

22.- 27. Juni 2003, Maui, Hawaii

25. Jahrestagung der Bioelectromagn

Präsentation der REFLEX-Studie

Frank Gollnick

fasst die wissenschaftlichen
Kommentare von
Lutz Haberland, Sheila
Johnston, Jörg Reißweber
und Vijayalaxmi zu der
Veranstaltung zusammen.



Morgenstimmung im Haleakala-Krater

Finanzierung des REFLEX-Projekts

Hauptsächlich gefördert aus Mitteln der Europäischen Union unter dem 5. Rahmenprogramm „Lebensqualität und Management lebender Ressourcen, Leitaktion 4: Umwelt und Gesundheit“ der Europäischen Kommission.

Anteile der Förderung von Feb. 2000 bis Aug. 2003 (in Euro):

Europäische Kommission	2.059.450
VERUM Stiftung	522.629
Schweizer Regierung	506.774
Finnische Regierung	191.265
Gesamtfördersumme	3.280.118

Biometrics Society (BEMS)

sorgte für reichlich Diskussion

Keine andere Vortragsveranstaltung erweckte bei der diesjährigen Jahrestagung der Bioelectromagnetics Society (BEMS) beim anwesenden Fachpublikum so viel kontroverse Diskussion bereits während der Sitzung als auch danach. Dies lag zum einen sicher an der zum Teil etwas eigenwilligen Präsentation mit enormer Überziehungszeit, zum anderen aber mehr noch an den präsentierten wissenschaftlichen Inhalten und ernsten Verständnis- bzw. Verständigungsproblemen zwischen einigen Rednern und dem diskussionsfreudigen Publikum. Rein sachlich-wissenschaftliche Stellungnahmen zu der Vortragsrunde erhielt die FGF von den vorn genannten Teilnehmern, die aus dem Kreis der Experten stammen.

Das sogenannte REFLEX-Projekt (Risk Evaluation of Potential Environmental Hazards From Low-Energy Electromagnetic Field Exposure Using Sensitive *in vitro* Methods; zu deutsch: Risikobeurteilung potenzieller Umweltgefahren durch die Einwirkung elektromagnetischer Felder niedriger Energie unter Einsatz empfindlicher *in vitro*-Methoden) lief im Zeitraum Februar 2000 bis August 2003 und wurde mit knapp 3,3 Mio. Euro unabhängig von Industriemitteln finanziert (siehe Box „Fi-

Teilnehmende Institutionen und Forschungsschwerpunkte beim REFLEX-Projekt

REFLEX ist eine Kooperation von 73 Forschern in 12 Forschungseinrichtungen:

Koordination:

VERUM Stiftung für Verhalten und Umwelt, München (Deutschland)

Forschungseinrichtungen:

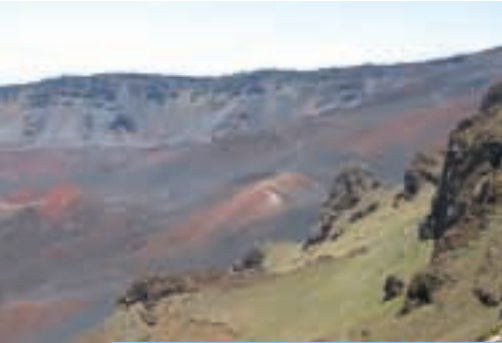
- Klinische Chemie und Pathobiochemie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin (UKBF), Freie Universität Berlin (Deutschland)
- Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK), Gatersleben (Deutschland)
- Institut für Biophysik (IFBH), Universität Hannover (Deutschland)
- Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung GmbH (RZPD), Heidelberg (Deutschland)
- Klinische Abteilung Arbeitsmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin IV (AMUW), Universität Wien (Österreich)
- Foundation for Research on Information Technologies in Society (IT²S) & Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (ETHZ), Zürich (Schweiz)
- Laboratory of Radiobiology, Radiation and Nuclear Safety Authority (STUK), Helsinki (Finnland)
- Ecole Nationale Supérieure de Chimie et de Physique de Bordeaux (ENSCP) & Laboratoire de Physique des Interactions Ondes Matière (PIOM), Universität Bordeaux (Frankreich)
- Investigacion Bioelectromagnetismo, Hospital Ramon y Cajal (VERYC), Instituto Nacional de la Salud (INSALUD), Madrid (Spanien)
- Department of Physics, University of Bologna (UNIBO), Bologna (Italien)
- Department of Pharmacology, University of Milan, Mailand (Italien)
- Department of Biochemistry, University of Sassari, Sassari (Italien)

Forschungsschwerpunkte

(„work packages“ = WP) mit Zuständigkeiten:

- WP 1: Genotoxische Effekte: Prof. H.W. Rüdiger, Universität Wien; Prof. R. Tauber, Freie Universität Berlin
- WP 2: Einflüsse auf Differenzierung und Funktion embryonischer Stammzellen und Tumorzellen: Dr. A.M. Wobus, IPK Gatersleben; Dr. M.A. Trillo, INSALUD Madrid; Prof. F. Bersani, Universität Bologna, Prof. F. Clementi, Universität Mailand; Prof. C. Ventura, Universität Sassari
- WP 3: Einflüsse auf Genexpression und Protein-Zielselektion („protein targeting“): Prof. H.A. Kolb, Universität Hannover; Dr. M.A. Trillo, INSALUD Madrid; Prof. D. Leszczynski, STUK Helsinki; Prof. F. Bersani, Universität Bologna, Prof. F. Clementi, Universität Mailand; Prof. C. Ventura, Universität Sassari; Dr. I. Lagroye, Universität Bordeaux
- WP 4: Einflüsse auf das Immunsystem: Prof. F. Bersani, Universität Bologna
- WP 5: Einflüsse auf Apoptose („programmierter Zelltod“) und Zelltransformation: Dr. I. Lagroye, Universität Bordeaux; Dr. A.M. Wobus, IPK Gatersleben; Prof. D. Leszczynski, STUK Helsinki; Prof. F. Bersani, Universität Bologna
- WP 6: Qualitätskontrolle der Exposition, Rückverfolgbarkeit, Expositionseinrichtungen, Dosimetrie: Prof. N. Kuster, Technische Hochschule Zürich

Vulkankegel im Haleakala Nationalpark



finanzierung ...“). Der Koordinator Franz Adlkofer von der deutschen VERUM Stiftung kooperierte dabei mit 12 Forschungsinstituten in sieben europäischen Ländern (siehe Box „Teilnehmende Institutionen und Forschungsschwerpunkte ...“). Die VERUM Stiftung wurde 1992 vom Verband der Zigarettensindustrie errichtet.

Nach mehreren Präsentationen von Zwischenergebnissen (überwiegend im Bereich niederfrequenter Felder) im letzten Jahr (siehe z.B. FGF Newsletter 2/3 02) und nach der diesjährigen Gesamtpäsentation ist mit wissenschaftlich publizierten Ergebnissen aus dem Projekt in Fachzeitschriften erst gegen Ende dieses Jahres zu rechnen. Zwei Teilergebnisse wurden allerdings bereits veröffentlicht (Leszczynski et al., 2002; Ivancsits et al., 2002 & 2003). Franz Adlkofer (Stiftung VERUM) zog als Leiter des Gesamtprojekts in seiner Zusammenfassung der Beiträge jedoch schon jetzt ein Fazit:

„(1) In bestimmten, aber nicht in allen lebenden Zellen sind nieder- und hochfrequente elektromagnetische Felder auch unterhalb der heute gültigen Sicherheitsgrenzwerte in der Lage, Einzel- und Doppelstränge der DNA zu brechen, die Anzahl an Mikrokernen zu erhöhen und Chromosomen-Abberationen zu verursachen. Auf Grundlage dieser Daten muss es als erwiesen gelten, dass nieder- und hochfrequente elektromagnetische Felder genotoxische Effekte in verschiedenen Zellsystemen hervorrufen.

(2) Es erscheint ebenso bewiesen, dass nieder- und hochfrequente elektromagnetische Felder die Expression von Genen und Proteinen in einer Reihe von Zellen verändern können – besonders, wenn man dabei alle verfügbare wissenschaftliche Literatur ebenfalls in Betracht zieht.

(3) Einige der erzielten Daten deuten darauf hin, dass elektromagnetische Felder die Zellproliferation erhöhen und die Apoptose hemmen könnten, jedoch sprechen die Daten überwiegend gegen eine solche Annahme. Im Moment ist ein eindeutiger Schluss hierzu nicht möglich.“

Hans-Albert Kolb von der Universität Hannover fasste die Resultate des REFLEX-Programms nach seinem Vortrag in anderen Worten zusammen: „*Auf der Ebene der Gene haben wir (eindeutige) Resultate, auf der Ebene der Zellen jedoch nicht.*“

Hierzu bemerkt Sheila Johnston in ihrer Stellungnahme, dass die Resultate aus dem REFLEX-Verbund vorläufig sind und größtenteils noch nicht in gegengeprüften („peer-reviewed“) Fachzeitschriften veröffentlicht wurden. Falls andere Forschergruppen die Ergebnisse in Zukunft unabhängig bestätigen könnten, würde dies aber auch dann nur bedeuten, dass die positiven Befunde der REFLEX-Forschung für ganz bestimmte Zelltypen, Zellstadien, Signaltypen und -frequenzen, Feldintensitäten und Versuchsprotokolle gelten. Aus diesen Gründen hält Johnston es für nicht gerechtfertigt, schon zum jetzigen Zeitpunkt aus den vorläufigen Daten so weitgehende Schlüsse zu ziehen wie Adlkofer, weder in Bezug auf mögliche Wirkungsmechanismen noch auf irgendwelche gesundheitlichen Einflüsse. Vielmehr blieb das Hauptziel im REFLEX-*in vitro*-Projekt bislang unerreicht, nämlich Nachweise für *Mechanismen* zu finden, nach denen elektromagnetische Felder zur Entwicklung chronischer Krankheiten, wie Krebs oder neurodegenerative Erkrankungen, beitragen könnten. Insofern hält Sheila Johnston Franz Adlkofers Fazit für erheblich zu weit gegriffen. Es zeigte sich jetzt, dass die untersuchten Skelettmuskelzellen und die stimulierten Lymphocyten (weiße Blutkörperchen) überhaupt nicht auf die Exposition im elektromagnetischen Feld reagierten. Außerdem wurde klar, dass alle vorläufig nachgewiesenen Feldeffekte an „abnormalen“ Zellen, so genannten „Zelllinien“ gefunden wurden („abnormal“ im Gegensatz zu frisch aus dem Körpergewebe isolierten, „normalen“ Zellen). Beispiele hierfür sind: eine p53-Defektmutante embryonaler Stammzellen, eine „immortalisierte“ (d.h. durch Fusion mit Krebszellen unsterblich gemachte) Endothel-Zell-

linie sowie die menschliche Leukämie-(Krebs-)Zelllinie HL-60. Somit erscheint es für Sheila Johnston unzulässig, eine direkte Fortschreibung („Extrapolation“) der an solchem Zellmaterial gewonnenen Erkenntnisse bis hin zu allgemeinen Aussagen über die menschliche Gesundheit vorzunehmen. Genau dies aber tat Franz Adlkofer in seinem Vortrag, und so wundert es nicht, dass sich im anwesenden Fachpublikum zum Teil heftiger Widerstand gegen seine Thesen regte.

Auch jeweils nach den *sieben Einzelvorträgen* im Vorfeld von Adlkofer's Zusammenfassung blieben viele Fragen offen. Doch beginnen wir mit der Beschreibung einiger Detailspekte vom tatsächlichen Beginn der Präsentation:

Offene Fragen trotz solider Feldexposition aus einer Hand

Auf den ersten Blick präsentierte sich die renommierte, für die Expositionstechnik verantwortliche Abteilung aus dem REFLEX-Verbund wie gewohnt routiniert im Vortrag mit einem soliden, hohen Standard in der technischen Ausführung. Die IT'IS Stiftung (‘‘Foundation for Research on Information Technologies in Society’’) an der ETH Zürich unter der Leitung von Niels Kuster zeichnete verantwortlich für sämtliche Expositionseinrichtungen, die in dem Forschungsverbund verwendet wurden. Außerdem wurden von der Gruppe um Kuster die dosimetrischen (SAR-) Berechnungen, die technische Unterstützung während der Untersuchungen und die interne Qualitätskontrolle geleistet. Neben Verbesserungen und Modifikationen an bereits vorhandenen Expositionsanlagen wurden auch Neukonstruktionen zur Verfügung gestellt.

Trotz der professionellen Präsentation konnten nicht alle Fragen restlos geklärt werden, hauptsächlich solche, die sich mit der ungewollten (aber unvermeidlichen) Wärmeentwicklung in den geschlossenen Expositions-kammern auseinandersetzen. In einen Teil der Kammern mussten, zum

Teil nachträglich, Luftkühlungen eingebaut werden, damit die bei der Feldexposition zusätzlich eingespeiste Energie nicht zu einer unbeabsichtigten (Mikro-)Erwärmung in den Gefäßen führte, in denen die Zellen während der Messungen schwammen.

Der Wärmeeintrag durch die angewendete Mikrowellenbefeldung stellt bei den meist geschlossen arbeitenden *in vitro*-Untersuchungskammern in aller Regel ein kritisches Problem dar, und so machten die von Kuster ergriffenen Kühlmaßnahmen einerseits misstrauisch, andererseits war man froh, dass das Problem überhaupt so deutlich adressiert wurde (im Gegensatz zu vielen früheren *in vitro*-Untersuchungen). Da die meiste Wärme bei einer Exposition in einem Mikrowellenfeld immer dort entsteht, wo der Wassergehalt am größten ist, ist dies bei der Untersuchung von Zellen immer genau in dem Gefäß, wo die Zellen in einer wässrigen Salzlösung schwimmen. Somit bleibt die Wärmeabfuhr durch eine Kühlung von außen zwangsläufig immer unperfekt und ist eine Frage von Wegstrecken, Wärmebrücken, -sperrern und -gradienten. Im besten Fall wird die Salzlösung, in der die Zellen (fest anhaftend) liegen, ständig ausgewechselt, relativ schnell „perfundiert“, wie man sagt, und dadurch stets auf exakt gleichem Temperaturniveau gehalten. Da das Perfundieren nicht immer möglich ist, und im vorliegenden Fall auch nicht war, blieben Zweifel an einer tatsächlich ausreichenden Effektivität der eingesetzten Kühlmaßnahmen. *Messen* lässt sich die Temperatur auch mit kleinsten Sonden leider immer nur in einer gewissen Nähe der untersuchten Zellen, aber nie direkt an ihren äußeren Hüllen, den Zellmembranen, oder gar in ihrem Inneren. So bleibt auch bei sorgfältigster Berechnung immer ein gewisser Unsicherheitsfaktor bezüglich der Wärme als auflösender oder störender Faktor - bei praktisch allen Untersuchungen im Reagenzglas (bzw. im entsprechenden Kulturgefäß), und so auch hier.

Fragen von Sheila Johnston und Vijayalaxmi, die in der Diskussion letztendlich offen blieben:

- Wie groß war der tatsächliche Wärmeeintrag durch die eingestrahlten Hochfrequenzfelder im REFLEX-Projekt bei den einzelnen *in vitro*-Messeinrichtungen?
- Wurde die Luftkühlung bei den verwendeten Hohlleitungs-Messzellen eingesetzt, um einen verminderten Temperatureintrag von (akzeptablen) 0,045 °C/W/kg zu erreichen, oder wurde der Temperatureintrag gar nicht bestimmt, und war er möglicherweise größer als 0,1 °C/W/kg (was nicht akzeptabel wäre)?
- Hätte man verschiedene Temperaturerhörungen durch HF-Feldexposition in den verwendeten nicht luftgekühlten Expositionseinrichtungen, sollten dann nicht auch thermische Mechanismen, wie Thermoregulation, Denaturierung von Eiweißen, hyperthermischer Zelltod in der S-Phase oder Fehlreparaturen von DNA-Schäden als mögliche Erklärungen für die positiven Befunde im REFLEX-Projekt wenigstens in Betracht gezogen werden?

Grundlagen, um solche Fragen in dem hier aufgezeigten Zusammenhang zu stellen, gibt es nach Aussage von Johnston in der anerkannten Literatur genug (z.B. Lepock, 2003; Sharma & Hoopes, 2003).

Mit Blick auf die Qualitätskontrolle blieb laut Vijayalaxmi außerdem letztlich unklar, wer für die Codierung der gewaltigen Menge an experimentellen Proben verantwortlich war und wer die Decodierung dieser Proben nach den erfolgten Messungen überwachte.

Zweifel an den festgestellten Erbsubstanzschäden

Die Vorträge zu „genotoxischen Effekten“ (Strangbrüche an der Erbsubstanz DNA und Auffälligkeiten in den Zellkernen in Form von „Mikrokernen“) riefen größere und im Verlauf sogar heftig werdende Diskussionen im Fachpublikum hervor.

Professor H.W. Rüdiger von der Universitätsklinik Wien berichtete von Experi-

menten an verschiedenen Zelltypen, in denen nach Einzel- und Doppelstrangbrüchen in der DNA mit Hilfe der Methoden des „alkalischen und des neutralen Comet Assays“ gesucht wurde – verbreitet übliche, aber methodisch nicht einfache und nicht unumstrittene Nachweisverfahren. Ferner wurde unter dem Einfluss von nieder- und hochfrequenten Feldern nach abnormalen „Schwesterchromatid-Austauschen“ (engl. „sister chromatid exchange“ - SCE) und nach der Ausbildung von „Mikrokernen“ in den Zellkernen geforscht. Dabei wurden die Zellen einem sinusförmigen 50 Hz Magnetfeld mit verschiedenen Stärken und Ein-Aus-Schaltzyklen über 15 Stunden ausgesetzt und in anderen Versuchen im hochfrequenten Bereich mit einem 1950 MHz GSM-Signal mit einem geschätzten mittleren SAR-Wert von 1 W/kg (zyklisch 5 Min. an, 10 Min. aus) über 24 Stunden behandelt. Rüdiger und Kollegen sahen keinen Effekt der Feldexposition auf den SCE, berichteten aber über dosisabhängige Erhöhungen bei der Fragmentierung der Chromosomen (Strangbrüche) in einigen, aber nicht in allen untersuchten Zelltypen (siehe Box „Gesamtübersicht ...“). Zusammen mit weiteren angewendeten Testverfahren unter Einbeziehung des „Mikrokern-Tests“ soll außerdem nachgewiesen worden sein, dass bestimmte Zellen gegenüber Erwärmung und ultraviolettem Licht empfindlicher reagierten. Das wurde gezeigt, nachdem die Zellen für 15 Stunden (und einer anschließenden vierstündigen Ruhephase) einem 1 mT (Millitesla) starken, zyklisch geschalteten (s.o.) 50 Hz-Magnetfeld ausgesetzt worden waren.

Im *hochfrequenten Bereich* (s.o.) wurde ebenfalls von DNA-Strangbrüchen und einer erhöhten Häufigkeit von Mikrokernen berichtet. Adlkofer und Rüdiger schlossen daraus auf eine „indirekte genotoxische Wirkung“ in bestimmten „ansprechenden Zellen“, aber auf keinerlei Wirkung in den anderen, „nicht ansprechenden“ Zellen.

Kritisch hinterfragt wurden im Diskussionsteil zu diesem Vortrag vor allem me-

thodische Ungereimtheiten. Da Prof. Rüdiger viele Fragen aber unbeantwortet ließ, blieben sie nach der Diskussion offen im Raum stehen:

- Wieviel Zeit ließ man den DNA-Proben bei den Comet-Assays für das Entsperalisieren und wie lange liefen die Elektrophoresen?

- Wie viele Proben wurden getestet, und wie viele Veränderungen an den Chromosomen wurden als statistisch signifikant gewertet?

- War Rüdiger klar, dass die von ihm berichteten 2,2 % bzw. 1,3 % DNA-Strangbrüche bei solchen Untersuchungen im vollkommen normalen Bereich liegen und keinen positiven Befund darstellen?

- Gleiches gilt für die festgestellten 0,3 % „azentrische DNA-Fragmente“, die ebenfalls für den entsprechenden Test einen normalerweise (also auch in den Kontrollproben ohne Feldexposition) vorkommenden Anteil darstellen.

- Waren die Zellkulturen zu Beginn der Feldexposition in ihrem Zellzyklus synchronisiert?

- Welches Mitogen (ein die Zellteilung anregender Stoff) wurde zur Stimulation der weißen Blutzellen benutzt, und wie lange wurden die Zellen vor Beginn der Feldexposition stimuliert?

- Wurden in den Experimenten die notwendigen Positivkontrollen durchgeführt?

- Wurden die allgemein schwer zu fassenden und schwierig zu interpretierenden „Fenstereffekte“ in Betracht gezogen, um die Daten zu DNA-Reparaturmechanismen zu erklären?

- Die berichtete Häufigkeit an „Fehlerlücken“ auf den identisch verdoppelten („replizierten“) DNA-Strängen („incidence of gaps“) lag mit ca. 55% deutlich zu hoch. Womit war diese (nicht normale) Grundbedingung bei den „Comet Assays“ und den Mikrokern-Tests an Fibroblasten (Bindegewebszellen) zu erklären?

- Es gibt normalerweise für jede Zellsorte ein bestimmtes zahlenmäßiges Verhältnis zwischen den Werten, die aus den

„Comet Assays“ mit der DNA gewonnen werden und den Werten, die aus dem Mikrokern-Test an den entsprechenden Zellkernen gewonnen werden. Dieses normale Verhältnis war aus den präsentierten Ergebnissen für die anwesenden Fachleute nicht ersichtlich, und so fragte man sich, ob bei den angewendeten Tests überhaupt Versuchsbedingungen vorgelegen hatten, die dem normalen Standard entsprachen.

- Die Proben mit einer „incidence of gaps“ von 55 % (s.o.) hätten nach Meinung von Vijayalaxmi nicht mit in die Auswertung gelangen dürfen.

Zusammengefasst, drückte das Fachpublikum bei den von Prof. Rüdiger präsentierten Befunden also ernst zu nehmende Zweifel an der methodischen Zuverlässigkeit aus. Für die Experimente mit *hochfrequenten* Feldern konnten neben den Fragen zu den Kontrollwerten auch spezifische Fragen zur Durchführung nicht beantwortet werden, zum Teil deshalb, weil die Ergebnisse hier noch unvollständig oder vorläufig waren.

Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Prof. Tauber, FU Berlin, wurden von Prof. Adlkofer vorgetragen und bestätigten zum Teil Prof. Rüdigers Befunde, dies allerdings unter Verwendung einer anderen Zellart (menschliche *Leukämie*zelllinie HL-60 aus unreifen Stammzellen weißer Blutkörperchen; außerdem wurden untersucht: Granulosazellen aus der Gebärmutter von Ratten und menschliche Fibroblasten, also Bindegewebszellen). Hier wurden die Zellen einem 1800 MHz Hochfrequenzfeld ausgesetzt, entweder ungepulst für 24 Stunden bei SAR-Werten zwischen 0 und 2,0 W/kg oder mit 217 Hz gepulst (ähnlich GSM-Standard) für 2 bis 72 Stunden bei SAR-Werten von 1,0 bis 3,0 W/kg (und zudem 5 Min. an / 10 Min. aus zyklisch geschaltet). Es gab in diesen Versuchen sowohl scheinexponierte Kontrollen als auch Positivkontrollproben. Letztere wurden mit radioaktiver Strahlung und Wasserstoffperoxid behandelt. Wieder wurde

Gesamtübersicht der präsentierten Ergebnisse aus dem REFLEX-Projekt

(Neue Erkenntnisse aus der Präsentation in 2003 sind **fett** hervorgehoben.)

Genotoxische Effekte

ELF-MF (50 Hz, 16 2/3 Hz):

- Erhöhte Häufigkeit von DNA-Strangbrüchen in Melanocyten und Granulosazellen von Ratten sowie in menschlichen Fibroblasten, jedoch nicht in Myelocyten und menschlichen Lymphocyten (50 Hz, Prof. Rüdiger, Wien)
- Erhöhte Häufigkeit von DNA-Strangbrüchen in Granulosazellen von Ratten (16 2/3 Hz, Prof. Kolb, Hannover)
- Erhöhte Häufigkeit von Mikrokernen in menschlichen Fibroblasten, jedoch nicht in menschlichen Lymphocyten (50 Hz, Prof. Rüdiger, Wien)
- Erhöhte Häufigkeit von Chromosomenveränderungen in menschlichen Fibroblasten (50 Hz, Prof. Rüdiger, Wien)

HF-EMF (1800 MHz, 1950 MHz):

- Erhöhte Häufigkeiten von DNA-Strangbrüchen und Mikrokernen in HL-60-Zellen (1800 MHz, Prof. Tauber, Berlin)
- Erhöhte Häufigkeiten von DNA-Einzel- und Doppelstrangbrüchen in menschlichen Fibroblasten und in Granulosazellen von Ratten (1950 MHz, Prof. Rüdiger, Wien)
- Erhöhte Häufigkeit von Chromosomenveränderungen in menschlichen Fibroblasten (1950 MHz, Prof. Rüdiger, Wien)

Veränderungen in der Genexpression

ELF-MF (50 Hz):

- Hochregulierung der Expression von c-jun, egr-1 und p21 Genabschnitten in p53-Defektmutanten embryonaler Stammzellen von Mäusen (Dr. Wobus, Gatersleben)

- Hochregulierung der Expression des bcl-2-Gens in neuronalen Vorläuferstammzellen von Mäusen (Dr. Wobus, Gatersleben)
- Hochregulierung der Expression von Genen, die für einen cardiogenen Transkriptionsfaktor in embryonalen Stammzellen codieren (Prof. Bersani, Bologna)
- Kein Einfluss auf die Expression neuronaler Gene in einer menschlichen Neuroblastoma-Zelllinie (Prof. Clementi, Mailand)

HF-EMF (900 MHz, 1800 MHz):

- Hochregulierung der Expression von p21, c-jun, c-myc und hsp70 Genabschnitten in p53-Defektmutanten embryonaler Stammzellen von Mäusen während der Zelldifferenzierung (1800 MHz, Dr. Wobus, Gatersleben)
- Hochregulierung der Expression des bcl-2-Gens in neuronalen Vorläuferstammzellen von Mäusen (1800 MHz, Dr. Wobus, Gatersleben)
- Hoch- und Herunterregulierung der Expression einer Vielzahl von Genen bzw. Proteinen, gefolgt von einer vorübergehend erhöhten Phosphorylierung vieler Proteine (900 MHz, 1800 MHz, Prof. Leszczynski, Helsinki)
- Erhöhte Expression des hsp27 Gens und erhöhte Phosphorylierung von hsp27 in menschlichen Endothel-Zelllinien (900 MHz, 1800 MHz, Prof. Leszczynski, Helsinki)
- Herunterregulierung der Genexpression des FGF-R1-Rezeptors für den basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor (basic fibroblast growth factor, bFGF) in einer menschlichen Neuroblastoma-Zelllinie und in neuronalen Stammzellen (1800 MHz, Dr. Trillo, Madrid)

Veränderungen in der Zellproliferation (Wachstumsverhalten)

ELF-MF (50 Hz):

- Kein Einfluss auf DNA-Synthese, Zellzyklus und Zellproliferation in menschlichen Lymphocyten (Prof. Bersani, Bologna)
- Erhöhung der Proliferationsrate in einer menschlichen Neuroblastoma-Zelllinie und in Leberkarzinom-Zellen (Dr. Trillo, Madrid)

HF-EMF (900 MHz, 1800 MHz):

- Kein Einfluss auf DNA-Synthese, Zellzyklus und Zellproliferation in menschlichen Lymphocyten (900 MHz, 1800 MHz, Prof. Bersani, Bologna)
- Kein Einfluss auf das Wachstumsverhalten der menschlichen Leukämiezelllinie HL-60 (1800 MHz, Prof. Tauber, Berlin)

Apoptose (programmierter Zelltod)

ELF-MF (50 Hz):

- Kein Einfluss auf die Apoptose in verschiedenen Zelllinien (Dr. Lagroye, Bordeaux)
- Unklar ist, wieso sich die in neuronalen Vorläuferstammzellen von Mäusen nachgewiesene Hochregulierung der Expression des anti-apoptotischen bcl-2-Gens in den Versuchen zur Apoptose nicht auswirkte (Dr. Wobus, Gatersleben)

HF-EMF (900 MHz, 1800 MHz):

- Kein Einfluss auf die Apoptose in verschiedenen Zelllinien (Dr. Lagroye, Bordeaux)
- Unklar ist, wieso sich die in menschlichen Endothel-Zelllinien nachgewiesene erhöhte Expression und Phosphorylierung des hsp27 Gens bzw. Proteins in den Versuchen zur Apoptose nicht auswirkten.

(Prof. Leszczynski, Helsinki)

Nene, die Hawaiiigans (*Branta sandwicensis*), unter Naturschutz stehender Staatsvogel Hawaiis



Silberschwert (*Argyroxiphium sandwicense* ssp. *macrocephalum*)

der „alkalische Comet Assay“ eingesetzt, um Einzelstrangbrüche in der DNA nachzuweisen. Außerdem wurde auch hier die Häufigkeit auftretender Mikrokern mit der Methode der „Cytokinese-Hemmung“ (Cytokinese = Zellplasma-Teilung gegen Ende des Zellteilungsvorgangs) untersucht. An Ergebnissen ließ sich festhalten:

- Bei einem SAR-Wert von 1,0 W/kg waren die Häufigkeiten von Schwesterchromatid-Austauschen und Mikrokernen nicht verschieden von den Häufigkeiten in scheinexponierten Zellen.
- Bei SAR-Werten von 1,3 und 1,6 W/kg (24 Stunden ungepulstes Feld) wurde in HL-60-Zellen eine zweifache Zunahme bei den Schwesterchromatid-Austauschen und eine fast dreifache Zunahme der Mikrokern-Häufigkeit registriert.
- Bei einem noch höheren SAR-Wert von 2,0 W/kg war dieser Effekt noch vorhanden, aber weniger ausgeprägt.
- An den beiden anderen Zelltypen (Granulosazellen, Fibroblasten) wurden mit den selben Methoden keine entsprechenden Effekte festgestellt.
- Unter allen getesteten Bedingungen wurden keine zytotoxischen (für die Zellen schädlichen) Effekte und keine Induktion von Apoptose („programmierter Zelltod“) festgestellt.

Hierzu bemerkt Vijayalaxmi, dass HL-60-Zellen für ihre Instabilität bekannt sind und dass die Mehrzahl dieser Zellen hyperdiploid ist (2 homologe haploide Chromosomensätze + 1 zusätzliches freies Chromosom oder größeres Chromosomenstück, wie z.B. bei Trisomie). Daher würde man eine hohe „spontane“ Mikrokern-Rate in den kultivierten Kontrollzellen (ohne Feldexposition) erwarten. Die Rate von 2-4 pro 1000 Zellen, von der bei den Kontrollzellen berichtet wurde, erscheint zu niedrig.

Die offenbar auf bestimmte Zelltypen und einzelne Signal-„Fenster“ beschränkten Effekte warfen alte Fragen nach ihren möglichen Ursachen auf, die in der EMF-Forschung schon oft im Zusammenhang

mit sogenannten „Fenstereffekten“ (bis heute ohne wirkliche Lösung) diskutiert wurden. Folgende weitere Fragen gaben Anlass zu vielfältigen weiteren Diskussionen, blieben jedoch am Ende wieder unbeantwortet:

- Wieso wirkten sich die gefundenen genetischen Schädigungen offenbar *nicht* in Form von Folgeschäden für die Zellen aus? (Was zu erwarten wäre, aber die Befunde der Arbeitsgruppen zu Apoptose, Zytotoxizität [s.o.], Nekrobiose [d.h. irreversible Zellplasma- und Kernveränderungen vor dem kommenden Zelltod] und Zellwachstum waren negativ.)
 - Oder wurden die Genomschäden etwa über Reparaturmechanismen später vollkommen repariert? (Was bei solch deutlichen Befunden eher unwahrscheinlich wäre.)
 - Wie können überhaupt elektromagnetische Felder solch geringer Intensität so drastische Schäden an der DNA, wie Strangbrüche, verursachen? (Die Frage nach dem möglichen Angriffspunkt der hochfrequenten Felder am DNA-Molekül.)
- Die Diskussion in der REFLEX-Vortragsrunde lieferte auch nicht den geringsten Hinweis zur Beantwortung solcher Fragen.

Ist die erhöhte Expression bestimmter Gene bzw. Proteine gesundheitsrelevant?

Mit dieser Frage versuchte sich das *Publikum* in den Diskussionen nach den Vorträgen von Ferdinando Bersani (Universität Bologna) und Dariusz Leszczynski (STUK Helsinki) zu befassen – viel mehr als die Vortragenden selbst. Zumindest im Falle von Leszczynski, der solche Wirkungen in einer menschlichen Endothelzelllinie (Endothel = Körperhöhlräume, z.B. Adern, auskleidende Zellschichten) unter Einwirkung hochfrequenter Felder beobachtete, standen Phänomene im Vordergrund. Die gesundheitliche Relevanz wurde in ziemlich weitreichenden Hypothesen und dem Aufzeigen theoretischer Möglichkeiten abgehandelt.

Soviel sei klar gesagt: Die Produktion irgendwelcher Zellproteine wird *immer* herauf oder herunter geregelt, wenn sich ein Körper aus seiner wohlverdienten Ruhelage begibt. Die Voraussetzung für die geänderte Produktion ist eine entsprechende Herauf- oder Herunterregulierung der Ableserate bestimmter Gene (bzw. Genabschnitte), die den Bauplan für die Produktion der Proteine liefern. Unter den „herauf geregelten“ Proteinen befinden sich oft solche, die in der Zelle eine bestimmte Schutz- oder Unterstützungsfunktion haben, sogenannte „Stress“- oder (älter bezeichnet) „Hitzeschock-Proteine“ – man braucht dazu z.B. nur in die Sonne gehen oder ins kalte Wasser springen. Für bestimmte Zellen bedeutet so etwas natürlich einen gewissen „Stress“, der aber (offenkundig) noch lange nicht gesundheitsschädlich sein muss.

Genau hieran entzündet sich in letzter Zeit immer wieder die Diskussion, so auch in der REFLEX-Vortragsveranstaltung, wo D. Leszczynski zum wiederholten Mal die von ihm gefundenen „herauf regulierten“ Genabschnitte und Proteine präsentierte – wohlgemerkt, gemessen in Material aus *Zellkulturen* mit Zellen, die nicht normal im Menschen vorkommen. Nicht nur, dass kaum jemand im anwesenden Fachpublikum die recht neuen, elaborierten Untersuchungsmethoden mit letzter Gewissheit zu beurteilen vermochte – echte „Genomics-“ und „Proteomics“-Fachleute sind (noch) selten unter den EMF-Forschern. Vor allem die Verbindung zur gesundheitlichen Relevanz solcher Beobachtungen, die von Leszczynski (reichlich konstruiert) bis hin zu Krebserkrankungen und Blut-Hirn-Schranke-Schäden gezogen wird, nahmen die Anwesenden nicht ohne Widerspruch hin. Es wurde die Frage aufgeworfen, warum dann die *Mehrzahl* aller anerkannten und verlässlich durchgeführten (Langzeit-)Tierstudien *keine* Krebserkrankungen oder Blut-Hirn-Schranke-Schäden nachweist. Zumindest schien die gesamte an der REFLEX-Forschung beteiligte Gruppe diesen

Aspekt keineswegs ausreichend in Betracht gezogen bzw. diskutiert zu haben und antwortete auch nicht adäquat auf entsprechende nachbohrende Fragen.

Zu den Fakten: Leszczynski präsentierte Ergebnisse aus seinem eigenen Labor und solche aus der Arbeitsgruppe von Anna Wobus (IPK Gatersleben). Leszczynski untersuchte eine schnell und eine langsam wachsende Zelllinie, die er als Subklone aus einer menschlichen Endothel-Zelllinie gewonnen hatte, unter der Einwirkung (1 Stunde) von 900 MHz und 1800 MHz GSM-ähnlichen Signalen bei gemittelten SAR-Werten von 2,4 W/kg bzw. 2,0 W/kg. Extrakte von mRNA („Boten-Ribonukleinsäure“, der Bote zwischen der DNA und dem „Ribosom“, dem Protein-Herstellungsort in der Zelle) und bestimmten Proteinen aus den Zellen wurden analysiert, um Informationen über veränderte Gen- und Protein-„Expression“ (Intensitäten der Gen-Ableitung und daraus resultierender Proteinproduktion) zu gewinnen. In dem einen Subklon wurden fast 40 Gene und in dem anderen Subklon knapp 20 Gene in ihrer Expression um mindestens das Dreifache verändert (Erhöhung oder Verringerung). Unter den betroffenen Genen waren solche, die für die Regulation von Krebsentwicklung, Zellvermehrung und Apoptose verantwortlich sind. Zum Teil geschah die veränderte Expression desselben Gens in den beiden Zelllinien jedoch mit entgegengesetzten Vorzeichen. Interessanterweise wurde in einer der Zelllinien die Zunahme der Expression von Genen festgestellt, die an DNA-Reparaturprozessen beteiligt sind. Dies trägt zu der unter Wissenschaftlern bereits bestehenden Kontroverse bei, ob Mobilfunkfelder in der Lage sind, *indirekt* DNA-Schäden zu verursachen. Bei den Proteinen konzentrierte man sich auf ein „Stressprotein“ (HSP27) und stellte auch hier eine (in den beiden Zelllinien unterschiedlich) erhöhte Expression und Phosphorylierung unter Feldeinwirkung fest.

In A. Wobus Arbeitsgruppe wurde mit zwei verschiedenen Zellkulturen „pluripo-

tenter“ Embryonen-Stammzellen der Maus (p53 Wildtyp oder Defektmutation) gearbeitet, die für 6 oder 48 Stunden (5 Min. an / 30 Min. aus -Zyklus) einem 1800 MHz GSM-ähnlichen Signal bei gemittelten SAR-Werten von 1,5 W/kg und 2,0 W/kg ausgesetzt wurden. Hier untersuchte man die Genexpression mit einer anderen Methode als bei Leszczynski. Bei 6 Stunden Exposition, und in den Wildtyp-Stammzellen bei beiden getesteten Expositionszeiten, waren keine Effekte des 1800 MHz-Feldes nachzuweisen. Die Stammzellen *mit Defektmutation* antworteten bei 48 Stunden Expositionszeit mit einer geringen, aber statistisch signifikanten Heraufregulierung der Expression bestimmter Gene, die zum Teil eine Rolle bei der Regulation von Krebsentwicklung und Apoptose spielen. Auch die Expression eines Stressproteins (HSP70) war hierbei betroffen.

Die Resultate zeigen, dass die angewendeten hochfrequenten Felder in ganz bestimmten Zelltypen und bei einer bestimmten genetischen Ausstattung („Genotyp“) die Genexpression beeinflussen könnten, wobei hier nur in solchen Zelltypen Reaktionen gemessen wurden, die *nicht* normal im Körper vorkommen. Ob sich daraus physiologische (die Körperfunktionen betreffende) Reaktionen des Organismus ergeben können, blieb vollkommen ungeklärt.

Sheila Johnston bemerkt hierzu in ihrer Stellungnahme, dass sie die Relevanz solcher gemessenen Effekte in Bezug auf die Gesundheit des Menschen für unbedeutend hält. Weitere Forschung an *normal* im Menschen vorkommenden Zellen wäre nötig gewesen, und sie stellt in diesem Zusammenhang die Frage:

- Warum wurde in dem REFLEX-Projekt nicht die *Genexpression* an all den anderen (oder wenigstens einigen), *normal im Menschen vorkommenden* Zellen erforscht, die den REFLEX-Forscherguppen zur Verfügung standen aber mit anderen Zielen untersucht worden sind (z.B. Zellen des Immunsystems oder des Nervensystems)?

Ferdinando Bersani stellte ebenfalls Untersuchungsergebnisse zur Genexpression in verschiedenen Zelllinien vor, die allerdings sämtlich unter Einsatz von 50 Hz Magnetfeldern gewonnen wurden. Hier konnte nur bei der höchsten Magnetflussdichte (2,3 mT; 5 Min. an / 30 Min. aus – Zyklus), und diesmal nur bei der *kürzeren* Expositionszeit (6 Stunden im Vergleich zu 48 Stunden), in den oben bereits erwähnten p53 Embryonen-Stammzellen der Maus eine statistisch signifikante Hochregulierung der Expression bei drei von fünf untersuchten Genen festgestellt werden. Auch hier gelten die Kommentare, wie oben zu den Ergebnissen von D. Leszczynski und A. Wobus wiedergegeben.

Keinen übergreifenden Einfluss auf Apoptose, Zellwachstum und Ausdifferenzierung festgestellt. Aber warum nicht?

Normalerweise wäre zu erwarten gewesen, dass sich die bis hierhin beschriebenen, im REFLEX-Projekt festgestellten Einflüsse der Felder (die sich ja alle auf molekularer Ebene abspielen) auch auf so wichtige *Zellfunktionen* wie Apoptose, Zellwachstum und Ausdifferenzierung merklich hätten auswirken sollen. Dass dies nach den bis hierhin noch unerwähnten Berichten offenbar nicht der Fall war, hinterließ beim Fachpublikum ein unzusammenhängendes Bild und unterstreicht noch einmal die Frage, wieso aus den vorhandenen Daten ein so klares und weitgehendes Fazit gezogen werden konnte.

Hans-Albert Kolb (Universität Hannover) stellte in seinem Vortrag Ergebnisse



aus seiner eigenen Arbeitsgruppe sowie von A. Wobus (IPK Gatersleben) und M.A. Trillo (INSALUD Madrid) vor. In einer Vielzahl verschiedener Untersuchungen an unterschiedlichen Zelltypen (diesmal u.a. auch Kulturen von normal im Körper vorkommenden Zellen) und mit unterschiedlicher Feldexposition im niederfrequenten wie im hochfrequenten Bereich (weitgehend entsprechend den bis hierhin genannten Feldparametern) wurden im Bereich Zellwachstum und Ausdifferenzierung lediglich zwei positive Befunde zur Differenzierung in einer menschlichen Neuroblastoma-Zelllinie (Zellen, die von Krebsgewebe im Nervensystem abgeleitet sind) registriert:

- In Madrid wurde ein wachstumssteigernder Effekt an Neuroblastoma-Zellen nach 48 Stunden Exposition in einem 50 Hz Magnetfeld bei Flussdichten von 10 μ T und 100 μ T festgestellt. Nach 90 Stunden Exposition bei den gleichen Flussdichten war dieser Effekt jedoch nicht mehr zu beobachten.

- Ebenfalls in Madrid wurde der Einfluss eines Hochfrequenzfeldes (1800 MHz, GSM-Grundsignal [im Unterschied zum Sprachsignal; vergleiche unten], SAR-Wert 2,0 W/kg, 5 Min. an / 10 Min. aus – Zyklus, 21 Stunden Exposition) auf Ausdifferenzierung und Wachstum der gleichen Neuroblastoma-Zellen festgestellt, die hier allerdings in bestimmter Weise genmanipuliert waren. Nur Zellen, die man einen bestimmten inneren Rezeptor ausbilden („exprimieren“) ließ (Fibroblast Growth Factor Receptor 1; FGF-R1), wurden in der Expression dieses Rezeptors unter Feldeinfluss gehemmt. Kulturen gleichen Zelltyps, die aber andere, ähnliche Rezeptoren exprimierten (FGF-R2, FGF-R3) blieben unbeeinflusst.

- Gleiche Ergebnisse mit dem Hochfrequenzfeld wurden auch an neuronalen Stammzellen erzielt. Die Gesamtzahl beider Zelltypen blieb unbeeinflusst von dem Hochfrequenzfeld.

- Vorläufige Ergebnisse deuteten an, dass der beobachtete Effekt in den neuro-

nenal Stammzellen vom Alter der kultivierten Zellen abhängen könnte.

- Die Exposition der gleichen Zelllinien in einem GSM-Sprachsignal rief keinerlei Effekte hervor.

Die Versuche von H.-A. Kolb in Hannover mit 50 Hz-Signalen an kultivierten Granulosazellen von Ratten und menschlichen Fibroblasten erbrachten keine Hinweise auf einen eindeutigen Einfluss der Felder auf den inneren Calciumgehalt der Zellen. Allerdings konnte Kolb mit den niederfrequenten Feldern die weiter oben genannten Befunde zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNA bestätigen. Auch von seiner Seite blieben jedoch die oben erwähnten methodischen Einwände hierzu unbeantwortet bzw. ungeklärt. In der Diskussion wurde er außerdem auf die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus der REFLEX-*in vitro*-Forschung und solchen aus der Mehrzahl von Langzeit-Tierstudien angesprochen. Kolb wandte sich daraufhin grundsätzlich dagegen, solche Ergebnisse miteinander zu vergleichen. Trotz Widerspruch aus der Zuhörerschaft argumentierte D. Leszczynski in eine ähnliche Richtung. Er gab zu verstehen, dass „Tierstudien nach drastischen, sehr starken Effekten suchen“, dass aber „die Hinweise aus den *in vitro*-Untersuchungen eher subtiler Art seien.“

Sheila Johnston meint zu den von Kolb vorgestellten Ergebnissen sinngemäß:

Sollten die hier beschriebenen, vereinzelt und unter sehr speziellen Bedingungen vorkommenden Feldeffekte von anderen Forschern unabhängig bestätigt werden, so würde dies zeigen, dass die Ergebnisse direkt abhängig sind von: „Phänotyp“ der Zelle (genetisch und Umwelt-kontrollierte Eigenschaft zu einem bestimmten Entwicklungszeitpunkt), Signaltyp und Frequenz, Feldintensität sowie Versuchsprotokoll. Kolbs Ergebnis würde einen Hinweis darauf geben, dass eher die Erbsubstanz als die ganze Zelle für mögliche Einwirkungen niederfrequenter Felder in Betracht gezogen werden sollte.

Isabelle Lagroye fasste in ihrem Vortrag die in ihrer eigenen Arbeitsgruppe und in drei weiteren Labors erhobenen Daten zum Prozess der Apoptose („programmierter Zelltod“, welcher der Entwicklung und Ausbreitung von Krebs entgegenwirken kann) in verschiedenen Zelltypen zusammen, die sowohl unter dem Einfluss niedriger als auch hochfrequenter Felder mit verschiedenen Methoden gewonnen wurden (siehe Box „Gesamtübersicht der präsentierten Ergebnisse ...“). Insgesamt betrachtet, gaben die Ergebnisse des REFLEX-Programms keine Hinweise darauf, dass Felder des Mobilfunks in den Prozess der Apoptose in den kultivierten Zellen eingreifen können.

50 Hz-Magnetfelder führten zur Heraufregulierung der Expression eines Gens (*bcl-2*), das in der Hemmung des Apoptoseprozesses eine Rolle spielt. Dieser an neuronalen Vorläuferstammzellen von Mäusen nachgewiesene Effekt (Dr. Wobus, Gatersleben) trat nach einer 48-stündigen Magnetfeld-Exposition bei der höchsten getesteten Flussdichte (2,3 mT; 5 Min. an/30 Min. aus, zyklisch geschaltet) auf und verschwand nach einer darauf folgenden Ruhephase von 18 Stunden wieder. In den gleichen Zellen wurden andere Gene (darunter auch die ebenfalls Apoptose-relevanten Gene für HSP70 und p21) unter den selben Bedingungen nicht beeinflusst.

Unklar bleibt also, wieso sich die bei 50 Hz-Feldern in neuronalen Vorläuferstammzellen von Mäusen nachgewiesene Hochregulierung der Expression des anti-apoptischen *bcl-2*-Gens sowie die in menschlichen Endothel-Zelllinien nachgewiesene erhöhte Expression und Phosphorylierung des *hsp27* Gens bzw. Proteins (Prof. Leszczynski, Helsinki) in sämtlichen Versuchen zur Apoptose nicht auswirkten.

Fazit

Insgesamt kann man festhalten, dass die Ergebnisse aller am REFLEX-Projekt beteiligten Arbeitsgruppen sehr vielfältig und unterschiedlich – zum Teil gegensätzlich – waren und bei weitem kein so ineinander

greifendes, zusammenhängendes Bild lieferten, wie von dem Leiter des Gesamtprojektes, Franz Adlkofer, dargestellt werden wollte. Wirklich überprüfen lassen sich die vorgestellten, nur zum Teil abgeschlossenen Studien erst nach deren Veröffentlichung in Fachzeitschriften. Die seriöse, gründliche Auseinandersetzung mit den Studienergebnissen kann erst dann beginnen.

Dr. rer. nat. Frank Gollnick ist Biologe und war lange Zeit Mitarbeiter im Physiologischen Institut II der Universität Bonn. Er ist nun als wissenschaftlicher Berater für die FGF tätig.

Dipl.-Biol. Lutz Haberland arbeitet als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Biophysik des Instituts für Zellbiologie und Biosystemtechnik an der Universität Rostock.

Dr. Sheila Johnston arbeitet als unabhängige Gutachterin und Beraterin für eine Reihe von Gremien und Organisationen. Sie ist international anerkannt und betreibt einen eigenen Informationsdienst in London.

Dr. med. Jörg Reißweber ist wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentrum für Elektropathologie in der Fakultät für Medizin der Universität Witten/Herdecke.

Dr. Vijayalaxmi ist Assistenzprofessorin am 'University of Texas Health Science Center' in San Antonio, USA. Sie ist international anerkannte Wissenschaftlerin auf dem Gebiet der Erforschung möglicher genotoxischer Wirkungen in Zellen durch Strahlen- und EMF-Einwirkung.

Literatur

- Ivancsits S, Diem E, Pilger A, Rudiger HW, Jahn O (2002) Induction of DNA strand breaks by intermittent exposure to extremely-low-frequency electromagnetic fields in human diploid fibroblasts. *Mutat. Res.* 519: 1-13
- Ivancsits S, Diem E, Jahn O, Rudiger HW (2003) Intermittent extremely low frequency electromagnetic fields cause DNA damage in a dose-dependent way. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 76: 431-436. Epub 2003 Jun 12
- Lepock JR (2003) Cellular effects of hyperthermia: relevance to the minimum dose for thermal damage. *Int. J. Hyperthermia* 19: 252-266
- Leszczynski D, Joenvaara S, Reivinen J, Kuokka R (2002) Non-thermal activation of the *hsp27/p38MAPK* stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation* 70: 120-129
- Sharma HS, Hoopes PJ (2003) Hyperthermia induced pathophysiology of the central nervous system. *Int. J. Hyperthermia* 19: 325-354