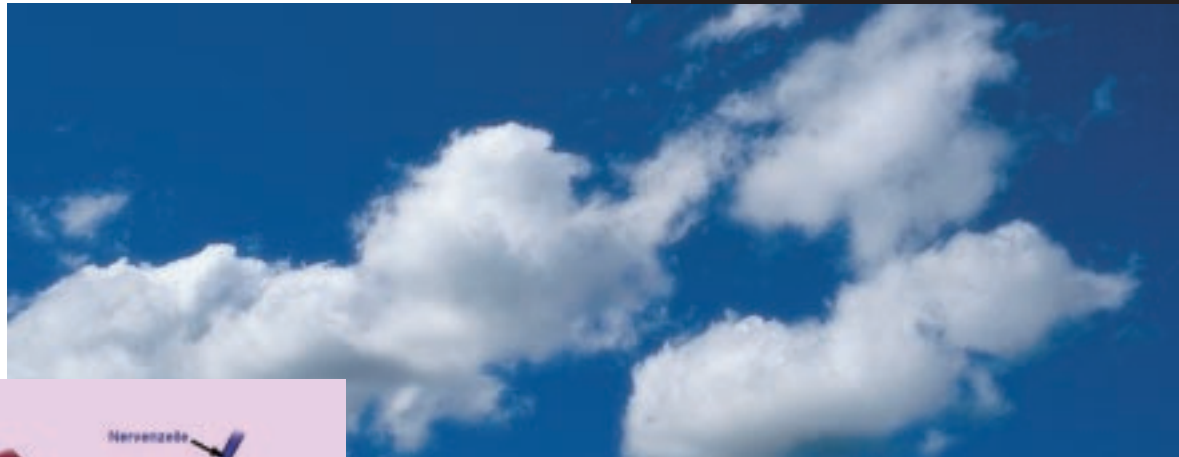


Edition Wissenschaft

Forschungsgemeinschaft Funk e. V. · G 14515 · Ausgabe Nr. 15 · April 2002



Priv.-Doz. Dr. med. Florian Stögbauer
**Beeinflussung der Funktion
der Blut-Hirn-Schranke durch
elektromagnetische Felder**

Edition
Wissenschaft



Forschungsgemeinschaft Funk

Liebe Leserinnen und Leser,

nach zirka vierjähriger Pause nimmt die Forschungsgemeinschaft Funk (FGF) wieder ihre Publikationen in der Reihe EDITION WISSENSCHAFT auf. Die im November 1995 gestaltete Reihe sollte in informativer Form die durch die FGF veranlassten Forschungsergebnisse publizieren. So sind bis in das Jahr 1998 vierzehn Ausgaben über Forschungsprojekte der FGF vorgelegt worden.

Da es sich bei der EDITION WISSENSCHAFT um keine sogenannte „peer-reviewed“ (peer-reviewed d.h. von Experten einem wissenschaftlichen Revisionsverfahren unterworfenen) Zeitschrift handelt, wurde seitens der FGF in der Zwischenzeit verstärkt Wert auf die Publikationen der Forschungsergebnisse in peer-reviewed Zeitschriften gelegt.

Dies mindert keineswegs den wissenschaftlichen Wert der bisherigen und zukünftigen Veröffentlichungen in der Reihe EDITION WISSENSCHAFT. Tatsache aber ist, dass die Fachöffentlichkeit vorrangig als „peer-reviewed“ bekannte Zeitschriften und Journale als Forum für Publikationen

und damit für die wissenschaftliche Debatte wahrnimmt. Es ist daher im Sinne der Forschungsprojekte der FGF dringend erforderlich, dass die Autoren sich durch Beiträge in den begutachteten Zeitschriften der wissenschaftlichen Kritik und eingehender öffentlicher Diskussion ihrer Forschungsergebnisse stellen.

Dennoch finden wir, dass die Art und Weise der Darstellung in der EDITION WISSENSCHAFT ihren Stellenwert hat und werden deshalb für die Veröffentlichungen von „Übersichtsstudien“ die Reihe EDITION WISSENSCHAFT neu beleben.

Für die Bearbeitung von Themenfeldern ist es häufig notwendig, bevor man zu einzelnen Forschungsobjekten und -projekten kommt, eine Gesamtübersicht über das Themengebiet zu erarbeiten. Aus diesem Grund lässt sich die Forschungsgemeinschaft Funk – neben ihrer zentralen Funktion der Vergabe von speziellen Forschungsprojekten mit einer eingegrenzten Arbeitshypothese - von führenden Fachleuten Übersichtsstudien über interessante Forschungsfelder anfertigen. Eine davon wird nun in Form dieser EDITION WISSENSCHAFT vorgelegt.

Gegenstand dieser Studie ist die Beeinflussung der Funktion der Blut-Hirn-Schranke durch elektromagnetische Felder (EMF). In seiner Einführung in das Thema beschreibt der Autor, Herr Priv.-Doz. Dr. Florian Stögbauer die Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses EMF als maßgebliche Struktur für die Aufrechterhaltung der Homöostase (Gleichgewichtszustand) des neuralen Parenchyms (Nerven-Grundgewebe). Die Blut-Hirn-Schranke bildet die Barriere für den Übergang bestimmter Stoffe, z.B. Gifte aus den Blutgefäßen in das Gehirngewebe.

Ein umfangreiches Literaturverzeichnis rundet den Artikel ab. Wir glauben, dass sich der interessierte Leser mittels dieser Einführung einen gut fundierten Überblick über den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft zum Thema „Blut-Hirn-Schranke“ verschaffen kann.

Mit freundlichen Grüßen

Gerd Friedrich

Priv.-Doz. Dr. med. Florian Stögbauer
Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Neurologie
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Beeinflussung der Funktion der Blut-Hirn-Schranke durch elektromagnetische Felder

1. Einleitung

In den zurückliegenden Jahren hat der weltweite Gebrauch mobiler Kommunikationssysteme einen exponentiellen Verlauf genommen. Aus diesem Grunde werden in der Bevölkerung zunehmend Bedenken gegenüber den Effekten von Exposition mit elektromagnetischen Feldern (EMF) auf den menschlichen Organismus und besonders auf die Funktionen des Gehirns geäußert. Infolge der unmittelbaren Nähe des mobilen Telefongerätes selbst zum Kopf ist das Gehirn im Vergleich zum Rest des Körpers relativ höheren spezifischen Absorptionsraten (SAR) ausgesetzt (1). Eine der wichtigen Variablen zur Abschätzung des Gesundheitsrisikos mobiler Telekommunikation ist der auf den Gesamtkörper gerechnete SAR-Grenzwert, oberhalb dessen eine nennenswerte Erhöhung der zentralen Körpertemperatur beginnen würde. Auf der Basis dieser thermoregulatorischen Grenzwerte und eines zusätzlichen Sicherheitsintervalls ist eine auf den Ganzkörper berechnete SAR von 0,4 W/kg allgemein akzeptiert (2). Da der Grenzwert für thermische Effekte im

menschlichen Körper oberhalb der SAR-Werte liegt, die in typischer Weise von mobilen Telefonen erreicht werden, scheinen direkte thermische Effekte der mobilen Kommunikation sehr unwahrscheinlich.

Zur Zeit liegen keine abgesicherten epidemiologischen Studien vor, die eine Assoziation von EMF-Expositionen mit der Inzidenz von malignen Tumoren belegen. Dies betrifft verschiedene Tumorentitäten wie maligne gliale Hirntumoren und Leukämien (3-5). Eine Exposition mit EMF kann jedoch neben einem potentiellen kanzerogenen Effekt auch zu molekularen und biophysikalischen Alterationen des Zentralen Nervensystems (ZNS) und/oder einzelner zellulärer Systeme führen (6). Eine Vielzahl von Untersuchungen der letzten Jahre hat sich mit solchen potentiellen Effekten auf unterschiedliche zelluläre Systeme des ZNS beschäftigt. Diese Studien sind an unterschiedlichen experimentellen Modellen durchgeführt worden. In vivo-Versuche in Versuchstieren wurden vorgenommen, um neurophysiologische Effekte (evozierte Potentiale, EEG) (7, 8),

metabolische und genetische Effekte (9, 10) oder Auswirkungen auf unterschiedliche Neurotransmittersysteme nachzuweisen (11). In Kulturen von unterschiedlichen zellulären Komponenten des ZNS wurden Untersuchungen zur potentiellen Veränderung des Membranpotentials der Einzelzellen (12) oder der Ausschüttung verschiedener als Signaltransmitter dienender Ionen durchgeführt (13).

Wegen der unmittelbaren Nähe zur Expositionsquelle konzentrierte sich schon früh das Interesse der experimentellen Untersuchungen auf die Blut-Hirn-Schranke (BHS, engl.: Blood Brain Barrier, BBB).

2. Die Blut-Hirn-Schranke (BHS)

Die BHS ist die maßgebliche Struktur für die Aufrechterhaltung der Homöostase des neuralen Parenchyms (14). Sie ist somit essentiell für die normale Funktion des ZNS. Die BHS schützt das Neuropil gegen neurotoxische Komponenten, gegen die beträchtlichen Variationen in der

Zusammensetzung des Blutes und dient der Aufrechterhaltung von Konzentrationsgradienten zwischen Blut und ZNS. Die Barriere besteht auf der einen Seite aus der endothelialen BHS sowie auf der anderen Seite der Schranke zwischen Blut und Zerebrospinalflüssigkeit. In der Hauptsache wird die Barrierefunktion der BHS durch hochkomplexe und hochverdichtete interzelluläre Adhäsionsstrukturen zwischen den spezialisierten Hirnkapillarendothelien, den sog. *tight junctions*, gewährleistet (15). Der kontrollierte und gerichtete Transport von Ionen und Molekülen, der zur Aufrechterhaltung von Konzentrationsgradienten zwischen Blut und ZNS vonnöten ist, wird durch spezifische in den Endothelien exprimierte Transportsysteme sichergestellt. Die zentrale pathophysiologische Bedeutung der BHS als Grundlage für die Funktion des ZNS zeigt sich im Verlauf von neurologischen Erkrankungen, die mit einer Funktionsminderung oder einem Funktionsverlust der BHS

einhergehen. Zu diesen zählen äußerst schwerwiegende Erkrankungen wie die Meningitis, der intrazerebrale Abszeß, Hirntumoren und ischämische Hirninfarkte.

Anatomisch ist die BHS von Vertebraten in den spezialisierten Endothelzellen der Hirnkapillaren lokalisiert. Diese Kapillaren bestehen aus sich überlappenden Endothelzellen, die zur Hirnseite hin multiple Kontakte mit Ausläufern von Astrozyten formen (Abb. 1).

Die Endothelzellen der Hirnkapillaren unterscheiden sich in doppelter Hinsicht von denen anderer Organe. Diese Unterschiede sind Grundlage für die Fähigkeit der BHS, den Durchtritt vieler Moleküle durch die Schranke zu verhindern.

(I) Im Gegensatz zu peripheren Endothelzellen, die entweder gefenstert sind oder *tight junctions* mit niedrigem Widerstand aufweisen ($0,5 \Omega/\text{cm}^2$), sind Hirnendothelzellen durch *tight junctions* mit einem

extrem hohen Widerstand verbunden ($1000 \Omega/\text{cm}^2$). Diese spezialisierten *tight junctions* formen eine effektive Barriere selbst für einzelne Ionen.

(II) Periphere Endothelzellen erlauben eine Vielzahl von transzellulären Bewegungen einzelner Moleküle. Im Gegensatz dazu lassen sich solche Transportvorgänge in Hirnendothelzellen nicht feststellen. Es fehlen Flüssigkeitsphase-Endozytose sowie der rezeptorvermittelte Endozytose, wie sie sich in peripheren Endothelzellen findet. Der Transport von Molekülen über die BHS wird in der Regel über aktive Transportsysteme, die für die unterschiedlichen molekularen Komponenten des Blutes eingerichtet sind, reguliert.

Auf morphologischer und molekularer Ebene beruht die enorme Dichtigkeit der BHS einerseits auf den o. g. spezifischen Molekültransportsystemen, die eine freie Diffusion nicht erlauben, sowie auf der Expression von *tight junctions*, die die einzelnen Endothelzellen der Hirnkapillaren besonders effizient und dicht miteinander verbinden. Diese *tight junctions* können morphologisch mittels Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie und in ultradünnen Gefrierschnitten dargestellt werden (16). Physiologisch wird ihre Funktion mittels der Messung der parazellulären Permeabilität und des Transendothelwiderstandes gemessen. Die molekulare Struktur der *tight junctions* ist in allen Barriersystemen prinzipiell ähnlich, es bestehen jedoch signifikante Unterschiede zwischen epithelialen und endothelialen *tight junctions* auf der einen Seite und zwischen solchen der peripheren Endothelien und der Hirnkapillaren-

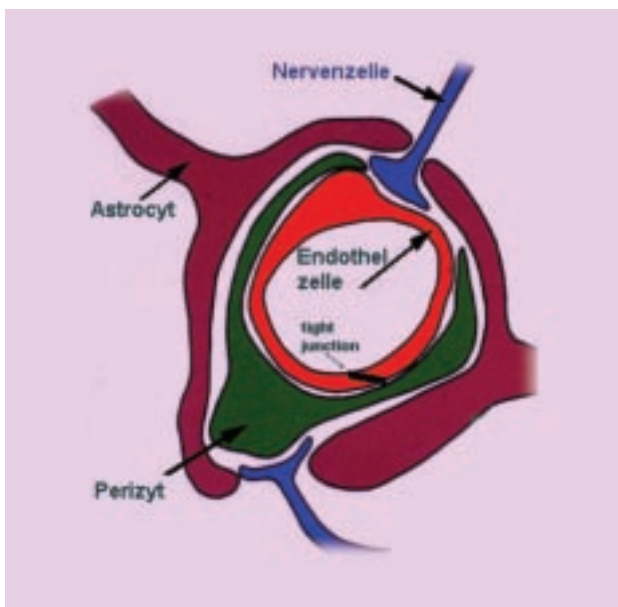


Abb. 1: Schema des zellulären Aufbaus der BHS. Essentiell sind Endothelzellen, die durch *tight junctions* miteinander verbunden sind und der Gefäßseite der BHS zugewandt sind. Astrozyten sind an der Hirnseite lokalisiert und bilden Kontakte mit den Endothelien aus.

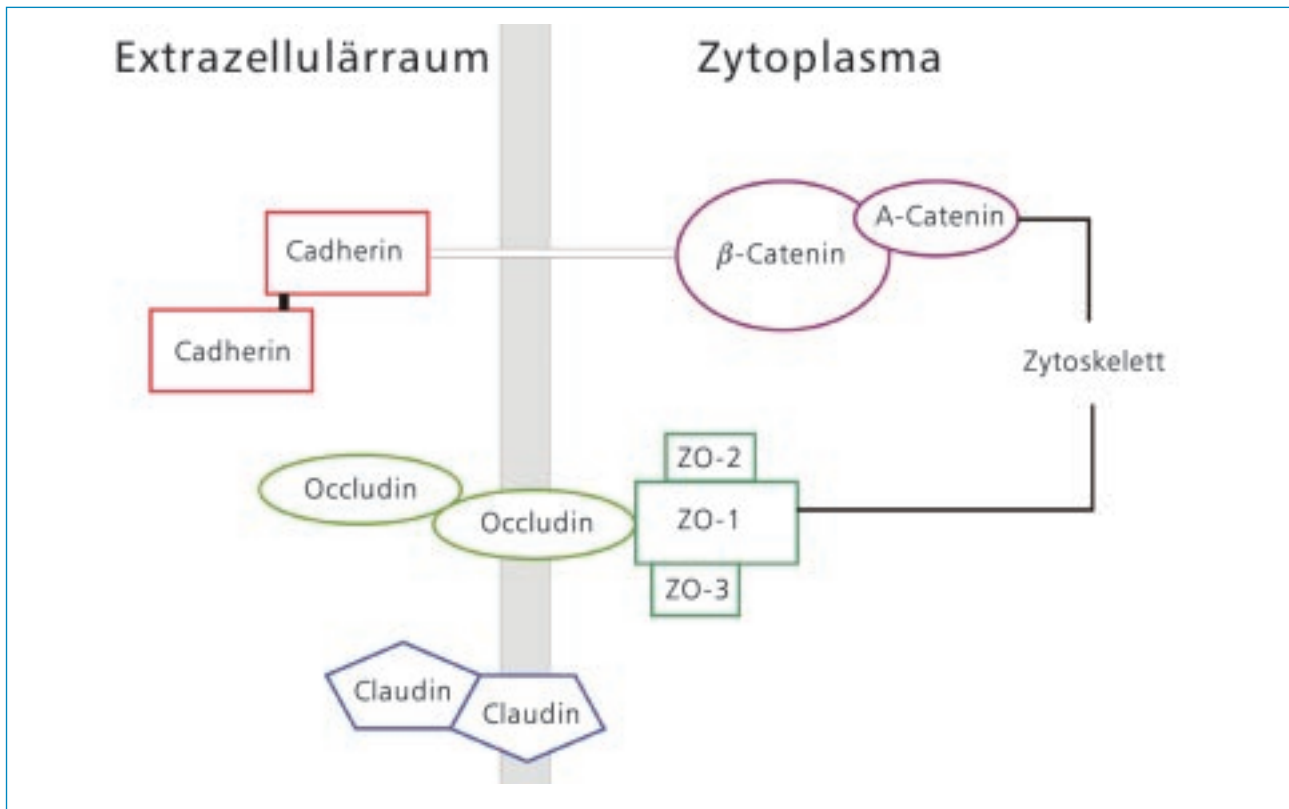


Abb. 2: Proteinstrukturen der tight junctions

dothelien der BHS auf der anderen Seite. Es finden sich eindeutige Evidenzen, daß *tight junctions* aus verschiedenen Substrukturen gebildet werden, von denen eine lipidartigen Charakters ist und die andere aus Proteinen besteht. Ein integratives Modell zum Aufbau der *tight junctions* liegt abschließend nicht vor. Bis heute konnte eine Reihe von Proteinen identifiziert werden, die mit *tight junctions* assoziiert sind. Zu diesen gehören die Transmembranproteine Occludin und Claudin (Abb. 2).

Diese Transmembranproteine überlappen den Interzellulärraum zwischen zwei Endothelzellen und nehmen so teil an der Formation von dichten *tight junctions*. Intrazellulär sind sie assoziiert mit den *zona*

occludens Proteinen ZO-1 bis ZO-3, die wiederum direkten Anschluß an die Zytoskelettproteine finden und somit der Verankerung der Transmembranproteine dienen. Das Maß der Expression dieser Transmembranproteine sowie der zytoplasmatischen Proteine und der Zustand ihrer Aggregation an der Plasmamembran stehen in direkter Verbindung mit der Dichtigkeit der *tight junctions*. Neben diesen eigentlichen *tight junction*-Proteinen wurden Adhärenzproteine identifiziert, die ebenfalls zum dichten Verbund der Endothelzellen beitragen. Diese bestehen in der Hauptsache aus den indirekt in der Membran verankerten Cadherinen, die über intrazelluläre Assoziation ebenfalls Anschluß an das Zytoskelett gewinnen (Abb. 2).

3. Methoden zur Untersuchung der BHS in vivo und in vitro

In den klassischen Untersuchungen zur Funktion der BHS greift man auf in vivo Experimente zurück. Alle diese Experimente beruhen auf dem direkten oder indirekten Nachweis von physiologisch nicht-BHS-gängigen Molekülen im Hirn der Versuchstiere. Eine der üblichen Methoden weist mit immunzytochemischen Methoden die Durchgängigkeit der BHS für normale Bestandteile des Blutes wie z. B. Albumin oder Fibrinogen nach. Darüberhinaus werden zum Nachweis der Durchgängigkeit Farbstoffe benutzt, die an Albumin binden, wie z. B. Evans Blue oder Enzyme, die

Methoden

dann auf Gehirnschnitten mit einer einfachen Färbereaktion detektiert werden können, wie z. B. Horseradish-Peroxidase (HRP).

Darüberhinaus werden Farbstoffe verwendet, die über den spezifischen Ferritintransporter der BHS transportiert und dann direkt auf Hirnschnitten festzustellen sind. Auch werden radioaktiv markierte Moleküle wie z. B. ^{14}C -Saccharose oder ^{14}C -Inulin eingesetzt. Beide Substanzen sind nur in äußerst geringem Ausmaß BHS-gängig und können auf Hirnschnitten durch einfache Autoradiographie identifiziert werden.

Alle der o. g. Verfahren zur in vivo Untersuchung der BHS erfordern die Tötung des Tieres nach dem Experiment, um auf konsekutiven Hirnschnitten mit den unterschiedlichen Färbemethoden quantitativ

Indexsubstanzen nachzuweisen. Hierin liegt eine der prinzipiellen Grenzen der Methoden, da auf diesem Wege keine Möglichkeit besteht, dynamische Untersuchungen durchzuführen. Aus diesem Grunde hat man in den letzten Jahren Verfahren entwickelt, die ebenfalls am lebenden Versuchstier angewendet werden können, jedoch zur Auswertung keine histologische Aufarbeitung erfordern. Als Technik wird die Mikrodialyse eingesetzt, da sie in der Lage ist, quantitativ und dynamisch die Funktion der BHS sowie den Stofftransport über die BHS zu untersuchen. Es wird die lokale Stoffkonzentration in der Extrazellulärflüssigkeit des Gehirns gemessen.

Alle in vivo Methoden unterliegen grundlegenden experimentellen Limitationen, die die Reproduzier-

barkeit und die Aussagefähigkeit der Einzelexperimente wesentlich reduzieren. Zum einen muß die Reproduzierbarkeit der Expositionsbedingungen gegeben sein, da bereits minimale Veränderungen im experimentellen Setup zu Veränderungen der zu erwartenden Ergebnisse führen können. So ist z. B. erhöhter Streß während der Exposition mit einer erhöhten Ausschüttung von Glucocorticoiden aus der Nebennierenrinde verbunden, was zu einer Erhöhung der Dichtigkeit der BHS führt. Die Kontrolle eventueller thermischer Effekte der EMF-Exposition ist am lebenden Versuchstier äußerst schwierig und nur in begrenztem Rahmen möglich. Diese Problematik von in vivo Experimenten hat dazu geführt, daß in den letzten 20 Jahren verschiedene Gruppen damit begonnen haben, in vitro Modelle

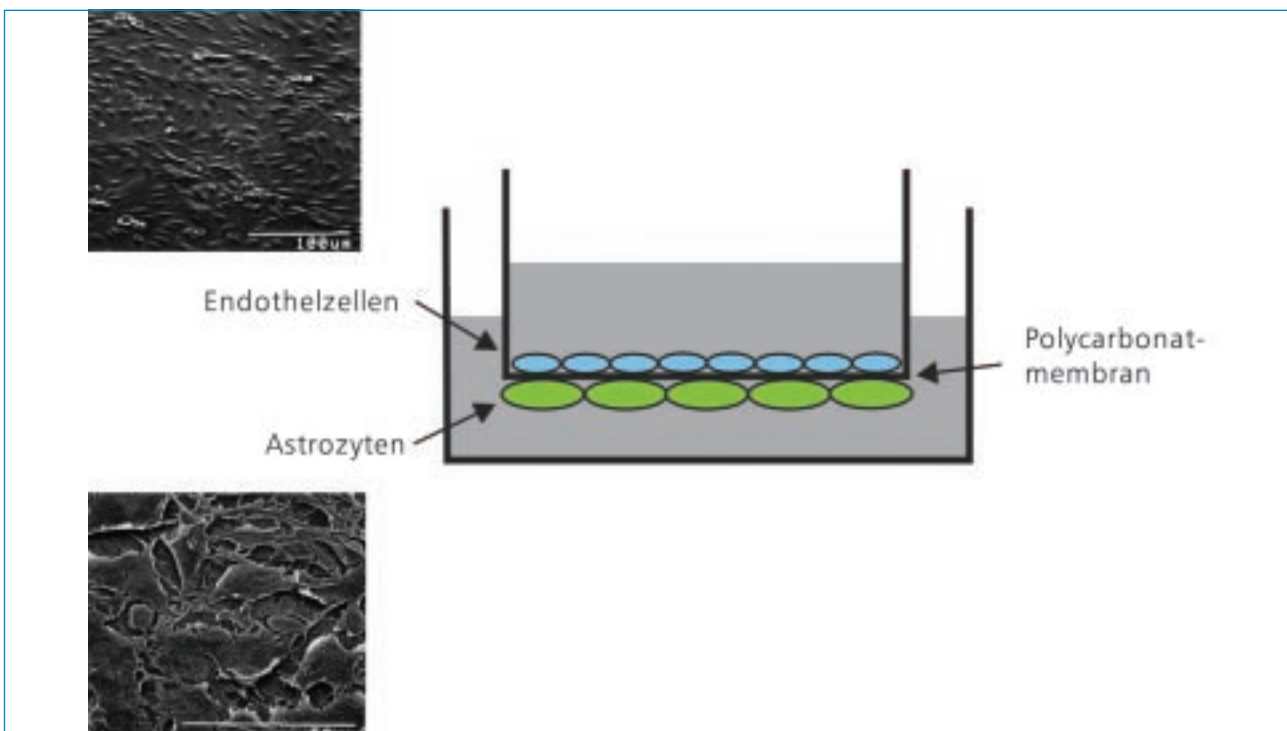


Abb. 3: Kokulturmodell der BHS. Auf den beiden Seiten einer Polycarbonatmembran werden Hirnkapillarendothelzellen und Astrozyten kultiviert. Beide Zelltypen sind primär als Monokulturen bis zum Monolayer propagiert worden. Die elektronenmikroskopischen Bilder, zeigen, daß beide Zelltypen auf der Membran als dichte Monolayer vorliegen.

der BHS zu etablieren. Mehrere dieser technisch unterschiedlichen Modelle sind mittlerweile weltweit etabliert und akzeptiert (17-20). Für in vitro Modelle spricht, dass sie unter reproduzierbaren Bedingungen exponiert werden können. Darüber hinaus können eventuelle Temperatureffekte exakt gemessen werden. Der wesentliche Vorteil liegt jedoch in der Möglichkeit, unter Zellkulturbedingungen subtile morphologische, biophysikalische und molekularbiologische Experimente durchführen zu können. Praktisch alle bis heute entwickelten in vitro BHS-Modelle basieren auf Kulturen isolierter Endothelzellen aus Hirnkapillaren. Diese Endothelzellen können in der Kultur über ihre typische Morphologie und die Expression des von-Willebrand-Faktors charakterisiert werden. Zusätzlich erfolgt eine Charakterisierung über den Nachweis von typischen BHS-Funktionen wie der Expression von *tight junctions*, eingeschränktem parazellulärem Transport und Expression der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase. Grundsätzlich lassen sich die Kultursysteme unterscheiden, in Monokulturen aus Hirnkapillarendothelzellen handelt und Kokulturen mit neonatalen Astrozyten. Es konnte gezeigt werden, daß Monolayer aus Endothelzellen eine niedrige Barriereeigenschaft aufweisen, eine Kokultur mit Astrozyten hingegen den Transendothelwiderstand signifikant erhöht vor allem dann, wenn sie in direkter Nähe zu den Endothelzellen kultiviert werden (Abb. 3) (20). Darüberhinaus sind solche Kokulturen weit mehr resistent gegenüber Substanzen, die zu einer Verringerung der Barriereeigenschaft der BHS führen wie z. B. Lipopolysaccharide. Durch die

Zugabe von Substanzen wie Cyclo-AMP oder Glucocorticoide können jedoch die Endothelzellmonokulturen ebenfalls zu einer signifikant erhöhten Dichtigkeit gelangen. Insgesamt scheinen jedoch nicht stimulierte Kokultursysteme zur Zeit am besten geeignet zu sein, funktionelle Untersuchungen der BHS durchzuführen.

4. Effekte von EMF auf die BHS in vivo

Effekte von EMF-Exposition auf die Permeabilität der BHS sind über den Nachweis der Extravasation externer Tracer oder interner Serumbestandteile untersucht worden. Eine Reihe von Autoren kommt zu dem Ergebnis, daß sowohl kontinuierliche wie gepulste EMF-Exposition die Permeabilität der BHS erhöht. Daneben sind eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt worden, die der Reproduktion einzelner Ergebnisse dienen. Diesen ist es in der Regel allerdings nicht gelungen, eine Reproduzierbarkeit zu belegen (s. Tabelle im Anhang). Nur in einzelnen Arbeiten konnte eine erhöhte Permeabilität der BHS lediglich bei sehr hohen SAR-Werten gezeigt werden, die mit einer Temperaturerhöhung einhergingen (21, 22). Daraus ist der Schluß gezogen worden, daß die vormalig gefundenen Erhöhungen der BHS-Permeabilität in der Hauptsache auf thermische Effekte zurückzuführen seien, es liegen aber auch Daten vor, die eine erhöhte Permeabilität unter weitgehend thermisch kontrollierten Bedingungen zeigen (23).

Wenige Experimente geben Hinweise auf mögliche Mechanismen, die der Erhöhung der BHS-Permeabilität zu

Grunde liegen. Von Interesse sind Arbeiten von Neubauer et al. (1990), in denen eine Permeabilitätserhöhung der BHS für Rhodamin-Ferritin gefunden wurde, die jedoch nach einer Vorbehandlung mit Colchizin nicht mehr nachzuweisen war. Diese Ergebnisse legen nahe, daß ein pinozytoseähnlicher Mechanismus verantwortlich sein könnte. Hierfür spricht auch, daß im Zytoplasma von Endothelien aus Hirnkapillaren Horseradish-Peroxidase nachgewiesen werden konnte (24). Salford et al. (1984) fanden jedoch eine Permeabilitätserhöhung für Albumin, nicht aber für Fibrinogen. Da Albumin ein wesentlich geringeres Molekulargewicht als Fibrinogen aufweist, ist dies als Argument gegen einen pinozytoseähnlichen Mechanismus zu werten, da Pinozytose unabhängig vom Molekulargewicht verläuft.

Regionale Temperaturerhöhungen innerhalb des ZNS können zu Veränderungen der Membraneigenschaften führen, u. a. der Permeabilität oder der enzymatischen Aktivität. So wird die Aktivität von Ornithin-Decarboxylase in ZNS-Kapillarzellen über einen temperatursensitiven Kalziumstrom erhöht. Interessanterweise konnte eine Aktivierung der Ornithin-Decarboxylase nach EMF-Exposition gefunden werden (25). Diese Aktivitätserhöhung führt zu einer reversiblen Permeabilitätserhöhung der BHS (26).

Darüberhinaus ist denkbar, daß der Streß, dem die Versuchstiere während der in vivo Experimente ausgesetzt sind, zu Alterationen des vegetativen Nervensystems führt. Diese Alterationen können einerseits in eine Ausschüttung von Glucocor-

ticoiden aus der Nebennierenrinde münden, was letztlich zu einer erhöhten Dichtigkeit der BHS führt. Andererseits jedoch lösen diese autonomen Veränderungen zu transiente Blutdruckerhöhungen aus. Solche hypertensiven Episoden bedingen regelhaft eine Erhöhung der Permeabilität der BHS. Im klinischen Alltag finden sich demzufolge regionale Hirnödeme infolge von hypertensiven Krisen. So gelang Fritze et al. (1997), die in einer Versuchsserie immobilisierte Tiere mit EMF exponierten, auch in den nicht exponierten Tieren umschriebene Extravasationen von Serum-Albumin nachzuweisen.

5. Effekte von EMF auf die BHS in vitro

Bis heute liegen nur wenige Arbeiten vor, die in vitro Modelle der BHS zum Studium der Effekte von EMF verwenden. Von Interesse sind die Arbeiten von Neubauer et al. (1990), in denen die Aufnahme eines Rhodamin-Ferritin Komplexes (Rh-F) durch kultivierte Endothelien aus Hirnkapillaren untersucht wurde. Bereits nach einer Expositionszeit von 15 Min. wurde eine meßbare Aufnahme des Rh-F Komplexes durch die Endothelzellen entdeckt. Quantitativ fand sich ungefähr eine Verdopplung der Aufnahme rate. Wie bereits unter 4. beschrieben, versuchte die Arbeitsgruppe, sich dem zugrunde liegenden Mechanismus des Effektes zu nähern. Postuliert wurde entweder eine Öffnung der *tight junctions* zwischen den Endothelzellen und somit ein erhöhter passiver Durchfluß des Rh-F Komplexes oder eine Pinozytose-Aktivierung, die zu einer Erleichterung des transzellulären

Transportes führen könnte. In weiterführenden Experimenten wurde der Effekt einer Zugabe von Colchizin untersucht. Colchizin ist in der Lage, durch Bindung an intrazelluläre Transportproteine die Pinozytose zumindest teilweise zu hemmen. So wurde auch nach Zugabe von Colchizin eine Verringerung der Aufnahme des Rh-F Komplexes durch die Endothelzellen beobachtet, die fast bis zur Basislinie der Experimente ohne Exposition reichte. Aus dieser Beobachtung schlossen die Autoren, daß ein pinozytose-ähnlicher Mechanismus als Angriffspunkt für die beobachtete Feldwirkung zu favorisieren ist. Wie bereits unter 4. erwähnt, sprechen jedoch Daten von Salford et al. (1984) gegen diese Annahme, da diese Autoren eine Permeabilitätszunahme für das niedrigmolekulare Albumin, jedoch nicht für das höhermolekulare Fibrinogen fanden. Sollte Pinozytose der verantwortliche molekulare Mechanismus für den Effekt sein, würden Moleküle unabhängig von ihrem Molekulargewicht transportiert, da Pinozytose molekulargewichtsunabhängig verläuft. Neubauer et al. (1990) schätzen die Möglichkeit einer Alteration der *tight junctions* als sehr unwahrscheinlich ein und verweisen auf die Arbeiten von Williams et al. (1984), in denen auf elektronenmikroskopisch ausgewählten Ultradünnschnitten der BHS nachweislich keinerlei Veränderungen der Struktur der *tight junctions* gefunden wurden. Diese Experimente sind jedoch vom technischen Gesichtspunkt aus nicht mit letzter Sicherheit aussagekräftig, da zur exakten Beurteilung der Vernetzung, Dichtigkeit und Konformation von *tight junctions* Gefrierbruchtechniken angewendet werden müssen, die die

Konfiguration der *tight junctions* sowohl auf der luminalen wie auf der abluminalen Seite der Zellmembranen darstellen.

Unsere Arbeitsgruppe hat in den letzten Jahren eines der international anerkannten Kokultur-Systeme der BHS etabliert und hinsichtlich der physiologischen, biochemischen und morphologischen Kriterien charakterisiert. In diesem Modell werden den physiologischen Werten angenäherte Transendothelwiderstände sowie Dichtigkeitswerte gemessen, was die biologische Relevanz des Modells belegt. Als Indikatorsubstanz für die Permeabilität der BHS wurde Sucrose gewählt. Für dieses Molekül existiert kein spezifischer Transportmechanismus innerhalb der BHS. Darüber hinaus ist Sucrose ein hydrophiles Molekül von niedrigem Molekulargewicht, so daß ein Übertritt über die BHS mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einem parazellulären Fluß beruht. Unsere Resultate zeigen eine signifikante Erhöhung der BHS-Permeabilität für Sucrose unter Exposition mit EMF (27). Diese Permeabilitätserhöhung ist über mehrere Tage hin nachweisbar. In nachfolgenden Experimenten konnten wir ebenfalls eine Permeabilitätserhöhung für das hydrophobe Molekül Albumin zeigen, das ein wesentlich höheres Molekulargewicht als Sucrose aufweist. Auch für Albumin besteht kein spezifisches Transportsystem, so daß wir zur Zeit der Hypothese nachgehen, daß die Permeabilitätszunahme der BHS nach EMF-Exposition auf eine Erhöhung des parazellulären Flusses zurückzuführen ist. Als mögliche subzelluläre Strukturen, die für den Effekt verantwortlich sein können, können *tight junctions* benannt werden, die vornehmlich für die

parazelluläre Dichtigkeit der Hirnpillarendothelzellen verantwortlich sind.

6. Ausblick

Wie in den vorangegangenen Abschnitten detailliert erläutert, sind bis zum heutigen Zeitpunkt eine Vielzahl von in vivo Untersuchungen durchgeführt worden, die kein konsistentes Ergebnis bezüglich der Effekte von EMF auf die Funktion der BHS belegten. Die Gründe für die mangelnde Reproduzierbarkeit liegen in der Natur der gewählten in vivo experimentellen Ansätze selbst, bei denen die Kontrolle experimenteller Randbedingungen unter identischen Bedingungen in unterschiedlichen Labors nicht gewährleistet ist. Diese Problematik hat in praktisch allen Feldern der Biochemie, der Zellbiologie sowie der Molekularbiologie dazu geführt, daß Untersucher sich für detaillierte Experimente auf biochemisch-molekularbiologischem Gebiet von in vivo Modellen entfernt haben und diese durch adäquate in vitro Modelle ersetzt haben. In solchen in vitro Modellen sind Experimente zu grundlegenden molekularen Mechanismen unter sehr gut reproduzierbaren Rahmenbedingungen auch in unterschiedlichen Laboratorien durchzuführen.

Aus diesem Grunde scheint es denkbar und wahrscheinlich, daß Untersuchungen über die Auswirkungen von EMF auf die Funktionen der BHS in in vitro Modellen letztlich zu reproduzierbaren und somit allgemein akzeptierten Ergebnissen führen werden. Darüber hinaus wird es im Falle eines reproduzierbaren Nachweises von Funktionseinbußen

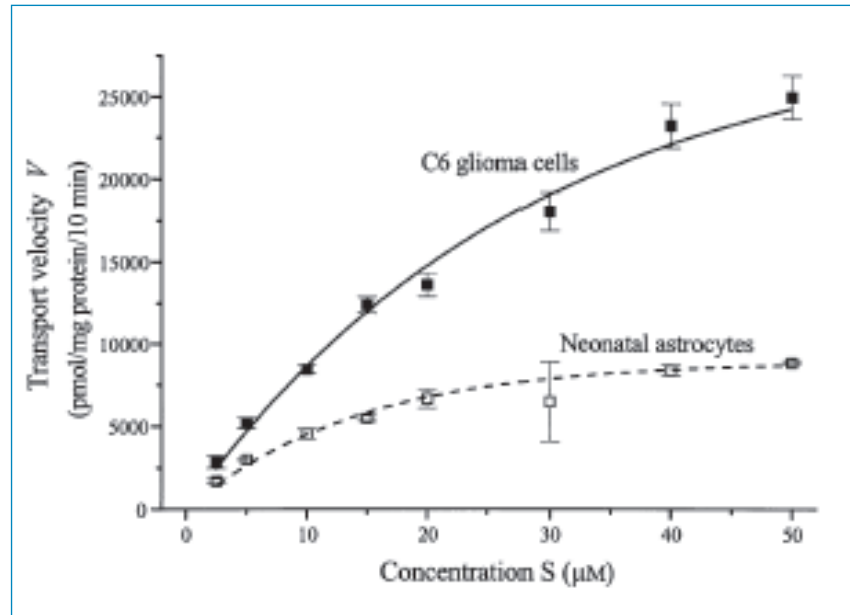


Abb. 4: Beispiel der Bestimmung der Michaelis-Menten Konstante sowie der V_{max} eines spezifischen Carriersystems für neutrale Aminosäuren an normalen und malignen Astrozyten. Aktivitätsunterschiede können direkt bestimmt werden (28).

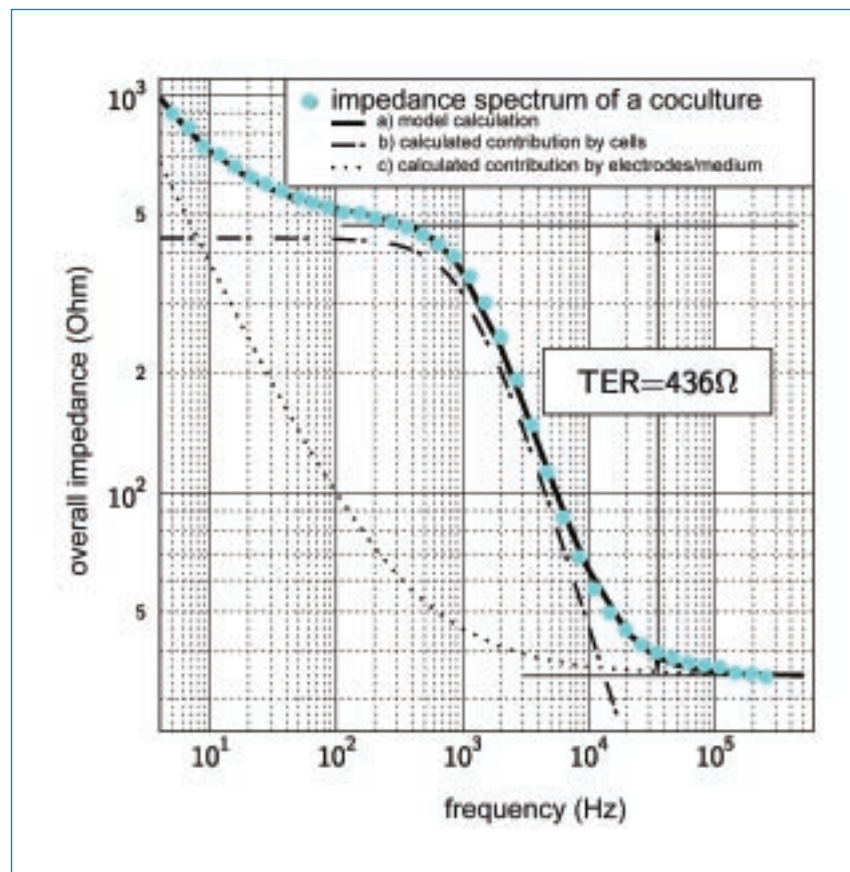


Abb. 5: Bestimmung des Transendothelwiderstandes aus Impedanzspektren.

der BHS nach Befeldung mit EMF möglich sein, den zugrunde liegenden molekularen Mechanismen näherzukommen, was für die biologische Grundlagenforschung von außergewöhnlichem Interesse ist.

Im Folgenden sollen mögliche experimentelle Ansätze skizziert werden, durch die mittels des BHS-Kokultursystems grundlegenden Fragestellungen auf verschiedenen Ebenen näherzukommen ist.

(I) *Aktivität spezifischer Carriersysteme der BHS.* Für praktisch alle Ionentransporte, Transporte von Zuckermolekülen und Aminosäuren besitzt die BHS spezifische Carriersysteme. Die spezifische Michaelis-Menten-Kinetik dieser Transportsysteme kann im Zellkultursystem exakt bestimmt werden und so die Michaelis-Konstante sowie die maximale Transportrate ermittelt werden (Abb. 4). Diese Parameter besitzen eine ausreichende Sensibilität, um auch minimale kinetische Veränderungen reproduziert zu

erfassen. Darüber hinaus kann mittels Kompletions-Essays die Spezifität der Einzeleffekte gezeigt werden. Da für die einzelnen Transportsysteme spezifische zur Kompetition einsetzbare Modellsustanzen existieren, sind auch breit angelegte Untersuchungen technisch durchführbar.

(II) *Biophysikalische Experimente.* Neben der oben beschriebenen Permeabilitätsmessung kann die Funktion der BHS auch durch die Bestimmung des Transendothelwiderstandes meßtechnisch erfasst werden (Abb. 5). Diese Meßgröße ist in geeigneten Apparaturen automatisiert zu bestimmen, so daß exakte Aussagen über Zeitverlauf, Dosisabhängigkeit und Reversibilität der zu beobachtenden Effekte möglich sind. Eine Kombination dieser Impedanzspektroskopie mit hochauflösenden elektronenmikroskopischen Verfahren erlaubt die räumliche Determinierung der beobachteten Permeabilitätszunahme im Zellverbund der Endothelzellen.

Solche Experimente können wesentliche Hinweise auf die zu Grunde liegenden Mechanismen liefern.

(III) *Ultrastrukturelle Darstellung der tight junctions.* Nur im Zellkulturmodell können reproduzierbare morphologische Aussagen zur Qualität der *tight junctions* getroffen werden. Zu diesem Zweck wird allgemein die Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie eingesetzt (Abb. 6). Diese Methode erlaubt die Darstellung der komplexen Vernetzungsstruktur der *tight junctions*, die als direkter Hinweis auf die Dichtigkeit der BHS anzusehen ist.

(IV) *Immunzytochemische Untersuchungen.* Die einzelnen Proteinbestandteile der *tight junctions* sind durch spezifische Antikörper anfärbbar, sowohl was die extrazellulären als auch die intrazellulären Domänen betrifft (Abb. 7). Die Konfiguration sowie die subzelluläre Verteilung dieser

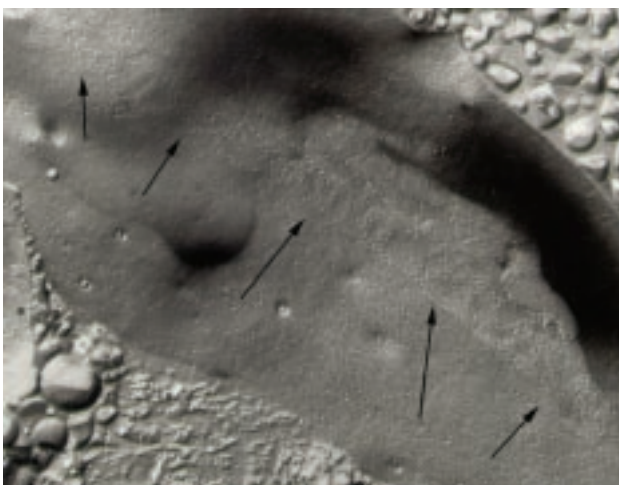


Abb. 6: Typisches Bild einer Elektronenmikroskopie nach Gefrierbruchpräparation der BHS in vitro. Die *tight junctions* können als vernetzte, perlschnurartige Formationen (Pfeile) erkannt werden. Die Konfiguration der Vernetzungen gibt Hinweise auf die Dichtigkeit der *tight junctions*.

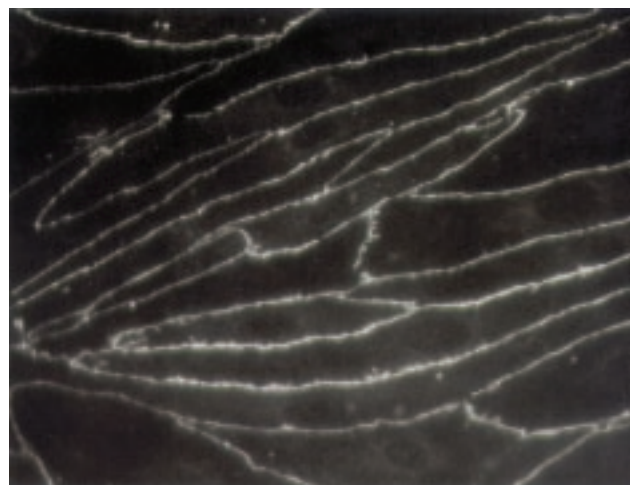


Abb. 7: Immunzytochemischer Nachweis von ZO-1 in kultivierten Hirnkapillarendothelien. Die Höhe der Expression sowie die Verteilung des Proteins korrelieren mit der Ausprägung der BHS Eigenschaften.

Proteine liefern direkte Hinweise auf die Funktionsweise der tight junctions. Solche Untersuchungen können kombiniert mit den ultra-morphologischen Untersuchungen sichere Aussagen zur Physiologie der *tight junctions* vor und nach Befeldung mit EMF ermöglichen.

7. Zusammenfassung

Vorausgehend wurde dargelegt, daß die BHS ein probates physiologisches System darstellt, in dem mögliche Effekte von EMF auf funktionale Systeme des ZNS untersucht werden können. Da in vivo Untersuchungen aufgrund der o. g. schwer zu kontrollierenden Randbedingungen in der Vergangenheit nicht zu reproduzierbaren Ergebnissen geführt haben, ist der Einsatz von Zellkultursystemen notwendig. Diese Zellkultursysteme sind in der Literatur seit Jahren etabliert und können in unterschiedlichen Labors unter identischen Bedingungen eingerichtet werden, so daß eine Reproduktion von Ergebnissen gewährleistet ist. Darüber hinaus bieten Zellkultursysteme die einzigartige Möglichkeit, sich den zellulären, biochemischen und molekularbiologischen Mechanismen beobachteter Effekte zu nähern und diese exakter zu beschreiben. Primär dienen Experimente mit Zellkultursystemen jedoch der Beschreibung grundlegender biologischer Mechanismen. Zur Abschätzung eventueller Gesundheitsrisiken müssen dann gezielt spezifische in vivo Experimente angeschlossen werden.

8. Referenzen

- 1. Dimbylow PJ. FDTD calculations of the whole-body averaged SAR in an anatomically realistic voxel model of the human body from 1 MHz to 1 GHz. *Phys Med Biol* 1997;42(3):479-90.
- 2. IRPA/INIRC. Guidelines on limits of exposure to radiofrequency electromagnetic fields in the frequency range from 100 kHz to 300 GHz. International Non-Ionizing Radiation Committee of the International Radiation Protection Association. *Health Phys* 1988;54(1):115-23.
- 3. Sahl JD, Kelsh MA, Greenland S. Cohort and nested case-control studies of hematopoietic cancers and brain cancer among electric utility workers. *Epidemiology* 1993;4(2):104-14.
- 4. Schreiber GH, Swaen GM, Meijers JM, Slangen JJ, Sturmans F. Cancer mortality and residence near electricity transmission equipment: a retrospective cohort study [see comments]. *Int J Epidemiol* 1993;22(1):9-15.
- 5. Tynes T, Haldorsen T. Electromagnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high-voltage power lines. *Am J Epidemiol* 1997;145(3):219-26.
- 6. Hermann DM, Hossmann KA. Neurological effects of microwave exposure related to mobile communication. *J Neurol Sci* 1997;152(1):1-14.
- 7. Chou CK, Yee KC, Guy AW. Auditory response in rats exposed to 2,450 MHz electromagnetic fields in a circularly polarized waveguide. *Bioelectromagnetics* 1985;6(3):323-6.
- 8. Thuroczy G, Kubinyi G, Bodo M, Bakos J, Szabo LD. Simultaneous response of brain electrical activity (EEG) and cerebral circulation (REG) to microwave exposure in rats. *Rev Environ Health* 1994;10(2):135-48.
- 9. Kittel A, Siklos L, Thuroczy G, Somsosy Z. Qualitative enzyme histochemistry and

microanalysis reveals changes in ultrastructural distribution of calcium and calcium-activated ATPases after microwave irradiation of the medial habenula. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996;92(4):362-8.

- 10. Fritze K, Wiessner C, Kuster N, Sommer C, Gass P, Hermann DM, et al. Effect of global system for mobile communication microwave exposure on the genomic response of the rat brain. *Neuroscience* 1997;81(3):627-39.
- 11. Inaba R, Shishido K, Okada A, Moroji T. Effects of whole body microwave exposure on the rat brain contents of biogenic amines. *Eur J Appl Physiol* 1992;65(2):124-8.
- 12. Wang Z, van Dorp R, Weidema AF, Ypey DL. No evidence for effects of mild microwave irradiation on electrophysiological and morphological properties of cultured embryonic rat dorsal root ganglion cells. *Eur J Morphol* 1991;29(3):198-206.
- 13. Merritt JH, Shelton WW, Chamness AF. Attempts to alter 45Ca²⁺ binding to brain tissue with pulse-modulated microwave energy. *Bioelectromagnetics* 1982;3(4):475-8.
- 14. Bradbury MW. The blood-brain barrier. *Exp Physiol* 1993;78(4):453-72.
- 15. Kniesel U, Wolburg H. Tight junctions of the blood-brain barrier. *Cell Mol Neurobiol* 2000;20(1):57-76.
- 16. Nagy Z, Peters H, Huttner I. Fracture faces of cell junctions in cerebral endothelium during normal and hyperosmotic conditions. *Lab Invest* 1984;50(3):313-22.
- 17. Abbott NJ, Hughes CC, Revest PA, Greenwood J. Development and characterisation of a rat brain capillary endothelial culture: towards an in vitro blood-brain barrier. *J Cell Sci* 1992;103(Pt 1):23-37.
- 18. Rubin LL, Hall DE, Porter S, Barbu K, Cannon C, Horner HC, et al. A cell culture model of the blood-brain barrier. *J Cell Biol* 1991;115(6):1725-35.
- 19. Tontsch U, Bauer HC. Glial cells and neurons induce blood-brain barrier related

enzymes in cultured cerebral endothelial cells. *Brain Res* 1991;539(2):247-53.

- 20. Wolburg H, Neuhaus J, Kniesel U, Krauss B, Schmid EM, Ocalan M, et al. Modulation of tight junction structure in blood-brain barrier endothelial cells. Effects of tissue culture, second messengers and cocultured astrocytes. *J Cell Sci* 1994;107(Pt 5):1347-57.
- 21. Goldman H, Lin JC, Murphy S, Lin MF. Cerebrovascular permeability to ⁸⁶Rb in the rat after exposure to pulsed microwaves. *Bioelectromagnetics* 1984;5(3):323-30.
- 22. Moriyama E, Salzman M, Broadwell RD. Blood-brain barrier alteration after microwave-induced hyperthermia is purely a thermal effect: I. Temperature and power measurements. *Surg Neurol* 1991;35(3):177-82.
- 23. Oscar KJ, Hawkins TD. Microwave alteration of the blood-brain barrier system of rats. *Brain Res* 1977;126(2):281-93.
- 24. Quock RM, Fujimoto JM, Ishii TK, Lange DG. Microwave facilitation of methylatropine antagonism of central cholinomimetic drug effects. *Radiat Res* 1986;105(3):328-40.
- 25. Preston-Martin S, Mack W, Henderson BE. Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. *Cancer Res* 1989;49(21):6137-43.
- 26. Koenig H, Goldstone AD, Lu CY. Polyamines mediate the reversible opening of the blood-brain barrier by the intracarotid infusion of hyperosmolar mannitol. *Brain Res* 1989;483(1):110-6.
- 27. Schirmacher A, Winters S, Fischer S, Goeke J, Galla H-J, Kullnick U, Ringelstein EB, Stogbauer F. Electromagnetic fields (1.8 GHz) increase the permeability to sucrose of the blood-brain barrier in vitro. *Bioelectromagnetics* 2000;21(5):338-45.
- 28. Riemann B, Stogbauer F, Kopka K, Halfter H, Lasic M, Schirmacher A, et al. Kinetics of 3-[(123)I]iodo-l-alpha-methyltyrosine transport in rat C6 glioma cells. *Eur J Nucl Med* 1999;26(10):1274-8.

Tabellarische Übersicht über die wichtigsten in vivo Arbeiten

REFERENZ	MODELL	METHODE/SUBSTANZ	EXPOSITION	ERGEBNIS
Fritze et al. 1997	Ratte	Albumin	900 MHz 0,3-7,5 W/kg	Extravasation nur bei 7,5 W/kg, nicht bei niedrigeren SAR Werten
Salford et al. 1994	Ratte	Albumin, Fibrinogen	915 MHz 0,016-5 W/kg	Erhöhte Permeabilität für Albumin, nicht für Fibrinogen
Persson et al., 1992	Ratte	Evans Blue, Albumin, Fibrinogen	915 MHz 2,35 T (MRI)	Permeabilitätsanstieg
Lange et al., 1991	Maus	Jap Encephal. Virus (JEV)	2,45 GHz 10-50 mW/cm ²	erhöhte Letalität infolge erleichterten Virusdurchtritts, dosisabhängiger Effekt
Neubauer et al., 1990	Ratte und CEC	Rhodamin-Ferritin Komplex	2,45 GHz 2W/kg	Erhöhte Aufnahme, durch Colchizin blockiert
Quock et al., 1987	Ratte und CEC	HRP in Zellen und in Hirngewebe	2,45 GHz 24 W/kg	erhöhte Permeabilität und Aufnahme in Endothelien
Ward et al., 1985	Ratte	Saccharose, Inulin	1,7 GHz 0,1W/kg	keine erhöhte Permeabilität
Goldman et al., 1984	Ratte	⁸⁶ Rb	2,45 GHz 240 W/kg	erhöhte Permeabilität und Temperaturanstieg
Lin et al., 1982	Ratte	Evans Blue, Fluorescein	2,45 GHz 0,08-240 W/kg	erhöhte Permeabilität nur bei 240 W/kg
Gruenau et al., 1982	Ratte	Saccharose	2,8GHz 1-40W/kg	keine erhöhte Permeabilität
Ward et al., 1982	Ratte	Saccharose, Inulin	2,45 GHz 2-6 W/kg	keine erhöhte Permeabilität
Albert et al., 1981	Hamster	HRP	2,45 GHz 2,5 W/kg	erhöhte Permeabilität
Preston et al., 1979	Ratte	Sucrose	2,45 GHz 0,1-30 mW/cm ²	keine erhöhte Permeabilität
Merritt et al., 1978	Ratte	Mannitol	1,3 GHz 2-75 mW/cm ²	keine erhöhte Permeabilität bei Temperaturkonstanz
Oscar et al., 1977	Ratte	Mannitol, Inulin, Dextran	1,3 GHz 0,3-2 mW/cm ²	erhöhte Permeabilität für Mannitol und Inulin, nicht für Dextran

Interference of the Blood Brain Barrier Function by Electromagnetic Fields

To date a number of in vivo investigations on effects of electromagnetic fields (EMF) on the function of the blood brain barrier (BBB) have been carried out, but they didn't reveal consistent results. The reasons for the lacking reproducibility lies in the nature of the chosen experimental in vivo approaches itself. Here the control of identical experimental boundary conditions cannot be guaranteed for different laboratories. In nearly all fields of biochemistry, cell biology, and molecular biology this difficulty let scientists dissociate from in vivo models and replace them by adequate in vitro models to investigate certain correlations in more detail. By the use of such in vitro models experiments on basic molecular mechanisms can be done on very good reproducible general conditions, also in different laboratories. The cell culture systems used in this context are established in literature since many years and offer the unique opportunity to get closer to the cellular, biochemical, and molecular biological mechanisms of observed effects and to describe these with more exactness. But primarily these experiments on cell culture systems serve for describing general biological mechanisms. To make

estimations on possible health risks, then specifically targeted in vivo experiments have to follow.

Consequently, it seems to be thinkable and probable that investigations with in vitro models on the effects of EMF on the BBB function finally will lead to reproducible and thus commonly accepted results. Moreover, in case of reproducible evidence for a functional loss of the BBB after field exposure to EMF, it will be possible to get closer to the responsible underlying molecular mechanisms. This would be exceptionally interesting for basic research in biology.

It is demonstrated that the BBB is a tried and tested physiological system, suited to investigate the possible effects of EMF on functional systems of the central nerve system.

Abluminal

Vom Innenraum weg, nach außen (z.B. bei Hohlorganen oder Blutgefäßen)

Adhärenzproteine

Proteine mit der Fähigkeit, sich an anderen biologischen Geweben anzuheften

Albumine

Eiweiße aus der Gruppe der Plasmaproteine. Dienen u.a. als Transport- und Reserveproteine.

Astrozyten

sternförmige Stützellen im Gehirn; Untergruppe der Gliazellen; bilden eine Lage der Grenzschicht zwischen Hirngewebe und Blutgefäßen.

Autoradiographie

Bildgebendes Verfahren zur Lokalisierung radioaktiv markierter Substanzen in einer Probe. Die Probe (z.B. Gewebedünnschnitt) wird in direkten Kontakt mit einem Film gebracht, der an den Stellen radioaktiven Zerfalls geschwärzt wird. Die Technik wird auch benutzt, um nach einer Gel-Elektrophorese radioaktiv markierte DNA-Fragmente zu lokalisieren.

Blut-Hirn-Schranke

Selektiv durchlässige Schranke zwischen Blut und Hirnschicht, durch die der Stoffaustausch mit dem zentralen Nervensystem einen z.T. aktiven und z.T. passiven Kontrolle unterliegt. Die Blut-Hirn-Schranke wird gebildet von der Auskleidung der Hirnkapillaren (Endothelzellen) und von den Endfüßen spezieller Gliazellen (Astrozyten), die die Nervenzellen umgeben.

Cadherin

Durch Calciumionen gesteuertes Transmembranprotein, verantwortlich für die feste Bindung zwischen Zellen.

Cyclo-AMP

Zyklisches Adenosinmonophosphat; Botenstoff innerhalb der Zellen.

Endothel

Einschichtige Auskleidung aus plattenförmigen Zellen, die die innere Wandung der Blutgefäße bildet und in den Blutkapillaren den Stoffaustausch mit angrenzendem Gewebe gewährleistet

Endozytose

Aufnahme von Stoffen (größere Moleküle und Partikel) in das Innere einer Zelle über die Bildung von kleinen Membranbläschen (Endocytosevesikeln)

Extravasation

Austraten von Stoffen oder Flüssigkeit aus einem Blutgefäß in das umgebende Gewebe

Ferritin

Körpereigene Eisen-Eiweiß-Verbindung, mit wichtiger Speicher- und Transportfunktion für Eisen im Organismus. Wird im Labor als Markierungsstoff zur Erforschung von Transportvorgängen in der Zelle eingesetzt.

Fibrinogen

Faktor I der Blutgerinnung. Wasserlösliches Plasmaprotein, das von der Leber ins Blut abgegeben wird. Vorstufe des Fibrins, dessen Moleküle im Falle der Blutgerinnung ein zusammenhängendes Netzwerk (Polymer) bilden.

Glia

Hüll- und Stützgewebe des zentralen Nervensystems, welches die Räume zwischen Nervenzellen, ihren Fortsätzen und Blutgefäßen ausfüllt. Gliazellen bilden z.T. selbst lange Zellfortsätze aus.

Glucocorticoide

Eine der drei Gruppen von Steroidhormonen, die in der Nebennierenrinde gebildet werden. Steroidhormone sind z.B. Cortison und die Sexualhormone.

Histologie

Lehre von den Geweben des Körpers. Bei histologischen Untersuchungstechniken im Labor werden Gewebe- oder Zellpräparate – oft als Dünnschnittpräparate – untersucht.

Horseradish-Peroxidase (HRP)

Deutsch: Meerrettichperoxidase; Enzym, das Oxidationsreaktionen katalysiert. Wird in der Mikroskopie für Färbereaktionen genutzt, die einen dunklen Niederschlag ergeben.

Hypertension

Hypertension: erhöhte Spannung, z.B. erhöhter Blutdruck

Impedanzspektroskopie

Messung und Deutung des frequenzabhängigen elektrischen Widerstands, im hier verwendeten Sinn also des Widerstands über die künstlich gewachsene Endothelzellschicht hinweg.

In vivo

„Im Leben“ (lat.), d.h. im Organismus. Begriff, der für Experimente an lebenden Tieren verwendet wird.

Intrazerebral

Innerhalb des Gehirns

Ischämie

Verminderung oder Unterbrechung der Durchblutung eines Organs, Organteils oder Gewebes infolge mangelnder arterieller Blutzufuhr

Kompetitions-Essays

Untersuchungsmethode, bei der Transportsysteme (hier: in bzw. durch Zellen in Kultur) mit gut messbaren Modellschubstanzen untersucht werden, die die normalerweise transportierten Stoffe ersetzen (d.h. mit ihnen um den Transport „konkurrieren“)

Lipopolysaccharide

Wasserlösliches Molekül, aus einer Fettstoff- und einer Zuckerkettenkomponente besteht. Lipopolysaccharide sind ein charakteristischer Bestandteil der äußeren Membran von Zellen. Sie spielen bei Immunreaktionen eine große Rolle.

Luminal

Zum Innenraum hin, nach innen (z.B. bei Hohlorganen der Blutgefäßen) Maligne Bösartig, Gegenteil von benigne (=gutartig, z.B. bei Krebsgeschwüren)

Meningitis

Entzündung der harten oder weichen Hirnhaut

Michaelis (-Menten) Konstante (K_m)

Bei Enzymreaktionen Begriff für diejenige Konzentration des umzusetzenden Ausgangsstoffes (Substrat), bei der die halbe maximale Reaktionsgeschwindigkeit erreicht ist (50% des Enzyms liegen als Enzym-Substrat-Komplex vor). Damit gibt K_m ein Maß für die Neigung eines Enzyms, mit seinem spezifischen Substrat zu reagieren (Enzym-Affinität) an.

Monolayer

Einfachschicht, -lage. Film mit der Dicke von nur einem Molekül oder einer Zelle, z.B. als Monolayer polarer Lipide an einer Wasseroberfläche oder als Zellrasen in einer Kulturschale.

Morphologie

Lehre von Bau und Gestalt der Lebewesen und ihrer Organe

Neurotransmitter

Botenstoff, der zur Weiterleitung elektrischer Impulse zwischen Nervenzellen und Synapsen dient. Zu den Neurotransmittern gehören u.a. Acetylcholin, Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin.

Ornithin-Decarboxylase

Schlüsselenzym bei der Bildung von Polyaminen in Zellen. Polyamine können u.a. die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erhöhen.

Permeabilität

Durchlässigkeit, z.B. von Membranen oder Zellschichten abhängig von Porengröße, chemischer Struktur, elektrischer Ladung und bei Zellschichten vom Kontakt der Zellen untereinander, bzw. von Transportvorgängen durch die Zellen hindurch.

Pinozytose

Aufnahme kleiner Mengen an äußerer Flüssigkeit in Zellen hinein mit Hilfe von endocytotischen Vesikeln. Sonderfall der Endocytose

Signaltransmitter

Signalübertragungsstoff

Spezifische Absorptionsrate (SAR)

Spezifische Absorptionsrate; beschreibt, wieviel Leistung pro Kilogramm Körpergewicht (bzw. biologischem Material) absorbiert wird (W/kg), wenn der Körper in einem hochfrequenten elektromagnetischen Feld exponiert ist. Kann lokal (zum Beispiel bei Nutzung eines Mobiltelefons) oder auf den ganzen Körper (z.B. im Fernfeld einer Basisstation) angewendet werden. Grenzwerte in Deutschland: Ganzkörper: 0,08 W/kg Teilkörper: 2 W/kg (gemittelt über 10 Gramm Körpergewebe).

Tight junctions

Verbindungsstelle zwischen Zellen mit besonders fester gegenseitiger Verankerung der aneinandergrenzenden Zellmembranen (siehe auch: „Zona occludens“)

Tracer

Künstliche oder speziell markierte physiologische Substanz, die nach Einbringung in lebende Organismen verschiedenste Untersuchungen ermöglicht oder erleichtert, ohne dabei die natürlichen Körperfunktionen zu beeinflussen. Der Tracer legt messbare Spuren in Stoffwechselumsätze und Transportvorgänge im Körper oder im Laborpräparat.

Transient

Kurzdauernd, vorübergehend, flüchtig
von-Willebrand-Faktor

Untereinheit eines Moleküls, das bei der Blutgerinnung eine Rolle spielt. Wird im hier besprochenen Zusammenhang im Labor dazu benutzt, um Endothelzellen in der Zellkultur klar zu identifizieren.

Zerebrospinalflüssigkeit

Eine klare, farblose Flüssigkeit, die Freiräume im Gehirn und den Rückenmarkskanal füllt. Sie schützt Gehirn und Rückenmark vor Stößen und dient als Medium für den Stoffaustausch. Die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit enthält kleine Mengen an Glucose und Eiweiß und nur wenige weiße Blutkörperchen.

Zona occludens

leistenförmige Kontaktstellen zwischen Zellmembranen, die elektronenmikroskopisch so eng erscheinen, als wären hier die Membranen miteinander verschmolzen (siehe auch: „Tight Junctions“)

Zytoskelett

Netzwerk von filamentbildenden Eiweißen in der Zelle, die der Festigung, Transportvorgängen in der Zelle sowie Bewegungsvorgängen in der Zelle und Bewegung der Zelle selbst dienen. Teile des Zytoskeletts sind z.B. verantwortlich für die Muskelzellbewegung und die Zellteilung.

Impressum

Edition Wissenschaft der FGF e. V.

Herausgeber: Forschungsgemeinschaft Funk e. V., Rathausgasse 11a,
D-53111 Bonn, Telefon: 0228 / 72 62 2-0, Telefax: 0228 / 72 62 21 1
E-Mail: info@fgf.de, <http://www.fgf.de>

Redaktion: Gerd Friedrich (verantw.), Gudrun Westendörpf

Layout: setz it. Richert GmbH, Sankt Augustin

Die vorliegende Studie wurde im Auftrag der Forschungsgemeinschaft Funk e. V. durchgeführt. Die Berichte geben die Meinungen der Autoren wieder und stellen daher nicht unbedingt auch die Meinung der FGF dar.

