

Diese **Sonderausgabe** des BERENIS-Newsletters enthält eine aktuelle Einschätzung zu einem möglichen Zusammenhang von oxidativem Stress und der Exposition mit Magnet- und elektromagnetischen Feldern und deren Wirkungen auf die Gesundheit. Dafür wurden zwischen 2010 und 2020 erschienene relevante Tier- und Zellstudien identifiziert und zusammenfassend beurteilt. Ein ausführlicher Bericht, in dem diese Studien detailliert vorgestellt werden, wird in Kürze vom BAFU veröffentlicht¹. Diese Sonderausgabe enthält eine Kurzfassung des Berichts.

Gibt es Hinweise auf vermehrten oxidativen Stress durch elektromagnetische Felder?

Eine Zusammenfassung relevanter Beobachtungen in Tier- und Zellstudien der letzten zehn Jahre in Bezug auf gesundheitliche Auswirkungen

Prof. Dr. Meike Mevissen, Universität Bern
Dr. David Schürmann, Universität Basel

Einleitung und Ziele dieses Berichtes

Während reaktive sauerstoffhaltige Moleküle (ROS; Englisch für «reactive oxygen species») an vielen Prozessen des Organismus, inklusive zellulärer Signalwege, beteiligt sind und Schutzmechanismen (antioxidative Enzyme) physiologische Konzentrationen von ROS in den Zellen aufrechterhalten, kann durch Einwirkungen von aussen und innen die Menge von ROS durch Änderungen der Aktivität beteiligter ROS-bildender und –abbauender Enzyme beeinflusst werden. So führt der erhöhte Energiebedarf bei sportlicher Betätigung zu einem vorübergehenden Zustand von oxidativem Stress, und viele Umwelteinflüsse wie UV-Licht oder Radioaktivität wirken über ROS-Bildung. Ein solches Ungleichgewicht beeinflusst viele wichtige physiologische Prozesse und Funktionen, wie Entzündung, Zellproliferation und Differenzierung, Wundheilung, neuronale Aktivität, Reproduktion und Verhaltensweisen, indem es biochemische Prozesse verändert oder gar zu DNS-Schäden oder der Peroxidation von Fetten führt. Insbesondere Änderungen in der Zellproliferation und Differenzierung stehen in engem Zusammenhang mit Krebsentstehung sowie dem Wachstum und der Entwicklung von Organismen.

In diesem Zusammenhang wurde der Einfluss von elektromagnetischen Feldern (EMF), als weiterer Umweltfaktor, auf die Bildung von ROS und Auslöser von oxidativem Stress thematisiert. Entsprechende Hypothesen und experimentelle Befunde dazu wurden in wissenschaftlichen Übersichtsarbeiten und Berichten öffentlicher Organisationen zusammengefasst und diskutiert [1-12]. Obwohl es einige Hinweise für eine solche Beeinflussung gibt, hat sich bis jetzt noch kein einheitliches Bild ergeben, vor allem nicht in Bezug auf mögliche negative und langfristige Folgen für unsere Gesundheit.

Mit dem Ziel eine aktuelle Einschätzung zu einem möglichen Zusammenhang von oxidativem Stress und der Exposition mit Magnet- und elektromagnetischen Feldern und deren Wirkungen auf die

¹ Der Bericht wird auf der BAFU-Website unter <https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/elektrosmog/publikationen-studien.html> verfügbar sein.

Gesundheit zu geben, wird dieses Thema hier nochmals aufgegriffen und neuere relevante Tier- und Zellstudien werden identifiziert und zusammenfassend beurteilt. Dabei wurden in erster Linie experimentelle Studien in Tieren und kultivierten Zellen (insgesamt ca. 150 Studien), die im Zeitraum von 2010-2020 in der Fachliteratur («peer-reviewed», unabhängig begutachtet) veröffentlicht wurden miteinbezogen. Ein ausführlicher Bericht, in dem diese Studien detailliert vorgestellt werden, wird in Kürze auf der BAFU-Website publiziert. Der Fokus wurde hierbei auf umwelt- und technologierelevante Frequenzbereiche gelegt: niederfrequente Magnetfelder (NF-MF) typisch für 50/60 Hz Wechselstromleitungen sowie hochfrequente elektromagnetische Felder (HF-EMF) im Frequenzbereich von 800 MHz bis 2.5 GHz, wie sie für mobile Kommunikationssysteme eingesetzt werden.

In diesen Studien wurde der Einfluss der Exposition auf die Bildung von ROS, Marker für oxidativen Stress, und Veränderungen der Schutzmechanismen, die dem oxidativen Stress entgegenwirken, untersucht. Diese Publikationen können sowohl rein beschreibend sein oder sie enthalten auch mechanistische Aspekte, die Zusammenhänge und beeinflusste Prozesse gezielt verfolgen und untersuchen. Es gilt zu beachten, dass Zellkulturen sowie primäre Zellen verwendet wurden, um die Entstehung und das Auftreten von ROS sowie Veränderungen von zellulären Signalwegen durch ROS und den Schutzmechanismen zu untersuchen. In Tierstudien kann das Gleichgewicht von ROS und den antioxidativen Gegenspielern im Gesamtorganismus studiert werden. Zudem können funktionelle Änderungen, die mehrheitlich auf einem permanenten Ungleichgewicht beruhen, und die somit wichtig für die Gesundheit sind, in erster Linie in Tierstudien erfasst werden. Daher sind Studien, in denen solche funktionellen Änderungen betrachtet werden, besonders wichtig für die Abschätzung des Einflusses von EMF für die menschliche Gesundheit.

Hintergrundinformationen zu oxidativem Stress

Die chemischen Prozesse Oxidation und Reduktion sind die Grundlage für alle biochemischen Vorgänge, die die biologischen Vorgänge und das Leben erst ermöglichen. Der relativ reaktionsfreudige molekulare Sauerstoff in unserer Atmosphäre spielt dabei eine zentrale Rolle in der Energiegewinnung aus dem Sonnenlicht, und der Umsetzung dieser Energie für andere biologische Prozesse durch die Zellatmung in den Mitochondrien. Dabei ist es für die Funktionalität der Zellen und des Organismus wichtig, dass sich die reduzierenden und oxidierenden Moleküle in etwa die Waage halten. Man spricht von einem Redox-Gleichgewicht, dessen Zustand durch zelleigene Sensoren, Signalwege und Abwehrmechanismen kontrolliert und aufrechterhalten wird. Wenn dieses Gleichgewicht gestört wird, meist durch eine Zunahme an oxidativen Prozessen, wird von oxidativem Stress gesprochen [13, 14]. Hält dieser Zustand über eine längere Zeit an oder tritt er wiederholt auf, kann dies zu Veränderungen des biologischen Materials und zu gesundheitsrelevanten Funktionsstörungen führen. So werden Erhöhungen von Biomarkern für oxidativen Stress als Ursache oder Folge in vielen Krankheitsbildern, wie zum Beispiel Krebs, Diabetes, angeborene Fehlbildungen oder neurodegenerative Erkrankungen, beobachtet [14, 15].

Wie kann oxidativer Stress entstehen?

Oxidativer Stress entsteht in erster Linie, wenn die Menge von reaktiven sauerstoffhaltigen Molekülen die Neutralisationskapazität übersteigt. Zu diesen zählen neben den kurzlebigen Radikalen Superoxid (O_2^-) und Hydroxyl (OH) auch Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und singulärer Sauerstoff (1O_2) sowie organische Verbindungen [13, 14].

Eine Hauptquelle von ROS sind die Mitochondrien. Mitochondrien sind Zellorganellen, die in jeder Zelle vorkommen und eine zentrale Rolle für die Energieversorgung der Zellen spielen; sie werden auch als

Kraftwerke der Zellen bezeichnet. ROS entstehen bei Stoffwechselfvorgängen der mitochondrialen Elektronentransportkette («Atmungskette») und Zytochrom-P450-Oxidasen, dabei handelt es sich vor allem um das Superoxid-Anionenradikal $\cdot\text{O}_2^-$, Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und das Hydroxylradikal $\cdot\text{OH}$. Es wird geschätzt, dass in der mitochondrialen Atmungskette 2% des veratmeten Sauerstoffes nicht zu Wasser, sondern zum Superoxid-Radikal umgesetzt wird. Oxidativer Stress führt zur Zerstörung von Mitochondrien, Mikrofilamenten und Proteinen, die durch den Oxidationsvorgang ihre Funktion verlieren. Dadurch kommt es zu einer Beeinträchtigung der Funktion von Stoffwechselfvorgängen.

Eine weitere wichtige Quelle sind die NADPH-Oxidasen (NOX). Diese Enzymkomplexe bestehen aus mehreren Untereinheiten und kommen in mehreren Formen in verschiedenen Zelltypen vor [16]. Sie produzieren aus molekularem Sauerstoff das Superoxid-Radikal, das je nach Zelltyp oder Organ zur Abwehr von Pathogenen aber auch als Signalmolekül eingesetzt wird. Dementsprechend sitzen die NADPH-Oxidasen entweder an den Zellmembranen oder an den Membranen von spezifischen Organellen (Phagosomen) von Fresszellen des Immunsystems (Makrophagen, neutrophile Granulozyten, dendritische Zellen), wo eingeschlossene Mikroorganismen abgetötet werden [17].

In Immunzellen, aber auch in vielen anderen Zelltypen, spielen neben ROS auch reaktive stickstoffhaltige Moleküle eine Rolle, das gasförmige freie Radikal Stickstoffmonoxid ($\cdot\text{NO}$). Dieses wird durch drei Arten von Stickstoffmonoxid-Synthasen (NOS) produziert [13, 15]. NO selber ist ein wichtiger Botenstoff mit kurzer Lebensdauer, der in der Regulation des Blutkreislaufes durch Gefässerweiterung, bei neuronalen Funktionen und in der Immunabwehr beteiligt ist. Während NO in normalen Konzentrationen per se nicht zelltoxisch wirkt, kann es spontan mit Superoxid zu hochreaktiven Peroxynitrit reagieren, was zur Schädigung von DNS und Proteinen führen kann, aber auch zum Beispiel in Makrophagen gezielt zur Infektionsabwehr eingesetzt wird.

Schutzmechanismen zur Verhinderung von oxidativem Stress

Obwohl diese reaktiven Moleküle potentiell zu Schäden am biologischen Material und damit zu Beeinträchtigung der Funktionalität führen können, ist deren Vorhandensein und Produktion nicht generell als schädlich zu betrachten. Wie im vorhergehenden Kapitel in einigen Beispielen angedeutet, sind sie für einige Funktionen und Mechanismen sogar unabdingbar [13, 15, 18]. So sind beispielsweise Stickstoffmonoxid ($\cdot\text{NO}$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) wichtig für die Physiologie, Metabolisierungsprozesse und die Immunantwort. Ebenso wird Wasserstoffperoxid für den Wundheilungsprozess oder die korrekte Bildung von Proteinstrukturen benötigt. Deshalb ist es wichtig, dass die ROS-Konzentrationen auf einem tolerierbaren Niveau gehalten werden, was durch das Zusammenspiel von Antioxidantien und enzymatischen Schutzmechanismen geschieht.

Provitamin A, die Vitamine B und C oder Glutathion (GSH) wirken als Antioxidantien. Superoxid-Radikale ($\cdot\text{O}_2^-$) werden durch Superoxid-Dismutasen (SOD) umgehend zu Wasserstoffperoxid umgebaut. Diese Enzym-Familie ist also die erste antioxidative Verteidigungslinie um dieses Nebenprodukt des Sauerstoffmetabolismus oder in Immunzellen gezielt produzierte ROS zu eliminieren [19]. Unter Mitwirkung von Metall-Ionen wandeln sie Superoxid-Radikale zum weniger reaktiven Wasserstoffperoxid (H_2O_2) um. Superoxid-Dismutasen kommen in verschiedenen Varianten in den meisten Lebewesen und Zelltypen vor und wirken im Zytoplasma und in den Mitochondrien, aber auch ausserhalb der Zellen. Zudem gibt es eine Reihe von Enzymen, wie die Katalase (CAT), Glutathionperoxidasen (GPx) und das GSH-System, die eine wichtige Bedeutung in der Kontrolle von ROS haben [14, 15, 20].

Zusammenfassung und Beurteilung von EMF und oxidativen Stress

Die Mehrzahl der Tierstudien zu oxidativem Stress und EMF (NF-MF und HF-EMF) wurden zu möglichen Wirkungen auf das Nervensystem und die Reproduktion publiziert, wobei Untersuchungen zu vermehrter ROS-Produktion und/oder antioxidativen Schutzmechanismen im Gehirn beziehungsweise in spezifischen Hirnregionen im Vordergrund standen. In Zellstudien zur möglichen Beeinflussung von oxidativem Stress durch EMF-Exposition wurden ebenfalls am häufigsten Nervenzellen oder nervenähnliche Zellen verwendet. An zweiter Stelle folgen Tierstudien zu oxidativem Stress und einer möglichen Beeinträchtigung der Reproduktion in verschiedenen Stadien (Spermienreifung, sehr frühe Stadien der Trächtigkeit, wie Implantation, Effekte in Föten direkt nach der Geburt und nach wenigen Wochen durch EMF-Exposition der Muttertiere während der Trächtigkeit). Ergänzt wurden diese Tierstudien durch einige Zellstudien, die vor allem in Maus-Zelllinien des männlichen Fortpflanzungssystems und in Spermien gemacht wurden.

Nicht unerwartet wurden insgesamt mehr Zellstudien publiziert, wobei neben den oben genannten Zelltypen des Nerven- und Reproduktionssystems auch Immunzellen sowie isolierte Zellen aus der Haut und den Epithelien verwendet wurden. Für diesen Bericht wurde eine Auswahl von Tier- und Zellstudien einbezogen, die aufgrund der Qualität und Fragestellung relevant sind, um einen guten Überblick der vorhandenen Studien zu vermitteln. Es handelt sich somit nicht um eine systematische Review.

Generell muss unterschieden werden zwischen Studien, die rein deskriptiv sind und solchen, die funktionelle Wirkungen wie Lernverhalten und Gedächtnisleistung ebenfalls erfassen. Letztere geben mehr Informationen zu einer möglichen gesundheitlichen Beeinträchtigung der Tiere durch vermehrten oxidativen Stress, hervorgerufen durch die EMF-Befeldung. Für die Beurteilung der Gesundheitsrelevanz ist ebenfalls wichtig zu beachten, dass, wie eingangs gesagt, ROS-Bildung und temporärer oxidativer Stress nicht per se schädlich ist und zwingend die Gesundheit beeinträchtigt. Diese reaktiven Moleküle sind auch Bestandteil von physiologischen Prozessen und erfüllen Funktionen, zum Beispiel in der Immunantwort oder der korrekten Bildung von Proteinstrukturen. Zu einer Schädigung mit möglicher Gesundheitsrelevanz kommt es nur dann, wenn über längere Zeit das oxidative Gleichgewicht (Redox-Gleichgewicht), das durch Sensoren, zelluläre Signalwege und antioxidative Schutzmechanismen kontrolliert und aufrechterhalten wird, nachhaltig und/oder wiederholt gestört ist. Wenn letzteres der Fall ist, werden diverse physiologische Prozesse, wie Zellproliferation, neuronale Differenzierung und neuronale Aktivität, Immunantwort und Entwicklungsprozesse beeinflusst. ROS-Bildung und verminderte antioxidative Gegenregulation treten auch bei Alterungsprozessen auf. Daher sind Modelle, die eine Beeinflussung des oxidativen Gleichgewichts unter EMF-Befeldung untersuchen, von Interesse und Bedeutung für eine mögliche Beeinträchtigung von alten Individuen oder solchen mit einer bereits bestehenden Vorschädigung (Neurodegeneration, Diabetes, etc.).

Nachfolgend werden wichtige Aspekte von oxidativem Stress aus den Tier- und Zellstudien bezüglich verschiedener Zellen/Organe diskutiert, die eine Bedeutung für die Einschätzung der Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Generelle Aspekte, die für eine solche Beurteilung berücksichtigt werden müssen und unabhängig vom Zelltyp und/oder Organ/Gewebe sind, werden ebenfalls diskutiert.

Welche Einflüsse kann ROS-Bildung und oxidativer Stress durch EMF auf das Nervensystem und kognitive Fähigkeiten haben?

Durch ihre Langlebigkeit und limitierte Neubildung gelten Nervenzellen als besonders empfindlich für oxidativen Stress; Zellschädigungen durch oxidativen Stress können beispielsweise durch chronische Entzündungen entstehen. So wird ROS-Bildung mit Alterungsprozessen aber auch mit vielen

neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert [15, 16, 18], wobei neben vielen anderen Faktoren und Umwelteinflüssen eine Beteiligung von EMF-induziertem oxidativen Stress durchaus möglich ist. Allerdings gilt auch hier zu beachten, dass die Bildung von ROS in vielen Aspekten der neuronalen Entwicklung, Plastizität und Datenverarbeitung eine fundamentale Rolle spielt, um eine normale Funktionalität zu gewährleisten [18]. Somit muss eine Zunahme von ROS-Bildung nicht zwingend gesundheitsrelevante und negative Auswirkungen zur Folge haben.

In den publizierten Tierstudien wurden mehrheitlich Kleinnager (Ratten und Mäuse) verwendet, um ROS-Produktion, aber auch die relevanten Schutzmechanismen (entsprechende Enzyme), nach kurzer oder langer EMF-Exposition zu untersuchen. Hier kann nicht einfach festgestellt werden, ob EMF eine transiente oder eine permanente ROS-Produktion hervorruft, sofern nicht mehrere Tiergruppen mit unterschiedlich langer Expositionsdauer verwendet wurden. Begründete Rückschlüsse auf die Gesundheit sind nur dann möglich, wenn zusätzlich noch funktionelle Untersuchungen, wie zum Beispiel Lernverhalten oder Auftreten von DNS-Schädigung, in die Studie eingeschlossen werden. Anders als bei den sogenannten «cancer bioassays» (Studien zur Krebsentstehung und Förderung bestehender oder induzierter Krebserkrankungen in Tiermodellen durch Umwelteinflüsse oder Chemikalien), sind in diesen Studien Gruppengrößen ab 5 Tieren durchaus aussagekräftig.

Das vermehrte Auftreten von ROS sowie die Überforderung und Erschöpfung von antioxidativen Schutzmechanismen bei verschiedenen Frequenzen und Dosen (spezifische Absorptionsrate; SAR), sogar bei SAR-Werten unterhalb der Grenzwerte, im HF-EMF-Bereich und eine Schädigung der DNS standen im Zusammenhang mit längerer Expositionsdauer über Wochen oder Monate, wenn auch nur für wenige Stunden pro Tag. Allerdings wurde in einer Studie auch festgestellt, dass nach Beendigung der Befeldung eine Erholung und Rückkehr zum Normalzustand stattfindet. In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen zu Mechanismen, wie die zu spannungsabhängigen Kalziumkanälen, besonders informativ. Solche Ionenkanäle, wie der an Schmerzweiterleitung beteiligte TRPV1- («transient receptor potential») Kanal, können nicht nur durch Stimuli wie Hitze, Capsaicin (Wirkstoff in Chilischoten), sondern auch durch oxidativen Stress aktiviert werden. Oxidativer Stress, ausgelöst durch HF-EMF, könnte also zu vermehrtem Kalziumeinstrom und Auslösen von physiologischen aber auch pathologischen Prozessen führen.

Ko-Faktoren aus der Umwelt beeinflussen möglicherweise das Auftreten sowie die Antwort auf oxidativen Stress. Insgesamt zeigen die Studien, dass verschiedenste Faktoren für den Ausgang nach EMF-Exposition von Bedeutung sind. Möglicherweise werden durch eine konstante Stimulierung der ROS-Bildung die antioxidativen Verteidigungssysteme kontinuierlich hochgefahren. Neben der Dauer und der Dosis der Befeldung, sind adaptive Prozesse sowie die altersabhängigen Kapazitäten auf oxidativen Stress zu reagieren von zentraler Bedeutung.

Teilweise gingen die Veränderungen des Redox-Gleichgewichtes mit morphologischen Veränderungen einher, die bei neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle spielen. Die Mehrzahl der Studien, in denen neben ROS und antioxidativen Markern auch Wirkungen von EMF auf Lernverhalten und Gedächtnis untersucht wurden, zeigten eine Verminderung der Gedächtnisleistung der Tiere. Somit gibt es Hinweise, dass, zumindest in Tiermodellen, eine vermehrte ROS-Produktion durch EMF mit einer Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten einhergeht. Eine Vorschädigung des Gehirns durch Neurodegeneration (Alzheimer) beeinträchtigte die Gedächtnisleistung der HF-EMF-exponierten Tiere deutlicher als die der Kontrollen, was darauf hindeutet, dass das durch HF-EMF beeinträchtigte Lernverhalten durch eine Vorschädigung verstärkt wird. Neben den erwähnten Vorerkrankungen können auch andere Umwelt- oder Risikofaktoren eine Rolle spielen, ob und in welchem Ausmass oxidativer Stress durch EMF-Exposition auftritt. Es gibt Hinweise, dass das Alter einen solchen Risikofaktor darstellt, da ältere Individuen, durch ihre verminderten antioxidativen Kapazitäten im Gehirn, vermehrte ROS-Bildung weniger effizient kompensieren können, da adaptive Prozesse schneller erschöpft sind als bei jungen Individuen. Allerdings sind sehr junge Individuen, direkt nach

der Geburt, ebenfalls nicht in der Lage oxidativen Stress vollständig zu kompensieren, da antioxidative Schutzmechanismen in den ersten Lebenstagen oder -wochen, in Abhängigkeit von der Spezies, noch nicht vollständig entwickelt sind.

Methodische Faktoren müssen bei der Beurteilung der Studien auch in Betracht gezogen werden. Oft wurde die HF-EMF-Exposition in sogenannten Karussell-Expositionssystemen durchgeführt, in denen die Tiere während der Befeldung in engen Röhren sitzen, was eine homogene und definierte Exposition erlaubt. Dies bietet eine Fehlerquelle, wenn die Tiere nicht vorgängig trainiert werden, da ein Einengungs-Stress ebenso zu oxidativem Stress führen kann. Somit sind Scheinkontrollen, aber auch das Training der Tiere an die Bedingungen der Befeldung wichtig. Neben vermehrter ROS-Produktion war das Angstverhalten, nicht aber die Gedächtnisleistung, bei WiFi-Befeldung von Ratten in solchen Röhren vorhanden und wurde durch die Befeldung verstärkt.

In den Zellkulturstudien der letzten 10 Jahre wurde EMF-bedingter oxidativer Stress auch am häufigsten in Zellen neuronalen Ursprungs untersucht. Als Zellmodelle wurden dazu in erster Linie Tumorzellen neuronalen Ursprungs, aber auch Zelllinien und frisch isolierte (primäre) Nervenzellen des Gehirns ebenso wie Astrozyten von Menschen und Nagern eingesetzt. Bei Untersuchungen zum Einfluss von EMF in Tumorzelllinien gilt zu beachten, dass Tumorzellen oft ein gestörtes oxidatives Gleichgewicht aufweisen und deshalb unter Umständen anders auf EMF oder andere Behandlungen reagieren könnten als eine normale Körperzelle.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es in kultivierten Zellen neuronalen Ursprungs relativ konsistente Hinweise gibt, dass eine Exposition mit einem 50 Hz NF-MF zu vermehrter, meist vorübergehender, Bildung von ROS führt. Dies kann eine Vielzahl von zellulären Regulations-Mechanismen aktivieren und entsprechende Zellantworten auslösen, aber auch zu anhaltenden oxidativen Stresssituationen führen. Nach kurzen NF-MF-Expositionen wurden wenige oder keine Anzeichen von antioxidativen Stressmarkern festgestellt, während bei längerer Expositionen, Erhöhungen dieser Marker, ebenso wie Veränderungen der Zellantwort auf zusätzlichen Stress, beobachtet wurden. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch, dass ähnliche Beobachtungen auch bei schwächeren Magnetfeldern unterhalb der Grenzwerte ($\leq 100 \mu\text{T}$) in Kombination mit weiteren Auslösern von oxidativem Stress gemacht wurden, wobei die zellulären Anpassungen und Konsequenzen noch langfristig nachweisbar waren. Ähnliche Beobachtungen wurden auch für HF-EMF-exponierte neuronale Zellen gemacht, wobei hier die Befunde weniger eindeutig und teilweise widersprüchlich sind. Allerdings könnte dies auch auf die technisch und dosimetrisch anspruchsvollere Umsetzung in diesem Frequenzbereich und die Vielfältigkeit und Variabilität der untersuchten EMF (verschiedene Trägerfrequenzen, mit unterschiedlicher oder ohne Modulation etc.) zurückzuführen sein.

In Zellstudien lässt sich langfristig das Verständnis der Mechanismen erarbeiten, die zu den Beobachtungen in den Tiermodellen führten. Es gibt konsistente Hinweise, dass zelluläre Signalwege, die über ROS reguliert werden, ebenfalls betroffen sind. Hier ist das Ausmass sowie die Möglichkeit einer Regeneration zu berücksichtigen, die Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Gesundheit gibt, falls diese Gegenregulation ermüdet. Auch hier war der Differenzierungsgrad der Zellen entscheidend; weiter ausdifferenzierte Zellen reagierten meist weniger empfindlich als undifferenzierte Zellen oder Zellen in einem frühen Differenzierungsstadium. Höhere Expositionsdosen zeigten eher deutliche Effekte, wobei eine Temperaturerhöhung nicht immer ausgeschlossen werden kann. Allerdings gab es durchaus auch Beobachtungen von vermehrtem oxidativem Stress bei Expositionen mit Feldstärken/SAR-Werten unterhalb der Grenzwerte. Auch andere methodische Faktoren, wie die Befeldung von Scheinkontrollen in einem anderen Inkubator, stellen ein Risiko für falsch-positive Befunde dar. Hier kommen zum Beispiel Vibrationen, EMF des Inkubators oder deren unzureichende Abschirmung zum Tragen und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Faktoren die erhobenen Messparameter in einigen Studien beeinflusst haben. Die Zeitdauer der Exposition scheint

ebenfalls eine Rolle zu spielen, wobei eine kürzere Befeldung von wenigen Stunden eher zu vermehrter ROS-Produktion und einer Verminderung antioxidativer Prozesse führte.

ROS und oxidativer Stress im Blut- und Immunsystem

Der Einfluss von zivilisationsbedingtem EMF auf Zellen des Immunsystems war in den letzten Jahren auch häufig Gegenstand der Untersuchungen [2, 5, 6]. Das Funktionieren des Immunsystems ist untrennbar mit der Bildung von ROS und NO verbunden. Einerseits spielen diese eine wichtige Rolle bei der Beseitigung von körperfremden oder geschädigten Zellen (Fressaktivität, Phagozytose), andererseits sind sie an der Entzündungsreaktion und Aktivierung der Immunantwort beteiligt [13, 17]. In dieser Hinsicht ist es vorstellbar, dass eine Unterdrückung, ebenso wie eine konstante Aktivierung, dieser Prozesse durch EMF langfristig zu negativen Gesundheitsauswirkungen führen könnte. Deshalb wurde der Einfluss von EMF auf verschiedene Aspekte der Immunantwort und Entwicklungszustände von blutbildenden Zellen sowie den Immunzellen des Gehirns (Mikroglia) untersucht.

Während es einige Publikationen zu oxidativem Stress und EMF-Exposition in isolierten und kultivierten Blut- und Immunzellen gibt, ist die Anzahl an Tierstudien limitiert, wobei teilweise lediglich Angaben über ROS-Marker im Blut gemacht wurden. Die Datenlage erlaubt gegenwärtig keine abschliessende Beurteilung möglicher Gesundheitseffekte. Es gibt aber Hinweise, dass HF-EMF die Antwort auf weitere Stressfaktoren beeinflusst. Eine solche adaptive Reaktion spielt eine wichtige Rolle im realen Leben, da, im Gegensatz zu experimentellen Studien, Mensch und Tier verschiedenen und wechselnden Stressfaktoren ausgesetzt sind. In Tieren und Zellen wurde oxidativer Stress, hervorgerufen durch eine chemische Substanz, durch anschliessende Befeldung mit HF-EMF vermindert. So wurde gezeigt, dass Immunantworten und Fressaktivität (Phagozytose) durch die Exposition verändert waren.

Ähnlich wie beim Zentralnervensystem, gibt es Hinweise, dass im lymphoiden System die Effekte von EMF (HF-EMF incl. WiFi) altersabhängig sind. Sehr junge Tiere konnten den oxidativen Stress, auch nach einer Erholungsphase, nicht kompensieren, während dies nach kompletter Ausbildung des antioxidativen Schutzsystems bei älteren Tieren möglich war. Auch in Zellsystemen scheint der Zeitpunkt der Analyse des oxidativen Stresses eine Rolle zu spielen, und kurzzeitige Befeldung führte eher zu einem Anstieg von oxidativem Stress in Blutzellen für die Abwehr sowie in Leukämiezellen. Dieser Anstieg war meistens nur vorübergehend und die ausgelösten Prozesse ähnelten teilweise einer normalen Immunreaktion.

Auswirkungen von EMF auf die Fortpflanzung

Eine Beeinflussung der Fertilität und der Entwicklung von Föten ist auch eine wichtige Thematik, da sich entwickelnde Organismen und Zellen besonders empfindlich auf externe Stressfaktoren reagieren. Effekte von EMF auf die Fortpflanzung wurden in männlichen Fortpflanzungsorganen und Spermien und deren Vorstufen untersucht. Zudem wurden Muttertiere EMF-exponiert und mögliche Schädigungen in frühen und späten Stadien der Trächtigkeit sowie bei den Nachkommen untersucht.

Die Befunde aus den Tierstudien deuten mehrheitlich auf eine funktionelle und morphologische Beeinträchtigung der Spermien durch HF-EMF-Exposition hin, welche in Zusammenhang mit einer Erhöhung von ROS, Verminderung der antioxidativen Kapazitäten sowie Lipidperoxidation stehen. Auch hier war eine Vorschädigung beziehungsweise Vorerkrankung (Diabetes) ein Risikofaktor, der zu erhöhtem oxidativen Stress führte, der nicht kompensiert werden konnte. Nach Befeldung der Muttertiere war ebenfalls eine altersabhängige Wirkung auf oxidative Stressmarker bei den Nachkommen zu sehen, die jedoch abhängig vom Organsystem unterschiedlich war und zum Teil auch keine Hinweise auf oxidativen Stress ergab. Eine Untersuchung zu Beeinträchtigungen in frühen Stadien der Trächtigkeit ergab Hinweise auf eine verminderte Einnistung der Blastozysten.

Hinsichtlich ihrer Rolle für die Fortpflanzung wurden auch Zellen des Reproduktionssystems auf Effekte von EMF hin untersucht. Die Mehrzahl der in den letzten 10 Jahren publizierten Zellstudien fokussierte sich auf Untersuchungen von HF-EMF-Effekten, sodass kaum Daten über den Einfluss von 50 Hz NF-MF auf das oxidative Gleichgewicht verfügbar sind. Bedingt durch ihre Temperatursensitivität, entwicklungsbiologischen Eigenheiten und der Zugänglichkeit wurden in diesem Kontext in erster Linie männliche Keimzellen und Zellen aus dem Fortpflanzungsorgan verwendet. Diese sind sehr temperatursensitiv und daher müssen bei der Befeldung Temperaturschwankungen ausgeschlossen werden, da sonst falsch-positive Befunde die Bewertung beeinflussen. Das war in vielen Zellstudien nicht der Fall, womit solche falsch-positiven Befunde nicht ausgeschlossen werden können. Insgesamt liefern die wenigen Zellstudien keine verlässlichen Hinweise auf eine Beeinträchtigung von Spermien und deren Vorstufen durch EMF-induzierten oxidativen Stress.

Weitere Beobachtungen bezüglich oxidativem Stress durch EMF in anderen Zelltypen und Organen

Neben der umfangreichen Literatur zum Einfluss von EMF auf das Nerven-, Immun- und Fortpflanzungssystem gibt es zusätzlich noch eine Reihe von Untersuchungen bezüglich oxidativem Stress in anderen Organen und Zelltypen. Auch hier waren, wenn es zu einer vermehrten ROS-Produktion sowie einer antioxidativen Gegenregulation kam, adaptive Prozesse mit Erholung nach einer Zeit nach der Befeldung zu finden. Eine Vorerkrankung führte auch hier zu markanteren Effekten in verschiedenen Organen. In exponierten Zellkulturen oder primären Zellen waren die Wirkungen abhängig vom Zelltyp, wobei Krebszellen, die die Mehrheit der untersuchten Zelllinien darstellen, eher variabler waren, was auf den unterschiedlichen Stoffwechsel der Krebszellen zurückzuführen ist.

Wegen ihrer Funktion als Barriere und erste Verteidigungslinie gegen die Umwelt wurden auch Haut- und Epithelzellen auf Beeinflussung durch EMF untersucht. Dazu gab es in den letzten 10 Jahren nur experimentelle Studien mit kultivierten Zellen, vornehmlich im NF-MF-Bereich, und keine mit Tieren. Bedingt durch den Einsatz einer breiten Palette von Zellarten und die dadurch beschränkte Anzahl von direkt vergleichbaren Studien ergibt sich momentan eher ein lückenhaftes Bild bezüglich der Auswirkungen von EMF-Exposition auf Haut- und Epithelzellen. Allerdings gibt es auch hier Hinweise, dass EMF, zumindest temporär, zu einem Anstieg von ROS-Produktion und oxidativem Zellstress führen kann.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Mehrzahl der Tierstudien und mehr als die Hälfte der Zellstudien Hinweise auf vermehrten oxidativen Stress durch HF-EMF und NF-MF gibt. Dies beruht auf Beobachtungen bei einer Vielzahl von Zelltypen, Expositionszeiten und Dosierungen (SAR oder Feldstärken), auch im Bereich der Anlagegrenzwerte. Gewiss sind einige Studien mit methodischen Unsicherheiten bzw. Schwächen behaftet oder sind wenig umfassend betreffend Expositionszeit, Dosis, Anzahl und quantitativer Analyse der verwendeten Biomarker, um nur einige zu nennen. Es zeichnet sich aber ein Trend ab, der auch unter Berücksichtigung dieser methodischen Schwächen deutlich wird, nämlich, dass EMF-Exposition, sogar im niedrigen Dosisbereich, durchaus zu Veränderungen des oxidativen Gleichgewichtes führen kann. Organismen und Zellen sind in der Lage auf oxidativen Stress zu reagieren und auch nach Befeldung war in vielen Studien eine Adaptation nach einer Erholungsphase zu sehen. Vorschädigungen, wie Immunschwächen oder Erkrankungen (Diabetes, neurodegenerative Erkrankungen), kompromittieren die Abwehrmechanismen inklusive der antioxidativen Schutzmechanismen des Organismus und es ist daher zu erwarten, dass bei Individuen mit solchen Vorschädigungen vermehrt Gesundheitseffekte auftreten. Zudem zeigen die Studien, dass sehr junge oder auch alte Individuen weniger effizient auf oxidativen Stress reagieren

können, was selbstverständlich auch für andere Stressoren gilt, die oxidativen Stress hervorrufen. Weiterführende Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen sind aber notwendig, um diese Phänomene und Beobachtungen besser zu verstehen und zu bestätigen.

Literaturangaben

1. Yakymenko, I., et al., *Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation*. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2016. **35**(2): p. 186-202.
2. Wang, H. and X. Zhang, *Magnetic Fields and Reactive Oxygen Species*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017. **18**(10).
3. Tamrin, S.H., et al., *Electromagnetic Fields and Stem Cell Fate: When Physics Meets Biology*. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 2016. **171**: p. 63-97.
4. Santini, S.J., et al., *Role of Mitochondria in the Oxidative Stress Induced by Electromagnetic Fields: Focus on Reproductive Systems*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. **2018**: p. 5076271.
5. Rosado, M.M., et al., *Immune-Modulating Perspectives for Low Frequency Electromagnetic Fields in Innate Immunity*. *Frontiers in Public Health*, 2018. **6**: p. 85.
6. Manna, D. and R. Ghosh, *Effect of radiofrequency radiation in cultured mammalian cells: A review*. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2016. **35**(3): p. 265-301.
7. Lai, H., *Exposure to Static and Extremely-Low Frequency Electromagnetic Fields and Cellular Free Radicals*. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2019. **38**(4): p. 231-248.
8. Falone, S., et al., *Extremely Low-Frequency Magnetic Fields and Redox-Responsive Pathways Linked to Cancer Drug Resistance: Insights from Co-Exposure-Based In Vitro Studies*. *Frontiers in Public Health*, 2018. **6**: p. 33.
9. Dasdag, S. and M.Z. Akdag, *The link between radiofrequencies emitted from wireless technologies and oxidative stress*. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2016. **75**(Pt B): p. 85-93.
10. Health Council of the Netherlands, *Background document to the advisory report 5G and health. Background document to 5G and health*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2020; publication no. 2020/16Ae.
11. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: *Non-ionizing radiation, Part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2002;80:1-395.
12. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: *Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2013;102:1-460.
13. Droge, W., *Free radicals in the physiological control of cell function*. *Physiological Reviews*, 2002. **82**(1): p. 47-95.
14. Sies, H., C. Berndt, and D.P. Jones, *Oxidative Stress*. *Annual Review of Biochemistry*, 2017. **86**: p. 715-748.
15. Brieger, K., et al., *Reactive oxygen species: from health to disease*. *Swiss Medical Weekly*, 2012. **142**: p. w13659.
16. Bedard, K. and K.H. Krause, *The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology*. *Physiological Reviews*, 2007. **87**(1): p. 245-313.
17. Yang, Y., et al., *Reactive oxygen species in the immune system*. *International Reviews of Immunology*, 2013. **32**(3): p. 249-70.
18. Oswald, M.C.W., et al., *Regulation of neuronal development and function by ROS*. *FEBS Letters*, 2018. **592**(5): p. 679-691.

19. Wang, Y., et al., *Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling*. The Journal of Cell Biology, 2018. **217**(6): p. 1915-1928.
20. Brigelius-Flohe, R. and M. Maiorino, *Glutathione peroxidases*. Biochimica et Biophysica Acta, 2013. **1830**(5): p. 3289-303.

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 \(als pdf\)](#)