

Auswirkung von niederfrequenten elektromagnetischen Feldern auf die Entstehung und den Verlauf der Alzheimer Erkrankung und der Amyotrophen Lateralsklerose

**Literatur-Übersicht
über den derzeitigen wissenschaftlichen Stand**

A. M. Clement und C. Behl

Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie

Universitätsmedizin

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

55128 Mainz

Erstellt im Auftrag des Bundesamt für Strahlenschutz

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

Autoren

Dr. rer. nat. Albrecht M. Clement

Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie

Universitätsmedizin

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Duesbergweg 6

55128 Mainz

Tel: 06131-3925793

Fax: 06131-3925792

clement@uni-mainz.de

Prof. Dr. rer. nat. Christian Behl

Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie

Universitätsmedizin

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Duesbergweg 6

55128 Mainz

Tel: 06131-3925890

Fax: 06131-3925792

cbehl@uni-mainz.de

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort / Foreword

2. Einleitung

3. Niederfrequente elektromagnetische Felder und die Alzheimer Demenz

3.1. Epidemiologische Studien

3.2. Experimentelle Studien

4. Effekte auf die Amyotrophe Lateralsklerose

4.1. Epidemiologische Studien

4.2. Experimentelle Studien

5. Effekte auf die zelluläre Physiologie *in vivo* und *in vitro*

5.1. Oxidative Abwehr

5.2. Stressantwort und Chaperone

6. Schlußfolgerungen

7. Zusammenfassung / Summary

8. Literatur

9. Abkürzungen

1. Vorwort

Die schnell zunehmende Verbreitung von Quellen niederfrequenter elektromagnetischer Felder (EMF) im alltäglichen Leben erfordert eine Risikoabschätzung solcher Expositionen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht in ihren „Environmental Health Criteria 238“ von einer möglichen, aber nicht belegten Gesundheitsgefährdung bei einer lang andauernden Exposition durch diese Felder aus (WHO, 2007). Durch die gesteigerte Lebenserwartung besteht die Gefahr, dass selbst geringe zelluläre Veränderungen, die durch die Exposition mit niederfrequenten EMF ausgelöst werden, die Häufigkeit altersassoziierter Erkrankungen beeinflusst. In der nachfolgenden Übersicht werden die bisherigen Untersuchungen zur Auswirkung niederfrequenter EMF auf das Auftreten und den Verlauf von neurodegenerative Erkrankungen wie der Alzheimer Krankheit und der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zusammengefasst.

Foreword

Due to the rapidly progressing distribution of sources of low-frequency electromagnetic fields (EMF) in our every day live it is necessary to estimate the risk associated with this exposure. The WHO proposed a possible, but not yet proven, health risk upon long term exposure with these fields (WHO, 2007). As the life expectancy increases, it is reasonable to assume that even small changes in the cellular physiology caused by the exposure with low-frequency EMF might influence the rate of age associated diseases. The following review summarizes the current studies on the impact of low-frequency EMF on the appearance and progression of neurodegenerative diseases like Alzheimer's disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS).

2. Einleitung

Mit der zunehmenden und fortschreitenden technischen Entwicklung sind Menschen sowohl im Arbeitsumfeld als auch im häuslichen Bereich sowie der medizinischen Diagnostik vermehrt EMF unterschiedlicher Art und Stärke ausgesetzt. Epidemiologische Studien sowie gezielte Untersuchungen an Tieren oder in zellulären Modellen führten bisher zu keiner eindeutigen Klärung der Frage, ob die Exposition mit EMF gesundheitliche Schäden auslösen kann. Insbesondere bei der Exposition mit niederfrequenten EMF, wie sie in der Nähe von Stromleitungen entstehen, ist unbekannt, ob eine lang andauernde Exposition Krankheiten auslösen oder deren Verlauf beeinflussen kann. Aus diesem Grund spricht die WHO zwar von

einer *möglichen Gefährdung*, hält aber Vorgaben, die unter Umständen mit finanziellem Aufwand eine Verringerung der Exposition bewirken, beim derzeitigen Forschungsstand für nicht notwendig (WHO, 2007).

Viele Erkrankungen treten beim erwachsenen Menschen sporadisch auf. „Sporadisch“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass es keine familiäre Häufung der Krankheit gibt und/oder keine genetische Ursache identifiziert werden konnte. Insbesondere bei den alterassozierten neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer Krankheit und der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) haben nur weniger als 10% der Fälle eindeutig familiäre Ursachen. Als Risikofaktoren, die den Ausbruch der Krankheiten begünstigen, gelten das Alter und Mutationen in bestimmten Genen, die durch genetische Analysen identifiziert werden konnten (Migliore and Coppede, 2008). Nach heutiger Meinung scheinen aber insbesondere Umweltfaktoren wie die Arbeitsumgebung oder der Lebensstil die Krankheit auszulösen oder zumindest deren Verlauf zu begünstigen. Die Identifizierung dieser Faktoren könnte möglicherweise die Anzahl der Patienten und deren persönliches Leid signifikant verringern. Daneben hätte eine Verhinderung dieser Krankheiten eine besondere sozio-ökonomische Bedeutung, da mit der steigender Lebenserwartung ein rasanter Anstieg der Alzheimer Fälle, einhergehend u.a. mit einer hohen Belastung für das Gesundheitssystem, erwartet wird.

Ausgangspunkt für eine mögliche Beteiligung von niederfrequenten EMF bei neurodegenerativen Erkrankungen sind epidemiologische Studien. Eine Reihe dieser Untersuchungen, die im weiteren Verlauf dieser Übersicht diskutiert werden, legen nahe, dass eine lang andauernde Exposition mit schwachen, niederfrequenten EMF (50 Hz; > 1 mT) das Risiko erhöht, an der Alzheimer Krankheit oder ALS zu erkranken. Interessanterweise trifft dies nicht für andere neurodegenerative Erkrankungen wie die Parkinson Krankheit zu (siehe Referenzen in Abschnitten 3 und 4) Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass epidemiologische Studien in diesem Kontext eine besondere Herausforderung darstellen (Roosli, 2008; Kheifets et al., 2009). Prinzipiell werden Fall-Kontroll-Studien an Kliniken und Populationsstudien unterschieden, die eine größere Heterogenität aufweisen. Häufig werden diese Studien retrospektiv angefertigt. Dabei werden Daten zur Diagnose als auch zur Exposition durch Befragungen von Menschen aus der nächsten Umgebung des Patienten in der Regel nach dessen Tod erhoben. Bei Populationsstudien dienen oft Sterberegister als Datengrundlage zur Bestimmung der beruflichen Tätigkeit und der Todesursache, wobei die

Alzheimer Krankheit wie auch die ALS in der Regel unterrepräsentiert sind. Sowohl bei ALS als auch bei Alzheimer Patienten ist zudem die Erstellung einer Diagnose aufwendig und möglicherweise nicht immer sorgfältig durchgeführt worden. Trotz oder gerade wegen dieser Einschränkungen ist es erforderlich, dass Untersuchungen an Modellen der Krankheit unter definierten Bedingungen durchgeführt werden.

Obwohl bis heute nur sehr wenige Studien publiziert sind, die eine direkte Auswirkung von niederfrequenten EMF auf zelluläre oder *in vivo*-Modelle neurodegenerativer Erkrankungen untersuchen, liegen mehrere Veröffentlichungen vor, die einen Einfluss auf normale physiologische Prozesse analysieren. In dieser Literaturübersicht werden die Untersuchungen zusammengefasst, die möglicherweise bei der Entstehung und dem Fortschreiten der Krankheiten beteiligt sind und primär in neuronalen Geweben oder Zellen beobachtet wurden. Sowohl für die ALS wie auch für die Alzheimer Krankheit wird diskutiert, ob die Erhöhung des oxidativen Stresses einen grundlegenden Krankheitsmechanismus darstellt (Beckman et al., 1993; Behl, 1997; Witan et al., 2008). Daneben sind beide Krankheiten durch das Auftreten pathologischer Proteinaggregate in den betroffenen Bereichen des zentralen Nervensystems gekennzeichnet (Strong et al., 2005; Haass and Selkoe, 2007; Selkoe, 2008). Ob diese lichtmikroskopisch sichtbaren Aggregate tatsächlich eine Ursache der Nervendegeneration darstellen, ist sehr umstritten. Vielmehr wird heute davon ausgegangen, dass Vorläufer dieser Aggregate eine toxische Wirkung haben und die Funktion von Chaperonen (Proteinfaltung) oder den Proteinabbau blockieren.

Ziel der vorliegenden Literaturübersicht ist es, die Forschungsergebnisse zusammenzufassen, die direkte Auswirkungen von niederfrequenten EMF auf neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer Krankheit und die ALS beschreiben. Dies sind zur Zeit vornehmlich epidemiologische Studien. Ferner wird zusammengefasst, welche Effekte niederfrequente EMF auf die Bereiche der zellulären Physiologie haben, die vermutlich eine Rolle bei der Entstehung und/oder den Verlauf dieser Krankheiten spielen. Dabei soll insbesondere auf mögliche Veränderungen auf die oxidative Abwehr und die Stressantwort eingegangen werden.

3. Niederfrequente elektromagnetische Felder und die Alzheimer Demenz

3.1. Epidemiologische Studien

Seit nunmehr fast 15 Jahren wird diskutiert, ob die lang andauernde, berufsbedingte Exposition mit niederfrequenten EMF die Alzheimer Krankheit auslösen kann. Trotz der oben genannten besonderen Voraussetzungen und der daraus resultierenden Heterogenität der Studien (siehe Tabelle 1), zeigt eine Meta-Analyse von neun Fall-Kontroll-Studien ein relatives Risiko von 2,03 (95% CI 1,38-3,00) und von fünf Kohortenstudien ein relatives Risiko von 1,62 (95%CI 1,16-2,27) (Garcia et al., 2008). Diese Meta-Analyse wird durch drei neue Studien bestätigt (Park et al., 2005; Deng et al., 2006; Roosli et al., 2007). Trotz dieser scheinbar klaren Ergebnisse ist zu bedenken, dass in einem Großteil der von Garcia zusammengefassten Studien die Krankheitsanalyse auf der Angabe auf Todesscheinen und nicht auf nachvollziehbaren klinischen Untersuchungen beruht und die Exposition durch Interviews an Stelle von detaillierten Arbeitsprotokollen berechnet wird. In der Tat zeigt eine, nach diesen Gesichtspunkten sehr detaillierte Studie mit dänischen Arbeitern in Versorgungsbetrieben keine Assoziation zwischen der Exposition mit niederfrequenten EMF und der Alzheimer Krankheit (Johansen, 2000). Bestätigt wird dies durch eine neue Studie, in der eine Kohorte von 83,997 Arbeitern britischer Energieversorgungsunternehmen in einem Zeitraum von 1973 bis 2004 untersucht wurde (Sorahan and Kheifets, 2007). Die Autoren konnten keine Assoziation zwischen der kumulativen lebenslangen Exposition von EMF und dem Auftreten der Alzheimer Demenz feststellen (Rel. Risiko 1,07 [95%CI 0,83-1,37] je 10 Jahre Exposition). Trotz der gut dokumentierten Exposition der Arbeiter, basiert die Todesursache auf Angaben im Sterberegister. Außerdem wurden nur 30 Alzheimer Fälle dokumentiert (Sorahan and Kheifets, 2007). In einer neueren Fall-Kontroll-Studie werden diese Daten bestätigt (Seidler et al., 2007). Hier weisen die Autoren insbesondere auf die Auswahl der Kontrollpersonen hin, da Arbeiter häufiger an der Alzheimer Erkrankung leiden als Angestellte.

Huss und Kollegen veröffentlichen erstmalig in einer großen Kohortenstudie einen Zusammenhang zwischen neurodegenerativen Erkrankungen und niederfrequenten EMF unabhängig von der arbeitsbedingten Exposition (Huss et al., 2009). Sie untersuchten dabei, ob das Auftreten der Alzheimer Erkrankung in Zusammenhang mit der Lage des Wohnraums in der Nähe von Hochspannungsleitungen steht. Die Untersuchung basiert auf der landesweiten Bürgerbefragung von 2000 in der Schweiz und dem Todesregister zwischen 2000 und 2005. Zusätzliche Informationen waren durch die Bürgerbefragungen von 1985, 1990 und 1995 verfügbar, so dass sowohl eine Abhängigkeit der Krankheitsfälle von der

Wohnentfernung zu Überlandleitungen als auch von der Wohndauer berechnet werden konnte. In beiden Fällen ist eine klare Dosis-Wirkung Beziehung sichtbar (Rel. Risiko 1,51 [95%CI 0,91-2,51] nach 5 Jahren; 1,78 [95%CI 1,07-2,96] nach 10 Jahren; 2,0 [95%CI 1,21-3,33] nach 15 Jahren; jeweils unter 50m Entfernung). Eine starke Assoziation war nur bis 50m Entfernung zu den Leitungen feststellbar (Huss et al., 2009).

3.2. Experimentelle Studien

Im Gegensatz zur großen Anzahl epidemiologischer Studien, sind nur wenige Untersuchungen veröffentlicht, die unter experimentellen Bedingungen einen Zusammenhang zwischen der Alzheimer Krankheit und niederfrequenten EMF beleuchten. Seit der Identifizierung der Bestandteile der senilen Plaques im Gehirn, wird davon ausgegangen, dass die Herstellung von toxischen Fragmenten des *amyloid precursor protein* (APP), die A β genannt werden, maßgeblich am Krankheitsverlauf beteiligt sind (Selkoe, 2008). Schon 1996 entwickeln Sobel und Davanipour eine Hypothese, in der sie den Anstieg der A β -Menge im Gehirn postulieren (Sobel and Davanipour, 1996). Danach soll durch einen von EMF ausgelösten verstärkten Einstrom von Ca²⁺-Ionen in periphere Zellen die A β -Produktion gesteigert werden. Peripheres A β könnte dann unter der möglichen Mitwirkung des Apolipoproteins ApoE die Blut-Hirn-Schranke passieren, sich im Gehirn anreichern und dort Neuronen schädigen. Eine positive Korrelation zwischen erhöhten A β -Spiegel im Blut und der Exposition mit niederfrequenten EMF konnte in einer kleinen Kohortenstudie nachgewiesen werden, wobei allerdings die Dosisabhängigkeit nicht statistisch signifikant war (Noonan et al., 2002b).

In zwei Studien wurde untersucht, ob die Expression von APP (Rao et al., 2002) und die Herstellung von A β (Del Giudice et al., 2007) in Neuroblastom- und Neurogliomzelllinien durch niederfrequente EMF beeinflusst werden. Rao und Kollegen fanden bei einer Exposition über vier Stunden (50 μ T, 100 μ T, 200 μ T) von unterschiedlich differenzierten IMR-32 Zellen keine Änderung der Transkripte für APP (Rao et al., 2002). Dagegen wird eine größere Menge der amyloidogene Form von A β , A β 1-42, in das Medium von H4-Neurogliomzellen, die stabil mutante Formen von APP exprimieren, freigesetzt, wenn diese Zellen 18 Stunden einem EMF von 50Hz und 3,1mT ausgesetzt sind (Del Giudice et al., 2007). In dieser Studie wurden allerdings keine weiteren Kontrollen durchgeführt, ob beispielsweise durch die Exposition die Expressionspiegel von APP oder die Aktivität der A β -generierenden Enzyme verändert ist. Ein Einfluss auf die Aktivität von Membranproteinen wie die Acetylcholinesterase oder die Phosphoglyceratkinase wurden bereits gezeigt (Morelli et al., 2005).

Tabelle 1: Eigenschaften und Ergebnisse von epidemiologischen Studien, die den Einfluß von niederfrequenten EMF auf die Entstehung der Alzheimer Krankheit (AD) untersuchen. Im Fettdruck sind die Publikationen gekennzeichnet, die keine Assoziation zwischen der Alzheimer Demenz und EMF sehen.

Referenz	Studiengruppe	Feldbestimmung	Studiendesign	Rel Risiko / Anzahl der zugrunde liegenden Fälle (95% CI*)
Huss et al., 2009	4,7 Mio Bewohner der Schweiz (9.758 AD-Fälle), Nähe zu Hochspannungsleitungen, Todesursachen zwischen 2000-2005	Abstand zu Leitungen	Longitudinale Kohortenstudie; Entfernung und Zeit an einem Wohnort; Aus-bildung und Beruf; sozialer Status; Entfernung zu Hauptstraßen	Bis 2,00 / 15 (1,21-3,33) unter 50m Entfernung, mind. 15 Jahre
Seidler et al., 2007	108 AD-Patienten	Arbeitszeiten bei Expositionen von 0µT bis 100µT; Umrechnung auf µT*Jahre; kumulative und maximale Exposition	Fall-Kontroll-Studie; 122 zufällige Kontrollen und 107 aus den Praxen; Alter, Region, Geschlecht, Raucher	keine Assoziation bei kumulativ. oder max. Exposition
Davanipour et al., 2007	1763 AD-Patienten und 543 Kontrollpersonen	Arbeitsplatz-Expositionen Matrix bis über 1µT	Fall-Kontroll-Studie; Kontrollen haben kein AD, aber andere Formen von Demenz, Geschlechter getrennt	2,8 / 80 (0,8-9,3) (gemischt bei hoher Exposition)
Sorahan and Kheifets, 2007	83.997 Arbeiter des Central Electricity Generating Board in England und Wales von 1973 bis 1982 und Todesfälle bis 2004, 51 Patinten mit AD	Exposition nach Arbeitstitel und Ort; Umrechnung auf Risiko per 10µT*Jahr	Kohortenstudie; Alter, Geschlecht, Kalender, sozio-ökonomischer Status	1,07 / 63 (0,83-1,37)
Roosli et al., 2007	20.141 Eisenbahnangestellte in der Schweiz von 1972 bis 2002; 25 AD Patienten	Individuelle Feldbestimmung von 1µT bis 21µT	Kohortenstudie; Arbeitsbereiche; Stationswärter mit Risiko „1“	3,15 / 14 (0,90-11,04) für Zugführer
Park et al., 2005	Analyse von 2.614.346 Todesscheinen in 22 Staaten der USA von 1992 bis 1998, 47.783 Personen mit AD	Arbeitsplatz-Expositions-Matrix basiert auf personenbezogener Messung und Stichproben	Kohortenstudie; Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status; Lösungsmittel, Benzene, oxidativer Stress und EMF	1,12/45.379 (1,05-1,20) Allgemein

Qiu et al., 2004	931 Menschen in Stokholm (75 Jahre und älter) von 1987 – 1996, davon 202 mit AD	Interviews mit Arbeitsplatz-Expositions-Matrix und Messung an historischen Geräten; mehr als 0,2µT	Longitudinale Kohortenstudie; Geschlecht; Erziehung; Arbeitsplatz	Bis 2,3 / 20 (1,0–5,1 (Männer); Kein Risiko bei Frauen)
Feychting et al., 2003	4.812.646 arbeitende Schweden in 1970 oder 1980 und nachfolgende neurodegenerative Todesursachen von 1981 bis 1995; 2000 AD Patienten	Arbeitsplatz-Expositions-Matrix in 5 Stufen von unter 0,1µT, 0,19µT, 0,29µT, über 0,3µT und über 0,5µT	Longitudinale Kohortenstudie; Alter; sozioökonomischer Status; geringste Exposition als Risiko „1“	Bis 2,3 / 35 (1,6-3,3) bei höchster Exposition
Hakansson et al., 2003	537.692 Männer und 180.529 Frauen in Schweden, Arbeiter in Industriebereichen, in denen geschweift wird, von 1985-1994; Todesregister 1985 – 1996; gesamt 40 AD-Patienten	Arbeitsplatz-Expositions-Matrix in 4 Stufen von unter 0,16µT bis über 0,53µT	Kohortenstudie, Alter, Geschlecht	Bis 4,04 / 8 (1,40-11,66) bei höchster Exposition
Noonan et al., 2002a	Analyse von Todesscheinen mit AD als Todesursache in Colorado von 1987-1996 (1556 Männer mit AD und 1556 Kontrollen)	1) Arbeitsstelle; 2) Beruf und Industrie-cods 3) Arbeitsplatz- und Expositions-Matrix (unter 0,1µT - über 0,3µT)	Fall-Kontroll-Studie; Kontrollen ohne Exposition nach Alter, Herkunft, Beruf	Bis 1,21 / 62 (0,83-1,76) nur nach Methode 2, sonst keine Assoziation
Johansen, 2000	24.850 Männer in dänischen Versorgungsbetrieben (1900 bis 1993), 30 Patienten mit Presenilität incl. AD	Arbeitsplatz- und Expositions-Matrix in 4 Stufen (unter 0,09µT bis über 1µT)	Kohortenstudie; Todesregister in Dänemark und Personen mit geringer Exposition (<0,09µT)	0,92 / 30 (0,25-3,42) Presenilität incl. AD bei Männern
Feychting et al., 1998	55 Alzheimer Fälle und 238 Kontrollen	Beruf und Arbeitsplatz-Expositions-Matrix; höchste Exposition (>0,2µT)	Fall-Kontroll-Studie; Alter	Bis 2,7 (0,9-7,8)
Savitz et al., 1998a	256 männliche AD-Patienten und 768 Kontrollen	Arbeitsplatz	Fall-Kontroll-Studie; Kontrollen, die nicht an Leukämie, Brust- oder Gehirntumoren gestorben sind; Alter Geschlecht	1,2 (1,0-1,4)

Savitz et al., 1998b	139.905 Männer, die in US Energieversorgungsunternehmen (1950-1986) für mind. 6 Monate arbeiteten, 56 mit AD	Messungen bei 2.842 zufälligen Personen als Basis; danach Einteilung in 5 Klassen bis 15µT*Jahr	Kohortenstudie; allgemeines Sterberegister nach Alter, Kalenderjahr, Rasse, sozialer Status, Arbeitsstatus, Exposition zu Lösungsmitteln	1 / 22 bei unter 5 Jahren; 1,3 / 18 (0,6-2,7) unter 20 J.; 1,4 / 16 (0,7-3,1) über 20 J.
Schulte et al., 1996	63.825 Totenscheine mit AD als Ursache von 1982-1992 in 27 US Amerikanischen Staaten	Arbeitsstelle ohne Berücksichtigung der Exposition	Kohortenstudie; Todesursachen in Abhängigkeit des Berufs	erhöht
Sobel et al., 1996	326 AD Patienten älter als 65 aus zwei Zentren in Kalifornien und 152 Kontrollen mit kognitiven Einschränkungen oder Demenz außer AD	Arbeitsstelle; Einteilung in 3 Gruppen von unter 0,2µT bis über 10µT	Fall-Kontroll-Studie; Alter, Bildung, Geschlecht	3,93 / 39 (1,45-10,56) beide Geschlechter bei mittlerer/hoher Exposition
Sobel et al., 1995	1) Gruppe Finnland 1 mit 53 AD-Patienten und 70 Kontrollen mit sporadische vaskuläre Demenz (1982-1985) 2) Gruppe Finnland 2 mit 198 AD-Pateinten und 299 stationäre Patienten ohne Demenz (1977-1978) 3) Gruppe Kalifornien mit 136 AD-Patienten und 106 nicht-demente Nachbarn als Kontrollgruppe (1982-1993)	Arbeitsstelle und Interviews; Einteilung in 3 Gruppen von unter 0,2µT bis über 10µT	Fall-Kontroll-Studie Alter, Geschlecht, Ausbildung, sozialer Status	2,7 / 6 (0,6-12,1) Finnland 1 3,2 / 19 (1,5-7,2) Finnland 2 2,4 / 11 (0,6-9,2) Kalifornien

CI: Confidence level

4. Effekte auf die Amyotrophe Lateralsklerose

4.1. Epidemiologische Studien

Ähnlich wie bei den Untersuchungen zum Einfluss von EMF auf die Alzheimer Krankheit (siehe 3.1), sind die Studien für die Assoziation von EMF und ALS sehr heterogen. Einige Studien belegen, dass die Beschäftigung in Berufen, die mit Elektrizität in Berührung kommen, z.B. als Lokomotivführer oder Schweißer, ein deutliches Risiko birgt, an ALS zu erkranken, (Park et al., 2005; Roosli et al., 2007; Tabelle 1). In der Populationsstudie von Noonan und Kollegen werden drei unterschiedliche Methode zur Bestimmung der Exposition verwendet (Noonan et al., 2002a): i) Einteilung nach elektrischen oder nicht-electrischen Berufen; ii) Kombination von Beruf und Industriecodes, die zu vier Expositionsgruppen führen; iii) Populations-basierte Arbeitsplatz-Expositions Matrix. Auf Grundlage der Expositionsrechnungen i) und ii) besteht in dieser Studie ein erhöhtes Risiko. Risikoberechnungen nach der dritten Methode zeigen dabei kein einheitliches Ergebnis. In dieser wie in anderen Studien lässt sich keine eindeutige Dosis-Wirkung Beziehung und/oder ein gesteigertes Risiko unter Berücksichtigung der kumulativen Exposition feststellen (u.a. Noonan et al., 2002a; Sorahan and Kheifets, 2007; Tabelle 1). In den beiden genannten Studien ist zu beachten, dass unter bestimmten Expositionsbedingungen ein erhöhtes Risiko an ALS zu erkranken, gegeben ist. Bei der Analyse stellt sich die Frage, ob andere Faktoren, wie Lösungsmittel oder elektrische Schocks, in Verbindung mit EMF die Krankheit auslösen können (Ahlbom, 2001; Li and Sung, 2003). Außerdem ist bisher unbekannt, ob EMF relativ niedriger Stärke in Kombination mit der Dauer der Exposition und dem Alter ein potentes Risiko an ALS zu erkranken darstellen.

Huss und Kollegen konnten keine Assoziation zwischen dem Auftreten von ALS und der Wohnnähe zu Hochspannungsleitungen feststellen (Huss et al., 2009). Innerhalb eines 50 Meter-Korridors haben sie keinen ALS-Fall beobachtet. In den weiter entfernten Bereichen war das das Risiko nicht erhöht.

Tabelle 2: Eigenschaften und Ergebnisse von epidemiologischen Studien, die den Einfluß von niederfrequenten EMF auf die Entstehung von ALS untersuchen. Im Fettdruck sind die Publikationen gekennzeichnet, die keine Assoziation zwischen ALS und EMF sehen.

Referenz	Studiengruppe	Feldbestimmung	Studiendesign	Rel Risiko / Anzahl der zugrunde liegenden Fälle (95% CI*)
Huss et al., 2009	4,7 Mio Bewohner der Schweiz (759 ALS-Fälle), Nähe zu Hochspannungsleitungen, Todesursachen zwischen 2000-2005	Abstand zu Leitungen	Longitudinale Kohortenstudie; Entfernung und Zeit an einem Wohnort; Ausbildung und Beruf; sozialer Status; Entfernung zu Hauptstraßen	Bis 1,00 / 7 (0,47 - 2,11) 50m bis unter 200m Entfernung, mind. 15 Jahre
Roosli et al., 2007	20.141 Eisenbahnangestellte in der Schweiz von 1972 bis 2002; 15 ALS-Patienten	Individuelle Feldbestimmung von 1µT bis 21µT	Fall-Kontroll-Studie; Arbeitsbereiche; Stationswärter mit Risiko „1“	Bis 3,11 / 3 (0,61 - 15,86) für Personen im Rangierbetrieb
Sorahan and Kheifets, 2007	83.997 Arbeiter des Central Electricity Generating Board in England und Wales von 1973 bis 1982 und Todesfälle bis 2004, 68 ALS-Fälle	Exposition nach Arbeitstitel und Ort; Umrechnung auf Risiko per 10 µT*Jahr	Kohortenstudie; Alter, Geschlecht, Kalender, sozioökonomischer Status	1,06 / 78 (0,86 - 1,32) kumulative Exposition
Park et al., 2005	Analyse von 2.614.346 Todesfällen in 22 Staaten der USA von 1992 bis 1998, 6.347 Personen mit ALS	Arbeitsplatz-Expositions-Matrix basiert auf personenbezogener Messung und Stichproben	Kohortenstudie; Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status; oxidativer Stress Lösungsmittel, Benzene und EMF	0,94 / 5965 (0,73 - 1,20) allgemein; 1,63 (1,10 - 2,39) unter 65 Jahre
Feychting et al., 2003	4.812.646 arbeitende Schweden in 1970 oder 1980 und nachfolgende neurodegenerative Todesursachen von 1981 bis 1995; 1965 ALS-Patienten	Arbeitsplatz-Expositions-Matrix in 5 Stufen von unter 0,1µT, 0,19µT, 0,29µT, über 0,3µT und über 0,5µT	Longitudinale Kohortenstudie; Alter; sozioökonomischer Status; geringste Exposition als Risiko „1“	0,8 / 48 (0,6 -1,1) Exposition für 1970 und 1980; 1,6/24 (1,1-2,4) für Schweißer
Hakansson et al., 2003	537.692 Männer und 180.529 Frauen in Schweden, Arbeiter in Industriebereichen, in denen geschweißt wird, von 1985-1994; Todesregister 1985-1996; gesamt 97 ALS-Patienten	Arbeitsplatz-Expositions-Matrix in 4 Stufen von unter 0,16µT bis über 0,53µT	Kohortenstudie; Alter, Geschlecht	Bis 2,19 / 15 (0,99 - 4,87) bei höchster Exposition

Noonan et al., 2002a	Analyse von Todesscheinen mit ALS als Todesursache in Colorado (1987-1996; 312 Männer und 1248 Kontrollen)	1) Arbeitsstelle; 2) Beruf und Industrie-cods 3) Arbeitsplatz-Expositions-Matrix (unter 0,1µT - über 0,3µT)	Fall-Kontroll-Studie; Kontrollen ohne Exposition nach Alter; Herkunft, Beruf	Bis 2,30 / 19 (1,29 - 4,09) Methode 1/2 u 1,21 / 51 (0,75 - 1,93) Methode 3
Johansen, 2000	24.850 Männer in dänischen Versorgungsbetrieben (1900 – 1993), 15 ALS-Patienten, Nachfolgestudie zu Johansen und Olsen, 1997	Siehe unten	Siehe unten	1,72 (0,96 - 2,83)
Johansen and Olsen, 1998	21.236 Männer in Versorgungs-betrieben (1900 und 1993), 15 mit ALS	Arbeitsplatz-Expositions-Matrix in 4 Stufen von unter 0,09µT bis über 1µT	Longitudinale Kohortenstudie; Dänisches Todesregister, geringe Exposition (<0,09µT)	2,0 / 9 (1,1 - 3,4)
Savitz et al., 1998a	114 ALS Patienten aus dem Todesregister (1985-1991) mit 342 Kontrollen	Arbeitsplatz	Fall-Kontroll-Studie; Kontrollen, die nicht an Leukämie, Brust- oder Gehirntumoren gestorben sind; Alter Geschlecht	1,3 / 114 (1,1 - 1,6)
Savitz et al., 1998b	139.905 Männer, die in US Energieversorgungsunternehmen (1950-1986) für mind. 6 Monate arbeiteten; 33 ALS-Patienten	Messungen bei 2.842 zufälligen Personen als Basis; danach Einteilung in 5 Klassen bis 15µT*Jahr	Kohortenstudie; allgemeines Sterberegister nach Alter, Kalenderjahr, Rasse, sozialer Status, Arbeitsstatus, Exposition zu Lösungsmitteln	1,0 / 14 bei unter 5 Jahren; 1,8 / 10 (0,7 - 4,7) bei unter 20 J.; 2,4 / 9 (0,8 - 6,7) bei über 20 J.
Davanipour et al., 1997	28 ALS-Patienten in einer Klinik und 32 Verwandte	Zahl der Arbeitsjahre bei 0µT bis über 1µT Exposition	Fall-Kontroll-Studie; Kontrolle nach Expositionsspiegel	Bis 2,5 / (0,86 - 8,10)
Gunnarsson et al., 1992	92 ALS-Fälle in Süd-Schweden, Alter 45-79 Jahre	Arbeitsstelle	Fall-Kontroll-Studie; 372 Kontrollen aus dem allgemeinen Todesregister; Alter	6,7 / 4 (1,0-32,1)
Gunnarsson et al., 1991	1961 Männer, die in Schweden an ALS verstorben sind (1970-1983) und 2245 Kontrollen	Arbeitsstelle	Kohortenstudie; Alter	1,5 / 32 (0,9-2,6)
Deapen and Henderson, 1986	518 ALS Fälle und 518 Kontrollen (1977 und 1979)	Arbeitsstelle	Fall-Kontroll-Studie; Kontrollen im Umfeld der Patienten, Alter	3,8 / 19 (1,4-13,0)

CI: Confidence level

4.2. Experimentelle Studien

Den Autoren ist nur eine experimentelle Studie bekannt, in der ein direkter Zusammenhang zwischen ALS und der Exposition mit niederfrequenten EMF untersucht wird (Poullietier de Gannes et al., 2008). In dieser Studie wurden transgene Mäuse, die mutante Cu/Zn-Superoxiddismutase (SOD1) exprimieren, einem EMF (50Hz mit 100 μ T oder 1000 μ T) ausgesetzt. Mutationen im Gen der SOD1 sind bei einem Teil der familiären Fälle für den Ausbruch der ALS verantwortlich. Die Autoren exponierten sieben Tiere in einer Gruppe an fünf Tagen pro Woche für jeweils zwei Stunden ab dem Alter von zehn Wochen (vor dem phenotypischen Beginn der Krankheit) in einem Zeitraum über sieben Wochen (bis zum Tod der Tiere um 140 Tage). Die Autoren konnten keine Veränderung bei den motorischen Fähigkeiten, der Gewichtsveränderung und der Lebensspanne der exponierten Tiere im Vergleich zu einer Kontrollgruppe feststellen. Hierbei ist kritisch anzumerken, dass in dieser Studie ein genetisches Modell der ALS Anwendung fand, das durch eine sehr hohe Expression der mutanten Proteine charakterisiert ist. So könnten möglicherweise modulierende Effekte durch die starke genetische Komponente überdeckt werden. Außerdem ist die Expositionszeit mit zwei Stunden pro Tag eher gering einzuschätzen. Bei genauer Analyse der Daten fällt auf, dass obwohl die motorischen Fähigkeiten im Alter von 16 Wochen sehr stark eingeschränkt sind, zwei Gruppen selbst nach 18 Wochen noch keine Gewichtsabnahme zeigen. Dies ist umso erstaunlicher, weil die ersten Tiere bereits nach 18 Wochen sterben.

5. Effekte auf die zelluläre Physiologie *in vivo* und *in vitro*

In zahlreichen Studien an Tieren und unterschiedlichen Zelllinien wurde unter definierten Bedingungen untersucht, ob niederfrequente EMF Auswirkungen auf physiologische Prozesse haben. Dabei wurden verschiedenste Parameter wie die Fertilität (Al-Akhras, 2008), die Genotoxizität (Vijayalaxmi and Obe, 2005), die Aktivierung des Immunsystems (Simko and Mattsson, 2004) und der Einfluß auf die Ionenhomöostase, zu der auch die umstrittenen Effekte auf die intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration (Manikonda et al., 2007) und die Erregungsleitung (Marchionni et al., 2006) zählt, beleuchtet. Eine neuere Untersuchung an Sprague-Dawley-Ratten weist darauf hin, dass der Metabolismus, gemessen am Blut-Glukose-Gehalt, und der Gewichtszunahme je nach Alter der Tiere unterschiedlich stark betroffen sind (Gerardi et al., 2008). Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Mäuse des Stammes BALB/c beschrieben (Hashish et al., 2007). Bei einer genauen Analyse der vorhandenen Daten fällt auf, dass die Effekte von niederfrequenten EMF sehr

gewebespezifisch, ja zelltypspezifisch auftreten. Die oben genannte Studie von Gerardi und Kollegen deutet auch darauf hin, dass die Wirkung einer Exposition auch vom Alter der betroffenen Tiere abhängt (Gerardi et al., 2008). Dies wird auch bei epidemiologischen Studien bestätigt, in denen die Analyse nach Altersstufen durchgeführt wurden (Park et al., 2005).

Im Folgenden werden zwei zellphysiologische Aspekte, nämlich der Einfluss von EMF auf die oxidative Abwehr und die Proteinfaltung, näher betrachtet, die bei der Entstehung und dem Fortschreiten der Alzheimer Demenz und der ALS eine Rolle spielen können.

5.1. Oxidative Abwehr

Sowohl bei ALS als auch bei der Alzheimer Krankheit treten im Verlauf der Krankheit oxidative Schädigungen an Proteinen, Lipiden und der DNA auf. Eine Hypothese besagt, dass diese Schäden nicht nur sekundäre Effekte sind, sondern früh im Verlauf der Erkrankung auftreten und möglicherweise kausal zum Absterben der Nervenzellen beitragen. Mehrere Veröffentlichungen beschreiben nun einen möglichen Effekt von niederfrequenten EMF auf den oxidativen Haushalt. Erste Studien gingen davon aus, dass EMF direkt die Generierung von reaktiven Sauerstoff Spezies (ROS) auslösen können (Roy et al., 1995). In nachfolgenden Studien wird nun aber eher angenommen, dass die Expression und/oder die Aktivität von oxidativen Enzymen durch EMF variiert werden. Diese Effekte sind zelltypspezifisch und haben für unterschiedliche Zellen unterschiedliche Konsequenzen, z.B. auf die Sensitivität bei sekundären Stressoren (Simko, 2007).

In Tabelle 3 sind neuere Untersuchungen zusammengefasst, die die Auswirkung von EMF auf neuronale Gewebe oder Zellsysteme untersuchen. In vielen Studien werden keine direkten Auswirkungen auf das Überleben der Tiere oder der Zellen in Abhängigkeit von der Exposition beobachtet (z.B. Falone et al., 2007), obwohl auf molekularer Ebene durchaus Veränderungen wie erhöhte ROS-Spiegel (Jelenkovic et al., 2006; Falone et al., 2007) oder oxidative Schädigungen an der DNA (Schmitz et al., 2004) und Lipidperoxidation (Yokus et al., 2005) auftreten. Diese Schäden nehmen in einem Bericht mit der Expositionszeit zu (Yokus et al., 2005). Daneben sind die Expression und die Aktivität von Enzymen der oxidativen Abwehr verändert. Diese Regulation erfolgt gewebespezifisch, wie es von Falone und Kollegen detailliert an Ratten, die 10 Tage in einem Magnetfeld von 50Hz und 100 μ T ausgesetzt waren, untersucht wurde (Falone et al., 2008). In dieser Studie wird zudem eine klare Altersabhängigkeit der durch EMF verursachten Aktivitätsänderungen der Enzyme dokumentiert.

Tabelle 3: Veränderungen von ROS und oxidativen Enzymen nach Exposition mit niederfrequenten EMF in neuronalen Zellen und Geweben. Im Fettdruck sind die Ergebnisse gekennzeichnet, die keine Effekte oder eine Verringerung der Aktivität oder der Expression von oxidativen Enzymen beschreiben.

Referenz	Organismus/ Zellen	Exposition	Effekte
Falone et al., 2008	3 Monate und 19 Monate alte weibl. Ratten; Analyse von Cortex Lysaten	50Hz, 100µT 10 Tage	- Enzymaktivität von SOD2 erhöht und von GR erniedrigt in jungen Tiere, in alten Tieren ist CAT, GPX1, GR und GST erniedrigt - keine Änderung bei Expressionsspiegeln - TrkA Transkripte und Protein in jungen Tieren erhöht; in alten nur Transkripte
Falone et al., 2007	SY5Y-Neuroblastomzellen, human	50Hz, 1,0mT 96h bis 192h	- Keine Wachstumsänderung - Keine erhöhte Sensitivität gegenüber oxid. Stress, trotz erhöhter ROS Produktion - Verstärkte DNA Schäden nach sekundärem oxidativen Stress - Verstärkte Transkription von GPX1, aber nicht von SOD1, CAT und GSTP1 - Verstärkte Aktivität von GST, GPX und γ-GCS, aber nicht von SOD1, CAT und GR - erhöhte Proteinmengen an Bcl-2, p53 und PPARβ, aber nicht von SOD1, CAT, NSE und GAP-43
Jelenkovic et al., 2006	Gehirn, Ratte	50Hz, 0,5mT 7 Tage	- Superoxid Radikale in Cortex, Basalem Vorderhirn, Striatum, Hippocampus, Hirnstamm und Cerebellum erhöht - SOD Aktivität in Basalem Vorderhirn erhöht - Lipidperoxidation in Cortex und Basalem Vorderhirn erhöht
Jelenkovic et al., 2005	Gehirn, Ratte	50Hz, 0,5mT 7 Tage	Glutathion ist im Cortex erniedrigt , aber nicht im Basalen Vorhirn, Striatum, Hippocampus, Hirnstamm und Cerebellum.
Yokus et al., 2005	Plasma, Ratte	50Hz; 0,97mT 50 und 100 Tage	- Erhöhte 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine und Lipidperoxidation nach 50d und 100d - Nach 100d größerer Schaden
Schmitz et al., 2004	Neuronale und Nieren-Zellen in exponierten Mäusen	50Hz, 1,5mT 2 Monate	- Erhöhte Mitochondrien-DNA Synthese in Epithelzellen des distalen Tubulus und des connecting duct in der Niere - Vermehrte DNA Schäden in den Epithelzellen des 4. Ventrikels des Gehirns

ROS: Reaktive Sauerstoffspezies; SOD1: Cu/Zn-Superoxiddismutase; CAT: Catalase; GPX1: Glutathionperoxidase 1; GSTP1: Glutathion-S-Transferase Pi1; γ-GCS: γ-Glutamylcysteinsynthetase; NSE: Neuron-spezifische Enolase; GR: Glutathionreduktase; Bcl-2: B-Zellen-Lymphoma Protein (anti-apoptotisch); p53: Tumorsuppressorprotein 53kDa; PPARβ: Peroxisome proliferator-activated receptor beta (Transkriptionsfaktor); GAP-43: Growth-associated protein 43kDa

5.2. Stressantwort und Chaperone

ALS und die Alzheimer Demenz sind durch das Auftreten von Proteinaggregaten charakterisiert. Nach heutiger Meinung sind nicht die lichtmikroskopisch sichtbaren Aggregate für die toxische Wirkung verantwortlich, sondern eher Oligomere oder lösliche Formen der mutanten Proteine (Selkoe, 2008; Witan et al., 2008). Ausgangspunkt für die Bildung von Aggregaten sind fehlgefaltete Monomere. Sowohl in Modellen der ALS wie auch in denen für die Alzheimer Krankheit wurde gezeigt, dass die Proteinfaltungsmaschinerie beeinträchtigt ist (Meriin and Sherman, 2005). Die Aktivität und die Proteinspiegel dieser „Faltungshelfer“ oder Chaperone sind in den genetischen Modellen der Krankheiten reduziert und/oder so sehr von den mutanten Proteinen in Beschlag genommen, dass andere Proteine nicht mehr richtig gefaltet werden können.

Molekulare Chaperone gehören zur Familie der Hitzeschockproteine. Die Expression dieser Proteine wird nach Stress, insbesondere Hitzestress, induziert, so dass Proteine, die durch die Wärmeenergie instabil werden, richtig gefaltet werden. Eine Reihe von Veröffentlichungen untersuchen die Expression der Chaperone nach Exposition mit niederfrequenten EMF. In vielen Studien an unterschiedlichen Zelllinien wird zunächst untersucht, ob EMF eine vergleichbare Reaktion wie ein Hitzestress auslösen können. Obwohl die untersuchten Zelllinien, die Expositionsprotokolle wie auch die Feldstärken unterschiedlich sind, ist in zahlreichen Studien keine Erhöhung der Proteinspiegel der Chaperone beobachtet worden (siehe Tabelle 4). Es ist aber auffallend, dass in manchen Studien Zelltyp spezifisch die Transkription mancher Chaperone erhöht ist, obwohl die Proteinspiegel gleich bleiben (z.B. Gottwald et al., 2007). Werden die Zellen mit einem EMF in Kombination mit Hitze gestresst, kommt es auch dann zu keiner erhöhten Expression von Chaperonen (Henderson et al., 2003; Coulton et al., 2004).

Eine Stressantwort zeichnet sich dadurch aus, dass sie transient stattfindet und nach einer gewissen Dauer wieder auf normale physiologische Prozesse reduziert wird. Das konnte in der Tat in manchen Studien belegt werden. Gottwald und Kollegen konnten in verschiedenen Zelltypen zeigen, dass HSP25 Transkripte vier Stunden nach Exposition vermehrt gebildet werden um dann auf Kontrollwerte abzunehmen (Gottwald et al., 2007). In einer Studie von Han und Kollegen wurde eine erhöhte HSP70 Expression drei Stunden nach Exposition festgestellt, die nach weiteren zwei Stunden wieder Normalwerte erreicht hat. In dieser Studie konnten die Autoren auch zeigen, dass eine wiederholte kurze Exposition mit EMF zu einem graduellen Anstieg der HSP70 Expression führt (Han et al., 1998).

In der Arbeitsgruppe um Goodman wurde untersucht, was die gesteigerte Expression von HSP70 vermittelt. Sie konnten zeigen, dass der Transkriptionsfaktor *c-myc* an drei regulatorische Einheiten des HSP70-Promotors bindet (Lin et al., 1998; Lin et al., 1999). Die durch EMF induzierte, *c-myc* regulierte Expressionssteigerung ist demnach unterschiedlich zur klassischen Hitzeschockaktivierung, die durch den Transkriptionsfaktor *hsf1* vermittelt wird (Morimoto, 1993). Eine erhöhte Bindung von *hsf1* an den HSP70 Promotor konnte nach Exposition mit niederfrequenten EMF in HL60 Zellen nicht (Morehouse and Owen, 2000) oder nur sehr schwach transient (Alfieri et al., 2006) beobachtet werden.

Anhand der vorgestellten Daten ist unklar, ob EMF eine Stressantwort auslösen und somit vielleicht sogar hilfreich bei Stresssituationen sein könnten. Selbst in *in vivo* Studien mit *C. elegans* oder Hühnchenembryos ergeben sich widersprüchliche Ergebnisse. Werden Hühnchenembryonen mit einem sehr schwachen EMF (60Hz, 8 μ T) exponiert, reduzieren sich die HSP70 Spiegel und die Tiere sind sensitiver in einem Hypoxia-Stress Modell (Di Carlo et al., 2002). In *C. elegans* kommt es dagegen zu einer verstärkten Expression von Chaperonen in bestimmten Organen, wenn diese in einem EMF gehalten werden (Miyakawa et al., 2001). Die Expression von Chaperonen ist mit EMF (50Hz, bis 150 μ T) bei mildem Hitzestress sogar verstärkt (Junkersdorf et al., 2000).

Tabelle 4: Veränderungen der Hitzeshock-Protein-Expression (HSP) nach Exposition mit niederfrequenten EMF. Im Fettdruck sind die Ergebnisse gekennzeichnet, die keine Erhöhung der Expression oder der Proteinmengen von Chaperonen zeigen.

Referenz	Organismus/ Zellen	Exposition	Effekte
Bernardini et al., 2007	Primäre Aortenendothelzellen, Schwein	50Hz, 1mT, 4 Stunden; danach 0-24 Stunden ohne Exposition	- Nur HSP70 Transkription sign. erhöht; HSP27 und HSP90 unverändert - Keine sign. Erhöhung der Proteinspiegel für HSP27, HSP70 und HSP90 - Partielle Relokalisation von HSP27 in den Kern
Gottwald et al., 2007	HL60 und Girardi Herzzellen (beide human); H9c2 Zellen (Ratte)	50Hz, 2 μ T bis 4mT; 15 bis 30 Minuten	- Transiente Erhöhung der HSP27 Transkription bei ca 4 Stunden nach Exposition in allen Zelllinien - keine Veränderung der Proteinspiegel
Alfieri et al., 2006	U937 Lymphomazellen; humane HL60; humane Fibroblasten, HUVEC	50Hz, 55 μ T bis 680 μ T, 20 Minuten bis 48 Stunden	- milde und transiente HSF1 Aktivierung - HSP70 in einigen Zelllinien erhöht, aber nicht in Endothelzellen - Reduzierte Proteasom-Aktivität - bei Hitzeschock mit EMF-Exposition erhöhte HSP70 mRNA in Endothelzellen
Coulton et al., 2004	Leukozyten, human	50Hz, 0-100 μ T, 37°C, 40°C und 42°C; 4 Stunden	Keine verstärkte Expression von HSP27, HSP70A und HSP70B, auch bei 40°C

Malagoli et al, 2004	Immunozyten, Muschel	50Hz, 300 μ T bis 600 μ T Einmal oder mehrfach 30 min	- Bei 400 μ T zeitabhängige Erhöhung der HSP70 und HSP90 Proteinmengen - Bei 600 μ T signifikante Erhöhung ohne Zeitabhängigkeit - Erhöhung an phosphorylierter p38 MAP Kinase
Henderson et al., 2003	HUVEC	50Hz, 700 μ T 6 oder 24 Stunden, auch in Verbindung mit Hitzestress nach EMF-Exposition	Keine Veränderte Expression von HSP60 nach EMF Exposition oder in Verbindung mit Hitzestress
Shi et al., 2003	Primäre Keratinozyten, human; HTB124 Brustepithelzellen, human; HL60 Leukemiezellen, human	50-60Hz, 100 μ T, bis 25 Stunden	- Keine Änderung in HSP27 und HSP70 - Keine Translokation von HSP27 in den Kern
Di Carlo et al., 2002	Hühnchen-Embryo	60Hz, 8 μ T, 4 Tage	- Reduktion der HSP70 Expression um 27% - EMF exponierte Embryonen sensitiver bei Hypoxia
Miyakawa et al., 2001	<i>C. elegans</i>	60Hz, 500mT, milder Temperaturstress 120 Minuten	- Verstärkte Expression im Uterus und Darm - kein Effekt bei Neuronen u.a. Zellen
Junkersdorf et al., 2000	<i>C. elegans</i>	50Hz, 0-150 μ T, milder Temperaturstress 30 min bis 4 h	- HSP16 und HSP70 stärker exprimiert bei Exposition und mildem Temperaturstress - Promotor-Reportergen Studie
Miyakoshi et al., 2000	HL60 Zellen, human	60Hz, 50mT, 20h	- Keine Veränderung von HSP70 nach Exposition mit EMF - Reduzierte Expression von HSP70 in Verbindung mit Hitzestress
Morehouse & Owen, 2000	HL60 Zellen, human	60Hz, 6,3 μ T und 8 μ T, eine Woche	Keine Veränderung der Expression bei HSP70 und HSF-HSE Bindung
Lin et al., 1999	HeLa Zellen, human, transfiziert mit HSP70 Promotorensequenzen	60Hz, 8 μ T, 30 Minuten	- Dritte <i>c-myc</i> Bindestelle in HSP70 Promoter ist für die Expression nach Exposition mit EMF wichtig (siehe Lin et al 1998)
Pipkin et al., 1999	HL60 Zellen, human	60Hz, 0,1mT und 1mT, 2 Stunden	- Induzierbares HSP70i erhöht nach 1mT - HSP27 nach 1mT erhöht - HSP90 nicht erhöht aber stärker phosphoryliert
Han et al., 1998	HTB124 Brustzellen, human	60Hz, 8 μ T und 80 μ T, 3 Stunden; einmal oder mehrfach 20 Minuten	- erhöhte HSP70 Expression nach 3 Stunden Exposition, nach 2 Stunden nach der Exposition wieder normal - Gradueller Anstieg der Expression bei wiederholter Exposition
Lin et al., 1998	HL60 Zellen, Human	60Hz, 8 μ T, 20 Minuten	- HSP70 Expression wird nach EMF durch die Bindung von <i>c-myc</i> an den HSP70-Promotor aktiviert

HUVEC Zellen: Humane Nabelschnur-Endothelzellen

6. Schlussfolgerungen

Sowohl die epidemiologischen Studien, wie die Untersuchungen zum Einfluss niederfrequenter EMF auf die zelluläre Physiologie unter definierten Bedingungen ergeben aktuell noch ein widersprüchliches Bild. Teilweise sind die Ergebnisse durch eine unterschiedliche Versuchsdurchführung und die Wahl unterschiedlicher Zellsysteme oder Organismen zu begründen. Es bleibt aber die grundlegende Frage bestehen, auf welche molekularen Vorgänge genau niederfrequente EMF Einfluss nehmen. Ferner ist nur teilweise untersucht, ob eine repetitive Exposition andere Auswirkungen hat als eine permanente, lang andauernde. Selbst wenn EMF keine unmittelbaren Schäden (oder protektiven Einflüsse) auslösen, könnte in Verbindung mit einem (repetitiven?) sekundären Stress und/oder einer bestimmten genetischen Prädisposition eine Krankheit ausgelöst werden. Eine weitere, bisher nur ansatzweise untersuchte Frage ist, ob niederfrequente EMF im Verlauf der Entwicklung unterschiedlich starke Auswirkungen haben und ob sich möglicherweise die Sensitivität bestimmter Gewebe oder Zelltypen im Verlauf der Alterung verändert.

Mit Hilfe von Zellmodellen oder Organismen wird es vermutlich auf absehbare Zeit keine Möglichkeit geben, *den* oder *einen* krankheitsauslösenden Mechanismus für sporadische Formen der ALS und der Alzheimer Demenz zu identifizieren. Beide Krankheiten sind altersassoziiert und brechen statistisch erst nach fünfzig oder mehr Jahren aus. Geht man von einer Akkumulationshypothese aus, bei der sich bestimmte schädliche Komponenten über Jahre hinweg ansammeln, ist das im Tiermodell bisher nicht nachzuvollziehen. Mit Hilfe der genetischen Modelle sollte es aber möglich sein zu untersuchen, ob sich der Krankheitsverlauf, der durch die Mutation gestartet wird, durch die permanente Exposition mit EMF verändert. Trotz aller Einschränkungen der ALS und Alzheimer Tiermodelle, ist es möglich, den zeitlichen Verlauf der Krankheit aufzulösen und so möglichst frühe Veränderungen zu beobachten und ob diese durch EMF beeinflusst werden.

7. Zusammenfassung

Mit der älter werdenden Gesellschaft ist ein Anstieg der alterassoziierten Krankheiten zu erwarten. Insbesondere für die Alzheimer Krankheit wird in den kommenden Jahrzehnten ein rasanter Anstieg der Patientenzahlen vorhergesagt. Die persönlichen sowie die sozio-ökonomischen Folgen sind nur schwer abzuschätzen. Deshalb ist es sinnvoll die Ursachen, die zum Ausbruch dieser Krankheiten führen, zu finden.

Der Großteil der ALS und Alzheimer Fälle tritt sporadisch auf. Heute wird angenommen, dass neben dem Alter, genetische Prädisposition und Umweltfaktoren die alterassoziierten neurodegenerativen Erkrankungen zum Ausbruch bringen. Eine Reihe von genetischen Risikofaktoren ist bereits bekannt, wogegen die Art und Weise möglicher schädlicher Umweltfaktoren oder Lebensweisen vollkommen unbekannt sind.

Einige epidemiologischen Studien weisen darauf hin, dass Menschen, die sich von Berufswegen oder auf Grund ihrer Wohnortlage in der Nähe von Stromleitungen aufhalten, ein erhöhtes Risiko tragen, an der Alzheimer Demenz oder der ALS zu erkranken. Zu diesen Studien gehören große Kohortenstudien, die auf Sterberegistern unterschiedlicher Länder und Expositionsindices beruhen, wie auch kleinere Fall-Kontroll-Studien, deren Probanden medizinisch genau untersucht wurden und deren Exposition gut dokumentiert ist. Für einen solchen Zusammenhang spricht auch, dass nicht alle altersassoziierten neurodegenerativen Erkrankungen, wie die Parkinson Erkrankung oder Multiple Sklerose, mit dem Umgang oder der Nähe von Stromleitungen in Verbindung gebracht werden. Trotzdem bleiben Zweifel, ob niederfrequente EMF kausal für den Ausbruch dieser Krankheiten verantwortlich gemacht werden können. Einige Autoren zweifeln die Wahl der entsprechenden Kontrollgruppen an, da Personen, die aus beruflichen Gründen einer langen Exposition ausgesetzt sind, meist aus einem schwächeren sozialen Umfeld kommen und schon aus diesem Grund ein größeres Risiko an Alzheimer zu erkranken tragen. Ferner ist die Grundlage für die Berechnung des Expositionsgrades und/oder der kumulativen Expositions dosis in den unterschiedlichen Studien sehr verschieden. Außerdem ist nur bei manchen Studien berücksichtigt, dass andere, möglicherweise schädliche Umweltfaktoren wie Lösungsmitteldämpfe im Arbeitsumfeld auftreten.

Die molekulare Grundlage für einen schädlichen Einfluss niederfrequenter EMF bleibt ebenfalls umstritten. Viele Autoren sind sich aber einig, dass EMF sowohl physiologische Prozesse, die an der oxidativen Abwehr beteiligt sind, wie auch die Regulation von Chaperonen beeinflussen können. Beachtenswerterweise beschreiben viele Autoren eine gewebspezifisch veränderte Aktivität und Transkription von antioxidativen Enzymen, wobei

die Proteinspiegel dieser Enzyme in der Regel unverändert bleiben. Andererseits scheinen EMF keine Stressantwort vergleichbar eines Hitzestresses auszulösen, obwohl in mehreren zellulären Systemen die Transkription, aber nicht die Proteinspiegel von Chaperonen verändert sind. Diese Änderungen treten aber vergleichbar einer Stressreaktion transient auf. Zukünftige Studien werden zeigen, ob diese Veränderungen, wenn sie über längere Zeit akkumulieren, direkt zu Schäden führen können, oder ob sie in Zusammenhang mit anderen Stressoren eine höhere Sensitivität hervorrufen.

Summary

In view of the current demographic development, it is expected that the number of patients with age-associated diseases will increase significantly. In particular, the cases for Alzheimer's disease will dramatically rise with serious consequences for the affected families as well as for the health system. Therefore it is fundamental task to identify the causes for these diseases.

The majority of ALS and Alzheimer's cases are sporadic. It is proposed that besides the mere age, genetic predisposition as well as environmental factors do contribute to the onset of the diseases. A list of genetic risk factors has already been identified, whereas the way if and how environmental factors or the lifestyle contribute to disease is largely unknown.

A set of studies support the view that humans working in an electrical occupation or living next to power lines have a higher risk do develop ALS and/or Alzheimer's disease. These studies are partially based on the analysis of large cohorts listed in death registries and exposition indices or work-exposure matrices. Others are designed as relatively small case-control studies where patients were diagnosed appropriately, monitored closely and where the exposition is well documented. Evidence that other neurodegenerative diseases are not affected by the exposure with low-frequency EMF supports, although circumstantial, a specific effect on ALS and Alzheimer's disease. Nevertheless, some authors argue against a direct involvement of EMF. They challenge the choice of the control groups as people occupationally exposed with EMF usually are blue coat workers and thus, due to social disadvantages, at higher risk to develop Alzheimer's disease. In addition, the calculation of the degree of exposure as well as the cumulative dosage is different amongst the studies. Furthermore, it is taken into account only in some studies that other environmental factors as solvents might contribute to the disease.

It is discussed intensively what the molecular basis for an impact of EMF on the cellular physiology is. Some authors would agree that EMF do influence physiological processes like

the oxidative defence machinery as well as the chaperone network involved in the stress response. It is noteworthy that some of the effects result in a change of anti-oxidative enzyme activity as well as alterations on the transcriptional level without affecting the protein amounts. On the other hand, EMF seem not to induce a classical stress response, although transient changes in the transcription of chaperones have been observed without affecting their protein levels.

Future studies will shed light on the question whether these changes, when applied repetitively, will accumulate to induce cellular damage and whether exposure with EMF in combination with other stressors results in a higher sensitivity.

8. Literatur

- Ahlbom A (2001) Neurodegenerative diseases, suicide and depressive symptoms in relation to EMF. *Bioelectromagnetics Suppl* 5:S132-143.
- Al-Akhras MA (2008) Influence of 50 Hz magnetic field on sex hormones and body, uterine, and ovarian weights of adult female rats. *Electromagn Biol Med* 27:155-163.
- Alfieri RR, Bonelli MA, Pedrazzi G, Desenzani S, Ghillani M, Fumarola C, Ghibelli L, Borghetti AF, Petronini PG (2006) Increased levels of inducible HSP70 in cells exposed to electromagnetic fields. *Radiat Res* 165:95-104.
- Beckman JS, Carson M, Smith CD, Koppenol WH (1993) ALS, SOD and peroxynitrite. *Nature* 364:584.
- Behl C (1997) Amyloid beta-protein toxicity and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Cell Tissue Res* 290:471-480.
- Bernardini C, Zannoni A, Turba ME, Bacci ML, Forni M, Mesirca P, Remondini D, Castellani G, Bersani F (2007) Effects of 50 Hz sinusoidal magnetic fields on Hsp27, Hsp70, Hsp90 expression in porcine aortic endothelial cells (PAEC). *Bioelectromagnetics* 28:231-237.
- Coulton LA, Harris PA, Barker AT, Pockley AG (2004) Effect of 50 Hz electromagnetic fields on the induction of heat-shock protein gene expression in human leukocytes. *Radiat Res* 161:430-434.
- Davanipour Z, Tseng CC, Lee PJ, Sobel E (2007) A case-control study of occupational magnetic field exposure and Alzheimer's disease: results from the California Alzheimer's Disease Diagnosis and Treatment Centers. *BMC Neurol* 7:13.
- Davanipour Z, Sobel E, Bowman JD, Qian Z, Will AD (1997) Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 18:28-35.
- Deapen DM, Henderson BE (1986) A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 123:790-799.
- Del Giudice E, Facchinetti F, Nofrate V, Boccaccio P, Minelli T, Dam M, Leon A, Moschini G (2007) Fifty Hertz electromagnetic field exposure stimulates secretion of beta-amyloid peptide in cultured human neuroglioma. *Neurosci Lett* 418:9-12.
- Deng Y, Tarassishin L, Kallhoff V, Peethumnongsin E, Wu L, Li YM, Zheng H (2006) Deletion of presenilin 1 hydrophilic loop sequence leads to impaired gamma-secretase activity and exacerbated amyloid pathology. *J Neurosci* 26:3845-3854.
- Di Carlo A, White N, Guo F, Garrett P, Litovitz T (2002) Chronic electromagnetic field exposure decreases HSP70 levels and lowers cytoprotection. *J Cell Biochem* 84:447-454.
- Falone S, Grossi MR, Cinque B, D'Angelo B, Tettamanti E, Cimini A, Di Ilio C, Amicarelli F (2007) Fifty hertz extremely low-frequency electromagnetic field causes changes in redox and differentiative status in neuroblastoma cells. *Int J Biochem Cell Biol* 39:2093-2106.

- Falone S, Mirabilio A, Carbone MC, Zimmitti V, Di Loreto S, Mariggio MA, Mancinelli R, Di Ilio C, Amicarelli F (2008) Chronic exposure to 50Hz magnetic fields causes a significant weakening of antioxidant defence systems in aged rat brain. *Int J Biochem Cell Biol* 40:2762-2770.
- Feychting M, Jonsson F, Pedersen NL, Ahlbom A (2003) Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology* 14:413-419; discussion 427-418.
- Feychting M, Pedersen NL, Svedberg P, Floderus B, Gatz M (1998) Dementia and occupational exposure to magnetic fields. *Scand J Work Environ Health* 24:46-53.
- Garcia AM, Sisternas A, Hoyos SP (2008) Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 37:329-340.
- Gerardi G, De Ninno A, Prodocimi M, Ferrari V, Barbaro F, Mazzariol S, Bernardini D, Talpo G (2008) Effects of electromagnetic fields of low frequency and low intensity on rat metabolism. *Biomagn Res Technol* 6:3.
- Gottwald E, Sontag W, Lahni B, Weibezahn KF (2007) Expression of HSP72 after ELF-EMF exposure in three cell lines. *Bioelectromagnetics* 28:509-518.
- Gunnarsson LG, Lindberg G, Soderfeldt B, Axelson O (1991) Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. *Acta Neurol Scand* 83:394-398.
- Gunnarsson LG, Bodin L, Soderfeldt B, Axelson O (1992) A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *Br J Ind Med* 49:791-798.
- Haass C, Selkoe DJ (2007) Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:101-112.
- Hakansson N, Gustavsson P, Johansen C, Floderus B (2003) Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 14:420-426; discussion 427-428.
- Han L, Lin H, Head M, Jin M, Blank M, Goodman R (1998) Application of magnetic field-induced heat shock protein 70 for presurgical cytoprotection. *J Cell Biochem* 71:577-583.
- Hashish AH, El-Missiry MA, Abdelkader HI, Abou-Saleh RH (2007) Assessment of biological changes of continuous whole body exposure to static magnetic field and extremely low frequency electromagnetic fields in mice. *Ecotoxicol Environ Saf.*
- Henderson BR, Pfister G, Boeck G, Kind M, Wick G (2003) Expression levels of heat shock protein 60 in human endothelial cells in vitro are unaffected by exposure to 50 Hz magnetic fields. *Cell Stress Chaperones* 8:172-182.
- Huss A, Spoerri A, Egger M, Roosli M (2009) Residence near power lines and mortality from neurodegenerative diseases: longitudinal study of the Swiss population. *Am J Epidemiol* 169:167-175.
- Jelenkovic A, Janac B, Pesic V, Jovanovic MD, Vasiljevic I, Prolic Z (2005) The effects of exposure to extremely low-frequency magnetic field and amphetamine on the reduced glutathione in the brain. *Ann N Y Acad Sci* 1048:377-380.
- Jelenkovic A, Janac B, Pesic V, Jovanovic DM, Vasiljevic I, Prolic Z (2006) Effects of extremely low-frequency magnetic field in the brain of rats. *Brain Res Bull* 68:355-360.
- Johansen C (2000) Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers. *Epidemiology* 11:539-543.
- Johansen C, Olsen JH (1998) Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *Am J Epidemiol* 148:362-368.
- Junkersdorf B, Bauer H, Gutzeit HO (2000) Electromagnetic fields enhance the stress response at elevated temperatures in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Bioelectromagnetics* 21:100-106.
- Kheifets L, Bowman JD, Checkoway H, Feychting M, Harrington JM, Kavet R, Marsh G, Mezei G, Renew DC, van Wijngaarden E (2009) Future needs of occupational epidemiology of extremely low frequency electric and magnetic fields: review and recommendations. *Occup Environ Med* 66:72-80.
- Li CY, Sung FC (2003) Association between occupational exposure to power frequency electromagnetic fields and amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Am J Ind Med* 43:212-220.
- Lin H, Blank M, Goodman R (1999) A magnetic field-responsive domain in the human HSP70 promoter. *J Cell Biochem* 75:170-176.

- Lin H, Head M, Blank M, Han L, Jin M, Goodman R (1998) Myc-mediated transactivation of HSP70 expression following exposure to magnetic fields. *J Cell Biochem* 69:181-188.
- Malagoli D, Lusvardi M, Gobba F, Ottaviani E (2004) 50 Hz magnetic fields activate mussel immunocyte p38 MAP kinase and induce HSP70 and 90. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 137:75-79.
- Manikonda PK, Rajendra P, Devendranath D, Gunasekaran B, Channakeshava, Aradhya RS, Sashidhar RB, Subramanyam C (2007) Influence of extremely low frequency magnetic fields on Ca²⁺ signaling and NMDA receptor functions in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 413:145-149.
- Marchionni I, Paffi A, Pellegrino M, Liberti M, Apollonio F, Abeti R, Fontana F, D'Inzeo G, Mazzanti M (2006) Comparison between low-level 50 Hz and 900 MHz electromagnetic stimulation on single channel ionic currents and on firing frequency in dorsal root ganglion isolated neurons. *Biochim Biophys Acta* 1758:597-605.
- Meriin AB, Sherman MY (2005) Role of molecular chaperones in neurodegenerative disorders. *Int J Hyperthermia* 21:403-419.
- Migliore L, Coppede F (2008) Genetics, environmental factors and the emerging role of epigenetics in neurodegenerative diseases. *Mutat Res*.
- Miyakawa T, Yamada S, Harada S, Ishimori T, Yamamoto H, Hosono R (2001) Exposure of *Caenorhabditis elegans* to extremely low frequency high magnetic fields induces stress responses. *Bioelectromagnetics* 22:333-339.
- Miyakoshi J, Mori Y, Yaguchi H, Ding G, Fujimori A (2000) Suppression of heat-induced HSP-70 by simultaneous exposure to 50 mT magnetic field. *Life Sci* 66:1187-1196.
- Morehouse CA, Owen RD (2000) Exposure to low-frequency electromagnetic fields does not alter HSP70 expression or HSF-HSE binding in HL60 cells. *Radiat Res* 153:658-662.
- Morelli A, Ravera S, Panfoli I, Pepe IM (2005) Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on membrane-associated enzymes. *Arch Biochem Biophys* 441:191-198.
- Morimoto RI (1993) Cells in stress: transcriptional activation of heat shock genes. *Science* 259:1409-1410.
- Noonan CW, Reif JS, Yost M, Touchstone J (2002a) Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scand J Work Environ Health* 28:42-48.
- Noonan CW, Reif JS, Burch JB, Ichinose TY, Yost MG, Magnusson K (2002b) Relationship between amyloid beta protein and melatonin metabolite in a study of electric utility workers. *J Occup Environ Med* 44:769-775.
- Park RM, Schulte PA, Bowman JD, Walker JT, Bondy SC, Yost MG, Touchstone JA, Dosemeci M (2005) Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med* 48:63-77.
- Pipkin JL, Hinson WG, Young JF, Rowland KL, Shaddock JG, Tolleson WH, Duffy PH, Casciano DA (1999) Induction of stress proteins by electromagnetic fields in cultured HL-60 cells. *Bioelectromagnetics* 20:347-357.
- Poullietier de Gannes F, Ruffie G, Taxile M, Ladeveze E, Hurtier A, Haro E, Duleu S, Charlet de Sauvage R, Billaudel B, Geffard M, Veyret B, Lagroye I (2008) Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and extremely-low frequency (ELF) magnetic fields: a study in the SOD-1 transgenic mouse model. *Amyotroph Lateral Scler*:1-4.
- Qiu C, Fratiglioni L, Karp A, Winblad B, Bellander T (2004) Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 15:687-694.
- Rao RR, Halper J, Kisaalita WS (2002) Effects of 60 Hz electromagnetic field exposure on APP695 transcription levels in differentiating human neuroblastoma cells. *Bioelectrochemistry* 57:9-15.
- Roosli M (2008) Commentary: Epidemiological research on extremely low frequency magnetic fields and Alzheimer's disease--biased or informative? *Int J Epidemiol* 37:341-343.
- Roosli M, Lortscher M, Egger M, Pfluger D, Schreier N, Lortscher E, Locher P, Spoerri A, Minder C (2007) Mortality from neurodegenerative disease and exposure to extremely low-frequency magnetic fields: 31 years of observations on Swiss railway employees. *Neuroepidemiology* 28:197-206.
- Roy S, Noda Y, Eckert V, Traber MG, Mori A, Liburdy R, Packer L (1995) The phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)-induced oxidative burst in rat peritoneal neutrophils is increased by a 0.1 mT (60 Hz) magnetic field. *FEBS Lett* 376:164-166.

- Savitz DA, Loomis DP, Tse CK (1998a) Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Arch Environ Health* 53:71-74.
- Savitz DA, Checkoway H, Loomis DP (1998b) Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiology* 9:398-404.
- Schmitz C, Keller E, Freuding T, Silny J, Korr H (2004) 50-Hz magnetic field exposure influences DNA repair and mitochondrial DNA synthesis of distinct cell types in brain and kidney of adult mice. *Acta Neuropathol* 107:257-264.
- Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, Johnson J (1996) Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health* 86:1281-1288.
- Seidler A, Geller P, Nienhaus A, Bernhardt T, Ruppe I, Eggert S, Hietanen M, Kauppinen T, Frolich L (2007) Occupational exposure to low frequency magnetic fields and dementia: a case-control study. *Occup Environ Med* 64:108-114.
- Selkoe DJ (2008) Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav Brain Res* 192:106-113.
- Shi B, Farhoud B, Nuccitelli R, Isseroff RR (2003) Power-line frequency electromagnetic fields do not induce changes in phosphorylation, localization, or expression of the 27-kilodalton heat shock protein in human keratinocytes. *Environ Health Perspect* 111:281-288.
- Simko M (2007) Cell type specific redox status is responsible for diverse electromagnetic field effects. *Curr Med Chem* 14:1141-1152.
- Simko M, Mattsson MO (2004) Extremely low frequency electromagnetic fields as effectors of cellular responses in vitro: possible immune cell activation. *J Cell Biochem* 93:83-92.
- Sobel E, Davanipour Z (1996) Electromagnetic field exposure may cause increased production of amyloid beta and eventually lead to Alzheimer's disease. *Neurology* 47:1594-1600.
- Sobel E, Dunn M, Davanipour Z, Qian Z, Chui HC (1996) Elevated risk of Alzheimer's disease among workers with likely electromagnetic field exposure. *Neurology* 47:1477-1481.
- Sobel E, Davanipour Z, Sulkava R, Erkinjuntti T, Wikstrom J, Henderson VW, Buckwalter G, Bowman JD, Lee PJ (1995) Occupations with exposure to electromagnetic fields: a possible risk factor for Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 142:515-524.
- Sorahan T, Kheifets L (2007) Mortality from Alzheimer's, motor neurone and Parkinson's disease in relation to magnetic field exposure: findings from the study of UK electricity generation and transmission workers, 1973-2004. *Occup Environ Med*.
- Strong MJ, Kesavapany S, Pant HC (2005) The pathobiology of amyotrophic lateral sclerosis: a proteinopathy? *J Neuropathol Exp Neurol* 64:649-664.
- Vijayalaxmi, Obe G (2005) Controversial cytogenetic observations in mammalian somatic cells exposed to extremely low frequency electromagnetic radiation: a review and future research recommendations. *Bioelectromagnetics* 26:412-430.
- WHO (2007) Environmental health criteria 322: Electromagnetic fields and public health: Exposure to extremely low frequency fields. WHO Press.
- Witan H, Kern A, Koziollek-Drechsler I, Wade R, Behl C, Clement AM (2008) Heterodimer formation of wild-type and amyotrophic lateral sclerosis-causing mutant Cu/Zn-superoxide dismutase induces toxicity independent of protein aggregation. *Hum Mol Genet* 17:1373-1385.
- Yokus B, Cakir DU, Akdag MZ, Sert C, Mete N (2005) Oxidative DNA damage in rats exposed to extremely low frequency electro magnetic fields. *Free Radic Res* 39:317-323.

9. Abkürzungen

AD	Alzheimersche Krankheit
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloides Vorläuferprotein
Bcl-2	B-Zellen-Lymphoma Protein (anti-apoptotisch)
CAT	Katalase
EMF	Elektromagnetische Felder
GAP-43	Wachstum-assoziiertes Protein 43kDa
γ -GCS	γ -Glutamylcysteinsynthetase
GPX1	Glutathionperoxidase 1
GR	Glutathionreduktase
GSTP1	Glutathion-S-Transferase Pi1
HSP	Hitzeschock-Proteine
NSE	Neuron-spezifische Enolase
p53	Tumorsuppressorprotein 53kDa
PPAR β	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor β</i>
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SOD1	Cu/Zn-Superoxiddismutase
WHO	Weltgesundheitsorganisation