

# Extended Methods for Analysis of EM Exposure for In Vitro, In Vivo and Human Studies

**Doctoral Thesis**

**Author(s):**

Gong, Yijian

**Publication date:**

2015

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010648127>

**Rights / license:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

DISS. ETH No. 22957

# **Extended Methods for Analysis of EM Exposure for *In Vitro*, *In Vivo* and Human Studies**

A thesis submitted to attain the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH  
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by  
YIJIAN GONG

Master of Science, TUM

born on 15.07.1983  
citizen of China

accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. Q. Huang, examiner  
Prof. Dr. N. Kuster, co-examiner  
Prof. Dr. T. Samaras, co-examiner

2015

# Summary

In the last two decades, radio frequency technology and its broad and varied applications have become ubiquitous and integrated into everyday life with the exponential increase in the number of mobile phone (and other portable device) users worldwide and the applications of these devices. As a result, both scientists and the general public have become increasingly concerned about the potential adverse effects of electromagnetic field (EMF) exposure on human health. The World Health Organisation (WHO) estimated that the number of mobile phone subscription globally reached 6.9 billion in 2014. New wireless data networking technologies are also increasing the sources of human exposure to EMF as they are becoming widely used in a broad range of areas other than communication, including asset tracking and identification, home automation, the Internet of everything, the wireless transfer of electrical power, and body imaging/scanners. At the time of writing, the International Agency for Research on Cancer (IARC) has classified both radio frequency (RF) EMFs and extremely low frequency (ELF) magnetic fields as ‘possibly carcinogenic to humans (Group 2B)’ based on positive epidemiological associations between glioma and acoustic neuroma and exposure to RF EMF from wireless telephones, and between childhood leukemia associated and exposure to ELF EMF. Although many studies have investigated the potential health effects of EMF exposure, the results of animal and mechanistic studies still only provide weak or insufficient evidence to clarify the interaction mechanisms. Therefore, further research is necessary to provide more definitive conclusions, especially as the rapid evolution of RF and wireless technologies is continuously raising new questions and health concerns.

Risk assessment research can be classified into four broad categories: epidemiology, human, *in vivo*, and *in vitro* studies. Accurate dosimetry is

essential for the design and interpretation of bioexperiments. Dosimetric assessment is also necessary for designing human, *in vivo*, and *in vitro* exposure systems, including live cell imaging, to generate measurable, controllable, and reproducible fields inside the targeted tissue systems for interpreting specific biological endpoints. The main objective is to extend the state of the art of dosimetric assessment methods and to develop novel approaches for EMF exposure evaluations.

*In vitro* studies are usually designed to explore mechanistic hypotheses for clarifying the interactions of EMF with biological systems. Part II focuses on the development of two novel exposure systems. Chapter 3 addresses the special requirements of RF EMF exposure for testing the impact on fertility, using an oil - cell culture medium as two layer cell - suspension exposure configuration. Chapter 4 describes a novel exposure system operating at 2450 MHz and based on a cavity resonator configuration with high SAR uniformity for cell - monolayer exposure for use during live cell imaging. Potential field disturbance issues due to the close proximity of the objective lens are addressed and resolved by providing lens specific dosimetry.

Part III of the thesis focuses on *in vivo* studies to assess causality and biological plausibility. Chapter 5 presents a highly detailed lifetime dosimetric analysis for the largest and most relevant study ever performed on the toxicity and carcinogenicity of cell phone radiation. The USD 25 million study funded by the National Toxicology Program of the NIEHS and mandated by the US Congress through the US Food and Drug Administration (FDA) required the exposure of 3080 non-restrained rodents (1512 mice and 1568 rats) individually housed in reverberation chambers. The analysis was extended to account for different postures for the first time ever. Chapter 6 presents an extension of the NIEHS study, a dosimetric analysis of rodents exposed to a frequency of 2450 MHz in a novel desktop reverberation chamber. This extended analysis and the work in Chapter 4 were performed as part of the EU-funded SEAWIND project to close the knowledge gaps in the assessment of the potential impact of EMF exposure from wireless networks.

Part IV extended the methods for assessing induced fields in humans to determine compliance with the basic restrictions of safety standards and to correlate findings in epidemiological studies with *in vivo* and *in vitro* experiments. The human dosimetry in Chapter 9 and the corresponding animal dosimetry in Chapter 7 are investigated in relation to feasibility

studies on applying low level EMFs for cancer treatment. In addition to the RF EMF exposure assessments, this thesis also presents an LF EMF dosimetric analysis that was performed in ARIMMORA, an EU-funded project to investigate the association between ELF exposure and an increased risk of childhood leukemia. While consistent epidemiological data across a range of studies reveals a causal association, there is only weak data from experimental studies to support a significant relationship and no predominant mechanistic hypothesis for leukaemogenesis. An ELF exposure system and the associated dosimetry for rodents are evaluated and presented in Chapter 8, and human dosimetry and exposure mapping methods between rodents and children are described in Chapter 10. Furthermore, a detailed investigation on the influence of child posture, which was not comprehensively analysed in previous research, is presented in Chapter 11.

In summary, this thesis presents novel dosimetry methods and approaches that were applied in a number of research projects addressing various biological questions that helped to fill in some of the identified knowledge gaps of health related ELF and RF exposure issues. It also provides essential information for improving the assessment/development methodologies of studies on health risk assessments and standard guidelines.



# Zusammenfassung

Während den letzten zwei Jahrzehnten wurde die Radiofrequenz-Technologie mit ihrem breiten Anwendungsspektrum zum alltäglichen Begleiter, vor allem durch das exponentielle Wachstum von Mobiltelefonen (und auch anderen tragbaren Geräten). Deshalb gibt es immer mehr besorgte Stimmen aus den Reihen der normalen Bevölkerung und auch den Wissenschaften, bezüglich der Auswirkungen von elektromagnetischen Feldern (EMF) auf die Gesundheit. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat die Anzahl der Mobiltelefon Benutzenden im Jahr 2014 auf global 6.9 Milliarden geschätzt. Neue drahtlose Daten Netzwerk - Technologien werden die Anzahl der künstlichen EMF Quellen zusätzlich erhöhen, da sie sich auch in anderen Bereichen als Kommunikation festsetzen, wie zum Beispiel in der Warenüberwachung, drahtlosen Energie Übertragung und bildgebenden Verfahren wie Körperscanner. Gegenwärtig hat die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) die EMF in Radiofrequenzen (RF) und tief-frequenzen Magnetfeldern (ELF) als 'möglicherweise krebserregend für Menschen (Gruppe 2B)' eingestuft, basierend auf epidemiologischen Studien. Obwohl viele Studien mögliche Auswirkungen auf die Gesundheit von RF EMF Exposition untersucht haben, lassen sich aus Tier- und Zellstudien nur schwache oder ungenügende Nachweise herleiten, zur Klärung des Interaktions- Mechanismus. Für eindeutigere Schlussfolgerungen sind weitere Untersuchungen nötig, gerade weil der gegenwärtige Wachstumsschub in RF und drahtlosen Technologien zu immer neuen Fragen und gesundheitlichen Bedenken führen.

Forschung in der Risiko-Bewertung kann in vier Kategorien unterteilt werden: Epidemiologie, Menschen-, Tier- und Zell-Studien. Eine exakte Dosimetrie ist essentiell für das Design und die Interpretation von Bioexperimenten. Die dosimetrische Bewertung ist auch nötig für die Entwicklung

von Expositions-Systemen für Mensch, Tier und Zellen, inklusive Live Cell Imaging. Die Erzeugung von messbaren, kontrollierten und reproduzierbaren Feldern innerhalb des anvisierten Gewebes ermöglicht eine fundierte Interpretation des biologischen Endpunkts. Das Hauptziel ist es, den neuesten Stand dosimetrischer Bewertungsmethoden zu erweitern und neuartige Ansätze zu entwickeln für EMF Expositions-Auswertungen.

*In vitro* Studien sind typischerweise dafür angelegt, dass mechanistische Hypothesen zur Klärung der Interaktion zwischen EMF und biologischen Systemen überprüft werden können. Teil II behandelt die Entwicklung von zwei neuartigen Expositions-Systemen. Kapitel 3 adressiert die spezifischen Anforderungen an RF EMF für die Untersuchung von Fruchtbarkeit, mittels Öl-Zell-Kulturmedien in doppelschichtigen Zell-Suspensionen. Kapitel 4 beschreibt ein neuartiges Expositions-System bei 2450 MHz, basierend auf einer hohlraum-resonanz Konfiguration mit hoher SAR Homogenität für Zell-Monolayer Exposition im Live-Cell Imaging. Potenzielle Feldverzerrungen nahe an der Objektivlinse werden mittels einer linsenspezifischen Dosimetrie angegangen.

Teil III der Arbeit fokussiert auf *in vivo* Studien zur Bewertung der Kausalität und der biologischen Plausibilität. Kapitel 5 präsentiert eine hochdetaillierte dosimetrische Analyse für die bisher grösste und wichtigste Studie bezüglich Toxizität und Karzinogenität von Handy-Strahlung. Die insgesamt 25 Millionen Dollar Studie des National Toxicology Programmes NIEHS unter dem Mandat des US Kongresses durch die Food and Drug Administration (FDA) benötigt die Exposition von 3080 in der Bewegungsfreiheit nicht eingeschränkten Nagetieren (1512 Mäuse und 1568 Ratten), jedes individuell gehalten in Reverberations-Kammern. Die Analyse wurde ausgeweitet um erstmals verschiedene Körperhaltungen der Tiere miteinzubeziehen. Kapitel 6 präsentiert einen Zusatz zu der NIEHS Studie, welcher die Exposition von Nagetieren bei 2450 MHz untersucht, in einem neuartigen Tisch-Reverberations-System. Diese erweiterte Analyse und die Arbeit in Kapitel 4 wurden im Rahmen des EU-finanzierten SEAWIND Projektes ausgeführt, um Wissenslücken in der Bewertung möglicher Auswirkungen der EMF Expositionen von drahtlosen Netzwerken zu schliessen.

Teil IV erweitert die Methoden zur Bewertung von induzierten Feldern in Menschen, um die Einhaltung von Basis-Grenzwerten von Sicherheitsstandards zu überprüfen und um Ergebnisse aus epidemiologischen Studien mit *in vivo* und *in vitro* Experimenten abzugleichen. Die Dosimetrie im Menschen von Kapitel 9 und die entsprechenden Dosimetrien in Tieren



von Kapitel 7 werden analysiert in Bezug auf Vorstudien in der Applikation von schwachen EMF für Krebs-Behandlungen. Zusätzlich zur Expositionsbewertung von RF EMF präsentiert diese Arbeit auch eine dosimetrische LF EMF Bewertung, welche im Rahmen des EU-finanzierten ARIMMORA Projektes durchgeführt wurde, um einen Zusammenhang zwischen ELF Exposition und Leukämie in der Kindheit zu untersuchen. Während epidemiologische Daten von mehreren Studien konsistent auf einen Zusammenhang hinweisen, gibt es nur schwache Ergebnisse von experimentellen Studien welche auf eine signifikante Verbindung hindeuten würden, und keine prädominante mechanistische Hypothese für eine Leukämogenese. Ein ELF Expositionssystem und die zugehörige Dosimetrie für Nagetiere werden evaluiert und präsentiert in Kapitel 8, und Dosimetrie im Menschen sowie Methoden zur Expositions-Projektion zwischen Nagetieren und Kindern werden in Kapitel 10 beschrieben. Des Weiteren wird eine detaillierte Untersuchung über den Einfluss der Körperhaltung von Kindern im Kapitel 11 präsentiert, welcher bisher nicht miteinbezogen wurde.

Zusammenfassend präsentiert diese Arbeit neuartige Dosimetrie Methoden und Ansätze, welche in einigen Forschungsprojekten angewandt wurden, zur Beleuchtung von verschiedenen biologischen Fragestellungen, welches zur Schliessung einiger Wissenslücken in gesundheitsbezogenen Belangen von ELF und RF Expositionen beigetragen hat. Zudem werden essenzielle Informationen bereitgestellt, zur Verbesserung von Bewertungs- und Entwicklungs Methoden für Studien im Bereich der Gesundheits-Risiko-Abschätzung von Sicherheitsstandards.