

Zusammenfassung und Bewertung ausgewählter Studien

Im Zeitraum Ende Januar bis Mitte Mai 2017 wurden 106 neue Publikationen identifiziert, von denen 12 von BERENIS vertieft diskutiert wurden. Sechs davon wurden gemäss den Auswahlkriterien als besonders relevant und somit zur Bewertung ausgewählt und werden im Folgenden zusammengefasst.

1) Experimentelle Tier- und Zellstudien

Globale Analysen von Proteinen und epigenetischen Markierungen von Zellen unter Einfluss von elektromagnetischen Feldern (Kuzniar et al. 2017, Manser et al. 2017)

Anders als bei den meisten Zellstudien, die eine spezifische Hypothese in Bezug auf den Effekt von elektromagnetischer Strahlung auf einen molekularen Mechanismus untersuchen, wurde in diesen beiden Publikationen ein Ansatz ohne spezifische Hypothesen angewendet. Aufgrund der technologischen Fortschritte der letzten Jahre bei den quantitativen Analysen von biologischen Molekülen konnten die Proteinmenge und das Vorhandensein von epigenetischen¹ Markierungen zwischen exponierten und nicht exponierten Zellen in der Gesamtheit verglichen werden. Aus dieser grossen Menge an Information über den Gesamtzustand der Zellen können dann mittels komplexer bioinformatischer Methoden Rückschlüsse auf möglicherweise betroffene Zellfunktionen gemacht werden. Die Forschenden stellen ihre Daten der Wissenschaft und der Öffentlichkeit zur Verfügung, was eine interessante Ressource für weitergehende Analysen im Bereich der EMF-Forschung ist.

In der *in vitro* Studie von Kuzniar *et al.* (2017) konnte mittels semi-quantitativer Massenspektrometrie ein beachtlich hoher Anteil der Gesamtheit der Proteine (Proteom) analysiert werden. Dazu wurden systematisch drei verschiedene Zell-Typen von Maus und Mensch (menschliche Fibroblasten aus der Haut, menschliche Osteosarkom-Zellen, embryonale Stammzellen der Maus) einem niederfrequenten Magnetfeld (NF-MF) (50 Hz, 2 mT, 5/10 min an/aus) für 15 Stunden und hochfrequenten UMTS- oder WLAN-Signalen (2.1 GHz, 45 V/m; 5.8 GHz, 9.5 V/m) für 24 Stunden ausgesetzt. Mithilfe verschiedener statistischer Ansätze wurden diese Datensätze dann mit den entsprechenden Kontrollen verglichen. Dabei wurden bei Expositionen mit den verschiedenen EMF-Signalen keine Hinweise auf eine signifikante und konsistente Beeinflussung des Proteoms oder spezifischer zellulärer Mechanismen gefunden. Die Autoren merken an, dass die intrinsische experimentelle Variabilität grösser sei als der Effekt der Exposition. So konnten beispielsweise Hinweise auf eine leichte Veränderung eines DNA-Reparatur-Proteins (MLH1) im Proteomik-Verfahren nicht mit klassischen Analysemethoden bestätigt werden. Unter Berücksichtigung aller potentiell beeinflussten Proteine aller Expositionsbedingungen wurde im Weiteren eine Datenbank-basierte Netzwerkanalyse durchgeführt. Diese deutet auf einen möglichen Einfluss auf die Regulation von Histon-Modifikation hin, welche eine zentrale Rolle für den epigenetischen Zustand der Zellen spielt.

¹ Unter dem Begriff „epigenetisch“ versteht man vererbare Informationen, die nicht direkt in der Abfolge der Basenpaare (genetische Kodierung) hinterlegt sind. Die epigenetischen Merkmale einer Zelle bestimmen die Genaktivität, d. h. welche Gene aktiv und welche nicht abgelesen werden. Die Epigenetik ermöglicht dadurch charakteristische Genaktivitätsmuster je nach Art und Funktion der Zellen, basierend auf identischer genetischer Information.

Der Einfluss von NF-MF (50 Hz, 1 mT, 5/10 min an/aus) auf die Stabilität und Veränderung der epigenetischen Information wurde in der in der Schweiz durchgeführten Zellstudie von Manser *et al.* (2017) untersucht. Die Analyse konzentrierte sich hier auf Biomarker für den Aktivitätszustand der Gene, und zwar spezifische Methylierungs-Zustände des Histons H3 und die Methylierung der DNS. Diese epigenetischen Markierungen verändern sich während der Zelldifferenzierung und definieren den Entwicklungszustand und Zelltyp. Sie sind typischerweise stark verändert in Krebszellen, die ihre Zellidentität verloren haben. Untersucht wurde die Auswirkung des NF-MF auf das epigenetische Profil von Leukämie- und Blutstammzellen, die sich zu Granulozyten entwickelten. Ähnlich wie in der Publikation von Kuzniar *et al.* (2017) wurden keine statistisch signifikanten und konsistenten Einflüsse der Exposition festgestellt, während Kontrollbedingungen mit bekanntem Einfluss auf die Epigenetik (Entwicklungszustand, und Zugabe von Trichostatin A) zu substanziellen Veränderungen führten. Es gab auch kaum Hinweise darauf, dass die Exposition die Funktionalität und die Vermehrung der Zellen beeinflusste.

Obwohl die Autoren keine geordneten Veränderungen der epigenetischen Profile festgestellt hatten, wurde doch eine interessante Beobachtung gemacht. Die Variabilität der epigenetischen Markierungen war abhängig von der Expositionsbedingung, aber nicht in allen Genelementen gleichermaßen, und je nach Modifikation unterschiedlich ausgeprägt. So waren beispielsweise wichtige regulatorische Genelemente weniger betroffen als Regionen ausserhalb von Genen. Dies könnte so interpretiert werden, dass die Exposition quasi das Hintergrundrauschen der epigenetischen Profile von Zellen beeinflusst. Ob dies langfristig zu pathologischen Situationen führen oder einen Einfluss auf Entwicklungsprozesse haben kann, bleibt in weitergehenden Studien abzuklären. Dieser Einfluss könnte aber durchaus eine mögliche Erklärung für Beobachtungen in neueren Studien über EMF-Effekte auf Zelldifferenzierungsprozesse sein.

Der Einfluss von hochfrequenten elektromagnetischen Feldern auf Mitochondrien (Sun et al. 2017)

Mitochondrien sind Organellen, die eine zentrale Rolle für die Energieversorgung der Zellen spielen. Sie kommen in unterschiedlicher Anzahl in allen Zelltypen vor und beheimaten ihre eigene zirkuläre DNS, die die genetische Information für einen Teil der Proteine kodiert, die zum Erfüllen ihrer wichtigen Funktionen nötig sind. Interessant an der Studie von Sun *et al.* (2017) ist, dass diese sich auf die Untersuchung von mitochondrialen Veränderungen fokussierte, was bisher kaum analysiert wurde. Die Autoren haben menschliche Leukämie-Zellen für 5 Tage einem HF-EMF (900 MHz, 120 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, 4 Std/Tag) oder radioaktiver γ -Strahlung als Positiv-Kontrolle ausgesetzt, und dann nach 30 Minuten, 4 und 24 Stunden Effekte auf die Mitochondrien untersucht. Vergleichbar mit der Wirkung von radioaktiver Bestrahlung wurde auch bei HF-EMF ein vorübergehender Anstieg von freien Radikalen (ROS) beobachtet. Dieser war mit bis zu 50% nach 30 Minuten am ausgeprägtesten, noch nachweisbar nach 4 Stunden, aber verschwunden nach 24 Stunden. Simultan und mit der gleichen Dynamik erhöhte sich auch die oxidative Schädigung der mitochondrialen DNS. Mit der mitochondrialen DNS-Schädigung wurde auch eine Reduktion der Proteinmenge und Gen-Expression von wichtigen Faktoren für die Kontrolle der mitochondrialen Kopienzahl und Gen-Aktivität beobachtet. Dies führte dazu, dass die Anzahl von mitochondrialer DNS und die Verfügbarkeit von ATP als Energieträger 30 Minuten nach Exposition signifikant reduziert waren. Diese Unterschiede waren aber nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar.

Die Beobachtungen dieser Studie sind insgesamt kompatibel mit anderen Studienresultaten zu oxidativem Stress. Weitergehende Untersuchungen und unabhängige Bestätigung dieser Resultate werden nötig sein, um ihre Validität und Relevanz abschätzen zu können. Es ist gegenwärtig nicht klar,

ob solche vorübergehenden Veränderungen wegen EMF langfristig zu mitochondrialen Krankheitsbildern führen oder diese beeinflussen können.

2) Epidemiologische Studien

Handynutzung von werdenden Müttern in der Schwangerschaft und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern (Birks et al. 2017)

Die Studie von Birks *et al.* (2017) ging der Frage nach, ob die Handynutzung von werdenden Müttern während der Schwangerschaft zu späteren Verhaltensauffälligkeiten der Kinder führt. Dazu wurden Kohorten-Daten aus fünf Ländern (Dänemark, Holland, Norwegen, Spanien und Südkorea) herangezogen, mit insgesamt mehr als 80'000 teilnehmenden Mutter-Kind-Paaren. Sowohl die Daten zur Handynutzung der Mütter als auch zu Verhaltensauffälligkeiten der Kinder wurden mit Fragebögen erhoben, die von den Müttern ausgefüllt wurden. Im Falle der Handynutzungs-Daten geschah dies in drei der Kohorten prospektiv, das heisst vor der Geburt der Kinder, und in den übrigen beiden Kohorten retrospektiv zum Zeitpunkt der Erhebung möglicher Verhaltensauffälligkeiten als die Kinder zwischen fünf und sieben Jahren alt waren. Dabei wurde bei Kindern, deren Mütter ihr Handy während der Schwangerschaft häufig nutzten (je nach Studie mehr als vier- bis sechsmal oder mehr als eine Stunde täglich) ein 22% erhöhtes Risiko für Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsdefizite beobachtet, jedoch nicht für allgemeine Verhaltensprobleme und emotionale Probleme. In der Analyse wurde eine Reihe von möglichen Störgrössen berücksichtigt, zum Beispiel Zivilstand, Bildung, familiäre psychische Erkrankungen, Alkohol und Tabakkonsum während der Schwangerschaft, Gewicht und Grösse. Die Ergebnisse waren in einer Vielzahl von Sensitivitätsanalysen robust und hingen auch nicht davon ab, ob die Handynutzung prospektiv oder retrospektiv abgeschätzt wurde.

Während die grosse Datenbasis eine Stärke der Studie darstellt, sind auch einige Schwächen zu konstatieren. Zum einen wurden in den verschiedenen Ländern unterschiedliche Fragen zur Handynutzung, den Verhaltensproblemen und den Kofaktoren gestellt und es wurde nicht abgeschätzt, wie stark und zu welchem Zeitpunkt die Kinder während der Schwangerschaft wirklich gegenüber HF-EMF exponiert waren. Obwohl der beobachtete Zusammenhang relativ konsistent nachgewiesen werden konnte, bleibt dennoch unklar, ob die Handynutzung der Mütter während der Schwangerschaft wirklich ursächlich für die festgestellten Verhaltensauffälligkeiten der Kinder war. Hier könnten auch andere Faktoren im Zusammenhang mit der mütterlichen Handynutzung eine Rolle gespielt haben. Mütter, die während der Schwangerschaft häufig das Handy benutzten, haben dies vermutlich auch später noch häufig getan, was sich möglicherweise auch auf den Erziehungsstil ausgewirkt hat.

Wahrgenommene und modellierte Exposition durch Mobilfunkbasisstationen am Wohnort, und Zusammenhang mit unspezifischen Symptomen und Schlafstörungen (Martens et al. 2017)

In der Studie von Martens *et al.* (2017) wurde die Strahlung von Mobilfunkbasisstationen an den Wohnadressen von Teilnehmern der AMIGO-Kohortenstudie in den Niederlanden modelliert. Zudem wurde per Fragebogen erhoben, wie die Studienteilnehmer die Strahlung durch Mobilfunkbasisstationen, Radio und TV an ihrer Wohnadresse selber einschätzten bzw. wahrnahmen (0 = überhaupt nicht exponiert, 6 = sehr exponiert), und ob bei ihnen unspezifische Symptome und Schlafstörungen auftraten. Die Exposition wurde für die Zeitpunkte 2011/2012 und 2013 modelliert und die 10% des Studienkollektivs mit einer Exposition >0.14 V/m wurden als exponiert betrachtet. Die subjektive Einschätzung der Exposition sowie die Erhebung von unspezifischen Symptomen und

Schlafstörungen erfolgten für drei verschiedene Zeitpunkte in den Jahren 2011/2012, 2013 und 2014. Eine Querschnittsanalyse der Daten von 2011/12 bei 14,829 Studienteilnehmenden im Alter von 31–65 Jahren sowie Längsschnittanalysen nach einem (n=2,228) beziehungsweise zwei Jahren (n=1,740) ergab keinen Zusammenhang zwischen modellierter HF-EMF-Exposition und dem Auftreten von unspezifischen Symptomen und Schlafstörungen, jedoch fanden die Autoren einen Zusammenhang zwischen der selbst wahrgenommenen Exposition und dem Auftreten von Gesundheitsproblemen. Der gefundene Zusammenhang könnte auf ein Nocebo-Phänomen bei Studienteilnehmern hindeuten, die sich der Nähe zu Mobilfunkbasisstationen bewusst waren und ihre Exposition relativ hoch einschätzten. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse insgesamt dahingehend, dass die Exposition durch Mobilfunkbasisstationen am Wohnort keine substantiellen nachteiligen Auswirkungen auf das Befinden hat.

Es handelt sich hierbei um eine der wenigen longitudinalen Studien zum Thema. Die Anzahl der Studienteilnehmer ist relativ gross und für die Modellierung der Exposition wurde ein validiertes Modell verwendet. Der einheitliche Fragebogen erlaubt eine gute Daten-Vergleichbarkeit. Eine Schwäche sind die inkonsistenten Expositions-Szenarien, da bei der wahrgenommenen Exposition Radio & TV mit eingeschlossen war, bei der modellierten Exposition jedoch nicht. Zudem sind die Expositionsunterschiede gering und die HF-EMF-Exposition durch die eigene Nutzung von Kommunikationsgeräten ist nicht berücksichtigt. Diese ist im Allgemeinen deutlich höher als die HF-EMF von fest installierten Sendeanlagen und die Autoren schreiben, dass sie deshalb nicht ganz ausschliessen können, dass die gesamte EMF-Exposition im Alltag das Befinden beeinträchtigen könnte.

3) Theoretische Studie zu Mechanismen

Ein physikalischer Mechanismus der Magnetorezeption (Binhi & Prato 2017, inklusive Kommentare von Barnes & Greenebaum 2017 sowie Prato & Binhi 2017))

In den letzten Jahren wurden in verschiedenen biologischen Systemen Effekte durch schwache, niederfrequente Magnetfelder beobachtet, welche teilweise eine ungewohnte Dosis-Wirkungsbeziehung bezüglich der Intensität und der Frequenz aufweisen. Aus physikalischer Sicht werden diese Befunde in Frage gestellt, weil nach klassischer Thermodynamik das einwirkende Magnetfeld zu wenig Energie enthält, um sich vom thermischen Rauschen in physiologischer Umgebung abzuheben. Eine biologische Reaktion sollte deshalb nach diesem Verständnis nicht möglich sein. An diesem Punkt setzt die Arbeit von Binhi & Prato (2017) an. Sie versuchen, den Primärschritt der Kopplung eines Magnetfeldes (Frequenzbereich < 100 Hz und Intensität < 100 μ T) mit biologischen Strukturen zu erhellen. Das Modell, das sie entwickeln, ist generell anwendbar und basiert auf nur drei allgemeinen physikalischen Prinzipien und einer Annahme. Die drei Prinzipien sind:

- „Sensoren“ für das externe Magnetfeld müssen Moleküle/Ionen sein, die selber ein magnetisches Moment aufweisen
- Im Erdmagnetfeld führt das magnetische Moment dieser Moleküle eine Präzessionsbewegung (analog einem Kreisel) aus. Ein zusätzliches magnetisches Wechselfeld oder die Abschirmung des Erdmagnetfeldes stören diese Präzessionsbewegung.
- Auch die thermische Bewegung der Moleküle in der Umgebung stört die Präzession, bringt sie jedoch nicht zum Erliegen.

Die Annahme ist, dass die Präzession des magnetischen Moments mit einer biochemischen Reaktion gekoppelt ist und eine Reaktionskaskade auslöst. Störungen der Präzession haben deshalb Änderungen der biochemischen Kaskade zur Folge. Die Art der Kopplung wird offen gelassen. Mit den

genannten Prämissen zeigen die Autoren, dass trotz thermischem Rauschen biologische Effekte durch schwache niederfrequente Magnetfelder theoretisch möglich sind; ebenso beim Fehlen des Erdmagnetfeldes. Das Modell sagt komplexe Dosis-Wirkungsbeziehungen und weitere Observablen voraus, die sich in biologischen Experimenten testen lassen.

Das Modell ist elegant, indem es mit nur wenigen physikalischen Prinzipien auskommt und grundsätzlich für jede Art von Kopplung zu einer chemischen Reaktion anwendbar ist. Offen bleibt indes die Art dieser Kopplung. Falls sich die Modellvoraussagen experimentell bestätigen lassen, wäre ein wesentlicher Schritt in Richtung eines mechanistischen Verständnisses von Niedrigdosiswirkungen getan.

Literaturangaben

Barnes F, Greenebaum B (2017): **Comments on Vladimir Binhi and Frank Prato's A physical mechanism of magnetoreception: Extension and analysis**. Bioelectromagnetics. 2017 May;38(4):322-323. Epub 2017 Feb 21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220941>

Binhi VN, Prato FS (2017): **A physical mechanism of magnetoreception: Extension and analysis**. Bioelectromagnetics. 2017 Jan;38(1):41-52. Epub 2016 Nov 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27859403>

Birks L, Guxens M, Papadopoulou E, Alexander J, Ballester F, Estarlich M, Gallastegi M, Ha M, Haugen M, Huss A, Kheifets L, Lim H, Olsen J, Santa-Marina L, Sudan M, Vermeulen R, Vrijkotte T, Cardis E, Vrijheid M (2017): **Maternal cell phone use during pregnancy and child behavioral problems in five birth cohorts**. Environ Int. 2017 Apr 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28392066>

Kuzniar A, Laffeber C, Eppink B, Bezstarosti K, Dekkers D, Woelders H, Zwamborn AP, Demmers J, Lebbink JH, Kanaar R (2017): **Semi-quantitative proteomics of mammalian cells upon short-term exposure to non-ionizing electromagnetic fields**. PLoS One. 2017 Feb 24;12(2):e0170762. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28234898>

Manser M, Sater MR, Schmid CD, Noreen F, Murbach M, Kuster N, Schuermann D, Schär P (2017): **ELF-MF exposure affects the robustness of epigenetic programming during granulopoiesis**. Sci Rep. 2017 Mar 7;7:43345. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266526>

Martens AL, Slottje P, Timmermans DR, Kromhout H, Reedijk M, Vermeulen RC, Smid T (2017): **Modeled and Perceived Exposure to Radio-Frequency Electromagnetic Fields From Mobile-Phone Base Stations and the Development of Symptoms Over Time in a General Population Cohort**. Am J Epidemiol. 2017 Apr 7:1-10. <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/aje/kwx041>

Prato FS, Binhi VN (2017): **Response to comments by Frank Barnes and Ben Greenebaum on "A physical mechanism of magnetoreception: Extension and analysis"**. Bioelectromagnetics. 2017 May;38(4):324-325. Epub 2017 Mar 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28263452>

Sun Y, Zong L, Gao Z, Zhu S, Tong J, Cao Y (2017): **Mitochondrial DNA damage and oxidative damage in HL-60 cells exposed to 900MHz radiofrequency fields**. Mutat Res. 2017 Mar;797-799:7-14. Epub 2017 Mar 7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28340409>

Kontakt

Dr. Stefan Dongus
Sekretariat BERENIS
Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut
Department Epidemiology and Public Health
Environmental Exposures and Health Unit
Socinstr. 57, Postfach, 4002 Basel
Tel: +41 61 284 8111
E-Mail: stefan.dongus@swisstph.ch

Weitere Informationen:

[Beratende Expertengruppe nicht-ionisierende Strahlung \(BERENIS\)](#)

[Abkürzungsverzeichnis \(als pdf\)](#)