

Blut-Hirn-Schranke

Gutachter:

Prof. Dr. Konstantin-Alexander Hossmann
Max-Planck-Institut für Neurologische Forschung
Postfach 41 06 29
50931 Köln

Prof. Dr. Florian Stögbauer
Universität Münster Klinik und Poliklinik für Neurologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster

Inhaltsverzeichnis

1	Zielstellung des Gutachtens	H-5
2	Auswahl der berücksichtigten Studien	H-7
3	Darstellung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes	H-7
4	Gesamtbewertung für das Themenfeld	H-10
5	Literaturverzeichnis	H-12
6	Appendix	H-15

1 Zielstellung des Gutachtens

Die rasante Entwicklung des Mobilfunks hat die Sorge geweckt, dass die dadurch bewirkte Exposition des Gehirns mit Mikrowellen zu gesundheitlichen Schädigungen führen könnte. Diese Befürchtungen wurden bestärkt durch experimentelle Beobachtungen, dass nach Exposition im thermischen und möglicherweise auch athermischen Bereich Permeabilitätsstörungen der Blut-Hirn-Schranke auftreten können (zur Übersicht siehe Hossmann und Hermann 2003).

Die Blut-Hirn-Schranke ist eine hirnspezifische Gefäßschranke, die im Gegensatz zu den Blutgefäßen aller anderen Körperorgane den freien Übertritt von Proteinen aus dem Blut in das Gewebe verhindert. Anatomisches Substrat der Blut-Hirn-Schranke sind sogenannte tight junctions, die die Endothelzellen der Hirngefäße miteinander verlöten und dadurch sicherstellen, dass der Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn über endotheliale Transportprozesse geregelt wird.

Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke tritt immer dann auf, wenn die tight junctions aufbrechen oder - wie bei den Gefäßen in Hirntumoren – erst gar nicht ausgebildet werden. Mechanismen, die zum Aufbrechen der tight junctions führen, sind u.a. der plötzliche Anstieg des intraluminalen (hydrostatischen) Gefäßdrucks oder der Aufbau eines steilen osmotischen Druckgradienten zwischen Blut und Gehirn. Als Folge einer derartigen Störung treten Serumproteine aus dem Blut in den extrazellulären Raum des Gehirns über, wobei das Molekulargewicht der schrankengängigen Proteine ein Maß der Schwere der Schrankenstörung ist.

Eine schwerwiegende Konsequenz von Schrankenstörungen ist die Ausbildung eines Hirnödems. Da das Gehirn über kein Lymphgefäßsystem verfügt, können die im arteriellen Schenkel des Kapillarnetzes auftretenden hydrostatischen Transsudate (d.h. die aus dem Blut in das Gewebe übertretende Flüssigkeit) nicht wie in anderen Körperorganen über die Lymphgefäße abgeleitet werden. Der Rückfluss dieser Transsudate erfolgt statt dessen entsprechend der von Starling formulierten Hypothese durch Rückresorption im venösen Schenkel der Kapillaren (Starling 1896). Treibende Kraft ist der durch die Serumproteine aufgebaute onkotisch-osmotische Druckgradient zwischen Blut und der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns. Die Voraussetzung für den Aufbau eines solchen Gradienten ist jedoch ein deutlich höherer Proteingehalt im Blut. Bricht dieser Gradient infolge einer Störung der Blut-Hirn-Schranke zusammen, unterbleibt die Rückresorption und es kommt zu der Ausbildung eines vasogenen Hirnödems. Die Schwere des Hirnödems ist von dem Ausmaß der Schrankenstörung abhängig: in der Umgebung von Hirntumoren, deren Gefäße keine Blut-Hirn-Schranke besitzen, kommt es zu massiven Ödemen, während lokal umschriebene Permeabilitätsänderungen wie bei den hypertensiven oder hyperosmotischen Schrankenstörungen zu quantitativ deutlich geringeren Ödem-Bildungen führen.

Gesundheitliche Risiken infolge von Schrankenstörungen sind dann zu erwarten, wenn das daraus resultierende Ödem zu einer quantitativ erheblichen Hirnschwellung und damit einerseits zu einer Vergrößerung der Diffusionsstrecke zwischen den Kapillaren und andererseits zu einer Zunahme des intrakraniellen Druckes und damit zu einer Durchblutungsabnahme des Gehirns führt. In beiden Fällen kann es infolge der Beeinträchtigung des oxidativen Stoffwechsels zu einer Störung des Energiestoffwechsels mit den daraus resultierenden sekundären biochemischen Störungen kommen. Geringfügige Schrankenstörungen ohne quantitativ messbare Hirnödeme

sind dagegen pathophysiologisch ohne Bedeutung. Dies geht nicht nur aus experimentellen Untersuchungen, sondern auch aus klinischen Eingriffen hervor, bei denen Schrankenstörungen bewusst – z.B. durch systemische Applikation hyperosmotischer Lösungen – herbeigeführt werden, um den Transfer von Medikamenten aus dem Blut in das Gehirn zu erleichtern (Neuwelt and Rapoport 1984).

Als Endpunkte für die Beurteilung der Gesundheitsrelevanz von Mikrowellen-induzierten Schrankenstörungen bieten sich dementsprechend folgende Messparameter an:

- Der Nachweis einer *Zunahme des Wassergehaltes* des Gehirns beweist das Auftreten eines volumetrisch relevanten Hirnödems und damit die unmittelbare Gefahr einer gesundheitlichen Schädigung.

- Der Nachweis der *Extravasation von blutspezifischen Makromolekülen* – insbesondere von Serumproteinen – beweist die biologische Wirkung der Mikrowellenexposition auf das Permeabilitätsverhalten der Blutgefäße, wobei allerdings die gesundheitliche Relevanz dieser Veränderung von dem Ausmaß der Schrankenstörung abhängt. Wenige fokale Extravasate sind vermutlich ohne gesundheitliche Bedeutung und werden bei reversiblen Schrankenstörungen rasch resorbiert. Ausgedehnte langanhaltende Extravasate sind dann krankheitsrelevant, wenn sie mit einer Zunahme des Wassergehaltes des Gehirns einhergehen (siehe oben). Ob sie unabhängig davon aufgrund ihrer molekularen Interaktionen mit dem Hirnparenchym zu Gesundheitsstörungen führen, ist derzeit nicht bekannt, aber eher unwahrscheinlich, da Protein-Extravasationen unter physiologischen Bedingungen während der Ontogenese bis zum Ausreifen der Blut-Hirn-Schranke im gesamten Gehirn auftreten und danach noch in den basalen Hirnregionen, in denen sich keine Blut-Hirn-Schranke ausbildet, nachweisbar sind.

- Der Nachweis einer intakten Blut-Hirn-Schranke mit *Blut-Hirn-Schranken-Tracern* erlaubt den Ausschluß von biologisch relevanten Auswirkungen auf das Permeabilitätsverhalten der Hirngefäße. Wenn anstelle der direkten Messung von Protein-Extravasaten (z.B. durch Immunhistochemie oder Western blotting) Blut-Hirn-Schranken-Tracer verwendet werden, die sich in ihrem Permeabilitätsverhalten nicht von den Serumproteinen unterscheiden, läßt sich die Empfindlichkeit des Nachweises von Blut-Hirn-Schranken-Störungen erheblich steigern. Aufgrund ihrer physikalischen oder enzymatischen Eigenschaften sind diese Tracer in sehr geringen Konzentrationen nachweisbar (z.B. Evans Blau oder Natrium Fluoreszein aufgrund ihrer Fluoreszenz, ¹²⁵I- markierte Proteine aufgrund ihrer Radioaktivität oder Meerrettich-Peroxidase aufgrund ihrer enzymatischen Aktivität). Ähnlich wie der direkte Nachweis von Protein-Extravasaten beweist ein positiver Befund die biologische Wirksamkeit der Strahlung, nicht aber ihre Krankheitsrelevanz. Umgekehrt läßt sich aber bei negativem Befund aufgrund der höheren Sensitivität eine biologische Wirkung verlässlich ausschließen.

Grundsätzlich können die Experimente *in vivo* (meist werden Ratten oder Mäuse verwendet) oder *in vitro* (Zellkultur) durchgeführt werden. Im Falle der *in vitro* Experimente werden die Zellen, die die Blut-Hirn-Schranke bilden (Hirnkapillarendothelzellen und Astrozyten), zunächst getrennt voneinander kultiviert und dann auf gegenüberliegende Seiten einer Membran ausgesät. Diese Modelle sind hinsichtlich der

physiologischen Parameter mit der *in vivo* Situation vergleichbar und werden seit Jahren in einer Vielzahl von Studien eingesetzt.

Für die Risikobewertung des Mobilfunks gilt die Einschränkung, daß Mikrowellen-induzierte Schrankenstörungen nur dann gesundheitsrelevant sind, wenn die Exposition im Intensitätsbereich des Mobilfunks liegt. Entsprechend den Sicherheitsvorschriften des Mobilfunks ist dies nur dann der Fall, wenn die Exposition keine Temperatursteigerung des Gehirns bewirkt. Der Endpunkt „Blut-Hirn-Schrankenstörung“ wird deshalb entsprechend der jeweiligen Expositionsbedingungen in die Kategorien „thermisch“ und „athermisch“ differenziert.

2 Auswahl der berücksichtigten Studien

Als Grundlage des Gutachtens wurden alle seit 2000 publizierten Arbeiten gesichtet, in denen die Wirkung von elektromagnetischer Strahlung auf die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke untersucht wurde. Bezüglich der Versuchsanordnung (klinisch oder experimentell, *in vivo* oder *in vitro*), oder der Art der Mikrowellen-Exposition (bezüglich Feldstärke, Frequenzbereiche, Signalformen) wurden keine Einschränkungen gemacht.

Als Literaturlisten wurden die eigenen Literaturkarteien, Current Contents und Ovid Medline verwendet. Suchkriterium war die Kombination Mikrowellen oder elektromagnetische Strahlung oder Mobilfunk (beziehungsweise alle diesen Begriffen nahestehenden deutsch- oder englischsprachigen Bezeichnungen) mit dem Begriff Blut-Hirnschranke oder Schrankenpermeabilität oder Schranken-Tracer oder Extravasation (auch hier einschließlich der diesen Begriffen nahestehenden deutsch- und englischsprachigen Bezeichnungen).

Die methodische Qualität der Untersuchungen wurde u.a. nach folgenden Kriterien beurteilt:

Angabe der Expositionsbedingungen; Dosimetrie; Temperaturmessungen; Quantifizierung der Schrankenstörung; Einschluß von Positiv- und Negativkontrollen; statistische Auswertung der Resultate.

3 Darstellung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes

Die Literatursuche entsprechend der unter 2. angegebenen Suchkriterien ergab 13 Treffer. Die Sichtung dieser Publikationen ergab, dass lediglich in 5 dieser Arbeiten Originalbefunde zu dem Endpunkt Blut-Hirn-Schrankenstörung (thermisch oder athermisch) mitgeteilt wurden (Finnie et al. 2001; Finnie et al. 2002; Salford et al. 2003; Schirmacher et al. 2000; Tsurita et al. 2000). Diese 5 Publikationen sind Grundlage des hier dargestellten wissenschaftlichen Kenntnisstandes. Eine weitere Publikation, in der anhand von Genexpressionsanalysen eine Theorie über mögliche Schrankenstörungen entwickelt wurde, konnte nicht berücksichtigt werden, da in dieser Arbeit keine Meßdaten über Blut-Hirn-Schrankenstörungen veröffentlicht wurden (Leszczynski et al. 2002).

Das Gutachten stützt sich somit auf folgende Untersuchungen:

- a. Schirmacher A, Winters S, Fischer S, Goeke J, Galla HJ, Kullnick U, Ringelstein EB, Stögbauer F (2000) Electromagnetic fields (1.8 GHz) increase the permeability to sucrose of the blood-brain barrier *in vitro*. *Bioelectromagnetics* 21:338-345

- b. Tsurita G, Nagawa H, Ueno S, Watanabe S, Taki M (2000) Biological and morphological effects on the brain after exposure of rats to a 1439 MHz TDMA field. *Bioelectromagnetics* 21:364-371
- c. Finnie JW, Blumbergs PC, Manavis J, Utteridge TD, Gebiski V, Swift JG, Vernon-Roberts B, Kuchel TR (2001) Effect of global system for mobile communication (GSM)-like radiofrequency fields on vascular permeability in mouse brain. *Pathology* 33:338-340
- d. Finnie JW, Blumbergs PC, Manavis J, Utteridge TD, Gebiski V, Davies RA, Vernon-Roberts B, Kuchel TR (2002) Effect of long-term mobile communication microwave exposure on vascular permeability in mouse brain. *Pathology* 34:344-347
- e. Salford LG, Brun AE, Eberhardt JL, Malmgren L, Persson BR (2003) Nerve cell damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Environ Health Perspect* 111:881-883

Schirmacher et al. (2000; a.) verwandten ein *in vitro* System der Blut-Hirn-Schranke (BHS) bestehend aus Endothelzellen porciner Hirnkapillaren und Astrozyten neugeborener Ratten. Dies Modell ist in der Literatur vielfach beschrieben und wird allgemein als valide anerkannt (Dehouck et al., 1990). Exponiert wurde in einem Hohlleiter nach dem GSM1800-Standard (1800MHz, gepulst mit einer Repetitionsrate von 217 Hz und einer Pulsdauer von 0,577 ms). Die SAR wurde numerisch kalkuliert und mit 0,3 W/kg angegeben. Durch eine Temperaturkontrolle wurden athermische Bedingungen garantiert. Die Integrität der BHS wurde mittels der Permeabilität für ¹⁴C-Sucrose überprüft. Die Exposition dauerte 4 Tage, direkt im Anschluss wurde die spezifische Permeabilität gemessen. Eine Positivkontrolle findet sich nicht.

Die Autoren finden eine über die Beobachtungszeit zunehmende, statistisch signifikante Permeabilitätszunahme der BHS für Sucrose um den Faktor 2, bezogen auf die Kontrollen (Tag 2: p=0,002; Tag 4: p<0.001). Dies ist als Hinweis auf eine Alteration der BHS durch die Exposition zu bewerten.

Die Studie ist methodisch aufwändig und sorgfältig durchgeführt. Da ein *in-vitro* Ansatz gewählt wurde, sind die dem *in vivo* Experiment immanenten methodischen Probleme wie Stress durch Immobilisation nicht vorhanden. Die Übertragung auf die Risikosituation eines gesamten Organismus ist jedoch nicht ohne weiteres gegeben. Darüber hinaus ist festzustellen, dass die gefundene Permeabilitätserhöhung um den Faktor 2 als marginal anzusehen ist im Vergleich zu Positivkontrollen wie Hitzeexposition, die die Permeabilität der BHS in *in vitro* Systemen um mindestens das 100fache steigert (H. Franke, persönliche Mitteilung). Somit ist der gefundene Effekt als mit höchster Wahrscheinlichkeit biologisch irrelevant zu bewerten.

In der Arbeit von *Tsurita et al. (2000; b.)* wurden erwachsene, männliche und nicht anaesthetisierte Sprague-Dawley Ratten in einem Rondell exponiert. Die Expositionsbedingungen sind exakt angegeben (1439 MHz TDMA entsprechend dem japanischen Mobilfunkstandard). Die SAR – bezogen auf das Gehirn – wird mit 2 W/kg angegeben, wobei auf die diesbezügliche Methodik nicht eingegangen wird, jedoch auf eine entsprechende frühere Beschreibung verwiesen wird (Burkhardt et al., 1997). Temperaturmessungen wurden nicht durchgeführt. Die Tiere waren in der Expositi-

onseinrichtung fixiert, eine Habituation an diese Situation wurde nicht durchgeführt. Es wurde über 2 oder 4 Wochen exponiert (jeweils 60 min/Tag und 5 Tage/Woche), und direkt im Anschluss die Integrität der BHS mittels Nachweis des Übertritts von Evans blue (noch intravital peripher injiziert) in das ZNS oder immunhistologischer Detektion von Serumalbumin im ZNS überprüft. Als Positivkontrollen dienten Hitze- und Kälte-Läsionen. Das methodische Vorgehen ist als reliabel anzusehen und erlaubt eine Reproduktion. Als einziger Kritikpunkt ist anzumerken, dass eine Habituation der Versuchstiere an den Immobilisationsstress nicht durchgeführt wurde. Dies wird von einer Reihe von Autoren gefordert, um Missinterpretationen der erhaltenen Daten vorzubeugen (Stagg et al., 2001).

Die Autoren finden bezüglich der eingesetzten Methoden keine Veränderungen in der Permeabilität der BHS in Kontrollen oder exponierten Tieren zu beiden untersuchten Zeitpunkten. Numerische Signifikanzen werden nicht angegeben. Lediglich in der Positivkontrolle, in der mittels Exposition mit einer SAR von 20 W/kg thermische Effekte ausgelöst wurden, konnte an wenigen Stellen des ZNS perikapillär Albumin nachgewiesen werden, was unter diesen Bedingungen auf eine Alteration der BHS hinweist.

Zusammenfassend wurde in dieser methodisch sauberen Studie kein Hinweis für eine Alteration der BHS unter athermischer Exposition mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern (EMF) des japanischen Mobilfunkstandards gefunden.

Die Arbeiten von *Finnie et al.* aus den Jahren 2001 und 2002 (c. und d.) beruhen auf einer identischen Methodik und werden daher zusammenhängend besprochen. Beide Studien entspringen einer größer angelegten Replikationsstudie zur Karzinogenese unter Exposition mit EMF (Rapacholi et al., 1997). Es wurden weibliche, adulte C57BL Mäuse verwendet, die während der Exposition nicht anaesthetisiert waren. Der Expositionsaufbau bestand aus einem Rondell mit einer mittelständigen Dipolantenne, vergleichbar mit Tsurita et al. (2000). Die Tiere waren ebenfalls fixiert, eine Habituation wurde nicht durchgeführt. Die Temperatur wurde kontrolliert. Exponiert wurde mit einem GSM Signal (898,4 MHz, gepulst mit einer Repetitionsrate von 217 Hz und einer Pulsdauer von 0,6 ms) bei einer SAR von 4 W/kg (c.) und 0,25, 1, 2, 4 W/kg (d.). Die SAR wurden dosimetrisch bestimmt. Positivkontrollen wurden nach Gabe des Toxins von *Clostridium perfringens*, das zu einer schweren Alteration der BHS führt, durchgeführt. Die Expositionsdauer betrug in der ersten Arbeit (2001; c.) 60 min., danach wurden die Gehirne der Tiere direkt für die Immunhistochemie fixiert. In der folgenden Arbeit (2002; d.) wurde über 2 Jahre an 5 Tagen/Woche über 60 min. exponiert. Am Ende der 2jährigen Versuchsdauer wurde wie o.a. verfahren, wobei nur Tiere verwendet wurden, die keine ZNS-Tumore oder andere pathologische Veränderungen aufwiesen. Als Marker der Integrität der BHS wurde der immunhistochemische Nachweis von Serumalbumin im ZNS gewählt.

In der Arbeit aus 2001 (c.) konnten sowohl in den Kontrollen wie auch in den exponierten Tieren eine sehr geringe Anzahl (1-4) von Blutgefäßen gefunden werden, die eine Extravasation von Albumin aufwiesen. Prädominant waren diese Befunde in der Leptomenix, deren Gefäße jedoch keine BHS ausbilden. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden nicht ($p=0,739$). Die darauf folgende Langzeitstudie (2002; d.) erbrachte ebenfalls keine Hinweise auf eine Disruption der BHS, auch konnte keine Dosisabhängigkeit gefunden werden. Eine diesbezügliche statistische Auswertung wurde nicht angegeben, aus den angegebenen Werten lässt sich jedoch berechnen,

dass bzgl. der Albuminextravasation in allen Dosisgruppen keine signifikant unterschiedlichen Werte vorliegen (0,25 W/kg; $p=0,150$; 1 W/kg; $p=0,620$; 2W/kg; $p=0,056$; 4 W/kg; $p=0,272$).

Zusammenfassend sind beide Studien als methodisch gut durchgeführt zu bewerten mit der Einschränkung, dass in der Arbeit aus 2002 (d.) ein gewisser Selektionsbias vorliegt, da nur solche Tiere aus der zugrunde liegenden Karzinogenesestudie ausgewertet wurden, die nach Ablauf von 2 Jahren keine ZNS-Tumoren aufwiesen. Hervorzuheben ist, dass durch den Vergleich mit nicht immobilisierten Tieren der Einfluss von Immobilisationsstress weitestgehend ausgeschlossen werden konnte. Hinweise auf eine Alteration der BHS unter Befeldung mit EMF wurden nicht gefunden.

Salford et al. (2003; e.) verwendeten relativ junge männliche und weibliche Fisher Ratten in ihren Experimenten. Exponiert wurde in sogenannten TEM Zellen (transverse electromagnetic transmission line cells) mittels eines konventionellen GSM-Mobilfunk Gerätes. Die Expositionsparameter wurden nicht exakt angegeben, eine Dosimetrie ist nicht vermerkt. Die Leistungen wurden mit 10, 100 und 1000 mW angegeben, numerisch wurden die SAR bezogen auf das gesamte Tier auf 2 W/kg, 20 mW/kg und 200 mW/kg berechnet. Angaben über die Homogenität des Feldes in der TEM Zelle sowie die spezifische SAR, bezogen auf das ZNS, fehlen. Eine Temperaturkontrolle war nur marginal durchgeführt. Die in die o.a. SAR Gruppen eingeteilten Tiere wurden über 120 min. exponiert, nach weiteren 50 Tagen wurde nach Fixierung immunhistochemisch nach Albumin Extravasaten im ZNS gesucht.

Im Ergebnisteil wird beschrieben, dass in den Kontrolltieren nur selten eine Extravasation von Albumin gefunden wurde, in den exponierten jedoch „usually“. Numerische oder statistisch auswertbare und somit einschätzbare Daten fehlen. Es wird gefolgert, dass EMF-Befeldung in der angegebenen Art und Weise zu einer Läsion der BHS führt.

Insgesamt sind der Versuchsaufbau und die Durchführung grundlegend zu kritisieren. Die Exposition ist hinsichtlich ihrer exakten Parameter nicht nachzuvollziehen, ebenso fehlt eine exakte Dosimetrie bzgl. des untersuchten Organs (ZNS). Die Auswertung ist als beschreibend zu werten, numerische Angaben sind nicht zu finden. Die in Abb. 1 der Arbeit abgebildeten Albumin Extravasate sind in Anzahl und Größe so gering, dass eine pathologische Relevanz nicht anzunehmen ist.

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass diese Abbildung erst für die Print-Version der Publikation nachgereicht wurde, nachdem die in der Online-Version veröffentlichte Abbildung, in der deutlich stärkere Schrankenstörungen sichtbar waren, zurückgezogen werden musste, da diese aus einer älteren Publikation mit abweichenden Expositionsbedingungen (höhere Expositionsintensität, kürzere Überlebenszeit) stammte.

4 Gesamtbewertung für das Themenfeld

Die für dieses Gutachten aus den Jahren 2000 bis heute ausgewählten Arbeiten zum Themenfeld „Blut-Hirn-Schranke“ sind bis auf die Arbeit von Salford et al. (2003) als methodisch gut und reproduzierbar zu werten. Letztere weist schwerwiegende Mängel in der Exposition und Dosimetrie auf und erlaubt keine Rückschlüsse auf das Verhalten der Blut-Hirn-Schranke unter den Expositionsbedingungen des Mobilfunks.

Keine der übrigen Studien belegt im athermischen Bereich eine schädigende Wirkung von EMF auf die BHS. Die von Schirmacher et al. (2000: a.) *in vitro* gefundene Permeabilitätserhöhung ist übertragen auf die *in vivo* Situation pathophysiologisch irrelevant.

Der Vergleich dieser Daten mit Untersuchungen, die vor dem Jahr 2000 zu diesem Thema veröffentlicht wurden (Albert and Kerns 1981; Fritze et al. 1997; Gruenau et al. 1982; Lin and Lin 1982; Merritt et al. 1978; Moriyama et al. 1991; Oscar and Hawkins 1977; Persson et al. 1992; Preston et al. 1979; Salford et al. 1994; Sutton and Carrol 1979; Ward et al. 1982; Williams et al. 1984), ergibt keinen grundsätzlichen Widerspruch. Zwar wurde in diesen Arbeiten wiederholt auf die Gefahr von Schrankenstörungen hingewiesen, die genaue Durchsicht der Daten ergab jedoch, dass diese nur im thermischen Bereich oder unter Stressbedingungen, nicht aber im athermischen Bereich überzeugend dargestellt werden konnten (Hossmann and Hermann 2003).

Die seit dem Jahr 2000 veröffentlichten wissenschaftlichen Untersuchungen geben somit keinen Hinweis auf eine gesundheitlich relevante Störung der Blut-Hirn-Schranke nach elektromagnetischer Exposition im Frequenz- und Intensitätsbereich des Mobilfunks.

5 Literaturverzeichnis

Albert EN, Kerns JM. (1981) Reversible microwave effects on the blood-brain barrier. *Brain Research* 230:153-164

Burkhardt M, Spinelli Y, Kuster N (1997) Exposure setup to test effects of wireless communications systems on the CNS. *Health Phys* 73:770-778

Dehouck MP, Meresse S, Delorme P, Fruchart JC, Cecchelli R (1990) An easier, reproducible, and mass-production method to study the blood-brain barrier in vitro. *J Neurochem* 54:1798-1801

Finnie JW, Blumbergs PC, Manavis J, Utteridge TD, Gebiski V, Davies RA, Vernon-Roberts B, Kuchel TR (2002) Effect of long-term mobile communication microwave exposure on vascular permeability in mouse brain. *Pathology* 34:344-347

Finnie JW, Blumbergs PC, Manavis J, Utteridge TD, Gebiski V, Swift JG, Vernon-Roberts B, Kuchel TR (2001) Effect of global system for mobile communication (gsm)-like radiofrequency fields on vascular permeability in mouse brain. *Pathology* 33:338-340

Fritze K, Sommer C, Schmitz B, Mies G, Hossmann KA, Kiessling M, Wiessner C (1997) Effect of global system for mobile communication (GSM) microwave exposure on blood-brain barrier permeability in rat. *Acta Neuropathol* 94:465-470

Goldman H, Lin JC, Murphy S, Lin MF (1984) Cerebrovascular permeability to ⁸⁶Rb in the rat after exposure to pulsed microwaves. *Bioelectromagnetics* 5:323-330

Gruenau SP, Oscar KJ, Folker MT, Rapoport SI. (1982) Absence of microwave effect on blood-brain barrier permeability to ¹⁴C-sucrose in the conscious rat. *Experimental Neurology* 75:299-307

Hossmann K-A, Hermann DM. (2003) Effects of electromagnetic radiation of mobile phones on the central nervous system. *Bioelectromagnetics* 24:49-62

Johansson B, Li CL, Olsson Y, Klatzo I (1970) The effect of acute arterial hypertension on the blood-brain barrier to protein tracers. *Acta Neuropathol* 16:117-124

Johansson BB (1976) Some factors influencing the damaging effect of acute arterial hypertension on cerebral vessels in rats. *Clin Sci Mol Med Suppl* 3:41s-43s

Leszczynski D, Joenvaara S, Reivinen J, Kuokka R. (2002) Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: Molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation* 70:120-NIL_121

Lin JC, Lin MF (1982) Microwave hyperthermia-induced blood-brain barrier alterations. *Radiat Res* 89:77-87

Merritt JH, Chamness AP, Allen SJ. (1978) Studies on blood-brain barrier permeability after microwave radiation. *Radiation and Environmental Biophysics* 15:367-377

Moriyama E, Salzman M, Broadwell RD (1991) Blood-brain barrier alteration after microwave-induced hyperthermia is purely a thermal effect: I. Temperature and power measurements. *Surg Neurol* 35:177-182

Neuwelt EA, Rapoport SI. (1984) Modification of the blood-brain barrier in the chemotherapy of malignant brain tumors. *Federation Proceedings* 43:214-219

Oscar KJ, Hawkins TD. (1977) Microwave alteration of the blood-brain barrier system of rats. *Brain Research* 126:281-293

Persson BRR, Salford LG, Brun A, Eberhardt JL, Malmgren L. (1992) Increased permeability of the blood-brain barrier induced by magnetic and electromagnetic fields. *Annals of the New York Academy of Sciences* 649:356-358

Preston E, Vavasour EJ, Assenheim HM. (1979) Permeability of the blood-brain barrier to mannitol in the rat following 2,450 MHz microwave irradiation. *Brain Research* 174:109-117

Repacholi MH, Basten A, Gebiski V, Noonan D, Finnie J, Harris AW (1997) Lymphomas in E mu-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Radiat Res* 147:631-640

Salford LS, Brun A, Stureson K, Eberhardt JL, Persson BRR. (1994) Permeability of the blood-brain barrier induced by 915 MHz electromagnetic radiation, continuous wave and modulated at 8, 50, and 200 Hz. *Microscopy Research and Technique* 27:535-542

Salford LG, Brun AE, Eberhardt JL, Malmgren L, Persson BR (2003) Nerve cell damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Environ Health Perspect* 111:881-883

Schirmacher A, Winters S, Fischer S, Goeke J, Galla HJ, Kullnick U, Ringelstein EB, Stögbauer F (2000) Electromagnetic fields (1.8 GHz) increase the permeability to sucrose of the blood-brain barrier in vitro. *Bioelectromagnetics* 21:338-345

Stagg RB, Hawel LH, 3rd, Pastorian K, Cain C, Adey WR, Byus CV (2001) Effect of immobilization and concurrent exposure to a pulse-modulated microwave field on core body temperature, plasma ACTH and corticosteroid, and brain ornithine decarboxylase, Fos and Jun mRNA. *Radiat Res* 155:584-592

Starling EH. (1896) On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *Journal of Physiology (London)* 19:312-326

Sutton CH, Carrol FB. (1979) Effects of microwave-induced hyperthermia on the blood-brain barrier of the rat. *Radiation Science* 14:329-334

Tsurita G, Nagawa H, Ueno S, Watanabe S, Taki M (2000) Biological and morphological effects on the brain after exposure of rats to a 1439 MHz TDMA field. *Bioelectromagnetics* 21:364-371

Ward TR, Elder JA, Long MD, Svendsgaard D. (1982) Measurement of blood-brain barrier permeation in rats during exposure to 2450-MHz microwaves. *Bioelectromagnetics* 3:371-383

Williams WM, Lu ST, Del Cerro M, Michaelson SM (1984) Effect of 2450 MHz microwave energy on the blood-brain barrier to hydrophilic molecules. D. Brain temperature and blood-brain barrier permeability to hydrophilic tracers. *Brain Res Rev* 319:191-212

6 Appendix

	Tsurita 2000	Schirmacher 2000	Finnie 2001	Finnie 2002	Salford 2003
Species	SD rat	BCEC coculture	C57BL mouse	C57BL mouse	Fisher rat
Anesthesia	no	no	no	no	no
Exposure	1439 MHz TDMA	1800 MHz pulsed 217 Hz 0.577 ms	GSM 898.4 MHz pulsed 217 Hz 0.6 ms	GSM 898.4 MHz pulsed 217 Hz 0.6 ms	GSM mobile phone no specifications
Intensity	2 W/kg	0.3 W/kg	4 W/kg	0.25, 1, 2, 4 W/kg	2 – 200 mW/kg
Duration	60 min/day 5/week 2 and 4 weeks	4 days	60 min	60 min/day 5/week 2 years	120 min
Dosimetry	data not given	numerical calculation	yes	yes	numerical calculation
Temperature change	not measured	no	no	no	not measured
Constrainment	yes	no	yes	yes	no
Positive control	yes	no	yes	yes	no
Interval	end of 2 or 4 weeks	end of 4 days	end of exposure	end of 2 years	50 days
Measurement	serum albumin Evans blue	sucrose permeability	serum albumin	serum albumin	serum albumin
Finding	no changes	time dependent increase (factor 2)	slight increase spots	slight increase spots no dose dependency	usually several spots
Significance	not tested	yes p<0.001	no p=0.739	no p=0.150 (0.25 W/kg) p=0.620 (1 W/kg) p=0.056 (2 W/kg) p=0.272 (4 W/kg)	not tested
Evidence for BBB breakdown	no	yes	no	no	no
Comments	(1) no habituation (2) at thermal EMW exposure (20 W/kg) some tissue extravasation	(1) in vitro (2) amount of permeability increase biologically irrelevant	(1) no habituation (2) extravasation clearly less than positive control	(1) no habituation (2) only brains without tumors	(1) positive immunostaining documented in online version was withdrawn from print version