

Martin Pall

Professor Emeritus of Biochemistry and Basic Medical Sciences, Washington State University

Elektromagnetische Felder wirken über die Aktivierung spannungsabhängiger Calciumkanäle, um günstige oder ungünstige Wirkungen zu erzeugen

Abstract

Die direkten Targets elektromagnetischer Felder (EMFs) im extrem niederfrequenten und Mikrowellenfrequenz-Bereich bei der Erzeugung nicht-thermischer Effekte konnten bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen werden. Dieser Artikel ist das Ergebnis einer umfassenden Literaturanalyse, die erstmals eine Vielzahl fundierter Hinweise auf solche direkten Targets liefert.

Dreiundzwanzig Studien mit Calciumkanalblockern haben gezeigt, dass spannungsabhängige Calciumkanäle (VGCCs = voltage-gated calcium channels) nicht-thermische und andere Reaktionen auf EMFs zeigen. Wurden nämlich VGCCs durch für den jeweiligen Typ spezifische Calciumkanalblocker geblockt – in den meisten Studien handelte es sich um VGCCs und Calciumkanalblocker vom L-Typ –, traten die vorher gezeigten Reaktionen auf eine EMF-Exposition entweder gar nicht mehr oder nur noch in deutlich abgeschwächter Form auf.

Diese spannungsabhängigen Eigenschaften von VGCCs könnten auch Aufschluss über biophysikalisch plausible Mechanismen der biologischen Wirkungen von EMFs liefern. Downstream-Reaktionen auf niederfrequente EMF-Expositionen könnten durch die Ca²⁺/Calmodulin-Stimulation der Stickoxid-Synthese vermittelt werden. Möglicherweise lassen sich die physiologischen und therapeutischen Reaktionen zum größten Teil auf die Stimulation des Stickoxid-cGMP-Proteinkinase-G-Pathways zurückführen. Ein gut erforschtes Beispiel für eine therapeutische Reaktion, die vermutlich über diesen Stoffwechselweg abläuft, ist die Stimulation des Knochenwachstums durch EMFs.

Neben physiologischen können jedoch auch pathophysiologische Reaktionen auf EMFs auftreten. Ein Beispiel dafür

sind die Folgen von oxidativem Stress, wie er durch den Stickoxid-Peroxy-nitrit-Zyklus ausgelöst werden kann. Ein gut dokumentiertes Beispiel für eine pathophysiologische Reaktion auf EMFs – die Induktion von DNA-Einzelstrangbrüchen – wurde hierfür ausgewertet. Über solche Einzelstrangbrüche, die sich mit Hilfe alkalischer Comet-Assays nachweisen lassen, weiß man, dass sie als Reaktion auf den vorgenannten Zyklus entstehen. Es gibt zwar nicht viele Daten über die Mechanismen, die an solchen EMF-induzierten Brüchen beteiligt sind, aber die vorhandenen Daten stützen diese Theorie. Neben dem Stickoxid-Peroxy-nitrit-Zyklus können auch noch andere Ca²⁺-vermittelte, jedoch Stickoxid-unabhängige regulatorische Veränderungen eine Rolle spielen.

Weiterhin betrachtet dieser Artikel eine Gruppe Targets, zu denen bereits fundierte Erkenntnisse vorliegen, nämlich die spannungsabhängigen Calciumkanäle (VGCCs). Deren Stimulation ruft bei Menschen und anderen höheren Lebewesen nicht-thermische Reaktionen auf EMFs hervor. Die daraus resultierenden Downstream-Effekte unter Beteiligung eines Ca²⁺/Calmodulin-abhängigen Stickoxid-Anstiegs könnten sowohl therapeutische als auch pathophysiologische Effekte erklären.

Journal of Cellular and Molecular Medicine

Schlüsselwörter:

- intrazelluläres Ca²⁺
- spannungsabhängige Calciumkanäle (VGCCs)
- Exposition gegenüber extrem niederfrequenten elektromagnetischen Feldern
- Stickoxid
- oxidativer Stress
- Calciumkanalblocker

Einleitung

Um die komplexe Biologie der Effekte elektromagnetischer Felder (EMFs) auf die Biologie von Menschen und anderen höheren Lebewesen verstehen zu können, müssen wir das oder die Targets solcher Felder in den betroffenen Zellen und Geweben verstehen. Erst daraus kann man das Verständnis für die biologischen Effekte ableiten. Bisher kennt man jedoch weder diese Targets noch weiß man, wie sie die komplexen biologischen Reaktionen auf EMFs, die

durch niederenergetische Photonen erzeugt werden, auslösen können. Das Rätselhafte daran ist, dass diese niederenergetischen Photonen gar nicht genug Energie haben, um individuell die Chemie einer Zelle beeinflussen zu können. Daraus ergibt sich die Frage, wie die nicht-thermischen Effekte solcher EMFs überhaupt möglich sind. Im Zuge seiner Arbeit hat der Autor hinreichend Literatur gefunden, die Hinweise auf die direkten Targets solcher

EMFs liefert. Das Ziel dieser Studie besteht daher darin, diese Hinweise zu bewerten und zu überprüfen, wie solche Targets zu der komplexen Biologie der EMF-Exposition führen können.

Die Rolle eines erhöhten Gehalts an intrazellulärem Ca^{2+} als Folge einer EMF-Exposition wurde bereits vor über 20 Jahren von Walleczek [1] gut dokumentiert. Dieser überprüfte die Bedeutung von Änderungen in der Calcium-Signalgebung, die als Reaktion auf eine EMF-Exposition auftraten. In weiteren Studien jüngerer Datums wurde untersucht, welche Rolle ein durch EMF-Exposition hervorgerufener Anstieg des intrazellulären Ca^{2+} -Gehalts spielt. Einige dieser Studien werden nachfolgend behandelt. Zwei der in Walleczeks Review behandelten Studien [2, 3] zeigen, dass Verapamil – ein L-Typ-Calciumantagonist, der L-Typ-VGCCs blockiert – die Reaktionen auf EMFs abschwächen oder ganz verhindern kann. Ein Review der Eigenschaften von VGCCs findet sich an anderer Stelle [4]. Nachfolgend wurden umfassende Hinweise veröffentlicht, die eindeutig belegen, dass eine EMF-Exposition bei vielen Zelltypen eine übermäßige Aktivität der VGCCs hervorrufen kann [5-26]. Das wiederum führt zu der naheliegenden Vermutung, dass es sich bei VGCCs um direkte Targets einer EMF-Exposition handeln könnte. Viele dieser Studien befassen sich speziell mit L-Typ-VGCCs, deren Reaktion auf eine EMF-Exposition durch verschiedene L-Typ-Calciumkanalblocker geblockt werden kann (Tabelle 1).

Auch in Studien mit anderen Typen von Calciumkanalblockern (N-Typ-, P/Q-Typ- und T-Typ) konnte gezeigt werden, dass die Calciumkanalblocker die Reaktionen auf EMF-Expositionen abschwächen (Tabelle 1). Das zeigt, dass auch andere VGCC-Typen eine wichtige Rolle spielen

könnten. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich wird, handelt sich um ganz unterschiedliche Reaktionen auf EMFs, die jeweils durch Calciumkanalblocker unterbunden werden. Das könnte bedeuten, dass die meisten, wenn nicht sogar alle EMF-vermittelten Reaktionen durch VGCC-Stimulation ausgelöst werden.

Spannungsabhängige Calciumkanäle sind notwendig, um die durch extreme Niederfrequenz-EMFs (einschließlich 50/60 Hz) sowie durch EMFs im Mikrowellenfrequenzbereich, nanosekundengepulste EMFs und statische elektrische Felder und Magnetfelder ausgelösten Reaktionen hervorrufen zu können (Tabelle 1).

In einer 2012 veröffentlichten Studie zeigte Pilla, dass ein Anstieg des intrazellulären Ca^{2+} nahezu unmittelbar nach einer EMF-Exposition aufgetreten sein musste, da bereits nach weniger als fünf Sekunden nach der EMF-Exposition ein Ca^{2+} /Calmodulin-abhängiger Anstieg der Stickoxidgehalte auftrat [27]. Zwar wurde in dieser Studie nicht untersucht, ob diese Reaktion durch eine Stimulation von VGCCs ausgelöst wurde, aber es gibt nur wenige Alternativen, die eine derart schnelle Ca^{2+} -Reaktion hervorrufen können. Von diesen Alternativen wurde bisher noch keine als Reaktion auf EMFs betrachtet. Auch in anderen Studien, die sich mit VGCCs beschäftigten (Tabelle 1) wurde ein überaus schneller Ca^{2+} -Anstieg als Folge einer EMF-Exposition festgestellt [8, 16, 17, 19, 21]. Anhand der Schnelligkeit lassen sich verschiedene regulatorische Interaktionstypen, die an dieser Reaktion beteiligt sein könnten, als Erklärung für dieses Phänomen ausschließen. Auch hier deutet alles darauf hin, dass die VGCC-Stimulation in der Plasmamembran direkt durch die EMF-Exposition hervorgerufen wird.

Mögliche Wirkmechanismen als Reaktion auf eine VGCC-Stimulation

Der durch eine solche VGCC-Aktivierung erzeugte intrazelluläre Ca^{2+} -Anstieg kann zu multiplen regulatorischen Reaktionen führen. Dazu gehören auch die erhöhten Stickoxid-Level ein, die durch die Tätigkeit der beiden Ca^{2+} /Calmodulin-abhängigen Stickoxid-Synthasen iNOS and eNOS erzeugt werden. In einem physiologischen Kontext bewirken erhöhte Stickoxid-Level eine gesteigerte Synthese

des zellulären Botenstoffs cGMP (cyklisches Guanosinmonophosphat) und eine anschließende Aktivierung des Enzyms Proteinkinase G [28, 29]. In einem pathophysiologischen Zusammenhang hingegen reagiert Stickoxid mit Superoxid zu Peroxynitrit. Letzteres ist ein starkes Oxidans [30, 31], das zwar selbst kein Radikal ist, jedoch Radikale wie das Hydroxyl- und das NO_2 -Radikal produziert [32].

Therapeutische Stimulation des Knochenwachstums über den Ca^{2+} /Stickoxid/cGMP/Proteinkinase-G-Pathway

Ein Beispiel für die therapeutische Wirkung einer EMF-Exposition ist die Reparatur von Knochen. Wiederholt wurde in verschiedenen medizinischen Situationen eine Steigerung der Osteoblasten-Differenzierung und -Reife nach EMF-Exposition nachgewiesen [33-44]. Die Wirkung einer EMF-Exposition auf Knochen steht außer Frage, auch wenn die klinische Anwendung noch nicht geklärt ist

[33-44]. Wir konzentrieren uns hier auf die möglichen Wirkmechanismen. Zahlreiche Studien sehen einen Zusammenhang zwischen erhöhten Ca^{2+} - und Stickoxid-Werten einerseits und der Stimulation des Knochenwachstums durch EMFs andererseits [44-49]. In drei Studien wurde außerdem ein Zusammenhang mit einer gesteigerten cGMP- und Proteinkinase-G-Aktivität festge-

[2]	Gepulste magnetische Felder	L-Typ	Humane Lymphozyten	Zellproliferation; Zytokinproduktion
[3]	Statische magnetische Felder (0,1 T)	L-Typ	Humane Granulozyten	Zellmigration; Degranulation
[5]	ELF	L-Typ	Chromaffine Zellen von Ratten	Differenzierung; Catecholamin-Freisetzung
[6]	Elektrisches Feld	L-Typ	Knochenzellen von Ratten und Mäusen	Anstieg von Ca ²⁺ , Phospholipase A ₂ , PGE ₂
[7]	50 Hz	L-Typ	Mytilus(Miesmuschel)- Immunozyten	Verringerte Gestaltänderung, Zytotoxizität
[8]	50 Hz	L-Typ	AtT-20/D16V (Zelllinie aus corticotrophen Zellen und Hypophysengewebe von Mäusen)	Ca ²⁺ -Anstieg; Zellmorphologie, vorzeitige Differenzierung
[9]	50 Hz	L-Typ	Neurale Stammzellen, Vorläuferzellen	In-vitro-Differenzierung, Neurogenese
[10]	Statisches Magnetfeld	L-Typ	Ratte	Rückgang der Ödembildung
[11]	NMR	L-Typ	Tumorzellen	Synergistischer Effekt von EMFs auf die Anti-Tumor-Medikamententoxizität
[12]	Statisches Magnetfeld	L-Typ	Myelomonozytische U937-Zellen	Ca ²⁺ -Einstrom in die Zellen und antiapoptische Effekte
[13]	60 Hz	L-Typ	Maus	Hyperalgetische Reaktion auf Exposition
[14]	Einzelner Nanosekundenpuls	L-Typ	Bovine chromaffine Zellen	Rasanter Anstieg des intrazellulären Ca ²⁺
[15]	Biphasischer elektrischer Strom	L-Typ	Humane mesenchymale Stromazellen	Osteoblastendifferenzierung und Zytokinproduktion
[16]	Wechselstrom-Magnetfelder	L-Typ	Betazellen des Pankreas (Patch-Clamp-Verfahren)	Ca ²⁺ -Strom in die Zellen
[17]	50 Hz	L-Typ	Hypophysenzellen von Ratten	Ca ²⁺ -Strom in die Zellen
[18]	50 Hz	L-Typ, N-Typ	Humane IMR32-Neuroblastomzellen und GH3-Hypophysenzellen von Ratten	Antiapoptotische Aktivität
[19]	Nanosekundenpuls	L-Typ, N-Typ, P/Q-Typ	Bovine chromaffine Zellen	Ca ²⁺ -Dynamik der Zellen
[20]	50 Hz	Nicht bestimmt	Dorsalwurzel-Ganglienzellen von Ratten	Feuerungsfrequenz der Zellen
[21]	700–1100 MHz	N-Typ	Aus Stammzellen gewonnene neuronale Zellen	Ca ²⁺ -Dynamik der Zellen
[22]	Sehr schwache elektrische Felder	T-Typ	Haie	Entdeckung von sehr schwachen magnetischen Feldern im Ozean
[23]	Kurze Elektropulse	L-Typ	Menschliches Auge	Effekt auf das Elektro-Oculogramm
[24]	Schwach statische Magnetfelder	L-Typ	Kaninchen	Baroreflex-Sensitivität
[25]	Schwache elektrische Felder	T-Typ	Neutrophile	Elektrische und Ionendynamik
[26]	Statische elektrische Felder, 'kapazitiv'	L-Typ	Bovine Gelenkchondrocyten	Agrican & Typ-II-Kollagen-Expression; Calcineurin und andere Ca ²⁺ /Calmodulin-Reaktionen

Table 1. EMF-Reaktionen, die durch Calciumkanalblocker unterbunden oder abgeschwächt werden.

Ref. Nr. EMF-Typ, Calciumkanal, Zelltyp oder Organismus, Gemessene Reaktion 1. EMF: elektromagnetisches Feld; ELF: extremer Niederfrequenzbereich

stellt [46, 48, 49]. Auch in Studien, die andere regulatorische Stimuli als Auslöser von gesteigertem Knochenwachstum untersuchten, wurden erhöhte cGMP-Level und Proteinkinase G mit dieser Reaktion in Verbindung gebracht. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Wirkung von EMFs bei der Stimulation von Osteoblasten und des Knochenwachstums sehr gut dokumentiert

ist. Die verfügbaren, wenn auch limitierten Daten sprechen für die Beteiligung des Ca²⁺/Stickoxid/cGMP/Proteinkinase-G-Pathways an einer derartigen Stimulation. Dieser Stoffwechselweg ist der Hauptweg, über den die physiologischen Reaktionen auf Ca²⁺ und Stickoxid ablaufen.

Ca²⁺/Stickoxid/Peroxynitrit und pathophysiologische Reaktionen auf EMF-Expositionen am Beispiel von DNA-Einzelstrangbrüchen

Wie bereits festgestellt wurde, werden die meisten durch Stickoxid ausgelösten pathophysiologischen Effekte durch einen Anstieg des Peroxynitrits und den daraus resultierenden oxidativen Stress vermittelt. Es gibt zahlreiche Reviews und andere Studien, die eine Verbindung zwischen oxidativem Stress und pathophysiologischen Effekten als Reaktion auf eine EMF-Exposition sehen (siehe z.B. 57-64). In einigen dieser Studien verläuft der Anstieg der Marker für oxidativen Stress parallel zu einem Anstieg der Stickoxid-Level, was auf einen durch Peroxynitrit vermittelten Mechanismus hinweist [64-67]. Ein Peroxynitrit-Anstieg wird in der Regel anhand von 3-Nitrotyrosin (3-NT) gemessen, einem Marker für die Peroxynitrit-vermittelte Protein-Nitrierung. In vier Studien wurden die 3-NT-Level vor und nach einer EMF-Exposition gemessen [66, 68-70]. Jede dieser Studien liefert Anhaltspunkte dafür, dass eine EMF-Exposition zu einem Anstieg der Peroxynitrit-Level und damit der 3-NT-Level führt [66, 68-70]. Allerdings kann man aus diesen Hinweisen noch keinen gesicherten Nachweis ableiten. Betrachtet man sie jedoch im Zusammenhang mit oxidativem Stress und einem EMF-induzierten Anstieg der Stickoxid-Produktion, weisen sie deutlich auf einen Peroxynitrit-vermittelten Mechanismus hin, durch den EMFs oxidativen Stress auslösen können. Ein solcher Mechanismus kann möglicherweise auch die vielen Studien erklären, die DNA-Einzelstrangbrüche als Folge einer EMF-Exposition zeigen. Diese durch alkalische Comet-Assays oder vergleichbare Mikrogel-Elektrophorese-Assays

nachgewiesenen Brüche wurden in den meisten [71-89], wenn auch nicht in allen derartigen Studien [90-97] festgestellt. Ob solche DNA-Einzelstrangbrüche infolge EMF-Exposition entdeckt werden oder nicht, könnte von Faktoren wie Zelltyp [79, 86], Dosis [78] oder Typ der EMF-Exposition [73, 77] beeinflusst werden.

Auch oxidativer Stress und freie Radikale spielen dabei eine Rolle. Dafür gibt es zwei Gründe. Zum einen korrelieren DNA-Einzelstrangbrüche zeitlich mit der Zunahme von oxidativem Stress, zum anderen können Antioxidantien die Entstehung solcher Einzelstrangbrüche erheblich reduzieren [72, 75, 81, 82]. Gleiches gilt auch für Peroxynitrit-vermittelte DNA-Brüche unter anderen Bedingungen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Entstehung von DNA-Einzelstrangbrüchen mit einem Stickoxid-Synthase-Inhibitor blockiert werden kann [82]. Für Peroxynitrit konnte gezeigt werden, dass es DNA-Einzelstrangbrüche hervorruft [98-100]. Dieser Prozess wird durch viele, aber nicht alle Antioxidantien gehemmt [99, 100]. Hieraus geht hervor, dass die limitierten Daten zur Entstehung von DNA-Einzelstrangbrüchen auf einen Mechanismus hinweisen, an dem durch Stickoxid, Peroxynitrit und freie Radikale ausgelöster oxidativer Stress beteiligt ist. Es gibt zwar nicht viele Daten dazu, aber die wenigen vorliegenden Daten unterstützen die Vermutung, dass Peroxynitrit an der Entstehung von EMF-induzierten DNA-Einzelstrangbrüchen beteiligt ist.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Wie erzeugen aus niederenergetischen Photonen bestehende EMFs bei Menschen und höheren Tieren nicht-thermische biologische Veränderungen, die pathophysiologisch, manchmal aber auch therapeutisch sein können? Die Antwort auf diese Frage hat sich bisher vor unseren Augen in der wissenschaftlichen Literatur verborgen. Das liegt vermutlich daran, dass heutzutage kaum noch jemand die Zeit hat, die gesamte relevante Literatur zu lesen, geschweige denn, die darin gefundenen Informationen kritisch zu prüfen und systematisch zu ordnen. Die hier vorliegende Studie hat folgendes ergeben:

1. In 23 verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass niederfrequente EMFs über die Aktivierung von VGCCs wirken. Abgeleitet wird diese Aussage aus der Beobachtung, dass eine Blockade von VGCCs, wie sie durch Calciumkanalblocker erfolgt, die Reaktionen auf solche EMF-Expositionen verhindern können (Tabelle 1). In der Mehrzahl der Studien wurden L-Typ-VGCCs untersucht, einige Studien beziehen jedoch auch noch drei andere VGCC-Klassen mit ein.

2. Sowohl extrem niederfrequente EMFs, wie sie durch 50/60-Hz-Wechselstrom entstehen, als auch Mikrowellen

wirken über die Aktivierung von VGCCs. Gleiches gilt für statische elektrische Felder, statische Magnetfelder und Nanosekundenpulse.

3. Die Stimulation spannungsabhängiger Calciumkanäle führt zu einem Anstieg des intrazellulären Ca²⁺. Durch die darauffolgende Aktivierung der beiden Ca²⁺/Calmodulin-abhängigen Stickoxid-Synthasen wird mehr Stickoxid erzeugt. Es wird weiterhin postuliert, dass die therapeutischen und potentiell therapeutischen Reaktionen auf EMFs über den physiologischen Haupt-Stoffwechselweg entstehen, in dessen Verlauf werden sowohl cGMP als auch Proteinkinase G durch Stickoxid stimuliert. Hingegen scheint die Beteiligung von Stickoxid an der Entstehung pathophysiologischer EMF-Reaktionen auf seiner Funktion als Vorstufe von Peroxynitrit zu beruhen. Als solche produziert Stickoxid sowohl oxidativen Stress als auch freie Radikale als Zerfallsprodukte.

4. Die unter Punkt 3 dargelegte Interpretation wird durch zwei besonders gut dokumentierte Beispiele für EMF-Effekte gestützt. An der durch EMF-Exposition bewirkten Stimulation des Knochenwachstums als Resultat einer Osteoblasten-Stimulation scheint ein Stoffwechselweg betei-

ligt zu sein, der zu einem Anstieg von Stickoxid und Proteinkinase G führt. An der durch EMFs induzierten Entstehung von DNA-Einzelstrangbrüchen hingegen ist vermutlich der auch für die Entstehung von oxidativem Stress verantwortliche Ca^{2+} /Stickoxid/Peroxynitrit/freie Radikale-Pathway beteiligt.

In diesem Zusammenhang stellt sich auch die Frage, weshalb wir zwar Nachweise für die Beteiligung von spannungsabhängigen Calciumkanälen an den Reaktionen auf eine EMF-Exposition haben, nicht aber für die Beteiligung spannungsabhängiger Natriumkanäle. Ein Grund könnte sein, dass es zwar viele wichtige, durch erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Gehalte hervorgerufene biologische Effekte gibt – wie den Anstieg der Stickoxid-Level – jedoch nur wenige, die durch erhöhte Na^{+} -Level ausgelöst werden.

Die vermutete Bedeutung von Peroxynitrit für die Erzeugung pathophysiologischer EMF-Reaktionen, im Gegensatz zu der der Proteinkinase G, führt zu der Frage, ob es praktische Ansätze gibt, solche Reaktionen zu verhindern. Normalerweise steigen die Peroxynitrit-Level dann stark an, wenn die Level ihrer beiden Vorstufen, Stickoxid und Superoxid, hoch sind. Demnach könnten Wirkstoffe hilfreich sein, die die Aktivität der Stickoxidsynthase dämpfen. Gleiches gilt für Wirkstoffe, die für einen Anstieg der Superoxiddismutasen (SODs/Superoxid-abbauende Enzyme) sorgen. Dazu gehören neben Phenolen und anderen Nrf2-Aktivatoren, die die SOD-Aktivität auslösen [101], auch die Calciumkanalblocker. Insgesamt handelt es sich um ein komplexes Gebiet, bei dem auch andere Überlegungen mit einbezogen werden sollten.

Da die verschiedenen EMF-Expositionen ebenso wie Expositionen gegenüber statischen elektrischen Feldern den elektrischen Spannungsgradienten entlang der Plasmamembran verändern können, kann man von ihnen erwarten, dass sie in der Lage sind, VGCCs aufgrund ihrer spannungsabhängigen Eigenschaften zu stimulieren. Überraschend ist hingegen, dass auch statische Magnetfelder dazu in der Lage sind. Das ist deswegen erstaunlich, weil statische Magnetfelder keine elektrischen Veränderungen bei statischen Objekten auslösen. Allerdings verhalten sich Zellen alles andere als statisch. Phänomene wie die Zell- oder Membrankräuselung (cell ruffling) [101] können da relevant sein, wo sich dünne zytoplasmatische Schichten, die an beiden Seiten von Plasmamembranen begrenzt werden, schnell bewegen. Von solch einer schnellen Bewegung elektrisch leitenden Zytoplasmas kann man erwarten, dass es die elektrische Ladung entlang der Plasmamembran beeinflusst und so das Potential hat, VGCCs zu stimulieren. Frühere Modelle von EMF-induzierten elektrischen Effekten entlang von Plasmamembranen lassen vermuten, dass diese wahrscheinlich zu schwach sind, um die in dieser Studie beschriebenen biologischen Effekte zu erklären (siehe zum Beispiel [22]). Allerdings haben neuere und vermutlich biologisch plausiblere Modellierungen ergeben, dass solche elektrischen Effekte sehr viel ausge-

prägter sein könnten [104-109], als man bisher angenommen hat. Dadurch erscheint auch eine direkte Stimulation von VGCCs durch die partielle Depolarisierung entlang der Plasmamembran möglich. Diese These wird durch die folgenden, in diesem Review besprochenen Beobachtungen unterstützt:

1. Der äußerst schnelle, fast unmittelbare Anstieg von intrazellulärem Ca^{2+} , wie er in einigen Studien als Folge einer EMF-Exposition festgestellt wurde [8, 16, 17, 19, 21, 27]. Die Schnelligkeit in diesem Zusammenhang bedeutet, dass fast alle, wenn nicht sogar alle anderen regulatorischen Effekte als Ursache ausgeschlossen werden können.
2. Die Tatsache, dass nicht nur L-Typ-, sondern auch drei weitere VGCC-Klassen an der Erzeugung biologischer Reaktionen auf eine EMF-Exposition (Tabelle 1) beteiligt sind. Das lässt die Vermutung zu, dass ihre spannungsabhängigen Eigenschaften ein Kernelement ihrer Fähigkeit, auf EMFs zu reagieren, darstellen.
3. Die meisten, wenn nicht alle EMF-Effekte werden durch VGCC-Blocker geblockt (Tabelle 1).
4. Die Modellierung von EMF-Effekten an lebenden Zellen lassen vermuten, dass Ladungsänderungen der Plasmamembran eine entscheidende Rolle dabei spielen [104-109]. Saunders and Jefferys stellten fest [110]: „Es ist gut belegt, dass elektrische Felder ... oder die Exposition gegenüber niederfrequenten Magnetfeldern, sofern sie ausreichend stark sind, Nervengewebe durch ihre Wechselwirkungen mit spannungsabhängigen Ionenkanälen erzeugen.“ Außerdem konstatieren sie [110], dass dies durch direkte Einwirkungen auf den elektrischen Dipol-Spannungssensor innerhalb des Ionenkanals erreicht wird.

Eine der Fragen, die sich nicht anhand der vorhandenen Daten beantworten lassen, ist, ob die sogenannte „schmutzige Elektrizität“ [111-113] ebenfalls in der Lage ist, VGCCs zu stimulieren. Schmutzige Elektrizität wird durch rapide, in vielen Fällen auch Quadratwellen-Transienten (square wave transients) bei der EMF-Exposition hervorgerufen. Solch eine schmutzige Elektrizität wohnt jeglicher digitalen Technologie inne, da digitale Technologie auf der Verwendung solcher Quadratwellen-Transienten basiert. In unserer digitalen Ära kann sie daher besonders wichtig sein. Mir sind jedoch keine Versuche mit schmutziger Elektrizität bekannt, bei denen erfasst wurde, ob VGCCs an der Reaktion auf solche Felder beteiligt sind. Nanosekundenpulse, bei denen es sich im Wesentlichen um sehr kurze, aber hoch intensive schmutzige Elektrizität handelt, wirken zumindest teilweise über die Stimulation von VGCCs (Tabelle 1). Die begründete Annahme, derzufolge schmutzige Elektrizität dies ebenfalls tut, bedarf natürlich noch konkreter Untersuchungen.

Die einzige ausführlich beschriebene Alternative zu dem hier besprochenen, nicht-thermische EMF-Effekte betref-

fenden Mechanismus ist meines Wissens die Hypothese von Friedman et al. [114], unterstützt durch Desai et al. [115]. Demnach wird die augenscheinlich initiale Reaktion auf eine EMF-Exposition als eine Aktivierung der NADH-Oxidase angesehen, die zu oxidativem Stress und regulatorischen Downstream-Effekten führt. Obwohl die Autoren einige Korrelationen als Hinweis auf eine mögliche Rolle der NADH-Oxidase liefern [114], beruht der einzige kausale Nachweis auf einem angenommenen spezifischen Inhibitor der NADH-Oxidase, dem Diphenylen-Jodonium (DPI). Allerdings weiß man, dass es sich bei DPI um einen unspezifischen Kationenantagonisten handelt [116]. Das wiederum ist ein deutlicher Hinweis auf das Fehlen einer solch spezifischen Wirkung. Vielmehr legt es nahe, dass DPI zumindest teilweise als VGCC-Blocker wirken könnte. Infolgedessen muss eine kausale Rolle der NADH-Oxidase bei den Reaktionen auf eine EMF-Exposition als undokumentiert betrachtet werden.

Zusammengefasst haben uns die nicht-thermischen Reaktionen auf aus niederenergetischen Photonen bestehenden EMFs lange Rätsel aufgegeben, da solche Photonen nicht ausreichend Energie liefern, um die Zellchemie direkt zu beeinflussen. Die hier vorliegende Übersicht liefert jetzt Belege für die biologische Wirkung von ultraniedrigen Frequenzen und Mikrowellen-EMFs, Nanosekundenpulsen und statischen elektrischen Feldern oder Magnetfeldern: Die Aktivierung von VGCCs durch EMFs führt zu einem rapiden Anstieg von intrazellulärem Ca²⁺, Stickoxid und in manchen Fällen Peroxynitrit. Mögliche therapeutische Wirkungen werden vermutlich über den Ca²⁺/Stickoxid/cGMP/Proteinkinase-G-Pathway vermittelt, pathophysiologische Effekte hingegen über den Ca²⁺/Stickoxid/Peroxynitrit-Pathway. Womöglich spielen auch andere Ca²⁺-vermittelte Effekte eine Rolle, wie von Xu et al. [26] postuliert.

Interessenkonflikte

Der Autor bestätigt, dass keine Interessenkonflikte bestehen

Diese Anmerkung wurde am 12. Oktober 2013 hinzugefügt:

Anfang 2014 wurde dieser Artikel als eine der besten medizinischen Veröffentlichungen des Jahres 2013 auf der Webseite „Global Medical Discovery“ ausgezeichnet.

Als dieser Artikel geschrieben wurde, waren dem Autor jedoch zwei wichtige Veröffentlichungen von Dimitris Panagopoulos und seinen Kollegen (117,118) nicht bewusst. In diesen Artikeln erläutern Panagopoulos et al. ihre Theorie, derzufolge spannungsabhängige Calciumkanäle und andere spannungsabhängige Ionenkanäle wahrscheinlich besonders empfänglich für eine Aktivierung durch aus Mikrowellen oder niederfrequenten Photonen bestehende, schwache elektromagnetische Felder sind. Diesem angenommenen Mechanismus zufolge richten diese Felder als Ganzes ihre Kräfte auf die geladenen Aminosäurereste, die

das Öffnen und Schließen dieser Kanäle regulieren. Da man weiß, dass diese Kanäle bereits auf sehr schwache elektrische Kräfte reagieren, wie sie durch Änderungen des elektrischen Potentials entlang der Plasmamembran hervorgerufen werden, vermutet man, dass sehr schwache Felder ausreichen, um diese Kanäle zu aktivieren. Diese Folgerung wird durch die biophysikalischen Modellierungs-Studien von Panagopoulos et al. gestützt (117, 118). Dies wiederum liefert einen tragfähigen Mechanismus für die VGCC-Aktivierung durch solche Felder und damit zusätzliche starke Unterstützung für die empirischen Studien, die oben besprochen wurden. Außerdem liefert es einen detaillierten Mechanismus einer solchen VGCC-Aktivierung, dessen Plausibilität wahrscheinlich die des im Original-Artikel angenommenen Mechanismus übertrifft.

Literatur

1. **Walleczek J.** Electromagnetic field effects on cells of the immune system: the role of calcium signaling. *FASEB J.* 1992; 6: 3177–85.
2. **Cadossi R, Emilia G, Ceccherelli G, et al.** 1988 Lymphocytes and pulsing magnetic fields. In: Marino EE, editor. *Modern bioelectricity*. New York: Dekker; 1998. pp. 451–96.
3. **Papathoeofanis FJ.** Use of calcium channel antagonists as magnetoprotective agents. *Radiat Res.* 1990; 122: 24–8.
4. **Catterall WA.** Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000; 16: 521–55.
5. **Morgado-Valle C, Verdugo-Díaz L, García DE, et al.** The role of voltage-gated Ca²⁺ channels in neurite growth of cultured chromaffin cells induced by extremely low frequency (ELF) magnetic field stimulation. *Cell Tissue Res.* 1998; 291: 217–30.
6. **Lorich DG, Brighton CT, Gupta R, et al.** Biochemical pathway mediating the response of bone cells to capacitive coupling. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 246–56.
7. **Gobba F, Malagoli D, Ottaviani E.** Effects of 50 Hz magnetic fields on fMLP-induced shape changes in invertebrate immunocytes: the role of calcium ion channels. *Bioelectromagnetics.* 2003; 24: 277–82.
8. **Lisi A, Ledda M, Rosola E, et al.** Extremely low frequency electromagnetic field exposure promotes differentiation of pituitary corticotrope-derived AtT20 D16V cells. *Bioelectromagnetics.* 2006; 27: 641–51.
9. **Piacentini R, Ripoli C, Mezzogori D, et al.** Extremely low-frequency electromagnetic fields promote in vitro neurogenesis via upregulation of Ca(v)1-channel activity. *J Cell Physiol.* 2008; 215: 129–39.
10. **Morris CE, Skalak TC.** Acute exposure to a moderate strength static magnetic field reduces edema formation in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294: H50–7.
11. **Ghibelli L, Cerella C, Cordisco S, et al.** NMR exposure sensitizes tumor cells to apoptosis. *Apoptosis.* 2006; 11: 359–65.
12. **Fanelli C, Coppola S, Barone R, et al.** Magnetic fields increase cell survival by inhibiting apoptosis via modulation of Ca²⁺ influx. *FASEB J.* 1999; 13: 95–102.
13. **Jeong JH, Kum C, Choi HJ, et al.** Extremely low frequency magnetic field induces hyperalgesia in mice modulated by nitric oxide synthesis. *Life Sci.* 2006; 78: 1407–12.
14. **Vernier PT, Sun Y, Chen MT, et al.** Nanosecond electric pulse-induced calcium entry into chromaffin cells. *Bioelectrochemistry.* 2008; 73: 1–4.
15. **Kim IS, Song JK, Song YM, et al.** Novel effect of biphasic electric current on in vitro osteogenesis and cytokine production in human mesenchymal stromal cells. *Tissue Eng Part A.* 2009; 15: 2411–22.
16. **Höjevik P, Sandblom J, Galt S, et al.** Ca²⁺ ion transport through patch-clamped cells exposed to magnetic fields. *Bioelectromagnetics.* 1995; 16: 33–40.
17. **Barbier E, Vetre B, Dufy B.** Stimulation of Ca²⁺ influx in rat pituitary cells under exposure to a 50 Hz magnetic field. *Bioelectromagnetics.* 1996; 17: 303–11.

18. Grassi C, D'Ascenzo M, Torsello A, et al. Effects of 50 Hz electromagnetic fields on voltage-gated Ca₂₊ channels and their role in modulation of neuroendocrine cell proliferation and death. *Cell Calcium*. 2004; 35: 307–15.
19. Cravino GL, Choe S, Chatterjee P, et al. Nanosecond electric pulses: a novel stimulus for triggering Ca₂₊ influx into chromaffin cells via voltage-gated Ca₂₊ channels. *Cell Mol Neurobiol*. 2010; 30: 1259–65.
20. Marchionni I, Paffi A, Pellegrino M, et al. 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*. 2006; 1758: 597–605.
21. Rao VS, Titushkin IA, Moros EG, et al. Nonthermal effects of radiofrequency-field exposure on calcium dynamics in stem cell-derived neuronal cells: elucidation of calcium pathways. *Radiat Res*. 2008; 169: 319–29.
22. Adair RK, Astumian RD, Weaver JC. Detection of weak electric fields by sharks, rays and skates. *Chaos*. 1998; 8: 576–87.
23. Constable PA. Nifedipine alters the light-rise of the electro-oculogram in man. *Fraefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249: 677–84.
24. Gmitrov J, Ohkuba C. Verapamil protective effect on natural and artificial magnetic field cardiovascular impact. *Bioelectromagnetics*. 2002; 23: 531–41.
25. Kindzelskii AL, Petty HR. Ion channel clustering enhances weak electric field detection by neutrophils: apparent role of SKF96365-sensitive cation channels and myeloperoxidase trafficking cellular responses. *Eur Biophys J*. 2005; 35: 1–26.
26. Xu J, Wang W, Clark CC, et al. Signal transduction in electrically stimulated articular chondrocytes involves translocation of extracellular calcium through voltage-gated channels. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17: 397–405.
27. Pilla AA. Electromagnetic fields instantaneously modulate nitric oxide signaling in challenged biological systems. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 426: 330–3.
28. McDonald LJ, Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP signaling. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1996; 211: 1–6.
29. Francis SH, Busch JL, Corbin JD, et al. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev*. 2010; 62: 525–63.
30. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007; 87: 315–424.
31. Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol*. 1995; 268: L699–722.
32. Lyman SV, Khairutdinov RF, Hurst JK. Hydroxyl radical formation by O-O bond homolysis in peroxynitrous acid. *Inorg Chem*. 2003; 42: 5259–66.
33. Ryabi JT. Clinical effects of electromagnetic fields on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*. 1998; 355(Suppl. 1): S205–15.
34. Oishi M, Onesti ST. Electrical bone graft stimulation for spinal fusion: a review. *Neurosurgery*. 2000; 47: 1041–55.
35. Aaron RK, Ciombor DM, Simon BJ. Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 10: 579–93.
36. Goldstein C, Sprague S, Petrisor BA. Electrical stimulation for fracture healing: current evidence. *J Orthop Trauma*. 2010; 24(Suppl. 1): S62–5.
37. Demitriou R, Babis GC. Biomaterial osseointegration enhancement with biophysical stimulation. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007; 7: 253–65.
38. Griffin XL, Warner F, Costa M. The role of electromagnetic stimulation in the management of established non-union of long bone fractures: what is the evidence? *Injury*. 2008; 39: 419–29.
39. Huang LQ, He HC, He CQ, et al. Clinical update of pulsed electromagnetic fields on osteoporosis. *Chin Med J*. 2008; 121: 2095–9.
40. Groah SL, Lichy AM, Libin AV, et al. Intensive electrical stimulation attenuates femoral bone loss in acute spinal cord injury. *PM R*. 2010; 2: 1080–7.
41. Schidt-Rohlfing B, Silny J, Gavenis K, et al. Electromagnetic fields, electric current and bone healing – what is the evidence? *Z Orthop Unfall*. 2011; 149: 265–70.
42. Griffin XL, Costa ML, Parsons N, et al. Electromagnetic field stimulation for treating delayed union or non-union of long bone fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CDO08471. doi: 10.1002/14651858.CD008471.pub2.
43. Chalidis B, Sachinis N, Assiotis A, et al. Stimulation of bone formation and fracture healing with pulsed electromagnetic fields: biologic responses and clinical implications. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24(1 Suppl. 2): 17020.
44. Zhong C, Zhao TF, Xu ZJ, et al. Effects of electromagnetic fields on bone regeneration in experimental and clinical studies: a review of the literature. *Chin Med J*. 2012; 125: 367–72.
45. Diniz P, Soejima K, Ito G. Nitric oxide mediates the effects of pulsed electromagnetic field stimulation on the osteoblast proliferation and differentiation. *Nitric Oxide*. 2002; 7: 18–23.
46. Fitzsimmons RJ, Gordon SL, Ganey T, et al. A pulsing electric field (PEF) increases human chondrocyte proliferation through a transduction pathway involving nitric oxide signaling. *J Orthopaedic Res*. 2008; 26: 854–9.
47. Lin H-Y, Lin Y-J. In vitro effects of low frequency electromagnetic fields on osteoblast proliferation and maturation in an inflammatory environment. *Bioelectromagnetics*. 2011; 32: 552–60.
48. Cheng G, Zhai Y, Chen K, et al. Sinusoidal electromagnetic field stimulates rat osteoblast differentiation and maturation via activation of NO-cGMP-PKG pathway. *Nitric Oxide*. 2011; 25: 316–25.
49. Pilla A, Fitzsimmons R, Muehsam D, et al. Electromagnetic fields as first messenger in biological signaling: application to calmodulin-dependent signaling in tissue repair. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1810: 1236–45.
50. Rangaswami H, Schwappacher R, Tran T, et al. Protein kinase G and focal adhesion kinase converge on Src/Akt/ -catenin signaling module in osteoblast mechanotransduction. *J Biol Chem*. 2012; 287: 21509–19.
51. Marathe N, Rangaswami H, Zhuang S, et al. Pro-survival effects of 17 -estradiol on osteocytes are mediated by nitric oxide/cGMP via differential actions of cGMP-dependent protein kinases I and II. *J Biol Chem*. 2012; 287: 978–88.
52. Rangaswami H, Schwappacher R, Marathe N, et al. Cyclic GMP and protein kinase G control a Src-containing mechanosome in osteoblasts. *Sci Signal*. 2010; 3: ra91.
53. Rangaswami H, Marathe N, Zhuang S, et al. Type II cGMP-dependent protein kinase mediates osteoblast mechanotransduction. *J Biol Chem*. 2009; 284: 14796–808.
54. Saura M, Tarin C, Zaragoza C. Recent insights into the implication of nitric oxide in osteoblast differentiation and proliferation during bone development. *ScientificWorldJournal*. 2010; 10: 624–32.
55. Zaragoza C, López-Rivera E, García-Rama C, et al. Cbfa-1 mediates nitric oxide regulation of MMP-13 in osteoblasts. *J Cell Sci*. 2006; 119: 1896–902.
56. Wang DH, Hu YS, Du JJ, et al. Ghrelin stimulates proliferation of human osteoblastic TE85 cells via NO/cGMP signaling pathway. *Endocrine*. 2009; 35: 112–7.
57. Simkó M. Cell type specific redox status is responsible for diverse electromagnetic field effects. *Curr Med Chem*. 2007; 14: 1141–52.
58. Consales C, Merla C, Marino C, et al. Electromagnetic fields, oxidative stress, and neurodegeneration. *Int J Cell Biol*. 2012; 2012: 683897.
59. Johansson O. Disturbance of the immune system by electromagnetic fields-A potentially underlying cause for cellular damage and tissue repair reduction which could lead to disease and impairment. *Pathophysiology*. 2009; 16: 157–77.
60. Kovacic P, Somanathan R. Electromagnetic fields: mechanism, cell signaling, other bioprocesses, toxicity, radicals, antioxidants and beneficial effects. *J Recept Signal Transduct Res*. 2010; 30: 214–26.
61. Wolf FI, Torsello A, Tedesco B, et al. 50-Hz extremely low frequency electromagnetic fields enhance cell proliferation and DNA damage: possible involvement of a redox mechanism. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 1743: 120–9.
62. Iakimenko IL, Sidorik EP, Tsybulin AS. Metabolic changes in cells under electromagnetic radiation of mobile communication systems. *Ukr Biokhim Zh*. 2011; 83: 20–8.
63. Jing J, Yuhua Z, Xiao-qian Y, et al. The influence of microwave radiation from cellular phone on fetal rat brain. *Electromagn Biol Med*. 2012; 31: 57–66.
64. Esmekaya MA, Ozer C, Seyhan N. 900 MHz pulse-modulated radiofrequency radiation induces oxidative stress on heart, lung, testis and liver tissues. *Gen Physiol Biophys*. 2011
65. Aydin B, Akar A. Effects of a 900-MHz electromagnetic field on oxidative stress parameters in rat lymphoid organs, polymorphonuclear leukocytes and plasma. *Arch Med Res*. 2011; 42: 261–7.
66. Guler G, Turkozer Z, Tomruk A, et al. The protective effects of N-acetyl-L-cysteine and epigallocatechin-3-gallate on electric field-induced hepatic oxidative stress. *Int J Radiat Biol*. 2008; 84: 669–80.
67. Guney M, Ozguner F, Oral B, et al. 900 MHz radiofrequency-induced histopathologic changes and oxidative stress in rat endometrium: protection by vitamins E and C. *Toxicol Ind Health*. 2007; 23: 411–20.
68. Sypniewska RK, Millenbaugh NJ, Kiel JL, et al. Protein changes in macrophages induced by plasma from rats exposed to 35 GHz millimeter waves. *Bioelectromagnetics*. 2010; 31: 656–63.
69. Grigoriev YG, Mikhailov VF, Ivanov AA, et al. Autoimmune processes after long-term low-level exposure to electromagnetic fields part 4. Oxidative intracellular stress response to the long-term rat exposure to nonthermal RF EMF. *Biophysics*. 2010; 55: 1054–8.
70. Erdal N, Gürgül S, Tamer L, et al. Effects of long-term exposure of extremely low frequency magnetic field on oxidative/nitrosative stress in rat liver. *J Radiat Res*. 2008; 49: 181–7.
71. Ahuja YR, Vijayashree B, Saran R, et al. In vitro effects of low-level, low-frequency electromagnetic fields on DNA damage in human leukocytes by comet assay. *Indian J Biochem Biophys*. 1999; 36: 318–22.
72. Amara S, Douki T, Ravanat JL, et al. Influence of a static magnetic field (250 mT) on the antioxidant response and DNA integrity in THP1 cells. *Phys Med Biol*. 2007; 52: 889–98.
73. Focke F, Schuermann D, Kuster N, et al. DNA fragmentation in human fibroblasts under extremely low frequency electromagnetic field exposure. *Mutat Res*. 2010; 683: 74–83.
74. Franzellitti S, Valbonesi P, Ciancaglini N, et al. Transient DNA damage induced by high-frequency electromagnetic fields (GSM 1.8 GHz) in the human trophoblast HTR-8/SVneo cell line evaluated with the alkaline comet assay. *Mutat Res*. 2010; 683: 35–42.
75. Garaj-Vrhovac V, Gajski G, Pažanin S, et al. Assessment of cytogenetic damage and oxidative stress in personnel occupationally exposed to the pulsed microwave radiation of marine radar equipment. *Int J Hyg Environ Health*. 2011; 214: 59–65.
76. Hong R, Zhang Y, Liu Y, et al. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on DNA of testicular cells and sperm chromatin structure in mice. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2005; 23: 414–7. [Artikel auf Chinesisch].
77. Ivancsits S, Diem E, Pilger A, et al. Induction of DNA strand breaks by intermittent exposure to extremely-low-frequency electromagnetic fields in human diploid fibroblasts. *Mutat Res*. 2002; 519: 1–13.
78. Ivancsits S, Diem E, Jahn O, et al. Intermittent extremely low frequency electromagnetic fields cause DNA damage in a dose-dependent way. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003; 76: 431–6.
79. Ivancsits S, Pilger A, Diem E, et al. Cell type-specific genotoxic effects of intermittent extremely low-frequency electromagnetic fields. *Mutat Res*. 2005; 583: 184–8.
80. Kesari KK, Behari J, Kumar S. Mutagenic response of 2.45 GHz radiation exposure on rat brain. *Int J Radiat Biol*. 2010; 86: 334–43.
81. Lai H, Singh NP. Melatonin and a spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation-induced DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics*. 1997; 18: 446–54.
82. Lai H, Singh NP. Magnetic-field-induced DNA strand breaks in brain cells of the rat. *Environ Health Perspect*. 2004; 112: 687–94.
83. Lee JW, Kim MS, Kim YJ, et al. Genotoxic effects of 3 T magnetic resonance imaging in cultured human lymphocytes. *Bioelectromagnetics*. 2011; 32: 535–42.
84. Paulraj R, Behari J. Single strand DNA breaks in rat

- brain cells exposed to microwave radiation. *Mutat Res.* 2006; 596: 76–80.
85. Romeo S, Zeni L, Sarti M, et al. DNA electrophoretic migration patterns change after exposure of Jurkat cells to a single intense nanosecond electric pulse. *PLoS ONE.* 2011; 6: e28419.
86. Schwarz C, Kratochvil E, Pilger A, et al. Radiofrequency electromagnetic fields (UMTS, 1,950 MHz) induce genotoxic effects in vitro in human fibroblasts but not in lymphocytes. *Int Arch Occup Environ Health.* 2008; 81: 755–67.
87. Svedenstål BM, Johanson KJ, Mattsson MO, et al. DNA damage, cell kinetics and ODC activities studied in CBA mice exposed to electromagnetic fields generated by transmission lines. *In Vivo.* 1999; 13: 507–13.
88. Svedenstål BM, Johanson KJ, Mild KH. DNA damage induced in brain cells of CBA mice exposed to magnetic fields. *In Vivo.* 1999; 13: 551–2.
89. Trosi I, Pavici I, Milkovi-Kraus S, et al. Effect of electromagnetic radiofrequency radiation on the rats' brain, liver and kidney cells measured by comet assay. *Coll Antropol.* 2011; 35: 1259–64.
90. Burdak-Rothkamm S, Rothkamm K, Folkard M, et al. DNA and chromosomal damage in response to intermittent extremely low-frequency magnetic fields. *Mutat Res.* 2009; 672: 82–9.
91. Fairbairn DW, O'Neill KL. The effect of electromagnetic field exposure on the formation of DNA single strand breaks in human cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 1994; 40: 561–7.
92. Fiorani M, Cantoni O, Sestili P, et al. Electric and/or magnetic field effects on DNA structure and function in cultured human cells. *Mutat Res.* 1992; 282: 25–9.
93. Malyapa RS, Ahern EW, Straube WL, et al. Measurement of DNA damage after exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation. *Radiat Res.* 1997; 148: 608–17.
94. McNamee JP, Bellier PV, Chauhan V, et al. Evaluating DNA damage in rodent brain after acute 60 Hz magnetic-field exposure. *Radiat Res.* 2005; 164: 791–7.
95. Scarfi MR, Sannino A, Perrotta A, et al. Evaluation of genotoxic effects in human fibroblasts after intermittent exposure to 50 Hz electromagnetic fields: a confirmatory study. *Radiat Res.* 2005; 164: 270–6.
96. Stronati L, Testa A, Villani P, et al. Absence of genotoxicity in human blood cells exposed to 50 Hz magnetic fields as assessed by comet assay, chromosome aberration, micronucleus, and sister chromatid exchange analyses. *Bioelectromagnetics.* 2004; 25: 41–8.
97. Testa A, Cordelli E, Stronati L, et al. Evaluation of genotoxic effect of low level 50 Hz magnetic fields on human blood cells using different cytogenetic assays. *Bioelectromagnetics.* 2004; 25: 613–9.
98. Szabó G, Bährle E, Stronati L, et al. Evaluation of genotoxic effect of low level 50 Hz magnetic fields on human blood cells using different cytogenetic assays. *Bioelectromagnetics.* 2004; 25: 613–9.
99. Moon HK, Yang ES, Park JW. Protection of peroxynitrite-induced DNA damage by dietary antioxidants. *Arch Pharm Res.* 2006; 29: 213–7.
100. Sakihama Y, Maeda M, Hashimoto M, et al. Beetroot betalain inhibits peroxynitrite-mediated tyrosine nitration and DNA strand damage. *Free Radic Res.* 2012; 46: 93–9.
101. Hybertson BM, Gao B, Bose SK, et al. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol Aspects Med.* 2011; 32: 234–46.
102. Ridley AJ, Paterson HF, Johnston CL, et al. The small GTP-binding protein rac regulates growth factor-induced membrane ruffling. *Cell.* 1992; 70: 401–10.
103. Wennström S, Hawkins P, Cooke F, et al. Activation of phosphoinositide 3-kinase is required for PDGF-stimulated membrane ruffling. *Curr Biol.* 1994; 4: 385–93.
104. Joucla S, Yvert B. Modeling of extracellular neural stimulation: from basic understanding to MEA-based applications. *J Physiol Paris.* 2012; 106: 146–58.
105. Pashut T, Wolfus S, Friedman A, et al. Mechanisms of magnetic stimulation of central nervous system neurons. *PLoS Comput Biol.* 2011; 7: e1002022.
106. Fatemi-Ardekani A. Transcranial magnetic stimulation: physics, electrophysiology, and applications. *Crit Rev Biomed Eng.* 2008; 36: 375–412.
107. Silva S, Basser PJ, Miranda PC. Elucidating the mechanisms and loci of neuronal excitation by transcranial magnetic stimulation using a finite element model of a cortical sulcus. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119: 2405–13.
108. Radman T, Ramos RL, Brumberg JC, et al. Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimul.* 2009; 2: 215–28.
109. Minelli TA, Balduzzo M, Milone FF, et al. Modeling cell dynamics under mobile phone radiation. Nonlinear cell dynamics under mobile phone radiation. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci.* 2007; 11: 197–218.
110. Saunders RD, Jefferys JGR. A neurobiological basis for ELF guidelines. *Health Phys.* 2007; 92: 596–603.
111. Havas M. Dirty electricity elevates blood sugar among electrically sensitive diabetics and may explain brittle diabetes. *Electromagn Biol Med.* 2008; 27: 135–46.
112. Havas M. Electromagnetic hypersensitivity: biological effects of dirty electricity with emphasis on diabetes and multiple sclerosis. *Electromagn Biol Med.* 2006; 25: 259–68.
113. de Vochta F. "Dirty electricity": what, where, and should we care? *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2010; 20: 399–405.
114. Friedman J, Kraus S, Hauptman Y, et al. Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *Biochem J.* 2007; 405: 559–68.
115. Desai NR, Kesari KK, Agarwal A. Pathophysiology of cell phone radiation: oxidative stress and carcinogenesis with focus on the male reproductive system. *Reproduct Biol Endocrinol.* 2009; 7: 114. doi: 10.1186/1477-7827-7-114.
116. Wyatt CN, Weir EK, Peers C. Diphenylamine iodonium blocks K⁺ and Ca²⁺ currents in type I cells isolated from the rat carotid body. *Neurosci Lett.* 1994; 172: 63–6.
117. Panagopoulos DJ, Messini N, Karabarbounis A, Philippetis AL, Margaritis LH. A mechanism for action of oscillating electric fields on cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 634–40.
118. Panagopoulos DJ, Karabarbounis A, Margaritis LH. Mechanism for action of electromagnetic fields on cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 95–102.

Dies ist ein Open-Access-Artikel, dessen Nutzung, Verbreitung und Reproduktion in allen Medien unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution erlaubt ist, vorausgesetzt, der Artikel wird korrekt zitiert. Dieser Artikel wurde erstmals am 26. Juni 2013 online publiziert, verfügbar auf der Webseite des Herausgebers: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.12088/pdf>

© 2013 Martin L. Pall. Journal of Cellular and Molecular Medicine. Published by Foundation for Cellular and Molecular Medicine/Blackwell Publishing Ltd

© Deutsche Übersetzung durch www.deltastar.nl

Prof. Martin L. Pall, PhD

Biochemistry and Basic Medical Sciences, Washington State University



Kommentar

Elektromagnetische Felder wirken über die Aktivierung spannungsabhängiger Calciumkanäle, um günstige oder ungünstige Wirkungen zu erzeugen

vom Autor Martin Pall

Eines der großen Rätsel, die uns elektromagnetische Felder (EMFs) aufgeben, ist die Frage, wie sie die Biologie unseres Körpers beeinflussen können. Denn EMFs werden aus niederenergetischen Photonen gebildet, deren Energie nicht ausreicht, um sich direkt auf die Chemie unseres Körpers auszuwirken. Wie aber ist es dann überhaupt möglich, dass sie unsere Biologie beeinflussen? Einer weit verbreiteten Auffassung zufolge können EMFs nämlich nichts anderes als Dinge erhitzen. Allerdings konnte schon mehrfach nachgewiesen werden, dass selbst eine geringfügige Erhitzung, wie sie durch EMFs erzeugt werden kann, substantielle biologische Auswirkungen hat. Des Rätsels Lösung findet sich in einem Artikel, demzufolge EMFs über die Aktivierung von spannungsabhängigen Calciumkanälen (voltage-gated calcium channels [VGCCs]) wirken. Der Originalartikel wurde im *Journal of Cellular and Molecular Medicine* veröffentlicht. Er ist frei verfügbar und steht auf der Webseite des Herausgebers: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.12088/pdf>

Dieser Artikel basiert auf der Auswertung von 24 verschiedenen Studien, die der Frage nachgingen, weshalb EMFs die Wirkung von Calciumkanalblockern abschwächen. Als Calciumkanalblocker oder Calciumantagonisten bezeichnet man Medikamente, die die Aktivität spannungsabhängiger Calciumkanäle (VGCCs) blockieren. Die Mehrzahl

dieser Medikamenten-Studien befasste sich mit VGCCs vom L-Typ, bei denen eine Blockade durch L-Typ-spezifische Calciumantagonisten auftrat. Einige Studien bezogen auch noch drei andere Klassen spannungsabhängiger Calciumkanäle ein. Was diese und auch andere Studien zeigen, ist, dass EMFs eine partielle Depolarisation der elektrischen Ladung entlang der Plasmamembran bewirken. Dadurch aktivieren sie die VGCCs, was zu einer Erhöhung des intrazellulären Calciumlevels führt. Genau dieser Anstieg ist es, der überwiegend oder sogar vollständig für die Reaktion auf eine EMF-Exposition verantwortlich ist. In den 24 analysierten Studien werden die Reaktionen von VGCCs auf verschiedene Arten von EMFs untersucht. Dazu gehören extrem niederfrequente elektromagnetische Felder wie 50/60-Hz-Felder, die durch den Wechselstrom in unseren elektrischen Leitungen produziert werden, verschiedene Mikrowellen/Radiofrequenz-EMFs und elektrische Nanosekundenpulse. Statische elektrische Felder wirken ebenfalls über VGCCs, was nicht überrascht, da auch sie die elektrische Ladung entlang der Plasmamembran beeinflussen.

Überraschend mag hingegen sein, dass auch statische Magnetfelder über VGCCs wirken. Das ist insofern erstaunlich, als statische Magnetfelder keine elektrischen Veränderungen in statischen Objekten erzeugen. Andererseits

sind lebende Körperzellen nur selten statisch, wie in dem betreffenden Artikel betont wird. Vielmehr bewegen sie sich oft sogar schnell, z.B. beim Erzeugen solcher Phänomene wie der Zellkräuselung (cellular ruffling).

Nachdem dieses Rätsel endlich gelöst ist, geht dieser Artikel der Frage nach, wie die Aktivierung von VGCCs verschiedene biologischen Reaktionen auf eine EMF-Exposition erzeugen kann. Betrachtet werden zwei gut dokumentierte Reaktionen auf EMFs, nämlich die Stimulation des Knochenwachstums und die Entstehung von DNA-Einzelstrangbrüchen in Zellen. Es konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass eine EMF-Exposition zu einem manchmal unmittelbar eintretenden Anstieg der Stickoxid-Level führen kann. Verantwortlich für diesen Anstieg sind die Stickoxid-Synthasen iNOS und eNOS. Beide Enzyme sind calciumabhängig, d.h. sie werden durch Calcium stimuliert. Die Mehrzahl der durch Stickoxid ausgelösten physiologischen Effekte in der Zelle erfolgt über die Stimulation von cGMP (cyklisches Guanosinmonophosphat), einem zellulären Botenstoff. Der wiederum stimuliert das Enzym Proteinkinase-G. Dieser Stoffwechselweg ist bekannt als NO/sGC/cGMP/Proteinkinase-G-Pathway. Dagegen verlaufen die meisten pathophysiologischen Reaktionen auf Stickoxid offenbar über einen anderen Stoffwechselweg. Hier dient Stickoxid als Vorstufe von Peroxynitrit, das ein starkes Oxidans ist. Bei dessen Abbau entstehen potente freie Radikale. Dieser Artikel geht von der Annahme aus, dass die Stimulation des Knochenwachstums über den ersten Weg, die Induktion von DNA-Einzelstrangbrüchen hingegen über den zweiten Weg erfolgt. Das könnte bedeuten, dass potentiell nützliche Effekte von EMFs über den ersten Weg entstehen, wohingegen unerwünschte, pathophysiologische Reaktionen über den zweiten Weg ablaufen. Natürlich bedarf es noch zahlreicher Studien, um die-

se durch EMFs ausgelösten Wirkmechanismen in spezifischen Situationen zu untersuchen.

Unter praktischen Gesichtspunkten ist dieser Artikel in zweierlei Hinsicht von Bedeutung:

1. Vielfach wurde behauptet, dass EMF-Expositionen keine biologischen Effekte auslösen können, weil niemand eine plausible Erklärung dafür hatte. Diese Behauptungen sind jetzt gegenstandslos.

2. Bei zukünftigen Studien zu den Wirkmechanismen von EMF-Expositionen wissen wir nun, wonach wir suchen müssen. Die Hauptaugenmerke solcher Studien sollten sich auf die Rolle der VGCCs richten sowie auf intrazelluläres Calcium, Stickoxid und eventuell cGMP oder Peroxynitrit. Man könnte daher sagen, dass dieser Artikel wegweisend ist, da er die herrschende Konfusion aufgelöst und die Voraussetzungen dafür geschaffen hat, gezielt spezifische Fragen zu stellen und mit Hilfe von Experimenten zu beantworten.

Zum Abschluss soll noch darauf hingewiesen werden, dass dieser Artikel keine Aussagen zur EMF-Hypersensibilität (EHS) trifft. EHS bezeichnet einen Zustand, bei dem eine vorangegangene EMF-Exposition eine hochgradige Empfindlichkeit gegenüber bestimmten EMFs hervorruft. EHS hat Ähnlichkeiten mit der multiplen Chemikaliensensibilität (MCS), bei der eine vorangegangene Chemikalien-Exposition eine hochgradige Chemikaliensensibilität auslöst. Bei MCS wirken Chemikalien so, dass sie die NMDA-Rezeptoren, die viele Gemeinsamkeiten mit VGCCs vom L-Typ haben, indirekt aktivieren. Insofern kann man hoffen, dass es demnächst einen Artikel gibt, der die vielen Übereinstimmungen ebenso wie die offensichtlichen Unterschiede zwischen den Mechanismen von EHS und MCS erklärt.