

Einfluss von statischen Magnetfeldern auf die Fortpflanzung (Fertilität, Schwangerschaft, Embryonalentwicklung)

Literatur-Übersicht über den derzeitigen wissenschaftlichen Stand

Erstellt im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz

Juli 2008

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Autors wieder und muss nicht mit der Meinung des Auftraggebers (Bundesministeriums für Umwelt-, Naturschutz und Reaktorsicherheit bzw. des BfS) übereinstimmen.

Erstellt von

Prof. Dr. rer. nat. Ruth Grümmer

Institut für Molekularbiologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel.: 0201-723-1636
Fax.:0201-723-5974
Email: ruth.gruemmer@uk-essen.de

Prof. Dr. sc. techn. Mark E. Ladd

Leiter Biomedizinische Bildgebung
Institut für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie und Neuroradiologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen
Tel.: 0201-723-1541
Fax: 0201-723-1595
Email: mark.ladd@uni-duisburg-essen.de

Prof. Dr. rer. nat. Elke Winterhager

Institut für Molekularbiologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel.: 0201-723-4387
Fax.:0201-723-5974
Email: elke.winterhager@uk-essen.de

Inhalt

1.	Vorwort / Foreword.....	4
2.	Einleitung.....	4
3.	Effekte auf die Keimzellentwicklung und Fertilität.....	7
	3.1 Effekte auf die männliche Keimzellentwicklung und Fertilität.....	7
	3.2 Effekte auf die weibliche Keimzellentwicklung und Fertilität.....	8
4.	Effekte auf die Schwangerschaft und Embryonalentwicklung	9
	4.1 Untersuchungen an Säugern.....	9
	4.1.1 statische Magnetfelder.....	9
	4.1.2 MRT	12
	4.2 Untersuchungen an nicht-säugenden Vertebraten.....	14
	4.2.1 statische Magnetfelder.....	14
	4.2.2 MRT	17
5.	Untersuchungen am Menschen.....	18
6.	Zusammenfassung	20
	Summary	21
7.	Schlussfolgerungen.....	22
8.	Literaturverzeichnis.....	23

1. Vorwort

Mit der schnell fortschreitenden technischen Entwicklung werden Menschen in immer stärkerem Maße magnetischen Feldern ausgesetzt. Aufgrund dieser zunehmenden Bedeutung steigt auch die Notwendigkeit der Risikoabschätzung solcher Expositionen. Zu den Risiken statischer Magnetfelder für die verschiedenen Aspekte der Gesundheit des Menschen sind daher in den letzten Jahren eine Reihe von Übersichtsarbeiten erschienen (Feychting 2005, WHO 2006, Health Protection Agency 2008). Die vorliegende Übersicht fokussiert sich speziell auf die bisher durchgeführten wissenschaftlichen Untersuchungen zur Auswirkung statischer Magnetfelder auf die Fertilität und Fortpflanzung.

Foreword

Concomitant with rapid advances in technology, humans are being increasingly exposed to various magnetic fields. Due to the growing prominence of this exposure, it is becoming increasingly necessary to estimate the risks associated with such exposure. The risks for various aspects of human health associated with static magnetic fields have been the subject of a number of recent literature reviews (Feychting 2005, WHO 2006, Health Protection Agency 2008). The present review is focused particularly on the scientific studies which have thus far been performed regarding the effects of static magnetic fields on fertility and reproduction.

2. Einleitung

Mit fortschreitender technischer Entwicklung steigt auch die Häufigkeit und Intensität, mit der Menschen magnetischen Feldern ausgesetzt sind. Dies betrifft unterschiedliche Bereiche wie die Industrie, das Transportwesen, und physikalische Forschungsbereiche. Die Hauptquelle für die Exposition des Menschen mit starken Magnetfeldern ist jedoch die medizinische Diagnose mittels Magnetresonanztomographie. In der klinischen Diagnostik haben nicht-invasive bildgebende Verfahren in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen und werden zunehmend eingesetzt. Vor allem im Bereich der Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich eine rasante Entwicklung im Hinblick auf eine ständige Zunahme der Magnetfeldstärken vollzogen. Die Flussdichte der in der Medizin eingesetzten Systeme stieg stetig von 0,2T über 1,0T und 1,5T, die über die letzten 20 Jahre den Hauptanteil der klinisch eingesetzten Systeme stellten, bis hin zu 3,0T. Letztere wurden erst in den letzten Jahren verstärkt für die klinische Diagnostik eingesetzt. Hochfeld-MRT-Untersuchungen sind seit der Entwicklung von Systemen mit 7 oder mehr Tesla vor etwa 10 Jahren möglich und beziehen

sich auf die ersten mit 7T, 8T und sogar 9,4T-Systemen gesammelten Erfahrungen. Diese Scanner sind gegenwärtig noch der Forschung vorbehalten, sollen auf längere Sicht jedoch auch in der klinischen Routinediagnostik Eingang finden. Hierbei scheinen sich 7T-Magnete, in denen standardmäßige klinische Gradientenspulen verwendet werden können, zum neuen Standard zu entwickeln (Grimm und Schmitt, 2006). Die Erfahrungen mit der 7T-Bildgebung beim Menschen beschränken sich bisher nahezu ausschließlich auf Untersuchungen von Kopf und Extremitäten. Über schwere Nebenwirkungen ist bisher nichts bekannt, es wurden jedoch kaum Untersuchungen hierzu durchgeführt (Grimm und Schmitt 2006, Theysohn et al. 2007). Die schnelle Entwicklung dieser Technologie und ihre weit verbreitete Anwendung in der Medizin und auch in anderen Bereichen macht epidemiologische Studien und Grundlagenforschung notwendig, um das Gesundheitsrisiko abschätzen zu können.

Ein wichtiger und bisher wenig untersuchter Aspekt im Hinblick auf die Exposition mit hoher magnetischer Flussdichte ist ihre Auswirkung auf die Fertilität, den Schwangerschaftsverlauf und die Embryonalentwicklung sowohl bei Patienten als auch beim technischen und medizinischen Personal am MRT. In den letzten Jahren ist die MRT-Bildgebung zunehmend zur pränatalen Diagnose eingesetzt worden (Quinn et al. 1998, Hubbard et al. 1999, Breysen et al. 2003, Sohn et al. 2007), vor allem für die Untersuchung der embryonalen Gehirnentwicklung (Übersichtsartikel: De Wilde et al. 2005). Aber auch für Diagnosen bei schwangeren Frauen im Hinblick auf Tumordiagnostik, Veränderungen im cerebralen Blutfluss, Beurteilung der Plazentafunktion (z.B. bei Präeklampsie) oder Endometriose wird die MRT eingesetzt (Übersichtsartikel: De Wilde et al. 2005).

Nach wie vor besteht eine große Unsicherheit bezüglich der biologischen Auswirkung solch starker statischer Magnetfelder auf die Fertilität und die Embryonalentwicklung. Aufgrund der steigenden in der klinischen Diagnostik eingesetzten Flussdichten besteht daher ein Bedarf, die Effekte dieser starken statischen Magnetfelder auf die Reproduktion zu untersuchen. Die einzelnen Schritte der menschlichen Reproduktion wie Keimzellreifung, Befruchtung, Implantation und Embryonalentwicklung sind sehr stör anfällig. Man geht davon aus, dass ca. 20% der Spontanaborte stattfinden, bevor eine klinische Schwangerschaft manifestiert wurde (Wilcox et al. 1988). So könnten durch magnetische Felder beeinflusste Molekülveränderungen, z.B. im Hinblick auf deren Ausrichtung im magnetischen Feld oder auf Störungen von Ladungs-vermittelten Interaktionen, zu einer Störung der an der fetomaternalen Interaktion bei der Embryoimplantation beteiligten Signalkaskaden führen. Es gibt Hinweise darauf, dass statische Magnetfelder mit sich bewegenden elektrisch geladenen Teilchen wie z.B. Ionen interagieren (Schenck 2005). Zudem könnten das im Körpergewebe enthaltene Eisen und Magnetit durch starke Magnetfelder parallel ausgerichtet und durch Gradientenfelder wieder verlagert werden, wodurch Ionenkanäle in Zellen aktiviert werden

könnten (Kirschvink et al. 1992). So gibt es Hinweise aus Studien an Pilzen, dass Calcium-abhängige Signalwege beeinflusst werden könnten (Albertini et al. 2003). Zudem konnte ein Einfluss auf die Anordnung von Phospholipid-Bilayern, aus denen Zellmembranen bestehen, beobachtet werden (Tiburu et al. 2001). Solche Einflüsse könnten auch die fötale Programmierung beeinflussen und dadurch kritische Schritte während der Organogenese stören.

Es stellt sich somit die Frage, ob einzelne Schritte der Fortpflanzung durch die Exposition mit statischen Magnetfeldern beeinflusst werden können. In diesem komplexen Geschehen muss man unterscheiden zwischen

- Effekte auf die männliche / weibliche Keimzellentwicklung und die Befruchtung
- Effekte auf die Einnistung des Embryos in die Gebärmutter
- Effekte auf die Plazentaentwicklung und den Schwangerschaftsverlauf (Aborte, Frühgeburten)
- Effekte auf die Entwicklung des Fötus (Fehlbildungen)
- Effekte auf die Nachkommen (postpartal, Transgenerationseffekte)

Die bisher veröffentlichten Studien untersuchten überwiegend den Einfluss relativ schwacher Magnetfelder auf den Organismus und fokussierten sich zum größten Teil auf Störungen der Embryonalentwicklung.

Zu beachten ist zudem, dass die Organismen bei der Bildgebung im MRT nicht nur statischen Magnetfeldern, sondern auch Gradientenfeldern - und dem damit verbundenen starken Geräuschpegel - sowie Radiofrequenzen – und der damit verbundenen Wärmeentwicklung – ausgesetzt sind. Man weiß, dass sowohl erhöhte Temperaturen (Edwards et al. 2003) als auch Lärm (Brezinka et al. 1997) einen Einfluss auf den Embryo in-utero haben können.

In der vorliegenden Literaturübersicht wurden die bisherigen Befunde zur Auswirkung von statischen Magnetfeldern sowie von der Exposition im MRT (statisches Feld + Gradientenfelder + Radiofrequenzen) auf die Fortpflanzung zusammengestellt.

3. Effekte auf die Keimzellentwicklung und Fertilität

3.1 Effekte auf die männliche Keimzellentwicklung und Fertilität

Zum Einfluss statischer Magnetfelder auf die männliche Fertilität wurden bisher nur einige wenige Studien mit relativ geringen Flussdichten von 0,3 bis 1,5T durchgeführt. Hierzu wurden männliche Mäuse für unterschiedliche Zeiten in den verschiedenen starken Magnetfeldern exponiert und anschließend die Entwicklung und Morphologie der Spermien untersucht. Nach einer Exposition von Ratten bei 128 mT 1 h/Tag über einen Zeitraum von 30 Tagen zeigten Amara et al. (2006) zwar eine verstärkte DNA-Oxidierung im Hoden, konnten aber keinen Effekt auf Spermienzahl und –motilität beobachten. Im Hinblick auf die Spermatogenese konnten auch Withers et al. (1985) nach einer kontinuierlichen Exposition für 66 Stunden bei 0,3T keinen Effekt feststellen. Ebenso zeigten sich keine Effekte auf die Spermienproduktion, -reifung und –motilität nach Exposition bei 0,7T für 1h/Tag oder 24h/Tag Stunden über einen Zeitraum von 10 bzw. 35 Tagen (Tablado et al. 1996). Diese Arbeitsgruppe zeigte jedoch 2 Jahre später mit demselben experimentellen Design eine Zunahme der morphologischen Fehlbildungen des Spermienkopfes bei einer 35tägigen Exposition für 1 oder 24 Stunden/Tag (Tablado et al. 1998), so dass hier bei gleichen Versuchsbedingungen keine reproduzierbaren Ergebnisse erzielt wurden. Bei diesen Arbeiten ist jedoch zu berücksichtigen, dass jeweils nur eine geringe Zahl von Versuchstieren (sechs Mäuse bei Withers et al. 1985, fünf Mäuse bei Tablado et al. 1996 bzw. zehn Mäuse bei Tablado et al. 1998) pro Versuchsgruppe verwendet wurde.

Morphologische Veränderungen in Form von Kopfabnormalitäten an aus Nebenhoden isolierten Spermien wiesen Narra et al. (1996) 16 und 29 Tage nach einer 30-minütigen Exposition mit 1,5T nach. Gleichzeitig war in diesem Versuchansatz die Zahl der Spermien im Hoden signifikant reduziert. Diese Studie ist statistisch besser abgesichert, da insgesamt etwa 240 Mäuse eingesetzt wurde. Es wurde jedoch leider nicht genau differenziert, wie viele hiervon exponiert wurden und wie viele als Kontrolle dienten.

Eine andere Studie benutzte neben dem statischen Feld zusätzlich Radiofrequenzen. Hier konnte in der Arbeit von Prasad et al. (1990), in der isolierte Frosch-Spermien für 1 Stunde bei 0,15T und 4,5T in Kombination mit Radiofrequenzen exponiert wurden, keine Effekt auf die Entwicklung von mit diesen exponierten Spermien befruchteten Oozyten gezeigt werden.

<u>Tabelle 1: Effekte auf Spermiogenese und männliche Fertilität</u>					
Statisches Feld					
Flussdichte	Expositionsdauer	untersuchte Parameter	Effekte	Spezies	Referenz
128 mT	1h über 30 d	Spermatogenese	verstärkte DNA-Oxidierung im Hoden, kein Effekt auf Spermiogenese	Ratte	Amara et al. 2006
0,3T	66 h	Spermatogenese	keine	Maus	Whiters et al. 1985
0,7T	1 oder 24 h, 10 oder 35 d	Spermatogenese	kein Effekt auf Produktion, Reifung, Motilität	Maus	Tablado et al. 1996
0,7T	1 oder 24 h, über 35d	Spermatogenese	morphologischen Fehlbildungen des Spermienkopfes	Maus	Tablado et al. 1998
1,5T	30 min	Spermatogenese	Reduzierte Spermienzahl, morphologischen Fehlbildungen des Spermienkopfes	Maus	Narra et al. 1996
Statisches Feld + Hochfrequenz					
0,15T 4,5T	1h	Fertilität	keine Effekte auf Embryonalentwicklung	Frosch	Prasad et al. 1990

3.2 Effekte auf die weibliche Keimzellentwicklung und Fertilität

Zum Einfluss statischer Magnetfelder auf die Entwicklung der Eizellen im weiblichen Eierstock sowie daraus resultierende Effekte auf die Befruchtungsfähigkeit dieser Oozyten und deren Entwicklungspotential wurden bisher keine Studien durchgeführt.

4. Effekte auf die Schwangerschaft und Embryonalentwicklung

4.1 Untersuchungen an Säugern

Statische Magnetfelder können in den unterschiedlichen kritischen Phasen der Fortpflanzung einen Einfluss haben. Dies betrifft die Entwicklung von Präimplantationsembryonen, den Implantationsvorgang und Plazentation, sowie auch die Entwicklung der Embryonen nach der Implantation (Fehlbildungen). Verlässliche Parameter für diese Analysen sind vor allem die Geburtenrate, Größe und Gewicht der Neugeborenen und der Plazenten sowie die morphologische Analyse von Plazenta und Embryonen. Zur Untersuchung der präimplantativen Entwicklung werden meist 2-Zell-Stadien entnommen und deren weitere Entwicklung zur Blastozyste in-vitro beobachtet.

4.1.1 statische Magnetfelder

Zur Untersuchung der präimplantativen Entwicklung ist nur eine Studie bekannt. Narra et al. (1996) setzten Embryonen im 2-Zell-Stadium, d.h. am Tag 1 der Schwangerschaft, in vivo einem statischen Magnetfeld von 1,5T für 30 min aus. Die 2-Zell-Stadien wurden den Mäusen danach direkt aus dem Eileiter entnommen und deren Entwicklungspotential in-vitro untersucht. Hierbei zeigte sich im Vergleich zu den Kontrollen eine reduzierte Entwicklung von 2-Zellern zum Blastozystenstadium.

Im Hinblick auf die Embryonalentwicklung zeigten die meisten Studien keine teratogenen Effekte. Eine Exposition bei 0,5-0,7T ab Tag 7 post coitum (dpc) bis zur Geburt hatte keinen Einfluss auf die Wurfgröße und das Gewicht der Embryonen (Tablado et al. 2000). Sikov et al. (1979) setzten schwangere weibliche Mäuse über verschiedene Perioden der Schwangerschaft (vor der Implantation, während der Organogenese, während der Embryonalentwicklung) einem Magnetfeld von 1T aus, konnten aber keinen Effekt auf Wurfgröße, Resorptionen, oder die Entwicklung der Embryonen zeigen. Konermann und Mönig (1986) exponierten schwangere Mäuse ebenfalls bei 1T, jedoch nur an einzelnen Tagen der Schwangerschaft: 7, 10 oder 13 dpc. Sie konnten keine Entwicklungsdefekte im Hinblick auf Gewicht der Embryonen, äußere Fehlbildungen oder Skelettanomalien an Tag 18 post coitum beobachten. Auch zeigten sich keine Auswirkungen der Exposition an Tag 13 pc auf Hirngewicht und Anordnung der kortikalen Neurone 3 Wochen nach der Geburt. Unterstützt werden diese Befunde von Zimmermann und Hentschel (1987), die nach einer kontinuierlichen Exposition bei 3,5T über die gesamte Schwangerschaftsdauer bis 18 dpc keine gesteigerte Anzahl von Fehlbildungen, Entwicklungsverzögerungen oder Resorptionen feststellen konnten.

Auch bei stärkeren Magnetfeldern von 4,7T bzw. 6,3T zeigte die in-utero Exposition keinen Effekt auf die Plazentaentwicklung und Organogenese bei der Maus. Okazaki et al. (2001) benutzten ein statisches Magnetfeld von 4,7T, dem schwangere Mäuse zwei Tage lang von 7,5 – 9,5 dpc ausgesetzt wurden. Bei der Analyse an 18,5 dpc zeigte sich keine gesteigerte Anzahl intrauterin verstorbenen Embryonen oder äußerer Fehlbildungen. An Tag 16,5 pc wurde eine vorübergehende Erhöhung des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) im Brustbein der fötalen Mäuse gezeigt, die an 18,5 dpc aber nicht mehr nachweisbar war. In einer weiteren Studie zeigten sich nach Exposition von schwangeren Mäusen bei 6,3T während der Periode der Organogenese von 7,5 bis 14,5 dpc für 1h/Tag bei der Analyse an 18,5 dpc keine Effekte auf Wurfgröße, Resorptionen, äußere Fehlbildungen oder Skelettanomalien (Murakami et al. 1992). Während in der Studie von Okazaki et al. (2001) nur 12 Mäuse exponiert wurden, setzten Murakami et al. (1992) 48 exponierte Mäuse und 50 Kontrollmäuse ein, so dass die Aussagen dieser Studie als statistisch signifikant angesehen werden können. Obwohl alle Studien ein unterschiedliches experimentelles Design aufweisen und zudem verschiedene Endpunkte als Untersuchungskriterien herangezogen wurden, kann man aussagen, dass die genannten Studien über die Einwirkung statischer Magnetfelder auf postimplantative Embryonen und Foeten nicht zu augenfälligen Entwicklungsstörungen führten.

In diesen Studien wurden allerdings nicht speziell Einflüsse auf die Plazentaentwicklung oder -funktion untersucht. Dass sich jedoch keine Resorptionen oder Gewichtsverminderungen der Föten bzw. der Neugeborenen zeigten, lässt indirekt darauf schließen, dass unter dem Einfluss der Magnetfelder keine wesentlichen Veränderungen in der Plazentaentwicklung auftraten.

Interessanterweise beschreiben einige Studien Fehlbildungen nach Exposition mit geringeren Flussdichten. Bei einer Untersuchung an Ratten zeigten Mevissen et al. (1994), dass eine Exposition bei 30 mT über die gesamte Dauer der Schwangerschaft von 1 – 20 dpc zu einer Reduktion der Wurfgröße führte. Während keine Steigerung der Fehlbildungen oder Skelettanomalien auftrat, zeigten sich bei den in utero exponierten Tieren jedoch eine erhöhte Ossifikation und ein stärkeres postnatales Wachstum im Vergleich zu den Kontrollen. Saito et al. (2006) exponierten Mäuse in utero bei 0,4T für 60 min an einem Tag im Zeitraum von 7,5 – 14,5 dpc. Die Analyse an 18,5 dpc zeigte keinen Effekt auf das Gewicht von Plazenten und Embryonen und auf Wurfgröße und Anzahl der Resorptionsstellen. Es zeigte sich jedoch, unabhängig vom Schwangerschaftstag der Exposition, ein signifikant gehäuftes Auftreten vor allem von Polydaktylie sowie von gekringelten Schwänzen. Da dies selbst nach Exposition an sehr frühen Schwangerschaftsstadien, d.h. vor der Organogenese auftrat, vermuten die Autoren, dass durch das statische Magnetfeld frühe zelluläre Signalkaskaden gestört wurden, die zu den

Fehlbildungen führten. Während in der Studie von Mevissen et al. (1994) 36 Mäuse exponiert wurden, bestand die Größe der Versuchsgruppe bei Saito et al. (2006) jedoch nur aus 10 Mäusen, so dass die beobachteten Effekte mit höheren Fallzahlen noch abgesichert werden müssten.

Tabelle 2: Effekte auf Embryogenese - statisches Feld					
Flussdichte	Expositions-dauer	untersuchte Parameter	Effekte	Spezies	Referenz
1,5T	30 min im 2-Zell-Stadium	Präimplantations-embryonen	reduziertes Überleben von Präimplantations-embryonen	Maus	Narra et al. 1996
30 mT	1 - 20 dpc	Embryonalentwicklung	Reduktion der Wurfgröße, keine Fehlbildungen und Skelettanomalien, erhöhte Ossifikation, stärkeres postnatales Wachstum	Ratte	Mevissen et al. 1994
0,4T	einmalig 60 min, jeweils an einem Tag von 7,5 - 14,5 dpc	Embryonalentwicklung	keinen Effekt auf Gewicht von Plazenten und Embryonen, Wurfgröße, Resorptionen; aber: gehäufte Fehlbildungen (Polydaktylie, gekringelte Schwänze)	Maus	Saito et al. 2006
0,5 - 0,7T	1h oder 24h, 7dpc bis Geburt	Embryonalentwicklung	keine	Maus	Tablado et al. 2000
1T	Unterschiedliche Perioden während Prä-Implantation, Organogenese, Entwicklung des Fetus, oder über die gesamte Schwangerschaft	Embryonalentwicklung	keine	Maus	Sikov et al. 1979
1T	1h an Tag 7, 10, 13 pc	Embryonalentwicklung, postnatale Entwicklung bis Tag 25 post partum	keine	Maus	Koner-mann und Mönig 1986
3,5T	durchgehend von Tag 0,5 - 18,5 pc	Embryonalentwicklung	keine	Maus	Zimmer-mann und Hentsche I 1987
4,7T	7,5 - 9,5 dpc	Embryonalentwicklung	keine	Maus	Okazaki et al. 2001
6,3T	7,5 - 14,5 dpc, 1h/Tag	Embryonalentwicklung	keine	Maus	Murakami et al. 1992

4.1.2 MRT

Eine andere Gruppe von Studien benutzte kein reines statisches Magnetfeld, sondern die gesamte MRT-Bildgebung (statisches Feld, Gradientenfeld, Radiofrequenzen). Einerseits spiegeln diese Studien im Hinblick auf die diagnostische Bildgebung eher die Realität wider, andererseits können die beobachteten Effekte hier jedoch nicht den einzelnen Komponenten zugeordnet werden.

Chew et al. (2001) exponierten superovulierte Mäuse mit unterschiedlichen Sequenzen bei 1,5T. Anschließend wurden die 2-Zell-Stadien entnommen und auf ihre Kapazität, sich zu Blastozysten zu entwickeln, in-vitro untersucht. In dieser Studie konnte kein Effekt auf das Entwicklungspotenzial der Präimplantations-Embryonen detektiert werden.

Untersuchungen zu teratologischen Effekten führten Tyndall und Mitarbeiter durch, indem sie Mäuse an 7 dpc für 36 Minuten bei 1,5T exponierten. Sie beschrieben einen erhöhten Prozentsatz an Nachkommen mit Fehlbildungen des Auges bei C57BL/6J Mäusen, die jedoch eine bereits zuvor vorhandene genetische Prädisposition für diese Defekte hatten. Dieser Effekt trat sowohl bei Exposition der Tiere im Isozentrum als auch am Eingang zur MRT-Röhre auf (Tyndall und Sulik 1991). Darüber hinaus wurde ein erhöhter Prozentsatz an Embryonen mit reduziertem Kopfumfang und reduzierter Scheitel-Steiß-Länge beobachtet (Tyndall 1993).

Eine reduzierte Scheitel-Steiß-Länge wurde auch von Heinrichs et al. (1988) beschrieben, die schwangere Mäuse ab 8,75 dpc für 16h bei 0,35T exponierten. Neben dieser Wachstumsretardierung, die auf einen Plazentadefekt zurückzuführen sein könnte, konnten jedoch keine Embryotoxizität (keine Resorptionen, keine Totgeburten) und keine Fehlbildungen (Skelettdefekte) festgestellt werden. Rofsky et al. (1994) exponierten schwangere Mäuse an 9,5 dpc für 16 Minuten bei 1,5T und analysierten die Föten an 18dpc. Sie konnten keinen Effekt auf die Wurfgröße, Resorptionen, Embryogewicht, Extremitätenausbildung oder Entwicklung von Auge und Ohr feststellen.

Bei höheren Flussdichten (4,7T) beschrieben Carnes und Magin (1996) nach 8-stündiger Exposition an 9 dpc und/oder 12 dpc eine Reduktion des Gewichtes der Embryonen und eine Reduktion der Scheitel-Steiß-Länge bei Analyse an 18 dpc. Zudem war die postpartale Sterberate erhöht, wenn die Tiere an 9 und 12 dpc exponiert worden waren. Zusätzlich wurden die exponierten Embryonen 50 Tage postpartum, d.h. im adulten Stadium untersucht. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der Spermienzahl bei den männlichen Nachkommen, die an 12 dpc in utero exponiert worden waren. In einer weiteren Studie dieser Gruppe zeigte sich bei ähnlichem experimentellem Protokoll kein Effekt auf das embryonale Wachstum, wenn die Tiere nur im MRT exponiert wurden, es konnte jedoch eine Wachstumsretardierung beobachtet werden, wenn die Tiere an 9 dpc zusätzlich Ultraschall ausgesetzt wurden (Magin et al. 2000).

Im Gegensatz hierzu fanden Gu et al. (2001) nach 1-stündiger Exposition an 8 dpc bei 0,5T eine erhöhte Rate an in-utero verstorbenen Embryonen bei ihrer Analyse an 18,5 dpc. Auch hier konnten Fehlbildungen des Schwanzes beobachtet werden, zudem traten einzelne Fälle von Hydrocephalus auf. Ein Effekt auf das Gewicht der Föten wurde nicht beobachtet.

Tabelle 3: Effekte auf Embryogenese - MRT					
Flussdichte	Expositionsdauer	untersuchte Parameter	Effekte	Spezies	Referenz
1,5T	3 – 18 min im 2-Zell-Stadium	Entwicklung der Präimplantations-Embryonen	Keine	Maus	Chew et al. 2001
0,35T	16h ab Tag 8,75 pc	Embryonalentwicklung	reduzierte Scheitel-Steiß-Länge, keine Embryotoxizität, keine Teratogenität	Maus	Heinrichs et al. 1988
0,5T	1h an Tag 8 pc	Embryonalentwicklung	erhöhte Embryosterblichkeit, Fehlbildungen (Hydrocephalus, Schwanzanomalien)	Maus	Gu et al. 2001
1,5T	16 min an Tag 9 pc	Embryonalentwicklung	Keine	Maus	Rofsky et al. 1994
1,5T	36 min an Tag 7 pc	Embryonalentwicklung	Fehlbildungen des Auges	Maus	Tyndall und Sulik 1991
1,5T	36 min an Tag 7 pc	Embryonalentwicklung	reduzierte Kopfumfang und Scheitel-Steiß-Länge	Maus	Tyndall 1993
4,7T	8h an Tag 9 und/oder 12 pc	Embryonalentwicklung, postnatale Entwicklung	reduzierte Scheitel-Steiß-Länge, Reduktion der Spermienzahl in adulten Tieren	Maus	Carnes und Magin 1996
4T	9h an 9 dpc und/oder 12 dpc, +/- Ultraschall	Embryonalentwicklung	Wachstumsretardierung nur in Kombination mit Ultraschall	Maus	Magin et al. 2000

Im Vergleich zu den Versuchen mit rein statischen Magnetfeldern scheinen bei Exposition im MRT, d. h. bei der Kombination von statischen Feldern mit Gradientenfeldern und Radiofrequenzen, mehr Fehlbildungen und vor allem ein reduziertes Wachstum der Embryonen aufzutreten als bei Exposition in statischen Magnetfeldern alleine. Es kann hierbei jedoch leider nicht differenziert werden, ob dies auf einen synergistischen Effekt der Komponenten zurückzuführen ist, oder speziell durch eine der Komponente ausgelöst wird.

4.2 Untersuchungen an nicht-säugenden Vertebraten

Zahlreiche Untersuchungen zur Embryonalentwicklung wurden bei Frosch- und Hühnereiern durchgeführt. Da sich diese Spezies ex-utero entwickeln sind die sich entwickelnden Embryonen sehr viel leichter experimentell zugänglich. Andererseits fehlen für die Fortpflanzung beim Säuger eminent wichtige Schritte wie die Implantation und die Plazentation, deren Beeinflussung durch statische magnetische Felder einen erheblichen Effekt auf die Reproduktion haben könnte. Auch wenn die Ergebnisse aus diesen Studien daher nicht unmittelbar auf die Situation beim Menschen übertragbar sind, können sie dennoch Hinweise auf mögliche Entwicklungsstörungen des frühen Embryos geben und werden daher im Folgenden kurz zusammen gefasst.

4.2.1 statische Magnetfelder

Viele dieser Untersuchungen wurden mit befruchteten Froscheiern durchgeführt. Ueno et al. (1990) exponierten künstlich befruchtete Frosch-Eier bei 6,34T für 7h während der Furchungsteilungen zur Blastula, und beobachteten danach die weitere Entwicklung über einen Zeitraum von 4Tagen. In einem weiteren Ansatz wurden befruchtete Frosch-Eier für 20h bei 40nT (Ueno et al. 1994), 4,5T (Ueno et al. 1990) bzw. 8T (Ueno et al. 1994) exponiert. In keinem der Experimente wurde ein Effekt auf die Entwicklung der befruchteten Eizellen beobachtet. Ebenso führte eine 7-tägige Exposition bei 0,25T nicht zu Veränderungen in der Entwicklung des Krallenfrosches (*Xenopus laevis*) (Mild et al. 1981). Denegre et al. (1998) wiesen einen Effekt der magnetischen Flussdichte auf die Zellteilung nach. Sie exponierten befruchtete Eier des Krallenfrosches während der ersten drei Furchungsstadien bei Flussdichten bis zu 16,7T. Die Furchungsebenen der 2. und 3. Furchung richteten sich im Gegensatz zu den Kontrollen parallel zum Magnetfeld aus. Der Prozentsatz parallel ausgerichteter Furchungsebenen stieg mit der Zunahme der Flussdichte von 2T bis 16,7T. Dies hatte jedoch keinen Effekt auf die weitere Entwicklung, da sich alle befruchteten Eier normal zu Kaulquappen entwickelten. Ähnliche Beobachtungen machten Eguchi et al. (2006) indem sie befruchtete Frosch-Oozyten während der ersten 3 Teilungen in einem statischen Feld von 8T exponierten. Auch hier zeigte sich eine Veränderung der Achse der 3. Furchungsteilung, aber auch hier hatte dies keinen Effekt auf die weitere Entwicklung. Ein Effekt starker Magnetfelder von bis zu 22T auf die Orientierung des Mitose-Apparates und somit auf die Zellteilung wurde auch von Valles et al. (2002) gezeigt. Insgesamt zeigte sich somit in einigen dieser Versuche zwar ein Effekt auf die Furchungsteilungen der Oozyten, der jedoch nicht zu Fehlbildungen bei den Nachkommen führte.

Andere Untersuchungen exponierten befruchtete Hühnereier in statischen Magnetfeldern. Behr et al. (1991) setzten befruchtete Hühnereier vor Beginn der Inkubation und am Tag 5 der Inkubation für bis zu 75 Minuten statischen Magnetfeldern von 1T bzw. 4T aus. Sie konnten jedoch keinen Effekt im Hinblick auf Embryomortalität, Schlüpfrate und Überleben der Küken beobachten.

Die Auswirkung von statischen Magnetfeldern auf die Entwicklung der Kleinhirnrinde der exponierten Hühnerembryonen untersuchten Espinar et al. (1997). Sie zeigten einen Effekt eines schwachen Magnetfeldes von 20 mT auf die Zellmigration und Differenzierung in der Kleinhirnrinde. Eine einmalige Exposition an Tag 6 der Inkubation führte zu Veränderungen in der Morphologie der inneren und äußeren Körnerschicht an Tag 13, die jedoch, wie im gleichen experimentellen Design durch Untersuchungen an Tag 17 der Inkubation gezeigt wurde, reversibel waren und an Tag 17 nicht mehr nachweisbar waren. Mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass eine kontinuierliche Exposition von Anfang der Inkubation bis Tag 13 bzw. Tag 17 zu einer nachhaltigen Zelldegeneration und einer verzögerten neuronalen Differenzierung der Kleinhirnrinde führte. Effekte auf die Epiphysenentwicklung untersuchten Jove et al. (1999). Sie exponierten befruchtete Hühnereier für 5, 10 oder 15 Tage bei 18mT oder 36mT. Nach 10 bzw. 15 Tagen Exposition zeigten die Embryonen eine beschleunigte Entwicklung im Vergleich zu Kontrollen. Die morphometrische Ausmessung der Epiphysen zeigt jedoch kaum Unterschiede, sie waren aber nach 15 Tagen Exposition etwas kleiner. Dieser Effekt trat bei der Exposition mit 36mT noch etwas stärker hervor, so dass eine Korrelation zu Expositionsdauer und Flussdichte vorhanden zu sein scheint.

Ruggiereo et al. (2004) untersuchten die Chorioallantoismembran von befruchteten Hühnereiern nach 3-stündiger Exposition bei 0,2T. Sie konnten keinen Effekt auf die Gefäßbildung feststellen, aber die Induktion der Angiogenese durch Prostaglandin E1 und durch fötales Kälberserum war nach Exposition reduziert.

Tabelle 4: Effekte auf Embryogenese bei nicht-Säugetern - statisches Feld

Flussdichte	Expositionsdauer	untersuchte Parameter	Effekte	Spezies	Referenz
0,25T	7d	Embryonalentwicklung	keine	Frosch	Mild et al. 1981
40nT, 8T	20h	Embryonalentwicklung	keine	Frosch	Ueno et al. 1994
4,5T 6,34 T	20h 7h	Embryonalentwicklung	keine	Frosch	Ueno et al. 1990
1,74T - 16,7T	wenige Stunden	Furchungsteilungen	2. und 3. Furchungsteilung parallel zum Magnetfeld, kein Effekt auf weitere Entwicklung	Frosch	Denegre et al. 1998
8T	wenige Stunden	Furchungsteilungen	Änderung der Achse der 3. Furchungsteilung, kein Effekt auf weitere Entwicklung	Frosch	Eguchi et al. 2006
17T - 22T		Mitoseapparat	Änderung der Orientierung des Mitoseapparates	Frosch	Valles 2002
20mT	24h an Tag 6, 13 Tage 17 Tage	Embryonalentwicklung der Kleinhirnrinde	Morphologische Veränderungen reversibel nach 1d Exposition, nachhaltiger nach 13 bzw. 17d Exposition	Huhn	Espinar et al. 1997
18mT, 36mT	5 Tage 10 Tage 15 Tage	Embryonalentwicklung der Epiphyse	beschleunigte Embryonalentwicklung, retardiertes Epiphysenwachstum in Abhängigkeit von Flussdichte und Expositionsdauer	Huhn	Jove et al. 1999
1T, 4T	18 - 75 min	Embryonalentwicklung	keine	Huhn	Behr et al. 1991
0,2T	3h	Angiogenese in der Chorioallantois-membran	keinen Effekt auf Angiogenese, aber PGE1 und FCS-induzierte Angiogenese reduziert	Huhn	Ruggiero et al. 2004

4.2.2 MRT

Auch bei den Studien an den nicht-Säugetieren Frosch und Huhn wurden Expositionen mit dem gesamt-MRT durchgeführt. Prasad und Mitarbeiter konnten keinen Effekt auf die Entwicklung von befruchteten Froscheiern nach einer 20-minütigen Exposition bei 0,7T (Prasad et al. 1982) oder einer 60-minütigen Exposition bei 4,5T (Prasad et al. 1990) beobachten. Ebenso beobachteten Kay et al. (1988) keinen Effekt auf die Embryogenese beim Frosch nach 1,5T Exposition.

Yip und Mitarbeiter untersuchten den Effekt einer 6-stündigen MRT-Exposition (1,5T) zu Beginn der Inkubation von befruchteten Hühnereiern auf die Embryonalentwicklung einerseits und die embryonale Entwicklung des Zentralnervensystems andererseits. Im Hinblick auf die Embryonalentwicklung führte diese Exposition zu Beginn der Inkubation zu einer erhöhten Mortalitätsrate an Tag 6 der Entwicklung (Yip et al. 1994b). Es konnte jedoch kein Effekt auf das Auswachsen von Nervenzellfortsätzen beobachtet werden (Yip et al. 1994a, 1995).

<u>Tabelle 5: Effekte auf Embryogenese bei nicht-Säugetieren - MRT</u>					
Flussdichte	Expositionsdauer	untersuchte Parameter	Effekte	Spezies	Referenz
0,7T	20 min, befruchtete Eizelle oder während Furchungsteilungen	Embryonalentwicklung	keine	Frosch	Prasad et al. 1982
0,15T, 4,5T	60 min, befruchtete Eizelle	Embryonalentwicklung	keine	Frosch	Prasad et al. 1990
1,5T	3 x 1h an 3 Tagen ab Befruchtung	Embryonalentwicklung	keine	Frosch	Kay et al. 1988
1,5T	6h	Embryonalentwicklung	erhöhte Mortalitätsrate	Huhn	Yip et al. 1994b
1,5T	6h	Gehirnentwicklung	keine	Huhn	Yip et al. 1994a
1,5T	6h	Nervenentwicklung	keine	Huhn	Yip et al. 1995

5. Untersuchungen am Menschen

Untersuchungen des Effektes der MRT-Bildgebung auf die Fortpflanzung beim Menschen wurden bisher nur in geringem Umfang durchgeführt. Untersuchungen über die Auswirkung von statischen Magnetfeldern alleine fehlen bisher.

Baker et al. (1994) führten eine 3-Jahres-Follow-up Studie an 20 Kindern durch, die im Rahmen einer MRT-Diagnostik in-utero einer Exposition bei 0,5T ausgesetzt waren. Sie konnten bei diesen Kindern keinen Einfluss auf das Geburtsgewicht, das Hörvermögen und die weitere Entwicklung innerhalb der ersten 3 Lebensjahre feststellen. Kok et al. (2004) untersuchten 35 Kinder im Alter von 1-3 Jahren und 9 Kinder im Alter von 8-9 Jahren, die im 3. Schwangerschaftstrimester bei 1,5T exponiert worden waren. Es konnten keine Effekte bezüglich der neurologischen Entwicklung im Alter von 3 Monaten oder bezüglich des Seh- und Hörvermögens sowie der generellen Entwicklung in den ersten 3 Lebensjahren und im Alter von 8-9 Jahren im Zusammenhang mit der MRT-Untersuchung beobachtet werden.

Myers et al. (1998) untersuchten in einer prospektiven Studie 74 Frauen nach fünf diagnostischen MRT-Untersuchungen bei 0,5T zwischen der 20. und 40. Schwangerschaftswoche und konnten keine Veränderung des intrauterinen Wachstums der Föten feststellen. Die Neugeborenen hatten zwar ein geringeres Geburtsgewicht als die nicht-exponierten Kontrollen, was jedoch durch eine geringere Schwangerschaftsdauer aufgrund einer wahrscheinlich höheren Anzahl vorzeitiger Geburten erklärt wird. In derselben Klinik untersuchten Clements et al. (2000) 20 Kinder nach vier diagnostischen MRT-Untersuchungen zwischen der 20. und 40. Schwangerschaftswoche vor allem im Hinblick auf ihre neurologische Entwicklung bis zum Alter von 9 Monaten. Eine leichte Reduktion der Größe sowie eine etwas stärker ausgeprägte Grobmotorik wurde bei den exponierten Föten beobachtet, ein signifikanter Einfluss der MRT-Exposition auf die neurologische Entwicklung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

In der Studie von Kanal et al. (1993) wurden schwangere MRT-Mitarbeiterinnen untersucht. In Bezug auf Fertilität, Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht und Geschlecht der Kinder war keine Korrelation zur MRT-Exposition erkennbar. Schwangere Mitarbeiterinnen, die das MRT bedienen, sind normalerweise nur dem statischen Magnetfeld ausgesetzt, das auch außerhalb des Scannen stets eingeschaltet ist. Wenn die beiden anderen Parameter, Gradientenfelder und Radiofrequenzfelder, während der Bildgebung eingeschaltet werden, verlässt das technische und medizinische Personal üblicherweise den Raum. Da der Einsatz der interventionellen MRT, die ein Verbleiben des Personals am Gerät bedingt, jedoch zunimmt, wird auch die zusätzliche Exposition dieses Personenkreises mit Gradientenfelder und Radiofrequenzen zunehmen.

Nur Myers et al. (1998) und Clements et al. (2000) führten prospektive Studien mit entsprechend rekrutierten Kontrollgruppen durch, jedoch lag die Fallzahl mit 74 (Myers et al. 1998) und 20 (Clements et al. 2000) sehr niedrig. Bei den anderen Untersuchungen handelt es sich um rein retrospektive Studien. Baker et al. (1994) untersuchten zudem nur solche Patientinnen, bei denen vorab bereits mittels Ultraschall ein auffälliger Befund im Hinblick auf intrauterine Wachstumsverzögerung oder Fehlbildungen der Föten oder der Plazenta diagnostiziert worden war. Darüber hinaus wurden nur 20 Patientinnen in diese Untersuchung eingeschlossen, und auch in der Arbeit von Kok et al. (2004) waren es nur 35. Diese Zahlen reichen nicht aus, um verlässliche Aussagen zu machen. Lediglich Kanal et al. (1993) schlossen in ihre epidemiologischen Fragebogen-Erhebung 1421 schwangere Personen ein, von denen 280 an einem MRT-Arbeitsplatz beschäftigt waren.

<u>Tabelle 6: Untersuchungen am Menschen</u>					
<u>MRT-Bildgebung</u>					
Flussdichte	Expositions- frequenz	Schwangerschafts- stadium	untersuchte Parameter	Effekte	Referenz
0,5T	1x	2. und 3. Trimenon	Geburtsgewicht, Gehör nach 8 Monaten, Entwicklung innerhalb 3 Jahre	keine	Baker et al. 1994
0,5T	bis zu 5x	2. und 3. Trimenon	Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht	Keine	Myers et al. 1998
k.A. (wahrscheinlich 0,5T)	4x	2. und 3. Trimenon	Schwangerschaftsdauer, Geschlecht der Kinder, neurologische und Entwicklungsparameter im Alter von 9 Monaten	Etwas geringere Größe, besser entwickelte Grobmotorik	Clements et al. 2000
1,5T	1x (1-3 Sequenzen)	3. Trimenon	Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, neurologische Untersuchung im Alter von 3 Monaten, Entwicklung innerhalb der ersten 3 Jahre und nach 8-9 Jahren	Keine	Kok et al. 2004
<u>Mitarbeiterinnen am MRT (keine direkte Exposition)</u>					
0,15 – 4,7T		1.-3. Trimenon	Fehl- und Frühgeburten, Geburtsgewicht, Geschlecht der Kinder	Keine	Kanal et al. 1993

6. Zusammenfassung

Effekte auf die männliche Fertilität wurden bisher nur bei relativ geringen Flussdichten von 0,3–1,5T untersucht. Von fünf Studien wurde in dreien kein Effekt auf die Spermatogenese gefunden. Die anderen zwei Studien zeigten vor allem morphologische Auffälligkeiten des Spermienkopfes. Ob dies eine Konsequenz für die Fertilität dieser Mäuse hat, wurde jedoch nicht untersucht. Die Fertilität exponierter Spermien wurde bei Säugern bisher nicht untersucht. Nur eine Studie untersuchte die Fertilität von bis zu 4,5T exponierten Spermien bei Fröschen. Hier konnte kein Einfluss des Magnetfeldes auf die Entwicklung der mit diesen Spermien befruchteten Oozyten festgestellt werden.

Untersuchungen zum Effekt auf die Keimzellentwicklung (Eizellen) bei weiblichen Tieren fehlen völlig. Hier setzen alle Untersuchungen erst ab der Befruchtung an.

Zwei Studien untersuchten das Entwicklungspotential von befruchteten Eizellen nach in-utero-Exposition bei 1,5T im 2-Zell-Stadium. Während sich nach bis zu 18 Minuten MRT-Bildgebung kein Effekt zeigte, war die Überlebensrate der Präimplantations-Embryonen nach 30 Minuten im statischen Magnetfeld reduziert.

Die weitaus meisten Studien beschäftigen sich mit den Effekten auf die Embryonalentwicklung nach der Implantation bei Flussdichten bis zu 6,3T. Hier zeigte sich in 6 von 8 Studien mit statischen Feldern kein Effekt. In einer Studie wurde eine Reduktion der Wurfgröße beschrieben und ein verstärktes postnatales Wachstum. Letzteres könnte jedoch auch durch die geringere Wurfgröße bedingt sein. Nur in einer Studie wurde ein gehäuftes Auftreten von Fehlbildungen bei einer Flussdichte von 0,4mT beschrieben.

In den Studien mit MRT-Bildgebung zeigten 3 von 8 Arbeiten eine Reduktion im Wachstum von Maus-Embryonen. Fehlbildungen wurden in zwei Studien beschrieben (Fehlbildungen des Auges bzw. des Schwanzes). Somit scheinen bei Exposition im MRT mehr Fehlbildungen und vor allem ein reduziertes Wachstum der Embryonen aufzutreten als bei Exposition in statischen Magnetfeldern alleine.

Bei nicht-säugenden Vertebraten wurde in 9 Studien kein Effekt auf die Embryonalentwicklung festgestellt. Zwei Studien untersuchten die ersten drei Furchungsteilungen der befruchteten Eizelle und konnten Auswirkungen auf die Ausrichtung der Achse bei der 3. Furchungsteilung zeigen, diese schienen jedoch keine Bedeutung für die weitere Entwicklung der Embryonen zu haben.

Im Hinblick auf den Menschen gibt es bisher nur wenige Studien mit geringen Fallzahlen, die mit relativ geringen Magnetfeldern durchgeführt wurden. Hier fehlen bisher systematische Untersuchungen zur Exposition mit starken Magnetfeldern über 1,5T.

Summary

Effects on male fertility have thus far only been studied at relatively low magnetic flux densities of 0.3–1.5T. In 3 of 5 studies no effects on spermatogenesis were found. The other two studies showed primarily morphological abnormalities of the sperm head. Whether these abnormalities had any ramification on the fertility of these mice was not investigated. With respect to the developmental potential of oocytes fertilized with sperm exposed to static magnetic fields, up to now no studies have been performed in mammalia. Only one study has thus far investigated the fertility of exposed frog sperms. No influence of a magnetic field up to 4,5T could be determined on the developmental potential of oocytes fertilized with those exposed sperms.

Examinations of effects on the gametes (ova) of female animals are completely missing. All examinations performed thus far have commenced observations starting with fertilization.

Two studies have examined the developmental potential of fertilized ova after in utero exposition with 1.5T in the 2-cell stage. While up to 18 minutes of MR imaging showed no effect, the survival rate of preimplantation embryos was reduced after 30 minutes of exposure to a static magnetic field.

By far the majority of studies deal with effects on embryonic development after implantation with flux densities up to 6.3T. Six of eight such studies with static magnetic fields showed no effect. One study described a reduction in litter size and faster postnatal growth. The latter, however, might be a consequence of the smaller litter size. In only one study, at a flux density of 0.4mT, could an increased incidence of malformations be found.

In studies with MR imaging, 3 of 6 studies revealed a reduced growth rate of the embryos. Malformations have been described in two studies (malformations of the eye or tail). Thus, more malformations and above all a reduced embryonic growth rate appear to occur after exposure to MR imaging compared to exposure to static magnetic fields alone.

With regard to non-mammal vertebrates, 9 studies could show no effect on embryonic development. Two studies investigated the first three cleavages of fertilized ova and could show effects on the cleavage plane orientation of the third cleavage, but these effects had no apparent impact on the further development of the embryos.

With regard to humans, the very few studies available were carried out with small numbers of subjects and at relatively low magnetic fields. Systematic investigations of exposure with strong magnetic fields above 1.5T are outstanding.

7. Schlussfolgerungen

Die verschiedenen Studien zum Einfluss statischer magnetischer Felder auf die Fortpflanzung zeigen unterschiedliche Resultate. Da sie unterschiedliche experimentelle Protokolle benutzen, sind diese Ergebnisse selbst bei ähnlichen Protokollen schwierig zu vergleichen. Hier sind neue koordinierte Studien unter definierten, vergleichbaren Bedingungen notwendig. Zudem sollten Studien wiederholt durchgeführt werden, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen.

Nicht berücksichtigt wurde in den bisherigen Studien zudem, dass durch die Exposition in einer veränderten Umgebung von der Expositionsbelastung unabhängige Stressfaktoren auf die Tiere einwirken, die zu Magnetfeld-unabhängigen Effekten in allen Bereichen der Reproduktion führen können. Diese Effekte könnten geringere durch die Magnetfelder induzierte Effekte überdecken.

In den meisten bisherigen Studien wurde der Effekt statischer Magnetfeldern auf Fehlbildungen beim Embryo untersucht. Im Hinblick auf Auswirkungen auf die Fertilität gibt es nur wenige Studien, die maximal bei der im Moment in der MRT üblicherweise eingesetzten Flussdichte von 1,5T durchgeführt wurden. Hier fehlen Untersuchungen bei hohen Flussdichten wie 7T, die in Zukunft in der Diagnostik eingesetzt werden sollen.

Wird die MRT-Bildgebung benutzt, ist die Risikoabschätzung für die Reproduktion aufgrund der Kombination verschiedener potentiellen Gefahrenquellen noch komplexer. In diesen Studien besteht eine große Variabilität in der benutzten Flussdichte, Stärke der Gradientenfelder und Radiofrequenzen. Zudem kann eine gleichzeitige oder hintereinander geschaltete Kombination diagnostischer Methoden (MRT + Ultraschall, MRT + Röntgenstrahlen) möglicherweise einen anderen Effekt haben als eine dieser Methode alleine. Dies ist zu beachten, da vor allem im Bereich der interventionellen MRT eine Kombination mit Röntgenaufnahmen angewendet werden kann.

8. Literaturverzeichnis

Albertini MC, Accorsi A, Citterio B, Burattini S, Piacentini MP, Uguccioni F, Piatti E (2003) Morphological and biochemical modifications induced by a static magnetic field on *Fusarium culmorum*. *Biochimie*. 85(10):963-70

Amara S, Abdelmelek H, Garrel C, Guiraud P, Douki T, Ravanat JL, Favier A, Sakly M, Ben Rhouma K. (2006) Effects of subchronic exposure to static magnetic field on testicular function in rats. *Arch Med Res*. 37(8):947-52

Baker PN, Johnson IR, Harvey P, Gowland PA, Mansfield P. (1994) A three year follow-up of children imaged in utero with echo-planar magnetic resonance imaging. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 170, 32–33.

Behr KP, Tiffe HW, Hinz KH, Lüders H, Friedrichs M, Ryll M, Hundeshagen H (1991) The effect of magnetic resonance treatment on chicken embryos. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 98(4): 149-152.

Breysem, L., Bosmans, H., Dymarkowski, S., Van Schoubroeck, D., Witters, I., Deprest, J., Demaerel, P., Vanbeckevoort, D., Vanhole, C., Casaer, P., Smet, M. (2003). The value of fast MR imaging as an adjunct to ultrasound in prenatal diagnosis. *Eur. J. Radiol.* 13, 1538–1548.

Brezinka, C., Lechner, T., Stephen, K. (1997) The fetus and noise. *Gynäk. Geburt. Runds.* 37 (3), 119–129.

Carnes KI, Magin RL (1996) Effects of in utero exposure to 4.7 T MR imaging conditions on fetal growth and testicular development in the mouse. *Magn Reson Imaging*, 14(3): 263-274.

Chew S, Ahmadi A, Goh PS, Foong LC (2001) The effects of 1.5 T magnetic resonance imaging on early murine in-vitro embryo development. *J Magn Reson Imaging*, 13(3): 417-420.

Clements H, Duncan KR, Fielding K, Gowland PA, Johnson IR, Baker PN. (2000) Infants exposed to MRI in utero have a normal paediatric assessment at 9 months of age. *Br J Radiol.* 73(866) 190–194.

De Vita R, Cavallo D, Raganella L, Eleuteri P, Grollino MG, Calugi A. (1995) Effects of 50 Hz magnetic fields on mouse spermatogenesis monitored by flow cytometric analysis. *Bioelectromagnetics*. 16(5):330-4.

De Wilde JP, Rivers AW, Price DL (2005) A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Prog Biophys Mol Biol.* 87(2-3):335-53.

Denegre JM, Valles JM, Lin K, Jordan WB, Mowry KL (1998) Cleavage planes in frog eggs are altered by strong magnetic fields. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95(25): 14729-14732.

Edwards, M.J., Saunders, R.D., Shiota, K. (2003). Effects of heat on embryos and fetuses. *Int. J. Hyperthermia* 19 (3), 295–324.

Eguchi Y, Ueno S, Kaito C, Sekimizu K, Shiokawa K (2006) Cleavage and survival of *Xenopus* embryos exposed to 8 T static magnetic fields in a rotating clinostat. *Bioelectromagnetics*. 27(4):307-13.

Espinar A, Piera V, Carmona A, Guerrero JM (1997) Histological changes during development of the cerebellum in the chick embryo exposed to a static magnetic field. *Bioelectromagnetics*, 18(1): 36-46.

Feychting M (2005) Health effects of static magnetic fields--a review of the epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol*. 87(2-3):241-246.

Grimm J, Schmitt F (2006) MR-Tomographie (MRT) bei 7 Tesla. *Medical Solutions März*, 94-100.

Gu Y, Hasegawa T, Yamamoto Y, Kai M, Kusama T (2001) The combined effects of MRI and X-rays on ICR mouse embryos during organogenesis. *J Radiat Res (Tokyo)*. 42(3):265-72.

Health Protection Agency (2008) Static magnet fields. Report of the independent advisory group on non-ionising radiation. Documents of the Health Protection Agency – Radiation, Chemical and Environmental Hazards, May 2008.

Heinrichs WL, Fong P, Flannery M, Heinrichs SC, Crooks LE, Spindle A, Pedersen RA (1988) Midgestational exposure of pregnant BALB/c mice to magnetic resonance imaging conditions. *Magn Reson Imaging*, 6(3): 305-313.

Hubbard AM, Harty MP, States LJ (1999) A new tool for prenatal diagnosis: ultrafast fetal MRI. *Sem. Perinatol*. 23 (6), 437–447.

Jove M, Torrente M, Gilabert R, Espinar A, Cobos P, Piera V (1999) Effects of static electromagnetic fields on chick embryo pineal gland development. *Cells Tissues Organs* 165(2): 74-80.

Kanal E, Gillen J, Evans J., Savit, DA, Shellock FG (1993) Survey on reproductive health among female MR workers. *Radiology* 187, 395–399.

Kay HH, Herfkens RJ, Kay BK (1988) Effect of magnetic resonance imaging on *Xenopus laevis* embryogenesis. *Magn Reson Imaging*, 6(5): 501-506.

Kheifets L, Sahl JD, Shimkhada R, Repacholi MH (2005) Developing policy in the face of scientific uncertainty: interpreting 0.3 microT or 0.4 microT cutpoints from EMF epidemiologic studies. *Risk Anal.* 25(4):927-35.

Kirschvink JL, Kobayashi-Kirschvink A, Diaz-Ricci JC, Kirschvink SJ (1992) Magnetite in human tissues: a mechanism for the biological effects of weak ELF magnetic fields. *Bioelectromagnetics.* 1992;Suppl 1:101-13.

Kok RD, de Vries MM, Heerschap A, van den Berg PP (2004) Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study. *Magn Reson Imaging*, 22(6):851-4.

Konermann G, Mönig H (1986) Effect of static magnetic fields on the prenatal development of the mouse. *Radiologe*, 26(10): 490-497.

Kowalczyk CI, Robbins L, Thomas JM, Saunders RD (1995) Dominant lethal studies in male mice after exposure to a 50 Hz magnetic field. *Mutat Res.* 328(2):229-37.

Magin RL, Lee JK, Klintsova A, Carnes KI, Dunn F (2000) Biological effects of long-duration, high-field (4 T) MRI on growth and development in the mouse. *J Magn Reson Imaging*, 12(1): 140-149.

Mevissen M, Buntenkotter S, Loscher W (1994) Effects of static and time-varying (50-Hz) magnetic fields on reproduction and fetal development in rats. *Teratology*, 50(3): 229-237.

Mild KH, Sandström M, Lovtrup S (1981) Development of *Xenopus laevis* embryos in a static magnetic field. *Bioelectromagnetics*, 2(2): 199-201.

Murakami J, Torii Y, Masuda K (1992) Fetal development of mice following intrauterine exposure to a static magnetic field of 6.3 T. *Magn Reson Imaging*, 10(3): 433-437.

Myers C, Duncan KR, Gowland PA, Johnson IR, Baker PN (1998) Failure to detect intrauterine growth restriction following in utero exposure to MRI. *Br. J. Radiol.* 71 (845), 549–551.

Narra VR, Howell RW, Goddu SM, Rao DV. (1996) Effects of a 1.5-Tesla static magnetic field on spermatogenesis and embryogenesis in mice. *Invest Radiol.* 31(9):586-90.

Okazaki R, Ootsuyama A, Uchida S, Norimura T (2001) Effects of a 4.7 T static magnetic field on fetal development in ICR mice. *J Radiat Res (Tokyo)*, 42(3): 273-283.

Prasad N, Wright DA, Forster JD (1982) Effect of nuclear magnetic resonance on early stages of amphibian development. *Magn Reson Imaging*, 1(1): 35-38.

Prasad N, Wright DA, Ford JJ, Thornby JI (1990) Safety of 4-T MR imaging: study of effects on developing frog embryos. *Radiology*, 174(1): 251-253.

Quinn TM, Hubbard AM, Adzick NS (1998) Prenatal magnetic resonance imaging enhances fetal diagnosis. *J. Pediatr. Surg.* 33 (4), 553–558.

Rofsky NM, Pizzarello DJ, Weinreb JC, Ambrosino MM, Rosenberg C (1994) Effect on fetal mouse development of exposure to MR imaging and gadopentetate dimeglumine. *J Magn Reson Imaging.* 4(6):805-7

Ruggiero M, Bottaro DP, Liguri G, Gulisano M, Peruzzi B, Pacini S (2004) 0.2 T magnetic field inhibits angiogenesis in chick embryo chorioallantoic membrane. *Bioelectromagnetics.* 25(5):390-6

Saito K, Suzuki H, Suzuki K (2006) Teratogenic effects of static magnetic field on mouse fetuses. *Reprod Toxicol.* 22(1):118-24.

Schenck (2005) Physical interactions of static magnetic fields with living tissues. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 87: 185-204.

Sikov MR, Mahlum DD, Montgomery LD, Decker JR (1979) Development of mice after intrauterine exposure to direct-current magnetic fields. In: *Biological effects of extremely low frequency electromagnetic fields* (eds. Phillips RD, Gillis MF, Kaune WT, Mahlum DD), pp. 462-473. Springfield, VA: U.S. Department of Energy, National Technical Information Service.

Sohn YS, Kim MJ, Kwon JY, Kim YH, Park YW (2007) The usefulness of fetal MRI for prenatal diagnosis. *Yonsei Med J.* 48(4):671-7.

Tablado L, Pérez-Sánchez F, Soler C (1996) Is sperm motility maturation affected by static magnetic fields? *Environ Health Perspect.* 104(11):1212-1216.

Tablado L, Pérez-Sánchez F, Nunez J, Nunez M, Soler C (1998) Effects of exposure to static magnetic fields on the morphology and morphometry of mouse epididymal sperm. *Bioelectromagnetics*, 19(6): 377-383.

Tablado L, Soler C, Núñez M, Núñez J, Pérez-Sánchez F (2000) Development of mouse testis and epididymis following intrauterine exposure to a static magnetic field. *Bioelectromagnetics.* 21(1):19-24.

Theysohn JM, Maderwald S, Kraff O, Moenninghoff C, Ladd ME, Ladd SC (2007) Subjective acceptance of 7 Tesla MRI for human imaging. *MAGMA.* 21(1-2):63-72.

Tiburu EK, Moton DM, Lorigan GA (2001) Development of magnetically aligned phospholipid bilayers in mixtures of palmitoylstearylphosphatidylcholine and dihexanoylphosphatidylcholine by solid-state NMR spectroscopy. *Biochim Biophys Acta.* 1512(2):206-14.

Tyndall DA, Sulik KK (1991) Effects of magnetic resonance imaging on eye development in the C57BL/6J mouse. *Teratology*, 43(3): 263-275.

Tyndall DA (1993) MRI effects on craniofacial size and crownrump length in C57BL/6J mice in 1.5T fields. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 76(5): 655-660.

Ueno S, Iwasaka M, Shiokawa K (1990) Early embryonic development of *Xenopus laevis* under static magnetic fields up to 6.34 T. *J Appl Phys*, 67(9): 5841-5843.

Ueno S, Iwasaka M, Shiokawa K (1994) Early embryonic development of frogs under intense magnetic fields up to 8 T. *J Appl Phys*, 75(10): 7165-7167.

Valles JM, Wasserman SR, Schweidenback C, Edwardson J, Denegre JM, Mowry KL (2002) Processes that occur before second cleavage determine third cleavage orientation in *Xenopus*. *Exp Cell Res*, 274(1): 112-118.

WHO (2006): Static fields. Environmental health criteria 232. WHO Press.

Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC (1988) Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 319(4):189-94.

Withers HR, Mason KA, Davis CA (1985) MR effect on murine spermatogenesis. *Radiology*. 156(3):741-2

Yip YP, Capriotti C, Norbash SG, Talagala SL, Yip JW (1994a) Effects of MR exposure on cell proliferation and migration of chick motoneurons. *J Magn Reson Imaging*, 4(6): 799-804.

Yip YP, Capriotti C, Norbash SG, Talagala SL, Yip JW (1994b) Effects of MR exposure at 1.5 T on early embryonic development of the chick. *J Magn Reson Imaging*, 4(5): 742-748.

Yip YP, Capriotti C, Yip JW (1995) Effects of MR exposure on axonal outgrowth in the sympathetic nervous system of the chick. *J Magn Reson Imaging*, 5(4): 457-462.

Zimmermann B, Hentschel D (1987) Effect of a static magnetic field (3.5 T) on the reproductive behavior of mice, on the embryo and fetal development and on selected hematologic parameters. *Digitale Bilddiagn*. 7(4): 155-161.