



Bundesamt
für Strahlenschutz

Spotlight on EMF Research

Spotlight on “Expression levels of tam receptors and ligands in the testes of rats exposed to short and middle-term 2100 MHz radiofrequency radiation” by Katirci et al. in Bioelectromagnetics (2024)

Kategorie [Hochfrequente Felder, Experimentelle Tierstudie]

Spotlight - Mai/2025 no.1 (Deu)

Kompetenzzentrum Elektromagnetische Felder (KEMF)

1 Einordnung des Artikels in den Kontext durch das BfS

Für große mediale Aufmerksamkeit sorgte eine im Jahr 2017 veröffentlichte Studie, die einen erheblichen Rückgang der Spermienzahl bei Männern in westlichen Ländern zwischen 1973 und 2011 berichtete [2]. Dieser Rückgang wurde mit verschiedenen Umwelt- und Lebensstilfaktoren in Verbindung gebracht. Es wurde spekuliert, dass hochfrequente elektromagnetische Felder (HF-EMF) von Mobiltelefonen eine der vielen möglichen Ursachen sein könnten. Eine kürzlich veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit fand jedoch nur geringe Evidenz für einen Rückgang der Spermienzahl bei Nagetieren nach hohen Expositionen gegenüber HF-EMF [3]. Die Autoren der Übersichtsarbeit empfehlen weitere Untersuchungen dieses Endpunkts bei Expositionen, die nahe den Grenzwerten für Menschen liegen. Das anhaltende Interesse der Forschungsgemeinschaft an diesem Thema wird durch die vorliegende Studie verdeutlicht.

2 Resultate und Schlussfolgerungen aus der Perspektive von Katirci et al.

Mehrere Berichte über negative Gesundheitseffekte durch die Exposition gegenüber HF-EMF, insbesondere durch die von Mobiltelefonen emittierten Felder, veranlassten die Autoren dazu, die Wirkung von HF-EMF auf die Hoden von Ratten zu untersuchen [1]. Ihr Fokus lag auf den TAM-Rezeptoren Tyro3, Axl und Mer, die zur Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen gehören. Diese Rezeptoren sind essenziell für verschiedene biologische Prozesse wie Überleben, Proliferation, Regulierung des Immunsystems und Phagozytose apoptotischer Zellen. Acht Wochen alte Ratten wurden in fünf Gruppen mit je 10 Tieren aufgeteilt. Die erste Gruppe war eine Käfigkontrollgruppe. Gruppe 2 bis 4 stellten die zwei scheinexponierten und die zwei exponierten Gruppen dar, wobei je eine Gruppe für 1 Woche und die andere Gruppe für 10 Wochen exponiert bzw. scheinexponiert wurde. Die Ratten wurden fixiert und gegenüber 2100 MHz HF-EMF für zwei Stunden pro Tag, für ein oder zehn Wochen, ausgesetzt. Die Exposition erfolgte bei einer Ganzkörper-spezifischen Absorptionsrate (wbSAR) von 0,16 W/kg und einer durchschnittlichen SAR von 0,0347 W/kg für die Hoden.

Nach einer bzw. zehn Wochen Exposition oder Scheinexposition wurden Gewebeschnitte der Hoden mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt und mikroskopisch auf Veränderungen überprüft. Die drei TAM-Rezeptoren (Tyro3, Axl und Mer) sowie ihre Liganden Gas6 und Pros1 wurden in den Hoden mittels Immunhistochemie untersucht. Zusätzlich wurde gespaltene Caspase-3, ein Marker für Apoptose (programmierten Zelltod), immunhistochemisch untersucht. Die Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung wurden anhand des H-Scores bewertet, der den Expressionsgrad eines Zielproteins quantifiziert. Der H-Score wird durch den Prozentsatz der positiv gefärbten Zellen und die Intensität der Färbung bestimmt. Zu beiden Zeitpunkten wurde das Hodengewebe histologisch anhand des Johnsen-Scoring-Systems analysiert, einem Zehn-Punkte-System zur Quantifizierung der Qualität der Spermatogenese basierend auf zellulären Merkmalen der Samenkanälchen (Strukturen im Hoden, wo die Spermatogenese stattfindet). Ein Johnsen-Score von 10 zeigt maximale Spermatogeneseaktivität an, während ein Score von 1 das vollständige Fehlen von Keimzellen bedeutet [4].

Die HF-EMF-Exposition führte zu keinem Anstieg der rektalen Temperatur. Bei der mikroskopischen Begutachtung zeigten schein-exponierte Ratten zu beiden Zeitpunkten (1 bzw. 10 Wochen) eine normale Hodenmorphologie, während HF-EMF-exponierte Ratten eine Reduktion der Dicke des Epithels der Samenkanälchen sowie eine vorzeitige Freisetzung unreifer Keimzellen in das Lumen der Samenkanälchen aufwiesen. Zu beiden Zeitpunkten zeigten die HF-EMF-exponierten Gruppen einen niedrigeren Johnsen-Score als die entsprechenden schein-exponierten Gruppen, jedoch war nur der Unterschied nach zehnwöchiger Exposition statistisch signifikant. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse als Hinweis darauf, dass HF-EMF-Exposition Apoptose verursachen könnte.

Für die immunhistochemische Analyse wurden die Entwicklungsstadien der Samenkanälchen bestimmt. Während der Spermatogenese bei Ratten können 14 Stadien der Samenkanälchen identifiziert werden, je nach den verschiedenen Entwicklungsstadien der darin enthaltenen Keimzellen. Die TAM-Rezeptoren und ihre Liganden zeigten spezifische Färbemuster, das bedeutet, sie wurden nur in bestimmten Zellen oder Stadien der Samenkanälchen exprimiert, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede im H-Score

zwischen den Gruppen. Gespaltene Caspase-3 wurde in runden Spermatiden (Vorläuferzellen von Spermien) der Stadien VI-VIII der Samenkanälchen in allen Gruppen nachgewiesen. Der H-Score war in beiden exponierten Gruppen höher im Vergleich zu den schein-exponierten Gruppen, aber die Unterschiede erreichten keine statistische Signifikanz. Runde Spermatiden exprimierten kein Tyro3, Mer, Gas6 oder Pros1, während die Axl-Expression in diesem Zelltyp zwischen schein-exponierten und exponierten Gruppen ähnlich war. Daher schlussfolgerten die Autoren, dass die HF-EMF-Exposition möglicherweise Apoptose in runden Spermatiden unabhängig von den TAM-Rezeptoren verursachen kann.

Aus ihren Daten schlussfolgern die Autoren, dass eine HF-EMF-Exposition die normale Struktur des Rattenhodens stört und möglicherweise die TAM-Signalgebung negativ beeinflusst und zur Akkumulation apoptotischer Zellen führt. Allerdings geben die Autoren an, dass die Auswirkungen auf die Hodenfunktion ungewiss bleiben.

3 Kommentare des BfS

Die Studie beschäftigt sich mit einem relevanten und aktuellen Forschungsthema bei Expositionsniveaus, die nahe den Grenzwerten für Menschen liegen. Dabei liefern die Autoren eine detaillierte Beschreibung der Tiere und des Studiendesigns. Es wäre jedoch hilfreich gewesen, wenn die Details zur Charakterisierung der Exposition weiter ausgeführt worden wären, um die berichteten Expositionsniveaus besser nachvollziehen zu können. Da bei der angegebenen elektrischen Feldstärke für Ratten viel niedrigere wbSAR-Werte zu erwarten sind, bleibt unklar, welchem Expositionsniveau die Hoden tatsächlich ausgesetzt waren. Weitere Unklarheiten betreffen die Beurteilung des Johnsen-Scores, da keine Informationen darüber vorliegen, wie viele Samenkanälchen pro Ratte untersucht wurden oder wie diese für die Analyse ausgewählt wurden.

In ihrer Einleitung beziehen sich die Autoren auf die Arbeit von Deng et al., die die Verteilung der Expression von TAM-Rezeptoren und deren Liganden in den Samenkanälchen beschreibt [5]. Die Ergebnisse der Immunfärbungen in der vorliegenden Arbeit scheinen nicht vollständig mit diesem Bericht übereinzustimmen. Es wäre hilfreich gewesen, die Spezifität der Färbung durch Standard-Negativkontrollen für die Immunhistochemie nachzuweisen, anstatt nur auf unspezifische Bindung des sekundären Antikörpers zu testen [6].

Die Ergebnisse des H-Scores für gespaltene Caspase-3 (Apoptose-Marker) scheinen nicht mit der in den Abbildungen dargestellten immunhistochemischen Färbung kompatibel zu sein; diese zeigt eine hohe Heterogenität in der Färbeintensität über die verschiedenen Stadien der Samenkanälchen in der schein-exponierten Gruppe. Allerdings spezifizierten die Autoren nicht, wie sie die Samenkanälchen zur H-Score-Bewertung ausgewählt haben. Zudem ist die beschriebene H-Score-Bewertung eine Methode, die auf manueller und subjektiver visueller Beurteilung basiert und daher anfällig für Verzerrung (Bias) und Variabilität ist [7]. Allgemein ist Apoptose ein wichtiger und häufiger Prozess in den Hoden, der in jeder Phase der Spermatogenese auftreten kann [8, 9]. Im Gegensatz dazu wurde in dieser Studie in exponierten und schein-exponierten Gruppen nur ein Zelltyp positiv für gespaltene Caspase-3 gefärbt. Auffällig ist, dass die Käfig-Kontrollgruppe insgesamt nur eine sehr schwache Färbung zeigte. Diese Inkonsistenzen werden von den Autoren nicht ausreichend erklärt, und zusätzliche quantitative Methoden wurden nicht verwendet, um die Expression von gespaltenen Caspase-3 oder der TAM-Rezeptoren und deren Liganden zu validieren.

Die der Studie zugrunde liegende Fragestellung ist von wissenschaftlichem Interesse und relevant für den Strahlenschutz. Die oben beschriebenen Kritikpunkte verringern jedoch deutlich die Aussagekraft der Studie. Aus diesem Grund kann die Studie nicht zum Stand der Wissenschaft auf diesem Gebiet beitragen.

Referenzen

- [1] Katirci, E, Kirimlioglu, E, Oflamaz, AO, Hidisoglu, E, Cernomorcenno, A, Yargicoglu, P, Ozen, S, Demir, N. Expression levels of tam receptors and ligands in the testes of rats exposed to short and middle-term 2100 MHz radiofrequency radiation. *Bioelectromagnetics*. 2024; 45(5):235–248.
DOI: <https://doi.org/10.1002/bem.22504>.
- [2] Levine, H, Jorgensen, N, Martino-Andrade, A, Mendiola, J, Weksler-Derri, D, Jolles, M, Pinotti, R, Swan, SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Human Reproduction Update*. 2023; 29(2):157–176.
DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac035>.
- [3] Cordelli, E, Ardoino, L, Benassi, B, Consales, C, Eleuteri, P, Marino, C, Sciortino, M, Villani, P, H. Brinkworth, M, Chen, G, P. McNamee, J, Wood, AW, Belackova, L, Verbeek, J, Pacchierotti, F. 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. *Environment International*. 2024; 185:108509.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108509>.
- [4] Johnsen, SG. Testicular biopsy score count – a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones*. 1970; 1(1):2–25.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000178170>.
- [5] Deng, T, Chen, Q, Han, D. The roles of TAM receptor tyrosine kinases in the mammalian testis and immunoprivileged sites. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2016; 21(2):316–327.
DOI: <https://doi.org/10.2741/4390>.
- [6] Hewitt, SM, Baskin, DG, Frevert, CW, Stahl, WL, Rosa-Molinar, E. Controls for immunohistochemistry: the Histochemical Society's standards of practice for validation of immunohistochemical assays. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2014; 62(10):693–697.
DOI: <https://doi.org/10.1369/0022155414545224>.
- [7] Meyerholz, DK, Beck, AP. Principles and approaches for reproducible scoring of tissue stains in research. *Laboratory Investigation*. 2018; 98(7):844–855.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0057-0>.
- [8] Shaha, C, Tripathi, R, Mishra, DP. Male germ cell apoptosis: regulation and biology. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B*. 2010; 365(1546):1501–1515.
DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0124>.
- [9] Aitken, RJ, Findlay, JK, Hutt, KJ, Kerr, JB. Apoptosis in the germ line. *Reproduction*. 2011; 141(2):139–150.
DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-10-0232>.

Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz
Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

www.bfs.de

Tel.: +49 30 18333-0
Fax: +49 30 18333-1885
E-Mail: spotlight@bfs.de

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
[urn:nbn:de:0221-2025050952053](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0221-2025050952053)

Spotlight - Mai/2025 no.1 (Deu)