

Zusammenfassung und Bewertung ausgewählter Studien

Im Zeitraum Februar 2016 bis April 2016 wurden 100 neue Publikationen identifiziert, von denen 11 von BERENIS vertieft diskutiert wurden. Vier davon wurden gemäss den Auswahlkriterien als besonders relevant zur Bewertung ausgewählt und werden im Folgenden zusammengefasst. Zusätzlich wird in diesem Newsletter eine weitere Studie besprochen, deren erste Teilergebnisse erst im Mai bzw. Juni 2016 erschienen sind (Wyde *et al.* 2016).

1) Experimentelle Tier- und Zellstudien

*Mobilfunkstrahlung und Krebsrisiko bei Ratten - erste Teilergebnisse einer grossen Tierstudie in den USA (Wyde *et al.* 2016)*

Im Mai und Juni 2016 wurden erste Teilergebnisse der bisher grössten Studie zur Frage, ob Mobilfunkstrahlung das Krebsrisiko bei Ratten und Mäusen erhöht, veröffentlicht. Die Studie wurde vom US-amerikanischen National Toxicology Program (NTP) im Auftrag der US Food and Drug Administration (FDA) durchgeführt. Die bisher veröffentlichten Ergebnisse beziehen sich ausschliesslich auf die Untersuchungen von Gliomen im Hirn und Schwannomen im Herz bei Ratten. Letzteres ist relevant, weil Hörnervtumoren (Akustikusneurinome) ebenfalls Schwannome sind und in epidemiologischen Studien mit der Mobiltelefonnutzung in Verbindung gebracht wurden. Die Veröffentlichung der vollständigen Ergebnisse der Studie ist für Ende 2017 angekündigt. Es handelt sich hier um einen sogenannten ‚Bioassay‘, d.h. eine Lebenszeitstudie, die nach strengen Vorgaben (inklusive Pathologie und Analytik) der NTP-Vorgaben durchgeführt wurde. Die Ratten wurden GSM- und CDMA-Signalen (900 MHz, SAR-Werte 0, 1.5, 3 und 6 W/kg) ausgesetzt. Die Exposition erfolgte in einem 10-Minuten-Rhythmus (10 Minuten an, 10 Minuten aus) an 18 Stunden pro Tag und sieben Tagen pro Woche. Die kumulierte Exposition während 24 Stunden betrug somit neun Stunden. Die Tiere konnten sich frei bewegen und somit war der ganze Körper exponiert. Dies steht im Gegensatz zu diversen Studien, die eine sogenannte Karussellexposition verwendeten, wo die Tiere in engen Röhren für wenige Stunden pro Tag exponiert oder scheinexponiert wurden und meistens nur bestimmte Organe bestrahlt wurden (z.B. das Gehirn). Die Tiere wurden lebenslang exponiert bzw. scheinexponiert, wobei die Bestrahlung bereits im Mutterleib ab dem 5. Tag nach der Befruchtung begann. Am 21. Tag wurden die Jungtiere getrennt nach Geschlecht in Gruppen von maximal 3 Tieren gehalten. Ab dem 35. Tag wurden die Ratten einzeln gehalten. Die Feldstärken wurden dem Wachstum der Tiere angepasst, da diese abhängig von ihrer Grösse die Strahlung unterschiedlich absorbieren. Für jede Expositionsbedingung (0, 1.5, 3 und 6 W/kg) gab es dabei je 90 männliche und weibliche Tiere.

Bei den exponierten männlichen Ratten wurde im Vergleich zur männlichen Kontrollgruppe ein erhöhtes Auftreten von bösartigen Gliomen im Gehirn festgestellt. Die Fallzahlen waren allerdings gering (0-3 Fälle pro Expositionsgruppe). Bei den weiblichen Tieren wurde dieser Effekt nicht beobachtet. Auch bei Schwannomen des Herzens wurden erhöhte Fallzahlen bei den exponierten männlichen Tieren gefunden, die jedoch nur bei der höchsten Expositionsgruppe statistisch signifikant waren. Signifikant war jedoch der Trend, dass mit zunehmender Strahlendosis eine höhere Anzahl Schwannome auftrat. Bei weiblichen Ratten gab es keine Unterschiede in der Anzahl erkrankter Tiere von Schwannomen zwischen exponierten Tieren und scheinexponierten Kontrollen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das erhöhte Auftreten von Gliomen und Schwannomen des Herzens bei männlichen Ratten wahrscheinlich durch die Exposition zustande gekommen ist,

wobei die Assoziation zwischen der Exposition und dem Auftreten der Schwannome robuster sei als bei Gliomen.

Die Studie wirft aus der Sicht der BERENIS einige Diskussionspunkte auf. Die Anzahl erkrankter Tiere war gering und EMF-Effekte traten vorwiegend bei männlichen Ratten auf. Daher könnte man vermuten, dass die Ergebnisse zufällig zustande gekommen sind. Geschlechtsunterschiede bei toxikologischen Tierstudien sind häufig¹ und stellen per se die Ergebnisse nicht in Frage. Hier ist ein Vergleich mit historischen Kontrollen wichtig, um die Ergebnisse zu beurteilen, auch wenn eine Kontrolle mit scheinexponierten Tieren essentiell ist. Historische Kontrollen zeigen eine (Gliom-) Tumorraten von 0-8%. Weiter zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit für die Bildung von bösartigen Gliomen bei männlichen Tieren 10-fach höher ist als bei weiblichen Tieren. Der Unterschied zwischen dem Auftreten von bösartigen Schwannomen im Herzen bei männlichen und weiblichen Ratten war ebenfalls sichtbar, wenn auch nicht so prominent wie bei den Gliomen. Möglicherweise ist die spontane Krebsinzidenz bei weiblichen Ratten so klein, dass selbst in dieser grossen Studie die statistische Aussagekraft nicht genügend ist.

Ein unerwarteter Befund der Studie war die längere Überlebenszeit der exponierten Tiere. Es stellt sich somit die Frage, ob die Tiere in der Kontrollgruppe eine geringere Chance hatten, Tumoren zu entwickeln, da sie weniger alt geworden sind. Allerdings wäre dann zu erwarten, dass man bei den Kontrolltieren schon vermehrt Hyperplasien (Vorstufe eines Tumors) gesehen hätte. Es wurden aber gar keine gesehen. Es ist biologisch auffällig, dass gerade Glia-Zellen (Schwann-Zellen sind Glia-Zellen des peripheren Nervensystems) Effekte zeigten, welche bereits in epidemiologischen Studien zum Mobiltelefongebrauch Hinweise auf erhöhte Tumorrisiken geliefert haben. Die jetzt publizierten Berichte haben noch keine wissenschaftliche Begutachtung (peer-review) in einem renommierten Fachjournal hinter sich, wurden aber von eingeladenen Experten wissenschaftlich evaluiert. Deren Kommentare wurden im Anhang zu den Berichten veröffentlicht. Die Studie wurde auch an der BioEM-Tagung im Juni 2016 in Gent präsentiert. Die Präsentation ist öffentlich zugänglich² und enthält noch zusätzliche Informationen über thermische Effekte, Überlebenszeiten und DNS-Schäden.

Die BERENIS zieht zusammenfassend folgendes Fazit: Die vorliegenden Tierexperimente zu Mobilfunkstrahlung und Krebs sind die umfassendsten, die je durchgeführt wurden, und die wissenschaftliche sowie labortechnische Qualität der Studie ist überdurchschnittlich gut. Die Experimente sind deshalb von grossem wissenschaftlichem Belang und gesundheitspolitisch von Gewicht. Das Resultat, dass in Tierversuchen Mobilfunkstrahlung das Tumorrisiko erhöht, wurde in den meisten bisherigen Lebenszeitstudien mit Tieren nicht beobachtet. Die übrigen Resultate (Studie mit Mäusen sowie die Ergebnisse zu möglichen DNS-Schäden) sind abzuwarten, um eine genauere Abschätzung der Bedeutung für die Gesundheit des Menschen vorzunehmen. Zu beachten ist, dass die angewendete EMF-Exposition nicht direkt mit in der Umwelt vorkommenden Expositionen vergleichbar ist. Die angewendete Ganzkörperexposition bis zu 6 W/kg führt zu einer Erhöhung der Kerntemperatur der Tiere von bis zu 1°C. In der Schweiz ist die Ganzkörperexposition auf 0.08 W/kg begrenzt, was zu keiner nennenswerten Temperaturerhöhung führt. Bei der Benützung von Mobiltelefonen treten lokal beim Ohr oder an der Hand SAR-Werte bis 2 W/kg auf.

¹ Kadekar et al. (2012): Gender differences in chemical carcinogenesis in National Toxicology Program 2-year bioassays. *Toxicol Pathol.* 2012 Dec;40(8):1160-8. <http://tpx.sagepub.com/content/40/8/1160.long>

² https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/research/areas/cellphone/slides_bioem_wyde.pdf

Hochfrequente elektromagnetische Felder und Autophagie im Gehirn von Mäusen (Kim et al. 2016)

In dieser *in vivo* Studie wurden Effekte einer hochfrequenten EMF-Exposition (835 MHz, 4 W/kg) auf das Gehirn von Mäusen (C57BL/6; Alter zu Beginn der Studie: 6 Wochen) untersucht. Die Tiere waren für 5 Stunden pro Tag während 4 und 12 Wochen EMF- oder scheinexponiert. Daraufhin wurden Untersuchungen mittels ‚Microarrays‘ (Gen-Chips) durchgeführt. Gene, die höher oder niedriger exprimiert waren, wurden anschliessend mittels quantitativer PCR (Polymerase-Kettenreaktion) evaluiert. In den Hirnregionen ‚Hippocampus‘ und ‚Striatum‘ waren Gene, die für den Prozess der Autophagie³ relevant sind, bei EMF-exponierten Tieren im Vergleich zu scheinexponierten Kontrollen nach der 12-wöchigen Expositionszeit höher exprimiert. Diesen Befunden liegen Analysen mehrerer Autophagie-Gene zugrunde. Zudem wurden Vakuolen, welche bei Autophagie gebildet werden, in Zellen dieser Hirnregionen gefunden, deren Grösse und Anzahl in den EMF-exponierten Tieren signifikant erhöht waren. Weiterhin wurde eine signifikante Zunahme der Bildung von sogenannten ‚Autophagosomen‘ und ‚Autolysosomen‘ beobachtet. Diese Effekte deuten auf eine Verstärkung der Autophagie nach subchronischer EMF-Exposition hin, was als Adaptation an Stress und nachfolgende protektive Massnahmen interpretiert werden kann.

Niederfrequente Magnetfelder und Kommunikation zwischen Neuronen im Gehirn (Sun et al. 2016)

Biologische Effekte von niederfrequenten Magnetfeldern kommen möglicherweise durch Interaktionen mit Elementen in der Zellmembran zustande. Nervenzellen sind gut geeignet, um mögliche Mechanismen zum Einfluss von niederfrequenten Magnetfeldern auf die Kommunikation zwischen Nervenzellen im Gehirn zu untersuchen. Bei diesem Prozess spielen Exo- und Endozytose eine Rolle. Endozytose ist ein Vorgang der Zelle zur Aufnahme von Flüssigkeit oder Partikeln aus der Umgebung. Die Zellmembran wird dabei eingestülpt und das Agens aufgenommen. Durch diesen Prozess werden auch die Zusammensetzung der Zellmembran und die Verteilung von Rezeptoren reguliert. Diese Untersuchungen wurden an organotypischen Hirnschnitten der vorab exponierten Tiere (Magnetfeld, 50 Hz, 1 mT, oder Kontrolltiere) mittels elektrophysiologischer Methoden durchgeführt. Dabei wurden die Kalziumströme und Membrankapazität an der zentralen Synapse (calyx of Held) gemessen. In magnetfeldexponierten Tieren war der Prozess der Endozytose verstärkt. Die Exozytose (Ausschleusen von Partikeln oder Flüssigkeit) war hingegen nicht verändert. Die Magnetfeldexposition von weiblichen und männlichen C57-Mäusen für 8 bis 10 Tage erhöhte signifikant den Kalziumeinstrom nach elektrischer Stimulation. Die Magnetfeldexposition führte ebenfalls zu einer Potenzierung der Kurzzeit-Plastizität, welche die Freisetzung von Neurotransmittern reguliert. Diese Befunde sind gemäss den Autoren auf die erhöhte Expression von Kalziumkanälen (Subtypen P/Q, N und R) an den Nervenenden (Präsynapsen) und einem vermehrten Fluss von Kalziumionen zurückzuführen.

Niederfrequente Magnetfelder und der Einfluss auf die Regulierung der Zellteilung (Martínez et al. 2016)

Basierend auf früheren Beobachtungen, die eine Stimulation der Vermehrung von gewissen Krebszellen durch Exposition zeigten, haben Martínez *et al.* (2016) in dieser *in vitro* Studie das Zusammenspiel zwischen niederfrequenten Magnetfeldern und zellulären Regelmechanismen für die Zellvermehrung untersucht. Dazu wurde eine menschliche Hirntumor-Zelllinie verwendet, die auf die

³ 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.

3-tägige Exposition mit einem niederfrequenten Magnetfeld (50 Hz, 100 μ T, 3 Stunden ein/3 Stunden aus) mit einer etwa 10 % höheren Zellzahl reagierte. Dies korrelierte gut mit der Beobachtung, dass sich nach einem beziehungsweise zwei Tagen mehr Zellen in der exponierten Kultur in der DNS-Verdopplungs- und in der Zellteilungsphase befanden. Des Weiteren haben die Autoren gezeigt, dass zellzyklusregulierende Proteine nach zwei Stunden Befeldung verändert waren, und dass schon nach 15 Minuten eine vorübergehende Aktivierung von zwei zentralen Kettenreaktionen der Signalübertragung für die Zellvermehrung (p38, MAP-Kinase) zu beobachten ist. Obwohl die Aktivierung beider Signalwege für die Stimulation der Zellvermehrung durch das niederfrequente Magnetfeld notwendig ist, reagierte interessanterweise nur einer der beiden auf die Blockierung von freien Radikalen. Dies deutet darauf hin, dass bedingt durch die Exposition das Freisetzen von freien Radikalen durch die Zelle in diesem Zusammenhang eine Signalwirkung hat, die sich direkt auf eine Zunahme der Zellvermehrung auswirkt. Zusammenfassend schlagen die Autoren vor, dass die Exposition von Zellen mit niederfrequenten Magnetfeldern zu einer zumindest vorübergehenden Aktivierung einer Vielzahl von Signalübertragungsketten führen könnte. Dies würde bedeuten, dass eine zelltypspezifische Antwort auf Befeldung zu erwarten wäre, die je nach Vorhandensein anderer Umweltfaktoren oder genetischer Voraussetzungen unterschiedliche Konsequenzen haben könnte. Dadurch wird eine Prognose basierend auf diesen Beobachtungen bezüglich möglicher gesundheitsrelevanter Einflüsse auf Zellen im menschlichen Körper sehr schwierig. Diese Ergebnisse bieten einen interessanten mechanistischen Ansatzpunkt für weitergehende Studien.

Niederfrequente Magnetfelder und die Entwicklung von Hirnzellen (Ma et al. 2016)

In dieser *in vitro* Studie haben Ma et al. (2016) den Einfluss eines niederfrequenten Magnetfeldes (50 Hz, 1 mT) auf neuronale Stammzellen der Maus und auf deren Entwicklung zu Neuronen untersucht. Die Autoren haben festgestellt, dass eine Befeldung für vier Stunden pro Tag während 1, 2 und 3 Tagen die Vermehrung und den Erhalt der Stammzellcharakteristika der neuronalen Stammzellen fördert. Andererseits führte die Exposition während des induzierten Differenzierungsprozesses zu neuronalen Zellen dazu, dass vermehrt Nervenzellen gebildet wurden. Die Ausbildung der Sternzellen (Astrozyten), die Struktur- und Ernährungsfunktionen im Hirn haben, wurde jedoch nicht beeinflusst. Exponierte Nervenzellen entwickelten zwar nicht mehr, aber längere und stärker verzweigte Nervenzellenfortsätze (Neuriten). Mechanistisch interessant war zudem die Zunahme eines spezifischen Kalziumkanals in der Zellmembran, dessen Fehlen alle Effekte des niederfrequenten Magnetfeldes auf den Differenzierungsprozess eliminierte. Dies lässt den Schluss zu, dass niederfrequente Magnetfelder die zelluläre Kalziumkonzentration beeinflussen, was sich dann wiederum auf die Entwicklung der Nervenzellen auswirkt und die Regenerationsfähigkeit des Gehirns beeinflussen könnten. Ob dies positive oder negative Auswirkungen hat, ist gemäss den Autoren unklar, da schon kleine Veränderungen während der embryonalen Entwicklung gravierende Konsequenzen in Adulten zur Folge haben können. Bemerkenswert ist zudem, dass eine gegenteilige Beeinflussung der Nervenzellentwicklung durch hochfrequente elektromagnetische Felder in früheren Untersuchungen gefunden wurde (Chen et al. 2014⁴, siehe [BERENIS-Newsletter Nr. 1](#)). Obwohl gegenwärtig der Kausalzusammenhang noch nicht bekannt ist, könnten die Resultate dieser und ähnlicher Studien einen Erklärungsansatz für die Beobachtung kognitiver und pathologischer Effekte von nieder- und auch hochfrequenten (elektro-) magnetischen Feldern liefern.

⁴ Chen C, Ma Q, Liu C, Deng P, Zhu G, Zhang L, He M, Lu Y, Duan W, Pei L, Li M, Yu Z, Zhou Z (2014): Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation impairs neurite outgrowth of embryonic neural stem cells. *Sci Rep* 2014; 4 : 5103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24869783>

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@unibas.ch

Literaturangaben

Kim JH, Huh YH, Kim HR (2016): **Induction of Autophagy in the Striatum and Hypothalamus of Mice after 835 MHz Radiofrequency Exposure.** PLoS One. 2016 Apr 13;11(4):e0153308.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27073885>

Ma Q, Chen C, Deng P, Zhu G, Lin M, Zhang L, Xu S, He M, Lu Y, Duan W, Pi H, Cao Z, Pei L, Li M, Liu C, Zhang Y, Zhong M, Zhou Z, Yu Z (2016): **Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields Promote In Vitro Neuronal Differentiation and Neurite Outgrowth of Embryonic Neural Stem Cells via Up-Regulating TRPC1.** PLoS One. 2016 Mar 7;11(3):e0150923.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950212>

Martínez MA, Úbeda A, Moreno J, Trillo MÁ (2016): **Power Frequency Magnetic Fields Affect the p38 MAPK-Mediated Regulation of NB69 Cell Proliferation Implication of Free Radicals.** Int J Mol Sci. 2016 Apr 6;17(4). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27058530>

Sun ZC, Ge JL, Guo B, Guo J, Hao M, Wu YC, Lin YA, La T, Yao PT, Mei YA, Feng Y, Xue L (2016): **Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields Facilitate Vesicle Endocytosis by Increasing Presynaptic Calcium Channel Expression at a Central Synapse.** Sci Rep. 2016 Feb 18;6:21774.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26887777>

Wyde M, Cesta M, Blystone C, Elmore S, Foster P, Hooth M, Kissling G, Malarkey D, Sills R, Stout M, Walker N, Witt K, Wolfe M, Bucher J (2016): **Report of Partial findings from the National Toxicology Program Carcinogenesis Studies of Cell Phone Radiofrequency Radiation in Hsd: Sprague Dawley® SD rats (Whole Body Exposures).**

<http://biorxiv.org/content/early/2016/05/26/055699> (original version, posted May 26, 2016)

<http://biorxiv.org/content/early/2016/06/23/055699> (updated version, posted June 23, 2016)

Weitere Informationen und Hintergründe zur beratenden Expertengruppe nicht-ionisierende Strahlung (BERENIS) sowie eine Übersicht der verwendeten Abkürzungen finden Sie auf <http://www.bafu.admin.ch/elektrosmog/13893/15174/16478/index.html?lang=de>

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