

## **Zusammenfassung und Bewertung ausgewählter Studien**

Im Zeitraum November 2014 bis Januar 2015 wurden 113 neue Publikationen identifiziert, von denen acht von BERENIS vertieft diskutiert wurden. Fünf davon wurden gemäss den Auswahlkriterien als besonders relevant zur Bewertung ausgewählt und werden im Folgenden zusammengefasst.

### *1) Experimentelle Studien*

#### Niederfrequente Magnetfelder und Fortpflanzung bei Mäusen (Kim *et al.* 2014)

Der Einfluss von magnetischen Feldern (60 Hz) auf die Geschlechtsorgane von männlichen adoleszenten Mäusen wurde in der *in vivo*-Expositionsstudie von Kim *et al.* (2014) untersucht. Während der achtwöchigen Dauerbefeldung mit bis zu 200  $\mu\text{T}$  Feldstärke wurde keine Beeinflussung der Zunahme des Körper- und Hodengewichts registriert, was darauf hindeutet, dass das Magnetfeld keine negative Auswirkungen auf das Wachstum und die Entwicklung der Organe hat. Bemerkenswert hingegen ist die einer linearen Dosis-Wirkungs-Abhängigkeit folgende Zunahme der Anzahl apoptotischer Zellen (programmierter Zelltod) pro Hodenkanälchen nach acht Wochen Magnetfeldexposition, die schon bei einer Feldstärke von 2  $\mu\text{T}$  beobachtet und bei 20  $\mu\text{T}$  signifikant wurde. Im Weiteren haben die Autoren gezeigt, dass die Zahl der apoptotischen Zellen bei 100  $\mu\text{T}$  Befeldung in Abhängigkeit der Expositionsdauer zunimmt, was sich negativ auf die Anzahl der Spermien im Nebenhoden auswirkt und langfristig durchaus zu einer Abnahme der Zeugungsfähigkeit führen könnte. Die Autoren bemerken, dass in erster Linie die Spermatogonien (Ursamenzellen), also die sich mitotisch teilenden Stammzellpopulationen, und nicht die Spermatozyten (Spermienmutterzellen) und reifenden Spermien absterben, was auf eine erhöhte Sensitivität der Stammzellen für Magnetfeldeinflüsse hindeutet. Diese Aussage wurde bedauerlicherweise nicht durch experimentelle Daten belegt. Negativ zu bemerken sind im Weiteren die fehlende Verblindung der Exposition und die unzureichende Beschreibung des Stichprobenumfangs und des Analyse-Protokolls für die Bestimmung der apoptotischen Zellzahl. Dies erschwert eine abschliessende Beurteilung der Gesundheitsrelevanz der an sich interessanten Beobachtungen erheblich, und verlangt nach einer unabhängigen Wiederholung und Ausweitung der Studie ohne diese technischen Schwächen.

#### Niederfrequente Magnetfelder und das Bewegungsverhalten von Fruchtfliegen (Fedele *et al.* 2014)

Fruchtfliegen können das Erdmagnetfeld wahrnehmen, und nutzen es zur Orientierung und Navigation. Untersuchungen des Bewegungsverhaltens von genetisch veränderten und unveränderten Fruchtfliegen *Drosophila melanogaster* bei Exposition mit magnetischen Feldern weisen darauf hin, dass das Blaulicht-empfindliche Rezeptorprotein Cryptochrom möglicherweise den Magnetsinn steuern könnte. Es gibt Hinweise, dass mithilfe von Cryptochrom Radikalpaare gebildet werden, welche empfindlich gegenüber Magnetfeldern (MF) sind. Die *in vivo*-Studie von Fedele *et al.* (2014) zeigt konsistente Effekte hinsichtlich des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Bewegungsaktivität der Fliegen nach MF-Exposition (3 und 50 Hz / 300  $\mu\text{T}$  und 1 mT), die sich von bisher publizierten Daten unterscheiden. Die MF-Exposition im Versuchsaufbau gewährleistete ein homogenes Magnetfeld, wobei die Feldänderungen selbst bei hoher Bewegungsaktivität der Fliegen kleiner als 1% waren. Zudem waren sowohl Expositions-kammer als auch Scheinexpositions-kammer

gegen Felder von aussen geschützt. Die MF-Exposition der genetisch unveränderten Fliegen bewirkte eine Verkürzung ihrer Schlaf-Wach-Periode unter blauem Licht, sowie eine erhöhte Bewegungsaktivität bei beiden Frequenzen und Feldstärken. Bei MF-Exposition unter grünem Licht beobachteten die Autoren eine Verlängerung der Schlaf-Wach-Periode. Genetische Veränderungen im C-Terminus des Cryptochrom resultierten in einer Abschwächung der MF-induzierten Veränderungen im Schlaf-Wach-Zyklus, während genetische Veränderungen im N-Terminus des Cryptochrom darauf hindeuten, dass dieser Teil des Rezeptors für die Hyperaktivität nach MF-Exposition der Fliegen verantwortlich ist. Interessant ist auch die Beobachtung, dass Säugetier-Cryptochrome auf MF reagieren, wenn sie in genetisch veränderte Fruchtfliegen eingebaut werden, während dieser Effekt in Säuger-Nervenzellen nicht vorhanden ist. Somit wird der Effekt von MF durch die intrazelluläre Umgebung bestimmt, was dafür spricht, dass andere (noch unbekannte) Moleküle mit dem Cryptochrom interagieren.

#### Niederfrequente Magnetfelder bei Zellen des Bindegewebes (Chen *et al.* 2014)

Chen *et al.* (2014) untersuchten *in vitro* mögliche Effekte von niederfrequenten magnetischen Feldern (50 Hz) auf den Autophagie-Prozess in embryonalen, im Bindegewebe vorkommenden Zellen (Fibroblasten) der Maus. Autophagie bedeutet ‚selbst fressen‘ und schützt die Zelle vor Funktionsstörungen, indem defekte oder gar schädigende Zellbestandteile oder Infektionserreger in spezialisierten Zellorganellen abgebaut und in den Zellstoffwechsel zurückgeführt werden. Übermässig beanspruchte oder fehlerhafte Autophagie kann zu Krankheiten führen. So wurde gezeigt, dass Mutationen in Genen, die für die Regulierung der Autophagie verantwortlich sind, aussergewöhnlich häufig und in allen Altersgruppen mit neurodegenerativen Erkrankungen wie zum Beispiel Alzheimer, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder Parkinson assoziiert sind. Bei Krebserkrankungen spielt Autophagie eine Doppelrolle, einerseits als Unterdrücker von Tumoren, indem geschädigte Proteine und Zellbestandteile entsorgt werden, andererseits als Überlebensmechanismus einer Krebszelle, der das Wachstum von bereits bestehenden Tumoren fördern kann. Die embryonalen Fibroblasten wurden mit Magnetfeldern (50 Hz, 2 mT) während 0,5, 2, 6, 12 und 24 Stunden exponiert. Ein signifikanter Anstieg eines Autophagiemarkers (LC3-II) wurde nach 6 Stunden Magnetfeldexposition beobachtet. Es wurden geeignete Positivkontrollen und zwei verschiedene Methoden zur Evaluierung der Autophagie verwendet. Elektronenmikroskopisch wurde eine erhöhte Anzahl von Autophagie-induzierten Vakuolen festgestellt. Ein bekannter Signalweg (mTOR), der bei Autophagie eine Rolle spielt, wurde aber durch die Exposition nicht aktiviert, ebensowenig der programmierte Zelltod (Apoptose). In dieser Studie wurde ein Anstieg des oxidativen Stresses, einem bekannten Auslöser von Autophagie, nach 2- und 6-stündiger, nicht aber nach 12- und 24-stündiger Magnetfeldexposition gemessen. Weitere Studien sind erforderlich, um die beteiligten regulatorischen Signalwege zu identifizieren und um die Frage zu klären, ob das Ausbleiben des beobachteten Effekts bei längerer Magnetfeldexposition auf eine metabolische Anpassung zurückzuführen ist.

#### Hochfrequente elektromagnetische Felder und Blut-Hirn-Schranke (Tang *et al.* 2015)

Es existieren bereits einige experimentelle Studien zur möglichen Veränderung der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke durch hochfrequente elektromagnetische Felder (RF-EMF). Tang *et al.* (2015) stellten in ihrer *in vivo*-Studie mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten Veränderungen der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke sowie der Kognition nach 28-tägiger Exposition mit einem unmodulierten 900 MHz EMF (10 W/m<sup>2</sup>) fest, wobei die spezifischen Absorptionsraten (SAR) bei 0,016 W/kg (ganzer Körper) und 2 W/kg (lokal im Kopf) lagen. Es wurden drei Gruppen mit je 36 Tieren untersucht: Scheinexposition, 14-tägige Exposition und 28-tägige Exposition. Bei den

verwendeten Ratten handelte es sich um einen Auszuchtstamm; sie hatten also eine grössere genetische Variabilität als solche aus einem Inzuchtstamm. Die Tiere wurden in einem sogenannten „Morris“-Wasserlabyrinth auf ihre Gedächtnisleistung getestet. Morphologische Veränderungen im Gehirn der Tiere wurden mittels ultrastruktureller Methoden in zwei Regionen des Gehirns (Hippocampus und benachbarter parietaler Cortex) analysiert. HO-1-positive Nervenzellen und mögliche involvierte Signalwege, bei denen das Signalprotein ERK beteiligt ist, wurden untersucht. ERK wurde bereits in früheren Studien identifiziert, und stellt einen relevanten Signalweg bei der Exposition mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern dar. Diese Signalwege sind wichtig für die Regulierung der Embryonalentwicklung, der Zelldifferenzierung und des Zellwachstums, und für den programmierten Zelltod (Apoptose). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Ratten nach 28-tägiger Exposition mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern über eine geringere Gedächtnisleistung im Vergleich zu scheinexponierten Tieren verfügten. Weiterhin bewirkte die Exposition Zellödeme und die Degeneration von neuronalen Zellorganellen. Ein vermehrter Austritt von Albumin und HO-1 in beiden untersuchten Hirnregionen wies auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke hin. Erstmals wurde eine erhöhte Expression des Enzyms MAPK-Phosphatase beobachtet, resultierend in einer Dephosphorylierung von ERK, was eine Unterbrechung der Signalkette zur Folge haben könnte. Zusammenfassend zeigen diese Resultate eine beeinträchtigte räumliche Gedächtnisleistung und erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke nach Exposition der Tiere mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern für 28 Tage bei 900 MHz. Als Mechanismus ist möglicherweise der mcp-1/ERK Signalweg involviert. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu vielen Studien, die unter Befeldung keine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke festgestellt haben.

## 2) Übersichtsarbeit

Exposition mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern in Europa (Gajšek *et al.* 2015)

Auf der Basis von publizierter wissenschaftlicher Literatur wurde im Rahmen des EFHRAN-Projektes (European Health Risk Assessment Network on EMF Exposure) ein Überblick über die hochfrequente EMF Exposition (10 MHz – 6 GHz) der europäischen Bevölkerung erarbeitet. In ihrer dazu veröffentlichten Übersichtsarbeit betonen Gajšek *et al.* (2015), dass die Daten in den vorhandenen Messstudien unterschiedlich erhoben und analysiert wurden und daher nicht direkt vergleichbar seien. Insgesamt wurden neun Kurz- und Langzeitmessstudien sowie eine Übersichtsarbeit zu solchen Messungen identifiziert und analysiert. Die mittlere Exposition in diesen zehn Studien lag zwischen 0.08 V/m und 1.8 V/m. Studien mit zufällig ausgewählten Messorten fanden generell tiefere Werte als Studien, die Messorte in der Nähe von Sendeanlagen ausgewählt hatten. Studien zur persönlichen Exposition stammten aus neun verschiedenen Ländern, und die mittlere Exposition in diesen Studien lag im Durchschnitt zwischen 0.09 und 0.27 V/m. Die Werte waren damit tendenziell tiefer als bei den Kurz- und Langzeitmessstudien. Basierend auf der gesamten Datenlage kamen die Autoren zum Schluss, dass hochfrequente Felder in der Umwelt typischerweise unterhalb von 1 V/m liegen. Es wurde geschätzt, dass in Europa 1% der Messwerte oberhalb von 6 V/m liegen, und 0.1% oberhalb von 20 V/m. Es wurden keine Messwerte entdeckt, die über den von der ICNIRP empfohlenen Grenzwerten lagen (je nach Frequenz 28-61 V/m). Diese Übersichtsarbeit zeigt typische Expositionswerte im Alltag auf. Die mittlere Exposition ist deutlich tiefer als die Grenzwerte. Leider wurde der Einfluss der verschiedenen Messmethoden und Auswahlkriterien für Messorte auf die Messergebnisse nicht vertieft analysiert. Es ist daher unklar, wie repräsentativ die erhobenen Werte sind. Das gilt insbesondere für die Kurz- und Langzeitmessungen. Es wird auch nicht beschrieben, wie der Anteil der Messwerte oberhalb von 6 und 20 V/m abgeschätzt wurde, und ob sich die Angaben

auf Orte beziehen, wo sich Menschen aufhalten oder auf irgendwelche Orte in der Umwelt. Die Autoren weisen darauf hin, dass es schwierig abzuschätzen ist, ob es Personengruppen mit höherer Exposition gibt, und um wie viel höher diese gegebenenfalls exponiert sind.

## **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  
Email: stefan.dongus@unibas.ch

## **Literaturangaben**

Chen Y, Hong L, Zeng Y, Shen Y, Zeng Q (2014): **Power frequency magnetic fields induced reactive oxygen species-related autophagy in mouse embryonic fibroblasts.** Int J Biochem Cell Biol 57: 108 – 114. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272514003240#>

Fedele G, Edwards MD, Bhutani S, Hares JM, Murbach M, Green EW, Dissel S, Hastings MH, Rosato E, Kyriacou CP (2014): **Genetic Analysis of Circadian Responses to Low Frequency Electromagnetic Fields in Drosophila melanogaster.** PLoS Genet. 2014 Dec 4;10(12):e1004804. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473952>

Gajšek P, Ravazzani P, Wiart J, Grellier J, Samaras T, Thuróczy G (2015): **Electromagnetic field exposure assessment in Europe radiofrequency fields (10 MHz-6 GHz).** J Expo Sci Environ Epidemiol. 2015 Jan;25(1):37-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942394>

Kim HS, Park BJ, Jang HJ, Ipper NS, Kim SH, Kim YJ, Jeon SH, Lee KS, Lee SK, Kim N, Ju YJ, Gimm YM, Kim YW (2014): **Continuous exposure to 60 Hz magnetic fields induces duration- and dose-dependent apoptosis of testicular germ cells.** Bioelectromagnetics. 2014 Feb;35(2):100-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24123080>

Tang J, Zhang Y, Yang L, Chen Q, Tan L, Zuo S, Feng H, Chen Z, Zhu G (2015): **Exposure to 900 MHz electromagnetic fields activates the mcp-1/ERK pathway and causes blood-brain barrier damage and cognitive impairment in rats.** Brain Res 2015: 2015 Jan 15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25598203>

<p>Weitere Informationen und Hintergründe zur beratenden Expertengruppe nicht-ionisierende Strahlung (BERENIS) sowie eine Übersicht der verwendeten Abkürzungen finden Sie auf <a href="http://www.bafu.admin.ch/elektrosmog">www.bafu.admin.ch/elektrosmog</a></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------