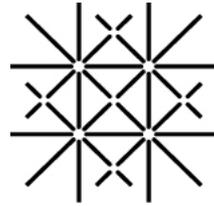




b
**UNIVERSITÄT
BERN**



**Universität
Basel**

Gibt es Hinweise auf vermehrten oxidativen Stress durch elektromagnetische Felder?

Eine Zusammenfassung neuerer relevanter Tier- und Zellstudien in
Bezug auf gesundheitliche Auswirkungen

Meike Mevissen¹ und David Schürmann²

¹ Veterinär-Pharmakologie & Toxikologie, Departement of Clinical Research and Veterinary Public Health (DCR-VPH), Vetsuisse-Fakultät Universität Bern, Schweiz

² Departement Biomedizin, Universität Basel, Schweiz

Mai 2021

Im Auftrag des Bundesamtes für Umwelt (BAFU)

Impressum

Auftraggeber: Bundesamt für Umwelt (BAFU), Abteilung Lärm und NIS, CH-3003 Bern. Das BAFU ist ein Amt des Eidg. Departements für Umwelt, Verkehr, Energie und Kommunikation (UVEK).

Auftragnehmer: Universität Bern - Vetsuisse-Fakultät, Abteilung Veterinär-Pharmakologie & Toxikologie und Universität Basel - Departement Biomedizin

AutorInnen: Prof. Dr. Meike Mevissen (Universität Bern), Dr. David Schürmann (Universität Basel)

Begleitung BAFU: Dr. Maurane Riesen, Alexander Reichenbach

Hinweis: Dieser Bericht wurde im Auftrag des BAFU verfasst. Für den Inhalt ist allein der Auftragnehmer verantwortlich. Eine Zusammenfassung dieses Berichts wurde als Sonderausgabe der BERENIS-Newsletter am 22. Januar 2021 publiziert. Diese ist auf Deutsch, Französisch und Englisch auf der Seite <https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/elektrosmog/newsletter.html> verfügbar. Zudem wurde basierend auf der gleichen Grundlage eine ausführlichere Literaturübersichtsarbeit in einer englischen Fachzeitschrift veröffentlicht [1].

Finanzierung: Dieser Bericht wurde vom BAFU finanziert.

Copyright / Nutzungsrecht: CC-BY-NC-ND

Bericht im Auftrag des Bundesamts für Umwelt. Universität Bern und Universität Basel.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
1. Thema und Ziele dieser Übersichtsarbeit	5
2. Hintergrundinformationen zu oxidativem Stress	6
2.1 Wie kann oxidativer Stress entstehen?.....	6
2.2 Schutzmechanismen zur Verhinderung von oxidativem Stress	7
2.3 Wie oxidativer Stress gemessen werden kann.....	9
3. EMF Einflüsse auf das Nervensystem und kognitive Fähigkeiten	10
3.1 Oxidativer Stress und funktionelle Störungen in Tierstudien	10
3.2 Oxidativer Stress in kultivierten neuronalen Zellen	15
4. ROS und oxidativer Stress im Blut- und Immunsystem	17
4.1 Oxidativer Stress in Tierstudien.....	17
4.2 EMF-induzierte Radikalbildung in Zellen des Blutkreislaufes und des Immunsystems	18
5. Auswirkungen von EMF auf die Fortpflanzung	20
5.1 Einflüsse auf die Reproduktionsorgane von Tieren.....	20
5.2 ROS und oxidativer Stress in Zellen des Reproduktionssystems.....	21
6. Weitere Beobachtungen bezüglich oxidativem Stress durch EMF	22
6.1 Oxidative Einflüsse auf innere Organe	22
6.2 Experimentelle Daten zur Wirkung von EMF auf Haut- und Epithelzellen	24
6.3 Auswirkungen von EMF-Exposition in diversen anderen Zellmodellen	26
7. Zusammenfassende Beurteilung der Studien	27
7.1 Nervensystem.....	27
7.2 Blut und Immunorgane	29
7.3 Fortpflanzung / Reproduktion.....	29
7.4 Andere Zelltypen und Organe	30
7.5 Fazit	30
Literaturverzeichnis	32

Zusammenfassung

Die Aufrechterhaltung des oxidativen Gleichgewichtes ist zentral für das Funktionieren unserer Körperzellen und letztlich des Organismus. Eine Vielzahl von antioxidativen Verteidigungsmechanismen wirken dabei der allgegenwärtigen und fluktuierenden Bildung von oxidativ-wirkenden Molekülen, bedingt durch metabolische Prozesse und Umwelteinflüsse, entgegen, um eine anhaltende oxidative Stresssituation mit möglichen nachfolgenden Veränderungen zu verhindern, die zur Beeinträchtigung der Gesundheit führen. Im Vordergrund dieser Übersichtsarbeit stand die Frage, ob elektromagnetische Feldern (EMF) oxidativen Stress auslösen und/oder das oxidative Gleichgewicht ändern und so direkt oder indirekt gesundheitliche Konsequenzen haben. In diesem Bericht sind neuere experimentelle Daten aus Tier- und Zellstudien mit technologierelevanten niederfrequenten Magnetfeldern (NF-MF) und hochfrequenten EMF (HF-EMF) zusammengefasst und bezüglich eines Einflusses auf die Gesundheit evaluiert. Um einen aktuellen Überblick der wissenschaftlichen Evidenz bezüglich eines kausalen Zusammenhangs zwischen oxidativem Stress und EMF-Exposition zu erhalten, werden in diesem Bericht die Beobachtungen von 150 wissenschaftlichen Arbeiten beschrieben. Es ist keine systematische Übersichtsarbeit und Studien, die im Zeitraum von 2010-2020 publiziert wurden, wurden nach Relevanz für die Fragestellung und Qualität ausgewählt. In diesen Studien wurden Biomarker für oxidativen Stress im Zusammenhang mit funktionellen Untersuchungen, mechanistischen Fragestellungen oder rein beschreibend analysiert. Thematisch standen dabei Studien im Zusammenhang mit der Beeinflussung von Gehirn- und Nervenfunktion, mit der Fortpflanzung und mit dem Immunsystem und Blut im Fokus, komplementiert durch einige Studien zu verschiedenen anderen Organ- und Zellsystemen. In den tierexperimentellen Untersuchungen stand mehrheitlich die Auswirkung von HF-EMF im Vordergrund standen.

Während in einer früheren Beurteilung die Evidenz für eine Beeinflussung des oxidativen Gleichgewichtes noch als begrenzt beurteilt wurde, zeichnen sich in den neueren Studien konsistentere Beobachtungen von zumindest vorübergehenden Veränderungen ab. In der Mehrzahl der Tierstudien und in mehr als der Hälfte der Zellstudien gab es Hinweise auf vermehrten oxidativen Stress durch HF-EMF und NF-MF. Dies bei einer Vielzahl von Zelltypen, Expositionszeiten und Dosierungen, auch im Bereich der empfohlenen und angewendeten Grenzwerte. 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 Punkte 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 zumindest vorübergehenden 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. Vor allem in Zellstudien konnten solche vorübergehenden Anzeichen von oxidativen Stressmarkern im zeitlichen Verlauf gezeigt und analysiert werden, wobei aber die Klärung der Frage nach langfristigen pathophysiologischen Veränderungen bei wiederholter Exposition oder im Zusammenspiel mit anderen Faktoren ungeklärt bleibt. Vorschädigungen, wie Erkrankungen (Diabetes, neurodegenerative Erkrankungen), kompromittieren die Abwehrmechanismen inklusive die antioxidativen Schutzmechanismen des Organismus. Daher ist zu erwarten, dass, wie im Tiermodell beobachtet, bei Individuen mit Vorschädigungen eher Gesundheitseffekte auftreten würden, falls es einen kausalen Zusammenhang zwischen EMF Exposition und chronischem oxidativen Stress gibt. Zudem zeigen die Studien, dass sehr junge oder auch alte Individuen weniger effizient auf oxidativen Stress reagieren können, was selbstverständlich auch für viele andere Stressoren gilt, die oxidativen Stress hervorrufen.

Weiterführende Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen und Ausschluss methodischer Unsicherheitsfaktoren sind notwendig, um diese Phänomene und Beobachtungen besser zu verstehen und zu bestätigen, um eine verlässliche Evaluation bezüglich gesundheitsrelevanter Effekte von EMF vorzunehmen. Dabei sollten, speziell im Kontext des Immunsystems und der Entwicklungsbiologie, auch Wechselwirkungen zwischen bekannten gesundheitsrelevanten Umweltfaktoren und EMF-Exposition berücksichtigt werden.

1. Thema und Ziele dieser Übersichtsarbeit

Reaktive sauerstoffhaltige Moleküle (ROS; Englisch für «reactive oxygen species») sind durch die Beeinflussung zellulärer Signalwege an vielen Prozessen des Organismus beteiligt. Schutzmechanismen (antioxidative Enzyme) halten physiologische Konzentrationen von ROS in den Zellen aufrecht. Einwirkungen von aussen und innen beeinflussen die Menge von ROS durch Änderungen der Aktivität beteiligter ROS-bildender und –abbauender Enzyme. 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 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 immer wieder thematisiert. Entsprechende Hypothesen und experimentelle Befunde dazu wurden in früheren Übersichtsarbeiten zusammengefasst und diskutiert [1-10]. 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. So wurde 2014 im Bericht des Bundesamtes für Umwelt (BAFU) «Beurteilung der Evidenz für biologische Effekte schwacher Hochfrequenzstrahlung» [11], der Nachweis für HF-EMF-induzierte Ausbildung von oxidativem Stress als begrenzt eingeschätzt.

In dieser Übersichtsarbeit wird dieses Thema nochmals aufgegriffen und neuere relevante Tier- und Zellstudien identifiziert und beurteilt, 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 Gesundheit zu geben. Der Fokus wurde hier auf umwelt- und technologierelevante Frequenzbereiche gelegt: niederfrequenten 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. Es wurden in erster Linie experimentelle Studien mit Tieren und kultivierten Zellen miteinbezogen, die im Zeitraum von 2010-2020 in der Fachliteratur (unabhängig begutachtete Publikationen, «peer-reviewed») veröffentlicht wurden. Diese wurden aus verschiedenen Datenbanken zusammengetragen (interne BERENIS Literaturliste von 2014-2020; EMF-Portal: <https://www.emf-portal.org/>; und PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Dabei wurden mittels Schlüsselwörteruche («oxidativer Stress», «ROS», «HF-EMF», «NF-MF»...) mehr als 300 Publikationen identifiziert, wovon eine Auswahl von 150 Tier- und Zellstudien für diesen Bericht einbezogen wurden, die aufgrund der Qualität und Fragestellung relevant sind (Abbildung 1). Es handelt sich somit nicht um eine systematische Übersichtsarbeit, sondern soll einen guten Überblick über die vorhandenen Studien und den neueren Wissensstand vermitteln.

In diesen Studien wurde der Einfluss der Exposition auf die Bildung von ROS, als Marker für oxidativen Stress, und Veränderungen der Schutzmechanismen, die dem oxidativen Stress entgegenwirken, untersucht. 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. Diese Publikationen können sowohl rein beschreibend sein oder sie enthalten auch mechanistische Aspekte, die Zusammenhänge und beeinflusste Prozesse gezielt verfolgen und 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.

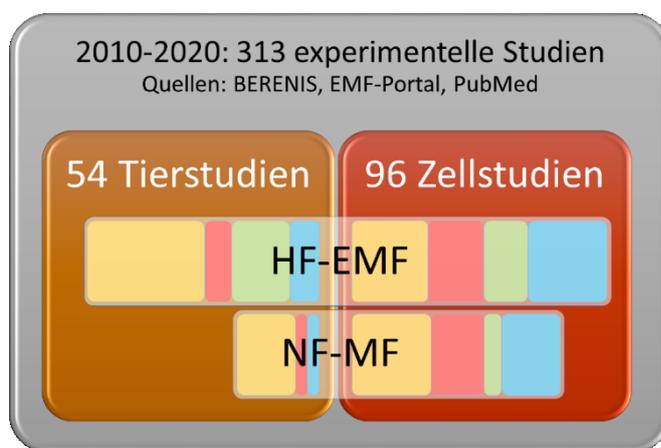


Abbildung 1. Übersicht der Studien zu oxidativem Stress im Zusammenhang mit HF-EMF- und NF-MF-Exposition. Aus über 300 identifizierten Publikationen mit experimentellen Daten aus Tier- und Zellmodellen wurden 150 ausgewählt, die bezüglich Qualität und Fragestellung relevant sind. Diese wurden nach Frequenzbereich und untersuchtem biologischen System aufgeteilt und deren Anteil dargestellt. Gelb: Nervensystem; Rot: Blut- und Immunsystem; Grün: Reproduktionssystem; Blau: verschiedene Organe und Zellsysteme.

2. 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 [12, 13]. 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 [13, 14].

2.1 Wie kann oxidativer Stress entstehen?

Oxidativer Stress entsteht in erster Linie, wenn die Menge von ROS die Neutralisationskapazität übersteigt (**Abbildung 2**). Zu diesen zählen neben den kurzlebigen Superoxid- ($\cdot\text{O}_2$) und Hydroxyl- ($\cdot\text{OH}$) Radikalen auch Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und singulärer Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) sowie organische Verbindungen [12, 13].

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»), 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.

Weitere wichtige Quellen von ROS sind die Zytochrom P450-Oxidasen mit zentraler Funktion in der Metabolisierung von körpereigenen und –fremden Stoffen und die NADPH-Oxidasen (NOX). Die NOX-Enzymkomplexe bestehen aus mehreren Untereinheiten und kommen in mehreren Formen in verschiedenen Zelltypen vor [15]. 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 [16].

In Immunzellen, aber auch in vielen anderen Zelltypen, spielen neben ROS auch reaktive stickstoffhaltige Moleküle (RNS, englisch für «reactive nitrogen species») eine Rolle, das gasförmige freie Radikal Stickstoffmonoxid ($\cdot\text{NO}$). Dieses wird durch drei Arten von Stickstoffmonoxid-Synthasen (NOS) produziert [12, 14]. Stickstoffmonoxid 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. Gemäss diesen Rollen und ihrem Vorkommen werden die NOS Enzyme in eNOS (in den Endothelzellen der Blutgefässe), nNOS (in neuronalen Zellen) und iNOS eingeteilt. Letztere ist eine durch Zellbotenstoffe (Zytokine) induzierbare Form, die zu einer starken NO-Synthese in Immunzellen (Makrophagen- und Mikrogliazellen), aber auch in anderen Zelltypen führt. Sie ist in Immunprozesse und am kontrollierten Zelltod beteiligt. Zudem wird auch noch eine mitochondriale Form (mtNOS) unterschieden, die von nNOS abgeleitet ist. Während es in normalen Konzentrationen per se nicht zelltoxisch wirkt, kann NO 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.

Superoxid-Radikale werden durch Superoxid-Dismutasen (SOD) umgehend zu Wasserstoffperoxid umgebaut. Diese Enzym-Familie ist also die erste antioxidative Verteidigungslinie, um das Superoxid-Radikal ($\cdot\text{O}_2^-$) zu eliminieren, das als Nebenprodukt des Sauerstoffmetabolismus entsteht oder in Immunzellen durch die NADPH-Oxidasen gezielt produziert wird [17]. 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, in den Mitochondrien aber auch ausserhalb der Zellen.

2.2 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 [12, 14, 18]. So sind beispielsweise Stickstoffmonoxid ($\cdot\text{NO}$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) nicht nur an der Immunantwort beteiligt, sondern spielen eine zentrale Rolle in der Regulierung des Redox-Zustandes. 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. So wirken beispielsweise Provitamin A, die Vitamine C und E oder Glutathion (GSH) als Antioxidantien (**Abbildung 2**).

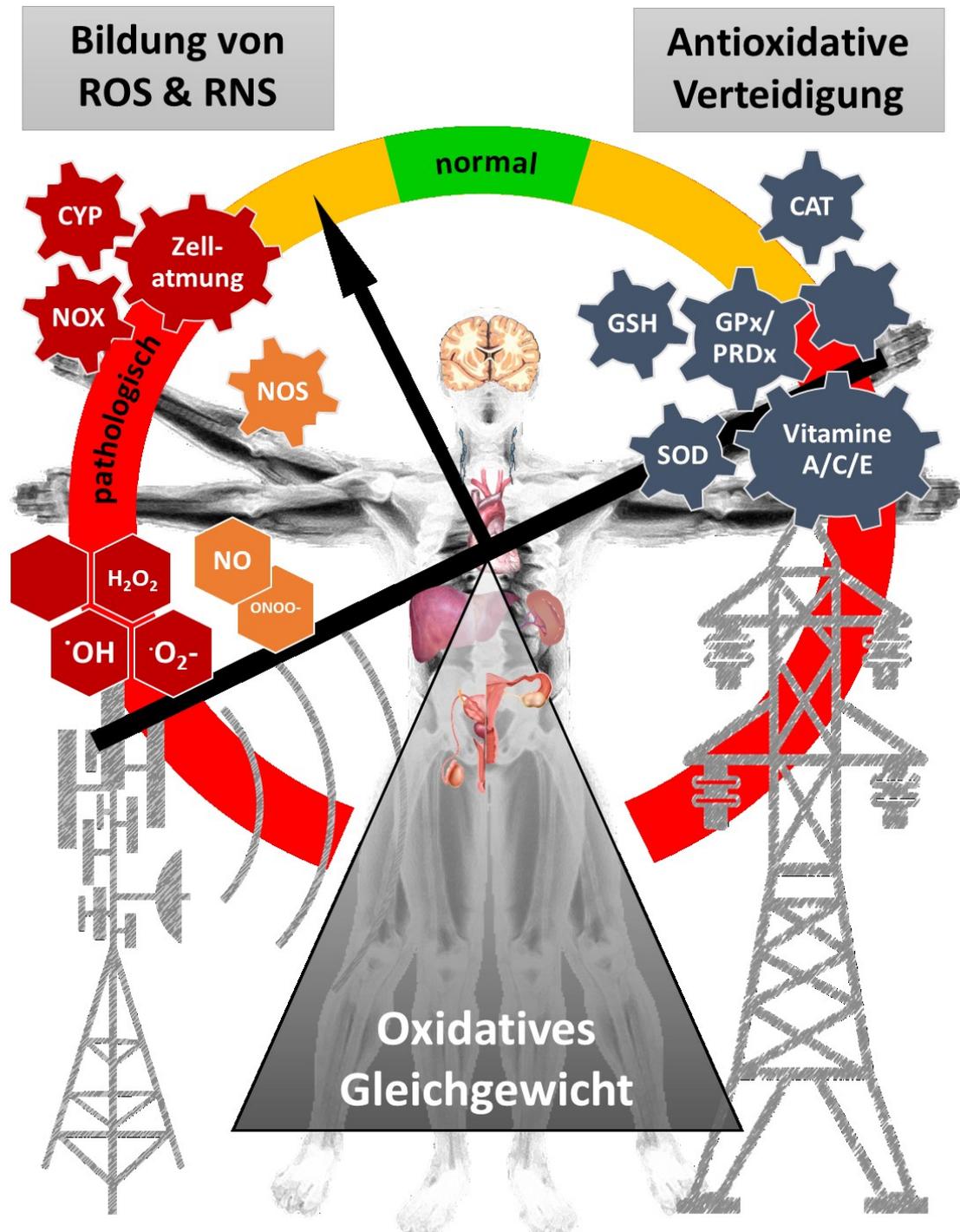


Abbildung 2: Wechselspiel zwischen antioxidativen Verteidigungssystemen und der Bildung von reaktiven sauerstoff- und stickstoffhaltigen Molekülen (ROS und RNS) durch zelluläre Vorgänge und Umwelteinflüsse. Das oxidative Gleichgewicht muss aufrechterhalten werden, um das Funktionieren von Zellen und Organsystemen zu gewährleisten und pathologische Veränderungen zu verhindern. ROS und RNS werden als Nebenprodukte von metabolischen Prozessen, gezielten enzymatischen Reaktionen oder Umwelteinflüssen gebildet. CYP, Cytochrome P450; NOX, NADP Oxidase; NOS, NO Synthase; CAT, Katalase; GSH, Glutathion; GPx, Glutathion-Peroxidase; PRDx, Peroxiredoxine; SOD, Superoxid-Dismutase.

Zudem gibt es eine Reihe von Enzymen, die eine wichtige Bedeutung in der Kontrolle von ROS haben. Die Peroxidasen können verschiedene Formen von reaktiven Peroxiden prozessieren, wobei in Säugetieren vor allem Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Lipidperoxide biologisch eine Rolle spielen. Dazu werden verschiedene Strategien und Ko-Faktoren verwendet, um diese Radikale durch Elektronenzugabe zu neutralisieren. Das Enzym Katalase (CAT) spielt eine zentrale Rolle im antioxidativen Verteidigungssystem vieler Lebewesen. Es ist in der Lage Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zu Wasser und Sauerstoff abzubauen und so zu neutralisieren [13, 14]. CAT kommt in praktisch allen Zelltypen vor und erfüllt ihre Funktion entweder in speziellen Zellorganellen, den Peroxisomen, aber auch im Zytoplasma und den Mitochondrien. Auch Peroxiredoxine (PRDx) können Wasserstoffperoxid und andere organische Peroxide abbauen [19]. Unter anderem regulieren sie beispielsweise die Zytokin-vermittelten Signalkaskaden und kommen als antioxidative Enzyme in Mitochondrien und in roten Blutzellen vor. Von Bedeutung sind zudem Glutathionperoxidasen (GPx) und das GSH-System. In Menschen und Säugetieren gibt es mehrere Typen von Glutathionperoxidasen, die entweder eine Präferenz für Lipidperoxide oder Wasserstoffperoxid haben [20]. Die verschiedenen Varianten von GPx kommen in spezifischen Zelltypen, aber auch extrazellulär beziehungsweise im Plasma, vor. Diese Enzyme können in einem mehrschrittigen Prozess Peroxide entfernen, wobei sie reduziertes Glutathion (GSH) in oxidiertes Glutathion-Disulfid (GSSG) umwandeln. GSSG wird anschliessend durch die Wirkung der Glutathion-Reduktase wieder zu GSH reduziert, das unter physiologischen Bedingungen die vorherrschende Form und ein wichtiges Antioxidans ist.

2.3 Wie oxidativer Stress gemessen werden kann

Intrazelluläre ROS-Konzentrationen hängen von dem Gleichgewicht zwischen ROS-Generierung und deren Eliminierung ab. Generell können Schwankungen der ROS-Produktion gemessen werden, ebenso wie die schnelle Reaktion der entsprechenden Schutzmechanismen, die dem Organismus erlauben, das Gleichgewicht wiederherzustellen. Um die Bildung von ROS nachzuweisen, gibt es verschiedene experimentelle Ansätze, wobei fluoreszierende Proben am häufigsten eingesetzt werden [21]. Allerdings gilt es zu beachten, dass je nach Methode die Spezifität und Sensitivität für eine bestimmte Art von ROS limitiert sind. Als Indikatoren für oxidativen Stress können auch die Aktivität beziehungsweise Menge der Superoxid-Dismutasen (SOD), Katalasen (CAT) oder Peroxidasen herangezogen werden. Ein wichtiger und häufig verwendeter Biomarker für oxidativen Stress ist die Verfügbarkeit von GSH beziehungsweise das Verhältnis von reduziertem und oxidiertem Glutathion (GSH/GSSG). Zudem kann auch die Aktivität der Glutathion-Reduktase Rückschlüsse auf den Redox-Zustand geben.

Neben direkten Messungen der ROS-Produktion und des antioxidativen Abwehrprozesses können, vor allem bei anhaltendem oxidativen Stress, auch Schädigungen von Biomolekülen oder durch ROS-verursachte Abbauprodukte nachgewiesen werden. So dienen eine Zunahme von oxidierten Basen in der DNS (8-oxo-G) und die Veränderung von Proteinen (Carbonylierung) als Indikator für ROS-Einwirkung. Auch das Abbauprodukt von mehrfach ungesättigten Fettsäuren Malondialdehyd (MDA) ist ein häufig analysierter Biomarker für oxidativen Stress [22]. Es entsteht einerseits bei normalen enzymatischen Reaktionen aber auch durch ROS-ausgelöste Peroxidation von Membranlipiden. MDA selber ist sehr reaktionsfreudig und kann dadurch zu strukturellen Veränderungen und Schädigung von DNS und Proteinen führen. Erhöhte MDA-Werte werden in vielen chronischen Krankheitsbildern beobachtet und es wird davon ausgegangen, dass solche pathologischen Level langfristig zu einer Vielzahl von gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen.

3. EMF Einflüsse auf das Nervensystem und kognitive Fähigkeiten

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 [14, 15, 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.

Ionenkanäle, wie der Kanal TRPV1 («transient receptor potential»), der zu der Kalzium-durchlässigen TRP-Superfamilie gehört, können nicht nur durch Stimuli wie Hitze, Capsaicin (Wirkstoff in Chilischoten), sondern auch durch oxidativen Stress aktiviert werden. Eine Aktivierung dieses Kanals durch oxidativen Stress erhöht die Kalziumkonzentrationen in den Nervenzellen, welche in physiologischen, aber auch pathologischen Prozessen wie Apoptose (programmierter Zelltod) involviert sind. In Nervenzellen der Hirnregion Hippocampus und in Spinalganglien ist das Vorkommen dieses Proteins besonders hoch. Daher ist TRPV1 wahrscheinlich an der Schmerzweiterleitung beteiligt.

3.1 Oxidativer Stress und funktionelle Störungen in Tierstudien

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» (Lebenszeitstudien zur Krebsentstehung durch Umwelteinflüsse oder Chemikalien) sind in diesen Studien Gruppengrößen ab 5 Tieren durchaus aussagekräftig.

In einer umfassenden Studie mit Ratten des Stammes Sprague-Dawley wurde eine erhöhte ROS-Aktivität bzw. Bildung (MDA, 8-OHdG, Serum Nitrit) nach sechsmonatiger HF-EMF-Exposition für 2 Stunden pro Tag bei verschiedenen Frequenzen (900, 1800 und 2100 MHz) festgestellt [23]. Dabei lagen die maximalen punktuellen spezifische Absorptionsraten (SAR) für den ganzen Körper mit 0.174-0.638 W/kg oberhalb der bestehenden Immissionsgrenzwerte¹. Parallel dazu wurde eine vermehrte DNS-Schädigung im Gehirn gefunden, die mit steigenden SAR-Werten zunahm, aber im Vergleich zu den Scheinkontrollen nur bei 2100 MHz signifikant unterschiedlich war. Gleichzeitig war die Kapazität des antioxidativen Schutzsystems erschöpft und die gemessenen antioxidativen Marker waren signifikant tiefer im Vergleich zu scheinexponierten Tieren [23]. Diese Ergebnisse zeigen, dass durch RF-EMF ausgelöster oxidativer Stress bei langer Exposition der Tiere zu DNS-Schädigung in Nervenzellen führen kann. Praktisch identische Ergebnisse wurden auch in verschiedenen anderen Studien gefunden [24-28]. In der Studie von Megha et al. wurden Ratten des Inzuchtstammes Fischer-344 HF-EMF mit nahezu identischen Frequenzen (900, 1800 und 2450 MHz) für 60 Tage (2 Stunden/Tag

¹ Die Immissionsgrenzwerte der Verordnung über den Schutz vor nichtionisierender Strahlung (NISV) betragen bei Frequenzen von 900 MHz bis 2100 MHz rund 41 V/m bis 61 V/m. Sie stellen sicher, dass der von der Internationalen Kommission zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung ICNIRP empfohlene Basisgrenzwert für die Ganzkörper-SAR von 0.08 W/kg eingehalten ist.

und fünf Tage/Woche) exponiert [26]. Die Ganzkörper-SAR-Werte waren sehr niedrig und lagen bei allen drei Frequenzen nah beieinander (0.59, 0.58, 0.66 mW/kg), sie lagen damit sogar im Bereich des Anlagegrenzwerts beziehungsweise leicht darunter². Die Biomarker für oxidativen Stress (u.a. auch MDA) sowie diverse Entzündungsmarker nahmen mit zunehmender Frequenz zu, während die Gegenspieler für die antioxidative Wirkung (SOD, GSH) abnahmen [26]. Auch in der Studie von Sahin et al. wurde eine vermehrte ROS-Produktion im Gehirn von Wistar Ratten nach HF-EMF Exposition (2100 MHz, 3G-moduliert, Ganzkörper-SAR: 0.4 W/kg; 6 Stunden/Tag und 5 Tage/Woche) gemessen [27]. Diese Veränderungen traten aber nur nach der kürzeren Expositionsdauer (10 Tage), nicht aber bei der Expositionsdauer von 40 Tagen auf [27]. Dieser ROS-Anstieg ging einher mit einer Schädigung der DNS in Gehirnzellen nach 10-tägiger Befeldung aber auch mit verminderter Lipidperoxidation. Die Abnahme der DNS-Schädigung nach 40 Tagen deutet auf eine Adaptation an die Exposition und erhöhte DNS-Reparatur hin. Hinweise auf eine Adaptation auf oxidativen Stress und antioxidative Prozesse, ausgelöst durch HF-EMF (900 MHz, 2.5 mW/cm², 1 Stunde/Tag), wurden auch bei männlichen Sprague-Dawley Ratten festgestellt. ROS waren im Gehirn nach 60-tägiger Befeldung erhöht; dieser Befund war aber nicht mehr vorhanden, wenn die Tiere einer 30-tägigen Regenerationsphase ohne Befeldung ausgesetzt waren [29]. Auch wurden nach HF-EMF-Exposition DNS-Schäden in Zellen des Hippocampus gefunden. Eine längere HF-EMF Befeldung von 90 Tagen (4 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche bei 0.433 W/kg) steigerte die ROS-Bildung, reduzierte die antioxidativen Marker SOD und CAT und induzierte die Bildung von Zytokinen, die ins Entzündungsgeschehen involviert sind. Zusätzlich wurde eine vermehrte DNS-Schädigung, sowie eine Degeneration von neuronalen Zellen und andere morphologische Veränderungen im Gehirn beobachtet [28].

Neben den obigen Studien mit funktionellen Aspekten gibt es auch rein deskriptive Studien mit Analysen und Beschreibung von ROS und antioxidativen Biomarkern. Diese lassen aber keine direkten Schlussfolgerungen auf die Gesundheitseinflüsse zu, vor allem wenn keine Daten vorliegen, ob die beobachteten Effekte nur vorübergehend auftreten oder längerfristig vorhanden sind. In der Studie von Kesari et al. wurden eine erhöhte ROS-Bildung sowie Marker für oxidativen Stress, eine markante Reduktion antioxidativer Marker und erhöhte Apoptose-Raten im Gehirn von Wistar Ratten beschrieben, die für 45 Tage für täglich 2 Stunden HF-EMF-exponiert (gepulst mit 217 Hz; SAR: 0.9 W/kg) waren [30]. Da hier nur ein Zeitpunkt für die Messungen gewählt wurde, ist es schwierig, Schlussfolgerungen zu ziehen. Allerdings sind diese Effekte nach einer längeren Expositionsdauer von 45 Tagen noch vorhanden, was vermuten lässt, dass eine mehrwöchige HF-EMF-Exposition nicht zu einer Erschöpfung der ROS-Produktion führte. Ebenso führte eine HF-EMF (915 MHz, 0.79 mW/cm²) Befeldung von männlichen Wistar Ratten für 1 Stunde pro Tag und insgesamt einem Monat zu erhöhtem oxidativen Stress und NO-Bildung und reduzierten antioxidativen Markern [31]. In dieser lediglich deskriptiven Studie sind allerdings keine SAR-Werte angegeben und es wurde ein Mobiltelefon für die Exposition verwendet.

Der Marker für ROS-bedingte DNS-Schäden, 8-oxo-G, war auch bei Ratten nach HF-EMF-Exposition (2.45 GHz, Ganzkörper-SAR: 0.2 W/kg für 30 Tage und 1 Stunde/Tag) im Gehirn erhöht, während oxidative Proteinveränderungen nicht erhöht waren [32]. Es handelt sich auch hier um eine deskriptive Studie, die eher auf mögliche antioxidative Wirkungen von Knoblauchextrakten ausgelegt war, ähnlich wie eine zweite Studie einer anderen Arbeitsgruppe [33], in der nach 3-wöchiger HF-EMF Befeldung (1.8 GHz, Ganzkörper-SAR: 0.4 W/kg, 1 Stunde) ein Anstieg von Proteinoxidation, sowie NO im Gehirn

² Der vorsorgliche Anlagegrenzwert der NISV, den Mobilfunkanlagen an Orten wie in Wohnungen, Schulen, Spitälern oder auf Kinderspielplätzen einhalten müssen, beträgt 4 V/m bis 6 V/m. Bezogen auf die Feldstärke ist er damit rund 10-mal kleiner und bezogen auf die Leistungsflussdichte rund 100-mal kleiner als die Immissionsgrenzwerte. Die SAR ist proportional zur Leistungsflussdichte. Damit entspricht der Anlagegrenzwert einer Ganzkörper-SAR von 0.0008 W/kg.

zu beobachten war. Es wurden allerdings weder weitere oxidative Stressparameter noch die Lipidperoxidation gemessen [33].

Ein Anstieg von ROS-Markern im Vergleich zu scheinexponierten und Käfig-Kontrollen war auch im Rückenmark von sehr jungen und mittelalten Sprague-Dawley Ratten nach HF-EMF Befeldung (900 MHz, 1 Stunde/Tag, Ganzkörper-SAR: 0.01 W/kg) für 25 Tage zu sehen [34]. Interessanterweise waren die Biomarker für die antioxidative Wirkung erhöht, was darauf hindeutet, dass die Kapazität des antioxidativen Systems noch nicht erschöpft war und diese der ROS-Bildung entgegensteuerten. Trotzdem waren morphologische Beeinträchtigungen des Rückenmarks, wie Gewebeschwund, Vakuolisierung und Veränderungen der Integrität des Myelins zu sehen. Myelin ist eine lipidhaltige Membran, die Nervenzellen im Gehirn und im Rückenmark umhüllt, was eine ordnungsgemäße Weiterleitung der Nervenströme gewährleistet. Veränderungen, insbesondere Demyelinisierung und Vernarbungen der Myelinscheide, kommen beispielsweise bei Multipler Sklerose vor. Veränderungen neurochemischer Parameter sowie pathophysiologische Schädigung durch Entzündungsprozesse in verschiedenen Gehirnregionen (Hippocampus und Hirnrinde) sind meist verbunden mit Genotoxizität und verminderter Gedächtnisleistung. Bemerkenswert ist, dass Effekte bei so niedriger Intensität der Strahlung vorhanden waren. Zudem ist es erstaunlich und bisher kaum beobachtet, dass die Effekte bei nahezu gleichen SAR-Werten von der Frequenz der Strahlung abhängen. Allerdings sind in der Studie von Megha et al. keine detaillierten Angaben zu Dosimetrie vorhanden, wobei die tatsächliche Exposition im Gehirn eher niedriger ist als die angegebenen Ganzkörper-SAR-Werte [26]. Aber auch bei höheren SAR-Werten (>1 W/kg) wurden im Gehirn von Nagern eine erhöhte ROS-Produktion gefunden [29, 35-37].

Auch in der Studie von Ertlav wurde ein Anstieg von ROS in Neuronen des Hippocampus sowie in den hinteren Spinalwurzeln nach HF-EMF-Exposition von jungen Ratten gemessen [36]. Die Ratten wurden einem 900 und 1800 MHz HF-EMF für 12 Wochen bei SAR-Werten im Bereich oder unterhalb der Immissionsgrenzwerte exponiert (1 Stunde/Tag, 5 Tage/Woche, SAR: 0.1 W/kg), wobei die Befeldung der Tiere eine grosse Varianz der SAR-Werte aufwies (0.01-1.1 W/kg), mit den höchsten Werten im Kopfbereich. Die TRPV1-Ströme, die intrazellulären Kalzium-Konzentrationen, die Depolarisation der mitochondrialen Membran, sowie die Aktivität der Apoptose-Marker waren auch signifikant und frequenzabhängig gesteigert. Die Resultate sind interessant, weil Spinalganglien in die Schmerzweiterleitung involviert sind [36]. Es sind jedoch keine funktionellen Experimente zu Schmerz durchgeführt worden. Die Resultate zum Hippocampus sind potentiell für Verhalten und kognitive Funktionen von Bedeutung. Allerdings sind auch hier keine Untersuchungen zur Gedächtnisleistung durchgeführt worden. Messungen oder Berechnungen der SAR-Werte im Gehirn und Rückenmark wurden nicht präsentiert und deshalb ist die Höhe der Exposition in diesen Geweben unklar.

Studien zu Langzeiteffekten von HF-EMF (SAR: 5 W/kg, 8 Monate, 2 Stunden/Tag für 5 Tage/Woche) auf programmierten Zelltod, oxidativen Stress, Apoptose, Genotoxizität und Bewegungsaktivität bei Mäusen (C57BL/6J) ergaben keine bemerkenswerten Unterschiede im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollen [38]. Obgleich altersbedingt ein Anstieg von oxidativem Stress bei den Tieren beobachtet wurde, veränderte die Langzeitbefeldung diesen nicht und somit erklärt sich auch, dass keine Unterschiede im Bewegungsverhalten der Tiere beobachtet wurden.

Eine Beeinträchtigung des Lernverhaltens und der Gedächtnisleistung wurde auch in anderen Studien beobachtet [39, 40]. In der Studie von Tang et al. wurde bei männlichen Sprague-Dawley Ratten eine Verminderung der Gedächtnisleistung nach HF-EMF-Exposition (900 MHz, Ganzkörper-SAR: 0.016 W/kg, Gehirn-SAR: 2 W/kg) für 28 Tage festgestellt. Diese ging einher mit Veränderungen der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) und dem Signalprotein ERK [40]. Ebenso war die kognitive Leistung von Fischer-344 Ratten nach HF-EMF-Exposition bei 900 MHz für 30 Tage (Ganzkörper-SAR: 0.0058 W/kg) [39] vermindert, was einherging mit erhöhtem oxidativen Stress sowie einem Anstieg

von Entzündungsmarkern im Gehirn [39]. Diese Studien zeigen, dass erhöhte Bildung von ROS mit einer Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten einhergeht.

Es gibt nur wenige Tierstudien zu WiFi und oxidativem Stress sowie möglichen Wirkungen auf die Gedächtnisleistung. Othman et al. fanden nach 20-tägiger Befeldung (2.45 GHz) für 2 Stunden pro Tag einen Anstieg von ROS sowie eine verminderte antioxidative Gegenregulation. Dies weist auf eine Erschöpfung der antioxidativen Kapazitäten im Gehirn hin und ging einher mit gesteigertem Angstverhalten der Wistar Ratten [41]. Sowohl die WiFi-Exposition alleine als auch die Einengung der Tiere in den Röhren beeinflusste das Lernverhalten und die Gedächtnisleistung der Tiere nicht. Allerdings war das Angstverhalten bei beiden, aber besonders in der Kombination von WiFi-Exposition und Einengung, grösser. Zudem waren Biomarker für Lipidperoxidation und oxidativen Stress (MDA, CAT) bei WiFi-exponierten Tieren erhöht [41]. Die bereits erwähnte Studie von Asl et al., die methodische Mängel aufweist, zeigte auch vermehrte ROS- und NO-Produktion bei Ratten, die mit EMF/WiFi (2450 MHz; 0.98 mW/cm²) befeldet wurden [31].

In einem Alzheimer-Modell wurde der Stress-Marker Kortison sowie Marker für oxidativen Stress im Gehirn von Ratten nach HF-EMF-Exposition (1.5, 6 W/kg für 15 Minuten und 6 W/kg für 45 Minuten) gemessen und die Gedächtnisleistung der Tiere analysiert. Während eine Abnahme der Kortisonwerte (Stressmarker) gemessen wurde, nahm der oxidative Stress im Gehirn zu und die Gedächtnisleistung der HF-EMF-exponierten Alzheimer Tiere markant ab, was bei Kontrollen (ohne Alzheimer) nicht beobachtet wurde [42]. Diese Studie zeigt, dass Tiere mit Vorschädigungen, die mit Neurodegeneration einhergehen, sensitiver auf HF-EMF-Exposition sind.

Ob HF-EMF oxidativen Stress bei Individuen mit Epilepsie beeinflusst, wurde in einem Mausmodell mit chemisch-induzierter Epilepsie untersucht. HF-EMF-Exposition (900 MHz, SAR: 0.3 W/kg), 15 und 30 Minuten vor und/oder nach der Induktion von Epilepsie, induzierte im Gehirn Marker für ROS und Lipidperoxidation, während die antioxidative Aktivität deutlich reduziert war. Der Zeitpunkt der HF-EMF-Exposition war nicht massgebend für die beobachteten Wirkungen auf ROS-Bildung und antioxidative Aktivität [43]. Auch in anderen Studien wurde eine erhöhte Lipidperoxidation im Gehirn bei Ganzkörper-SAR-Werten im Bereich von 0.14 (0.1-0.3) W/kg festgestellt [44].

Ein vermehrtes Auftreten von Hitzeschock Genen und Proteinen im Gehirn gibt Hinweise auf Stress, auch wenn dieser Stress nicht direkt mit oxidativem Stress zusammenhängen muss. Bei ausgewachsenen männlichen Ratten hatte eine gepulste HF-EMF-Exposition (2.45 GHz, Ganzkörper-SAR: 6 W/kg) von 20 Minuten eine verstärkte Expression der Hitzeschock-Gene sowie Proteine, HSP27 und HSP70, in der Hirnregion Hippocampus zur Folge [45].

Im Niederfrequenzbereich wurden insgesamt 12 Studien in den letzten 10 Jahren publiziert. Ein dosisabhängiger Anstieg von ROS, Lipidperoxidation sowie verminderte antioxidative Gegenregulation wurde in verschiedenen Hirnregionen von jungen Wistar Ratten beobachtet, die für 90 Tage kontinuierlich einem NF-MF (50 Hz, 50 und 100 µT) ausgesetzt waren [46]. Ähnliche Ergebnisse ergab die Studie von Jelenkovic et al. mit männlichen Ratten, die 7 Tage einem NF-MF (500 µT, 50 Hz) ausgesetzt waren. Auch hier wurden in diversen Gehirngebieten vermehrt ROS gebildet und eine vermehrte Lipidperoxidation sowie eine gesteigerte Aktivität der antioxidativen Schutzmechanismen beobachtet [47]. Die Produktion von ROS war auch nach Befeldung (100 und 500 µT, 50 Hz) von männlichen Sprague-Dawley Ratten für 2 Stunden pro Tag während einer Gesamtdauer von 10 Monaten erhöht und die antioxidative Antwort vermindert [48]. Vermehrter programmierter Zelltod wurde jedoch nicht beobachtet. Beide Befunde waren markanter bei der höheren Feldstärke von 500 µT.

Auch bei höheren Magnetfeldstärken (2.3 mT, 60 Hz) kam es zu einer vermehrten ROS-Produktion im Kleinhirn von männlichen Mäusen (Balb/C) nach kurzer Exposition (3 Stunden), wobei Marker für eine

antioxidative Gegenregulation teilweise erhöht (SOD, Ascorbinsäure) und teilweise nicht verändert waren (GSH, GPx) [49]. Nach einer so kurzen Expositionsdauer wurden offenbar antioxidative Prozesse gestartet. Unter diesen Voraussetzungen ist allerdings noch nicht zu erwarten, dass das antioxidative System bereits erschöpft und somit eine Verminderung dieser Marker zu sehen ist, wie das in anderen Studien mit längerer Befeldung der Fall war. So war zum Beispiel die ROS-Produktion sowie die Lipidperoxidation im Gehirn von jungen männlichen Sprague-Dawley Ratten nach NF-MF-Exposition (7 mT, 40 Hz) in Abhängigkeit von der Expositionsdauer pro Tag (30 versus 60 Minuten für 10 Tage insgesamt) verändert [50]. Während die Lipidperoxidation nach 30-minütiger Befeldung erhöht war, waren ROS erst bei 60-minütiger Befeldung im Gehirn erhöht, was darauf hindeutet, dass auch die Zeit der Exposition eine Rolle spielt.

Wie bereits gesagt, auch Stress bedingt durch Einengung der Tiere in Röhren zwecks Exposition kann oxidativen Stress im Organismus hervorrufen. In der Studie von Martinez-Samarano et al. wurde eine Veränderung verschiedener Biomarker für oxidativen Stress (SOD, CAT, NO, GSH) im Gehirn der männlichen Ratten durch den Aufenthalt der Tiere in Röhren aber auch durch akute NF-MF-Befeldung für 2 Stunden (2.4 mT, 60 Hz), entweder in Käfigen oder in Röhren, ausgelöst [51]. Das Stresshormon Kortison war lediglich bei Kontrolltieren, die Zeit in Röhren verbrachten, erhöht, während die Befeldung keinen Einfluss hatte. ROS-Aktivierung wurde bei NF-MF-exponierten Ratten im Vergleich zu den Kontrollen beobachtet [51]. Diese Daten zeigen, dass NF-MF auch bei kurzzeitiger Exposition eine adaptive Antwort bewirkt, die zur Aktivierung von antioxidativen Schutzmassnahmen führt. NO war erhöht in verschiedenen Gehirnregionen von männlichen Sprague-Dawley Ratten, die für 5 Tage einem NF-MF (2 mT, 60 Hz) ausgesetzt waren, was durch die vermehrte Produktion von nNOS untermauert wurde [52]. Die Anzahl von Nervenzellen blieb jedoch unverändert und ultrastrukturelle Untersuchungen der Mitochondrien wiesen keine Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen auf. NO kann mit Superoxid reagieren, was dann, in Abhängigkeit vom Ausmass, zu einer Schädigung von DNS und Proteinen führen kann. Solche weiterführenden Untersuchungen wurden jedoch nicht vorgenommen und somit können keine Aussagen zu einer Schädigung beider Biomoleküle durch NF-MF gemacht werden.

Neben Expositionsdauer und Dosis ist auch das Alter der Tiere ein Faktor, der die Abwehrmechanismen gegen Stressfaktoren beeinflusst. So ist Altern mit einer Verminderung der Abwehr und der Gegenregulation solcher Stressfaktoren verbunden [53]. In der Studie von Falone et al. wurde gezeigt, dass das Ausmass antioxidativer Schutzmechanismen in der Hirnrinde von weiblichen Sprague-Dawley Ratten abhängig vom Alter ist [54]. Unabhängig von der Befeldung war die antioxidative Kapazität bei älteren Tieren (19 Monate), im Vergleich zu drei Monate alten Tieren, ineffizienter. Die CAT-Aktivität war signifikant vermindert nach NF-MF-Exposition (100 μ T, 50 Hz) für 10 Tage. Insgesamt war eine Beeinflussung antioxidativer Aktivitäten nach Befeldung festzustellen, wobei bei den jüngeren Tieren eine vermehrte Neuromodulation (Anstieg des Nervenwachstumsfaktor NGF und TrKA) induziert wurde. Solche Neurotrophine bewirken zielgerichtete Verbindungen zwischen Nervenzellen und führen dazu, dass zelluläre Signalwege aktiviert werden, die schlussendlich zum Beispiel zu einer antiapoptischen Wirkung führen können. Weiter waren bei den jungen Ratten antioxidative Schutzmassnahmen (SOD, GSH-Reduktase) nach Befeldung erhöht. Im Gegensatz dazu waren ältere Ratten nicht in der Lage solche Schutzprozesse anzukurbeln, was sich in der markanten Reduktion antioxidativer Parameter äusserte [54, 55]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass EMF bei älteren Individuen, durch ihre verminderten antioxidativen Kapazitäten im Gehirn, eher einen Risikofaktor darstellen könnten.

Ko-Faktoren aus der Umwelt beeinflussen möglicherweise das Auftreten sowie die Antwort auf oxidativen Stress. So wurde die Wirkung von Aluminium mit und ohne NF-MF-Befeldung (2 mT, 50 Hz, 6 Tage/Woche für 8 Wochen) auf das Auftreten von oxidativem Stress sowie Tau und durch

Phosphorylierung aktivierte Tau Proteine im Gehirn von Mäusen (Stamm Kummung) untersucht. Das Tau Protein ist von Bedeutung in neurodegenerativen Erkrankungen, wie zum Beispiel Alzheimer, da es in Zellen an stützende Proteine (Mikrotubuli) bindet und deren Zusammenhalt reguliert. Auch in dieser Studie bewirkte das NF-MF einen Anstieg von ROS und eine Reduktion der gemessenen antioxidativen Biomarker, während die zusätzliche Gabe von Aluminium zu keiner weiterführenden Beeinträchtigung führte [56]. Der Aufbau und die Anzahl von Nervenzellen waren vermindert und die phosphorylierte Form von Tau (Ser404 und 396) deuten auf eine neurodegenerative Wirkung von subchronischer NF-MF-Befeldung hin, was unterstützt wird durch die Beeinträchtigung des Lernverhaltens und der Gedächtnisleistung bei NF-MF-exponierten Tieren.

Insgesamt zeigen die Studien, dass verschiedenste Faktoren für den Ausgang nach EMF-Exposition von Bedeutung sind. Neben der Dauer und der Dosis der Befeldung sind adaptive Prozesse sowie die altersabhängigen Kapazitäten, auf oxidativen Stress zu reagieren, von zentraler Bedeutung.

3.2 Oxidativer Stress in kultivierten neuronalen Zellen

In den Zellkulturstudien der letzten 10 Jahre wurde EMF-bedingter oxidativer Stress auch am häufigsten in Zellen neuronalen Ursprungs untersucht. In diesem Zeitraum gibt es mehr als 30 Publikationen, in denen unter anderem der Einfluss von EMF bezüglich der Bildung von Radikalen und ROS bzw. Biomarkern für oxidativen Stress analysiert wurden, in etwa je zur Hälfte im nieder- und hochfrequenten Bereich. Als Zellmodelle wurden dazu in erster Linie Tumorzellen neuronalen Ursprungs (Neuroblastoma: SH-SY5Y, NB69, Neuro-2a; Glioma: U-87MG, C6; Pheochromocytoma: PC12) aber auch Zelllinien (HT22) und frisch isolierte (primäre) Nervenzellen des Gehirns ebenso wie Astrozyten von Menschen und Nagern eingesetzt.

Der Einfluss von NF-MF (50 Hz Wechselstrom) wurde mehrheitlich in Tumorzelllinien untersucht, wobei überwiegend ein Einfluss der EMF-Exposition auf ROS-Bildung, Marker für oxidativen Stress und Veränderungen des antioxidativen Schutzsystems gefunden wurde. Es gilt hier zu erwähnen, dass Tumorzellen oft ein gestörtes oxidatives Gleichgewicht aufweisen und deshalb unter Umständen anders auf EMF oder andere Behandlungen reagieren könnten als eine normale Körperzelle. Allerdings wurde auch in primären Nervenzellen aus dem Gehirn festgestellt, dass eine wiederholte NF-MF-Exposition (2 mT) vor allem in älteren Zellkulturen zu einer erhöhten Produktion von ROS, mehr NADPH-Oxidasen (NOX2) und schnellerem Absterben der Nervenzellen führte [57]. Dies deutet darauf hin, dass die Befunde aus den Experimenten mit den Tumorzellen zumindest teilweise auf normale und nicht entartete Zellen (Krebszellen) übertragbar sind. So wurden in Neuroblastoma-Zellen (Krebszelllinie SH-SY5Y) leicht erhöhte Werte für Superoxid und Wasserstoffperoxid festgestellt [58-60], wenn diese einem 1 mT Feld für 1 bis 3 Tagen ausgesetzt wurden. Zudem wurde die Erhöhung von ROS durch Zuführen der SOD abgeschwächt [61] und Veränderungen verschiedener Marker von oxidativem Stress (CAT-Aktivität, oxidative Umgestaltung von Proteinen) beobachtet. Andererseits scheint die Zunahme von ROS ausgeprägter zu sein, wenn akute Zellantworten (frühere Zeitpunkte nach Expositionsbeginn: 1 bis 6 Stunden) angeschaut wurden [60, 62]. Dabei wurde gleichzeitig auch eine erhöhte Aktivität der NO-Synthase beobachtet, was auf eine Funktion der ROS und NO als Signalmolekül hindeuten könnte. Tatsächlich gibt es Hinweise aus Studien mit Neuroblastoma-Zellen, die gezeigt haben, dass die NF-MF-Exposition zelluläre Signalwege beeinflusst, die über ROS reguliert werden [59, 63]. Auch wurden in einer anderen Tumorzelllinie (PC-12) festgestellt, dass eine kurze NF-MF-Exposition (0.1 und 1 mT, 30 Minuten) zum Auslösen eines Differenzierungsprozess führt, der durch eine schnellen Zunahme von ROS-Bildung vermittelt wurde [64]. Diese Zunahme von ROS blieb hingegen aus, wenn die Zellen im Differenzierungsprozess schon fortgeschritten waren oder über einen längeren Zeitraum exponiert wurden [64, 65]. Ähnliche Mechanismen mit ROS-Bildung als Signalmolekül scheinen zu wirken, wenn mesenchymale Stammzellen aus menschlichem

Knochenmark unter NF-MF-Exposition (50 Hz, 1 mT) zu neuronalen Zellen differenziert werden. Hier wurden die Effizienz und Proportion der verschiedenen Zelltypen des Hirns durch mehr ROS-Bildung unter Exposition beeinflusst [66, 67], die wiederum zelluläre Signalkaskaden auslösen, beziehungsweise diese unterschiedlich beeinflussen.

Möglicherweise werden durch eine konstante Stimulierung der ROS-Bildung die antioxidativen Verteidigungssysteme kontinuierlich hochgefahren. Deshalb sind nach kurzen Expositionen wenige oder keine Anzeichen von antioxidativen Stressmarkern, beispielsweise des Verhältnis von GSH/GSSG, feststellbar [68], während später Erhöhungen dieser Marker, ebenso wie Veränderungen der Zellantwort auf zusätzlichen Stress, beobachtet wurden [58, 69]. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch, dass ähnliche Beobachtungen auch bei schwächeren Magnetfeldern ($\leq 100 \mu\text{T}$) in Kombination mit weiteren Auslösern von oxidativen Stress gemacht wurden, wobei die zellulären Anpassungen und Konsequenzen noch langfristig nachweisbar waren [70-73]. 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 Bildung von ROS führt. Dies kann eine Vielzahl von zellulären Regulations-Mechanismen aktivieren und entsprechende Zellantworten auslösen, aber auch zu anhaltenden oxidativen Stresssituationen führen.

Ähnliche Beobachtungen wurden auch für HF-EMF-exponierte neuronalen 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 der Vielfältigkeit und Variabilität der untersuchten EMF (verschiedene Trägerfrequenzen, mit unterschiedlicher oder ohne Modulation etc.). So fand man in isolierten Rattenneuronen, die während 24 Stunden einem GSM-Signal (1.8 GHz) exponiert wurden, neben Anzeichen von Schädigung der mitochondrialen DNS und Funktionalität, verstärkte ROS-Bildung bei 2 W/kg SAR [74], während in einer anderen Studie dieser Anstieg erst bei 4 W/kg signifikant nachweisbar war [75]. In isolierten Astrozyten (Sternzellen im Gehirn, die mit den Nervenzellen in Verbindung stehen und zu deren Funktion beitragen) von Mensch, Maus und Ratte hingegen gab es keine Anzeichen für einen Anstieg von ROS durch GSM-Signale und es waren sogar weniger ROS in den Mitochondrien (0.2 W/kg SAR, 900 MHz, 24 Stunden) vorhanden [76]. In dieser Studie wurden keine Entzündungsanzeichen, wie mehr iNOS oder Bildung von Stickstoffmonoxid, in Astrozyten gefunden (1 W/kg SAR, 1.8 GHz, 1-24 Stunden) [77], obwohl eine andere Studie vorgängig einen akuten Anstieg von ROS nach 20 Minuten Exposition mit einem modulierten aber nicht mit einem unmodulierten 900 MHz HF-EMF berichtete [78]. Andererseits zeigte in einer neuronalen Mauszelllinie die Exposition mit einem 1.95 GHz HF-EMF (3G Signal) marginale Effekte in ROS-Bildung und weiteren Parametern, allerdings wurden Signalwege und die zelltoxische Wirkung von anderen Auslösern von ROS-Bildung (Glutamat und β -Amyloid) in unterschiedlicher Art und Weise beeinflusst [79, 80].

Des Weiteren gibt es eine Serie von Studien, die mit neuronalen Tumorzellen durchgeführt wurden. Es wurde keine erhöhte ROS-Bildung in Neuroblastoma (SH-SY5Y) oder Glioma (U-87MG) Krebszellen durch akute Exposition mit einem 872 MHz HF-EMF (GSM-Signal oder Trägerwelle) bei 5 W/kg SAR [81, 82], einem 900 MHz GSM-Signal bei 4 W/kg (2 Minuten ein/aus) [83], einer Kombination von modulierten 867/1950 MHz HF-EMFs bei 4 W/kg SAR [84] und 1.8 GHz GSM-Signal bei 2 und 10 W/kg SAR [85] gefunden. Allerdings wurde auch hier eine Verstärkung der Wirkung einer ROS-auslösenden Substanz bemerkt [81, 84]. Die gleichen Zelltypen reagierten im gleichen Zeitraum indes auf ein 1.8 GHz nicht-moduliertes HF-EMF mit der Bildung von ROS und oxidativen Protein- und Fettsäure-Produkten und Veränderung des antioxidativen Verteidigungssystems (GSH-Werte) [86, 87]. Ähnlich den Beobachtungen bei Exposition mit einem 50 Hz NF-MF, scheint auch bei den HF-EMF die ROS-Erhöhung prominenter zu sein nach kurzer als nach andauernder Exposition (≥ 12 Stunden) [76, 85, 87]. Auch hier gab es Hinweise für ein Hochfahren des antioxidativen Abwehrsystems und einer

Beeinflussung der mitochondrialen Funktion und der Autophagie-Aktivität [83, 88] und sogar eine Akkumulation von DNS-Schäden und Zelltod bei andauernder Exposition [74, 87, 89].

4. ROS und oxidativer Stress im Blut- und Immunsystem

Der Einfluss von zivilisationsbedingten EMF auf Zellen des Immunsystems ist in den letzten Jahren auch ein häufiger Untersuchungsgegenstand gewesen [3, 6, 7]. 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 (Fressfähigkeit, Phagozytose), andererseits sind sie an der Entzündungsreaktion und Aktivierung der Immunantwort beteiligt [12, 16]. 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.

4.1 Oxidativer Stress in Tierstudien

Exogene Einflüsse, wie Stress, können die Antwort des Organismus auf nachgehend einwirkende Stimuli verändern. In einer Kurzzeitstudie wurden Mäuse während einer Woche täglich für 4 Stunden einem HF-EMF von 900 MHz (SAR: 0.5 W/kg) ausgesetzt und nachfolgend einer Substanz (Bleomycin) ausgesetzt, die in der Krebstherapie Anwendung findet [90]. Diese Substanz wirkt durch Oxidation von Molekülen und führt zu oxidativem Stress, was unter anderem eine Schädigung der DNS hervorruft. Interessanterweise war die Schädigung der Erbsubstanz durch Bleomycin in weissen Blutzellen bei HF-EMF-exponierten Tieren geringer als bei den Kontrollen und ROS war im Plasma und anderen Gewebe vermindert, während der antioxidative Marker (SOD) in der Lunge erhöht war [90]. Dies deutet darauf hin, dass die Exposition mit HF-EMF eine systemische Veränderung verursachen könnte, die wiederum die zelluläre Antwort auf weitere Stressfaktoren beeinflusst. Dieses Phänomen ist als «adaptive Reaktion» bekannt und dürfte unter realen Lebensbedingungen, wo viele Stress- und Umweltfaktoren gleichzeitig auftreten, eine wichtige Rolle spielen. Ähnliche Befunde wurden bei jungen und alten Ratten nach HF-EMF-Exposition (900 MHz, SAR: 0.28 – 0.78 W/kg) erhoben [91]. In dieser Studie wurde nach der 45-tägigen Exposition für 2 Stunden am Tag ROS und antioxidative Messparameter direkt oder erst nach einer 15-tägigen Erholungsperiode gemessen [91]. Mit diesem Szenario kann festgestellt werden, ob eine etwaige Beeinflussung von oxidativem Stress auch noch nach Beendigung der Exposition vorhanden ist, was bedeutet, dass der Organismus auch anschliessend dem Stress nicht entgegensteuern kann. HF-EMF steigerte die antioxidative Aktivität in allen lymphoiden Organen unabhängig vom Alter der Tiere und die Erholungsphase war bei den erst 2 Wochen alten Tieren im Vergleich zu den 10 Wochen alten Tieren unzureichend, um normale SOD-Werte zu erreichen. Die Enzyme des antioxidativen Schutzsystems sind bei so jungen Ratten noch nicht vollständig entwickelt beziehungsweise vorhanden. Biomarker für ROS waren nach der HF-EMF-Exposition bei allen Tieren erhöht, wobei je nach Marker die Verminderung in der Erholungsphase bei den 10 Wochen alten Ratten erfolgreicher war. In den meisten lymphoiden Organen, aber auch im Plasma und in Lymphozyten, war eine gesteigerte Lipidperoxidation direkt nach Befeldung sowie am Ende der Erholungsphase zu sehen [91]. Diese umfassende und gut dokumentierte Studie zeigt, dass einerseits die oxidative Stress-Situation längerfristig andauern kann, und dass sehr junge Individuen den Anstieg von ROS weniger gut kompensieren können. Ähnliche Ergebnisse bezüglich gesteigerter Lipidperoxidation durch HF-EMF-Exposition von Wistar-Ratten wurde nach 35-tägiger WiFi-Befeldung

(2.45 GHz, 50 Hz Modulation, Ganzkörper-SAR: 0.14 W/kg) in der Milz gefunden [44]. Gesteigerte Lipidperoxidation im Plasma und roten Blutzellen (Erythrozyten) sowie eine reduzierte Aktivität antioxidativer Marker in Erythrozyten wurde ebenfalls nach WiFi-Exposition (2.45 GHz, SAR: 0.143 W/kg) von männlichen Wistar-Ratten beobachtet, die für 45 Minuten pro Tag und insgesamt 28 Tage HF-EMF-exponiert waren [92].

Der ROS-Marker, 8-oxo-G, sowie oxidative Proteinprodukte waren auch bei Ratten nach HF-EMF-Exposition (2.45 GHz, Ganzkörper-SAR: 0.2 W/kg für 30 Tage und 1 Stunde/Tag) in Plasmazellen erhöht [32]. Hier handelt es sich aber um eine deskriptive Studie, die auf die Untersuchung einer möglichen antioxidativen Wirkung von Knoblauch ausgelegt war. Im Gegensatz dazu wurden in einer ähnlichen Studie einer anderen Arbeitsgruppe keine Wirkungen auf oxidativen Stress, Lipidperoxidation und NO-Level gemessen [33]. Ebenfalls keine Hinweise auf oxidativen Stress und vermehrter NO-Produktion durch HF-EMF (1.8 GHz, Ganzkörper-SAR: 0.4 W/kg) ergaben sich nach Messungen im Blut von Wistar Ratten, die täglich für eine Stunde für insgesamt drei Wochen befeldet wurden [93]. Allerdings wurden die Tiere mittels einem Mobiltelefon im Gesprächsmodus in ihren Käfigen exponiert, was mit grossen Schwankungen und Unsicherheit bezüglich Expositionsdosis behaftet ist.

Untersuchungen zu oxidativem Stress durch Befeldung mit 50 Hz NF-MF wurden von Yokus et al. in männlichen Ratten durchgeführt [94]. Exposition für 10 Monate bei einer Feldstärke von 100 μ T resultierte in Modifikationen von DNS-Basen (8-oxo-G und andere) der weissen Blutzellen, die durch oxidative Prozesse entstehen und mutagen sein können [94]. Interessanterweise waren diese Wirkungen bei einer höheren Feldstärke von 500 μ T nicht mehr zu beobachten. Direkte Schlussfolgerungen können hier nicht gemacht werden, da eine DNS-Schädigung nicht Gegenstand der Untersuchungen war. Vermehrte ROS-Produktion und Lipidperoxidation wurden im Plasma von weiblichen Ratten nach Befeldung mit einem NF-MF (50 Hz, 100 μ T) für drei Stunden pro Tag gemessen, wobei diese Wirkungen nach einer Expositionsdauer von 100 Tagen deutlich stärker war als nach 50 Tagen [95].

4.2 EMF-induzierte Radikalbildung in Zellen des Blutkreislaufes und des Immunsystems

Mehrheitlich wurden Tumorzellen eingesetzt; neben verschiedenen Leukämiezellen (myeloid: THP-1 Monozyten, K562 Myelozyten, NB-4 und HL-60 Promyelozyten, RAW 264.7 Makrophagen) aber auch etablierte Mikrogliazellen (Mensch: HMO6, CHME-5; Maus: N9) und isolierte blutbildende Stammzellen, Monozyten, Makrophagen und T-Zellen von Mensch und Maus.

In K562 Leukämiezellen wurde ein Anstieg von Superoxid nach Exposition für eine Stunde mit relativ tiefen Flussdichten eines 50 Hz NF-MF (25, 50, 100 μ T) beobachtet [96]. Auch in diesem Zellsystem scheint der Zeitpunkt der Analyse des oxidativen Stresses eine Rolle zu spielen. So wurde eine vorübergehende Stimulation der CAT-Aktivität ebenso wie ein Zeitfenster für erhöhte Superoxid-Produktion und die induzierbare NO-Synthase (iNOS) durch das 1 mT NF-MF gefunden [97]. Hier wurde das Superoxid durch das Enzym Zytochrom P450 produziert; das sind Phase I Enzyme, die bei der Bioumwandlung von Substanzen, inklusive Nahrungsbestandteile, Pharmaka, etc. eine wichtige Rolle spielen. Auch veränderte die Exposition die Zellantwort auf eine Chemikalie (PMA; phorbol-12-myristat-13-acetat, ein Tumorpromoter), die einen Differenzierungsprozess mit Beteiligung von ROS auslöst. Längere beziehungsweise wiederholte Exposition hingegen lieferte kaum Hinweise auf oxidativen Stress und ROS-Bildung, obwohl auch hier eine Beeinflussung von Zellantworten auf andere Faktoren durch die Befeldung gefunden wurden [98, 99]. Andererseits hatte eine anhaltende NF-MF-Exposition (2 mT) die Ausdifferenzierung von Promyelozyten-Leukämiezellen (NB-4) durch ATRA (All-Trans-Retinolsäure, involviert in die Regulation vieler Prozessen, wie Zelldifferenzierung und Apoptose, wird aber auch in der Therapie von Leukämien eingesetzt) aber nicht PMA verstärkt, einhergehend mit einer Stimulation der ROS-Bildung [100].

Es gab auch einige Studien, die NF-MF Effekte im Zusammenhang mit der Fressaktivität (Phagozytose) und Immunfunktion von Makrophagen angeschaut haben. So wurden in einer menschlichen Monozyten Leukämiezelllinie (THP-1) festgestellt, dass ein 1 mT NF-MF zu erhöhter iNOS-Aktivität und NO-Produktion führt, wogegen die Aktivität der antioxidativen Enzyme SOD und CAT eher reduziert waren [101, 102]. Zudem führte die Exposition in beiden Fällen dazu, dass sich die Immunreaktion, ausgelöst durch Pathogene (Staphylokokken oder LPS – Lipopolysaccharide, Bestandteile der Bakterienzellwand), veränderte. Eine verstärkende Wirkung des NF-MF (0.8 mT) auf die ausgelöste Immunantwort und NO-Produktion wurde auch in Makrophagen-Tumorzellen (RAW246.7) der Maus gefunden [103]. Von einer Reduktion der NO-Bildung durch LPS wurde hingegen in den gleichen Zellen durch ein 0.5 mT 50 Hz NF-MF berichtet [104]. Allerdings könnten diese gegenläufigen Effekte in der unterschiedlichen Reihenfolge der Behandlungen begründet sein. So wurde auch in isolierten Maus-Makrophagen eine leicht erhöhte ROS-Produktion ausgelöst durch NF-MF-Exposition (1 mT) beobachtet, ähnlich einer induzierten Immunantwort, wobei aber die ausgelösten Signalwege nur teilweise überlagerten [105]. Dies könnte darauf hinweisen, dass das NF-MF nicht eine eigentliche Immunreaktion auslöst, aber doch die zellulären Voraussetzungen und Anpassungen schafft, die dann zu einer Veränderung der Reaktionen auf weitere Stimuli oder Stresssituationen führen. So hatten beispielsweise vorgängige Expositionen mit 10 und 50 Hz aber nicht mit 100 Hz NF-MF (1 mT) in menschlichen Mikroglia-Zellen – den Immunzellen des Gehirns – einen schützenden Effekt (weniger Zelltod und reduzierte ROS-Bildung), wenn diese durch Entzug von Sauerstoff und Zucker metabolisch gestresst wurden, also Bedingungen wie sie bei einem Infarkt des Hirnes vorkommen [106].

Hinweise auf eine entzündungsfördernde Zellreaktion bezüglich iNOS-Aktivität und NO-Produktion gibt es in Mikroglia-Zellen der Maus, wenn diese einem GSM-Signal (2 W/kg SAR) [77] über einen Zeitraum von 24 Stunden oder kurzzeitig einem gepulsten 2.45 GHz HF-EMF [107, 108] ausgesetzt wurden. In beiden Situationen wurde zudem eine Aktivierung der STAT3 («signal transducer and activator of transcription») und MAPK-Signalwege festgestellt, ebenso wie Veränderungen der Produktion von Zellbotenstoffen und eine Reduktion der Phagozytose der Mikrogliazellen. Hier muss aber beachtet werden, dass es sich bei der Exposition mit dem gepulsten 2.45 GHz HF-EMF mit 6 W/kg SAR um eine Situation bzw. Signalart handelt, die so kaum als Umweltfaktor auftreten würde [107, 108]. Andererseits veränderte sich bei Exposition dieses Zelltyps mit einem 900 MHz GSM-Signal (4 W/kg SAR) vorübergehend die Aktivität der mitochondrialen Zytochrom C-Oxidase, ohne aber zu oxidativem Stress zu führen [83]. Eine Abnahme der Phagozytose wurde auch in den Zellen mit vergleichbarer Immunfunktion ausserhalb des Gehirns, in den Makrophagen (RAW264.7), festgestellt. Dabei nahm dieser Effekt mit der Dauer der Exposition zu, unabhängig davon ob ein HF-EMF mit 900 MHz, 2.45 GHz oder deren Kombination (80-400 mW SAR) eingesetzt wurde [109]. Auch in dieser Situation zeigte sich zudem eine HF-EMF-bedingte Zunahme der NO-Synthese.

In diesem Zusammenhang gilt es noch zu erwähnen, dass es Befunde für eine Verstärkung von oxidativem Stress durch HF-EMF in mittels Durchfluss-Zytometrie angereicherten Populationen von Immunzellen aus dem menschlichen Blut gibt [110-112]. Es gilt hier zu beachten, dass es sich hier im Gegensatz zu den kultivierten Zellen/Zelllinien nicht zwingend um eine Immunreaktion, sondern eventuell um eine Verstärkung des Zellaalterungs- bzw. Zelltod-Prozesses handelt. Dies weil die Zellen aus ihren normalen Lebensbedingungen genommen wurden und dadurch einer starken Stresssituation ausgesetzt sind. Des Weiteren wurden auch differenzierungsfähige menschliche Blutstammzellen (CD34⁺ HSC) und Leukämiezellen (HL60) auf die Auswirkung von HF-EMF auf das oxidative Gleichgewicht hin untersucht. Dabei wurden in beiden Zelltypen weder nach kurzer (4 Stunden) noch anhaltender Behandlung Hinweise gefunden, dass eine Exposition mit einem 900 MHz GSM-, einem 1.95 GHz UMTS- und einem 2.53 GHz LTE-Signal bei SAR-Werten von 0.5-4 W/kg zu mehr ROS-Bildung führt [113]. Allerdings wurde in einer anderen Studie mit Stammzellen und anderen Blutzellen wiederum ein vorübergehender Anstieg von ROS nach 1 Stunde UMTS-Exposition (40 mW/kg SAR)

beobachtet [114]. So auch in den Leukämiezellen HL60, wo ein 900 MHz HF-EMF bei einem berechneten SAR-Wert von 0.25 mW/kg, eine Zunahme von ROS-Bildung auslöste, die sehr prominent nach 30 Minuten, abgeschwächt nach 4 Stunden und nach 24 Stunden Exposition nicht mehr nachweisbar war [115]. Hier korrelierten die ROS-Level sehr gut mit einer vorübergehenden Zunahme von oxidativer DNS-Schädigung und Energieproduktion der Mitochondrien. In der gleichen Zelllinie wurden zudem Anzeichen von erhöhter Lipidperoxidation (MDA) festgestellt, wenn die Zellen einem 2.45 GHz mit 217 Hz Pulsen HF-EMF bei geschätzten 0.1 W/kg SAR ausgesetzt waren, ohne dass aber GSH und die Aktivität von Glutathion-Peroxidasen verändert waren [116].

5. Auswirkungen von EMF auf die Fortpflanzung

5.1 Einflüsse auf die Reproduktionsorgane von Tieren

In den vorhandenen Tierstudien wurden vor allem Effekte von EMF auf männliche Fortpflanzungsorgane und Spermien sowie deren Vorstufen untersucht. Bei Ratten des Stammes Sprague-Dawley, die für 21 Tage bei 900 MHz (Ganzkörper-SAR: 0.0067 W/kg) für eine Stunde pro Tag exponiert wurden, nahm das Hodengewicht ab und es waren diverse morphologische Veränderungen zu sehen, wie auch Löcher in den Mitochondrien. Neben Apoptose wurde eine erhöhte antioxidative Aktivität beobachtet [117]. Auch bei ausgewachsenen Wistar-Ratten wurden neben signifikanten Veränderungen der Spermienzahl und Vitalität, morphologische Veränderungen sowie erhöhte ROS-Level und Lipidperoxidation in den Spermien und deren Vorläuferstadien nach HF-EMF-Exposition (3G, SAR: 0.26 W/kg) für 45 Tage (2 Stunden pro Tag) beobachtet, wohingegen die Anzahl Spermien mit aktiven Mitochondrien abnahm [118]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Shahin et al. publiziert [37]. Auch in dieser Studie wurden erhebliche Verminderungen der Spermienzahl und der Vitalität gefunden, die mit einem Anstieg verschiedener ROS-Marker einhergingen. Zudem waren antioxidative Aktivitäten vermindert und die Menge von iNOS war in den Vorstufen der Spermien und Leydig Zellen im Hoden erhöht [37]. Diese Befunde deuten auf eine funktionelle und morphologische Beeinträchtigung der Spermien durch die Befeldung hin, welche in Zusammenhang mit einer Erhöhung von ROS steht. Eine gesteigerte Lipidperoxidation nach HF-EMF-Exposition (2.45 GHz moduliert mit 50 Hz, Ganzkörper-SAR: 0.14 W/kg, 2 Stunden/Tag) für 3 Wochen war ebenfalls im Hoden von Ratten zu finden [44]. Ähnliche Befunde ergab die Studie von Esmekaya et al. [119]. Bei männlichen Ratten, die für drei Wochen für zwei Stunden pro Tag bei 900 MHz (gepulst, Ganzkörper-SAR: 1.20 W/kg) exponiert wurden, waren die Lipidperoxidation sowie die NO-Produktion erhöht, während der Marker für Antioxidation, GSH, vermindert war [119].

Vorschäden bzw. bestehende Erkrankungen, wie Diabetes, können den Organismus empfindlicher für exogene Stressoren machen. In der Studie von Kuzay et al. wurde im Hodengewebe von Ratten eine gesteigerte Lipidperoxidation sowie NO-Produktion und eine Verminderung des antioxidativen Markers GSH nach Befeldung mit NF-MF (50 Hz, 8.2 mT) und HF-EMF (2100 MHz, SAR: 0.23 W/kg) für 20 Minuten/Tag für insgesamt 4 Wochen gefunden [120]. Ratten mit Diabetes waren stärker betroffen als gesunde Tiere.

Interessant ist auch die Frage, ob eine Befeldung von trächtigen Muttertieren mit HF-EMF oxidativen Stress der Föten hervorruft und ob dies auch nach der Geburt zu Beeinträchtigungen führt. In der Studie von Ozorak et al. wurden Wistar-Ratten im Mutterleib und bis zu sechs Wochen nach der Geburt gepulsten (217 Hz) 900 MHz, 1800 MHz oder 2.45 GHz (Gesamtkörper-SAR: 0.18 W/kg; 10 V/m) HF-EMF für 60 Minuten pro Tag exponiert [121]. Bei den Jungtieren war die Lipidperoxidation zunächst vermindert (vierte Woche nach Geburt), während die Lipidperoxidation nach 6 Wochen bei allen drei Frequenzen signifikant höher war im Vergleich zu den scheinexponierten Tieren. Die Biomarker für Antioxidation waren zu allen drei Zeitpunkten (4, 5 und 6 Wochen nach der Geburt) und bei allen

Frequenzen signifikant niedriger als die der Kontrolltiere [121]. Marker für oxidativen Stress wurden nicht analysiert, aber die vermehrte Lipidperoxidation der HF-EMF-exponierten Tiere in der sechsten Lebenswoche sowie die Verminderung der Antioxidationsmarker lassen auf vermehrten oxidativen Stress schliessen. Im Gegensatz zu diesen Befunden, ergab eine HF-EMF-Befeldung (950 MHz für 30 Minuten/Tag, Ganzkörper-SAR: 0.44 W/kg für Muttertiere, 1.32 W/kg für Neonaten direkt nach Geburt und 1.14 W/kg am Tag 6 nach der Geburt) von Muttertieren und deren Ratten-Föten bis zu 6 Tage nach der Geburt keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Lipidperoxidation in der linken und rechten Hirnrinde [122].

Eine WiFi-Exposition (2.45 GHz, gepulst mit 217 Hz; Ganzkörper-SAR: 0.143 W/kg) von 30 Tagen für 1 Stunde pro Tag führte zu einem Anstieg der Lipidperoxidation im Hodengewebe, wohingegen die GSH Konzentrationen nicht unterschiedlich zu den Kontrollen waren [123]. Eine Melatonin-Behandlung der Tiere verminderte die Lipidperoxidation. Eine weitere Studie zu WiFi-Befeldung bezüglich oxidativem Stress und Beeinträchtigung der Reproduktion bei weiblichen Mäusen deutet auf vermehrten oxidativen Stress sowie verminderte antioxidative Gegenregulation hin. Weibliche Mäuse wurden bei 2.45 GHz (0.023 W/kg) für 2 Stunden pro Tag für insgesamt 45 Tage HF-EMF-exponiert [124]. Die Implantationsstellen der Embryonen in der Plazenta der weiblichen Mäuse waren morphologisch stark verändert, was eine Beeinträchtigung der Fortpflanzung zur Folge hat, wie das Versagen der Implantation oder eine Resorption der Embryos, die durch vermehrte Bildung von ROS zustande gekommen sein könnte. Es betrifft ein sehr frühes Trächtigkeitsstadium (entsprechend dem Tag 7-8 beim Menschen), wenn die Blastozyste sich an die Gebärmutterwand anheftet.

5.2 ROS und oxidativer Stress in Zellen des Reproduktionssystems

Hinsichtlich ihrer Rolle für die Fortpflanzung wurden auch Zellen des Reproduktionssystems auf Effekte von EMF hin untersucht. Bedingt durch ihre Temperatursensitivität, entwicklungsbiologischen Eigenheiten und der Zugänglichkeit wurden in diesem Kontext in erster Linie männliche Keimzellen und Zellen aus dem Fortpflanzungsorgan verwendet. Zwei Maus-Zelllinien, GC-1 und GC-2, die zwei Stufen der Spermienentwicklung darstellen, wurden häufiger eingesetzt aber auch Spermien und Spermatogonien von Menschen und Mäusen und die Testosteron-produzierenden Leydig Zellen aus dem Hodengewebe.

Die Mehrzahl der in den letzten 10 Jahren publizierten Studien 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. In der spermatogenen GC-1 aber nicht in der GC-2 Mauszelllinien wurde eine konsistente Zunahme von Superoxid durch eine 2-stündige NF-MF-Exposition (50 Hz, 2.5 mT) gefunden, während die Messwerte für Stickstoffmonoxid unverändert blieben [125, 126]. Allerdings wurden hier Veränderungen nach einer 2-tägigen Erholungsphase und nicht unmittelbare Effekte der Exposition gemessen, dies sind also eher Anzeichen für langfristigen oder sekundäre Folgen. Der Einfluss von andauernder NF-MF-Exposition (24 Stunden, 1, 2, 3 mT) auf das Genom wurde in einer weiteren Studie mit GC-2 Zellen untersucht, wobei es marginale Hinweise auf eine Zunahme von DNS-Schädigungen bei der höchsten Dosis gab, die als Folge von oxidativem Stress interpretiert wurden [127], ohne dass ROS-Bildung oder oxidativer Stress aber direkt nachgewiesen wurde.

Unterschiedlich fielen die Beobachtungen und Schlussfolgerungen einiger Studien aus, die den Einfluss von HF-EMF auf menschliche Spermien im Reagenzglas untersuchten [128-131]. Obwohl ähnliche Expositionszeiten (45-90 Minuten) und angegebene HF-EMF-Dosen (1-6 W/kg SAR) verwendet wurden, haben zwei Studien nach Exposition mit einem 900 MHz GSM- oder einem 1.95 GHz UMTS-Signal keine Anzeichen einer Zunahme von ROS, oxidativer DNS-Schäden oder anderer negativen Effekte, wie induzierter Zelltod und Reduktion der Spermienqualität, festgestellt [129, 130], während oxidativer Stress und teils eine massive Schädigung der DNS und Verlust der Spermiovitalität durch

ein 900 MHz GSM- oder 2.45 WiFi-Signal beobachtet wurden [128, 131]. Allerdings gibt es hier zu bemerken und zu kritisieren, dass die beiden Studien ohne signifikante Effekte unter kontrollierten Temperatur- und Expositionsbedingungen durchgeführt wurden, während Anwendergeräte in den beiden anderen zum Einsatz kamen, wodurch Störreinflüsse nicht ausgeschlossen werden können. Zudem sind bei Verwendung von kommerziellen Anwendergeräten (z.B. Mobiltelefone) Unsicherheiten und/oder grosse Schwankungen der Exposition zu bedenken.

Nach 24 Stunden HF-EMF-Exposition mit einem 1.8 GHz GSM-Signal wurde in GC-2 Zellen bei der höchsten Dosis (4 W/kg SAR, kontinuierlich oder unterbrochen) eine Zunahme von oxidativen DNS-Schäden, ROS-Produktion und Autophagie («Selbstfressen») festgestellt [127, 132-134]. Autophagie ist ein Prozess, der dem Abbau von defekten Zellbestandteilen oder zur Bereitstellung von mangelnden Grundbausteinen und Energieträgern dient. Wobei es auch in dieser Situation Hinweise gibt, dass die Zunahme der ROS-Produktion erst mit fortschreitender Expositionsdauer (>12 Stunden) beziehungsweise kumulierter Dosis auftritt [133]. Nichtsdestotrotz wurde in der gleichen Zelllinie eine Zunahme von mitochondrialer Superoxid-Produktion schon nach 2-6 Stunden Exposition mit einem 1.8 GHz unmodulierten HF-EMF bei tieferen Dosen (0.15 W/kg SAR) festgestellt und Anzeichen von Lipidperoxidation beobachtet [135]. Zudem konnten in dieser umfangreichen und umfassenden Studie die gleichen Beobachtungen in GC-1 Zellen und frisch isolierten Spermatogonien bestätigt und die Effekte auf ein Einwirken des EMF auf die mitochondriale Atmungskette zurückgeführt werden. In derselben Studie wurden dann auch die Auswirkungen auf Mausspermien untersucht, wobei diese anders als die Vorstufenstadien der Spermienentwicklung auf die HF-EMF-Exposition reagierten. Selbst bei höheren Expositionsintensitäten (1.5 W/kg SAR) wurde keine Zunahme, sondern eher eine Abnahme, von mitochondrialer ROS-Bildung und keine Veränderung der globalen Werte für ROS und Lipidperoxidation gemessen [135]. Allerdings führte dies in den exponierten Spermien, trotz der fehlenden Indikatoren von oxidativem Stress, zu Anzeichen von oxidativen DNS-Schäden sowie zu einer verringerten Spermienqualität.

Zusätzliche Hinweise auf einen Einfluss von HF-EMF auf die Fortpflanzung stammen aus Untersuchungen in Leydig Zellen der Maus, wo die Exposition (1.8 GHz, 0.116 W/kg SAR; 1.95 GHz GSM-Signal, 3 W/kg SAR) zu einer verminderten Testosteron-Produktion führte [136, 137]. Während nach kurzer Exposition von 1-3 Stunden Hinweise für oxidativen Stress (Reduktion der Katalase-Aktivität und mehr MDA) [136] vorhanden waren, wurde nach der 24-stündigen Exposition keine verstärkte ROS-Bildung mehr nachgewiesen [137].

6. Weitere Beobachtungen bezüglich oxidativem Stress durch EMF

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.

6.1 Oxidative Einflüsse auf innere Organe

Hinweise auf eine Adaptation auf oxidativen Stress und antioxidative Prozesse, ausgelöst durch HF-EMF-Exposition (900 MHz, 2.5 mW/cm², 1 Stunde/Tag), wurden in Leber und Niere von männlichen Sprague-Dawley Ratten gefunden. Die ROS-Bildung war in beiden Organen nach 60-tägiger Befeldung erhöht, was einherging mit Veränderungen von Markern, die für die Funktion von Leber und Niere bedeutend sind. Diese Veränderungen waren aber nicht mehr vorhanden, wenn die Tiere eine 30-tägige Regenerationsphase ohne Befeldung hatten [29], was, wie bereits vorher beschrieben, auf eine Adaptation hindeutet.

Auch in der bereits beschriebenen Studie von Esmekaya et al. war die Lipidperoxidation sowie die NO-Produktion in Leber, Herz und Niere männlicher Ratten nach HF-EMF 900 MHz (gepulst, Ganzkörper-SAR: 1.20 W/kg) erhöht, dies bei einer Exposition von zwei Stunden pro Tag während drei Wochen. Im Gegenzug war der untersuchte Marker für Antioxidation, GSH, vermindert [119]. In der Gebärmutter Schleimhaut von Wistar-Ratten wurde eine vermehrte Lipidperoxidation (NO, MDA) sowie eine Verminderung der gemessenen antioxidativen Biomarker (GSH, GPx, CAT) nach Befeldung (900 MHz gepulst mit 217 Hz, Ganzkörper-SAR: 0.014-4 W/kg) von 30 Minuten pro Tag für insgesamt 30 Tage gefunden [138]. Die grossen Schwankungen der SAR-Werte lassen allerdings offen, ob es zu einem Temperaturanstieg gekommen ist und die morphologischen Veränderungen (Apoptose) sowie die Immunmodulation durch den oxidativen Stress durch Befeldung oder durch eine Erwärmung des Gewebes zustande kam.

Ob eine Vorerkrankung, wie Diabetes, einen Einfluss auf die Ausprägung von oxidativem Stress und dessen Abwehr hat, wurde in männlichen Ratten (Sprague-Dawley) in einem Diabetes Modell untersucht [139]. Ratten mit Diabetes zeigten nach 28-tägiger Befeldung mit HF-EMF (900 MHz, EF: 25 V/m) für 4 Stunden pro Tag eine ausgeprägtere Produktion von ROS sowie mehr Lipidperoxidation in der Leber als gesunde Ratten [139]. Während der antioxidative Marker, SOD, bei den HF-EMF-exponierten Ratten erhöht war, war CAT vermindert, was widersprüchlich ist, da beides Marker für antioxidative Schutzmechanismen sind. In dieser Studie wurden zudem keine Angaben zum SAR-Wert gemacht.

Eine HF-EMF-Exposition (950 MHz) von Ratten, Muttertieren sowie deren Nachwuchs verschiedenen Alters (Neonaten bis 30 Tage nach der Geburt), für bis zu 51 Tage führte zu Unterschieden in oxidativem Stress und DNS-Schädigung in der Leber. Diese Effekte waren abhängig vom Alter, der Expositionsdauer sowie den Ganzkörper-SAR-Werten (0.51 W/kg bei Neonaten, 0.18 W/kg 6 Tage nach Geburt, 0.18 W/kg 15 Tage nach Geburt und 0.06 W/kg 30 Tage nach Geburt) [140]. Nur bei den Neugeborenen (Neonaten) wurde, nach HF-EMF-Befeldung im Mutterleib, eine verminderte Lipidperoxidation gefunden, während es keine Unterschiede zwischen den Gruppen für die Proteinoxidation und den antioxidativen Marker, CAT, gab. Die DNS-Schädigung war lediglich bei 30 Tage alten Tieren nach Befeldung höher als bei den Kontrollen [140]. Allerdings zeigen die Resultate zu Gentoxizität/DNS-Schädigung auch eine verminderte Schädigung bei 15 Tage alten Tieren im Vergleich zu den Kontrollen und somit sind die Ergebnisse zur DNS-Schädigung allenfalls durch methodische Schwächen oder zufällig, bedingt durch eine grosse Variabilität, entstanden.

In der bereits beschriebenen Studie von Özorak et al. wurde eine gesteigerte Lipidperoxidation sowie eine Abnahme der antioxidativen Marker in der Niere beobachtet, dies bei Ratten, die im Mutterleib und bis zu 6 Wochen nach der Geburt gepulsten (217 Hz) 900, 1800 MHz oder 2.45 GHz (Gesamtkörper-SAR: 0.18 W/kg; 10 V/m) HF-EMF für 5 Tage pro Woche und 60 Minuten pro Tag exponiert waren [121]. Interessanterweise war die Lipidperoxidation der HF-EMF-exponierten Tiere in der 4. Lebenswoche vermindert, während die Biomarker für die antioxidative Wirkungen zu allen drei gemessenen Zeitpunkten (4, 5 und 6 Wochen nach Geburt) niedriger waren als bei den entsprechenden Kontrollen.

Die Ergebnisse einer Studie zu WiFi-Exposition (2.45 GHz, Ganzkörper-SAR: 0.1 W/kg) von männlichen Ratten zeigen eine vermehrte Lipidperoxidation in der Schleimhaut des Stimmapparates, während keine Unterschiede bei den antioxidativen Biomarkern gemessen wurden [141].

Zwei Tierstudien zu möglichen Effekten von HF-EMF auf das Auge und oxidativen Stress wurden publiziert [93, 142], beide geben aber keine Hinweise auf vermehrte ROS-Produktion. Die HF-EMF-Exposition (2.45 GHz gepulst mit 217 Hz, Ganzkörper-SAR: 0.1 W/kg) von 30 Tagen für eine Stunde pro Tag hatte keine markante Wirkung auf die Lipidperoxidation im Auge, während antioxidative Prozesse (GPx und GSH) signifikant vermindert waren im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Das Gegenteil war

der Fall bei einer Kombination von WiFi-Exposition und Melatonin-Behandlung [142]. Letzteres erklärt sich aus der vermeintlich antioxidativen Wirkung von Melatonin. Keine Hinweise auf vermehrten oxidativen Stress und NO-Produktion durch HF-EMF (1.8 GHz, Ganzkörper-SAR: 0.4 W/kg) wurde bei Wistar-Ratten gefunden, die täglich für eine Stunde für insgesamt drei Wochen befeldet wurden [93]. Allerdings wurde die Exposition der, in Käfigen gehaltenen, Tiere mittels einem Mobiltelefon (im Gesprächsmodus) durchgeführt, was mit einer grossen Variabilität (SAR-Verteilung) verbunden ist.

Im Bereich der NF-MF gab es wenige Studien zu oxidativem Stress. Keine Hinweise auf vermehrte Lipidperoxidation (MDA) in der Leber gibt die Studie von Erdal et al., in der Wistar-Ratten beiden Geschlechtes einem NF-MF (1 mT, 50 Hz) für 4 Stunden pro Tag und insgesamt 445 Tagen exponiert wurden [143]. Die Ergebnisse einer Studie, in der männliche Wistar-Ratten für 2 Stunden einem NF-MF (2.4 mT, 60 Hz) exponiert waren, zeigte, dass die antioxidative Abwehr in Herz und Niere beeinträchtigt ist, aber Ratten, die lediglich in Röhren aber nicht exponiert waren, zeigten ähnliche Werte von ROS und antioxidativen Markern [144]. Die Stresssituation bedingt durch den Aufenthalt in Röhren löst ebenso oxidativen Stress aus, was deutlich macht, dass scheinexponierte Kontrollen unter denselben Bedingungen zwingend gemacht werden müssen, um andere Faktoren auszuschliessen, die zu oxidativem Stress führen. Es wird allerdings in dieser Studie nicht angegeben, ob die Tiere vorgängig trainiert wurden, in die Röhren zu gehen, um diesen Stressfaktor auszuschliessen.

6.2 Experimentelle Daten zur Wirkung von EMF auf Haut- und Epithelzellen

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 Jahre nur experimentelle Studien mit kultivierten Zellen und keine mit Tieren. Es wurde eine Reihe von Zelltypen mit verschiedenen Aufgaben und Eigenschaften herangezogen. Unter anderem wurden Bindegewebszellen (Fibroblasten) aus der Haut von Ratten (Rat-1), Mäusen (NIH/3T3, McCoy) und Mensch (HSF) oder menschlichem Zahnfleisch eingesetzt. Im Weiteren wurden menschliche Keratinozyten (NCTC-2544, HaCaT), spezialisierte Epithelzellen der Brustdrüse (MCF10A), Lungenfibroblasten vom Menschen (IMR-90, MRC-5) und Hamster (V79), Zellen aus Hamsterovarien (CHO), der menschlichen Retina (RPE-1) und der Linse (HLE-B3) des Auges und der Fruchtblase (FL, HTR-8) eingesetzt.

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 oxidativen Zellstress führen kann. Hier stammt die Mehrheit der Daten aus Zellstudien im NF-MF Bereich. So wurde ein vorübergehender Anstieg von ROS bei kontinuierlicher 50 Hz NF-MF-Exposition in menschlichen Keratinozyten (NCTC-2544) und in embryonalen Fibroblasten der Maus (MEF) beobachtet [145, 146]. In den Keratinozyten wurde nach 1-2 stündiger Exposition ein Anstieg von ROS ebenso wie Veränderungen von oxidativen Stressmarkern (GSH, GPx, SOD) gefunden [145]. Nach 4 Stunden wurden dann bei den ROS-Messungen keine Unterschiede zu den Kontrollzellen mehr gesehen, aber Anzeichen für das Hochfahren des Verteidigungssystems gegen oxidativen Stress waren vorhanden. Bemerkenswert ist hier auch, dass dieser expositionsbedingte Anstieg von ROS bei tiefen (50 und 100 μ T) nicht aber bei höheren Feldstärken gefunden wurde, also nicht in dem Bereich, der in vielen anderen Studien verwendet wurde.

Nichtsdestotrotz wurde in Mausfibroblasten auch bei einer Exposition mit einem 2 mT NF-MF in einem Zeitfenster von 2-6 Stunden eine verstärkte ROS-Bildung gefunden [146]. Dabei korrelierte diese Beobachtung mit einer Zunahme an Autophagie. Mit fortschreitender Expositionsdauer passten sich diese Zellarten an die Exposition an und reagierten nicht mehr mit erhöhter ROS-Produktion. In

Lungenfibroblasten (IMR-90), die für 3 Tage einem starken NF-MF (6 mT, 60 Hz) ausgesetzt wurden, führte dies sogar zu reduzierter ROS-Bildung [147]. Im Zusammenhang mit der Untersuchung über den Einfluss von 50 Hz NF-MF auf Wundheilungs- und Entzündungsprozesse wurden bei ähnlicher Expositionsdauer (3 bis 6 Stunden) in Zahnfleisch-Fibroblasten und Keratinozyten (HaCat Zellen) mehr iNOS-Expression und Aktivität beobachtet, wogegen hier die CAT-Aktivität und Superoxid-Bildung reduziert waren [148, 149]. Ebenso wurden in zwei anderen Zelltypen, Epithelzellen der Brustdrüse (MCF10A) und der Retina (RPE-1), keine Anzeichen beziehungsweise sogar eine tendenzielle Reduktion des oxidativen Stresses nach NF-HF-Exposition festgestellt [150, 151]. Dabei wurden die Messungen allerdings teilweise nach einer längeren Erholungsphase durchgeführt und stellen dadurch wahrscheinlich nicht direkte Effekte der Exposition, sondern eine sekundäre Zellantwort dar.

Des Weiteren gibt es von einer Forschungsgruppe eine Serie von Studien, die in einer aus dem Epithel der Fruchtblase stammenden Zelllinie (FL) durchgeführt wurden [152-155]. Sie haben festgestellt, dass es in einem Zeitraum von 5-30 Minuten nach Beginn der Exposition mit einem 50 Hz NF-MF (0.4 mT) zu einer leichten Zunahme von ROS im Zytoplasma und zeitlich verzögert auch zu Superoxid-Produktion in den Mitochondrien kam [152]. Allerdings scheint hier die Exposition eher zu einem Anstossen verschiedener zellulärer Signalwege als zu oxidativem Zellstress im eigentlichen Sinn zu führen [153-155]. Beispielsweise verändert die Exposition die Aktivierbarkeit von Rezeptoren der Zellmembran (EGF-Rezeptor) und dadurch eine Umgestaltung des MAPK-Signalweges mit entsprechender Zellantwort.

Die Funktion von EMF-bedingter Produktion von Radikalen als Signalmoleküle, um den MAPK-Signalweg zu aktivieren, wurde schon vorgängig in einer Pionierstudie im Bereich von HF-EMF postuliert [156]. In Hautfibroblasten der Ratte (Rat-1) führte eine kurze Exposition mit einer 875 MHz Trägerwelle zu einer Stimulation der NADH-Oxidase und ROS-Produktion und dadurch über eine Verstärkung der Sensibilität des EGF-Rezeptor zu einer Aktivierung des MAPK-Signalweges. Zusätzlich gibt es weitere Hinweise auf eine vorübergehende ROS-Bildung und oxidativen Stress in einigen wenigen Studien mit HF-EMF. So wurde in embryonalen Mausfibroblasten (NIH/3T3) eine Zunahme von ROS gefunden, am stärksten ausgeprägt nach einer 1-2 Stunden Exposition mit einem GSM-Signal (1.8 GHz, 2 W/kg SAR, 5/10 Min an/aus) oder mit einer Kombination eines 837 Hz GSM- und eines 1.95 GHz UMTS-Signals (4 W/kg SAR) [84, 157]. Dagegen führte die kombinierte Exposition mit diesen beiden Signalen in Brustepithelzellen (MCF10A) zu keiner Zunahme von ROS und Anzeichen von oxidativem Stress [158]. Ebenso wurde kein Anstieg von mitochondrialer Superoxid-Bildung durch die Exposition mit einer 1.8 GHz HF-EMF (0.15 W/kg SAR) für 2-6 Stunden in einer anderen Mausfibroblasten-Zelllinie beobachtet [135]. Der temporäre Anstieg von ROS scheint also nicht eine generelle Zellantwort, sondern eine spezifische Antwort bei gewisse Zelltypen zu sein.

Durchgeführt wiederum in Mausfibroblasten, gab es eine Studie, die eine kontinuierliche 1.8 GHz HF-EMF-Exposition (1.2 W/m^2) über einen Zeitraum von 2 Tagen machte und dabei eine ungewöhnlich hohe Zellsterblichkeit fand [87]. Anders als in den meisten anderen vergleichbaren Experimenten war hier die ROS-Bildung nicht vorübergehend und kurz nach Expositionsbeginn, sondern erst nach 6 Stunden offensichtlich und nahm dann im zeitlichen Verlauf zu. Dies deutet darauf hin, dass die ROS sekundär und bedingt durch die absterbenden Zell entstanden sein könnten und nicht als direkte Folge der Exposition. Ähnliche Mechanismen könnten auch für die ROS-Erhöhung nach 12- und 24-stündiger Exposition von Hamster Ovarienzellen (CHO) mit einem 900 MHz GSM-modulierten HF-EMF (2 W/kg SAR) eine Rolle gespielt haben [159]. Diese Vermutung wird zusätzlich unterstützt durch Beobachtungen, die in Fibroblasten von Hamster (V79) und Mensch (HSF) gemacht wurden. Ohne dass sich das 1.8 GHz HF-EMF (1.6/3 W/kg SAR, GSM-Signal oder Trägerwelle) negativ auf die Lebensfähigkeit auswirkte oder zur Schädigung der Zellen führte, wurde auch hier eine frühe vorübergehende Zunahme von ROS-Bildung aber nicht mehr nach 24-stündiger Exposition gefunden

[160-162]. In Übereinstimmung mit diesen Schlussfolgerungen wurden in Lungenfibroblasten keine Hinweise auf oxidative DNS-Schädigungen gefunden, unabhängig von der Expositionsdauer (1, 4, 24 Stunden) mit verschiedenen Dosen (0.5, 2, 4 W/kg SAR) und Modulationen des 1.95 GHz HF-EMF (GSM, UMTS, WiFi) [163]. Eine leichte Reduktion der Zellvitalität nach 6-24 Stunden Exposition mit einem GSM-Signal (1.8 GHz; 2,3 und 4 W/kg SAR) wurde indes in Epithelzellen der Linse (HLE B3) beobachtet, einhergehend mit einer Zunahme des Markers für Lipidperoxidation, MDA [164]. Anders als in anderen Zelltypen, wo die ROS-Produktion auf Stimulation von oxidativen Enzymen, wie beispielsweise die NADH-Oxidase, durch das EMF zurückgeführt wurde, schlussfolgerten die Autoren in diesem Fall, dass die höheren ROS-Level, gemessen nach 30-90 Minuten Exposition, durch eine Reduktion des antioxidativen Verteidigungssystem entstanden sind. So wurden zu diesen frühen Zeitpunkten weniger Genexpression und Proteinmengen für zentrale antioxidative Enzyme (SOD, CAT, GPx1) gemessen.

6.3 Auswirkungen von EMF-Exposition in diversen anderen Zellmodellen

Neben den zuvor beschriebenen Studien mit kultivierten Zellen, die einem der obigen biologischen Funktionen oder Organen zugeordnet werden konnte, gibt es noch einige experimentelle Resultate, die in diversen primären oder Tumorzellen unterschiedlicher Herkunft durchgeführt wurden. Obwohl sich dadurch kaum ein einheitliches Bild und umfassende Schlussfolgerungen ableiten lassen, liefern diese zusätzliche Hinweise auf den Einfluss von EMF auf das oxidative Gleichgewicht von Zellen und werden deshalb der Vollständigkeit halber hier beschrieben.

NF-MF führte in Herzmuskelzellen zu keiner Veränderung von ROS-Bildung oder GSH-Niveau, weder nach einer kontinuierlichen noch nach einer Intervall-Exposition (50 Hz, 100 μ T) für kurze Zeit [165]. In einer Plattenepithel-Krebszelllinie der Maus (AT478) hingegen führte eine Exposition von 16 Minuten bei 1 mT zu einem Anstieg von ROS-Bildung und der Aktivitäten der SOD und GPx, während die MDA-Konzentration eher abnahm [166]. Andere Krebszelllinien reagierten indes unterschiedlich auf eine NF-MF-Exposition (6 mT, 50 Hz) für 2 Stunden. Die ROS-Werte blieben unverändert in einem Bindegewebstumor des Verdauungstraktes (Gist-T1), stiegen an in Darmkrebszellen (HCT-116), während sie in embryonalen Nierenzellen (HEK293T) tendenziell tiefer waren [151]. Eine kontinuierliche 60 Hz NF-MF-Exposition (6 mT) von Gebärmutterhals-Krebszellen (HeLa) führte zu weniger ROS und besserer Zellvitalität [147], wogegen in Brustkrebszellen ein Anstieg von ROS-Bildung nach 2 Stunden einhergehend mit induziertem Zelltod bei längerer Exposition mit NF-MF (1 mT) gefunden wurde [167]. Allerdings wurde hier die ROS-Bildung für die Exposition mit 200 Hz und nicht 50 Hz NF-MF angeschaut, da das erstere generell stärkere Effekte bezüglich Zelltod zeigte.

Entsprechende Beobachtungen wurden auch in anderen Brustkrebszellen (MDA-MB-231) gemacht, die einem 900 MHz GSM-ähnlichen Signal (360 mW/kg SAR) ausgesetzt waren. Exposition für 1 Stunde führte zu einer Zunahme von ROS-Bildung und induziertem Zelltod [168]. Das Auslösen von Zelltod durch HF-EMF wurde auch in embryonalen Nierenzellen (HEK293, HEK293T) beobachtet, die in etwa eine Stunde einer unmodulierten 940 MHz Trägerwelle (90 mW/kg SAR) [169] oder 2.45 GHz (2 V/m) [170] ausgesetzt waren. Allerdings unterscheiden sich die Analysen der Marker für oxidativen Stress. Während das 2.45 GHz HF-EMF zu mehr MDA und weniger Aktivität der SOD führte, nahmen bei der Exposition mit dem 940 MHz HF-EMF die MDA-Werte im zeitlichen Verlauf tendenziell ab und SOD zu, wobei die maximalen Veränderungen jeweils bei 30 bis 45 Minuten nach Expositionsstart beobachtet wurden. Im gleichen Zeitrahmen wurde dann auch eine Zunahme der ROS-Bildung und CAT-Aktivität gefunden [169]. Als Grund für eine Reduktion der Zellzahl in der Population verschiedener Krebszellen, ebenso wie in Stammzellen aus dem Fettgewebe, durch eine dreitägige Exposition mit einem LTE-Signal (1.7 GHz, 1 und 2 W/kg SAR) wurde hingegen nicht induzierter Zelltod sondern die Förderung des Zellalterungsprozess (Seneszenz) vorgeschlagen [171]. Auch hier spielte die Erhöhung von

mitochondrialer und totaler ROS-Bildung eine Rolle und es wurde in Leberkrebszellen (HuH7) und den Stammzellen gezeigt, dass durch die Exposition mehr Zellen mit stärkeren ROS-Signalen vorhanden waren. Andererseits zeigte die Exposition mit einem 900 MHz HF-EMF (80 oder 170 mW/kg SAR) in isolierten Schilddrüsenzellen keine negativen Einflüsse auf die Zellvitalität, Anzeichen von Stress oder eine Verstärkung von ROS-Bildung [172].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine EMF-Exposition keine einheitliche Zellantwort, sondern unterschiedliche Reaktion je nach Zelltyp und experimentellen Bedingungen auslöst. Dabei entsteht der Eindruck, dass Krebszellen stärker aber auch variabler reagieren als normale Zellen, was auf den entarteten Metabolismus und Regelmechanismen zurückgeführt werden könnte.

7. Zusammenfassende Beurteilung der Studien

Die Mehrzahl der Tierstudien zu oxidativem Stress und EMF wurden zu möglichen Wirkungen auf das Nervensystem und die Reproduktion publiziert, wobei Untersuchungen zu vermehrter ROS-Produktion und/oder anti-oxidativen 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). Unterstützt 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 Reproduktionssystem auch Immunzellen sowie isolierte Zellen aus der Haut und den Epithelien verwendet wurden.

Für diesen Bericht wurde Tier- und Zellstudien der letzten 10 Jahre angeschaut und analysiert, die aufgrund von Qualität und Relevanz zur Fragestellung ausgewählt wurden. Es handelt sich somit nicht um eine systematische Review.

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.

7.1 Nervensystem

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 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 und Entwicklung beeinflusst. ROS-Bildung und verminderte antioxidative Gegenregulation treten auch bei Alterungsprozessen auf. Daher sind Modelle, die eine Beeinflussung des Redoxsystems unter EMF-Befeldung untersuchen, von Interesse und Bedeutung für eine mögliche Beeinträchtigung von alten Individuen oder solchen mit einer bereits bestehenden Vorschädigung (Neurodegeneration). Oxidativer Stress ist Ursache und/oder Folge von neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer und Parkinson, die oft auch mit vermindertem Lernverhalten und verminderter Gedächtnisleistung einhergehen.

Das vermehrte Auftreten von ROS sowie die Überforderung und Erschöpfung von antioxidativen Schutzmechanismen bei verschiedenen Frequenzen und SAR-Werten, sogar bei SAR-Werten im Bereich der Anlage- und Immissionsgrenzwerte, 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. Diese Kanäle werden nicht nur durch oxidativen Stress, sondern auch durch HF-EMF aktiviert. Da ein vermehrter Kalziumeinstrom physiologische Prozesse aktivieren kann, sind solche Kanäle, wie der TRPV1-Kanal, auch in Schmerzweiterleitung involviert, die bei neurodegenerativen Prozessen beeinträchtigt sind.

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 wurde, zeigten eine Verminderung der Gedächtnisleitung 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 verstärkt durch die Befeldung.

ROS-Bildung sowie eine Beeinträchtigung von antioxidativen Schutzmassnahmen durch EMF wurden auch in Zellstudien mit Nervenzellen oder ähnlichen Zellen gefunden. Dadurch lässt sich langfristig das Verständnis der Mechanismen erarbeitet, 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 mehr 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.

7.2 Blut und Immunorgane

ROS spielen einerseits eine wichtige Rolle bei der Beseitigung von körperfremden oder geschädigten Zellen, sie sind aber auch an Entzündungsreaktionen sowie der Aktivierung der Immunantwort beteiligt. Daher kann eine längerfristige Hemmung sowie eine Aktivierung von ROS Auswirkungen auf die Gesundheit haben.

Es gibt 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. Oxidativer Stress, hervorgerufen durch eine chemische Substanz, verminderte zum Beispiel die Produktion von ROS bei Tieren nach anschliessender Befeldung mit HF-EMF. Beobachtungen in dieser Richtung wurden auch in Zellstudien gemacht. 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.

Insgesamt gibt es aber nur wenige Tierstudien und einige Zellstudien, die den Einfluss von EMF-Exposition auf oxidativen Stress sowie die nachfolgende Gegenregulationen durch antioxidative Schutzsysteme untersuchen. Die Datenlage erlaubt gegenwärtig keine abschliessende Beurteilung möglicher Gesundheitseffekte. Allerdings sind auch hier Abhängigkeiten von Vorschädigungen und Alter sowie Unterschiede betreffend Expositionsdauer zu sehen, ähnlich wie beim Nervensystem.

7.3 Fortpflanzung / Reproduktion

Eine Beeinflussung der Fertilität und der Entwicklung von Föten war 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 die Befeldung 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 ergaben. Eine Untersuchung zu Beeinträchtigungen in frühen Stadien der Trächtigkeit ergaben Hinweise auf eine verminderte Einnistung der Blastozysten.

In den betrachteten Zellstudien wurden mehrheitlich 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. Auch hier führte, wenn Beeinträchtigungen vorhanden waren, eher eine kurzzeitige EMF-Exposition zu Schädigungen.

7.4 Andere Zelltypen und Organe

Untersuchungen von EMF und oxidativem Stress wurden ebenfalls in verschiedenen weiteren Organen und Zelltypen durchgeführt. Auch hier waren, wenn es zu einer vermehrten ROS-Produktion sowie einer anti-oxidativen 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.

7.5 Fazit

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es in der Fachliteratur der letzten 10 Jahre Hinweise für Veränderungen des oxidativen Gleichgewichtes durch EMF-Exposition, sogar im niedrigen Dosisbereich, wiederkehrend und recht konsistent gibt. So wurden in der Mehrzahl der Tierstudien Hinweise auf vermehrten oxidativen Stress durch HF-EMF und NF-MF gefunden, teils einhergehend mit funktionellen oder strukturellen Veränderungen. 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. Vorübergehende Veränderungen der Biomarker für oxidativen Stress und Adaption wurden vor allem in Zellstudien analysiert und gefunden. Im Vergleich zu Tierexperimenten wurden in Zellstudien generell kürzere Expositionszeiten aber höhere Dosen angewendet, die in etwa der Hälfte der Fälle Hinweise auf Veränderungen des oxidativen Gleichgewichtes lieferten. Besonders erwähnenswert sind auch einige Untersuchungen, in denen der Einfluss von EMF-Exposition im Zusammenhang mit Vorschädigungen, wie Erkrankungen (Diabetes, neurodegenerative Erkrankungen), oder zusätzlichen Stressfaktoren untersucht wurden. Vorschädigungen kompromittieren antioxidative Schutzmechanismen und andere Abwehrmechanismen des Organismus und es ist daher zu erwarten, dass bei Individuen mit solchen Vorschädigungen eher Gesundheitseffekte auftreten, was in den Modellsystemen auch beobachtet wurde. Ähnlich wie für andere Stressoren, die oxidativen Stress hervorrufen, liefern einige Studien Hinweise, dass sehr junge

oder auch alte Individuen weniger effizient auf EMF-bedingten oxidativen Stress reagieren können beziehungsweise eher Veränderungen der Biomarker zeigen.

Hinweise auf eine Veränderung des oxidativen Gleichgewichtes wurde bei einer Vielzahl von Zelltypen, Expositionszeiten und Dosierungen (SAR oder Feldstärken) gefunden, wobei diese durchaus auch im Bereich der Grenzwerte auftraten. Gewiss sind einige Studien mit methodischen Unsicherheiten bzw. Schwächen behaftet und die Datenlage ist wenig umfassend für einige Organsysteme. Weiterführende Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen sind daher notwendig, um diese Phänomene und Beobachtungen besser zu verstehen.

Literaturverzeichnis

1. Schuermann, D. and Mevissen, M. *Manmade Electromagnetic Fields and Oxidative Stress—Biological Effects and Consequences for Health*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(7): p. 3772.
2. Yakymenko, I., Tsybulin, O., Sidorik, E., et al. *Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2016. **35**(2): p. 186-202.
3. Wang, H. and Zhang, X. *Magnetic Fields and Reactive Oxygen Species*. International Journal of Molecular Sciences, 2017. **18**(10).
4. Tamrin, S. H., Majedi, F. S., Tondar, M., et al. *Electromagnetic Fields and Stem Cell Fate: When Physics Meets Biology*. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, 2016. **171**: p. 63-97.
5. Santini, S. J., Cordone, V., Falone, S., 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.
6. Rosado, M. M., Simko, M., Mattsson, M. O., et al. *Immune-Modulating Perspectives for Low Frequency Electromagnetic Fields in Innate Immunity*. Frontiers in Public Health, 2018. **6**: p. 85.
7. Manna, D. and Ghosh, R. *Effect of radiofrequency radiation in cultured mammalian cells: A review*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2016. **35**(3): p. 265-301.
8. 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.
9. Falone, S., Santini, S., Jr., Cordone, V., 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.
10. Dasdag, S. and Akdag, M. Z. *The link between radiofrequencies emitted from wireless technologies and oxidative stress*. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2016. **75**(Pt B): p. 85-93.
11. Hug, K., Achermann, P., Dürrenberger, G., et al. *Beurteilung der Evidenz für biologische Effekte schwacher Hochfrequenzstrahlung*. 2014, Bundesamt für Umwelt (BAFU), Abteilung Lärm und NIS: Bern. https://www.bafu.admin.ch/dam/bafu/de/dokumente/elektrosmog/externe-studien-berichte/beurteilung_der_evidenzfuerbiologischeeffekteschwacherhochfreque.pdf.
12. Droge, W. *Free radicals in the physiological control of cell function*. Physiological Reviews, 2002. **82**(1): p. 47-95.
13. Sies, H., Berndt, C., and Jones, D. P. *Oxidative Stress*. Annual Review of Biochemistry, 2017. **86**: p. 715-748.
14. Brieger, K., Schiavone, S., Miller, F. J., et al. *Reactive oxygen species: from health to disease*. Swiss Medical Weekly, 2012. **142**: p. w13659.
15. Bedard, K. and Krause, K. H. *The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology*. Physiological Reviews, 2007. **87**(1): p. 245-313.
16. Yang, Y., Bazhin, A. V., Werner, J., et al. *Reactive oxygen species in the immune system*. International Reviews of Immunology, 2013. **32**(3): p. 249-70.
17. Wang, Y., Branicky, R., Noe, A., 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.
18. Oswald, M. C. W., Garnham, N., Sweeney, S. T., et al. *Regulation of neuronal development and function by ROS*. FEBS Letters, 2018. **592**(5): p. 679-691.
19. Rhee, S. G. and Kil, I. S. *Multiple Functions and Regulation of Mammalian Peroxiredoxins*. Annual Review of Biochemistry, 2017. **86**: p. 749-775.
20. Brigelius-Flohe, R. and Maiorino, M. *Glutathione peroxidases*. Biochimica et Biophysica Acta, 2013. **1830**(5): p. 3289-303.
21. Zhang, Y. F., Dai, M. H., and Yuan, Z. H. *Methods for the detection of reactive oxygen species*. Analytical Methods, 2018. **10**(38): p. 4625-4638.
22. Tsikas, D. *Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges*. Analytical Biochemistry, 2017. **524**: p. 13-30.
23. Alkis, M. E., Bilgin, H. M., Akpolat, V., et al. *Effect of 900-, 1800-, and 2100-MHz radiofrequency radiation on DNA and oxidative stress in brain*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2019. **38**(1): p. 32-47.
24. Hussein, S., El-Saba, A. A., and Galal, M. K. *Biochemical and histological studies on adverse effects of mobile phone radiation on rat's brain*. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2016. **78**: p. 10-19.
25. Kesari, K. K., Meena, R., Nirala, J., et al. *Effect of 3G cell phone exposure with computer controlled 2-D stepper motor on non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway in rat brain*. Cell Biochemistry and Biophysics, 2014. **68**(2): p. 347-58.

26. Megha, K., Deshmukh, P. S., Banerjee, B. D., et al. *Low intensity microwave radiation induced oxidative stress, inflammatory response and DNA damage in rat brain*. *Neurotoxicology*, 2015. **51**: p. 158-65.
27. Sahin, D., Ozgur, E., Guler, G., et al. *The 2100MHz radiofrequency radiation of a 3G-mobile phone and the DNA oxidative damage in brain*. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2016. **75**(Pt B): p. 94-8.
28. Sharma, S. and Shukla, S. *Effect of electromagnetic radiation on redox status, acetylcholine esterase activity and cellular damage contributing to the diminution of the brain working memory in rats*. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2020. **106**: p. 101784.
29. Ragy, M. M. *Effect of exposure and withdrawal of 900-MHz-electromagnetic waves on brain, kidney and liver oxidative stress and some biochemical parameters in male rats*. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2015. **34**(4): p. 279-84.
30. Kesari, K. K., Kumar, S., and Behari, J. *900-MHz microwave radiation promotes oxidation in rat brain*. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2011. **30**(4): p. 219-34.
31. Asl, J. F., Goudarzi, M., and Shoghi, H. *The radio-protective effect of rosmarinic acid against mobile phone and Wi-Fi radiation-induced oxidative stress in the brains of rats*. *Pharmacological Reports*, 2020.
32. Gürler, H., Bilgici, B., Akar, A. K., et al. *Increased DNA oxidation (8-OHdG) and protein oxidation (AOPP) by low level electromagnetic field (2.45 GHz) in rat brain and protective effect of garlic*. *International Journal of Radiation Biology*, 2014. **90**(10): p. 892-6.
33. Avci, B., Akar, A., Bilgici, B., et al. *Oxidative stress induced by 1.8 GHz radio frequency electromagnetic radiation and effects of garlic extract in rats*. *International Journal of Radiation Biology*, 2012. **88**(11): p. 799-805.
34. İkinci, A., Mercantepe, T., Unal, D., et al. *Morphological and antioxidant impairments in the spinal cord of male offspring rats following exposure to a continuous 900MHz electromagnetic field during early and mid-adolescence*. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2016. **75**(Pt B): p. 99-104.
35. Bilgici, B., Akar, A., Avci, B., et al. *Effect of 900 MHz radiofrequency radiation on oxidative stress in rat brain and serum*. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2013. **32**(1): p. 20-9.
36. Ertilav, K., Uslusoy, F., Ataizi, S., et al. *Long term exposure to cell phone frequencies (900 and 1800 MHz) induces apoptosis, mitochondrial oxidative stress and TRPV1 channel activation in the hippocampus and dorsal root ganglion of rats*. *Metabolic Brain Disease*, 2018. **33**(3): p. 753-763.
37. Shahin, S., Mishra, V., Singh, S. P., et al. *2.45-GHz microwave irradiation adversely affects reproductive function in male mouse, *Mus musculus* by inducing oxidative and nitrosative stress*. *Free Radical Research*, 2014. **48**(5): p. 511-25.
38. Jeong, Y. J., Son, Y., Han, N. K., et al. *Impact of Long-Term RF-EMF on Oxidative Stress and Neuroinflammation in Aging Brains of C57BL/6 Mice*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018. **19**(7).
39. Megha, K., Deshmukh, P. S., Banerjee, B. D., et al. *Microwave radiation induced oxidative stress, cognitive impairment and inflammation in brain of Fischer rats*. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2012. **50**(12): p. 889-96.
40. Tang, J., Zhang, Y., Yang, L., et al. *Exposure to 900 MHz electromagnetic fields activates the mkp-1/ERK pathway and causes blood-brain barrier damage and cognitive impairment in rats*. *Brain Research*, 2015. **1601**: p. 92-101.
41. Othman, H., Ammari, M., Sakly, M., et al. *Effects of repeated restraint stress and WiFi signal exposure on behavior and oxidative stress in rats*. *Metabolic Brain Disease*, 2017. **32**(5): p. 1459-1469.
42. Bouji, M., Lecomte, A., Gamez, C., et al. *Impact of Cerebral Radiofrequency Exposures on Oxidative Stress and Corticosterone in a Rat Model of Alzheimer's Disease*. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 2020. **73**(2): p. 467-476.
43. Esmekaya, M. A., Tuysuz, M. Z., Tomruk, A., et al. *Effects of cell phone radiation on lipid peroxidation, glutathione and nitric oxide levels in mouse brain during epileptic seizure*. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2016. **75**(Pt B): p. 111-5.
44. Chauhan, P., Verma, H. N., Sisodia, R., et al. *Microwave radiation (2.45 GHz)-induced oxidative stress: Whole-body exposure effect on histopathology of Wistar rats*. *Electromagnetic Biology and Medicine*, 2017. **36**(1): p. 20-30.
45. Yang, X. S., He, G. L., Hao, Y. T., et al. *Exposure to 2.45 GHz electromagnetic fields elicits an HSP-related stress response in rat hippocampus*. *Brain Research Bulletin*, 2012. **88**(4): p. 371-8.
46. Manikonda, P. K., Rajendra, P., Devendranath, D., et al. *Extremely low frequency magnetic fields induce oxidative stress in rat brain*. *General Physiology and Biophysics*, 2014. **33**(1): p. 81-90.
47. Jelenković, A., Janać, B., Pesić, V., et al. *Effects of extremely low-frequency magnetic field in the brain of rats*. *Brain Research Bulletin*, 2006. **68**(5): p. 355-60.

48. Akdag, M. Z., Dasdag, S., Ulukaya, E., et al. *Effects of extremely low-frequency magnetic field on caspase activities and oxidative stress values in rat brain*. *Biological Trace Element Research*, 2010. **138**(1-3): p. 238-49.
49. Chu, L. Y., Lee, J. H., Nam, Y. S., et al. *Extremely low frequency magnetic field induces oxidative stress in mouse cerebellum*. *General Physiology and Biophysics*, 2011. **30**(4): p. 415-21.
50. Ciejka, E., Kleniewska, P., Skibska, B., et al. *Effects of extremely low frequency magnetic field on oxidative balance in brain of rats*. *Journal of Physiology and Pharmacology : an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 2011. **62**(6): p. 657-61.
51. Martínez-Sámano, J., Torres-Durán, P. V., Juárez-Oropeza, M. A., et al. *Effect of acute extremely low frequency electromagnetic field exposure on the antioxidant status and lipid levels in rat brain*. *Archives of Medical Research*, 2012. **43**(3): p. 183-9.
52. Cho, S. I., Nam, Y. S., Chu, L. Y., et al. *Extremely low-frequency magnetic fields modulate nitric oxide signaling in rat brain*. *Bioelectromagnetics*, 2012. **33**(7): p. 568-74.
53. Hamilton, M. L., Van Remmen, H., Drake, J. A., et al. *Does oxidative damage to DNA increase with age?* *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001. **98**(18): p. 10469-74.
54. Falone, S., Mirabilio, A., Carbone, M. C., et al. *Chronic exposure to 50Hz magnetic fields causes a significant weakening of antioxidant defence systems in aged rat brain*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2008. **40**(12): p. 2762-70.
55. Bediz, C. S., Baltaci, A. K., Mogulkoc, R., et al. *Zinc supplementation ameliorates electromagnetic field-induced lipid peroxidation in the rat brain*. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2006. **208**(2): p. 133-40.
56. Deng, Y., Zhang, Y., Jia, S., et al. *Effects of aluminum and extremely low frequency electromagnetic radiation on oxidative stress and memory in brain of mice*. *Biological Trace Element Research*, 2013. **156**(1-3): p. 243-52.
57. Zeng, Y., Shen, Y., Hong, L., et al. *Effects of Single and Repeated Exposure to a 50-Hz 2-mT Electromagnetic Field on Primary Cultured Hippocampal Neurons*. *Neuroscience Bulletin*, 2017. **33**(3): p. 299-306.
58. Benassi, B., Filomeni, G., Montagna, C., et al. *Extremely Low Frequency Magnetic Field (ELF-MF) Exposure Sensitizes SH-SY5Y Cells to the Pro-Parkinson's Disease Toxin MPP⁺*. *Molecular Neurobiology*, 2016. **53**(6): p. 4247-4260.
59. Consales, C., Cirotti, C., Filomeni, G., et al. *Fifty-Hertz Magnetic Field Affects the Epigenetic Modulation of the miR-34b/c in Neuronal Cells*. *Molecular Neurobiology*, 2018. **55**(7): p. 5698-5714.
60. Reale, M., Kamal, M. A., Patruno, A., et al. *Neuronal cellular responses to extremely low frequency electromagnetic field exposure: implications regarding oxidative stress and neurodegeneration*. *PLoS ONE*, 2014. **9**(8): p. e104973.
61. Consales, C., Panatta, M., Butera, A., et al. *50-Hz magnetic field impairs the expression of iron-related genes in the in vitro SOD1(G93A) model of amyotrophic lateral sclerosis*. *International Journal of Radiation Biology*, 2019. **95**(3): p. 368-377.
62. Reale, M., D'Angelo, C., Costantini, E., et al. *Effect of Environmental Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields Exposure on Inflammatory Mediators and Serotonin Metabolism in a Human Neuroblastoma Cell Line*. *CNS & Neurological Disorders: Drug Targets*, 2016. **15**(10): p. 1203-1215.
63. Martínez, M. A., Úbeda, A., Moreno, J., et al. *Power Frequency Magnetic Fields Affect the p38 MAPK-Mediated Regulation of NB69 Cell Proliferation Implication of Free Radicals*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016. **17**(4): p. 510.
64. Morabito, C., Guarneri, S., Fano, G., et al. *Effects of acute and chronic low frequency electromagnetic field exposure on PC12 cells during neuronal differentiation*. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2010. **26**(6): p. 947-58.
65. de Groot, M. W., Kock, M. D., and Westerink, R. H. *Assessment of the neurotoxic potential of exposure to 50Hz extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMF) in naive and chemically stressed PC12 cells*. *Neurotoxicology*, 2014. **44**: p. 358-64.
66. Park, J. E., Seo, Y. K., Yoon, H. H., et al. *Electromagnetic fields induce neural differentiation of human bone marrow derived mesenchymal stem cells via ROS mediated EGFR activation*. *Neurochemistry International*, 2013. **62**(4): p. 418-24.
67. Jeong, W. Y., Kim, J. B., Kim, H. J., et al. *Extremely low-frequency electromagnetic field promotes astrocytic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells by modulating SIRT1 expression*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2017. **81**(7): p. 1356-1362.

68. Villarini, M., Gambelunghe, A., Giustarini, D., et al. *No evidence of DNA damage by co-exposure to extremely low frequency magnetic fields and aluminum on neuroblastoma cell lines*. Mutation Research, 2017. **823**: p. 11-21.
69. Falone, S., Santini, S., Jr., Cordone, V., et al. *Power frequency magnetic field promotes a more malignant phenotype in neuroblastoma cells via redox-related mechanisms*. Scientific Reports, 2017. **7**(1): p. 11470.
70. Höytö, A., Herrala, M., Luukkonen, J., et al. *Cellular detection of 50 Hz magnetic fields and weak blue light: effects on superoxide levels and genotoxicity*. International Journal of Radiation Biology, 2017. **93**(6): p. 646-652.
71. Kesari, K. K., Juutilainen, J., Luukkonen, J., et al. *Induction of micronuclei and superoxide production in neuroblastoma and glioma cell lines exposed to weak 50 Hz magnetic fields*. Journal of the Royal Society, Interface, 2016. **13**(114): p. 20150995.
72. Kesari, K. K., Luukkonen, J., Juutilainen, J., et al. *Genomic instability induced by 50Hz magnetic fields is a dynamically evolving process not blocked by antioxidant treatment*. Mutation Research, 2015. **794**: p. 46-51.
73. Luukkonen, J., Liimatainen, A., Juutilainen, J., et al. *Induction of genomic instability, oxidative processes, and mitochondrial activity by 50Hz magnetic fields in human SH-SY5Y neuroblastoma cells*. Mutation Research, 2014. **760**: p. 33-41.
74. Xu, S., Zhou, Z., Zhang, L., et al. *Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation induces oxidative damage to mitochondrial DNA in primary cultured neurons*. Brain Research, 2010. **1311**: p. 189-96.
75. Zuo, W. Q., Hu, Y. J., Yang, Y., et al. *Sensitivity of spiral ganglion neurons to damage caused by mobile phone electromagnetic radiation will increase in lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro model*. Journal of Neuroinflammation, 2015. **12**: p. 105.
76. Tsoy, A., Saliev, T., Abzhanova, E., et al. *The Effects of Mobile Phone Radiofrequency Electromagnetic Fields on beta-Amyloid-Induced Oxidative Stress in Human and Rat Primary Astrocytes*. Neuroscience, 2019. **408**: p. 46-57.
77. Lu, Y., He, M., Zhang, Y., et al. *Differential pro-inflammatory responses of astrocytes and microglia involve STAT3 activation in response to 1800 MHz radiofrequency fields*. PLoS ONE, 2014. **9**(9): p. e108318.
78. Campisi, A., Gulino, M., Acquaviva, R., et al. *Reactive oxygen species levels and DNA fragmentation on astrocytes in primary culture after acute exposure to low intensity microwave electromagnetic field*. Neuroscience Letters, 2010. **473**(1): p. 52-5.
79. Kim, J. Y., Kim, H. J., Kim, N., et al. *Effects of radiofrequency field exposure on glutamate-induced oxidative stress in mouse hippocampal HT22 cells*. International Journal of Radiation Biology, 2017. **93**(2): p. 249-256.
80. Lee, J. S., Kim, J. Y., Kim, H. J., et al. *Effects of combined radiofrequency field exposure on amyloid-beta-induced cytotoxicity in HT22 mouse hippocampal neurones*. Journal of Radiation Research, 2016. **57**(6): p. 620-626.
81. Luukkonen, J., Hakulinen, P., Mäki-Paakkanen, J., et al. *Enhancement of chemically induced reactive oxygen species production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells by 872 MHz radiofrequency radiation*. Mutation Research, 2009. **662**(1-2): p. 54-8.
82. Luukkonen, J., Juutilainen, J., and Naarala, J. *Combined effects of 872 MHz radiofrequency radiation and ferrous chloride on reactive oxygen species production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells*. Bioelectromagnetics, 2010. **31**(6): p. 417-24.
83. Zielinski, J., Ducray, A. D., Moeller, A. M., et al. *Effects of pulse-modulated radiofrequency magnetic field (RF-EMF) exposure on apoptosis, autophagy, oxidative stress and electron chain transport function in human neuroblastoma and murine microglial cells*. Toxicology in Vitro, 2020. **68**: p. 104963.
84. Kang, K. A., Lee, H. C., Lee, J. J., et al. *Effects of combined radiofrequency radiation exposure on levels of reactive oxygen species in neuronal cells*. Journal of Radiation Research, 2014. **55**(2): p. 265-76.
85. Poullietier de Gannes, F., Haro, E., Hurtier, A., et al. *Effect of exposure to the edge signal on oxidative stress in brain cell models*. Radiation Research, 2011. **175**(2): p. 225-30.
86. Marjanovic Cermak, A. M., Pavicic, I., and Trosic, I. *Oxidative stress response in SH-SY5Y cells exposed to short-term 1800 MHz radiofrequency radiation*. Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering, 2018. **53**(2): p. 132-138.
87. Xing, F., Zhan, Q., He, Y., et al. *1800MHz Microwave Induces p53 and p53-Mediated Caspase-3 Activation Leading to Cell Apoptosis In Vitro*. PLoS ONE, 2016. **11**(9): p. e0163935.
88. von Niederhäusern, N., Ducray, A., Zielinski, J., et al. *Effects of radiofrequency electromagnetic field exposure on neuronal differentiation and mitochondrial function in SH-SY5Y cells*. Toxicology in Vitro, 2019. **61**: p. 104609.

89. Wang, X., Liu, C., Ma, Q., et al. *8-oxoG DNA glycosylase-1 inhibition sensitizes Neuro-2a cells to oxidative DNA base damage induced by 900 MHz radiofrequency electromagnetic radiation*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2015. **37**(3): p. 1075-88.
90. Zong, C., Ji, Y., He, Q., et al. *Adaptive response in mice exposed to 900 MHz radiofrequency fields: bleomycin-induced DNA and oxidative damage/repair*. International Journal of Radiation Biology, 2015. **91**(3): p. 270-6.
91. Aydin, B. and Akar, A. *Effects of a 900-MHz electromagnetic field on oxidative stress parameters in rat lymphoid organs, polymorphonuclear leukocytes and plasma*. Archives of Medical Research, 2011. **42**(4): p. 261-7.
92. Gumral, N., Nazıroğlu, M., Koyu, A., et al. *Effects of selenium and L-carnitine on oxidative stress in blood of rat induced by 2.45-GHz radiation from wireless devices*. Biological Trace Element Research, 2009. **132**(1-3): p. 153-63.
93. Demirel, S., Doganay, S., Turkoz, Y., et al. *Effects of third generation mobile phone-emitted electromagnetic radiation on oxidative stress parameters in eye tissue and blood of rats*. Cutaneous and Ocular Toxicology, 2012. **31**(2): p. 89-94.
94. Yokus, B., Akdag, M. Z., Dasdag, S., et al. *Extremely low frequency magnetic fields cause oxidative DNA damage in rats*. International Journal of Radiation Biology, 2008. **84**(10): p. 789-95.
95. Yokus, B., Cakir, D. U., Akdag, M. Z., et al. *Oxidative DNA damage in rats exposed to extremely low frequency electro magnetic fields*. Free Radical Research, 2005. **39**(3): p. 317-23.
96. Mannerling, A. C., Simkó, M., Mild, K. H., et al. *Effects of 50-Hz magnetic field exposure on superoxide radical anion formation and HSP70 induction in human K562 cells*. Radiation and Environmental Biophysics, 2010. **49**(4): p. 731-41.
97. Patruno, A., Tabrez, S., Pesce, M., et al. *Effects of extremely low frequency electromagnetic field (ELF-EMF) on catalase, cytochrome P450 and nitric oxide synthase in erythro-leukemic cells*. Life Sciences, 2015. **121**: p. 117-23.
98. Ayşe, I. G., Zafer, A., Şule, O., et al. *Differentiation of K562 cells under ELF-EMF applied at different time courses*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2010. **29**(3): p. 122-30.
99. Brisdelli, F., Bennato, F., Bozzi, A., et al. *ELF-MF attenuates quercetin-induced apoptosis in K562 cells through modulating the expression of Bcl-2 family proteins*. Molecular and Cellular Biochemistry, 2014. **397**(1-2): p. 33-43.
100. Provenzano, A. E., Amatori, S., Nasoni, M. G., et al. *Effects of Fifty-Hertz Electromagnetic Fields on Granulocytic Differentiation of ATRA-Treated Acute Promyelocytic Leukemia NB4 Cells*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018. **46**(1): p. 389-400.
101. Akan, Z., Aksu, B., Tulunay, A., et al. *Extremely low-frequency electromagnetic fields affect the immune response of monocyte-derived macrophages to pathogens*. Bioelectromagnetics, 2010. **31**(8): p. 603-12.
102. Patruno, A., Pesce, M., Marrone, A., et al. *Activity of matrix metallo proteinases (MMPs) and the tissue inhibitor of MMP (TIMP)-1 in electromagnetic field-exposed THP-1 cells*. Journal of Cellular Physiology, 2012. **227**(6): p. 2767-74.
103. Kim, S. J., Jang, Y. W., Hyung, K. E., et al. *Extremely low-frequency electromagnetic field exposure enhances inflammatory response and inhibits effect of antioxidant in RAW 264.7 cells*. Bioelectromagnetics, 2017. **38**(5): p. 374-385.
104. Nakayama, M., Nakamura, A., Hondou, T., et al. *Evaluation of cell viability, DNA single-strand breaks, and nitric oxide production in LPS-stimulated macrophage RAW264 exposed to a 50-Hz magnetic field*. International Journal of Radiation Biology, 2016. **92**(10): p. 583-9.
105. Frahm, J., Mattsson, M. O., and Simkó, M. *Exposure to ELF magnetic fields modulate redox related protein expression in mouse macrophages*. Toxicology Letters, 2010. **192**(3): p. 330-6.
106. Duong, C. N. and Kim, J. Y. *Exposure to electromagnetic field attenuates oxygen-glucose deprivation-induced microglial cell death by reducing intracellular Ca(2+) and ROS*. International Journal of Radiation Biology, 2016. **92**(4): p. 195-201.
107. He, G. L., Liu, Y., Li, M., et al. *The amelioration of phagocytic ability in microglial cells by curcumin through the inhibition of EMF-induced pro-inflammatory responses*. Journal of Neuroinflammation, 2014. **11**: p. 49.
108. He, G. L., Luo, Z., Shen, T. T., et al. *Inhibition of STAT3- and MAPK-dependent PGE2 synthesis ameliorates phagocytosis of fibrillar beta-amyloid peptide (1-42) via EP2 receptor in EMF-stimulated N9 microglial cells*. Journal of Neuroinflammation, 2016. **13**(1): p. 296.
109. López-Furelos, A., Salas-Sánchez, A. A., Ares-Pena, F. J., et al. *Exposure to radiation from single or combined radio frequencies provokes macrophage dysfunction in the RAW 264.7 cell line*. International Journal of Radiation Biology, 2018. **94**(6): p. 607-618.

110. Kazemi, E., Mortazavi, S. M., Ali-Ghanbari, A., et al. *Effect of 900 MHz Electromagnetic Radiation on the Induction of ROS in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells*. Journal of Biomedical Physics & Engineering, 2015. **5**(3): p. 105-14.
111. Lasalvia, M., Scrima, R., Perna, G., et al. *Exposure to 1.8 GHz electromagnetic fields affects morphology, DNA-related Raman spectra and mitochondrial functions in human lympho-monocytes*. PLoS ONE, 2018. **13**(2): p. e0192894.
112. Lu, Y. S., Huang, B. T., and Huang, Y. X. *Reactive oxygen species formation and apoptosis in human peripheral blood mononuclear cell induced by 900 MHz mobile phone radiation*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2012. **2012**: p. 740280.
113. Gläser, K., Rohland, M., Kleine-Ostmann, T., et al. *Effect of Radiofrequency Radiation on Human Hematopoietic Stem Cells*. Radiation Research, 2016. **186**(5): p. 455-465.
114. Durdik, M., Kosik, P., Markova, E., et al. *Microwaves from mobile phone induce reactive oxygen species but not DNA damage, preleukemic fusion genes and apoptosis in hematopoietic stem/progenitor cells*. Scientific Reports, 2019. **9**(1): p. 16182.
115. Sun, Y., Zong, L., Gao, Z., et al. *Mitochondrial DNA damage and oxidative damage in HL-60 cells exposed to 900MHz radiofrequency fields*. Mutation Research, 2017. **797-799**: p. 7-14.
116. Nazıroğlu, M., Çiğ, B., Doğan, S., et al. *2.45-Gz wireless devices induce oxidative stress and proliferation through cytosolic Ca(2)(+) influx in human leukemia cancer cells*. International Journal of Radiation Biology, 2012. **88**(6): p. 449-56.
117. Hanci, H., Kerimoğlu, G., Mercantepe, T., et al. *Changes in testicular morphology and oxidative stress biomarkers in 60-day-old Sprague Dawley rats following exposure to continuous 900-MHz electromagnetic field for 1 h a day throughout adolescence*. Reproductive Toxicology, 2018. **81**: p. 71-78.
118. Gautam, R., Singh, K. V., Nirala, J., et al. *Oxidative stress-mediated alterations on sperm parameters in male Wistar rats exposed to 3G mobile phone radiation*. Andrologia, 2019. **51**(3): p. e13201.
119. Esmekaya, M. A., Ozer, C., and Seyhan, N. *900 MHz pulse-modulated radiofrequency radiation induces oxidative stress on heart, lung, testis and liver tissues*. General Physiology and Biophysics, 2011. **30**(1): p. 84-9.
120. Kuzay, D., Ozer, C., Sirav, B., et al. *Oxidative effects of extremely low frequency magnetic field and radio frequency radiation on testes tissues of diabetic and healthy rats*. Bratislavske Lekarske Listy, 2017. **118**(5): p. 278-282.
121. Özorak, A., Nazıroğlu, M., Çelik, Ö., et al. *Wi-Fi (2.45 GHz)- and mobile phone (900 and 1800 MHz)-induced risks on oxidative stress and elements in kidney and testis of rats during pregnancy and the development of offspring*. Biological Trace Element Research, 2013. **156**(1-3): p. 221-9.
122. Furtado-Filho, O. V., Borba, J. B., Maraschin, T., et al. *Effects of chronic exposure to 950 MHz ultra-high-frequency electromagnetic radiation on reactive oxygen species metabolism in the right and left cerebral cortex of young rats of different ages*. International Journal of Radiation Biology, 2015. **91**(11): p. 891-7.
123. Oksay, T., Nazıroğlu, M., Doğan, S., et al. *Protective effects of melatonin against oxidative injury in rat testis induced by wireless (2.45 GHz) devices*. Andrologia, 2014. **46**(1): p. 65-72.
124. Shahin, S., Singh, V. P., Shukla, R. K., et al. *2.45 GHz microwave irradiation-induced oxidative stress affects implantation or pregnancy in mice, Mus musculus*. Applied Biochemistry and Biotechnology, 2013. **169**(5): p. 1727-51.
125. Solek, P., Majchrowicz, L., and Kozirowski, M. *Aloe arborescens juice prevents EMF-induced oxidative stress and thus protects from pathophysiology in the male reproductive system in vitro*. Environmental Research, 2018. **166**: p. 141-149.
126. Solek, P., Majchrowicz, L., Bloniarz, D., et al. *Pulsed or continuous electromagnetic field induce p53/p21-mediated apoptotic signaling pathway in mouse spermatogenic cells in vitro and thus may affect male fertility*. Toxicology, 2017. **382**: p. 84-92.
127. Duan, W., Liu, C., Zhang, L., et al. *Comparison of the genotoxic effects induced by 50 Hz extremely low-frequency electromagnetic fields and 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields in GC-2 cells*. Radiation Research, 2015. **183**(3): p. 305-14.
128. Vasan, S. S. and Veerachari, S. B. *Mobile Phone Electromagnetic Waves and Its Effect on Human Ejaculated Semen: An in vitro Study*. International Journal of Infertility & Fetal Medicine, 2012. **3**(1): p. 15-21.
129. Nakatani-Enomoto, S., Okutsu, M., Suzuki, S., et al. *Effects of 1950 MHz W-CDMA-like signal on human spermatozoa*. Bioelectromagnetics, 2016. **37**(6): p. 373-81.
130. Falzone, N., Huyser, C., Franken, D. R., et al. *Mobile phone radiation does not induce pro-apoptosis effects in human spermatozoa*. Radiation Research, 2010. **174**(2): p. 169-76.

131. Ding, S. S., Sun, P., Zhang, Z., et al. *Moderate Dose of Trolox Preventing the Deleterious Effects of Wi-Fi Radiation on Spermatozoa In vitro through Reduction of Oxidative Stress Damage*. Chinese Medical Journal, 2018. **131**(4): p. 402-412.
132. Li, R., Ma, M., Li, L., et al. *The Protective Effect of Autophagy on DNA Damage in Mouse Spermatoocyte-Derived Cells Exposed to 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018. **48**(1): p. 29-41.
133. Liu, K., Zhang, G., Wang, Z., et al. *The protective effect of autophagy on mouse spermatoocyte derived cells exposure to 1800MHz radiofrequency electromagnetic radiation*. Toxicology Letters, 2014. **228**(3): p. 216-24.
134. Liu, C., Duan, W., Xu, S., et al. *Exposure to 1800 MHz radiofrequency electromagnetic radiation induces oxidative DNA base damage in a mouse spermatoocyte-derived cell line*. Toxicology Letters, 2013. **218**(1): p. 2-9.
135. Houston, B. J., Nixon, B., King, B. V., et al. *Probing the Origins of 1,800 MHz Radio Frequency Electromagnetic Radiation Induced Damage in Mouse Immortalized Germ Cells and Spermatozoa in vitro*. Frontiers in Public Health, 2018. **6**: p. 270.
136. Qin, F., Shen, T., Cao, H., et al. *CeO₂NPs relieve radiofrequency radiation, improve testosterone synthesis, and clock gene expression in Leydig cells by enhancing antioxidation*. International Journal of Nanomedicine, 2019. **14**: p. 4601-4611.
137. Lin, Y. Y., Wu, T., Liu, J. Y., et al. *1950MHz Radio Frequency Electromagnetic Radiation Inhibits Testosterone Secretion of Mouse Leydig Cells*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2017. **15**(1).
138. Guney, M., Ozguner, F., Oral, B., et al. *900 MHz radiofrequency-induced histopathologic changes and oxidative stress in rat endometrium: protection by vitamins E and C*. Toxicology and Industrial Health, 2007. **23**(7): p. 411-20.
139. Ismaili, L. A., Joumaa, W. H., and Moustafa, M. E. *The impact of exposure of diabetic rats to 900 MHz electromagnetic radiation emitted from mobile phone antenna on hepatic oxidative stress*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2019. **38**(4): p. 287-296.
140. Furtado-Filho, O. V., Borba, J. B., Dallegrave, A., et al. *Effect of 950 MHz UHF electromagnetic radiation on biomarkers of oxidative damage, metabolism of UFA and antioxidants in the livers of young rats of different ages*. International Journal of Radiation Biology, 2014. **90**(2): p. 159-68.
141. Aynali, G., Naziroğlu, M., Çelik, Ö., et al. *Modulation of wireless (2.45 GHz)-induced oxidative toxicity in laryngotracheal mucosa of rat by melatonin*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2013. **270**(5): p. 1695-700.
142. Tök, L., Naziroğlu, M., Doğan, S., et al. *Effects of melatonin on Wi-Fi-induced oxidative stress in lens of rats*. Indian Journal of Ophthalmology, 2014. **62**(1): p. 12-5.
143. Erdal, N., Gürgül, S., Tamer, L., et al. *Effects of long-term exposure of extremely low frequency magnetic field on oxidative/nitrosative stress in rat liver*. Journal of Radiation Research, 2008. **49**(2): p. 181-7.
144. Martínez-Sámano, J., Torres-Durán, P. V., Juárez-Oropeza, M. A., et al. *Effects of acute electromagnetic field exposure and movement restraint on antioxidant system in liver, heart, kidney and plasma of Wistar rats: a preliminary report*. International Journal of Radiation Biology, 2010. **86**(12): p. 1088-94.
145. Calcabrini, C., Mancini, U., De Bellis, R., et al. *Effect of extremely low-frequency electromagnetic fields on antioxidant activity in the human keratinocyte cell line NCTC 2544*. Biotechnology and Applied Biochemistry, 2017. **64**(3): p. 415-422.
146. Chen, Y., Hong, L., Zeng, Y., et al. *Power frequency magnetic fields induced reactive oxygen species-related autophagy in mouse embryonic fibroblasts*. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2014. **57**: p. 108-14.
147. Song, K., Im, S. H., Yoon, Y. J., et al. *A 60 Hz uniform electromagnetic field promotes human cell proliferation by decreasing intracellular reactive oxygen species levels*. PLoS ONE, 2018. **13**(7): p. e0199753.
148. Costantini, E., Sinjari, B., D'Angelo, C., et al. *Human Gingival Fibroblasts Exposed to Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields: In Vitro Model of Wound-Healing Improvement*. International Journal of Molecular Sciences, 2019. **20**(9).
149. Patruno, A., Amerio, P., Pesce, M., et al. *Extremely low frequency electromagnetic fields modulate expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in the human keratinocyte cell line HaCat: potential therapeutic effects in wound healing*. The British Journal of Dermatology, 2010. **162**(2): p. 258-66.
150. Hong, M. N., Han, N. K., Lee, H. C., et al. *Extremely low frequency magnetic fields do not elicit oxidative stress in MCF10A cells*. Journal of Radiation Research, 2012. **53**(1): p. 79-86.

151. Wang, D., Zhang, L., Shao, G., et al. *6-mT 0-120-Hz magnetic fields differentially affect cellular ATP levels*. Environmental Science and Pollution Research International, 2018. **25**(28): p. 28237-28247.
152. Feng, B., Dai, A., Chen, L., et al. *NADPH oxidase-produced superoxide mediated a 50-Hz magnetic field-induced epidermal growth factor receptor clustering*. International Journal of Radiation Biology, 2016. **92**(10): p. 596-602.
153. Feng, B., Qiu, L., Ye, C., et al. *Exposure to a 50-Hz magnetic field induced mitochondrial permeability transition through the ROS/GSK-3beta signaling pathway*. International Journal of Radiation Biology, 2016. **92**(3): p. 148-55.
154. Feng, B., Ye, C., Qiu, L., et al. *Mitochondrial ROS Release and Subsequent Akt Activation Potentially Mediated the Anti-Apoptotic Effect of a 50-Hz Magnetic Field on FL Cells*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2016. **38**(6): p. 2489-99.
155. Sun, L., Chen, L., Bai, L., et al. *Reactive oxygen species mediates 50-Hz magnetic field-induced EGF receptor clustering via acid sphingomyelinase activation*. International Journal of Radiation Biology, 2018. **94**(7): p. 678-684.
156. Friedman, J., Kraus, S., Hauptman, Y., et al. *Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies*. The Biochemical Journal, 2007. **405**(3): p. 559-68.
157. Hou, Q., Wang, M., Wu, S., et al. *Oxidative changes and apoptosis induced by 1800-MHz electromagnetic radiation in NIH/3T3 cells*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2015. **34**(1): p. 85-92.
158. Hong, M. N., Kim, B. C., Ko, Y. G., et al. *Effects of 837 and 1950 MHz radiofrequency radiation exposure alone or combined on oxidative stress in MCF10A cells*. Bioelectromagnetics, 2012. **33**(7): p. 604-11.
159. Jooyan, N., Goliaei, B., Bigdeli, B., et al. *Direct and indirect effects of exposure to 900MHz GSM radiofrequency electromagnetic fields on CHO cell line: Evidence of bystander effect by non-ionizing radiation*. Environmental Research, 2019. **174**: p. 176-187.
160. Marjanovic Cermak, A. M., Pavicic, I., Tariba Lovakovic, B., et al. *In vitro non-thermal oxidative stress response after 1800 MHz radiofrequency radiation*. General Physiology and Biophysics, 2017. **36**(4): p. 407-414.
161. Marjanovic, A. M., Pavicic, I., and Trosic, I. *Cell oxidation-reduction imbalance after modulated radiofrequency radiation*. Electromagnetic Biology and Medicine, 2015. **34**(4): p. 381-6.
162. Xu, S., Chen, G., Chen, C., et al. *Cell type-dependent induction of DNA damage by 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields does not result in significant cellular dysfunctions*. PLoS ONE, 2013. **8**(1): p. e54906.
163. Schuermann, D., Ziemann, C., Barekati, Z., et al. *Assessment of Genotoxicity in Human Cells Exposed to Modulated Electromagnetic Fields of Wireless Communication Devices*. Genes, 2020. **11**(4).
164. Ni, S., Yu, Y., Zhang, Y., et al. *Study of oxidative stress in human lens epithelial cells exposed to 1.8 GHz radiofrequency fields*. PLoS ONE, 2013. **8**(8): p. e72370.
165. Wang, Y., Liu, X., Zhang, Y., et al. *Exposure to a 50 Hz magnetic field at 100 microT exerts no DNA damage in cardiomyocytes*. Biology Open, 2019. **8**(8).
166. Buldak, R. J., Polaniak, R., Buldak, L., et al. *Short-term exposure to 50 Hz ELF-EMF alters the cisplatin-induced oxidative response in AT478 murine squamous cell carcinoma cells*. Bioelectromagnetics, 2012. **33**(8): p. 641-51.
167. Xu, A., Wang, Q., and Lin, T. *Low-Frequency Magnetic Fields (LF-MFs) Inhibit Proliferation by Triggering Apoptosis and Altering Cell Cycle Distribution in Breast Cancer Cells*. International Journal of Molecular Sciences, 2020. **21**(8).
168. Kahya, M. C., Naziroğlu, M., and Çiğ, B. *Selenium reduces mobile phone (900 MHz)-induced oxidative stress, mitochondrial function, and apoptosis in breast cancer cells*. Biological Trace Element Research, 2014. **160**(2): p. 285-93.
169. Sefidbakht, Y., Moosavi-Movahedi, A. A., Hosseinkhani, S., et al. *Effects of 940 MHz EMF on bioluminescence and oxidative response of stable luciferase producing HEK cells*. Photochemical & Photobiological Sciences, 2014. **13**(7): p. 1082-92.
170. Özsoğacı, N. P., Ergün, D. D., Tunçdemir, M., et al. *Protective Effects of Zinc on 2.45 GHz Electromagnetic Radiation-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in HEK293 Cells*. Biological Trace Element Research, 2020. **194**(2): p. 368-378.
171. Choi, J., Min, K., Jeon, S., et al. *Continuous Exposure to 1.7 GHz LTE Electromagnetic Fields Increases Intracellular Reactive Oxygen Species to Decrease Human Cell Proliferation and Induce Senescence*. Scientific Reports, 2020. **10**(1): p. 9238.
172. Silva, V., Hilly, O., Strenov, Y., et al. *Effect of cell phone-like electromagnetic radiation on primary human thyroid cells*. International Journal of Radiation Biology, 2016. **92**(2): p. 107-15.