

Pathofysiologie en gsm-straling: een studie met de focus op oxidatieve stress en carcinogenese in het mannelijke voortplantingssysteem

Nisarg R. Desai, Kavindra K. Kesari en Ashok Agarwal

Samenvatting

In de vakliteratuur wordt gesproken over de schadelijke effecten op de gezondheid van radiofrequente elektromagnetische golven (RF-EMW) afkomstig van mobiele telefoons. Over wat het precieze aangrijpingspunt op celniveau van elektromagnetische straling is, zijn de meningen nog verdeeld. Deze samenvatting wijst het plasmamembraan aan als gedeelte van de cel, waarop elektromagnetische radiogolven inwerken. Bovendien worden de uitwerkingen van elektromagnetische radiogolven op de structuren van het plasmamembraan (d.w.z. NADH-oxidase, fosfatidylserine, ornithine decarboxylase) en de door elektrische spanning (voltage-gated) beschermde calciumkanalen onderzocht. Wij onderzoeken de storingen in de stofwisseling van reactieve zuurstofspecies (ROS) die onder invloed van elektromagnetische radiogolven ontstaan en beschrijven de vorming van reactieve zuurstofspecies, die door de NADH-oxidase gestuurd wordt en welke een centrale rol spelen bij oxidatieve stress (OS) door gsm-straling (met de focus op het mannelijke voortplantingssysteem). Dit overzicht gaat ook over de volgende onderwerpen:

- 1.) De omstreden uitwerking van elektromagnetische radiogolven op cellen en het DNA in de zaadcellen van zoogdieren en hun effect op de apoptose.
- 2.) Epidemiologische studies met dieren in hun natuurlijk leefgebied, in vivo studies met dieren en in vitro studies over het effect van elektromagnetische radiogolven op het mannelijke voortplantingssysteem.
- 3.) Tenslotte een beoordeling van de blootstelling, resp. stralingsintensiteit (dosimetrie), met behulp van computergesteunde biologische modellen.

Achtergrond

Over de effecten van elektromagnetische radiogolven (RF-EMW) van mobiele telefoons op de gezondheid werd hevig gediscussieerd (1,2). Aanvankelijk waren wetenschappers bezorgd over het zgn. thermische effect (opwarming van menselijk weefsel) van microgolfstraling op biologische systemen van de mens (3). Om de bevolking tegen overmatige blootstelling aan elektromagnetische radiogolven te beschermen, hebben internationale organisaties zoals bijv. ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection = Internationale commissie voor de bescherming tegen niet-ioniserende straling) grenswaarden vastgesteld (4). Zo ligt de grenswaarde voor gsm-straling in de Verenigde Staten bij 1,6 Watt per kg en in Europa bij 2,0 Watt per kg (1,4).

Recente studies hebben aangetoond dat microgolven afkomstig van mobiele telefoons, d.w.z. elektromagnetische radiogolven, met een SAR-waarde (specific absorption rate = SAR) van 1,6 Watt per kilogram geen thermisch effect hebben. Wetenschappers hebben echter aangetoond dat elektromagnetische radiogolven van in de handel verkrijgbare gsm's niet-thermische effecten hebben (8,9). In de vakliteratuur zijn controversiële berichten te vinden over de effecten van elektromagnetische radiogolven op mitochondriën, de weg van de apoptose (gecontroleerde celdood), hitte-schok eiwitten (HSP = heat shock protein), de stofwisseling van vrije radicalen, de celdifferentiatie, beschadigingen van het DNA en het plasmamembraan (1,9 – 16). De hersenen zijn het orgaan dat het meest op effecten van elektromagnetische radiogolven onderzocht is (17 – 24). Bovendien wijzen de jongste studies erop dat de elektromagnetische straling van gsm's de vruchtbaarheid van mannen kan verminderen (25). Het is belangrijk om er kennis van te nemen dat veel mannen hun gsm in de broekzak hebben (of aan een broeksriem rond de taille dragen), terwijl ze hands-free bellen, bijv. via Bluetooth. Door deze techniek worden de testikels intenser aan gsm-straling blootgesteld, dan door het dragen van een gsm in de stand-by modus in een broekzak. Daarom is het belangrijk om ook het effect van elektromagnetische radiogolven op de mannelijke vruchtbaarheid te onderzoeken.

In dit artikel geven wij een overzicht van de effecten van elektromagnetische radiogolven bij het ontstaan van kanker en op vrije radicalen in de stofwisseling en over de epidemiologische laboratoriumonderzoeken met dieren en mensen, die de uitwerkingen van elektromagnetische radiogolven op de mannelijke vruchtbaarheid onderzocht hebben.

Wij zullen ook kort ingaan op de nieuwe computergesteunde biologische modellen voor laboratoriumonderzoek met menselijke zaadcellen, waarmee tegenwoordig in ons centrum gewerkt wordt.

Discussie

Biologische uitwerkingen van microgolfstraling van mobiele telefoons: is het plasmamembraan een aangrijpingspunt voor elektromagnetische radiogolven?

In de literatuur zijn veel tegenstrijdige berichten over de effecten van elektromagnetische radiogolven op diverse organellen van de menselijke cel te vinden. Het is belangrijk om er op te wijzen dat wetenschappers telkens weer aangetoond hebben dat elektromagnetische radiogolven invloed hebben op het

plasmamembraan van een cel (8, 11, 12, 26).

In 1996 hebben Cleary et al. erop gewezen dat elektromagnetische radiogolven mogelijk de signaaloverdracht in het plasmamembraan beïnvloeden, onafhankelijk van thermische effecten (12). Capri et al. toonden later aan dat de blootstelling aan elektromagnetische radiogolven met een frequentie van 900 MHz voor een significante toename van annexine V-positieve lymfocyten (zonder veranderingen bij apoptotische cellen) en voor een verhoging van het membraanpotentiaal van de mitochondriën bij de mens zorgen (11). Ze wezen erop dat deze onderzoeksresultaten mogelijk samenhangen met het effect van radiogolven op tijdelijke heen en weer bewegingen van fosfatidylserine. Bij een ander onderzoek, waarbij annexin V als indicator voor de apoptose gebruikt werd, werd eveneens een duidelijke toename van annexin V-vlekken na blootstelling aan elektromagnetische radiogolven waargenomen (26). Andere studies echter, waarbij andere indicatoren voor de apoptose gebruikt werden (bijv. caspase, het potentiaal van het mitochondriale membraan), hebben geen toename van de apoptose vastgesteld (27 – 34). Dit wijst erop dat elektromagnetische radiogolven mogelijk de apoptose stimuleren door op het plasmamembraan in te werken (annexin-receptor). Afhankelijk van het herstelvermogen van hun DNA (geen verandering van de caspase en het potentiaal van het mitochondriale membraan) ondergaan cellen echter mogelijk geen apoptose.

Onlangs hebben Friedman et al. gerapporteerd dat elektromagnetische radiogolven de NADH-oxidase in het plasmamembraan (van HeLa-cellen) stimuleren en de productie van extracellulaire superoxiden opwekken (8). Deze uitwerking van elektromagnetische radiogolven op de NADH-oxidase kan tot oxidatieve stress (OS) leiden en het daarop volgende ontstaan van kanker (op de moleculaire basisprincipes hiervan wordt verderop in deze verhandeling ingegaan).

Rao et al. heeft onlangs nieuwe bewijzen geleverd die de theorie ondersteunen dat elektromagnetische radiogolven invloed op het plasmamembraan hebben (35). Zij hebben de effecten van elektromagnetische radiogolven op de calciumdynamiek in neuronale cellen, ontstaan uit stamcellen, onderzocht en een duidelijke toename van calciumspiegelingen (calcium spikes) in de cellen (intracellulair) als reactie op niet-thermische elektromagnetische radiogolven ontdekt. Deze studies maken duidelijk dat het plasmamembraan het aangrijpingspunt voor elektromagnetische radiogolven zou kunnen zijn en dat andere waargenomen effecten van elektromagnetische radiogolven, gevolgen van deze invloed op het plasmamembraan zouden kunnen zijn.

Gsm-straling en oxidatieve stress

Vrije radicalen zijn een groep van hoog reactieve moleculen die in de buitenste schil uit ongepaarde elektronen bestaan. Vrije radicalen die als gevolg van zuurstof-metabolisme ontstaan, worden reactieve zuurstofspecies (ROS = reactive oxygen species) genoemd (36). ROS worden continu door antioxidanten, die zich in het lichaamsweefsel bevinden, geneutraliseerd (36). Op het moment dat de productie van ROS het neutraliserende vermogen van de antioxidanten overstijgt, ontstaat oxidatieve stress (OS) (36). In 1992 hebben wetenschappers ontdekt dat elektromagnetische velden de activiteit van vrije radicalen in de cellen verhogen (37). In de afgelopen decennia hebben studies met dieren in hun natuurlijke leefomgeving aangetoond dat oxidatieve stress ontstaat als gevolg van gsm-straling (38-42). De elektromagnetische radiogolven verstoren mogelijk het ROS-metabolisme door de ROS-productie te verhogen of door de activiteit van antioxidante enzymen te verlagen. Studies hebben aangetoond dat antioxidanten zoals melatonine, koffiezuur, fenylester, vitamine C en vitamine E de door elektromagnetische radiogolven in dierlijk weefsel veroorzaakte oxidatieve stress of apoptose voorkomen (40-42). Een langdurige blootstelling aan elektromagnetische radiogolven vermindert de activiteit van de katalase, de superoxide dismutase (SOD) en de glutathione peroxidase (GSH-Px) en reduceert op deze manier het antioxidante reactievermogen in het geheel. Echter hebben studies, die tot doel hebben de concentraties malonaldehyde (MDA) en de SOD-activiteit te meten, tegenstrijdige resultaten opgeleverd (38, 41, 43-45). De jongste studies met menselijke zaadcellen hebben ook op een verhoogde ROS-productie in menselijke zaadcellen door gsm-straling gewezen (46, 47).

Wij willen erop wijzen dat elektromagnetische radiogolven tot een stimulatie van het NADH-oxidase-enzym leiden (8), wat mogelijk een sleutelrol speelt bij de verschillende schadelijke uitwerkingen op celniveau, waargenomen tijdens laboratoriumonderzoeken. Als gevolg van de toenemende hoeveelheid vrije radicalen kunnen verschillende processen op celniveau en fysiologische processen in het geheel betroffen zijn, inclusief de gen-expressie, de afgifte van calcium uit intercellulaire reservoirs, de celgroei en de apoptose.

DNA-breuk en apoptose

In de afgelopen decennia rapporteerden verschillende studies over de effecten van elektromagnetische radiogolven op DNA-beschadigingen (13, 48-51). Lai en Singh rapporteerden een toename van breuken in de enkele en dubbele DNA-strengen in de hersencellen van ratten die twee uur lang aan een veld met een frequentie van 2.450 MHz en een intensiteit van 0,6 – 1,2 W/kg waren blootgesteld. Zij ontdekten ook dat de blootstelling aan elektromagnetische radiogolven dwarsverbindingen tussen DNA-proteïnes en tussen twee DNA strengen, alsook verhoogde apoptose in biologische proeven met ratten veroorzaakt (13, 52-54). Lai en Singh hebben aangetoond dat, als ratten met radicalenvangers (antioxidanten) werden behandeld, de

uitwerkingen van elektromagnetische radiogolven op het DNA werden geremd (55). Dit wijst erop dat elektromagnetische golven de activiteit van vrije radicalen in de cellen verhogen, wat op zijn beurt weer tot DNA-beschadigingen leidt (enkel- en dubbelstrengsbreuken in het DNA). Recenter rapporteerden Paulraj en Behair (2006) een toename van breuken in enkelvoudige DNA-strengen in zich ontwikkelende hersencellen van ratten die gedurende 35 dagen aan velden van 2,45 en 16,5 GHz met een veldsterkte van 1 en 2,01 Watt/kg blootgesteld werden (56). Nikolova et al. (2005) rapporteerden een lage en tijdelijke toename van dubbelstrengsbreuken in het DNA van embryonale stamcellen van muizen na een acute blootstelling aan een 1,7 GHz-veld (57). De resultaten van jongere studies betreffende de effecten van elektromagnetische radiogolven op het DNA zijn echter controversieel (29, 51- 58 -61). Tice et al. (60) rapporteerde dat de blootstelling van menselijke leukocyten en lymfocyten aan elektromagnetische radiogolven met een SAR-veldsterkte van 5–10 W/kg gedurende 24 uur tot chromosomale beschadigingen leidde, terwijl een drie uur durende expositie aan elektromagnetische radiogolven met een SAR-waarde van 5–10 W/kg of een lagere SAR-waarde geen beschadigingen veroorzaakte. Chromosomale beschadigingen waren duidelijk waarneembaar als het aantal cellen met een verkleinde celkern (microkernen) onder de lymfocyten toenam. Later rapporteerden Ramondini et al. dat menselijk endotheel veranderingen in de gen-expressie vertoonde na blootstelling aan 900 MHz, echter niet na een expositie blootstelling aan 1.800 MHz (62). Schwarz et al. rapporteerden dat een 24 uur durende expositie aan velden van 1950 MHz en een SAR-waarde van 0,05 W/kg tijdens laboratoriumonderzoeken tot gen-toxische effecten in menselijke fibroblasten, maar niet in lymfocyten (63) leidde. In een studie, waarin menselijke fibroblasten en granulocellen van ratten aan gsm-straling werden blootgesteld (1800 MHz; SAR 1,2 of 2W/kg; steeds gedurende 4, 16 en 24 uur), rapporteerden Diem et al. breuken in de enkele en dubbele DNA-strengen van deze cellen. Anderzijds toonden talrijke studies ook geen noemenswaardige effecten van elektromagnetische radiogolven m.b.t. DNA-beschadigingen aan. Hook et al. konden bij verschillende SAR-waarden geen noemenswaardig effect van elektromagnetische radiogolven op Molt-4 T-lymfoblastoïde cellen vaststellen (29). De jongste studies van Huang et al. en Sannina et al. op menselijke fibroblasten en Jurkat T-cellen konden geen noemenswaardige gen-toxische uitwerkingen van elektromagnetische radiogolven aantonen (64, 65). Dus zouden DNA-beschadigingen kunnen afhangen van het celtype en ook van de opbouw van het onderzoek (blootstellingsduur, frequentie van de elektromagnetische radiogolven, SAR, etc.). Een onlangs uitgewerkt overzicht van Verschaeve wijst op een in talrijke studies waargenomen toename van genetische beschadigingen als gevolg van elektromagnetische radiogolven. Echter heeft een systematisch onderzoek naar de verhouding van verschillende gedoseerde veldsterktes tot het effect (dosimetrische benadering = dosimetry approach) in al deze studies onvoldoende plaatsgevonden (66). DNA-beschadigingen in cellen kunnen ingrijpende gevolgen hebben, aangezien deze een cumulatief effect hebben. Gewoonlijk is het DNA in staat zichzelf te herstellen. Een homeostatisch mechanisme zorgt in de cellen voor een delicaat evenwicht tussen DNA-beschadigingen en hun herstel. Wordt dit evenwicht verstoord of veranderd, is een ophoping van DNA-beschadigingen het gevolg. De meeste cellen kunnen breuken in de enkelvoudige DNA-strengen repareren. Het is echter bekend dat DNA-dubbelstrengsbreuken die niet hersteld worden tot celdood of apoptose leiden. Er werd reeds op gewezen dat elektromagnetische radiogolven mogelijk de weg van de apoptose beïnvloeden. Het effect van elektromagnetische radiogolven op de apoptose is echter ook omstrepen (5, 28, 41, 67). Zoals al eerder beschreven, maken studies duidelijk dat elektromagnetische radiogolven op de annexin-receptoren van het plasmamembraan inwerken (11, 26). De opwekking van de apoptose zou echter van het celtype en van de aard en duur van blootstelling aan elektromagnetische radiogolven kunnen afhangen.

Effecten op het mannelijke voortplantingssysteem

Een reeks van recente berichten heeft op een mogelijke samenhang van gsm-gebruik en onvruchtbaarheid bij mannen gewezen (25, 46, 68, 69).

Een eerste studie van onze groep met 361 mannen die aan een onvruchtbaarheidsonderzoek hebben deelgenomen, heeft aangetoond dat gsm-gebruik een negatieve invloed op de spermakwaliteit heeft: aantal, mobiliteit, levensduur en morfologie van de zaadcellen worden verminderd, wat mogelijk bijdraagt tot de onvruchtbaarheid bij mannen (25). In een soortgelijke studie hebben Fejes et al. 371 mannen onderzocht die een medisch onderzoek m.b.t. onvruchtbaarheid ondergingen. Zij rapporteerden dat bezitsduur en dagelijkse zendtijd van een gsm negatieve uitwerkingen op de verhouding van de zich snel bewegende (rapidly progressive) motiele zaadcellen hadden. Dat wees erop dat zeer langdurig gsm-gebruik negatieve effecten op de motiliteit van zaadcellen kan hebben (70). Ook Davoudi et al. (2002) ontdekten tijdens een klein observatieonderzoek met 13 mannen met normale spermakwaliteit dat gsm-gebruik van dagelijks 6 uur gedurende 5 achtereenvolgende dagen de snelle progressieve motiliteit van zaadcellen deed afnemen (71). De jongste epidemiologische studies hebben daarom de rol die blootstelling aan gsm-straling in de motiliteit, morfologie en levensvatbaarheid van zaadcellen inneemt, benadrukt en op de verminderde vruchtbaarheid bij mannen gewezen. Deze studies zeggen echter weinig, omdat een controlegroep ontbreekt (mannen die geen gsm gebruiken). Een dergelijke controlegroep is zeer moeilijk te vinden. Bovendien zou een studie met mensen in hun normale leefomgeving m.b.t. een onderzoek naar de effecten van blootstelling aan gsm-

straling op bepaalde eigenschappen van het sperma ethisch niet aanvaardbaar zijn.

Behalve in epidemiologische studies, zijn de effecten van elektromagnetische radiogolven in dierstudies en in laboratoriumonderzoeken op sperma uitgebreid onderzocht. Talrijke studies hebben erop gewezen dat elektromagnetische radiogolven de teelballen verkleinen. Er werd een afname van de doorsnee van de zaadbuisjes gerapporteerd na blootstelling aan elektromagnetische radiogolven. Ozguner et al. hebben een vermindering van de doorsnee van zaadbuisjes en in de dikte van het epitheel vastgesteld, nadat deze aan elektromagnetische radiogolven met een frequentie van 869 tot 894 MHz blootgesteld waren (72). Deze resultaten bevestigen de studie van Saunders en Kowalczuk die eveneens aantoonde dat microgolflstraling van 50 mW/cm² bij een frequentie van 2,45 GHz en een blootstellingsduur van 30 – 40 minuten tot een duidelijke degeneratie van het binnenste epitheel bij muizen (seminiferous epithelium) leidt (73). Een onlangs door Ribeiro et al. (2007) uitgevoerde studie en een door Dasdag et al. uitgevoerd longitudinaal onderzoek hebben echter geen wezenlijke negatieve effecten van gsm-straling (1835 – 1850 MHz) op de testikels van ratten kunnen aantonen (28,45). Wang et al. wezen erop dat elektromagnetische radiogolven de doorlaatbaarheid van de bloed-testikel-barrière zou kunnen verhogen (74). Het ontstaan van ROS onder invloed van elektromagnetische radiogolven kan tot hiteschok-proteïnen (HSP) en tot fosforylering leiden, wat de secretie van groeifactoren kan veranderen. Dat kan wederom de doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière verhogen (8, 9). Hetzelfde mechanisme zou ook een rol kunnen spelen bij een door elektromagnetische radiogolven veroorzaakte verhoging van de bloed-testikel-barrière (zie afbeelding 1). Een rat is echter geen geschikt proefobject voor onderzoek m.b.t. het voortplantingssysteem i.v.m. de geringe omvang van de testikels en hun vermogen zich vrij tussen onderlijf en scrotum heen en weer te bewegen (75).

Eerder hebben wij beschreven dat elektromagnetische radiogolven tot oxidatieve stress kunnen leiden. Menselijke zaadcellen reageren zeer gevoelig op oxidatieve stress door het hoge aandeel aan onverzadigde vetzuren (PUFA) in hun celmembranen (36). Door elektromagnetische radiogolven veroorzaakte oxidatieve stress in het sperma zou voor een achteruitgang van de motiliteit en levensvatbaarheid van de zaadcellen verantwoordelijk kunnen zijn, zoals wij in ons vooronderzoek met door ejaculatie gewonnen sperma (46) aangetoond hebben.

Erogul et al. rapporteerden eveneens een verminderd aantal zaadcellen in spermamonsters die aan elektromagnetische radiogolven blootgesteld waren (76). Ter bevestiging van deze studies rapporteerden De lullis et al. toenemende ROS-vorming en DNA-beschadigingen op grond van elektromagnetische radiogolven (47). Eerder rapporteerden Aitken et al. (2005) een ingrijpende beschadiging van het mitochondriale genoom en van celkernen in zaadcellen van de bijballen van muizen, die gedurende 1 week dagelijks 12 uur aan elektromagnetische radiogolven (900 MHz) blootgesteld waren (58). Ons vooronderzoek kon echter geen ingrijpende beschadiging van het DNA (volgens de TUNEL-methode) aantonen na een 1 uur durende blootstelling aan gsm-straling (46). Daarom gaan wij ervan uit dat elektromagnetische radiogolven de superoxide-productie in het sperma extracellulair kunnen stimuleren door hun effect op het plasmamembraan (afb. 1), wat tot een verminderde motiliteit en levensvatbaarheid van zaadcellen kan leiden. DNA-breuken zouden echter van de SAR-waarde, blootstellingsduur en opbouw van het onderzoek kunnen afhangen. Het is belangrijk er kennis van te nemen dat geen van boven vermelde studies m.b.t. de blootstelling aan radiogolven van de dosimetrische benadering (dosimetry approach) gebruik maakten.

Effecten op de proteïne kinase C en de calcium-homeostase

De PKC is een proteïne kinase die veel functies heeft en is structureel gezien een groep van proteïnen met tot nu minstens 10 geïdentificeerde iso-enzymen (77). Over PKC iso-enzymen werd gerapporteerd dat zij zich door hun structuur, biochemische eigenschappen, weefselverdeling, intracellulaire positie en m.b.t. de eigenschappen van hun substraat onderscheiden. De proteïne kinase C regelt verschillende celprocessen, inclusief de regulerende functies die receptoren van belangrijke hormonen en van bepaalde enzymen, zoals adenylylcyclasen en ornithine decarboxylasen (in de hersenen), hebben. Zij speelt ook een sleutelrol bij het doorgeven van cellulaire reacties op extra-cellulaire stimuli die bij het verspreiden (proliferatie), de differentiatie, apoptose en exocytose in een aantal niet-neuronale cellen en zaadcellen betrokken zijn (78-81). Het complex van het proteïne kinase C-enzym bevindt zich in de zaadbuisjes en de Leydigcellen van ratten (81). Proteïne kinase C reguleert de ionengeleiding met behulp van fosforylerende membraaneiwitten, zoals kanalen, pompen en ionenuitwisselings-proteïnen. Men gaat er inderdaad van uit dat calcium en cAMP de twee centrale regulatoren zijn van de flagellaire motiliteit van zaadcellen. De proteïne kinase C zou ook, samen met cAMP en Ca²⁺, een wezenlijke rol kunnen spelen in de regulering van de motiliteit van zaadcellen(78). De proteïne kinase C is zeer sterk geconcentreerd in het equatoriale gebied (van de cellen), wat een specifieke, vastomlijnde rol in de fysiologie van de menselijke zaadcellen suggereert. Studies rapporteerden een afname van de motiliteit van zaadcellen en een gelijktijdige vermindering van de activiteit van de proteïne kinase C (79, 84). Onlangs rapporteerden Paulraj et al. een verminderde activiteit van de proteïne kinase C in zich ontwikkelende rattenhersenen die aan microgolven met een frequentie van 2,45 GHz blootgesteld waren (56). De auteurs rapporteerden dat de microgolven vooral de hippocampus beschadigden, wat tot geheugenverlies zou kunnen leiden. Daarom is het proteïne kinase C-enzym

belangrijk voor de motiliteit van de zaadcellen en er werd gerapporteerd dat elektromagnetische radiogolven de activiteit van de proteïne kinase C verminderd hebben. Wij gaan ervan uit dat elektromagnetische radiogolven een afname van de motiliteit van zaadcellen kunnen veroorzaken, door de proteïne kinase C te beïnvloeden. Een door gsm-straling veranderde proteïne kinase C werd aan verschillende soorten van maligniteit gelinkt (85, 86). Verschillende concentraties van de proteïne kinase C en afwijkende activeringen van verschillende proteïne kinase C-iso-enzymen hebben tumorcellen in de teelballen en hersenen tot gevolg gehad, wat in het volgende gedeelte gedetailleerd uitgelegd wordt.

Elektromagnetische radiogolven zouden de calcium-homeostase in de cellen kunnen veranderen door op de calciumkanalen in het plasmamembraan in te werken (87). Rao et al. hebben er onlangs erop gewezen dat calciumophopingen (calcium spikes) tussen de cellen door elektromagnetische radiogolven kunnen toenemen. Een verhoogde calciumconcentratie tussen de cellen kan een celvermeerdering (cell proliferation) en celdifferentiatie teweegbrengen en de activiteit van verschillende enzymen, zoals ornithine decarboxylase (OCD) (88) en proteïne kinase C veranderen (78).

Vertaling van de woorden in de grafiek

- RF-EMW: RF-EMW
- Chronic exposure: langdurige (chronische) blootstelling
- Short-term exposure: kortstondige blootstelling
- ODC Enzyme: enzym ODC
- ROS: ROS
- Stress kinases: stress-kinasen
- p38 MAP kinase: p38 MAP kinase
- hsp27: hsp27
- hsp27-P: hsp27-P
- Stabilizes endothelial Stressfiber: stabilisering van endotheliale stress-fibers
- Alters secretion of bFGF: veranderde secretie van bFGF
- Blood-testis barrier: bloed-testikel-barrière
- Infertility: onvruchtbaarheid
- inhibits: geblokkeerd
- Apoptose (Inhibition): apoptose (blokkade)
- Cancer: kanker
- EGF: EGF
- EGF-R: EGF-R
- RAS: RAS
- RAF: RAF
- MEK: MEK
- MEK-P: MEK-P
- MAPK-P: MAPK-P
- ERK pathway: ERK-reactiepad

Opmerkingen bij de grafiek (afbeelding 1):

Deze grafiek toont de verschillende aangrijpingspunten op celniveau voor elektromagnetische golven met het bereik van radiofrequenties (RF-EMW). Acute (kortstondige) blootstelling aan elektromagnetische radiogolven kan de NADH-oxidase in het plasmamembraan stimuleren, wat het ontstaan van reactieve zuurstofspecies (ROS) kan verhogen. Een toename van ROS kan de receptor van de endotheliale groeifactor (EGF) stimuleren, wat wederom het reactiepad van de extracellulair signaal-geregelde kinase (ERK) kan activeren. Het reactiepad van de ERK houdt de daarop volgende activering van de Ras- en Raf-proteïne en de mitogen-geactiveerde proteïne kinase (MAPK) in. Het reactiepad van de MAPK speelt een rol

bij het ontstaan van tumoren. Chronische exposities aan reactieve zuurstofspecies (ROS) kan verschillende stress-kinasen activeren (p38 MAP-kinase). De activering van de p38-MAP-kinase kan het reactiepad van de ERK stimuleren en ook tot fosforylering van hiteschok proteïne (HSP) leiden, wat de apoptose remt. Het remmen van de apoptose zou het ontstaan van kanker kunnen bevorderen door het overleven van cellen met beschadigd DNA te verlengen. Hiteschok proteïnes stabiliseren ook de endotheliale stress-fibers (endothelial stress fibers) en veranderen de uitscheiding van bFGF. Dit kan tot een verhoogde doorlaatbaarheid van de bloed-testikel-barrière en onvruchtbaarheid leiden. Elektromagnetische radiogolven kunnen ook het ontstaan van kanker bevorderen door de ornithine decarboxylase (ODC) te stimuleren, een "rate-limiting enzym" in de polyamine synthese, en ook door een versturende werking op de calciumkanalen in het plasmamembraan.

Verhoogd de blootstelling aan gsm-straling het risico op kanker?

De reeds vermelde studies hebben gesuggereerd dat elektromagnetische velden de groei (proliferatie) van cellen, van het DNA, het RNA en de proteïne-synthese wijzigen (89, 90). Het bewijs van epidemiologische studies over de effecten van elektromagnetische radiogolven m.b.t. het ontstaan van kanker is echter omstreden (91, 92).

Wij laten de mogelijke reactiepaden van het ontstaan van kanker door elektromagnetische radiogolven zien. Zoals eerder uitgelegd, zou het plasmamembraan een aangrijpingspunt voor elektromagnetische radiogolven kunnen zijn. Elektromagnetische radiogolven zouden een ongecontroleerde celgroei kunnen opwekken door hun invloed op de verschillende enzymen en receptoren van het plasmamembraan. Een kortstondige blootstelling aan elektromagnetische radiogolven kan tot een verhoogde activiteit van het enzym NADH-oxidase in het plasmamembraan leiden, wat een toename van reactieve zuurstofspecies (ROS) tot gevolg heeft (8). De reactieve zuurstofspecies activeren dan de MMP's (matrixmetalloproteïnases). Dit zou de epidermale groeifactor opwekken en de extracellulair signaal-geregelde kinasen (ERK's) activeren. Een chronische expositie aan elektromagnetische radiogolven wekt stress-kinasen op die de p38-MAP-kinase (MAP = mitogen-geactiveerde proteïne) activeren. De p38-MAP-kinase stimuleert de fosforylering van hiteschok proteïne die de weg van de apoptose remmen (9). Dus kan gsm-straling een ophoping van DNA-beschadigingen in de cel veroorzaken en tot ongecontroleerde celgroei leiden.

Bovendien hebben verschillende rapporten erop gewezen dat ornithine decarboxylase (ODC) een aangrijpingspunt voor microgolfstraling zou kunnen zijn (93-95). Ornithine decarboxylase (ODC) is het "rate-limiting" enzym dat deelneemt aan de polyamine synthese. Dit zijn bestanddelen die de celdeling bevorderen. Een te hoge productie (overexpressie) van ornithine decarboxylase (ODC) staat met de ontwikkeling van kanker in verbinding (96). De activiteit van ornithine decarboxylase (ODC) wordt door van het membraan doorgegeven signalen gestuurd, en elektromagnetische radiogolven zouden ornithine decarboxylase (ODC) direct kunnen stimuleren of door op het membraan in te werken (95).

Alhoewel bekend is dat de blootstelling aan elektromagnetische radiogolven effecten heeft op de expressie van proteïne kinase C-enzymen, zijn er in de vakliteratuur tegenstrijdige berichten te vinden over de rol die een veranderde activiteit van de proteïne kinase C bij het ontstaan van kanker speelt (85, 97). Forbolester staat alom bekend als tumorverwekkende stof en een acute blootstelling aan forbolester stimuleert de proteïne kinase C. Echter vermindert chronische expositie aan forbolester de activiteit van proteïne kinase C-Delta. Lu et al. en Hornia et al. ontdekten dat de vermindering van proteïne kinase C-Delta in samenhang staat met een toenemende groei van tumoren (85, 86). Zoals reeds boven toegelicht, zouden elektromagnetische radiogolven in samenhang kunnen staan met de verminderde activiteit van de proteïne kinase C. Wij gaan er daarom van uit dat een chronische blootstelling aan elektromagnetische radiogolven, wat een verminderde activiteit van de proteïne kinase C tot gevolg heeft, in samenhang zou kunnen worden gebracht met het ontstaan van kanker.

Veranderingen in de intracellulaire calciumconcentraties en de activiteit van de ornithine decarboxylase (ODC) en proteïne kinase C staan zowel in verbinding met en kunnen ook gevolg zijn van blootstelling aan elektromagnetische radiogolven. In de vakliteratuur is ook een bericht te vinden over door reactieve zuurstofspecies gestuurde veranderingen in de activiteit van de proteïne kinase C (PKC) en ornithine decarboxylase (ODC) (98). Dus kunnen de, door elektromagnetische radiogolven veroorzaakte, hogere concentraties van reactieve zuurstofspecies celdifferentiaties opwekken, door op de enzymen MAPK-kinase, HSP, proteïne kinase C en ornithine decarboxylase (ODC) in te werken.

Toekomstig onderzoek: een aanpak op basis van ICT

Het bewaren van een gsm in een broekzak (of het bevestigen aan een broeksriem) zorgt ervoor dat de testikels aan een hoge vermogensdichtheid van gsm-straling worden blootgesteld. Hetzelfde gebeurt er als een persoon met een Bluetooth-headset (of met ieder ander handsfree-set) belt, met de gsm in de broekzak. Handsfree-sets worden steeds populairder en misschien stelt hun gebruik het hoofd minder bloot aan gsm-straling (99), maar mogelijk brengt het nu ook het mannelijk voortplantingssysteem in gevaar. Tijdens normaal gebruik zijn het toestel en de mannelijke voortplantingsorganen door talrijke weefsellagen van elkaar gescheiden. Daarom is het van groot belang om onderzoekscondities te creëren, waarbij de mate

van blootstelling aan radiogolven (dosimetrie), zoals ze feitelijk in dagelijks leven voorkomt, gesimuleerd wordt. Dus hebben wij een tweedimensionaal, anatomisch computermodel van de weefsels ontwikkeld dat de specifieke afstand bepaalt die bijna identiek is aan de afstand van de gsm (in de broekzak) tot de testikels. Zo kunnen wij de in een laboratorium gemeten effecten op levensgevoelige situaties omrekenen (het gaat hierbij om een met een Linus-computer ontwikkeld software-gesteund model en niet om een of ander fysisch/anatomisch model). Een dosimetrische analyse van radiogolven (stralingsdosimetrie: berekening van de van materie en weefsel geabsorbeerde straling als gevolg van blootstelling aan straling) wordt met behulp van een tijdsdomeinmethode (FDTD) doorgevoerd. Ook zullen wij een model van de onderzoeksopbouw ontwerpen dat de afstand tussen radiogolf-bron en het spermamonster zal berekenen. Dit model zal het best de feitelijke, in het dagelijks leven voorkomende SAR-condities weerspiegelen.

Volgens het onderzoeksprogramma van de WHO op het gebied van radiofrequentievelden is laboratoriumonderzoek belangrijk voor de beoordeling van gezondheidsrisico's op grond van elektromagnetische radiogolven (1). Wij hebben deze studie op basis van onze onlangs gepubliceerde voorstudie ontworpen (46) en op de biomodel-studie van Bit-Babik et al. (99). Wij zullen ook de effecten van specifieke afstanden op bepaalde sperma-eigenschappen (sperm parameters) en het ontstaan van reactieve zuurstofspecies (in zuivere spermamontsters) onderzoeken.

Conclusie

Wij hebben de vakliteratuur bestudeerd om de uitwerkingen van gsm-straling op de humane gezondheid beter te begrijpen, in het bijzonder de effecten op de vruchtbaarheid en m.b.t. kanker. De in de handel verkrijgbare gsm's zouden de celfuncties door niet-thermische effecten kunnen beïnvloeden. Wij hebben de hypothese opgesteld dat het plasmamembraan het aangrijpingspunt van de gsm-straling zou kunnen zijn. Elektromagnetische radiogolven kunnen de vorming van reactieve zuurstofspecies verhogen door de NADH-oxidase-activiteit in het plasmamembraan te verhogen. Langdurige blootstelling aan elektromagnetische radiogolven kan ook DNA-beschadigingen veroorzaken (door langdurige oxidatieve stress), wat misschien de celdood van neuronale cellen en zaadcellen versnelt en neurodegeneratieve processen zoals het ontstaan van kanker in de hersenen en in de testikels bevordert. Ieder tumorbevorderend effect van elektromagnetische radiogolven zou in hun uitwerking op de proteïne kinase C, ornithine decarboxylase (ODC), de tussen de cellen aanwezige calciumspiegelingen (calcium spikes) en de stimulering van stress-kinase besloten kunnen liggen. Het stimuleren van de NADH-oxidase in het plasmamembraan zou een centrale rol bij de boven genoemde effecten kunnen spelen.

Oxidatieve stress en veranderingen in de proteïne kinase C -activiteit zou tot de met elektromagnetische straling in verband staande onvruchtbaarheid kunnen leiden, die in talrijke studies waargenomen werd. Dus zouden elektromagnetische radiogolven van de in de handel verkrijgbare gsm's invloed op het bevruchtungsvermogen van de spermatozoïden (zaadcellen) kunnen hebben. Daarom zou de SAR-grenswaarde (waarde van de maximaal acceptabele blootstelling) verlaagd moeten worden. Er is echter meer onderzoek nodig om een definitief bewijs te kunnen leveren voor de schadelijkheid van gsm-straling. Dit kan met behulp van laboratoriumonderzoek in combinatie met computer-gesteunde bio-modellen gebeuren.

Lijst van de afkortingen

RF-EMW: radiofrequente elektromagnetische golven; SAR:

Specific Absorption Rate (specifieke absorptiewaarde);

FDTD: Finite difference time domain; MDA: malondialdehyde;

HSP: hiteschok proteïne; PKC: proteïne kinase C; SOD:

superoxide dismutase; GSH-Px: glutathione peroxidase; CAT:

katalase; OS: oxidatieve stress; MAPK: mitogen-geactiveerde

proteïne kinase; ERK: extracellulaire signaal-geregelde kinasen;

ODC: ornithine decarboxylase

Belangenverstrengeling:

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling.

Bijdrage van de auteurs:

NRD leverde een wezenlijke bijdrage aan het ontwerp en het opstellen van het concept van 50-60% van het artikel. KK leverde een wezenlijke bijdrage aan het ontwerp en het opstellen van het concept van 20-30% van het artikel. AA leverde een wezenlijke bijdrage aan het concept van 20-30% van het artikel, de bewerking en de uiteindelijke goedkeuring. Alle auteurs hebben het definitieve manuscript gelezen en

goedgekeurd.

Dankbetuiging

De auteurs bedanken de medewerkers van het centrum voor reproductieve geneeskunde voor hun steun tijdens het onderzoek.

Referenties/ voetnoten:

zie Engelse brontekst:

<http://www.rbej.com/content/7/1/114>

Noot van de vertalers van de Engelse tekst:

Bibliografie van het werk van Ashok Agarwal onder:

<http://www.clevelandclinic.org/reproductiveresearchcenter/staff/bibagra10.html>

Biografie onder:

http://www.asiaandro.com/Editor/Ashok_Agarwal.asp

Vertaling/translation (van de Engelse brontekst naar het Duits):

Verein zum Schutz der Bevölkerung vor Elektrosmog e.V.

Stuttgart, Bismarckstraße 63, 70197 Stuttgart

www.der-mast-muss-weg.de, info@der-mast-muss-weg.de,

januari 2010

Volgende brochures bevatten onderbouwde informatie over de biologische effecten van mobile telefonie:

Zellen im Strahlenstress. Warum Mobilfunkforschung krank macht. Eckpunkte internationaler Mobilfunkforschung;

Autorenteam Stuttgart- West, Hrsg. Verein zum Schutz der Bevölkerung vor Elektrosmog e.V., 2009.

Broschürenreihe der Kompetenzinitiative e.V.: **Wie empfindlich reagieren die Gene auf Mobilfunkstrahlung?**,

Adlkofer; Belyaev, Shiroff, Richter, 2008; **Warum Grenzwerte schädigen, nicht schützen – aber aufrecht erhalten werden**, Adlkofer u.a., 2009, 6,00 euro per brochure. bestellung@der-mast-muss-weg.de.

Diese Übersetzung wird Ihnen kostenlos zur Verfügung gestellt. Über eine Spende zur Unterstützung unserer Arbeit freuen wir uns: Verein zum Schutz der Bevölkerung vor Elektrosmog e.V., Bismarckstraße 63, 70197 Stuttgart, KontoNr. 2 14 746 003, Stuttgarter Volksbank, BLZ 600 901 00

(Deze vertaling wordt gratis tot uw beschikking gesteld. Voor een bijdrage ter ondersteuning van ons werk zijn wij dankbaar: Verein zum Schutz der Bevölkerung vor Elektrosmog e.V., Bismarckstraße 63, 70197 Stuttgart, rek.nr. 2 14 746 003, Stuttgarter Volksbank, BLZ 600 901 00)

Bronvermeldingen

1. World Health Organization (WHO): **2006 WHO research agenda for radio frequency fields**. 2006.
2. Makker K, Varghese A, Desai NR, Mouradi R, Agarwal A: **Cell phones: modern man's nemesis?** *Reprod Biomed Online* 2009, **18(1)**:148-157.
3. Oftedal G, Wilen J, Sandstrom M, Mild KH: **Symptoms experienced in connection with mobile phone use**. *Occup Med (Lond)* 2000, **50(4)**:237-245.
4. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP): **Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz)**. *International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Health Phys* 1998, **74(4)**:494-522.
5. Anderson V, Rowley J: **Measurements of skin surface temperature during mobile phone use**. *Bioelectromagnetics* 2007, **28(2)**:159-162.
6. Straume A, Oftedal G, Johnsson A: **Skin temperature increase caused by a mobile phone: a methodological infrared camera study**. *Bioelectromagnetics* 2005, **26(6)**:510-519.
7. Yan JG, Agresti M, Bruce T, Yan YH, Granlund A, Matloub HS:

- Effects of cellular phone emissions on sperm motility in rats.** *Fertil Steril* 2007, **88(4)**:957-964.
8. Friedman J, Kraus S, Hauptman Y, Schiff Y, Seger R: **Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies.** *Biochem J* 2007, **405(3)**:559-568.
9. Leszczynski D, Joenvaara S, Reivinen J, Kuokka R: **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* 2002, **70(2-3)**:120-129.
10. Blank M: **Do electromagnetic fields interact with electrons in the Na, K-ATPase?** *Bioelectromagnetics* 2005, **26(8)**:677-683.
11. Capri M, Scarcella E, Fumelli C, Bianchi E, Salvioli S, Mesirca P, Agostini C, Antolini A, Schiavoni A, Castellani G, Bersani F, Franceschi C: **In vitro exposure of human lymphocytes to 900 MHz CW and GSM modulated radiofrequency: studies of proliferation, apoptosis and mitochondrial membrane potential.** *Radiat Res* 2004, **162(2)**:211-218.
12. Cleary SF, Du Z, Cao G, Liu LM, McCrady C: **Effect of isothermal radiofrequency radiation on cytolytic T lymphocytes.** *FASEB J* 1996, **10(8)**:913-919.
13. Lai H, Singh NP: **Single- and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to radiofrequency electromagnetic radiation.** *Int J Radiat Biol* 1996, **69(4)**:513-521.
14. Lantow M, Lupke M, Frahm J, Mattsson MO, Kuster N, Simko M: **ROS release and Hsp70 expression after exposure to 1,800 MHz radiofrequency electromagnetic fields in primary human monocytes and lymphocytes.** *Radiat Environ Biophys* 2006, **45(1)**:55-62.
15. Lixia S, Yao K, Kaijun W, Deqiang L, Huajun H, Xiangwei G, Baohong W, Wei Z, Jianling L, Wei W: **Effects of 1.8 GHz radiofrequency field on DNA damage and expression of heat shock protein 70 in human lens epithelial cells.** *Mutat Res* 2006, **602(1-2)**:135-142.
16. McNamee JP, Bellier PV, Gajda GB, Lavallee BF, Marro L, Lemay E, Thansandote A: **No evidence for genotoxic effects from 24 h exposure of human leukocytes to 1.9 GHz radiofrequency fields.** *Radiat Res* 2003, **159(5)**:693-697.
17. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, Kruchko C, McCarthy BJ, Rajaraman P, Schwartzbaum JA, Sadetzki S, Schlehofer B, Tihan T, Wiemels JL, Wrensch M, Buffler PA: **Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium.** *Cancer* 2008, **113(7 Suppl)**:1953-1968.
18. Cardis E, Deltour I, Mann S, Moissonnier M, Taki M, Varsier N, Wake K, Wiart J: **Distribution of RF energy emitted by mobile phones in anatomical structures of the brain.** *Phys Med Biol* 2008, **53(11)**:2771-2783.
19. Eberhardt JL, Persson BR, Brun AE, Salford LG, Malmgren LO: **Blood-brain barrier permeability and nerve cell damage in rat brain 14 and 28 days after exposure to microwaves from GSM mobile phones.** *Electromagn Biol Med* 2008, **27(3)**:215-229.
20. Hardell L, Sage C: **Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards.** *Biomed Pharmacother* 2008, **62(2)**:104-109.
21. O'Keefe S: **Does the use of cell phones cause brain tumors?** *Clin J Oncol Nurs* 2008, **12(4)**:671-672.
22. Pawl R: **Cell phones more dangerous than cigarettes!** *Surg Neurol* 2008, **70(5)**:445-446.
23. Sokolovic D, Djindjic B, Nikolic J, Bjelakovic G, Pavlovic D, Kocic G, Krstic D, Cvetkovic T, Pavlovic V: **Melatonin reduces oxidative stress induced by chronic exposure of microwave radiation from mobile phones in rat brain.** *J Radiat Res (Tokyo)* 2008, **49(6)**:579-586.
24. Wiholm C, Lowden A, Kuster N, Hillert L, Arnetz BB, Akerstedt T, Moffat SD: **Mobile phone exposure and spatial memory.** *Bioelectromagnetics* 2009, **30(1)**:59-65.
25. Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, Ranga G, Li J: **Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study.** *Fertil Steril* 2008, **89(1)**:124-128.
26. Markkanen A, Penttinen P, Naarala J, Pelkonen J, Sihvonen AP, Juutilainen J: **Apoptosis induced by ultraviolet radiation is enhanced by amplitude modulated radiofrequency radiation in mutant yeast cells.** *Bioelectromagnetics* 2004, **25(2)**:127-133.
27. Buttiglione M, Roca L, Montemurno E, Vitiello F, Capozzi V, Cibelli G: **Radiofrequency radiation (900 MHz) induces Egr-1 gene expression and affects cell-cycle control in human neuroblastoma cells.** *J Cell Physiol* 2007, **213(3)**:759-767.
28. Dasdag S, Akdag MZ, Ulukaya E, Uzunlar AK, Yegin D: **Mobile**

- phone exposure does not induce apoptosis on spermatogenesis in rats. *Arch Med Res* 2008, **39(1)**:40-44.
29. Hook GJ, Zhang P, Lagroye I, Li L, Higashikubo R, Moros EG, Straube WL, Pickard WF, Baty JD, Roti Roti JL: **Measurement of DNA damage and apoptosis in Molt-4 cells after in vitro exposure to radiofrequency radiation.** *Radiat Res* 2004, **161(2)**:193-200.
30. Joubert V, Leveque P, Cueille M, Bourthoumieu S, Yardin C: **No apoptosis is induced in rat cortical neurons exposed to GSM phone fields.** *Bioelectromagnetics* 2007, **28(2)**:115-121.
31. Joubert V, Leveque P, Rametti A, Collin A, Bourthoumieu S, Yardin C: **Microwave exposure of neuronal cells in vitro: Study of apoptosis.** *Int J Radiat Biol* 2006, **82(4)**:267-275.
32. Lantow M, Viergutz T, Weiss DG, Simko M: **Comparative study of cell cycle kinetics and induction of apoptosis or necrosis after exposure of human mono mac 6 cells to radiofrequency radiation.** *Radiat Res* 2006, **166(3)**:539-543.
33. Merola P, Marino C, Lovisolo GA, Pinto R, Laconi C, Negroni A: **Proliferation and apoptosis in a neuroblastoma cell line exposed to 900 MHz modulated radiofrequency field.** *Bioelectromagnetics* 2006, **27(3)**:164-171.
34. Falzone N, Huyser C, Fourie F, Toivo T, Leszczynski D, Franken D: **In vitro effect of pulsed 900 MHz GSM radiation on mitochondrial membrane potential and motility of human spermatozoa.** *Bioelectromagnetics* 2008, **29(4)**:268-276.
35. Rao VS, Titushkin IA, Moros EG, Pickard WF, Thatte HS, Cho MR: **Nonthermal effects of radiofrequency-field exposure on calcium dynamics in stem cell-derived neuronal cells: elucidation of calcium pathways.** *Radiat Res* 2008, **169(3)**:319-329.
36. Desai N, Sharma R, Makker K, Sabanegh E, Agarwal A: **Physiologic and pathologic levels of reactive oxygen species in neat semen of infertile men.** *Fertil Steril* 2008 in press.
37. Grundler W, Kaiser F, Keilmann F, Walleczek J: **Mechanisms of electromagnetic interaction with cellular systems.** *Naturwissenschaften* 1992, **79(12)**:551-559.
38. Balci M, Devrim E, Durak I: **Effects of mobile phones on oxidant/antioxidant balance in cornea and lens of rats.** *Curr Eye Res* 2007, **32(1)**:21-25.
39. Meral I, Mert H, Mert N, Deger Y, Yoruk I, Yetkin A, Keskin S: **Effects of 900-MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on brain oxidative stress and some vitamin levels of guinea pigs.** *Brain Res* 2007, **1169**:120-124.
40. Oktem F, Ozguner F, Mollaoglu H, Koyu A, Uz E: **Oxidative damage in the kidney induced by 900-MHz-emitted mobile phone: protection by melatonin.** *Arch Med Res* 2005, **36(4)**:350-355.
41. Oral B, Guney M, Ozguner F, Karahan N, Mungan T, Comlekci S, Cesur G: **Endometrial apoptosis induced by a 900-MHz mobile phone: preventive effects of vitamins E and C.** *Adv Ther* 2006, **23(6)**:957-973.
42. Ozguner F, Bardak Y, Comlekci S: **Protective effects of melatonin and caffeic acid phenethyl ester against retinal oxidative stress in long-term use of mobile phone: a comparative study.** *Mol Cell Biochem* 2006, **282(1-2)**:83-88.
43. Dasdag S, Ketani MA, Akdag Z, Ersay AR, Sari I, Demirtas OC, Celik MS: **Whole-body microwave exposure emitted by cellular phones and testicular function of rats.** *Urol Res* 1999, **27(3)**:219-223.
44. Dasdag S, Zulkuf Akdag M, Aksen F, Yilmaz F, Bashan M, Mutlu Dasdag M, Salih Celik M: **Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes.** *Bioelectromagnetics* 2003, **24(3)**:182-188.
45. Ribeiro EP, Rhoden EL, Horn MM, Rhoden C, Lima LP, Toniolo L: **Effects of subchronic exposure to radio frequency from a conventional cellular telephone on testicular function in adult rats.** *J Urol* 2007, **177(1)**:395-399.
46. Agarwal A, Desai NR, Makker K, Varghese A, Mouradi R, Sabanegh E, Sharma R: **Effects of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study.** *Fertil Steril* 2008, **92(4)**:1318-25. Epub 2008 Sep 20.
47. De Iuliis GN, Newey RJ, King BV, Aitken RJ: **Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro.** *PLoS One* 2009, **4(7)**:e6446.
48. Garaj-Vrhovac V, Horvat D, Koren Z: **The effect of microwave radiation on the cell genome.** *Mutat Res* 1990, **243(2)**:87-93.
49. Maes A, Verschaeve L, Arroyo A, De Wagter C, Verduyssen L: **In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes.** *Bioelectromagnetics* 1993,

14(6):495-501.

50. Sarkar S, Ali S, Behari J: **Effect of low power microwave on the mouse genome: a direct DNA analysis.** *Mutat Res* 1994, **320(1-2)**:141-147.
51. Belyaev IY, Koch CB, Terenius O, Roxstrom-Lindquist K, Malmgren LO, W HS, Salford LG, Persson BR: **Exposure of rat brain to 915 MHz GSM microwaves induces changes in gene expression but not double stranded DNA breaks or effects on chromatin conformation.** *Bioelectromagnetics* 2006, **27(4)**:295-306.
52. Lai H, Singh NP: **Acute low-intensity microwave exposure increases DNA single-strand breaks in rat brain cells.** *Bioelectromagnetics* 1995, **16(3)**:207-210.
53. Lai H, Singh NP: **Acute exposure to a 60 Hz magnetic field increases DNA strand breaks in rat brain cells.** *Bioelectromagnetics* 1997, **18(2)**:156-165.
54. Lai H, Singh NP: **Magnetic-field-induced DNA strand breaks in brain cells of the rat.** *Environ Health Perspect* 2004, **112(6)**:687-694.
55. Lai H, Singh NP: **Melatonin and N-tert-butyl-alpha-phenylnitronone block 60-Hz magnetic field-induced DNA single and double strand breaks in rat brain cells.** *J Pineal Res* 1997, **22(3)**:152-162.
56. Paulraj R, Behari J: **Single strand DNA breaks in rat brain cells exposed to microwave radiation.** *Mutat Res* 2006, **596(1-2)**:76-80.
57. Nikolova T, Czyz J, Rolletschek A, Blyszczuk P, Fuchs J, Jovtchev G, Schuderer J, Kuster N, Wobus AM: **Electromagnetic fields affect transcript levels of apoptosis-related genes in embryonic stem cell-derived neural progenitor cells.** *FASEB J* 2005, **19(12)**:1686-1688.
58. Aitken RJ, Bennetts LE, Sawyer D, Wiklendt AM, King BV: **Impact of radio frequency electromagnetic radiation on DNA integrity in the male germline.** *Int J Androl* 2005, **28(3)**:171-179.
59. Diem E, Schwarz C, Adlkofer F, Jahn O, Rudiger H: **Non-thermal DNA breakage by mobile-phone radiation (1800 MHz) in human fibroblasts and in transformed GFSH-R17 rat granulosa cells in vitro.** *Mutat Res* 2005, **583(2)**:178-183.
60. Tice RR, Hook GG, Donner M, McRee DI, Guy AW: **Genotoxicity of radiofrequency signals. I. Investigation of DNA damage and micronuclei induction in cultured human blood cells.** *Bioelectromagnetics* 2002, **23(2)**:113-126.
61. Vijayalaxmi, Prihoda TJ: **Genetic damage in mammalian somatic cells exposed to radiofrequency radiation: a metaanalysis of data from 63 publications (1990-2005).** *Radiat Res* 2008, **169(5)**:561-574.
62. Remondini D, Nylund R, Reivinen J, Poullietier de Gannes F, Veyret B, Lagroye I, Haro E, Trillo MA, Capri M, Franceschi C, Schlatterer K, Gminski R, Fitzner R, Tauber R, Schuderer J, Kuster N, Leszczynski D, Bersani F, Maercker C: **Gene expression changes in human cells after exposure to mobile phone microwaves.** *Proteomics* 2006, **6(17)**:4745-4754.
63. Schwarz C, Kratochvil E, Pilger A, Kuster N, Adlkofer F, Rudiger HW: **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(6)**:755-767.
64. Sannino A, Di Costanzo G, Brescia F, Sarti M, Zeni O, Juutilainen J, Scarfi MR: **Human fibroblasts and 900 MHz radiofrequency radiation: evaluation of DNA damage after exposure and coexposure to 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5 h)-furanone (MX).** *Radiat Res* 2009, **171(6)**:743-751.
65. Huang TQ, Lee MS, Oh E, Zhang BT, Seo JS, Park WY: **Molecular responses of Jurkat T-cells to 1763 MHz radiofrequency radiation.** *Int J Radiat Biol* 2008, **84(9)**:734-741.
66. Verschaeve L: **Genetic damage in subjects exposed to radiofrequency radiation.** *Mutat Res* 2009, **681(2-3)**:259-270.
67. Zhao TY, Zou SP, Knapp PE: **Exposure to cell phone radiation up-regulates apoptosis genes in primary cultures of neurons and astrocytes.** *Neurosci Lett* 2007, **412(1)**:34-38.
68. Baste V, Riise T, Moen BE: **Radiofrequency electromagnetic fields; male infertility and sex ratio of offspring.** *Eur J Epidemiol* 2008, **23(5)**:369-77.
69. Wdowiak A, Wdowiak L, Wiktor H: **Evaluation of the effect of using mobile phones on male fertility.** *Ann Agric Environ Med* 2007, **14(1)**:169-172.
70. Fejes I, Zavaczki Z, Szollosi J, Koloszar S, Daru J, Kovacs L, Pal A: **Is there a relationship between cell phone use and semen quality?** *Arch Androl* 2005, **51(5)**:385-393.
71. Davoudi M, Brossner C, Kuber W: **The influence of electromagnetic waves on sperm motility.** *Urol Urogynacol* 2002, **19(22)**:

72. Ozguner M, Koyu A, Cesur G, Ural M, Ozguner F, Gokcimen A, Delibas N: **Biological and morphological effects on the reproductive organ of rats after exposure to electromagnetic field.** *Saudi Med J* 2005, **26(3)**:405-410.
73. Saunders RD, Kowalczyk CI: **Effects of 2.45 GHz microwave radiation and heat on mouse spermatogenic epithelium.** *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1981, **40(6)**:623-632.
74. Wang XW, Ding GR, Shi CH, Zhao T, Zhang J, Zeng LH, Guo GZ: **Effect of electromagnetic pulse exposure on permeability of blood-testicle barrier in mice.** *Biomed Environ Sci* 2008, **21(3)**:218-221.
75. Cairnie AB, Harding RK: **Cytological studies in mouse testis irradiated with 2.45-GHz continuous-wave microwaves.** *Radiat Res* 1981, **87(1)**:100-108.
76. Eroglu O, Oztas E, Yildirim I, Kir T, Aydur E, Komesli G, Irkilata HC, Irmak MK, Peker AF: **Effects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility: an in vitro study.** *Arch Med Res* 2006, **37(7)**:840-843.
77. Larsson C: **New insights into PKC family affairs: three novel phosphorylation sites in PKCepsilon and at least one is regulated by PKCalpha.** *Biochem J* 2008, **411(2)**:e15-16.
78. Kimura K, Katoh N, Sakurada K, Kubo S: **Phospholipid-sensitive Ca²⁺-dependent protein kinase system in testis: localization and endogenous substrates.** *Endocrinology* 1984, **115(6)**:2391-2399.
79. Naor Z, Breitbart H: **Protein kinase C and Mammalian spermatozoa acrosome reaction.** *Trends Endocrinol Metab* 1997, **8(9)**:337-342.
80. Nishizuka Y: **Studies and perspectives of protein kinase C.** *Science* 1986, **233(4761)**:305-312.
81. Nikula H, Naor Z, Parvinen M, Huhtaniemi I: **Distribution and activation of protein kinase C in the rat testis tissue.** *Mol Cell Endocrinol* 1987, **49(1)**:39-49.
82. Crocenzi FA, Sanchez Pozzi EJ, Ruiz ML, Zucchetti AE, Roma MG, Mottino AD, Vore M: **Ca²⁺-dependent protein kinase C isoforms are critical to estradiol 17beta-D-glucuronide-induced cholestasis in the rat.** *Hepatology* 2008, **48(6)**:1885-1895.
83. Kubitz R, Saha N, Kuhlkamp T, Dutta S, vom Dahl S, Wettstein M, Haussinger D: **Ca²⁺-dependent protein kinase C isoforms induce cholestasis in rat liver.** *J Biol Chem* 2004, **279(11)**:10323-10330.
84. White D, de Lamirande E, Gagnon C: **Protein kinase C is an important signaling mediator associated with motility of intact sea urchin spermatozoa.** *J Exp Biol* 2007, **210(Pt 22)**:4053-4064.
85. Hornia A, Lu Z, Sukezane T, Zhong M, Joseph T, Frankel P, Foster DA: **Antagonistic effects of protein kinase C alpha and delta on both transformation and phospholipase D activity mediated by the epidermal growth factor receptor.** *Mol Cell Biol* 1999, **19(11)**:7672-7680.
86. Lu Z, Hornia A, Jiang YW, Zang Q, Ohno S, Foster DA: **Tumor promotion by depleting cells of protein kinase C delta.** *Mol Cell Biol* 1997, **17(6)**:3418-3428.
87. Blackman CF, Benane SG, Elder JA, House DE, Lampe JA, Faulk JM: **Induction of calcium-ion efflux from brain tissue by radiofrequency radiation: effect of sample number and modulation frequency on the power-density window.** *Bioelectromagnetics* 1980, **1(1)**:35-43.
88. Ishizuka J, Bold RJ, Townsend CM Jr, Thompson JC: **Role of calcium in the regulation of ornithine decarboxylase enzyme activity in mouse colon cancer cells.** *Cancer Invest* 1995, **13(2)**:181-187.
89. Fitzsimmons RJ, Strong DD, Mohan S, Baylink DJ: **Low-amplitude, low-frequency electric field-stimulated bone cell proliferation may in part be mediated by increased IGF-II release.** *J Cell Physiol* 1992, **150(1)**:84-89.
90. Goodman R, Henderson AS: **Exposure of salivary gland cells to low-frequency electromagnetic fields alters polypeptide synthesis.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, **85(11)**:3928-3932.
91. Kundi M, Mild K, Hardell L, Mattsson MO: **Mobile telephones and cancer--a review of epidemiological evidence.** *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2004, **7(5)**:351-384.
92. Lahkola A, Salminen T, Raitanen J, Heinavaara S, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, Johansen C, Klæboe L, Lonn S, Swerdlow AJ, Tynes T, Auvinen A: **Meningioma and mobile phone use--a collaborative case-control study in five North European countries.** *Int J Epidemiol* 2008, **37(6)**:1304-1313.
93. Hoyto A, Juutilainen J, Naarala J: **Ornithine decarboxylase activity is affected in primary astrocytes but not in secondary cell lines exposed to 872 MHz RF radiation.** *Int J Radiat Biol* 2007,

83(6):367-374.

94. Behari J, Paulraj R: **Biomarkers of induced electromagnetic field and cancer.** *Indian J Exp Biol* 2007, **45(1)**:77-85.

95. Byus CV, Kartun K, Pieper S, Adey WR: **Increased ornithine decarboxylase activity in cultured cells exposed to low energy modulated microwave fields and phorbol ester tumor promoters.** *Cancer Res* 1988, **48(15)**:4222-4226.

96. Hogarty MD, Norris MD, Davis K, Liu X, Evageliou NF, Hayes CS, Pawel B, Guo R, Zhao H, Sekyere E, Keating J, Thomas W, Cheng NC, Murray J, Smith J, Sutton R, Venn N, London WB, Buxton A, Gilmour SK, Marshall GM, Haber M: **ODC1 is a critical determinant of MYCN oncogenesis and a therapeutic target in neuroblastoma.** *Cancer Res* 2008, **68(23)**:9735-9745.

97. Griner EM, Kazanietz MG: **Protein kinase C and other diacylglycerol effectors in cancer.** *Nat Rev Cancer* 2007, **7(4)**:281-294.

98. Otieno MA, Kensler TW: **A role for protein kinase C-delta in the regulation of ornithine decarboxylase expression by oxidative stress.** *Cancer Res* 2000, **60(16)**:4391-4396.

99. Bit-Babik G, Chou CK, Faraone A, Gessner A, Kanda M, Balzano Q: **Estimation of the SAR in the human head and body due to radiofrequency radiation exposure from handheld mobile phones with hands-free accessories.** *Radiat Res* 2003, **159(4)**:550-557.

