

Spotlight on EMF Research

Spotlight on “Acute exposure of microwave impairs attention process by activating microglial inflammation” by Jiang et al. in Cell & Bioscience (2024)

Kategorie [Statische und niederfrequente Felder, experimentelle Tierstudie]

Spotlight - Jun/2024 no.3 (Deu)

Kompetenzzentrum Elektromagnetische Felder (KEMF)

1 Einordnung des Artikels in den Kontext durch das BfS

Seit die Nutzung von Mobilfunktechnologien breitflächig zum Einsatz kommt, werden Bedenken hinsichtlich möglicher gesundheitlicher Auswirkungen hochfrequenter elektromagnetischer Felder (HF-EMF) auf die Gehirnfunktion geäußert [2]. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse sind jedoch zu uneindeutig, um abschließend zu klären, ob HF-EMF-Expositionen innerhalb der regulatorischen Bestimmungen nachteilige Auswirkungen auf die Kognition haben könnten. Kürzlich wurde ein systematischer Review von Tierstudien veröffentlicht, der von der Weltgesundheitsorganisation in Auftrag gegeben wurde. Der Review kam zu dem Schluss, dass die Evidenz für nachteilige Auswirkungen einer HF-EMF-Exposition während der Schwangerschaft auf das Lernen, das Gedächtnis und die Motorik der Nachkommen aufgrund der geringen Qualität der eingeschlossenen Studien von sehr geringer Vertrauenswürdigkeit ist [3].

2 Resultate und Schlussfolgerungen aus der Perspektive der Autoren

Jiang et al. [1] führten eine experimentelle Tierstudie durch, um die von ihnen aufgestellte Hypothese zu prüfen, dass HF-EMF die Aufmerksamkeit durch Auslösung von Neuroinflammation (Entzündung von Nervengewebe) stören könnte. Dies könnte pharmakologisch durch die Verabreichung von Minocyclin, einem Tetracyclin-Klasse-Antibiotikum der zweiten Generation, abgemildert werden.

Um die Aufmerksamkeitskapazität kurz nach einer HF-EMF-Exposition zu beurteilen, setzten die Autoren Gruppen von jeweils neun männlichen Mäusen gepulsten 2,856 GHz HF-EMF aus, die von einer Hornantenne für die Dauer von 30 Minuten erzeugt wurden. Die mittleren Leistungsdichten der HF-EMF betragen 8, 15, 30 und 50 mW/cm², was spezifischen Ganzkörper-Absorptionsraten (SAR) von 2,1, 3,9, 7,8 und 13 W/kg entspricht. Die exponierten Mausgruppen wurden mit einer Gruppe von neun scheinexponierten männlichen Mäusen verglichen. Verhaltensuntersuchungen wurden einen Tag vor (-1 d),

eine Stunde (0 d), einen Tag (+1 d) und drei Tage (+3 d) nach einer einzigen HF-EMF-Exposition durchgeführt.

Die Autoren verwendeten den sog. five-choice serial reaction time Test (5-CSRT, serielle Reaktionszeitaufgabe mit fünf Wahlmöglichkeiten), um die Aufmerksamkeit von Mäusen zu prüfen. Vor den HF-EMF-Expositionsversuchen wurden die Tiere 60 Tage lang mit dem Verfahren trainiert. Der 5-CSRT-Test wurde in einer speziellen Vorrichtung mit fünf Touchscreen-Displays durchgeführt. Diese leuchten pseudozufällig eine Sekunde lang auf, worauf für fünf Sekunden ein Aus-Intervall folgt. Berührt eine Maus innerhalb dieses Zeitraums den gerade aufgeleuchteten Bildschirm, erhält sie als Belohnung eine Portion Saccharose-Lösung. Falsche oder ausgelassene Antworten werden mit einem zwei Sekunden langen Blitz von weißem Licht bestraft, gefolgt von einem Timeout für fünf Sekunden. Während der experimentellen Phase konnten die Mäuse innerhalb von 30 Minuten eine unbegrenzte Anzahl von Versuchen absolvieren.

Unter Verwendung der Zweiweg-Varianzanalyse (ANOVA) und Tukeys post-hoc Test für multiple Mittelwertvergleiche fanden Jiang et al. statistisch signifikante Veränderungen zwischen Mäusen in der Gruppe mit der höchsten HF-EMF-Expositionsstärke von 50 mW/cm² und allen anderen HF-EMF- und Schein-Expositionsgruppen. In keiner anderen HF-EMF-Expositionsgruppe traten statistisch signifikante Unterschiede in den Aufmerksamkeitsparametern im Vergleich zur Scheinexposition auf. Insbesondere nahm in der 50 mW/cm²-Gruppe eine Stunde nach HF-EMF-Exposition (0 d) die Anzahl der korrekten Antworten im 5-CSRT-Test verglichen mit scheinexponierten Mäusen drastisch ab. Der Anteil der korrekten Antworten an der Gesamtzahl der Versuche, d. h. aller Versuchsausgänge einschließlich Versäumnisse und voreiliger Antworten, ging entsprechend zurück, während der Anteil der Versäumnisse stark zunahm. Am Zeitpunkt +1 d waren diese Veränderungen noch statistisch signifikant, aber quantitativ weniger ausgeprägt. Nach drei Tagen unterschieden sich die Gruppen von Mäusen in keinem Aufmerksamkeitsparameter mehr voneinander. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine HF-EMF-Exposition mit hohen mittleren Leistungsdichten die Aufmerksamkeit männlicher Mäuse kurzfristig und reversibel beeinträchtigte. Die Kognitions- oder Lernfähigkeit blieben jedoch unbeeinflusst, wie die unveränderte Antwortgenauigkeit zeigte.

Die Autoren führten alle Folgeexperimente mit einer mittleren Leistungsdichte von 50 mW/cm² durch. Um zu verstehen, wie HF-EMF die neurologische Funktion beeinflussen könnte, entnahmen sie die Gehirnrückenmark-Flüssigkeit (CSF) von jeweils zehn exponierten und scheinexponierten Mäusen direkt nach der Exposition und drei Tage später. Sie bestimmten die Identität und relative Menge von Proteinen im CSF durch Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS/MS). Unter den Proteinen, die direkt nach HF-EMF-Exposition differentiell hochreguliert vorlagen, zeigten die funktionellen Kategorien der „Neuroinflammation“, der „Aktivierung von Mikroglia“ und der „Apoptose“ eine statistisch signifikante Überrepräsentation. Diese Ergebnisse veranlassten die Autoren, Gewebeschnitte von Gehirnen aufzubereiten und sie mit Immunofluoreszenz und konfokaler Mikroskopie zu analysieren. Die akute HF-EMF-Exposition führte zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Anzahl an Mikroglia (Fresszellen des zentralen Nervensystems) und der Expression verschiedener Mikrogliaaktivierungsmarker. Diese Effekte zeigten sich in für Aufmerksamkeit und Kognition relevanten Hirnregionen, vor allem im murinen präfrontalen Kortex, aber auch im Claustrum, Striatum, Nucleus accumbens und Hippocampus. Die motorischen Kortexregionen M1 und M2 waren nicht betroffen. Da Minocyclin gemäß der Studienlage Neuroinflammation und Mikrogliaaktivierung reduzieren kann, behandelten Jiang et al. Mäuse vor HF-EMF-Exposition mehrmals mit diesem Medikament. Die Minocyclin-Vorbehandlung von HF-EMF-exponierten Mäusen reduzierte fast alle Marker der Mikrogliaaktivierung und -entzündung auf das Niveau von scheinexponierten Mäusen. Obwohl die Minocyclin-Vorbehandlung die akute Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit nach 1 h HF-EMF-Exposition nicht linderte, verbesserte sie die Anzahl der korrekten Antworten im 5-CSRT am Zeitpunkt +1 d.

Jiang et al. folgerten, dass die akute Exposition gegenüber HF-EMF mit hoher mittlerer Leistungsdichte die Aufmerksamkeitsleistung durch die Aktivierung von Mikroglia beeinträchtigte. Die resultierende

Neuroinflammation führt zur zellulären Apoptose, einer Form des programmierten Zelltodes. Obwohl das entzündungshemmende Medikament Minocyclin die Aktivierung von Mikroglia verhinderte, konnte es dem akuten Aufmerksamkeitsdefizit direkt nach HF-EMF-Exposition nicht vorbeugen.

3 Kommentare des BfS

Es gibt bisher keine wissenschaftlich belastbaren Belege dafür, dass HF-EMF-Expositionen unterhalb empfohlener Höchstwerte die kognitive Funktion beim Menschen beeinträchtigen [4 5], obwohl für die EMF-Frequenz von 2,856 GHz nur wenige Daten vorliegen. In einigen Tierstudien wurden jedoch schädliche Auswirkungen berichtet [6].

Die vorliegende Publikation weist mehrere Stärken auf. Jiang et al. legen eine methodisch fundierte Tierstudie mit verschiedenen Folgeexperimenten vor, die ihren Hauptbefund einer akut gestörten Aufmerksamkeitsleistung männlicher Mäuse bei einer hohen HF-EMF-Exposition replizieren und mechanistisch aufklären. Die Gruppengrößen in den Hauptexperimenten betragen 7 bis 10 Mäuse. Die Forscher waren während der Versuchsdurchführung und Datenerhebung hinsichtlich der Zuordnung der Mäuse zu den Expositionsgruppen verblindet. Je nach Anzahl der getesteten experimentellen Variablen wurden Ein-, Zwei- und Dreiweg-ANOVA, gefolgt von post-hoc Tests mit Korrektur für Mehrfachvergleiche verwendet, einer angemessenen statistischen Vorgehensweise.

Auf der anderen Seite hat die Studie einige Einschränkungen in Bezug auf die Dateninterpretation und Expositionscharakterisierung.

Die Autoren geben beispielsweise keine Werte für die Gesamtzahl der Versuche an, die von den verschiedenen Gruppen von Mäusen während des 5-CSRT-Experiments absolviert wurden. Die Gesamtzahl der absolvierten Versuche kann nur anhand der dargestellten Graphen geschätzt werden. Die meisten Gruppen der Mäuse zeigten im Durchschnitt etwa 100 absolvierte Versuche. Die Mäuse in der Gruppe mit der höchsten Exposition von 50 mW/cm^2 stellen jedoch eine Ausnahme dar. Eine Stunde nach Exposition absolvierten sie insgesamt nur etwa 40 Versuche, was einen Unterschied von 60 Versuchen im Vergleich zu den anderen Gruppen ergibt. Wenn diese Mäuse aufgrund von akutem Stress durch HF-EMF-Exposition größtenteils inaktiv und teilnahmslos waren, hätten ihre Versuche als Versäumnisse gewertet werden müssen. Gemäß der Methodenbeschreibung in der Veröffentlichung beträgt die Dauer eines Versuchs mit Versäumnis als Ausgang 13 Sekunden. Wenn eine Maus also jede Gelegenheit versäumte, innerhalb des 30-minütigen Experiments eine Saccharose-Belohnung zu erhalten, hätte sie immer noch bis zu 138 Versuche abschließen können. Der Grund für die beträchtliche Diskrepanz zu den etwa 40 verzeichneten Versuchen, die von der 50 mW/cm^2 -Gruppe eine Stunde nach Exposition abgeschlossen wurden, ist aus den Beschreibungen in der Publikation nicht ersichtlich.

Die Autoren schreiben in ihrer Diskussion, dass *„geeignete Expositionsparameter mit Begründung erforderlich sind, um unsere Studie zu untermauern“*. Sie machen nur spärliche Angaben zu ihrem Expositionsaufbau, der Methode zur Berechnung der SAR, oder zu möglichen thermischen Effekten. Stattdessen verweisen sie auf eine frühere Studie von einem der Ko-Autoren [6]. In dieser Studie wurden jedoch Ratten als Versuchsspezies anstelle von Mäusen verwendet. Dabei stellten Wang et al. [6] am Ende einer sechs-minütigen Exposition gegenüber HF-EMF mit 50 mW/cm^2 einen Spitzentemperaturanstieg von $1,2 \text{ °C}$ im Gehirn und von $0,6 \text{ °C}$ im Rektum der Ratten fest, wobei letzteres einen Anstieg der Körperkerntemperatur widerspiegelt. Im Gegensatz dazu untersuchte die vorliegende Studie Mäuse und setzte sie 30 Minuten lang HF-EMF aus, also fünfmal länger als in Wang et al. [6]. Andererseits haben Mäuse aufgrund ihrer geringeren Körpergröße ein höheres Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis und geben Wärme schneller an die Umgebung ab als Ratten. Da sich die beiden Studien in Bezug auf Tierspezies und Expositionsdauer unterscheiden, ist es nicht möglich, aus der vorherigen auf die vorliegende Studie zu extrapolieren. Da Überwärmung die kognitive Funktion beeinflussen kann [7-9], hätten in der vorliegenden Arbeit potenzielle Störeffekte durch eine etwaige Erwärmung ausgeschlossen werden sollen, indem die

Gehirn- und Körperkerntemperaturen der Tiere während der HF-EMF-Exposition gemessen worden wären. Darüber hinaus fehlen Angaben zu den genauen Stellen, an denen die Leistungsdichten gemessen wurden, und wie sie gemittelt wurden. Es wurde auch nicht beschrieben, wie die SAR-Werte für die Mäuse berechnet wurden.

Die vorliegende Studie zeigt, dass „Apoptose“ die quantitativ und statistisch am stärksten überrepräsentierte funktionelle Kategorie unter den hochregulierten Proteinen im CSF von akut mit 50 mW/cm² HF-EMF exponierten Mäusen war. Die vorherige Studie von Wang et al. [6] fand einen Anstieg der Körperkern- und Gehirn-Temperatur bei mit 50 mW/cm² HF-EMF exponierten Ratten. Trotzdem geht die aktuelle Studie der Hypothese nach, dass HF-EMF primär zu einer Mikrogliaaktivierung führt. Eine alternativ formulierte Hypothese mit einer umgekehrten zeitlichen Reihenfolge der Effekte wäre, dass eine 30 Minuten lange Exposition gegenüber 50 mW/cm² HF-EMF zu wärmeinduzierten Gewebeschäden und zellulärer Apoptose im Gehirn führt, wonach sekundär Mikroglia aktiviert und rekrutiert werden, die anschließend die Zelltrümmer aufräumen [10]. In Übereinstimmung mit einer solchen Hypothese war der motorische Kortex die einzige und am oberflächlichsten gelegene Region des Gehirns, in der kein Anstieg an Mikrogliazellen beobachtet wurde. Dies könnte durch eine effizientere Wärmeableitung vom motorischen Kortex an die Umgebung im Vergleich zu den zentraler gelegenen Hirnregionen erklärt werden. Außerdem heben die Autoren die Wirkung von Minocyclin als Inhibitor der Mikrogliaaktivierung hervor und begründen so seinen Einsatz. Minocyclin ist jedoch ein pleiotropes Mittel und die Hemmung der Apoptose gehört ebenso zu seiner Hauptwirkung [11].

Die molekularen und zellbiologischen Analysen in dieser Arbeit sind von hoher Qualität und die experimentellen Tiergruppen waren von angemessener Größe. Die Studie konnte jedoch nicht ausschließen, dass die reversiblen biologischen Effekte, die nach HF-EMF-Exposition beobachtet wurden, auf eine Gewebeerwärmung zurückzuführen waren. Die maximale Exposition von 50 mW/cm² entsprach einer Ganzkörper-SAR von 13 W/kg. Dies ist etwa 32-mal höher als der von der Internationalen Kommission zum Schutz vor nicht-ionisierenden Strahlen [12] empfohlene Basisgrenzwert von 0,4 W/kg für die berufliche Exposition, um den Menschen vor Anstiegen der Körperkerntemperatur von mehr als 1 °C zu schützen. Expositionen bis zu etwa 8 W/kg hatten keinen Einfluss auf die Aufmerksamkeit von Mäusen. Daher deutet diese Studie auf die Existenz eines Schwellenwertes für eine expositionsbedingte Aufmerksamkeitsstörung hin und liefert interessante Einblicke in die Auswirkungen besonders hoher Expositionsstärken, ist jedoch nicht dazu geeignet, die Validität der Höchstwertempfehlungen zu prüfen.

Referenzen

- [1] Jiang S, Ma Y, Shi Y, et al. Acute exposure of microwave impairs attention process by activating microglial inflammation. *Cell Biosci* 2024;14(1):2 doi: 10.1186/s13578-023-01162-9 [published Online First: 20240104].
- [2] Foerster M, Thielens A, Joseph W, Eeftens M, Roosli M. A Prospective Cohort Study of Adolescents' Memory Performance and Individual Brain Dose of Microwave Radiation from Wireless Communication. *Environ Health Perspect* 2018;126(7):077007 doi: 10.1289/EHP2427 [published Online First: 20180723].
- [3] Cordelli E, Ardoino L, Benassi B, et al. Effects of radiofrequency electromagnetic field (RF-EMF) exposure on male fertility: A systematic review of experimental studies on non-human mammals and human sperm in vitro. *Environ Int* 2024;185:108509 doi: 10.1016/j.envint.2024.108509 [published Online First: 20240219].
- [4] Ishihara T, Yamazaki K, Araki A, et al. Exposure to Radiofrequency Electromagnetic Field in the High-Frequency Band and Cognitive Function in Children and Adolescents: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(24) doi: 10.3390/ijerph17249179 [published Online First: 20201208].
- [5] Curcio G. Exposure to Mobile Phone-Emitted Electromagnetic Fields and Human Attention: No Evidence of a Causal Relationship. *Front Public Health* 2018;6:42 doi: 10.3389/fpubh.2018.00042 [published Online First: 20180223].
- [6] Wang H, Peng R, Zhou H, et al. Impairment of long-term potentiation induction is essential for the disruption of spatial memory after microwave exposure. *Int J Radiat Biol* 2013;89(12):1100-7 doi: 10.3109/09553002.2013.817701 [published Online First: 20130724].
- [7] Sun G, Yang X, Jiang Q, et al. Hyperthermia impairs the executive function using the Attention Network Test. *Int J Hyperthermia* 2012;28(7):621-6 doi: 10.3109/02656736.2012.705217 [published Online First: 20120904].
- [8] de Labra C, Pardo-Vazquez JL, Cudeiro J, Rivadulla C. Hyperthermia-Induced Changes in EEG of Anesthetized Mice Subjected to Passive Heat Exposure. *Front Syst Neurosci* 2021;15:709337 doi: 10.3389/fnsys.2021.709337 [published Online First: 20210909].
- [9] Lee W, Moon M, Kim HG, Lee TH, Oh MS. Heat stress-induced memory impairment is associated with neuroinflammation in mice. *J Neuroinflammation* 2015;12:102 doi: 10.1186/s12974-015-0324-6 [published Online First: 20150523].
- [10] Neumann H, Kotter MR, Franklin RJ. Debris clearance by microglia: an essential link between degeneration and regeneration. *Brain* 2009;132(Pt 2):288-95 doi: 10.1093/brain/awn109 [published Online First: 20080620].
- [11] Stirling DP, Koochesfahani KM, Steeves JD, Tetzlaff W. Minocycline as a neuroprotective agent. *Neuroscientist* 2005;11(4):308-22 doi: 10.1177/1073858405275175.
- [12] International Commission on Non-Ionizing Radiation P. Guidelines for Limiting Exposure to Electromagnetic Fields (100 kHz to 300 GHz). *Health Phys* 2020;118(5):483-524 doi: 10.1097/HP.0000000000001210.



Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz
Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

Tel.: +49 30 18333-0

Fax: +49 30 18333-1885

E-Mail: spotlight@bfs.de

De-Mail: epost@bfs.de-mail.de

www.bfs.de

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
[urn:nbn:de:0221-2024061144246](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0221-2024061144246)

Spotlight - Jun/2024 no.3 (Deu)