

## **Zusammenfassung und Bewertung ausgewählter Studien**

Im Zeitraum Ende Juli bis Anfang November 2017 wurden 95 neue Publikationen identifiziert, von denen 11 von BERENIS vertieft diskutiert wurden. Vier davon wurden gemäss den Auswahlkriterien als besonders relevant und somit zur Bewertung ausgewählt und werden im Folgenden zusammengefasst. In dieser Ausgabe wird ein besonderes Augenmerk auf die Rolle von Cryptochrom als Magnetfeldrezeptor gelegt.

### **1) Experimentelle Tier- und Zellstudien**

*Neue Erkenntnisse zur Rolle von Cryptochrom als Magnetfeldrezeptor (Muheim et al. 2016 und weitere Publikationen zum Thema)*

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien zur Wahrnehmung von statischen und niederfrequenten Magnetfeldern durch Cryptochrom (CRY) publiziert. CRY ist ein Photorezeptor, d.h. ein Protein, das auf blaues Licht reagiert und Licht braucht, um seine weiteren Funktionen wahrzunehmen. CRY wurde erstmals in den 1990er Jahren in Pflanzen entdeckt, es gibt aber mittlerweile viele Publikationen, die diese CRY-Proteine auch in Fliegen, Nagern, Vögeln und auch bei Säugern beschreiben. Vorstufen des CRY in Bakterien sind licht-aktivierte Enzyme, die an der Reparatur der DNS beteiligt sind. Diese Funktion ist bei Lebewesen mit Zellkern nicht mehr vorhanden.

Bei Pflanzen und Tieren sind CRY wichtig für die zirkadiane Rhythmik. Fruchtfliegen können das Erdmagnetfeld wahrnehmen und es zur Navigation nutzen. Exposition dieser Fliegen gegenüber einem magnetischen Wechselfeld von 3 und 50 Hz (0.3 und 1 mT) veränderte den Schlaf-Wach-Rhythmus sowie die Bewegungsaktivität der Fruchtfliegen (siehe [Newsletter Nr. 2, Juni 2015](#)). Bei vielen Tieren sind CRY also verantwortlich für die Wahrnehmung des Erdmagnetfeldes, während die Bedeutung von CRY bei Säugern noch weitgehend unbekannt ist. Bei Zugvögeln wiesen Wissenschaftler der Universität Oldenburg CRY-Proteine in der Netzhaut des Auges nach (Niessner et al. 2016). Es gibt immer mehr Beweise, dass CRY das Molekül ist, welches magneto-sensorisch ist, also die Wahrnehmung von Magnetfeldern steuert und es Vögeln ermöglicht, das Erdmagnetfeld zur Orientierung zu nutzen. Somit sind CRY-Proteine Bestandteil des magnetischen Kompasses gewisser Tiere. Dieser Umstand ist an sich bemerkenswert, denn er zeigt, dass es im Reich der Biologie überhaupt einen Magnetfeld-Sensor gibt, auch wenn dies bisher nur für das statische Magnetfeld (Erdmagnetfeld) gilt.

Dieser „magnetische Sinn“ kann nun aber durch ein magnetisches Wechselfeld unter bestimmten Voraussetzungen gestört werden oder ganz verloren gehen. Störungen wurden teils mit rauschähnlichen Hochfrequenzfeldern, teils mit spezifisch wirksamen Frequenzen (Stichwort „Larmorfrequenz“) erzeugt. Das führt einerseits zu einem Verlust der Orientierung, andererseits auch zu einer Veränderung der Bewegungsaktivität.

Die aktuelle Forschung konzentriert sich darauf, den molekularen Mechanismus für diese Magnetfelddetektion und deren Störung aufzuklären. Dazu werden tierexperimentelle Versuchsansätze und theoretische Modelle verwendet. Gesucht sind molekulare Eigenschaften, die auf ein Magnetfeld und dessen räumliche Ausrichtung selektiv reagieren, sowie anschliessende biochemische Reaktionen, die den initialen „Reiz“ verstärken. Im Vordergrund steht die Radikal-Paar-

Hypothese. Diese geht davon aus, dass die Lebensdauer und die chemische Reaktivität von kurzlebigen Zwischenprodukten von CRY in einer photochemischen Reaktion durch ein externes Magnetfeld beeinflusst werden. CRY zusammen mit Licht und den anschliessenden Reaktionen wären damit quasi das Sinnesorgan für Magnetfelder.

Kürzlich wurde bei Zebrafinken gezeigt, dass es Interaktionen zwischen polarisiertem Licht und dem magnetischen Kompass gibt (natürliches Licht ist polarisiert, wobei die Polarisation vom Wetter und vom Stand der Sonne abhängt). Die Orientierung der Vögel in einem Labyrinth war abhängig von der relativen Ausrichtung der Polarisationssebene des Lichtes zum Magnetfeld; die senkrechte Ausrichtung zum Magnetfeld führte zur Desorientierung der Vögel. Somit konnte erstmals gezeigt werden, dass die gegenseitige Ausrichtung gerichteter physikalischer Grössen (Schwingungsrichtung des Lichts und Richtung des statischen Magnetfeldes) den magnetischen Kompass und somit die Orientierung von Tieren beeinflusst (Muheim *et al.* 2016). Kontinuierliche Beleuchtung verstärkt den magnetischen Kompass, wofür eine verzögerte Beendigung der Radikalpaarreaktion verantwortlich ist (Kattinig *et al.* 2016).

Neben der Orientierung sind zumindest für Fruchtfliegen auch weitere CRY-vermittelte Magnetfeld-abhängige Verhaltensweisen wie Bewegungsaktivität, erhöhte neuronale Aktivität und Krämpfe beschrieben. Letztere konnten durch Antiepileptika verhindert werden (Marley *et al.* 2014). Somit stellt sich die Frage, wie die Signalweiterleitung ins Gehirn geschieht, die durch eine Kombination von Licht und Magnetfeld zu erhöhter neuronaler Aktivität führt. Solche Signal-Verstärkungsprozesse sind generell bekannt. Viele solcher Signalkaskaden beinhalten sogenannte G-Proteine, die eine Signalverstärkung von mehr als 1 Million bewirken können. Dadurch können biologische Organismen extrem schwache Signale detektieren. Am Ende einer solchen Signalkaskade ist oft ein Ionenkanal involviert (Hore & Mouritsen 2016), der im Fall des Natriumkanals für die Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotentialen und somit neuronaler Erregung verantwortlich ist. Viele Antiepileptika aktivieren den GABA(gamma-Aminobuttersäure)-Rezeptor, der ebenfalls ein Ionenkanal ist. Derartige Interaktionen von CRY mit Signalproteinen und die Weiterleitung dieser Informationen im Gehirn sind derzeit noch nicht bekannt.

#### *Der Einfluss von niederfrequenten Magnetfeldern auf die epigenetische Regulierung im Zusammenhang mit Neurodegeneration (Consales et al. 2017)*

In Experimenten mit kultivierten neuronalen Zellen (menschlichen Neuroblastoma-Zellen, die entweder undifferenziert waren oder zu Dopamin-reagierenden Neuronen differenziert wurden, und kortikalen Neuronen der Maus) haben Consales *et al.* (2017) eine Reihe von interessanten Beobachtungen gemacht, die neue Erkenntnisse und Ansatzpunkte bezüglich des Wirkungsmechanismus von NF-MF auf die Funktionalität und Lebensfähigkeit von Neuronen liefern. Die Zellen wurden jeweils verblindet einem kontinuierlichen Magnetfeld (50 Hz, 1 mT, 4 bis 72 Stunden) ausgesetzt und mit der entsprechenden Sham-Kontrolle verglichen. Dabei stellten die Autoren fest, dass unter Kontrollbedingungen die Expression von zwei spezifischen microRNS-Molekülen (miR-34b/c) im Verlauf der Kultivierung von 3 Tagen kontinuierlich zunahm, während diese unter Exposition relativ stabil blieben. Die microRNS-Moleküle spielen eine wichtige Rolle in der epigenetischen Kontrolle der Genexpression. Im nächsten Schritt wurde dann untersucht, wie sich diese relative Reduktion der miR-34b/c Expression im Vergleich zur Kontrollbedingung auf die Zellen auswirkt. Mittels computerbasierter Analysen wurden mögliche miR-34b/c-regulierte Gene identifiziert, darunter eine auffallend hohe Anzahl von Proteinen, die eine Rolle in der Integrität und/oder dem oxidativen Gleichgewicht der Mitochondrien spielen. Durch gezielte Regulierung konnte dann aufgezeigt werden, dass die MF-abhängige Reduktion von miR-34b/c in der Tat zu

veränderter mitochondrialer Funktionalität, Redox-Gleichgewicht und einem Anstieg von ROS führte. Diese Einfluss-Faktoren werden in Zusammenhang gesetzt mit der Funktion und Degeneration von Neuronen. Ebenso postulieren die Autoren, dass miR-34b/c direkt einige wichtige neuronale Proteine regulieren, die eine Rolle bei der Neurodegeneration spielen. Beispielsweise steigt die alpha-Synuclein-Expression unter MF-Exposition an, was auch zu einer erhöhten pathologischen Aggregation führte, wie sie in Parkinson-Patienten beobachtet wird. Bemerkenswert an dieser Studie ist einerseits das überdurchschnittlich gute technische und methodische Vorgehen und andererseits der Aspekt, dass MF über eine Beeinflussung der epigenetischen Regulation wirken könnten, was konzeptionell eine Vielzahl der berichteten Effekte erklären würde. Zudem liefert diese Studie gute mechanistische Hinweise, wie MF-Exposition auf Zellen wirken könnte und dabei indirekt zu einer Erhöhung von ROS führt, was häufig im Zusammenhang mit EMF getestet und beobachtet wird.

## **2) Humanstudien**

### *Speichelenzym Alpha-Amylase und Elektrohypersensitivität (Andrianome et al. 2017)*

In dieser Studie wurde untersucht, ob sich im Speichel und Urin Biomarker für Elektrohypersensibilität (EHS) finden lassen. Bis jetzt existieren keine etablierten Biomarker, d.h. die Diagnose wird alleine auf subjektive Angaben der Betroffenen abgestützt. Dreissig nach eigenen Angaben hypersensitive Personen und eine Kontrollgruppe von 25 Personen mit ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung wurden untersucht. Kortisol gilt als Indikator für die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und als Stressindikator. Das Speichelenzym Alpha-Amylase wird als Indikator für Veränderungen des autonomen Nervensystems betrachtet und reagiert auf psychosoziale Stressoren, ist jedoch nicht mit anderen sogenannten Stressmarkern wie Kortisol, Noradrenalin und Herzrate korreliert. Die meisten Marker des Immunsystems und zirkadianer Rhythmen (z.B. Kortisol) unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Das Speichelenzym Alpha-Amylase hingegen war in der EHS-Gruppe erhöht. Unklar ist, ob dieser Unterschied auf EMF zurückzuführen ist, oder ob er eine Konsequenz von chronischem Stress in Personen mit EHS ist. Die statistische Analyse wirft auch Fragen auf, da die gemessenen Marker einzeln getestet und nicht einer multivariaten Analyse unterzogen wurden. Auch wird nicht klar, wie die Kontrollgruppe rekrutiert wurde. Trotzdem ist das Ergebnis interessant und zukünftige Studien müssen zeigen, ob die Unterschiede in der Alpha-Amylase gross genug sind, um sich als spezifischer Marker für EHS zu eignen.

## **3) Dosimetrische Studien**

### *Neue Kopfmodelle von Kindern und hochfrequente elektromagnetische Felder (Mohammed et al. 2017)*

Bisherige Studien zum Thema Exposition von Kinderköpfen verwendeten skalierte anatomische Kopfmodelle von Erwachsenen oder aber Kopfmodelle basierend auf MRI-Daten von Kindern, die älter als 3 Jahre alt sind. Damit wurden nur Veränderungen in der äusseren Form und Grösse des Kopfes und die Altersabhängigkeit der dielektrischen Parameter berücksichtigt. In der Realität verändert sich aber neben Form und Grösse des Kopfes auch die räumliche Verteilung der verschiedenen Gewebearten. Für Kinder bis zum Alter von drei Jahren müssen zudem noch die in ihrer Grösse graduell abnehmenden Fontanellen ins Modell eingefügt werden.

In dieser Studie wurden drei wichtige altersabhängige anatomische Veränderungen im Modell berücksichtigt. Basierend auf dem Modell eines 7-jährigen Kindes wurden durch Skalierung Modelle von 3, 6, 12, 18 und 36 Monate alten Kleinkindern erzeugt. Dabei wurde die altersbedingte räumliche Verteilung von weisser und grauer Hirnmasse angepasst und die Fontanellen ins Modell eingefügt. Aufgrund fehlender Messdaten von Gewebeparametern von Kleinkindern wurden die altersbedingten Veränderungen numerisch extrapoliert. Dabei wurde berücksichtigt, dass bei Kleinkindern der Volumenanteil an extrazellulärer Flüssigkeit und der Gehalt an gewissen chemischen Elementen grösser sind als bei Erwachsenen. Die Gewebeparameter werden durch das Wachstum und die damit verbundene Abnahme des Wasseranteils im Gewebe signifikant verändert. Die Dielektrizitätskonstante nimmt dadurch ab, wobei die Leitfähigkeit zunimmt. Diese Veränderungen haben einen direkten Einfluss auf die im Gewebe aufgenommene Strahlung. Die verschiedenen Kinder- und Erwachsenen-Modelle wurden für verschiedene Expositions-Szenarien berechnet. Dazu wurde ein Mobiltelefon am Ohr, vor dem Mund und über dem Kopf positioniert. Die Situation des Mobiltelefons über dem Kopf soll das Szenario des Erwachsenen nachbilden, der ein Kind trägt und dabei telefoniert. Die Resultate dieser Studie weisen auf eine bisherige Unterschätzung der maximalen SAR-Werte in Köpfen von Kindern unter drei Jahren hin. Die maximalen SAR-Werte für die Situation des Mobiltelefons am Ohr sind zum Beispiel in dreimonatigen Kindern bei 700 MHz um 61% und bei 2.6 GHz um 78% höher als bei Erwachsenen. Auch für die anderen Situationen ergeben sich höhere SAR-Werte als bei Modellen von Erwachsenen und vorherigen Studien. Aufgrund der vorliegenden Resultate wäre eine vertiefte Untersuchung des Einflusses der anatomischen und dielektrischen Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen auf die maximalen SAR-Werte und der im Gewebe absorbierten Leistung wünschenswert. Eine gewisse Unsicherheit besteht zudem in der numerischen Extrapolation der Gewebeparameter, die noch genauer überprüft werden muss.

## Literaturangaben

Andrianome S, Hugueville L, de Seze R, Selmaoui B (2017): **Increasing levels of saliva alpha amylase in electrohypersensitive (EHS) patients.** Int J Radiat Biol. 2017 Aug;93(8):841-848. Epub 2017 May 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28466664>

Consales C, Cirotti C, Filomeni G, Panatta M, Butera A, Merla C, Lopresto V, Pinto R, Marino C, Benassi B (2017): **Fifty-Hertz Magnetic Field Affects the Epigenetic Modulation of the miR-34b/c in Neuronal Cells.** Mol Neurobiol. 2017 Oct 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29039021>

Hore PJ, Mouritsen H (2016): **The Radical-Pair Mechanism of Magnetoreception.** Annu Rev Biophys. 2016 Jul 5;45:299-344. Epub 2016 May 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216936>

Kattinig DR, Evans EW, Déjean V, Dodson CA, Wallace MI, Mackenzie SR, Timmel CR, Hore PJ (2016): **Chemical amplification of magnetic field effects relevant to avian magnetoreception.** Nat Chem. 2016 Apr;8(4):384-91. Epub 2016 Feb 1. <https://www.nature.com/articles/nchem.2447>

Marley R, Giachello CN, Scrutton NS, Baines RA, Jones AR (2014): **Cryptochrome-dependent magnetic field effect on seizure response in Drosophila larvae.** Sci Rep. 2014 Jul 23;4:5799. <https://www.nature.com/articles/srep05799>

Mohammed B, Jin J, Abbosh A, Bialkowski K, Manoufali M, Crozier S (2017): **Evaluation of children exposure to electromagnetic fields of mobile phones using age-specific head models with age-dependent dielectric properties.** IEEE Access 2017. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2017.2767074>

Muheim R, Sjöberg S, Pinzon-Rodriguez A (2016): **Polarized light modulates light-dependent magnetic compass orientation in birds.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Feb 9;113(6):1654-9. Epub 2016 Jan 25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811473>

Niessner C, Denzau S, Malkemper EP, Gross JC, Burda H, Winklhofer M, Peichl L (2016): **Cryptochrome 1 in Retinal Cone Photoreceptors Suggests a Novel Functional Role in Mammals.** Sci Rep. 2016 Feb 22;6:21848. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26898837>

## 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 \(als pdf\)](#)