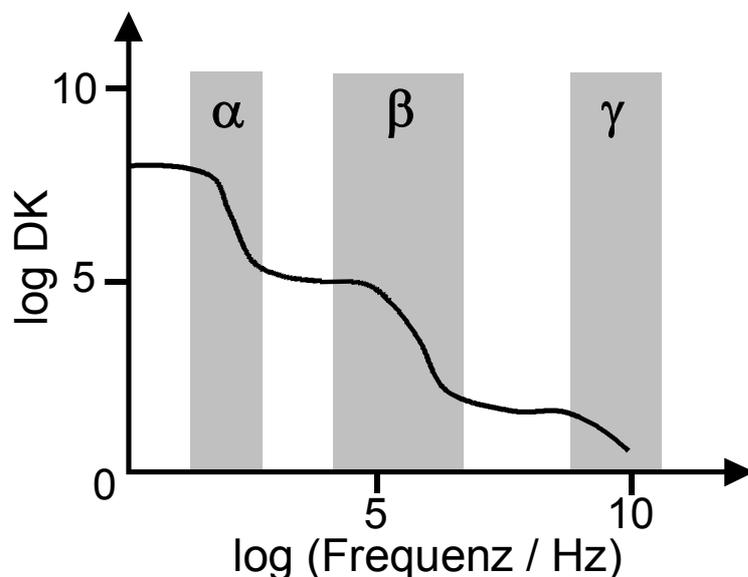


Abb. 2 Klassische Einteilung der Dispersionsgebiete der Dielektrizitätskonstante (umgezeichnet nach Glaser [2001]).

Eine Dispersion beruht darauf, dass ein bestimmter Polarisationsprozess mit wachsender Frequenz dem Feldwechsel nicht mehr schnell genug folgen kann, um Feldenergie zu speichern. Aus diesem Mechanismus ergibt sich eine stufenweise Abnahme der DK, die als Parameter genau diese Fähigkeit zur Energiespeicherung beschreibt. Die klassische Vorstellung von dielektrischen Dispersionen in Zellsuspensionen oder Geweben (Abb. 2) beruht auf der Annahme, dass spezifische Polarisationsprozesse in bestimmten Frequenzbereichen dispergieren, da sie auf

Mechanismen beruhen, deren Geschwindigkeit hierarchisch geordnet werden kann.

Dispersionen bei Frequenzen <1 kHz (α -Bereich) werden durch komplexe Prozesse innerhalb der elektrischen Doppelschichten, wie Ionenungleichgewichtsverschiebungen, hydrodynamische Relaxationen an der Oberfläche von Partikeln und Zellen (z. B. Deformationen) sowie Ionenströme im Interstitium, also auch quer zur Orientierung der elektrischen Doppelschichten, hervorgerufen. Diese können von anderen Prozessen, z. B. Ionenbindung und $-$ transport über Proteinkanäle überlagert werden. Insbesondere im α -Bereich stören elektrochemische Elektrodenprozesse die Messungen und müssen herausgerechnet werden. Im mittleren Frequenzbereich (β -Bereich, 1 kHz...100 MHz) werden insbesondere Strukturdispersionen beobachtet. Zu diesen gehören zwei Hauptprozesse, die Dispersion der Membranpolarisation sowie der Übergang zwischen

einer Polarisierung der Volumenmedien, die auf ihrer Leitfähigkeitsverteilung beruht zu einer DK-basierten Polarisierung. Im Bereich sehr hoher Frequenzen (γ -Bereich, >100 MHz) findet man Dispersionen der molekularen Dipolorientierung sowie schneller Dissoziationsprozesse. Zusätzlich wurde eine δ -Dispersion eingeführt, deren Frequenz im β -Bereich liegt und diesen überlagert. Die δ -Dispersion beschreibt die Dispersion der Polarisierung großer Moleküle und des Bound-Waters, also eigentlich von γ -Dispersionsmechanismen. Dies zeigt die Unzulänglichkeit der klassischen Einteilung.

Trotz dieser Unzulänglichkeit gibt es natürlich einen Zusammenhang zwischen Strukturgröße und Dispersionsfrequenz. Um eine modellhafte Vorstellung von den Verhältnissen zu erhalten, lässt sich folgendes Gedankenexperiment durchführen: Eine Messsonde, die frei von Elektrodenreaktionen und deutlich größer als die Zellen ist, wird im Gewebe bzw. einer Zellsuspension positioniert. Wird die Sonde langsam aufgeladen, so können Prozesse jeder Geschwindigkeit (α -, β - und γ -Prozesse) ihrer Ladungsänderung folgen. Da sie als groß¹ genug angenommen wurde, erfasst die Sonde alle o. g. Prozesse, auch diejenigen im Interstitium, die das Vorhandensein mehrerer Zellen erfordern. Durch die Einbeziehung aller potentiell ablaufenden Prozesse können also sehr hohe Energien gespeichert werden. Die Sonde detektiert die für niedrige Frequenzen bekannten sehr hohen DK-Werte (Fig.2). Wird die Frequenz erhöht, dispergieren die sehr langsamen α -Prozesse, die i. allg. mit größeren Strukturen verknüpft sind. Dadurch kann die Sondengröße jetzt verkleinert werden, ohne dass sich die detektierte DK ändert. Jenseits der β -Dispersion kann von Strukturelementen wie den einzelnen Zellkompartimenten abstrahiert werden. Eine Sonde von Zellgröße würde jedoch integrativ die DK aller Zellbestandteile erfassen. Um deren Eigenschaften aufzulösen, müsste die Messsonde weiter verkleinert werden. Solch kleine Sonden gibt es tatsächlich. Sie wurden für dielektrische Rasterverfahren entwickelt, bei denen z. B. die dielektrischen Eigenschaften von Zelloberflächen gescannt werden. Jenseits des γ -Bereich müsste die Sonde molekulare Dimensionen erhalten (Eine bekannte, sondenfreie Methode der Erfassung der dielektrischen Feinstruktur biologischer Zellen ist die Lichtmikroskopie, die praktisch den dielektrischen Kontrast in Form von Brechungsindexunterschieden im oberen THz-Bereich erfasst.). Befindet sich die Sonde aus unserem Gedankenexperiment innerhalb eines Moleküls, so ist sie quasi von Vakuum umgeben und müsste eine DK von 1 detektieren. Andererseits befinden sich in ihrer Nähe jedoch die Elektronenwolken des Moleküls und u. U. verschiedene geladene Gruppen, die durch ihre Wechselwirkung mit der Sonde eine „effektive DK“ bewirken. In **Molekulardynamischen Simulationen (MDS)** von Molekülen finden beide Vorstellungen, die einer Umgebungs-DK von 1 als auch die der effektiven DK Anwendung.

9.2 Molekulare Eigenschaften des Zytoplasmas

9.2.1 Proteine

Im Folgenden sollen Beispiele für Untersuchungen an Proteinen und Proteinsuspensionen angeführt werden. Zur Berechnung der effektiven DK im Inneren eines Proteinmoleküls, welches als dielektrische Kugel in einem homogenen Dielektrikum eingebettet ist, wurde die Kirkwood-Fröhlich-Theorie entwickelt. Nakamura et al. [1988] bestimmten die lokale statische DK des Trypsininhibitors aus Rindermägen frequenzabhängig als 1 bis 20. Ebenfalls auf der Basis der Kirkwood-Fröhlich-Theorie errechneten King et al. [1991] mit Hilfe der MDS für die statische DK des Trypsins Werte im Bereich von 3-20. Simonson et al. [1991] geben die statische DK für Deka-Alanin und Cytochrom C mit 3.3 und 3.5 an. Sie

¹ Im engeren Sinne handelt es sich nicht um die tatsächliche sondern um die elektrisch wirksame Größe, die durch die Feldverteilung um die Messsonde bestimmt wird.

fanden innerhalb der verschiedenen Untereinheiten der Proteine Variationen der DK um einen Faktor von 4.

Mittels der GROMOS-Kraftfeldmethode ermittelten Smith et al. [1993] mit MDS die statische und frequenzabhängige DK von Trypsininhibitor und Lysozym unter Annahme kugelige Proteine und unter Vernachlässigung der Kreuzkorrelation zwischen den Dipolmoment der Proteine und des Wassers. Für den Trypsininhibitor und das Lysozym wurden Werte von 36 und 30 berechnet. Wurden die Seitenketten in der Berechnung nicht berücksichtigt, ergaben sich Werte von 2 und 3. Dies entspricht dem Bild eines niedrig-dielektrischen Protein-Kerns und einer hoch-dielektrischen Hülle mit der die Protein-Wasser-Wechselwirkung erfolgt. Die berechnete frequenzabhängige DK dispergierte (verringerte sich) um 10 MHz.

Ähnliche Annahmen machten auch Simonson et al. [1995] in Rechnungen für Ferro- und Ferricytochrom C mit und ohne Seitenketten. Mit Seitenketten ergaben sich Werte zwischen 16 und 37. Ohne Seitenketten erhielten sie Werte von 4.7 und 3.4. Die Autoren betrachteten die Seitenketten als Teil der Umgebungslösung und argumentierten, dass es nicht korrekt wäre, die Seitenketten als ein Teil des Proteins zu betrachten. Ebenso fanden sie Unterschiede in der räumlichen Verteilung der DK im Protein-Kern. Im inneren Bereich des Proteins lagen die Werte zwischen 1.5 und 2. Bei der Berechnung des pK-Wertes von dissoziierbaren Gruppen von Proteinen benutzten Antosiewicz et al. [1994] einen Algorithmus zum Lösen der Poisson-Boltzmann-Gleichung für die Berechnung elektrostatischer Felder von Proteinen. Beste Ergebnisse erzielten die Autoren unter der Annahme einer statischen DK von 20. Dieser Wert liegt deutlich höher als die traditionell verwendeten niedrigen DKs zwischen 2 und 4.

Löffler et al. [1997] berechneten für das HIV1 Zinkfingerpeptid eine statische DK von 15. Die DK der Wasser-Komponente wurde mit 47 angegeben.

Für verschiedene Proteine mit einem Molekulargewicht von 12 bis 14 kg/mol errechneten Pitera et al. [2001] mittels der Kirkwood-Fröhlich-Theorie innerhalb des Proteinvolumens effektive, statische DKs im Bereich von 15 bis 40.

Für eine ganze Reihe verschiedener Proteine mit Molekulargewichten von 13 bis 102 kg/mol wurden von Takashima et al. [1993] Dipolmomenten zwischen 125 und 624 **Debye (D)** berechnet und mit experimentellen Daten anderer Autoren verglichen. Aus diesen effektiven Dipolmomenten lassen sich wiederum die dielektrischen Eigenschaften von Proteinsuspensionen abschätzen. Für wässrige Suspensionen kann dies mit Formel 1 erfolgen, die resultierende Dekremente, d. h. die Unterschiede der Suspensions-DKs bei sehr niedriger und sehr hoher Frequenz, in Abhängigkeit von der Proteinkonzentration betrachtet [Takashima et al. 1993]:

$$(\epsilon_0 - \epsilon_\infty) \frac{M_w}{m} = \frac{4\pi N h \mu^2}{9kT} \quad (1)$$

$(\epsilon_0 - \epsilon_\infty)$ dielektrisches Dekrement, M_w Molekulargewicht, m Proteineinwaage, N Avogadrozahl, h empirischer Korrekturfaktor für molekülinterne Felder, μ Dipolmoment, k Boltzmannkonstante, T Temperatur.

Für Cytochrom C wurde so ein dielektrisches Dekrement von 29,5 berechnet. Daraus ergibt sich z. B. für eine Konzentration von 9,9 g/l ein spezifisches Dekrement von 0,302/g/l [Takashima et al. 1993].

Diese Eigenschaften müssen für zytoplasmatische Räume in Zellmodellen berücksichtigt werden, in denen u. U. sehr hohe Proteinkonzentrationen auftreten. So beträgt die physiologische Konzentration des Hämoglobins in humanen roten Blutzellen 7 mM (beachte das hohe Molekulargewicht!). In diesem Konzentrationsbereich beträgt die statische DK 204 und das dielektrische Dekrement 145 [Gimsa et al. 1996].

9.2.2 DNA

Mit einer MDS von einem dreifachen helikalen DNA Strang, umgeben von einer ionischen Lösung bestehend aus 837 Wassermolekülen, 37 Natriumionen und 16 Chloridionen wurden mittels des CHARM22-Krauffeld-Programms statische DKs ermittelt [Yang et al. 1995]. Die Autoren zerlegten das System in fünf Untergruppen: Zucker, Phosphate, Basen, Wasser und Ionen. Da die Phosphat- und Ionengruppen Nettoladungen tragen, hängt ihr Dipolmoment von der Lage des Koordinatenursprungs ab. Dieses legten die Autoren in den Massenschwerpunkt der DNA. Zur Berechnung der statischen DK der fünf Untergruppen fanden sie folgende Werte: 2 für Zucker, 33 für Phosphate, 3.4 für Basen, 41.3 für Wasser und 15.5 für die gesamte DNA. Ebenso errechneten sie eine kollektive Dipolrelaxationszeit von 9.7 ps (entspricht ca. 100 GHz).

9.2.3 Zytoplasmatische Strukturen

Humane rote Blutzellen (HRBC) sind ein beliebtes Untersuchungsobjekt, da sie relativ preiswert zu beschaffen und einfach strukturiert sind. So haben wir von HRBC die elektrischen Eigenschaften der Kompartimente gemessen, modelliert und mit Literaturdaten verglichen [Simeonova et al. 2002]. Das zu Grunde liegende Zellmodell basiert auf der Lösung der **Laplace-Gleichung** für einen oblaten Sphäroiden, der die bikonkave Normalform der roten Blutzellen annähert [Gimsa et al. 1999]. Das elektrische Verhalten jedes Mediums (aussen, Membran und innen) wird über die Dispersionsgleichung beschrieben, die wiederum über die Impedanz eines Ersatzschaltkreises modelliert werden kann. Dieser besteht jeweils aus parallelgeschalteten, den Kompartimenten der Zelle zugeordneten Paaren von Ohmschen Widerständen und Kondensatoren (RC-Gliedern), welche die Geometrie eines **Finite-Elemente-Ansatzes** zur Lösung der **Laplace-Gleichung** beschreiben [Gimsa et al. 1999]. Die zytoplasmatischen Eigenschaften von HRBC werden insbesondere durch Hämoglobin und zytoplasmatisches Wasser bestimmt. Wegen der zu erwartenden Dispersion des Hämoglobins und des zytoplasmatischen Wassers im GHz-Bereich wurde eine starke Erhöhung der zytoplasmatischen Leitfähigkeit vorhergesagt. Unter Berücksichtigung dieser Eigenschaft und der Annahme einer konstanten Feldstärke im Außenraum würde sich die EMF-Absorption im Zytoplasma um den Faktor 150 gegenüber dem klassischen Zellmodell ohne molekulare Dispersionen erhöhen.

9.3 Molekulare Eigenschaften der Zellmembran

9.3.1 Lipide

Beim Passieren der Wasser-Membran-Grenzfläche geht die Anzahl der Wassermoleküle innerhalb der Kopfgruppenregion der Lipide, welche ca. 0.8 nm dick ist, gegen Null. Die Lipiddichte wird maximal. Der Diffusionskoeffizient von Wasser und anderen kleinen Molekülen ist hier niedriger als in der freien Lösung. Dieser Bereich enthält die starken Partialladungen der P- und N-Bindungen am Anfang und Ende der Kopfgruppe und der Esterbindungen zwischen den Fettsäuren und dem Glycerol-Rückgrat. Diese Dipole verursachen zusammen mit den Wasserdipolen eine Potentialänderung von ca. 240 mV, das sogenannte **Dipolpotential**. Diese Änderung ist begleitet von einem sigmoiden Abfall der effektiven DK von 78 in freiem Wasser auf 2 im Zentrum der Membran über einen Bereich von ca. 1 nm. Entsprechend der Position der Kopfgruppen in Bezug zur Membranmitte wird die effektive DK der Lipidkopfgruppen mit 30 angenommen und die des Glycerol-Rückgrats mit 8 [Flewelling et al. 1986]. Die Dipolregion sollte im Frequenzbereich um 80 MHz [Postow 1996] mit einem dielektrischen Dekrement von ca. 10 dispergieren [Kaatze et al. 1984].

Da, mikroskopisch betrachtet, die Grenzfläche inhomogen ist, führt die Verwendung isotroper effektiver DK-Werte zu Fehleinschätzungen. Der P-N-Dipol ist größtenteils parallel

zur Membranoberfläche orientiert. Sein Dipolmoment lässt sich in eine normale Komponente und eine tangentiale Komponente aufspalten. Erstere besitzt Werte zwischen 3 und 9, letztere hingegen liegt im Bereich von 17.5 bis 24 D [Gawrisch et al. 1992]. Das Dipolmoment der beiden Esterbindungen beträgt ca. 1 D. Die Orientierung und die dazugehörige Kraft auf die Dipole sind essentiell für das Wechselwirkungsmuster des externen elektrischen Feldes mit den molekularen Kompartimenten (vgl. Schichtstruktur in Abb.2). Ein Wechselfeld, das senkrecht zur Membranoberfläche schwingt, wird vor allem mit den Dipolen der Esterbindungen und der Hydrathüllen wechselwirken. Während ein tangential zur Membranoberfläche oszillierendes Feld überwiegend auf die P-N-Dipole und deren Hydrathülle einwirkt. Deshalb benötigt man für eine genaue Bestimmung der lokalen Feldverteilung und Absorption die orthogonale und tangentiale Komponente der DK in diesem Bereich. Eines der wenigen Experimente, das auf diesem Gebiet durchgeführt wurde, lieferte unter der Annahme, dass die Kopfgruppen in der Membranebene rotieren, eine Relaxationsfrequenz von 60 MHz und ein dielektrisches Dekrement von 20 [Klößgen et al. 1996].

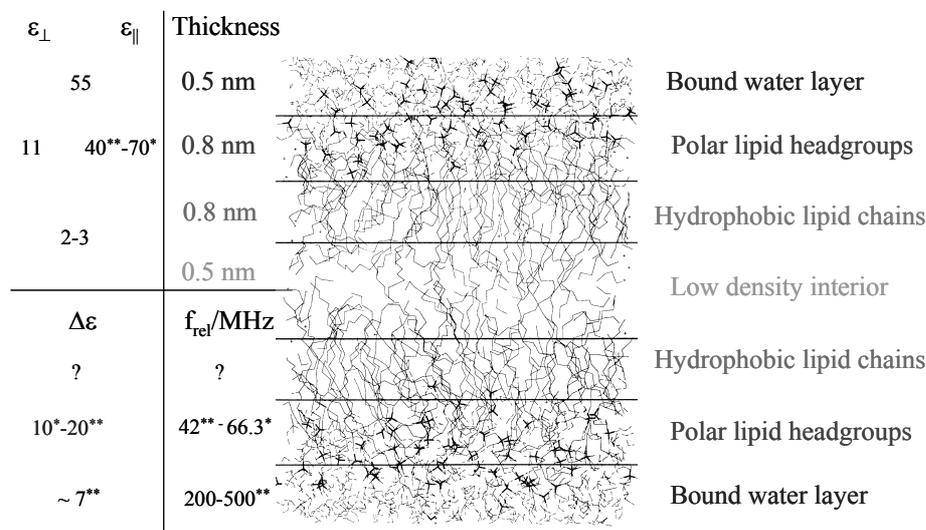


Abb 3: Schematische Struktur und elektrische Eigenschaften der Lipidregion der Membran. Das in der Abbildung vorgeschlagene elektrische Schichtmodell der Lipidregion der Membrandoppelschicht basiert auf einer Strukturrechnung nach Tieleman et al. [1997]. Für die elektrischen Eigenschaften der Schichten Bound-Water layer, Polar lipid headgroups, Hydrophobic lipid chains und Low density interior wurden Standardliteraturwerte bzw. Daten von Kaatze et al. [* , 1984] und Klößgen et al. [**, 1996] angenommen. In der „Polar lipid headgroups“-Region liegen stark anisotrope Eigenschaften vor, d.h. die zur Membransymmetrieffläche normalen (ϵ_{\perp}) und parallelen (ϵ_{\parallel}) Komponenten der Permittivität sind sehr unterschiedlich. Dispersionsfrequenzen (f_{rel}) und dielektrische Dekremente ($\Delta\epsilon$) sind zum Teil ebenfalls bekannt.

Der Bereich der aliphatischen Fettsäureketten wird durch eine hohe Dichte der Fettsäureketten und ein geringes freies Volumen charakterisiert. Durch die hohe Hydrophobie stellt er die Hauptbarriere für die Permeation kleiner polarer Moleküle dar. Zwischen den beiden Lipidschichten der Membran ist der Anteil freien Volumens höher, was die Einlagerung von Fremdmolekülen, wie z. B. Cholesterol oder Lokalanästhetika, unterstützt.

9.3.2 Membranproteine

Die Schichtfolge aus polaren und apolaren Regionen innerhalb der Lipidregion ist essentiell für die Aufnahme und Stabilisierung von Membranproteinen. An der Proteinoberfläche spiegeln sich die Mikroumgebung und ihre spezifischen dielektrischen Eigenschaften wider.

Stark polare Bereiche in ihrer chemischen Struktur wechselwirken mit den wässrigen Phasen, oder dem polaren Kopfgruppenbereich. Dadurch wird zum einen die Struktur stabilisiert, zum anderen die Bewegungsfreiheit der Proteine stark eingeschränkt. Die inneren Oberflächen der Poren von Kanalproteinen sind stark polar. Krishtalik et al. [1997] errechneten für ihre statische DK einen ungefähren Wert von 4. Schleifen und Schwänze der Polypeptidketten weisen einen höheren Grad molekularer Freiheit auf und besitzen wahrscheinlich eine höhere effektive DK.

Entsprechend einem Kapazitätsmodell von Gimsa et al. [1999] wird die spezifische Kapazität der Membran von HRB mit ca. 1 F/m^2 angesetzt. Bei einem Anteil von 89% für Lipide errechnet sich eine spezifische Kapazität für die Proteine von 4.2 F/m^2 . Dieser hohe Wert suggeriert starke lokale Inhomogenitäten in den lateralen dielektrischen Membraneigenschaften.

9.3.3 Glykokalix

Explizite Angaben zu den dielektrischen Eigenschaften der Glykokalix konnten bisher nicht gefunden werden. Jedoch liegen systematische Messungen an Monomeren, Dimeren, Oligomeren und Polymeren verschiedener Polysaccharide bei niedrigen Temperaturen (zwischen -150°C und 0°C) vor [Meißner et al. 2000]. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die gefundenen Relaxationsprozesse den lokalen Bewegungen der Ketten über die Glykosidbindung zugeordnet werden können. Bei Polymeren werden verschiedene Relaxationen unterschieden. Beispielsweise sind die α -Relaxation mit dem Glasübergang (Phasenübergang zwischen flüssiger und fester Phase) und die β -Relaxation mit der Dynamik der Hauptketten oder der Bewegung der unterschiedlichen Seitenketten verbunden. Die Daten, welche die Autoren über einen Frequenzbereich von 10^2 bis 10^6 Hz gemessen haben, werden uns helfen, in den Berechnungen plausible Annahmen für die Glykokalix zu treffen.

9.4 Elektrische Eigenschaften von Bound-Water-Schichten

Bound-Water-Schichten, also Schichten gebundenen Wassers, bestehen aus Wassermolekülen, welche von Fixladungen und den Dipolladungen der Lipidkopfgruppen orientiert werden. Die Bound-Water-Schicht der Membran enthält pro Lipid 11-16 gebundene Wassermoleküle. Ihre Dicke beträgt ca. 0.5 nm [Tielemann et al. 1997]. Innerhalb dieser Schicht können weitere Schichten unterschieden werden [Frischleder et al. 1982]. Die Schicht, welche am dichtesten an den Kopfgruppen der Lipide lokalisiert ist, besteht aus ca. 4 sehr fest gebundenen Wassermolekülen pro Lipid mit einem Diffusionskoeffizienten von $4 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$. Die weiter außen liegenden Moleküle haben einen Koeffizienten von $8 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ [Buuren et al. 1995]. Mit zunehmender Entfernung nimmt die lipidbedingte Orientierung weiter ab. Eine wichtige Folge der Orientierung der Wassermoleküle ist die Entstehung eines statischen Membranpotentials. Laut Gawrisch et al. [1992] sind die Dipole der Wassermoleküle die primäre Ursache für dieses Potential. Mit der Orientierung ihrer positiven Ladung zur Membranoberfläche liefern sie einen entscheidenden Beitrag zum positiven Dipolpotential der Membran.

Nach Kaatze et al. [1984] beträgt die DK der Bound-Water-Schicht einer Lösung gereinigter Lecithinvesikel ungefähr 60. Die Autoren schreiben das breite Dispersionsgebiet um 80 MHz den polaren Kopfgruppen und den zugehörigen Wassermolekülen zu. Den Relaxationsmechanismus konnten sie jedoch nicht näher charakterisieren. In der oben zitierten Arbeit von Klösgen et al. [1996] wurden hydratisierte multilaminare Membranstrukturen vermessen, welche an eine Glasoberfläche gebunden waren. Für die Rotation der Wassermoleküle parallel zur Membranoberfläche wurde eine Relaxationsfrequenz von $345.4 \pm 114 \text{ MHz}$ mit einem dielektrischen Dekrement von 6.7 ± 1 ermittelt.

In Anlehnung an die Idee der Mehrschichthydratation, sollten die unterschiedlichen Hydratschichten entsprechend ihrem Abstand zur Membranoberfläche auch verschiedene Relaxationsfrequenzen aufweisen [Klöggen et al. 1996]. Je schwächer die Wassermoleküle gebunden sind, umso höher wäre ihre Relaxationsfrequenz. Der Mangel an genaueren Daten zu Bound-Water-Schichten ist auf die bisher noch unzulängliche Interpretation der experimentellen Daten zurückzuführen.

10 Ausblick

Der Bereich der hochfrequenten EMF bildet durch die hohe Zahl der publizierten Untersuchungen ein unübersichtliches Forschungsgebiet. Da die Bevölkerung jedoch für mögliche gesundheitliche Risiken sehr stark sensibilisiert ist, besteht ein weiterer Forschungsbedarf um Bedenken auszuräumen. Insbesondere ist die Untersuchung möglicher Mechanismen erforderlich, um sie als Kandidaten bei der Festlegung zukünftiger Grenzwerte zu berücksichtigen oder als irrelevant auszuschließen. Im Fokus dieser Forschung sollten die bisher wenig beachteten Mechanismen auf zellulärem und subzellulärem Niveau sein. Dies setzt eine interdisziplinäre Forschungsarbeit zwischen Biologen und Chemikern, Biophysikern und Physikern voraus.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine gesicherten experimentellen und theoretischen Ergebnisse zu einem nicht-thermischen Demodulationsprozess hochfrequenter EMF vorliegen. Thermische Effekte auf submikroskopischer Ebene erscheinen jedoch möglich und stellen einen Ansatzpunkt für weitere Forschungsarbeiten dar. Absorption und anisotrope Wärmeleitung im molekularen Größenbereich wurden bisher wenig untersucht und schlecht verstanden. Daher sind theoretische Untersuchungen und Modellierungen zu diesem Thema vielversprechend.

Literatur

1. Adey, R.W. (1992) Collective properties of cell membranes. In: Norden B. and Ramel C. (eds.) *Interaction mechanisms of low-level electromagnetic fields in living systems*. Oxford University Press, Oxford, 47-77.
2. Adey, W.R. (1993) Biological Effects of Electromagnetic Fields. *J Cell Biochem* **51**, 410-416.
3. Adey, W.R., Byus, C.V., Cain, C.D., Higgins, R.J., Jones, R.A., Kean, C.J., Kuster, N., MacMurray, A., Stagg, R.B., Zimmerman, G., Phillips, J.L. and Haggren, W. (1999) Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fischer 344 rats chronically exposed to 836 MHz modulated microwaves. *Radiat Res* **152**, 293-302.
4. Adey, W.R., Byus, C.V., Cain, C.D., Higgins, R.J., Jones, R.A., Kean, C.J., Kuster, N., MacMurray, A., Stagg, R.B. and Zimmerman, G. (2000) Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in fischer 344 rats exposed to frequency-modulated microwave fields. *Cancer Res* **60**, 1857-1863.
5. Albanese, R.A. and Bell, E.L. (1984) Radiofrequency radiation and chemical reaction dynamics. In: Adey, W.R. and Lawrence, A.F. (eds.) *Nonlinear Electrodynamics in Biological Systems*. Plenum Press, New York, 277-285.
6. ANSI (1982) American National Standard Safety Levels with respect to human exposure to radiofrequency electromagnetic fields (300 kHz - 100 GHz). American National Standards Institute, New York, *ANSI/IEEE C95.1-1982*.
7. Antosiewicz, J., McCammon, J.A. and Gilson, M.K. (1994) Prediction of pH-dependent properties of proteins. *J Mol Biol* **238**, 415-436.
8. Arber, S.L. and Lin, J.C. (1984) Microwave enhancement of membrane conductance: effects of EDTA, caffain and Tetracaine. *Physiol Chem Phys Med NMR* **6**, 469-475.
9. Arber, S.L. and Lin, J.C. (1985) Microwave-induced changes in nerve cells: effects of modulation and temperature. *Bioelectromagnetics* **6**, 257-270.
10. Astumian, R. D., Weaver, J. C. and Adair, R. K. (1995) Rectification and signal averaging of weak electric fields by biological cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. **92**, 3740-3743.
11. Balzano, Q. (2002) Proposed test for detection of nonlinear responses in biological preparations exposed to RF energy. *Bioelectromagnetics* **23**, 278-287.
12. Balzano, Q. and Sheppard, A. (2003) RF nonlinear interactions in living cells-I: Nonequilibrium thermodynamic theory. *Bioelectromagnetics* **24**, 473-482.
13. Barnes, F.S. (1992) Some engineering models for interactions of electric and magnetic fields with biological systems. *Bioelectromagnetics Suppl* **1**, 67-85.
14. Bawin, S.M., Kaczmarek, L.K. and Adey, W.R. (1975) Effects of modulated VHF fields on the central nervous system. *Ann NY Acad Sci* **247**, 74-81.
15. Belyaev, I.Y., Shcheglov, V.S., Alipov, Y.D. and Polunin, V.A. (1996) Resonance effect of millimeter waves in the power range from $10(-19)$ to $3 \times 10(-3)$ W/cm² on Escherichia coli cells at different concentrations. *Bioelectromagnetics* **17**, 312-321.
16. Bernardi, P. and D'Inzeo, G. (1989) Interaction mechanisms at microscopic level. In: Franceschetti, G., Gandhi, O. P. and Grandolfo, M. (eds.) *Electromagnetic Biointeraction*, Plenum Publ. Corp., New York 27-55.
17. Bikson, M., Lian, J., Hahn, P.J., Stacey, W.C., Sciortino, C. and Durand, D.M. (2001) Suppression of epileptiform activity by high frequency sinusoidal fields in rat hippocampal slices. *J Physiol* **531**, 181-191.
18. Blackman, C.F., Benane, S.G., Elder, J.A., House, D.E., Lampe, J.A. and Faulk, J.M. (1980) Induction of

- calcium-ion efflux from brain tissue by radiofrequency radiation: Effect of sample number and modulation frequency on the power density-window. *Bioelectromagnetics* **1**, 35-43.
19. Blackman, C.F., Elder, J.A., Weil, S.G., Benane, S.G., Eichinger, D.C. and House, D.E. (1979) Induction of calcium-ion efflux from brain tissue by radiofrequency radiation: Effect of modulation frequency and field strength. *Bioelectromagnetics* **14**, 93-98.
 20. Borbély, A.A., Huber, R., Graf, T., Fuchs, B., Gallmann, E. and Achermann, P. (1999) Pulsed high-frequency electromagnetic field affects human sleep and sleep electroencephalogram. *Neurosci Lett* **275**, 207-210.
 21. Buuren, A.R.v., Marrink, S.J. and Berendsen, H.J.C. (1995) Characterization of aqueous interfaces with different hydrophobicities. *Coll Surf* **102**, 143-157.
 22. Chou, C.K. and Guy, A.W. (1978) Effects of electromagnetic fields on isolated nerve and muscle preparation. *IEEE Trans Microw Theory Tech* **26**, 141-147.
 23. Chou, C.K., Guy, A.W., Kunz, L.L., Johnson, R.B., Crowley, J.J. and Krupp, J.H. (1992) Long-term, low-level microwave irradiation of rats. *Bioelectromagnetics* **13**, 469-496.
 24. D'Andrea, J.A., DeWitt, J.R., Emmerson, R.Y., Bailey, C., Stensaas, S. and Gandhi, O.P. (1986) Intermittent exposure of rats to 2450 MHz microwaves at 2.5 mW cm²: behavioral and physiological effects. *Bioelectromagnetics* **7**, 315-328.
 25. D'Andrea, J.A., DeWitt, J.R., Gandhi, O.P., Stensaas, S., Lords, J.L. and Nielson, H.C. (1986) Behavioral and physiological effects of chronic 2450-MHz microwave irradiation of the rat at 0.5 mW/cm². *Bioelectromagnetics* **7**, 45-56.
 26. Davydov, A.S. (1977) Solitons and energy transfer along protein molecules. *J Theor Biol* **66**, 379-387.
 27. Davydov, A.S. (1987) Excitons and solitons in molecular systems. *Int Rev Cytol* **106**, 183-225.
 28. deSeze, R., Ayoub, J., Peray, P., Miro, L. and Touitou, Y. (1999) Evaluation in humans of the effects of radiocellular telephones on the circadian patterns of melatonin secretion, a chronobiological rhythm marker. *J Pienal Res* **27**, 237-242.
 29. Dunn, J.R., Fuller, M., Zoeger, J., Dobson, J., Heller, F., Hammann, J., Caine, E. and Moskowitz, B.M. (1995) Magnetic material in the human hippocampus. *Brain Res Bull* **36**, 149-153.
 30. Dutta, S.K., Ghosh, B. and Blackman, C.F. (1989) Radiofrequency radiation-induced calcium ion efflux enhancement from human and other neuroblastoma cells in culture. *Bioelectromagnetics* **10**, 197-202.
 31. Dutta, S.K., Subromoniam, A., Gosh, B. and Parshad, R. (1984) Microwave radiation induced calcium ion efflux from human neuroblastoma cells in culture. *Bioelectromagnetics* **5**, 71-78.
 32. Eichwald, C. and Walleczek, J. (1996) Model for magnetic field effects on radical pair recombination in enzyme kinetics. *Biophys J* **71**, 623-631.
 33. Finnie, J.W., Blumbergs, P.C., Manavis, J., Utteridge, T.D., Gebski, V., Swift, J.G., VernonRoberts, B. and Kuchel, T.R. (2002) Effect of global system for mobile communication (GSM)-like radiofrequency fields on vascular permeability in mouse brain. *Pathology* **33**, 338-340.
 34. Flewelling, R.F. and Wayne, L.H. (1986) The membrane dipole potential in a total membrane potential model. *Biophys J* **49**, 541-552.
 35. Freude, G., Ullsperger, P., Eggert, S. and Ruppe, F. (1998) Effects of microwaves emitted by cellular phones on human slow brain potentials. *Bioelectromagnetics* **19**, 384-387.
 36. Freude, G., Ullsperger, P., Eggert, S. and Ruppe, I. (2000) Microwaves emitted by cellular telephones affect human slow brain potentials. *Eur J Appl Physiol* **81**, 18-27.
 37. Frischleder, H. and Peinel, G. (1982) Quantum-chemical and statistical calculations on phospholipids.

Chem Phys Lipids **30**, 121-158.

38. Fritze, K., Sommer, C., Schmitz, B., Mies, G., Hossmann, K.A., Kiessling, M. and Wiessner, C. (1997) Effect of global system for mobile communication (GSM) microwave exposure on blood-brain barrier permeability in rat. *Acta Neuropathol* **94**, 465-470.
39. Fröhlich, H. (1968) Long Range Coherence and Energy Storage in Biological Systems. *Int J Quant Chem* **2**, 641-652.
40. Fröhlich, H. (1980) The biological effects of microwaves and related questions. *Adv. Electronics Electron Phys* **53**, 85-152.
41. Fröhlich, H. (1983) Coherence in Biology. In: Fröhlich, H. and Kremer, F. (eds.) *Coherent Excitation in Biological Systems*. Springer Verlag, Berlin, 1-5.
42. Gandhi, C.R. and Ross, D.H. (1989) Microwave induced stimulation of ³²Pi incorporation into phosphoinositides of rat brain synaptosomes. *Radiat Environ Biophys* **28**, 223-234.
43. Gapeyev, A.B., Safronova, V.G., Chemeris, N.K. and Fesenko, E.E. (1997) Inhibition of the production of reactive oxygen species in mouse peritoneal neutrophils by millimeter wave radiation in the near and far field zones of the radiator. *Bioelectrochem Bioenerg* **43**, 217-220.
44. Gawrisch, K., Ruston, D., Zimmerberg, J., Parsegian, V.A., Rand, R.P. and Fuller, N. (1992) Membrane Dipole Potentials, Hydration Forces, and the Ordering of Water at Membrane Surfaces. *Biophys J* **61**, 1213-1223.
45. Gehlen, W., Spittler, J.F., Calabrese, P., Truong, M.K., Cohrs, U., Heidrich, M. and Reinhard, A. (1996) Biologisch-zerebrale Effekte in niederfrequent gepulsten Hochfrequenzfeldern. Edition Wissenschaft der FGF e.V., **12a**, 3-27, ISSN 1430-1458.
46. Ghai, R.S., Bikson, M. and Durand, D.M. (2000) Effects of applied electric fields on low-calcium epileptiform activity in the CA1 region of rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* **84**, 274-280.
47. Gilch, P., Linsenmann, M., Haas, W. and Steiner, U. E. (1996) Magnetic field effect on the photooxidation efficiency of ferrocene. *Chem Phys Letters* **254**, 384-390.
48. Gimsa, J. (2002) On the influence of molecular properties on the subcellular absorption of electric field energy. COST 281, *3rd MCM and Workshop "Subtle Temperature Effects of RF-EMF"*, London, UK.
49. Gimsa, J. (2003) Wechselfeldinduzierte Zell- und Teilchenbewegungen in Mikrokammern: Prinzipien, Anwendungen und Theorie. *Chem Ing Tech* **75**, 391-395.
50. Gimsa, J. and Wachner, D. (1999) A polarization model overcoming the geometric restrictions of the Laplace solution for spheroidal cells: obtaining new equations for field-induced forces and transmembrane potential. *Biophys J* **77**, 1316-1326.
51. Gimsa, J., Müller, T., Schnelle, T. and Fuhr, G. (1996) Dielectric spectroscopy of single human erythrocytes at physiological ionic strength: Dispersion of the cytoplasm. *Biophys J* **71**, 495-506.
52. Glaser, R. (2001) Energetics and Dynamics of Biological Systems. In: Glaser, R. (ed.) *Biophysics*. Springer Verlag, Berlin, 105-233.
53. Glaser, R. and Sheppard, A. (2001) Physikalische Effekte gepulster HF-Felder auf mikroskopischer und molekularer Ebene (Mikrodosimetrie) *Abschlussbericht vom Workshop der FGF e.V.*, Dresden, Germany, <http://www.fgf.de/fup/tagung/fgfwork.html>
54. Goldman, H., Lin, J.C., Murphy, S. and Lin, M.F. (1984) Cerebrovascular permeability to ⁸⁶Rb in the rat after exposure to pulsed microwaves. *Bioelectromagnetics* **5**, 323-30.
55. Gollnick, F., Lerchl, A., Brendel, H., Hansen, V., Streckert, J., Bitz, A., Meyer, R. (2000) Calcium measurements in hamster pinealocytes and human retinoblastoma cells during exposure to RF fields. *21st BEMS Annual Meeting*, Munich, Germany, P-51, 150-151, www.meb.uni-

56. Gollnick, F., Lerchl, A., Niehaus, M., Brendel, H., Hansen, V., Meyer, R. (1999) Do weak RF-fields influence the calcium regulation in hamster pinealocytes and human retinoblastoma cells? *21st BEMS Annual Meeting*, Long Beach CA, USA, P-45, 108
57. Gowrishankar, T.R. and Weaver, J.C. (2003) An approach to electrical modeling of single and multiple cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**, 3203-3208.
58. Grant, E.H. and Sheppard, R.J. (1974) Dielectric-Relaxation In Water In Neighborhood Of 4 Degrees C. *J Chem Phys* **60**, 1792-1796.
59. Grundler, W. (1992) Intensity-dependent and frequency-dependent effects of microwaves on cell growth rates. *Bioelectrochem Bioenerg* **27**, 361-365.
60. Haberland, L. (1999) Hypothesen zu zellulären, nichtthermischen Wirkungsmechanismen elektromagnetischer Felder. *Verl. für Wiss. und Forschung*, Berlin, ISBN 3-89700-205-1.
61. Hamad-Schifferli, K., Schwartz, J. J., Santos, A. T., Zhang, S., Jacobson, J. M. (2002) Remote electronic control of DNA hybridization through inductive coupling to an attached metal nanocrystal antenna. *Nature* **415**, 152-155.
62. Hamblin, D.L. and Wood, A.W. (2002) Effects of mobile phone emissions on human brain activity and sleep variables. *Int J Radiat Biol* **78**, 659-669.
63. Hansen, V. (1996) Leitfaden für Experimente zur Untersuchung der Wirkung hochfrequenter elektromagnetischer Felder auf biologische Systeme – Hochfrequenztechnische Aspekte. Edition Wissenschaft der FGF e.V., **11**, 1-32, ISSN 1430-1458.
64. Hardell, L., Hallquist, A., Mild, K.H., Carlberg, M., Pihlson, A. and Lilja, A. (2002) Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumors. *Eur J Cancer Prev* **11**, 377-386.
65. Hata, N. and Nishida, N. (1985) Photochemical magnetic field effects of 4-methyl-2-quinolinecarbonitrile. *Bull of Chem Soc Jap* **58**, 3423-3430.
66. Hermann, D.M. and Hossmann, K.A. (1997) Neurological effects of microwave exposure related to mobile communication. *J Neurol Sci* **152**, 1-14.
67. Higashikubo, R., Culbreth, V.O., Spitz, D.R., LaRegina, M.C., Pickard, W.F., Straube, W.L., Moros, E.G. and Roti, J.L.R. (1999) Radiofrequency electromagnetic fields have no effect on the in vivo proliferation of the 9L brain tumor. *Radiat Res* **152**, 665-671.
68. Hossmann, K.A. and Hermann, D.M. (2003) Effects of electromagnetic radiation of mobile phones on the central nervous system. *Bioelectromagnetics* **24**, 49-62.
69. Huber, R., Graf, T., Cote, K.A., Wittmann, L., Gallmann, E., Matter, D., Schuderer, J., Kuster, N., Borbély, A.A. and Achermann, P. (2000) Exposure to pulsed high-frequency electromagnetic field during waking affects human sleep EEG. *Neuroreport* **11**, 3321-3325.
70. Huber, R., Schuderer, J., Graf, Th., Jütz, K., Borbély, A.A., Kuster, N. and Achermann, P. (2003) Radio frequency electromagnetic field exposure in humans: estimation of SAR distribution in the brain, effects on sleep and heart rate. *Bioelectromagnetics* **24**, 262-276.
71. Huber, R., Treyer, V., Borbély, A.A., Schuderer, J., Gottselig, J.M., Landolt, H.P., Werth, E., Berthold, T., Kuster, N., Buck, A. and Achermann, P. (2002) Electromagnetic fields, such as those from mobile phones, alter regional cerebral blood flow and sleep and waking EEG. *J Sleep Res* **11**, 289-295.
72. Kaatze, U., Dittrich, A., Göpel, K.-D.G. and Pottel, R. (1984) Dielectric studies on water in solution of purified lecithin vesicles. *Chem Phys Lipids* **35**, 279-290.
73. Kaiser, F. (1992) Biophysical models related to Fröhlich excitations. *Nanobiology* **1**, 149-161.

74. King, G., Lee, F.S. and Warshel, A. (1991) Microscopic simulations of macroscopic dielectric constants of solvated proteins. *J Chem Phys* **95**, 4366-4377.
75. Kirschvink, J.L. (1996) Microwave absorption by magnetite: A possible mechanism for coupling nonthermal levels of radiation to biological systems. *Bioelectromagnetics* **17**, 187-194.
76. Kirschvink, J.L., Kobayashi-Kirschvink, A. and Woodford, B.J. (1992) Magnetite biomineralization in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**, 7683-7687.
77. Kirschvink, J.L., Kobayashi-Kirschvink, A., Diaz-Ricci, J.C. and Kirschvink, S.J. (1992) Magnetite in human tissues - a mechanism for the biological effects of weak ELF magnetic fields. *Bioelectromagnetics Suppl.* **1**, 101-113.
78. Klösgen, B., Reichle, C., Kohlsmann, S. and Kramer, K.D. (1996) Dielectric spectroscopy as a sensor of membrane headgroup mobility and hydration. *Biophys J* **71**, 3251-3260.
79. Koivisto, M., Revonsuo, A. and Krause, C. (2000) Effects of 902 MHz electromagnetic field emitted by cellular telephones on response times in humans. *Neuroreport* **11**, 413-415.
80. Krause, C.M., Sillanmaki, L., Koivisto, M., Haggqvist, A., Saarela, C., Revonsuo, A., Laine, M. and Hamalainen, H. (2000) Effects of electromagnetic field emitted by cellular phones on the EEG during a memory task. *Neuroreport* **11**, 761-764.
81. Krishtalik, L.I., Kuznetsov, A.M. and Mertz, E.L. (1997) Electrostatics of proteins: description in terms of two dielectric constants simultaneously. *Proteins* **28**, 174-182.
82. Lai, H., Horita, A. and Guy, A.W. (1994) Microwave irradiation affects radial-arm maze performance in the rat. *Bioelectromagnetics* **15**, 95-104.
83. Lawrence, A.F. and Adey, W.R. (1982) Nonlinear wave mechanisms in interactions between excitable tissue and electromagnetic fields. *Neurol Res* **4**, 115-153.
84. Lebedeva, N.N., Sulimov, A.V., Sulimova, O.P., Korotkovskaya, T.I. and Gailus, T. (2001) Investigation of brain potentials in sleeping humans exposed to the electromagnetic field of mobile phones. *Crit Rev Biomed Eng* **29**, 125-133.
85. Lebedeva, N.N., Sulimov, A.V., Sulimova, O.P., Kotrovskaya, T.I. and Gailus, T. (2000) Cellular phone electromagnetic field effects on bioelectric activity of human brain. *Crit Rev Biomed Eng* **28**, 323-337.
86. Liburdy, R.P. and Vanek, P.F. (1985) Microwave and cell membranes. II. Temperature, plasma and oxygen mediate microwave-induced membrane permeability in erythrocyte. *Radiat Res* **102**, 190-205.
87. Liburdy, R.P. and Vanek, P.F. (1987) Microwave and cell membranes. III. Protein shedding is oxygen and temperature dependent: Evidence for cation bridge involvement. *Radiat Res* **109**, 382-395.
88. Lin, J.C., Yuan, P.M.K. and Jung, D.T. (1998) Enhancement of anticancer drug delivery to the brain by microwave induced hyperthermia. *Bioelectrochem Bioenerg* **47**, 259-264.
89. Lin-Liu, S. and Adey, W.R. (1982) Low frequency amplitude modulated microwave fields change calcium efflux rates from synaptosomes. *Bioelectromagnetics* **3**, 309-322.
90. Liu, L.M. and Cleary, S.F. (1995) Absorbed energy distribution from radiofrequency electromagnetic radiation in a mammalian cell model: Effect of membrane-bound water. *Bioelectromagnetics* **16**, 160-171.
91. Löffler, G., Schreiber, H. and Steinhauser, O., (1997) Calculation of the dielectric properties of a protein and its solvent: Theory and case study. *J Mol Biol* **270**, 520-534.
92. Mann, K. and J. Röschke (1996) Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on human sleep. *Neuropsychobiol* **33**, 41-47.
93. Mann, K., Röschke, J., Connemann, B. and Beta, H. (1998) No effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on heart rate variability during human sleep. *Neuropsychobiol* **38**, 251-256.

94. Markin, V.S., Liu, D.S., Gimsa, J., Strobel, R., Rosenberg, M.D. and Tsong, T.Y. (1992) Ion Channel Enzyme in an Oscillating Electric Field. *J Mem Biol* **126**, 137-145.
95. Masuda, H., Wake, K., Watanabe, S., Taki, M. and Ohkubo, C. (2001) Acute effects of local exposure to radio-frequency electromagnetic fields on the cerebral microcirculation in rats. *22nd BEMS Annual Meeting*, St. Paul, MN, USA, 139-140.
96. Masuda, H., Wake, K., Watanabe, S., Taki, M. and Ohkubo, C. (2002) Sub-chronic effects of local exposure to radio-frequency electromagnetic fields on the cerebral microcirculation in rats. *22nd BEMS Annual Meeting*, St. Paul, MN, USA, 30-31.
97. McRee, D.I. and Wachtel, H. (1980) The effects of microwave radiation on the vitality of isolated frog sciatic nerves. *Radiat Res* **82**, 536-546.
98. Meißner, D., Einfeldt, J. and Kwasniewski, A. (2000) Contributions to the molecular origin of the dielectric relaxation processes in polysaccharides – the low temperature range. *J NonChris Sol* **275**, 199-209.
99. Merritt, J.H., Chamness, A.F. and Allen, S.J. (1978) Studies on blood-brain barrier permeability after microwave-radiation. *Radiat Environ Biophys* **15**, 367-377.
100. Merritt, J.H., Shelton, W.W. and Chamness, A.F. (1982) Attempts to alter $^{45}\text{Ca}^{2+}$ binding to brain tissue with pulse-modulated microwave energy. *Bioelectromagnetics* **3**, 475-8.
101. Meyer, R., Hambach, U., Achenbach, F. and Linz, K. (1998) The influence of amplitude-modulated radiofrequency fields on the calcium current into human neuroblastoma cells. *20th BEMS Annual Meeting*, St. Petersburg Beach, FL, USA, 38-39.
102. Mitchell, C.L., McRee, D.I., Peterson, N.J. and Tilson, H.A. (1988) Some behavioral effects of short-term exposure of rats to 2.45 GHz microwave radiation. *Bioelectromagnetics* **9**, 259-68.
103. Moolenaar, W.H., Aerts, W.J., Tertoolen, L.G.J. and Delast, S.W. (1986) The epidermal growth-factor induced calcium signal in A431 cells. *J Biol Chem* **261**, 279-285.
104. Nakamura, H., Sakamoto, T. and Wada, A. (1988) A theoretical study of the dielectric constant of protein. *Protein Eng* **2**, 177-183.
105. Neibig, U., (1996) Expositionseinrichtungen. Edition Wissenschaft der FGF e.V., **3**, 1-24, ISSN 1430-1458.
106. Neubauer, C., Phelan, A.M., Kues, H. and Lange, D.G. (1990) Microwave irradiation of rats at 2.45 GHz activates pinocytotic-like uptake of tracer by capillary endothelial cells of cerebral cortex. *Bioelectromagnetics* **11**, 261-268.
107. Obo, M., Konishi, S., Otaka, Y. and Kitamura, S. (2002) Effect of magnetic field exposure on calcium channel currents using patch clamp technique. *Bioelectromagnetics* **23**, 306-314.
108. Pakhomov, A.G., Doyle, J., Stuck, B.E. and Murphy, M.R. (2003) Effects of high power microwave pulses on synaptic transmission and long term potentiation in hippocampus. *Bioelectromagnetics* **24**, 174-181.
109. Pauly, H. and Schwan, H.P. (1966) Dielectric properties and ion mobility in erythrocytes. *Biophys J* **6**, 621-639.
110. Philippova, T.M., Novoselov, V.I. and Alekseev, S.I. (1994) Influence of microwaves on different types of receptors and the role of peroxidation of lipids on receptor-protein shedding. *Bioelectromagnetics* **15**, 183-192.
111. Pickard, W.F. and Rosenbaum, F.J. (1978) Biological Effects of Microwaves at Membrane Level - 2 Possible Athermal Electrophysiological Mechanisms and a Proposed Experimental Test. *Math Biosci* **39**, 235-253.
112. Pilla, A.A., Nasser, R.P. and Kaufman, J.J. (1994) Gap junction impedance, tissue dielectrics and thermal noise limits for electromagnetic field bioeffects. *Bioelectrochem Bioenerg* **35**, 63-69.

113. Pitera, J.W., Falta, M. and van Gunsteren, W.F. (2001) Dielectric properties of proteins from simulation: the effects of solvent, ligands, pH, and temperature. *Biophys J* **80**, 2546-2555.
114. Pohl, H.A. (1983) Natural Oscillating Fields of Cells. In: Fröhlich, H. and Kremer, F. (eds.) *Coherent Excitation in Biological Systems*. Springer Verlag, Berlin 199-210.
115. Postow, E. (1996) Handbook of biological Effects of Electromagnetic Fields. In: Polk, C. and Postow, E. (eds.) *Handbook of biological Effects of Electromagnetic Fields*, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, USA.
116. Preece, A.W., Iwi G. and Davies-Smith A. (1999) Effect of a 915-MHz simulated mobile phone signal on cognitive function in man. *Int J Radiat Biol* **75**, 447-456.
117. Röschke, J. and Mann, K. (1997) No short-term effects of digital mobile radio telephone on the awake human electroencephalogram. *Bioelectromagnetics* **18**, 172-176.
118. Sagdeev, R. Z., Molin, Y. N., Salikhov, K. M., Leshina, T. V., Kamha, M. A. and Shein, S. M. (1973) Effects of magnetic field on chemical reactions. *Organ Mag Reson* **5**, 603-605.
119. Salford, L.G., Brun, A., Stuesson, K., Eberhardt, J.L. and Persson, B.R.R. (1994) Permeability of the blood-brain barrier induced by 915 MHz electromagnetic radiation, continuous wave and modulated at 8, 16, 50, and 200 Hz. *Microsc Res Tech* **27**, 535-542.
120. Salford, L.G., Brun, A.E., Eberhardt, J.L., Malmgren, L. and Persson, B.R. (2003) Nerve cell damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Environ Health Perspect* **111**, 881-883.
121. Schäfer, H. and Schwan, H.P. (1943) Zur Frage der selektiven Erhitzung kleiner Teilchen im Ultrakurzwellen-Kondensatorfeld. *Annalen der Physik* **43**, 99-135.
122. Seaman, R.L. and Wachtel, H. (1978) Slow and rapid responses to CW and pulsed microwave radiation by individual Aplysia pacemakers. *J Microw Power* **13**, 77-86.
123. Shelton, W.W. Jr and Merritt, J.H. (1981) In vitro study of microwave effects on calcium efflux in rat brain tissue. *Bioelectromagnetics* **2**, 161-167.
124. Sheppard, A.R., Bawin, S.M. and Adey, W.R. (1979) Models of lang-range order in cerebral macromolecules: Effect of sub-ELF and of modulated VHF and UHF fields. *Radio Sci* **14**, 141-145.
125. Silny, J. (2001) Auswirkung hochfrequenter Felder auf den Menschen. *Literaturstudie im Auftrag der Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg*, http://www.lfu.baden-wuerttemberg.de/lfu/abt3/e-smog/literaturstudie_silny.pdf
126. Simeonova, M., Wachner, D. and Gimsa J. (2002) Cellular absorption of electric field energy: influence of molecular properties of the cytoplasm. *Bioelectrochem* **56**, 215-218.
127. Simonson, T. and Perahia, D. (1995) Internal and interfacial dielectric properties of cytochrom c from molecular dynamics in aqueous solutions. *Proc Natl Acad Sci USA* **92**, 1082-1086.
128. Simonson, T., Perahia, D. and Brunger, A.T. (1991) Microscopic theory of the dielectric properties of proteins. *Biophys J* **59**, 670-690.
129. Smith, P.E., Brunne, R.M., Mark, A.E. and van Gunsteren, W.F. (1993) Dielectric properties of trypsin inhibitor and lysozyme calculated from molecular dynamics simulations. *J Phys Chem* **97**, 2009-2014.
130. Streckert, J. (2003) Anforderungen an die technische Einrichtungen zur Untersuchung der Wirkung hochfrequenter elektromagnetischer Felder auf biologische Systeme. Edition Wissenschaft der FGF e.V., **18**, 1-20, ISSN 1430-1458.
131. Takashima, S. and Asami, K. (1993) Calculation and measurement of the dipole moment of small proteins: use of protein data base. *Biopolymers* **33**, 59-68.
132. Tattersall, J.E.H., Scott, I.R., Wood, S.J., Nettell, J.J., Bevir, M.K., Wang, Z., Somasiri, N.P. and Chen, X.D. (2001) Effects of low intensity radiofrequency electromagnetic fields on electrical activity in rat

- hippocampal slices. *Brain Res* **904**, 43-53.
133. Tieleman, D.P., Marrink, S.J. and Berendsen, H.J.C. (1997) A computer perspective of membranes: molecular dynamics studies of lipid bilayer systems. *Biochim Biophys Acta* **1331**, 235-270.
 134. Tsong, T.Y. (1990) Electrical modulation of membrane proteins: enforced conformational oscillations and biological energy and signal transduction. *Ann Rev Biophys Biophys Chem* **19**, 83-106.
 135. Tsurita, G., Nagawa, H., Ueno, S., Watanabe, S. and Taki, M. (2000) Biological and morphological effects on the brain after exposure of rats to a 1439 MHz TDMA field. *Bioelectromagnetics* **21**, 364-371.
 136. Turin, L. (1996) A spectroscopic mechanism for primary olfactory reception. *Chem. Senses* **21**, 773-791.
 137. Wachtel, H., Seaman, R. and Joines, W. (1975) Effects of low-intensity microwaves on isolated neurons. *Ann NY Acad Sci* **247**, 46-62.
 138. Walleczek, J. (1995) Immune cell interactions with extremely low frequency magnetic fields: experimental verification and free radical mechanisms. In: Frey, A. H. (ed.), *On the nature of electromagnetic field interactions with biological systems*. New York, Springer-Verlag.
 139. Walleczek, J. (1995) Magnetokinetic effects on radical pairs: A paradigm for magnetic field interactions with biological systems at lower than thermal energy. *Adv Chem Series* **250**, 395-420.
 140. Wang, Z., Dorp, R. v., Weidema, A.F. and Ypey, D.L. (1991) No evidence for effects of mild microwave irradiation on electrophysiological and morphological properties of cultured embryonic rat dorsal root ganglion cells. *Eur J Morphol* **29**, 198-206.
 141. Ward, T.R. and Ali, J.S. (1985) Blood-brain barrier permeation in the rat during exposure to low-power 1.7-GHz microwave radiation. *Bioelectromagnetics* **6**, 131-143.
 142. Weaver, J. C., Vaughan, T. E., Adair, R. K. and Astumian, R. D. (1998) Theoretical limits on the threshold for the response of long cells to weak extremely low frequency electric fields due to ionic and molecular flux rectification. *Biophys J* **75**, 2251-2254.
 143. Yang, L., Weerasinghe, S., Smith, P.E. and Pettitt, B.M. (1995) Dielectric response of triplex DNA in ionic solution from simulations. *Biophys J* **69**, 1519-1527.

Anlage 1

Existierende Literaturstudien (Metastudien)

Autor / Herausgeber	Jahr	Titel	Quelle / URL
Schweizer Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft (BUWAL)	2003	Literaturstudie des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Basel: Hochfrequente Strahlung und Gesundheit	http://www.umwelt-schweiz.ch/buwal/de/fachgebiete/fg_nis/news/2003-04-14-00385/index.html
K.A. Hossman, D.M. Hermann	2003	Effects of electromagnetic radiation of mobile phones on the central nervous system	Bioelectromagnetics (2003) 24:49-62
Niederländisches Gesundheitsministerium	2000-2003	Berichte des Niederländischen Gesundheitsministeriums	http://www.gr.nl/OVERIG/EXECUTIVE/SUMMARIES/EXE200201.HTM
Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB)	2003	Gesundheitliche und ökologische Aspekte bei mobiler Telekommunikation und Sendeanlagen	www.tab.fzk.de
IEE	2002	Zweijahresbericht der „Institution of Electrical Engineers“ (IEE) zu biologischen Effekten von schwachen elektromagnetischen Feldern	http://www.iee.org/Policy/Areas/BioEffects/POSTAT02final.pdf
J.D. Boice, J.K. McLaughlin	2002	Review für die Schwedische Strahlenschutzbehörde: Epidemiologische Studien zum Krebsrisiko durch Mobiltelefone	http://www.ssi.se/ssi_rapporter/pdf/ssi_rapp_2002_16.pdf
J.M. Elwood	2002	Epidemiologische Studien zu elektromagnetischen Feldern und Krebs für International Committee on Electromagnetic Safety des Institute of Electric and Electronic Engineers (IEEE)	http://groupen.ieee.org/groups/scs28/sc4/020529%20SC4%20IEEE%20Elwood%20cancer%20review.pdf
D.L. Hamblin, A.W. Wood	2002	Review of EEG & Sleep studies using mobile phone RF exposure	International J Radiation Biol. (2002) 78:659-669; 22nd BEMS Annual Meeting, St. Paul (MN) USA
J. Silny	2002	Effekte und gesundheitsrelevante Wirkungen hochfrequenter elektromagnetischer Felder des Mobilfunks und anderer neuer Kommunikationssysteme (ein Gutachten im Auftrag des VDE)	http://www.vde.de/img/aktuelles/studie_mobilfunk.pdf
EU-Ausschuss für Toxikologie und Umweltmedizin	2001-2002	Gutachten der Europäischen Kommission: Die möglichen Auswirkungen von elektromagnetischen Feldern, Radiofrequenzfeldern und Mikrowellenstrahlung	http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sct/out128_en.pdf

<p>Toxikologie und Umwelt" (CSTEE)</p> <p>T-Mobil</p>	<p>2000-2002</p>	<p>auf die menschliche Gesundheit</p> <p>Mobilfunk und Gesundheit – Bewertung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes unter dem Gesichtspunkt des vorsorgenden Gesundheitsschutzes – Gutachten im Auftrag der <i>T-Mobil</i> (von Prof. Silny, Prof. Glaser, Ecolog-Institut, Öko-Institut), Moderation durch <i>Programmgruppe Mensch Umwelt Technik (MUT)</i> des Forschungszentrums Jülich</p>	<p>http://www.emf-risiko.de/projekte/pro_emf/pdf/silny.pdf, http://www.emf-risiko.de/projekte/pro_emf/pdf/glaser.pdf, http://www.emf-risiko.de/projekte/pro_emf/pdf/ecolog.pdf, http://www.emf-risiko.de/projekte/pro_emf/pdf/oeko_inst.pdf, http://www.emf-risiko.de/pdf/risikodialog%20-%20enbericht.pdf, http://www.emf-risiko.de/pdf/risikodialog%20-%20anhang.pdf</p>
<p>Strahlenschutzkommission</p>	<p>2001</p>	<p>Report der Strahlenschutzkommission</p>	<p>http://www.ssk.de/2001/ssk0102e.pdf</p>
<p>Französisches Arbeits- und Sozialministerium</p>	<p>2001</p>	<p>Report des Französischen Arbeits- und Sozialministeriums</p>	<p>http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/telephon_mobil/resum_uk.htm</p>
<p>K. Hecht</p>	<p>2001</p>	<p>Recherche russischer Studienergebnisse 1960-1996: Auswirkungen von elektromagnetischen Feldern im Auftrag des <i>Bundesinstitutes für Telekommunikation</i></p>	<p>http://www.raif-woelfle.de/elektrosmog/extern/hecht2.pdf</p>
<p>H. Hutter, H. Moshhammer, P. Wallner, M. Kundi</p>	<p>2001</p>	<p>Zur Frage gesundheitlich relevanter Wirkungen von hochfrequenten elektromagnetischen Feldern des Mobilfunks (<i>Institut für Umwelthygiene an der Universität Wien</i>, in "Umweltmedizin in Forschung und Praxis" Nr. 6/2001)</p>	<p>http://www.afogeg.bayern.de/akademie/berichte/ufp.pdf</p>
<p>G. Hyland</p>	<p>2001</p>	<p>The physiological and environmental effects of non-ionizing electromagnetic radiation für <i>Scientific and Technological Options Assessment Unit (STOA) des Europäischen Parlaments</i></p>	<p>http://www.europarl.eu.int/stoa/publi/pdf/summaries/00-07-03sum_de.pdf</p>
<p>J. Moulder</p>	<p>2001</p>	<p>Englischsprachige Übersicht von Dr. J. Moulder</p>	<p>http://www.mcw.edu/gcrc/cop/cell-phone-health-FAQ/toc.html</p>
<p>J. Silny</p>	<p>2001</p>	<p>Auswirkungen hochfrequenter Felder auf den Menschen für <i>Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg</i></p>	
<p>unabhängige Expertengruppe (Independent Expert Group on Mobile Phones) im Auftrag der britischen Regierung</p>	<p>2000</p>	<p>Stewart-Report: Mobile Phones and Health durch <i>Independent Expert Group on Mobile Phones</i></p>	<p>http://www.iegmp.org.uk/report/summary.htm</p>
<p>E. Litvak,</p>	<p>2000</p>	<p>Human Exposure to Electromagnetic Fields in the Franconian Basin 20047-</p>	

K.R. Foster, M.H. Repacholi		10MHz for <i>World Health Organization, Geneva</i>	
T. Tillmann, J. Buschmann	2000	Literaturstudie und Schlussfolgerungen zu möglichen Langzeitwirkungen durch hochfrequente elektromagnetische Felder insbesondere des Mobilfunks für <i>Forschungsgemeinschaft Funk e.V.</i>	http://www.fgf.de/fup/publikat/newsletter/Lett0400.pdf
Royal Society of Canada	1999	Report für die Royal Society of Canada for Health	http://www.rsc.ca/english/RFreport.pdf
N. Cherry	1999	Criticism of the proposal to adopt the ICNIRP guidelines for cellsites in New Zealand	http://www.land-sbg.gv.at/celltower/german/ICNIRP-Kritik1.pdf , http://www.land-sbg.gv.at/celltower/german/ICNIRP-Kritik2.pdf
L. Haberland	1999	Literature Review: Hypotheses on Cellular, Non-Thermal Effects of Electromagnetic Fields (EMF up to 12 GHz)	Verlag für Wissenschaft und Forschung, Berlin 1999, ISBN 3-89700-205-1
ICNIRP	1998	Die ICNIRP-Richtlinien von 1998	http://www.ralf-woelfle.de/elektrosmog/sub1/icnirp.htm-members
F. Gollnick, R. Meyer, M. Lerchl	1997	MW exposure and biological endpoints	Edition Wissenschaft No. 13, Forschungsgemeinschaft Funk e.V., 1997, ISSN 1430-1458
D.M. Hermann, K.A. Hossman	1997	Neurological effects of microwave exposure related to mobile communication	J Neurol Sci (1997) 152: 1-14
P.M. Wiedemann, A. Bobis- Seidenschwanz	1994	MW exposure and risk perception (literature review & hypothesis)	Programmgruppe Mensch, Umwelt, Technik, Forschungszentrum Juelich GmbH, in: <i>Arbeiten zur Risiko-Kommunikation</i> Heft 39, Juli 1993; Technologie-Kolloquium "Produktfolgenabschätzung Hochfrequenzsysteme - Biologische Wirkungen" (1993), Stuttgart; Programmgruppe Mensch, Umwelt, Technik, Forschungszentrum Juelich GmbH, September 1994

Anlage 2

In vitro-Arbeiten an Nervenzellen

Autor*	Jahr	Spezies	Exposition	Frequenz	SAR [W/kg]	Parameter	Effekt
Pakhomov et al.	2003	Ratte, Hirschnitte	Wellenleiter	9300 MHz PW mit 0.5-10Hz	500 MW/kg → Erwärmung 0.5-6°C	Feldpotentiale	Reversible Abnahme der Amplitude → thermische Wirkung, kann auch durch CW induziert werden
Mausset et al.	2001	Ratte	Schleifenförmige Antenne um Kopf	900 MHz CW und PW	32 bzw. 4	Immunohistochemischer Nachweis von GABA	Verminderung des zellulären GABA-Gehalts
Tattersall et al.	2001	Ratte, Hirschnitte	Wellenleiter, E- Vektor normal zu Badoberfläche	700 MHz CW	0.0016-0.0044	Evozierte und spontane Potentiale in Hippocampus- Schnitten	Veränderte Aktivität (sowohl + als auch -), Calciumkanäle beteiligt
Gollnick et al.	1999	Hamster, Pinealocyten	Rechteckiger Wellenleiter	900 MHz 1800 MHz	2	Ca-Konzentration	Kein Effekt
Wojtyasiak et al.	1999	Ratte, Astrocyten	Wellenleiter	1800 MHz	k.A.	Ca-Permeabilität, Membranpotential, K-Kanal	Ca-Permeabilität und Membranpotential ,dosisabhängig verändert, K-Kanal Expression und Leitfähigkeit unverändert
Scott et al.	1999	Ratte, Primärkultur Cortex	k.A.	700 MHz	k.A.	Ca-Efflux	Kein Effekt
Meyer et al.	1998- 1999	Künstliche Lipidbilayer +/- Kanalproteine	k.A.	900 MHz	k.A.	Membranleitfähigkeit	Transienter Strom in Membran induziert, abhängig von Orientierung des Feldes zur Membran
Meyer et al.	1996- 1999	Humane Neuroblastoma	Rechteckiger Wellenleiter oder TEM-Zelle	900 MHz AM 16Hz 1800MHz 380 MHz	0.08-0.88	Ca-Efflux Membranparameter	Keine Veränderungen
Philipova et al.	1988- 1995	Membran- fragmente	k.A.	900 MHz AM 5300-7300 MHz CW und PW	0.5-18	Membranbiochemie, Bindung von Campher	Bindung verringert, Membranleitfähigkeit erhöht
Dutta et al.	1984- 1992	Humane Neuroblastoma	k.A.	915 MHz CW und AM 16Hz 147 MHz	0.01-5	Acetylcholinesterase (AChE)	Erhöhte Calciumfreisetzung, AChE verändert, SAR-Fenster

* siehe Literaturverzeichnis der Literaturstudie

AM: amplitude modulation

CW: continuous wave

PW: pulsed wave