

## Hitzeschockproteinanstieg durch statische Magnetfelder

Die Genexpression des Hitzeschockproteins Hsp70 ist in nicht-linearer Weise abhängig von der Dauer, der Feldstärke und dem Zeitpunkt der Exposition. Die Experimente mit Ratten-Fibroblasten ergaben einen Anstieg bis zum 3,5-Fachen bei 1–440 mT innerhalb von 96 Stunden. Die Methode kann möglicherweise als Ergänzung zur medikamentösen Tumorthherapie eingesetzt werden.

Frühere Experimente mit niederfrequenten elektrischen Feldern (10 Hz) hatten einen bis zu 3,5-fachen Anstieg der HSP70-Expression ergeben. Da elektrische Felder nicht tief in das Gewebe eindringen, können sie keine Wirkung haben auf Tumorzellen, die tiefer im Gewebe liegen. Statische Magnetfelder hingegen dringen fast ungehindert durch das Gewebe hindurch und können daher überall im Körper genau eingestellt werden. Hitzeschockproteine sind eine Gruppe von Chaperonen, die für die Proteinfaltung sorgen. Sie dienen als Marker für Zellstress, der durch verschiedene Quellen entsteht, auch durch elektromagnetische Felder. Vor allem die HSP70-Familie, eine in der Evolution höchstkonservierte Proteingruppe mit 8 Mitgliedern, spielt zudem eine wichtige Rolle bei anderen Zellprozessen. Ein Protein davon, HSP70-1, scheint ursächlich an der Initiation von Krebs beteiligt zu sein. Eine entartete Zelle bedient sich des HSP70-Proteins, indem sie es veranlasst, die Apoptose und andere Signalwege zu hemmen, wodurch sie einen Überlebensvorteil erhält. Diese krebsfördernden Aktivitäten und die Überexpression von HSP70-1 sind ein guter Ansatzpunkt für die Krebstherapie; Magnetfelder könnten das Gen für HSP-1 in Krebszellen hemmen und sie dadurch für ionisierende Strahlung empfindlicher machen. Das HSP70-1-Gen und sein Promoter reagieren unter Stress innerhalb von Minuten. In ungestressten Zellen sind sie nur in geringen Konzentrationen enthalten und werden durch den Zellzyklus reguliert.

Die primären Zellkulturen von Ratten-Fibroblasten wurden statischen Magnetfeldern von 1, 10, 100 und 440 mT zweimal im Abstand von 24 Stunden für 16, 24 und 48 Stunden ausgesetzt. Gemessen wurden das Zellwachstum und die Genexpression von HSP70 nach Magnetfeldbehandlung. 3 Faktoren waren dabei maßgebend: Flussdichte, Expositionsdauer (zweimal 48 Stunden) und Startzeit der Exposition. Die 2. Befeldung wurde 24 Stunden nach Beginn der 1. vorgenommen. Als negative Kontrollen dienten Zellen mit Scheinbefeldung und die positive Kontrolle wurde durch Hitze erzeugt. Man fand keine signifikanten Unterschiede im Zellwachstum, aber signifikante Stressreaktionen bei den befeldeten Zellen, sichtbar an erhöhter Expression von HSP70, bis zum 3,5-Fachen. Die stärksten Reaktionen erfolgten 48 Stunden nach der 2. Befeldung bei 10 und 100 mT. Der 2- bis 3-fache Anstieg ist relativ gering gegenüber der positiven Kontrolle, entspricht jedoch den Ergebnissen, die mit elektrischen Feldern von 10 Hz erzielt wurden. Die Hochregulation von HSP70 sorgt für eine Verminderung der DNA-Reparatur in den Krebszellen, wodurch diese empfindlicher für die Radiotherapie werden. Somit bieten sich statische Magnetfelder an, in der klinischen Anwendung eine Sensibilisierung der Krebszellen zu ermöglichen, im Vergleich zu Chemikalien oder thermischen Behandlungen.

**Quelle:** Laramee CB, Frisch P, McLeod K, Li GC (2014): Elevation of Heat Shock Gene Expression from Static Magnetic Field Exposure In Vitro. *Bioelectromagnetics* DOI: 10.1002/bem.21857

## Magnetfelder stärken Medikamente gegen Pilzinfektionen

Patienten mit geschwächtem Immunsystem haben ein hohes Risiko für schwer zu bekämpfende Pilzinfektionen. Durch zusätzliche Anwendung von gepulsten Magnetfeldern kann die Wirksamkeit von Medikamenten gegen Schimmel- und Sprosspilze (Antimykotika) erhöht und die Toxizität der Wirkstoffe vermindert werden.

Das Auftreten von Pilzinfektionen wird immer problematischer. Falsche Anwendung von Antibiotika, HIV-Infektionen, verminderte Immunabwehr bei Krebsbehandlungen und Immunsuppression nach Transplantationen u. a. sind Ursachen für Pilzinfektionen im Körper. Häufige Pilze sind Aspergillus-Arten (90 %), die in den letzten 20 Jahren zu aggressiven Krankheitserregern geworden sind. Medikamente dagegen sind Amphotericin B (AmB) und weitere Wirkstoffe. Die Wirksamkeit ist begrenzt, neue Mittel sind kaum in Sicht, deshalb ist die Mortalität mit bis zu 90 % hoch. Auch Infektionen des Nagelbetts, der Haut und Schleimhaut sind problematisch, oft durch *Trichophyton rubrum* bzw. *Candida albicans* verursacht. Die Behandlung ist langwierig und ebenfalls nicht sehr wirksam, besonders, wenn Mischinfektionen vorliegen. Eine Verbesserung der Wirksamkeit von Medikamenten kann mit Elektroporation erreicht werden. Dabei werden die Zellmembranen durch ein elektrisches Feld durchlässiger und die Wirkstoffe werden gut aufgenommen. Die Behandlung mit Magnetfeldern ist dagegen wenig erforscht, deshalb wurde hier untersucht, wie sich Überlebensrate und Wachstum der Pilze unter starken gepulsten Magnetfeldern zusammen mit den Wirkstoffen verhalten.

Die Anzahl der Magnetfeld-Pulse betrug 25–200 bei einer Wiederholungsfrequenz von 35 Hz als variable Behandlungsintensität (bis  $6,1 \pm 10$  % T), Dauer 10 s bis 20 min. Die Temperaturerhöhung war ca.  $0,05$  °C, nie über  $30$  °C mit und ohne Medikamente. Da sich die Pilze in einem weiten Temperaturbereich vermehren können, auch bei  $37$  °C im menschlichen Körper, sind  $30$  °C ein angemessener Bereich. Die Pilze stammen aus klinischem Material, *A. fumigatus* von einem Leukämie-Patienten, *T. rubrum* und *C. albicans* von Patienten mit Nagelbettentzündungen. Als antimykotische Wirkstoffe wurden Amphotericin B (0,025 und 0,05 %), Naftifin-HCl und als Kontrollen zum Salzstress 2- und 0,9 %ige Kochsalzlösung (NaCl) sowie Kontrollen ohne Magnetfeld und mit destilliertem Wasser als Vergleich zur Magnetfeldbehandlung eingesetzt.

Man fand eine klare Korrelation zwischen Behandlungsintensität und Anzahl der Koloniebildung (cfu/ml). Je höher die Anzahl der Pulse desto geringer war die Koloniezahl. Die stärkste Verminderung von *A. fumigatus* trat bei Naftifin auf, gefolgt von Amphotericin B in der höheren Konzentration. Die Verminderung der cfu/ml in Wasser betrug  $31 \pm 10$  % mit 200 MF-Pulsen. Die Anwendung von Naftifin-HCl 1 % verbesserte die Behandlungswirksamkeit auf  $97 \pm 10$  % cfu/ml, die Abnahme der Koloniezahl mit Amphotericin B-Konzentrationen betrug  $90 \pm 10$  % bzw.  $62 \pm 10$  % bei 200 Pulsen. Die entsprechenden Kontrollen – Antimykotika ohne Magnetfelder – zeigten keine signifikanten Wachstumsvermindernungen nach geringer Expositionszeit von 10 s. Nach 20 min Expositionszeit mit Antimykotika war eine Abnahme der cfu/ml bei *A. fumigatus* um  $34 \pm 10$  % bei Naftifin zu sehen, bei Amphotericin B 29 bzw. 22 %. Die Kombination Magnetfeld mit Antimykotika ergab bei *C. albicans* 20–35 % Reduktion, die beste Reduktion bei *T. rubrum* (39, 48 und  $59 \pm 10$  %) nach 20 min Exposition.

Die Kontrollen mit 0,9 und 2 % NaCl hatten in jedem Fall, nach 10 s und 20 min, eine Abnahme < 10 %, es bestand aber kein Unterschied zwischen 0,9 % Kochsalz und Wasser nach der Magnetfeldbehandlung.

Für alle hier verwendeten Pilze wurde bestätigt, dass die Anwendung von gepulsten Magnetfeldern die Wirksamkeit der Antimykotika signifikant verbessert. Auch bei kurzer Anwendung (5,7 s) zeigte sich eine Abnahme der Überlebensrate bis zu  $90 \pm 10$  %. Die geringste Anzahl von Kolonien wurde gefunden nach kombinierter Behandlung von Magnetfeldern mit Naftifin-HCl. Die kontaktlose Anwendungstechnik von hochgepulsten 6,1-mT-Magnetfeldern in Kombination mit Antimykotika kann eine irreversible Wirkung auf die Zellhomöostase und die Koloniebildung der Mikroorganismen *A. fumigatus*, *C. albicans* und *T. rubrum* haben. Weniger als 6 sec (5,7) reichen aus, um diese Wirksamkeit zu erzielen, die Überlebensfähigkeit der Pilze zu vermindern, denn die Antimykotika allein erzielten nach 20 min eine maximale Reduktion der Überlebensrate um 43 %. Die Daten haben außerdem gezeigt, dass höhere Pulse eine signifikante Sensibilisierung der Pilze auf Salzstress (2 % NaCl) zur Folge haben. Es entsteht oxidativer Stress in den Zellen. Von *Aspergillus* ist bekannt, dass Salzstress zur Hemmung des Koloniewachstums führt. In diesen Experimenten wurden 2 Salzkonzentrationen verwendet (0,9 und 2 %). Die Magnetfeldbehandlung der Zellen in Wasser und 0,9 %iger NaCl-Lösung zeigte praktisch identische Reduktion der Zellüberlebensrate, von *T. rubrum* bis zu  $45 \pm 10$  % und bei *C. albicans* bis  $43 \pm 10$  %. Die physiologische Salzkonzentration von 0,9 % im menschlichen Organismus stellt somit keinen Stressfaktor für die Pilze *T. rubrum* und *C. albicans* dar. Bei *A. fumigatus* trat eine leicht hemmende Wirkung in der physiologischen Kochsalzlösung nach Behandlung mit dem gepulsten Magnetfeld auf, sie lag aber innerhalb des Fehlerbereichs. Für alle Pilzarten wurde bestätigt, dass die Anwendung von gepulsten Magnetfeldern die Wirksamkeit der Antimykotika verbesserte. Die gesamte Behandlungszeit konnte sehr stark bis zu einigen sec reduziert werden. In Zukunft könnte diese synergistische Wirkung von Magnetfeld und Medikament genutzt werden, um die Therapie bei Erkrankungen durch Pilze und andere eukaryotische Mikroorganismen effektiver und weniger toxisch zu gestalten. Weitere klinische Untersuchungen sind nötig, um die Mechanismen zu erforschen.

**Quelle:** Novickij V, Grainys A, Švedienė J, Markovskaja S, Paškevičius A, Novickij J (2014): Microsecond Pulsed Magnetic Field Improves Efficacy of Antifungal Agents on Pathogenic Microorganisms. *Bioelectromagnetics* 35, 347–353

### Hochfrequenzwirkung auf Kühe

## Enzymveränderungen bei Kühen durch 900-MHz-Strahlung

**Das 10-wöchige Experiment mit 10 Kühen, die in einem Stall 4 Wochen mit 900 MHz bestrahlt worden waren, ergab trotz unterschiedlicher individueller Reaktionen signifikante Veränderungen der Aktivitäten von Enzymen, die oxidativen Stress anzeigen: GSH-PX, SOD und CAT.**

Seit Jahren gibt es den Verdacht, dass Mobilfunkstrahlung negative Wirkungen auf Kühe hat, es gab Anzeichen für vermehrte Schäden bei neugeborenen Kälbern, nachdem eine Mobilfunk-Basisstation in der Nähe eines schweizerischen Hofes installiert worden war. In ersten Experimenten konnten Veränderungen an Augen und Redox-Proteinen bei den Tieren nachgewiesen werden. Nun sollte überprüft werden, ob sich Verän-

derungen im Blut der Tiere nachweisen lassen, wenn definierte Bedingungen gewählt wurden. Die 10 Tiere standen im Stall und wurden mit einer definierten Frequenz und definierten Zeiten bestrahlt. In der 14-tägigen 1. Phase (vor der Bestrahlung) wurde den 10 Tieren 10-mal Blut abgenommen. Dann erfolgte als 2. Phase 4 Wochen lang Bestrahlung mit der Basisstation-Trägerfrequenz 916,5 MHz mit durchschnittlich  $12 \text{ V/m} \pm 35$  % (11. Dezember 2012 bis 9. Januar 2013). Der niedrigste Messwert betrug  $3,4 \text{ V/m}$ , der höchste  $29 \text{ V/m}$ , ermittelt mit etwa 80 Messungen pro Kuh, insgesamt erfolgten 810 Messungen. Der Durchschnittswert liegt unter dem ICNIRP-Grenzwert von  $41 \text{ V/m}$ , aber deutlich über dem Schweizer Grenzwert von  $4,1 \text{ V/m}$  für eine einzelne Basisstation. Die Expositionszeit während der 30 Tage betrug zwischen 6:36 und 19 Stunden, Durchschnitt  $16:43 \pm 3:03$  Stunden. Für jede der 10 Kühe wurden einzelne Werte ermittelt. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es noch keine Verblindung. In den beiden letzten Wochen der 2. Phase wurden wieder 10 Blutproben pro Kuh gesammelt. Nach Abschalten der Bestrahlung hatten die Kühe 14 Tage Ruhe, dann wurden in den darauf folgenden 14 Tagen wieder je 10 Blutproben (3. Phase, nach Bestrahlung) genommen. Die Blutproben (Serum und Erythrozytenkonzentrat) wurden anschließend zufällig und verblindet verteilt und im Labor auf SOD (Superoxid-Dehydrogenase), GSH-PX (Glutathion-Peroxidase) und CAT (Katalase) untersucht.

Die 3 Phasen unterschieden sich stark voneinander, es gab Veränderungen in den Aktivitäten der 3 Enzyme: GSH-PX stieg signifikant an und SOD nahm signifikant ab zwischen der 1. und 2. Phase, CAT stieg nur leicht an. In der 3. Phase verminderte sich die Aktivität der CAT signifikant, während die beiden anderen Enzyme weitgehend konstant blieben. Die einzelnen Kühe reagierten sehr unterschiedlich auf die Bestrahlung, es gab empfindliche und unempfindliche Individuen. Für GSH-PX wurden Werte zwischen 82,29 und 297,59 U/l gefunden; diese Veränderungen liegen im physiologischen Bereich. Die Tiere regulieren den Redox-Status aufgrund der Bestrahlung durch Veränderung der Enzymaktivitäten, um die Homöostase des pH-Wertes aufrecht zu erhalten. Die Veränderungen der Enzymaktivitäten sind auf die 900-MHz-Bestrahlung zurückzuführen, andere Begleitumstände können nahezu ausgeschlossen werden. In der Literatur bestätigen andere Arbeiten diese Ergebnisse, wonach nicht-ionisierende Strahlung zu Veränderungen bei Redox-Proteinen führt und dass es strahlungsempfindliche und -unempfindliche Individuen gibt. Je 10 Blutproben pro Kuh und Untersuchungsphase reichen aus, um das ausreichend belegen. Zur Bestätigung muss das Experiment standardisiert als Blindstudie mit mehr Kühen und längerer Untersuchungsphase nach Bestrahlung durchgeführt werden.

**Quelle:** Hässig M, Wullschleger M, Naegeli H, Kupper J, Spiess B, Kuster N, Capstick M, Murbach M (2014): Influence of non ionizing radiation of base stations on the activity of redox proteins in bovines. *BMC Veterinary Research* 10, 136; <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/10/136>

**Kommentar:** Kühen kann man nicht unterstellen, dass sie sich einbilden, die Einwirkung der Mobilfunkstrahlung verändere ihre Befindlichkeit oder gar ihre physiologischen Abläufe. Insofern hat man hiermit einen objektiven Beweis für den Einfluss von Mobilfunkstrahlung auf höhere Lebewesen, insbesondere Säugetiere. Dieser vielversprechende Ansatz kann in der Forschung weitere interessante, objektive Ergebnisse liefern, daher sollte die Forschung in diesem Bereich unbedingt gefördert werden. Ob man wohl erwarten kann, dass dafür genug Geld zur Verfügung gestellt wird? Vielleicht könnten hier landwirtschaftliche Institutionen aktiv werden, die ein eigenes Interesse an der Tiergesundheit haben müssten.