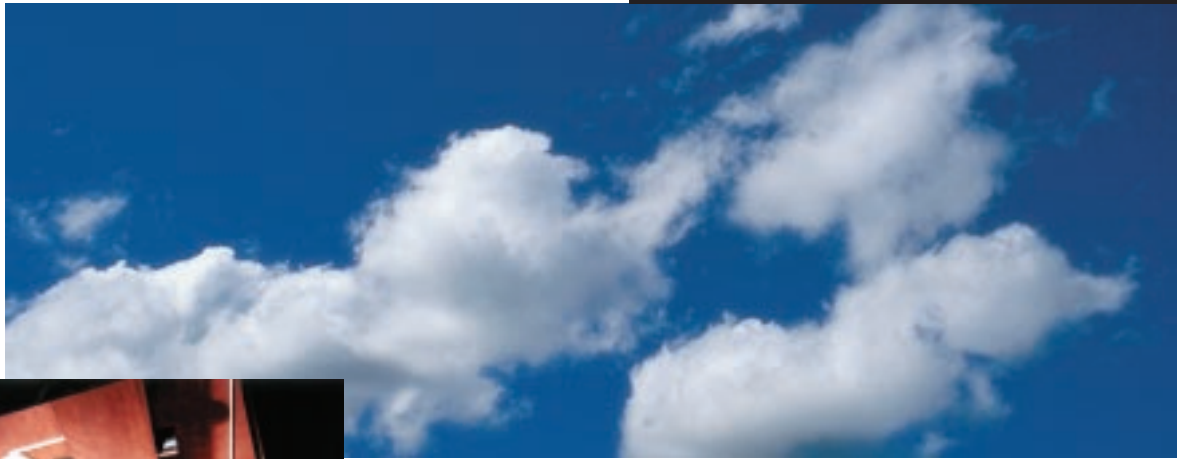


# Edition Wissenschaft

Forschungsgemeinschaft Funk e. V. · G 14515 · Ausgabe Nr. 19 · Juli 2003



Thomas Tillmann und  
Jochen Buschmann

**In-Vivo – Untersuchungen  
zu möglichen Auswirkungen  
hochfrequenter elektro-  
magnetischer Felder (HF-EMF)  
insbesondere des Mobilfunks**

Eine Literaturübersicht zu  
tierexperimentellen Langzeitstudien  
(Kanzergenitätsuntersuchungen)

Edition  
Wissenschaft



Forschungsgemeinschaft Funk

### **Liebe Leserinnen, liebe Leser,**

als zweite Ausarbeitung – aus der Reihe der anlässlich der 10-Jahresfeier der Forschungsgemeinschaft Funk e.V. gehaltenen Referate – wird als „Edition Wissenschaft Nr. 19“ die Literaturübersicht zu tierexperimentellen Langzeitstudien von den Doktoren Buschmann und Tillmann vorgelegt. Beide Wissenschaftler arbeiten am Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin.

Im Focus dieser Ausarbeitung stehen vor allem Kanzerogenitätsuntersuchungen. Oftmals wird in der Öffentlichkeit der Vorwurf erhoben, dass keine bzw. nicht genügend Aussagen zu Langzeitexperimenten zu biologischen Auswirkungen von elektromagnetischen Feldern (EMF) vorlägen. Dieser Aussage sind die beiden Autoren unter dem besonderen Gesichtspunkt eines „niederenergetischen“ Einflusses von EMF (d.h. unterhalb den geltenden Personenschutzgrenzwerten nach 26. BimSchV; oftmals auch mit „athermisch bzw. nicht-thermischer“ Effekte bezeichnet) nachgegangen.

Mit herzlichen Grüßen  
Gerd Friedrich

<b>Zusammenfassung</b>	4
<b>Einleitung</b>	6
<b>Vorbemerkungen</b>	8
<b>Karzinogese und Genotoxizität</b>	9
<b>Literaturübersicht</b>	11
<b>Tierexperimentelle EMF Kanzerogenitätsstudien</b>	12
– Untersuchungen an der Maus	12
– Rattenstudien	14
<b>Tierexperimentelle EMF Promotion/ Co-Kanzerogenitätsuntersuchungen</b>	15
– Maus	15
– Ratte	17
– Tumorzell-Inokulationsmodelle	20
<b>Ausblick</b>	21
<b>Resumée der bisher durchgeführten Untersuchungen</b>	23
<b>Literaturverzeichnis</b>	25
<b>Erläuterungen und Abkürzungen</b>	27
<b>Summary</b>	28
<b>Impressum</b>	30

Dr. Thomas Tillmann und Dr. Jochen Buschmann,  
Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung Hannover

## ***In vivo* Studien zu biologischen Wirkungen hochfrequenter elektromagnetischer Felder: Übersicht und Ausblick**

Elektromagnetische Felder (EMF) erfüllen zahlreiche Kriterien, um vom Menschen als gefährlich empfunden zu werden: sie sind mit unseren Sinnesorganen nicht wahrnehmbar, werden größtenteils von eindrucksvollen technischen Anlagen erzeugt und ausgesendet und sie transportieren Energie. Um dieser stark emotional geprägten Situation zu begegnen, wurde bereits eine große Zahl an Untersuchungen durchgeführt. Eine kritische Durchsicht dieser Studien ergibt jedoch, dass dieses gesteckte Ziel aus verschiedenen Gründen nicht immer erreicht wurde. Gegenstand dieses Vortrages soll es daher sein, zunächst einen kurzen Überblick über die wichtigsten Studien zu Langzeiteffekten am Versuchstier zu geben. Als ein Beispiel für solche Studien werden eigene Untersuchungen zum Einfluß gepulster hochfrequenter EMF auf die vorgeburtliche Entwicklung von Ratten dargestellt.

Auf der Basis vorliegender Studien werden unterschiedliche Vorgehensweisen und Versuchsansätze diskutiert, und es wird als Ausblick versucht, eine Versuchsstrategie vorzustellen, deren Einsatz künftig am erfolgsversprechendsten erscheint.

### **1. Literaturübersicht**

Bei den hier diskutierten Arbeiten handelt es sich ausschließlich um solche zu Langzeiteffekten, da diese von besonderer gesundheitlicher Relevanz für den Menschen sind. Als Langzeiteffekte werden solche nach einer wiederholten Befeldung und/

oder Beobachtungszeit von 4 Wochen und mehr definiert. Diese Auswahl basiert auf einer von der toxikologischen Prüfung z.B. von Chemikalien abgeleiteten Vorgehen.

Im Folgenden werden einige Studien kurz referiert:

Adey et al. (1999) fanden einen scheinbar „tumorprotektiven“ Effekt eines NADC-Signals auf spontane und chemisch induzierte Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) bei Ratten, jedoch konnte dieser Effekt in einer Folgestudie, die keine Effekte der Feldexposition ergab, nicht reproduziert werden (Adey et al., 2000). Es wurden aber leider nur Untersuchungen zu Tumoren des ZNS durchgeführt.

Die Untersuchungen von Chagnaud et al. (1999) erbrachten keine Effekte einer zweiwöchigen Befeldung von Ratten mit GSM-Signalen auf chemisch induzierte Tumoren. Allerdings ist die Dauer der Befeldung zu kurz und die Gruppengröße zu klein um zu sicheren Schlußfolgerungen zu kommen.

In einer methodisch sehr guten Studie fanden Chou et al. (1992) eine signifikante Erhöhung des Auftretens bösartiger Tumoren bei Ratten durch Befeldung mit 2450 MHz. Die Autoren relativieren den Befund dadurch, dass die Anzahl gutartiger Tumoren unverändert ist und auch die erhöhte Häufigkeit in der befeldeten Gruppe noch innerhalb der historischen Kontrolldaten liegt.

Frei et al. (1998) fanden keinen Effekt einer Befeldung mit 2450 MHz in zwei unterschiedlichen Feldstärken auf die

Tumorentwicklung bei Mäusen.

In einer vielzitierten Arbeit von Repacholi et al. (1997) fanden die Autoren eine signifikante Erhöhung von einem bestimmten Tumortyp (Lymphomen) nach Befeldung transgener Mäuse mit 900 MHz. Die Ergebnisse müssen noch reproduziert werden, und die Studie kann aus methodischen Gründen hinterfragt werden. Daher wurde die Untersuchung in Australien wiederholt. Die Publikation von Utteridge et al. liegt seit August (2002) nun vor; sie konnte die Ergebnisse von Repacholi nicht bestätigen.

Salford et al. (1993) fanden keine Effekte einer Befeldung mit 915 MHz auf die Ausbildung induzierter Hirntumoren bei Ratten. Leider wurden aber nur Untersuchungen zu einem einzelnen Tumortyp durchgeführt. Toler et al. (1997) fanden in einer methodisch sehr gut beschriebenen Studie keinen Effekt einer Befeldung mit 435 MHz auf das Tumorgeschehen bei Mäusen.

Aus der vorliegenden Literatur geht damit hervor, dass die vorliegenden tierexperimentellen Studien zu Langzeiteffekten, insbesondere Teratogenität (Induktion angeborener Fehlbildungen) und Fertilität (Fortpflanzungsfähigkeit) sowie Kanzerogenität (Auslösung von Krebs) oft widersprüchliche Daten erbringen. Dabei scheint trotz aller Widersprüchlichkeit der Datenlage zum Endpunkt Teratogenität/Fertilität die Schlussfolgerung berechtigt, dass auftretende Effekte offensichtlich thermische Ursachen haben, und das Auftreten athermischer Effekte wenig wahrscheinlich ist.

Hinsichtlich des Endpunktes Kanzerogenität ist eine noch größere Inkonsistenz des Gesamtbildes zu verzeichnen, was zum Teil auch durch methodische Probleme bedingt ist. Eine wissenschaftlich fundierte Ableitung von Schlussfolgerungen zur möglichen Gesundheitsgefahr für den Menschen auf der Basis von Tierexperimenten erscheint daher derzeit nicht möglich, auch wenn die Mehrzahl der Studien eine solche nicht nahe legt.

## 2. Eigene Untersuchungen

Zum besseren Verständnis tierexperimenteller Studien sollen zwei eigene Untersuchungen zum Einfluß gepulster, hochfrequenter EMF näher beschrieben werden.

In einer ersten Studie wurde untersucht, ob eine Exposition trächtiger Ratten gegenüber einem GSM-typischen Feld im Bereich des humanen Grenzwertes ( $5,5 \text{ W/m}^2$ ) die vorgeburtliche Entwicklung der Nachkommen beeinflusst. Keiner der untersuchten Parameter ergab jedoch einen Hinweis auf solche Effekte.

In einer Folgestudie wurde unter Nutzung verbesserter Expositionsbedingungen in einem Wellenleiter eine wesentlich höhere Feldstärke, die jedoch noch keine thermischen Effekte hervorrief ( $60 \text{ W/m}^2$ ), untersucht. Die Ergebnisse belegen keinen eindeutigen Effekt, jedoch waren vor allem die Verluste an Embryonen bei der exponierten Gruppe deutlich (wenn auch nicht statistisch signifikant) erhöht. Allerdings liegen viele der in dieser Studie untersuchten Parameter sowohl bei Kontrolle als auch noch stärker bei der exponierten Gruppe außerhalb der in unserem Labor ermittelten historischen Kontrolldaten, was unter Umständen an den abweichenden Haltungsbedingungen in den hier genutzten Wellen-

leitern liegt. Damit sind die Effekte möglicherweise einer Grauzone zuzuordnen.

Werden beide Studien gemeinsam betrachtet, so ergibt sich, dass der menschliche Grenzwert keine der hier untersuchten Endpunkte im Tierversuch beeinflusst. Wenn man die Effekte der unter unseren Bedingungen höchsten Feldstärke, die noch keine thermischen Effekte hervorruft, als Borderline-Effekte akzeptiert, so liegt der „no observed effect level“ zwischen beiden getesteten Werten. Dieses praktische Beispiel illustriert die Problematik der Interpretation von Studien, und es können methodische Schlussfolgerungen für die Durchführung künftiger Studien gezogen werden. Diese umfassen vor allem das Mitführen einer Käfig- oder Regalkontrolle sowie den gleichzeitigen Einsatz mehrerer unterschiedlich stark exponierter Gruppen in einer Studie. Außerdem sind bei Planung und Durchführung solcher Studien die Vor- und Nachteile des Einsatzes freibeweglicher oder zur Exposition fixierter Tiere zu berücksichtigen.

## 3. Ausblick

Beim Vergleich der unterschiedlichen Herangehensweisen lassen sich zwei wesentliche Gruppen von Studien unterscheiden: Solche, deren Ziele die Überprüfung einer konkreten Hypothese darstellen, und solche, deren Ziel in erster Linie einer „globalen“ Risikoabschätzung dienen. Erstere sind als stark akademisch geprägte Versuche der Grundlagenforschung oftmals von hohem wissenschaftlichen Wert und werden mit sehr empfindlichen Modellsystemen durchgeführt. Eine Übertragbarkeit auf den Zielorganismus Mensch ist dabei aber oft nur eingeschränkt möglich und es ist (vor allem bei negativen Ergebnissen bei der Überprüfung einzelner Hypothe-

sen) sehr schwer, Aussagen zum „generellen“ Gesundheitsrisiko des Menschen zu treffen. Die zweite Gruppe von Studien nutzt eine stark toxikologisch geprägte Herangehensweise im Sinne einer angewandten Wissenschaft: In verschiedenen Versuchsansätzen werden Gruppen von Versuchstieren gegenüber unterschiedlich starken Feldstärken exponiert und möglichst viele potentiell gesundheitsrelevante Endpunkte untersucht. Dieser Ansatz, am besten als „apikal“ beschrieben, ermöglicht durch die Vielzahl der untersuchten Parameter eine recht gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen und damit eine Abschätzung des Gesundheitsrisikos. Jedoch gehen derartige Studien aufgrund ihres „Breitband“-Charakters oft weniger in die Tiefe als die erste Gruppe, weshalb sie für spezifische Gesundheitsrisiken nicht immer empfindlich genug sind. Eine Förderung des Dialoges zwischen beiden Forschergruppen könnte große Synergien freisetzen: Wenn sich einerseits in der Grundlagenforschung erzielte Ergebnisse in angewandten Tests reproduzieren lassen, andererseits aber bei angewandten Untersuchungen gewonnene Befunde durch mechanistische Ansätze bestätigt werden, so ist eine wesentlich bessere Ausgangssituation für eine Risikoabschätzung gegeben. Für das hier diskutierte Spezialgebiet der Untersuchung möglicher gesundheitlicher Effekte durch EMF ist die Forschungsgemeinschaft Funk auch in der Zukunft prädestiniert, eine wichtige Mittler- und Moderatorenfunktion zwischen beiden Forschergruppen zu spielen. Damit könnten bestehende Wissenslücken effektiver geschlossen und das Ziel einer auf experimentellen Daten basierenden und damit weniger stark emotional geprägten Diskussion schneller erreicht werden.

Thomas Tillmann und Jochen Buschmann

# In-Vivo – Untersuchungen zu möglichen Auswirkungen hochfrequenter elektromagnetischer Felder (HF-EMF) insbesondere des Mobilfunks

Eine Literaturübersicht zu tierexperimentellen Langzeitstudien (Kanzerogenitätsuntersuchungen)

## Einleitung

In der modernen Gesellschaft wird das wachsende Bedürfnis nach grenzenloser Kommunikation, drahtlosem Datenaustausch und ständiger Erreichbarkeit immer umfassender. Neben einer Vielzahl von landgestützten Funknetzen werden längst Satellitentelefonssysteme (THURAYA, IRIDIUM, INMARSAT) für die weltweite mobile Kommunikation genutzt, GPS (Global Positioning System)-Satelliten senden seit Jahrzehnten Signale zur Navigation bzw. Positionsbestimmung und auch eine Vielzahl von Radio-, Fernseh- und Kommunikationssignalen erfassen die Welt flächendeckend aus dem erdnahen Orbit.

Mobile Personal Computer (Laptops) und Internet haben längst Einzug am Arbeitsplatz, im Haushalt und in der Freizeit gehalten. Nicht nur Telefonate via Handy, sondern inzwischen auch jedweder Datentransfer (Information, Unterhaltung, Musik, etc.) werden durch neue Übertragungstechniken mit immer

höheren Übertragungsraten weltweit (mobil) realisiert.

Lokale Netzwerke werden verstärkt am Arbeitsplatz und in privaten Haushalten installiert, die auch hier eine kabellose Kommunikation bzw. mobilen Datenzugriff (z.B. mit Blue Tooth (BT) oder Wireless LAN (WLAN) Technologie) ermöglichen sollen.

Die neueste (dritte) Mobilfunkgeneration steht vor der Einführung, die – mit Hilfe von hochfrequenten elektromagnetischen Feldern – Bild, Ton und Grafik mit Übertragungsraten bis zu 2.5 Mbps (fast) überall hin transportieren soll.

Um den Anspruch auf eine uneingeschränkte, flächendeckende, schnelle und mobile Informationsbereitstellung nur ansatzweise verwirklichen zu können, müssen neue leistungsfähige Technologien (z. B. UMTS: Universal Mobile Telecommunications System) mit engmaschiger Netzdichte, d.h. einer Vielzahl von neuen Sendern (Basisstationen), etabliert werden.

In der Öffentlichkeit ist jedoch gerade diese Aufteilung in kleine

Netzparzellen, d.h. die steigende Anzahl von (sichtbaren) Basisstationen (jede mit einer geringeren Leistung), der Auslöser für die aktuelle Diskussion über das gesundheitliche Risiko des Menschen durch chronische EMF-Exposition.

Andererseits wird seit Jahrzehnten (kritiklos) eine – inzwischen fast unüberschaubare – Vielzahl von elektromagnetischen Signalen aus leistungsstarken Sendern für die unterschiedlichsten Anwendungen genutzt. Ubiquitäre elektromagnetische Felder (HF-EMF) von frequenz- oder amplitudenmodulierten Radioprogrammen, einer Vielzahl von Fernsehkanälen, Radar und diverse herkömmliche (Richt-)Funksignale werden permanent emittiert. Auch im Haushalt und am Arbeitsplatz nutzen wir seit langem eine Vielzahl von (abgeschirmten) Geräten, die z.T. starke HF-Felder generieren können (Mikrowellenherd, TV-, Video-, PC-Bildschirme, elektr. Heizungen, etc.).

Die öffentliche Diskussion über eine etwaige *Verunreinigung der Umwelt* durch elektromagnetische Felder

(EMF), sog. Elektrosmog, wird heute jedoch fast ausschließlich über die Basisstationen der weitverbreiteten Mobilfunknetze bzw. vielgenutzten Handys geführt. In der Öffentlichkeit wird hierbei augenscheinlich sehr wenig auf die unterschiedlichen Sendeleistungen, Pulsungen, Modulationen, etc. der Felder eingegangen (Nahfeld- oder Fernfeldcharakteristika), sondern insbesondere die vermehrte Anzahl von Basisstationen (Sendern) wird als beunruhigend wahrgenommen.

Dabei erfüllen EMF zahlreiche Kriterien, um vom Menschen als gefährlich empfunden zu werden: sie sind mit unseren Sinnesorganen nicht wahrnehmbar, sie werden z.T. von eindrucksvollen technischen Anlagen erzeugt bzw. ausgesendet und sie transportieren Energie.

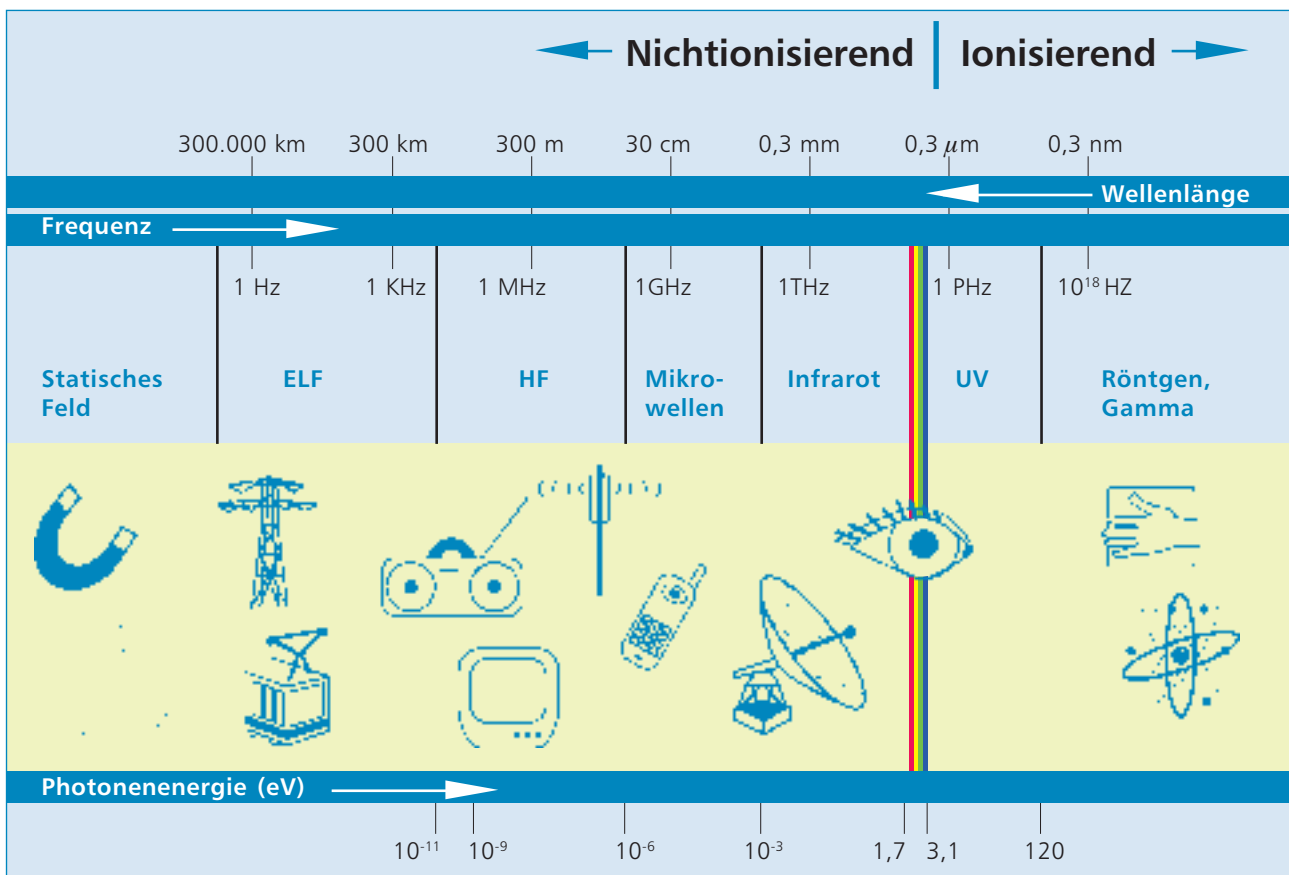
Definiert durch die Wellenlänge bzw. Frequenz kann das gesamte elektromagnetische Spektrum (Abb. 1) mittels transportierter Energie in ionisierende oder nicht-ionisierende Strahlung eingeteilt werden: die verschiedensten Phänomene und technischen Anwendungen – von kosmischer Höhenstrahlung (Gammastrahlung), Radioaktivität, Röntgenstrahlung, UV-Licht (ionisierende Strahlung) über das sichtbare Licht und Infrarot-Strahlung bis zum Radiofrequenz- (RF) und Niederfrequenzbereich werden hierbei umfasst.

Die Netzfrequenz (50 Hz), Rundfunk, Fernsehen, Radar, Richt- und Mobilfunk sind dabei nur einige Beispiele genutzter EMF-Technologien im nicht-ionisierendem RF-Bereich, in dem sehr kleine Energien

(< 12 eV) transportiert werden, die im Gegensatz zur ionisierenden Strahlung, energiemäßig zu gering sind, um z.B. chemische Bindungen aufzubrechen.

Daher schien es auf den ersten Blick unverstündlich, wenn diese energiearme elektromagnetische Strahlung in der Öffentlichkeit mit neoplastischen Veränderungen z.B. Hirntumoren beim Menschen in Verbindung gebracht werden, da nicht-ionisierende Strahlung per se überhaupt nicht energiereich genug ist, um (direkt) chemische Bindungen aufzubrechen, um so z.B. an der DNS spezifische genotoxische Veränderungen (Mutationen) bewirken zu können.

Neben Einzelfallbeschreibungen haben aber auch epidemiologische Studien, einige In-Vitro-Untersu-



chungen und eine australische tierexperimentelle Untersuchung, in der bei Mäusen nach EMF-Exposition vermehrt haematopoietische Tumoren festgestellt wurden, zur Verunsicherung in der Bevölkerung geführt. Um dieser stark emotional geprägten Situation zu begegnen, wurde bereits eine große Zahl an Untersuchungen durchgeführt bzw. begonnen. Eine kritische Durchsicht dieser Studien ergibt jedoch, dass das gesteckte Ziel einer Abschätzung des gesundheitlichen Risikos des Menschen durch chronische elektromagnetische Befeldung aus verschiedenen Gründen nicht immer erreicht wurde.

Daher soll es Gegenstand dieser Arbeit sein, einen (kritischen) Überblick über die wichtigsten Studien zu HF-Langzeiteffekten am Versuchstier zu geben, aktuell „laufende“ HF-EMF Untersuchungen beispielhaft vorzustellen und schließlich soll in einem Ausblick versucht werden, eine Versuchsstrategie vorzustellen, deren Einsatz künftig am erfolgversprechendsten erscheint.

## Vorbemerkungen

Die zitierten wissenschaftlichen Veröffentlichungen sind alle so genannten „peer-reviewed“ Journals entnommen und behandeln ausschließlich tierexperimentelle Arbeiten zu Langzeiteffekten, da diese wahrscheinlich von besonderer gesundheitlicher Bedeutung für den Menschen sind.

Als Langzeiteffekte werden solche nach einer wiederholten Befeldung und/oder Beobachtungszeit der Tiere von 4 Wochen und mehr definiert. In-Vitro-Untersuchungen mit einer kürzeren Befeldungs-/Beobachtungszeit, die eine besondere Relevanz zu Kanzerogenese-Studien haben, werden beispielhaft angeführt. Gewöhnlich wird zur Beschreibung der EMF-Exposition der Tiere die spezifische Absorptionsrate (SAR), gemittelt als Ganzkörperabsorptionsrate, angegeben. Diese frequenzabhängige Größe kennzeichnet die im Gewebe pro Volumeneinheit absorbierte Energie. Abhängig von Wassergehalt, Leitfähigkeit, Körpergeometrie und Resonanzen ist die SAR ungleichmäßig über den gesamten Körper verteilt, so dass auch örtlich begrenzt wesentlich höhere SAR-Spitzen – sog. „hot spots“ auftreten können. Zusätzlich zu den gemittelten Ganzkörper SAR-Werten scheinen insbesondere diese lokalen SAR-Werte für die Wechselwirkung von EMF mit biologischen Strukturen von Bedeutung; in den entsprechenden Publikationen sind sie aber selten angegeben. Auch haben Dosimetrieuntersuchungen an toten Mäusen gezeigt, wie ungenau die durchschnittlichen Ganzkörperexpositionswerte sind und dass, verbunden mit den bekannten Konsequenzen, in verschiedenen Geweben sehr unterschiedliche Tem-

peraturen erreicht werden können (Swicord et al. 1999).

Da die thermischen EMF-Wirkungen hinlänglich bekannt sind, soll in dieser Arbeit versucht werden, ausschließlich Untersuchungen mit nicht-thermischer Langzeit-Wirkung am Tier zu behandeln.

Auf die etwaigen Schwierigkeiten der (Massen/Größen) SAR-Extrapolation von EMF-Ergebnissen aus Tierversuchen und auf die physiologischen Unterschiede in der Thermoregulation der verschiedenen Spezies (Tier / Mensch) wird hingewiesen. Eine detaillierte Bewertung der angewandten Befeldungstechnik (Feldstärke, Feldhomogenität, Absorption, Modulation, Pulsung, etc.), die insbesondere in älteren Publikationen nicht immer ausführlich beschrieben ist und eine Überprüfung der ermittelten / kalkulierten SAR-Durchschnitts- bzw. Maximal-Werte (lokal, Ganzkörper), muss im Rahmen dieser Übersichtsarbeit unterbleiben, – auf die entsprechenden Literaturstellen wird verwiesen (Valberg 1995, Gauger et al. 1999).

## Karzinogenese und Genotoxizität

Der Mehrstufen-Prozess der Karzinogenese führt in den Phasen Initiati- on, Promotion und Progression nach einer Latenzzeit von Jahren bis Jahrzehnten von der initialen Transformation der Normalzelle zu einem klinisch manifesten Tumor. Direkte Schäden am Genom der Zelle (z.B. durch ionisierende Strahlung) oder indirekte Veränderungen durch Stoffwechselmetaboliten (z.B. Radikale) kennzeichnen den Anfang der Entwicklung (Initiation). Kommt es nicht zu einem erfolgreichen Reparaturprozess, können immunologische Kontrollmechanismen zum Zelltod (Apoptose, Nekrose) führen oder aber der Schaden/die Veränderung am Erbgut (der Zelle) wird fixiert (Mutation). Zu Beginn dieser Entwicklung wird die geschädigte Zelle noch vom Normalgewebe kontrolliert, doch bereits in der Promotionsphase erfolgt der Prolife- rationsstimulus zur klonalen Ver- mehrung der transformierten Zelle(n), so dass das veränderte Genom nunmehr auf die Tochterzel- len (praeneoplastische Herde) verteilt wird und zunächst sog. gutartige Geschwülste entstehen. Als Progres- sionsphase wird die weiter fort- schreitende Umwandlung der gutartigen (benigen) Tumore in bösartige (maligne) Geschwülste bezeichnet, die sich u.a. durch fortschreitende Autonomie und erhöhtes Metastasierungspotential charakterisieren lassen. Nicht-ionisierende elektromagneti- sche Strahlung ist in der Vergangen- heit immer wieder in den Verdacht gekommen, die Tumorgenese zu begünstigen bzw. auf irgendeine Weise in die unterschiedlichen

Stufen der Krebsentwicklung einzu- greifen, obwohl eine direkte, alky- lierende Einwirkung der energie- armen HF-EMF (<12 EV) auf die DNS mathematisch ausgeschlossen werden konnte. Allerdings haben Untersuchungen der Arbeitsgruppe Bohr (Bohr et al. 1997; Bohr & Bohr 2000) Hinweise auf eine Anregung von Resonanzschwingungen in Kettenmolekülen, z.B. für bestimmte Proteine und DNS-Moleküle, er- bracht, die im RF-Signalebereich liegen. Sie sollen auch im nicht- thermischen EMF-Bereich zu Struk- turveränderungen und Ketten- brüchen führen können und damit einen möglichen (genotoxischen) EMF-Wirkmechanismus darstellen. Insbesondere Hinweise aus epide- miologischen NF-EMF-Untersuchun- gen haben zur Durchführung von

zahlreichen *In-Vitro*-EMF-Studien geführt, die helfen sollen, den Kanzerogenitäts-Verdacht der EM- Felder zu überprüfen bzw. den möglichen Mechanismus aufzuklä- ren.

Einige zelluläre Genom-Untersu- chungen werden in diesem Bezug immer wieder angeführt, und, da sich DNS-Veränderungen bei Versa- gen der zelleigenen Reparaturme- chanismen später u.U. als Muta- tionen manifestieren könnten, als Hinweis für die Genotoxizität der RF-EMF gedeutet.

In diesem Zusammenhang werden immer wieder die Studien von Lai und Singh (1995, 1996) genannt, die von einem statistisch signifikan- ten, dosisabhängigen Anstieg von chromosomalen Veränderungen (DNS Einzel-/Doppelstrangbrüche)

### Literatur Kanzerogenität 1

Autor (Jahr)	Feld	Endpunkt	Effekt?
Adey (1999)	NADC	spontane u. induzierte ZNS-Tumoren	Protektion
Adey (2000)	NADC	spontane u. induzierte ZNS-Tumoren	- Tumortyp
Chagnaud (1999)	GSM	chemisch induzierte Tumoren (2 Wochen)	- Tumortyp
Chou (1992)	2450	gut- und bösartige Tumoren	Erh. bösartig hist. Kontr. gutartige Reprod.?

### Literatur Kanzerogenität 2

Autor (Jahr)	Feld	Endpunkt	Effekt?
Frei (1998)	2450	Mammatumorentwicklung in empf. Stamm	- Tumortyp!
Higashikubo (1999)	FMCW CDMA	induzierte ZNS-Tumoren	- Tumortyp!
Imaida (1998)	TDMA	chemisch induzierte Lebertumoren	- Tumortyp!

# Karzinogenese

in Gehirnzellen von Ratten nach einmaliger HF-EMF Ganz-Körperbefeldungen (2 Std., 2450 MHz, SAR 0.6 und 1.2 W/kg) berichteten, allerdings konnten Malyapa und Mitarbeiter (1997a, 1998) die DNS-Strangbrüche weder *In-Vitro* noch *In-Vivo* bei 2450 MHz (SAR 0.7 - 1.9 W/kg) oder bei Untersuchungen im GSM-Frequenzbereich (835.62 MHz, FMCW moduliert bzw. 847.74 MHz, CDMA-Modulation) mit 0.6 W/kg SAR an Fibroblasten- und Glioblastomazellen (Malyapa et al. 1997b) reproduzieren.

Im Gehirn und Hoden von Swiss Mäusen, die täglich 2 Stunden für 120, 150 bzw. 200 Tage befeldet wurden (2450 MHz, SAR 1.18 W/kg) wiesen Sarkar und Kollegen (1994) DNS-Veränderungen (Punktmutationen, Basensequenzveränderungen)

nach, allerdings fanden Takahashi et al. (2002) nach 4-wöchiger EMF-Exposition (1.500 MHz, 90 Min./Tg., 5 Tg./Wo.) im Gehirn (lokale SAR: 0, 0.67, 2.0 W/kg) von Mäusen, keine Hinweise auf eine erhöhte Mutagenität.

Im Mikronukleustest an Knochenmark- und an peripheren Erythrozyten von C3H/HeJ Mäusen nach 18 Monaten (20 Stunden/Tag, 7 Tage/Woche, 2450 MHz, SAR 1.0 W/kg) Exposition wurde zwar eine signifikant erhöhte Anzahl von Mikronuklei nachgewiesen, doch lagen die Inzidenzen beider Gruppen (schein- und exponierte Mäuse) im spontanen Bereich der historischen Kontrollen (Vijayalaxmi et al. 1997, 1998). Auch werden zytogenetische Untersuchungen von Maes und Kollegen durch HF-EMF häufig angeführt, die

im Schwesterchromatidaustausch (SCE)-Test nach bis zu 2-stündiger Exposition zwar keine Hinweise auf eine direkte genotoxische Wirkung der unterschiedlichen elektromagnetischen Felder (2450 MHz, 935.2 MHz) feststellen konnten, aber in Kombination mit dem Zytostatikum Mitomycin C eine gering erhöhte SCE-Rate im GSM-Feld festgestellt haben (Maes et al. 1993; Maes et al. 1997).

*In-Vitro*-Untersuchungen der selben Arbeitsgruppe (Maes et al. 1996) zeigten in Kombination mit Mytomycin C eine erhöhte genotoxische Wirkung (SCE-Test) an Lymphozyten bei vorrausgegangener 2-stündiger GSM-Fernfeld-Exposition (954 MHz, SAR 1.5 W/kg), jedoch konnten diese EMF-Genotoxizitätshinweise in neueren Untersuchungen an menschlichen Lymphozyten im GSM-Feld (900 MHz, 2 Std., SAR 0.4, 2.0, 3.5, 5.5 und 10 W/kg) weder in Kombination mit Mitomycin C bestätigt werden, noch zeigte die Kombination von GSM-Befeldung mit anschließender (ionisierender) Röntgenbestrahlung (1 Gy) zusätzliche zytogenetische GSM-Effekte (Maes et al. 2001).

Mikronukleusuntersuchungen von Bisht et al. (2002) an kultivierten C3H 10T1/2-Zellen zeigten nach 3, 8, 16 oder 24 Stunden FDMA-Befeldung (835.62 MHz, SAR 3.2 oder 5.1 W/kg) oder CDMA-Exposition (847.74 MHz, SAR 3.2 oder 4.8 W/kg) im Vergleich zu scheinexponierten Zellen keine signifikanten Unterschiede, während Tice und Kollegen (2002) nach 24-stündiger Befeldung von kultivierten Lymphozyten mit vier charakteristischen RF-Signalen (837 MHz, 12.5 kHz FM; 837 MHz, 217 Hz TDMA; 837 MHz, 217 Hz CDMA; 1909.8 MHz, 217 Hz GSM) bei spezifischen Absorptions-

## Literatur Kanzerogenität 3

Autor (Jahr)	Feld	Endpunkt	Effekt?
Repacholi (1997)	900	Lymphome in transgenen Mäusen	Erhöhung Methodik! nicht reprod.
Salford (1993)	915	spez. induzierter Hirntumor	- Tumortyp
Toler (1997)	435	gesamte Tumorentwicklung!	-

## Literatur Kanzerogenität – Zusammenfassung

### Inkonsistente Datenlage:

- widersprüchliche Ergebnisse
- Fehlen von „Richtlinienstudien“

### Methodische Probleme:

- negative Ergebnisse bei eingeschränktem Untersuchungsumfang
- positive Ergebnisse: Reproduzierbarkeit

### Gesundheitsgefahr für Menschen:

- derzeit nicht sicher ableitbar
- Mehrzahl der Studien spricht nicht dafür
- Nullthese nicht beweisbar

raten von 5.0 und 10.0 W/kg, jeweils eine signifikant erhöhte Anzahl von Mikronukleusveränderungen fanden.

Insgesamt ergibt die Vielzahl der Genotoxizitäts-Untersuchungen an zellulären Systemen kein einheitliches Bild und thermische Expositions-Effekte sind sicherlich nicht immer auszuschließen. Häufig scheint auch die Empfindlichkeit der Methoden bzw. ihre Aussagekraft für den Gesamtorganismus fraglich; auf aktuelle Review-Artikel zur Genotoxizität von RF-Mobilfunksignalen (Brusick et al. 1998, Verschaeve & Maes 1998; IEGMP 2000; Repacholi 2001) wird hingewiesen. In der Vergangenheit gaben die Ergebnisse dieser *In-Vitro*-Untersuchungen jedoch häufig genug Anlass, deren biologische Relevanz für den Gesamtorganismus mit tierexperimentellen Methoden zu überprüfen.

### Literaturübersicht

Prinzipiell müssen bei jeder Untersuchung auf gesundheitlich relevante Wirkung von (HF) elektromagnetischen Feldern des Mobilfunks zwischen der Nah- (Mobiltelefon) und Fernfeldexposition (Basisstationen) unterschieden werden, die sich in einer Vielzahl von physikalischen Parametern (Feldstärke, Pulsung, Modulationsart, Sendedauer, etc.) unterscheiden.

Die maximale Sendeleistung der GSM-Mobiltelefone liegt bei 2 W (900 MHz) bzw. 1 W (1800 MHz), wobei die adaptive Regelung der Sendeleistung, d.h. es wird immer nur die minimal notwendige Leistung emittiert, ein wichtiges Charakteristikum der Mobilfunknetze ist. Im Gegensatz zu der m.o.w. ungerichteten Leistungsabstrahlung der Mobiltelefone, werden an den Basisstationen vorzugsweise Richtantennen eingesetzt, die die abgestrahlte Leistung (6-14 W) in die bevorzugte Richtung bündeln und dabei kontinuierlich ein Fernfeld von unterschiedlicher Intensität und unregelmäßigem Impulscharakter emittieren.

Die derzeit in Europa überwiegend verwendete Technologie ist das GSM (Global System for Mobile Communications), aber auch weitere Systeme wie DCS 1800 (Digital Personal Communications System), DECT (Digital European Cordless Telecommunications) sowie TETRA (Trans European Trunked Radio) werden genutzt. Die Trägerfrequenzen dieser Systeme liegen im Bereich von 350 - 1000 MHz und 1800 - 2200 MHz.

In Deutschland werden im Mobilfunk innerhalb des D-Netzes 890-960 MHz und innerhalb des E-Netzes 1710-1880 MHz als Trägerfrequenzen benutzt.

Die in den USA und in einigen asiatischen Ländern zur Nachrichtenübermittlung eingesetzten Systeme werden je nach Teilnehmer-Zugriffsverfahren als CDMA (Code Division Multiple Access), FDMA (Frequency Division Multiple Access) und TDMA (Time Division Multiple Access) bezeichnet. Sie benutzen Frequenzen im Bereich von 450-1900 MHz.

Auch bei den erwähnten europäischen Systemen werden TDMA-Verfahren zur gleichzeitigen Übertragung von mehreren Gesprächen (Zeitschlitzverfahren) eingesetzt, die die „Ursache“ für die auftretende niederfrequente (217 Hz) Pulsung („bursts“) des Hochfrequenzträgers darstellen. Diese Vielzahl von heute weltweit im Mobilfunk genutzten Technologien, bzw. deren unterschiedliche Signalcharakteristika im jeweiligen Netz (Trägerfrequenz, Pulsung, Nah- und Fernfeld, Netzauslastung, Übertragungsrate, etc.) verdeutlichen die schwierige Übertragbarkeit bzw. Vergleichbarkeit von EMF-Untersuchungen schon bei geringgradig unterschiedlichem Signal.

Pränatale EMF-Exposition und Hyperthermie	
Effekte nach Exposition	Effekte nach Hyperthermie
gesenktes Fetalgewicht verzögerte Ossifikation	gesenktes Fetalgewicht
Extremitätenmißbildungen Gaumenspalten (Maus)	Mißbildungen: Extremitäten Auge, Gesichts-, Hirnschädel
gesenktes Hirngewicht	
prä-/postimplantative Verluste	prä-/postimplantative Verlusten
maternale Gewichtszunahme	
maternale Mortalität!!!	
Reflexausbildung	

## Tierexperimentelle EMF Kanzerogenitätsstudien

Schon Anfang der Siebziger Jahre wurden tierexperimentelle Langzeit-Untersuchungen zu möglichen kanzerogenen Effekten auch an gepulster, hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung durchgeführt (Prausnitz & Süsskind 1962; Spalding et al. 1971; Skidmore & Baum 1974, Baum et al. 1976), die jedoch keine Hinweise auf einen gesundheitsrelevanten Expositionseffekt erbrachten, unklare Expositionsparameter nutzten und z.T. thermische Expositions-Effekte beobachteten (Preskorn et al. 1978; Roberts & Michaelson 1983).

### Untersuchungen an der Maus

Nach 28 Tagen ungepulster HF-EMF Exposition (CW, 2450 MHz, 8 Std./Tg., Ganzkörper-SAR 21 W/kg) von weiblichen CD1-Mäusen fanden McRee et al. (1981) bei der Untersuchung des Schwesterchromatid-austausch an Knochenmarkszellen im Vergleich zu scheinbehandelten Mäusen keine Hinweise auf einen genotoxischen Effekt der Befeldung. Die Wirkung einer chronischen ungepulsten 2450 MHz Befeldung auf die Tumorzinzidenz bei C3H/HeA Mäusen untersuchten Szmigielski und Kollegen (1982). Die Weibchen, die sich durch eine hohe spontane Mammatumorraten auszeichnen, wurden ab der 6. Lebenswoche bis zu einem Alter von 12 Monaten EMF-exponiert (2 Std./Tg., 6 Tg./Wo.) und 14-tägig auf Gesäugeknoten palpirt. Im Vergleich zu scheinexponierten Tieren fand sich eine beschleunigte EMF-dosisabhängige Knotenentwicklung d.h. eine frühere

palpatorische Manifestation. Da diese Untersuchung nicht als Blindstudie angelegt war, keine histologischen Untersuchungen durchgeführt wurden und thermische Effekte (SAR: 2-8 W/kg) nicht ausgeschlossen werden können, sind ihre Ergebnisse allerdings sehr vorsichtig zu interpretieren. Ein gepulstes HF-Signal nutzten Toler und Kollegen (1997) zur chronischen Ganzkörperbefeldung von weiblichen C3H/HeJ-Mäusen. Die Tiere, die eine hohe spontane Mammatumorraten aufweisen, wurden für 21 Monate (22 Std./Tg., 7 Tg./Wo.) in einem gepulsten elektromagnetischen Feld (435 MHz, 1 KHz PW, SAR: 0.32 W/kg) gehalten. Die überlebenden Weibchen wurden, ebenso wie gestorbene oder moribund getötete Mäuse, komplett sezirt und histopathologisch mit einer Gruppe von scheinexponierten Tieren verglichen. Die EMF exponierten und scheinbefeldeten Mäuse zeigten vergleichbare Überlebenszeiten und wiesen keine Gruppenunterschiede in Inzidenz, Latenzzeit und Wachstumsrate der Mammatumoren und ein vergleichbares Gesamttumorspektrum mit ähnlichen Tumorraten auf. Ebenfalls die Mammatumorempfänglichen C3H/HeJ-Mäuse nutzten Frei und Koautoren (1998 a, b) in ihrer 18-monatigen EMF-Studie mit einem ungepulsten HF-EMF Signal (CW Exposition: 2450 MHz, 7 Tg. / Wo., 20 Std. / Tg., SAR: 0.3 - 1.0 W/kg). Die Tiere wurden komplett histopathologisch untersucht und befundet. Im Vergleich zu scheinexponierten Kontrolltieren konnten die Autoren keine Hinweise auf eine Beeinflussung des gesamten Tumorspektrums bzw. der Mammatumorraten, Tumortalenzzeit, Tumor-

wachstumsrate oder der Überlebenszeit der Tiere durch die Befeldung feststellen.

Nur ergänzend ist die Studie von Jauchem et al. (2001) zu erwähnen, in der ebenfalls C3H/HeJ-Mäuse verwendet wurden, die über 3 Monate (2 Min./Wo.) mit gepulsten, hochenergetischen Ultra-Wideband Signalen (UWB) befeldet worden sind. Zwar ist in dieser Untersuchung auch im RF-Bereich emittiert worden, ansonsten weist die verwendete Technologie aber keine Mobilfunkcharakteristika auf. Ein Einfluss der Exposition auf die Gesäugetumorentwicklung wurde nicht festgestellt.

Eine Sonderstellung in den Langzeituntersuchungen zur EMF-Kanzerogenese nimmt die Studie von Repacholi und Kollegen (1997) ein. Nachkommen von transgenen E $\mu$ -Pim1 Weibchen, die sich durch eine hohe spontane Lymphomrate auszeichnen, und C57BL-Männchen wurden in dieser Untersuchung erstmalig mit einem typischen GSM Fernfeld exponiert. Über maximal 18 Monate wurden diese heterozygoten Weibchen täglich (7 Tg./Wo., 1 Std./Tg.) im EMF (900 MHz, 217 Hz gepulst) in ihren Käfigen (5 Tiere/Käfig) befeldet und deren Lymphomrate mit scheinbehandelten Tieren verglichen. Die kalkulierten Ganzkörper-SAR-Bereiche werden von den Autoren mit 0.13 - 1.4 W/kg angegeben.

Eine makropathologische Untersuchung wurde an allen gestorbenen und getöteten Mäusen während der 18-monatigen Versuchsdauer durchgeführt. 22 Tiere in der Kontroll- und 43 in der Behandlungsgruppe zeigten makroskopische Anzeichen einer Lymphomentwicklung auf, so dass die Autoren einen signifikanten Anstieg ( $p < 0.001$ ) der Lymphomra-

te (22% vs. 43%) durch die Befeldung postulierten.

Inbesondere die Auswertung dieser Studie muss sehr kritisch gesehen werden: beispielsweise wurden nicht alle weiblichen Mäuse histologisch untersucht und die überlebenden, klinisch gesunden Tiere wurden nach der 18-monatigen Versuchsdauer ohne weitere Untersuchungen getötet.

Eine ausschließliche Lymphomdiagnose durch eine „Exterieur“-Betrachtung oder nur eine makroskopische Befunderhebung während der Sektion (auch die wurde nicht durchgeführt) ist nicht zulässig, da hierbei (noch) klinisch gesunde, unauffällige Mäuse mit Lymphom übersehen werden bzw. Organinfiltrationen nicht erkannt werden können. Die genaue Zahl der histologisch untersuchten Mäuse ist ebenso wie die Zahl der Überlebenden nicht angegeben, so dass die Bezugsgröße, d.h. die Anzahl der Lymphom-Tiere von den histologisch untersuchten Mäusen, nicht ermittelt werden kann. Zusätzlich waren 14 der gestorbene Tiere (7/7) nach Angaben der Autoren zu autolytisch, um histopathologisch untersucht zu werden und könnten ebenfalls die ermittelte Lymphomrate der Tiergruppen verändern. 7 Prozent (14/201) autolytische und damit nicht ausgewertete Tiere in dieser Studie erscheint hoch und beispielsweise könnten Ergebnisse aus (Kanzerogenitäts)-Untersuchung unter standardisierten GLP-Studien-Bedingungen nicht berücksichtigt werden, wenn mehr als 10 % der Tiere nicht komplett untersucht worden sind.

Zusätzlich ist der Einsatz von Hybridnachkommen ( $E\mu$  Pim 1 x C57BL/6Ntac) in dieser Studie zu bemängeln, da sog. historische Vergleichs-

daten (Körpergewicht-Entwicklung [KGW], Lebenszeit, spontane Tumorate, etc.) zu diesen Tieren fehlen, die bei der Beurteilung der Versuchsbedingungen, bei der Gewichtung und Diskussion der Ergebnisse helfen könnten.

Außerdem fehlt auch die Erklärung der Autoren für die kurze tägliche Ganzkörper-EMF-Exposition (2 x 30 Minuten), so dass eine längere tägliche Befeldung der Mäuse in ihren Käfigen oder eine 24 Monatsuntersuchung nach NTP/IARC-Standard mit häufig verwendeten, anerkannten Mäusestämmen (z.B. B6C3F1, CD1, CBA) sinnvoll erscheint. Letztlich sind auch die unklaren Expositionsparameter bzw. die großen Befeldungsvariation, die Autoren geben SAR-Bereiche von 0.008 - 4.2 W/kg, bzw. Mittelwerte von 0.13 - 1.4 W/kg für die Ganzkörperbefeldung an, Anlass zur Kritik. Insgesamt scheint somit die Versuchskonzeption bzw. die Durchführung und unklare Auswertung dieser Studie nur bedingt geeignet für eine Abschätzung des Gesundheitsrisikos durch chronische EMF-Exposition.

2002 publizierte wiederum eine australische Gruppe (Utteridge et al.) HF-EMF-Untersuchungsergebnisse mit einem teilweise der „Repacholi-Untersuchung“ entsprechenden Studiendesign. Weibliche heterozygote Nachkommen von transgenen  $E\mu$ -Pim1-Weibchen und C57BL-Männchen sowie nicht-transgene Wildtyp-Weibchen mit ähnlichem genetischen Hintergrund wurden am Morgen jedes Wochentags (1 Std./Tg., 5 Tg./Wo.), röhrenfixiert mit einem GSM-modulierten Signal (898.4 MHz, 217 Hz gepulst) befeldet. Die Studie umfasste 4 EMF-Dosisgruppen (SAR: 0.25, 1.0, 2.0, 4.0 W/kg), eine Scheinbefeldungs-

gruppe und eine (negative) Käfig-Kontrollgruppe aus je 120 heterozygoten – und je 120 Wildtyp-Weibchen, sowie eine EMF-scheinexponierte Positiv-Kontrollgruppe (Ethylnitrosoharnstoff, ENU 50 mg/kg KGW) zu jeweils 30/30 Weibchen. Die Mäuse wurden unter Standardlaborbedingungen für eine maximale Studiendauer von 24 Monaten gehalten. Da die EMF-Exposition in einem anderen Tierraum stattfand, wurde auch die Käfig-Kontrollgruppe (neben den (schein)exponierten Mäusen) jeden Wochentag bewegt/gestresst (aber nicht röhrenfixiert), um ähnliche Untersuchungs/Umweltbedingungen zu schaffen. 1198 der 1200 (schein-) bzw. exponierten Mäuse wurden seziiert. Die histopathologische Untersuchung wurde an einem m. o. w. auf haematopoetisch/lymphatische Veränderungen eingeschränkten Gewebespektrum (Thymus, Milz, Lymphknoten, Knochenmark, Dünn- und Dickdarm, Gehirn, Lunge, Herz, Leber, Niere, Augen und makroskopisch sichtbare Veränderungen) ausgeführt. Immunohistochemische Untersuchungen/Färbungen (B- bzw. T-Zell-Lymphozytenmarker) von lymphatischen Geweben wurden zusätzlich zu der H&E-Routinefärbung durchgeführt. Die statistische Auswertung der Überlebenszeit, Körpergewichtsentwicklung, klinischen Gesundheit sowie des untersuchten Tumorspektrum der transgenen Mäuse bzw. Wildtyp-Weibchen zeigte im Vergleich zu den scheinbefeldeten Kontrolltieren keine EMF-Behandlungseffekte. Durch die Verwendung von 4 EMF-Dosisgruppen geht die Untersuchung von Utteridge und Kollegen weit über eine Wiederholungsstudie der umstrittenen Repacholi-Untersuchung hinaus. Auch die zusätzli-

che Verwendung von nicht-transgenen (Wildtyp)-Mäusen ist prinzipiell zu begrüßen, jedoch hätte ein „definierter“ Stamm, für den konkrete historische Daten verfügbar sind, die Aussagekraft dieser Untersuchung noch erhöht. In diesem Zusammenhang wären die histopathologischen Ergebnisse der transgenen/nicht-transgenen Käfigkontrolltiere hilfreich, die aber leider in der Publikation fehlen. Der Umfang bzw. die Ausrichtung der histopathologischen Untersuchungen auf neoplastische, lymphatische Veränderungen (kein komplettes Organspektrum) begrenzt ebenso wie die ungewöhnliche Präsentation der Tumorinzidenzen (lymphoblastische-, nicht-lymphoblastische Lymphome, neurologische und andere Tumore) die Aussagekraft dieser Untersuchung. Die Tageszeit(en) der täglichen Exposition(en) wird/werden in der Veröffentlichung nicht genannt, allerdings muss von der Anzahl der Expositionssysteme (15 à 40 Tiere) auf zwei tägliche Befeldungen (1200 Tiere) geschlossen werden; Daten hierzu fehlen ebenso wie Angaben zur Homogenität der zwei Tier-Teilieferungen („Subsets“), die immerhin mit einem Monat Abstand erfolgte. Die unklaren vier Expositionsbedingungen sind ein weiterer Kritikpunkt an dieser Untersuchung: die Autoren vermerken die unveränderte Dosimetrie der Befeldungen während der gesamten Studiendauer, obwohl die Mittelwerte der Körpergewichte während der Studie zwischen 24g - 39g (transgene E $\mu$ -Pim1 Mäuse) und 22g - 44g (Wildtyp) variierten und einzelne, bis zu 60g schwere Mäuse befeldet wurden. Bei der SAR-Kalkulation zu Beginn der Untersuchung (22 bzw. 24g durchschnittliches Körpergewicht zu

Studienbeginn) bzw. einer unveränderten Dosimetrie während der Untersuchung, könnten die Tiere später u.U. mit wesentlich geringeren SAR-Werten befeldet worden sein.

Die Vergleichbarkeit der an transgenen E $\mu$ -Pim1 Mäusen erzielten Ergebnisse der „Utteridge“-Studie zur Untersuchung von Repacholi et al. (1997) ist insbesondere dadurch stark limitiert, dass Utteridge und Kollegen röhrenfixierte Mäuse (vs. Käfigbefeldung) für eine Stunde (vs. 2 x 30 Min. am Morgen/Abend), an 5 Tagen der Woche (vs. 7 Tg./Wo.), für maximal 24 Monate (vs. 18 Mo.) in vier EMF-Dosis-Bereichen exponierten.

### Rattenstudien

Die 4-wöchige EMF-Untersuchung von Dasdag et al. (2003) an Sprague-Dawley-Ratten soll nur der Vollständigkeit wegen genannt werden. Je 8 Tiere wurden mit einem kommerziellen Mobiltelefon schein-/exponiert (20 Min./Tg., 7 Tg./Wo., 4 Wo., GSM, 890-915 MHz), das in einem Abstand von 0.5 cm unter den Käfigen angebracht war. Da die adaptive Regelung der Sendeleistung des Gerätes nur ungenau gemessen werden konnte, geben die Autoren 0.52 W/kg als Ganzkörper-SAR bei maximaler Sendeleistung an. Neben einer Reihe anderer Studien-Endpunkte wurden ausschliesslich die Hoden der Tiere histopathologisch untersucht. Gruppenunterschiede konnten in dieser Studie nicht festgestellt werden.

Vor elf Jahren publizierten Chou et al. (1992) eine umfangreiche Studie, die Effekte einer lebenslangen (25 Mo., 7 Tg./Wo., 21,5 Std./Tg.), gepulsten (8 Hz) hochfrequenten (2450 MHz) EMF-Exposition an männlichen SD-Ratten (Sprague-

Dawley) untersuchte. Die spezifische Absorptionsrate (SAR) von 0.4 W/kg wurde einmalig zu Studienbeginn an 200 g schweren Tieren ermittelt, die sich jedoch bei konstanter Leistung der „Waveguide-Befeldung“ mit zunehmendem Körpergewicht der Tiere erheblich verringern sollte. Die histopathologischen Untersuchungen erbrachten keine statistisch gesicherten unterschiedlichen Tumorinzidenzen zwischen den befeldeten und scheinexponierten Tieren, jedoch ist die Summe der malignen Neoplasien in der lebenslang befeldeten Gruppe der Labornager signifikant erhöht. Die Aussagekraft einer solchen Summierung von (unterschiedlichen) neoplastischen Veränderungen in verschiedenen Organsystemen bzw. von nicht vergleichbarem histopathologischen (zellulären) Ursprung allein nach der Dignität der Neoplasien ist sehr limitiert. Da auch die Mortalität der exponierten Ratten gegenüber den Kontrolltieren unverändert ist, scheint die biologische Relevanz dieser (künstlichen) Aufstellung daher mehr als fraglich. Ein Vergleich der maligne Tumore-tragenden exponierten Tiere und anderen, ebenfalls unter SPF-Bedingungen gehaltenen Sprague-Dawley-Ratten (historische Kontrolltiere) erbrachte keine statistisch auffälligen Inzidenzunterschiede, so dass auch Chou und Kollegen keine EMF induzierten neoplastischen Effekte in ihrer Untersuchung konstatierten. Vijayalaxmi und Ko-Autoren (2003) untersuchten nach zweijähriger Mobilfunkbefeldung (1.6 GHz) an F-344 Ratten die Tumorgenese bzw. Genotoxizität im Mikronukleustest. Fischer-Ratten wurden vom 19. Tag der Trächtigkeit (in utero) bis zum Absetzen täglich für 2 Stunden (7 Tg./Wo.) mit einem Fernfeld-typischen Iridium-Signal (Ganzkörper

SAR: 0.036 - 0.077 W/kg) befeldet und ab einem Alter von 35 Tagen für 2 Jahre in Fixationsröhren mit einem charakteristischen (Nahfeld) Iridium-Satellittentelefon-Signal (2 Std./Tg.; 5 Tg./Wo.; Gehirn-SAR: 0.16 - 1.6 W/kg) Kopf-exponiert. Während die histopathologischen Untersuchungen (Tumor-Pathologie) noch nicht abgeschlossen sind, haben die Autoren die Mikronukleusuntersuchungen an Knochenmarkserythrozyten der Tiere schon veröffentlicht. Die 2-jährige HF-EM-Befeldung der Tiere erbrachte keine Hinweise auf eine Genotoxizität der Langzeit-Exposition und zeigte ähnliche Inzidenzen von Mikronuklei in Knochenmarkszellen der Käfigkontrolltiere und 1.6 GHz-exponierten – oder scheinbefeldeten Ratten.

### Tierexperimentelle EMF Promotion/ Co-Karzinogenitätsuntersuchungen

Tierexperimentelle Studien zu einer etwaigen Tumor-Promotion bzw. Co-Karzinogenese von HF-EMF untersuchen in einem bekannten Modell, z.B. nach Tumor-Initiation mit einem bekannten Karzinogen (ENU, DMBA, Röntgenstrahlung) oder nach Inokulation von Tumorzellen in ein Empfänger-Tier, die Tumormanifestation bzw. Tumorentwicklung und vergleichen Gruppen von initiierten und befeldeten (möglicherweise promovierten) Versuchstieren mit initiierten aber nicht „promovierten“ Kontrolltieren. Eine (strikte) Trennung zu Untersuchungen der Tumorprogression erscheint artifiziell und fällt insbesondere bei Inokulationsversuchen mit bekannten Tumorzelllinien schwer. Mason und Kollegen (2001) untersuchten die Wirkung von sehr kurzer RF-EMF-Exposition auf DMBA (Dimethylbenzanthraceen) -induzierte Tumore an SENCAR Mäusen. Eine einmalige (1.0 W/cm<sup>2</sup>, 10 Sek.) bzw. mehrmalige (333 mW/cm<sup>2</sup>, 10 Sek., 2/Wo, 12 Wochen) 94 GHz-Befeldung (CW), die keine Mobilfunk-Charakteristika aufweist, zeigte keine Auswirkungen auf die Hauttumor-entwicklung in diesem Modell. Ebenfalls eine kurze Befeldungsdauer (insgesamt 20 Std.) wählten Chagnaud et al. (1999) in ihrer Untersuchung an Sprague-Dawley Ratten. 20, 40 oder 75 Tage nach subkutaner Benzo(a)pyren-Applikation wurden die Tiere für 2 Wochen mit einem GSM-Signal (900 MHz, 217 Hz Pulsung, 2 Std./Tg., 5 Tg./Wo.) befeldet. Die palpatorische Knotenmanifestation und -entwick-

lung in der Haut von kurzzeitig befeldeten Ratten unterschied sich nicht von der in scheinexponierten Tieren und ist in dieser Aufstellung von Langzeituntersuchungen zur EMF Karzinogenese nicht weiter zu besprechen.

### Maus

Die chronische Wirkung von ungeladener 2450 MHz Befeldung auf die Tumorzinzidenz bei BALB/c Mäusen untersuchten Szmigielski und Kollegen (1982). Die Männchen wurden durch Benzo(a)pyren (BAP) Pinselung der Haut (jeden zweiten Tag für 5 Monate) initiiert und über 5 Monate EMF-exponiert (2 Std./Tg., 6 Tg./Wo.). Die makroskopische Untersuchung der Haut nach 8 bzw. 10-monatiger Studiendauer ergab einen EMF-dosisabhängigen Anstieg der Knotenanzahl sowie ein beschleunigtes Auftreten der Hautknoten. Die gleiche Arbeitsgruppe publizierte auch Untersuchungen über den möglichen Zusammenhang einer simultanen und vorausgegangenen EMF-Exposition mit BAP-induzierten Hauttumoren an BALB/c Mäusen (Szudzinski et al. 1982). BAP-Lösung wurde über 6 Monate auf die Haut appliziert, während die Männchen gleichzeitig (Gruppe 1, 2) oder schon 1, 2 oder 3 Monate vor der Hautpinselung (Gruppe 3-5) EMF (CW, 2450 MHz, SAR 2, 4, 6 W/kg, 6 Tg./Wo., 2 Std./Tg.) exponiert wurden. Die Haut wurde alle 2 Wochen klinisch befundet und auftretende Veränderungen anhand ihrer makroskopischen Erscheinung/Befunde gewichtet (0-6 Grade). Im Vergleich zu einer Scheinbefeldungsgruppe stellten die Autoren in allen Behandlungsgruppen ein früheres (makroskopisches) Auftreten der Hautveränderungen fest. Da keiner dieser beiden Versuche als

Blindstudie angelegt war, die Befunde nur makroskopisch erhoben und graduiert wurden und thermische (SAR: 2-8 W/kg) bzw. Stress-bezogene Effekte nicht ausgeschlossen werden können, sind die Ergebnisse dieser frühen RF-Untersuchungen sehr vorsichtig zu interpretieren. Wu und Kollegen (1994) untersuchten die Wirkung einer chronischen 2450 MHz-Befeldung auf die Entwicklung von Kolon-Tumoren an BALB/c Mäusen. Es wurden insgesamt 115 Mäuse verwendet, aufgeteilt in eine DMH- (Di-Methyl-Hydrazine) Behandlungs- und eine Kontrollgruppe, sowie zwei DMH-Gruppen, die zusätzlich entweder EM-befeldet oder mit TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate) behandelt wurden. Nach Tumor-Induktion mit DMH wurden die röhrenfixierten Tiere für 5 Monate in einem EMF (3 Std./Tg., 6 Tg./Wo., 2450 MHz, CW, SAR: 10-12 W/kg) exponiert. Das Kolon und makroskopisch sichtbare Knoten wurden lichtmikroskopisch untersucht. Die Studien-Endpunkte (Kolon-Tumor-Inzidenz, -größe und -multiplizität) zeigten keine EMF-bedingten Effekte.

Heikkinen und Kollegen (2001) untersuchten die Auswirkung einer chronischen Mobilfunk-Befeldung auf die durch Röntgenstrahlung initiierte Tumorgenese bei weiblichen CBA/S Mäusen. Die Tiere wurden drei- bzw. viermal im Wochenabstand jeweils mit 1.33 Gray (bzw. 0.4 Gy und 0.93 Gy) Röntgenbestrahlung (4 Gy Ganzkörperdosis) und anschließend für insgesamt 78 Wochen EMF (1.5 Std./Tg., 5 Tg./Wo.) exponiert. Je 50 röhrenfixierte, d.h. mit der Längsachse senkrecht zum elektrischen Feld ausgerichtete Tiere, wurden entweder scheinbefeldet oder mit einem NMT (Nordic

Mobile Telephone) Signal (CW, 902.5 MHz, SAR 1.5 W/kg) oder einem GSM-Signal (902.4, 217 Hz Pulsung, SAR 0.35 W/kg) exponiert. Zusätzlich wurde in dieser Untersuchung eine sog. Käfigkontrollgruppe verwendet, d.h. diese Tiere wurden weder Röntgen- oder EMF-exponiert, noch wurden sie täglich „gehandelt“ (gestört, gestresst). Der Futter- und Wasserverbrauch, die Körpergewichtsentwicklung und die Überlebensrate der Tiere zeigte ausschließlich Gruppenunterschiede zwischen den „fixierten“, (schein)befeldeten Tieren und der Käfigkontrollgruppe, d.h. der Vergleich zwischen den drei Röntgen- und EMF-(schein)befeldeten Mäusegruppen ergab keine statistisch auffälligen Differenzen. Klinische und hämatologische Untersuchungen, sowie die Organgewichtsbestimmung (Thymus, Leber, Milz und Nieren) und eine umfangreiche histologische Auswertung (Blindstudie, zusätzliche externe Gutachter) ergänzten die Untersuchung. Die statistische Auswertung der Inzidenzen neoplastischer Veränderungen zeigte Unterschiede zwischen der Käfigkontrolle und den Röntgenbestrahlten bzw. fixierten EMF-exponierten Tieren, ein zusätzlicher EMF-Effekt zwischen der scheinbefeldeten und den befeldeten (PW oder CW) Tieren war jedoch nicht feststellbar.

Nach Initiation der Kanzerogenese durch Röntgenstrahlung wurden zwei charakteristische Mobilfunksignale, ungepulste NMT- und gepulste GSM-Befeldung, an „fixierten“ Mäusen eingesetzt. Die umfangreiche Untersuchung war in 4 Teilerhebungen (Subsets) aufgeteilt und insbesondere, da teilweise in den Subsets drei oder vier Röntgen-Teilbehandlungen eingesetzt wur-

den, fehlt die Angabe, ob Unterschiede zwischen den Teilgruppen festzustellen waren. Auch fehlen einige Angaben zur Methodik der Organpräparation und ein Hinweis auf die verwendete Tumornomenklatur. Historische Daten zu z.B. Lebenszeit oder spontanem Tumorspektrum sind für CBA/S Mäuse schwer aufzufinden, so dass insgesamt die Qualität der Untersuchung schwierig einzuordnen ist und nur der direkte Studien-Vergleich mit den Käfigkontrollen bzw. scheinbefeldeten Tieren verbleibt.

Ein tumor-promovierender EMF-Effekt konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden; die durchgeführte Untersuchung weist aber einige kleinere Mängel auf, um für eine Risikoabschätzung uneingeschränkt eingesetzt werden zu können.

Die Auswirkungen einer Befeldung mit einem gepulsten japanischen Standard-Mobilfunk-Signal (PDC, TDMA, 1.5 GHz, 50 Hz Pulsung, Ganzkörper-SAR: 0.084 W/kg, 90 Min./Tg., 5 Tg./Wo.) auf DMBA (7, 12-Dimethylbenz(a)anthracen)-induzierte Hauttumoren der Maus untersuchten Imaida und Koautoren (2001). In der 10. Lebenswoche wurde allen ICR-Weibchen einmalig DMBA in einer Konzentration von 100 µg DMBA in 100 µl Azeton auf die zuvor geschorene Haut appliziert („gepinselt“) und die röhrenfixierten Mäuse eine Woche nach der DMBA-Initiation für 19 Wochen EMF-(schein)-befeldet. Außerdem umfasste das Studiendesign eine DMBA-Käfigkontrollgruppe und eine Positiv-Kontrollgruppe (DMBA-TPA), die zusätzlich wöchentlich mit dem Promotor 12-O-tetradecanoylphorbol-13 acetate (TPA) behandelt wurden. Als Untersuchungsendpunkte waren eine Hormonbestim-

mung (Melatonin, Kortikosteron, ACTH), die Hautdicke an der Behandlungsstelle, die Anzahl der Tumore, die Hauttumor-Befundung sowie eine Organgewichtsbestimmung und histopathologische Untersuchung der Leber, Milz, Nieren und Nebennieren angegeben.

Die Hormonbestimmung im Serum bzw. Plasma bei 4-6 Tieren pro Gruppe zeigte keine Gruppenunterschiede. Der Vergleich der Hautdicke bei jeweils 10 Tieren der (schein)-befeldeten und Käfigkontrollmäuse erbrachte keine Hinweise auf eine Proliferation an der Behandlungsstelle. In 96.6% der Positiv-Kontrolltiere (DMBA-TPA) entwickelten sich während der 20-wöchigen Studiedauer Hauttumore, die eine Multiplizität von 18.8 + 13.4 Knoten aufwiesen, während sich in der unbehandelten DMBA-Käfigkontrollgruppe ein Papillom und in den (schein)-befeldeten DMBA/EMF-Gruppen kein Tumor entwickelte, so dass die Autoren keinen promovierenden EMF-Effekt auf DMBA-induzierte Hauttumoren feststellen konnten. Zusätzlich wurde die Lymphominzidenz bzw. die Lymphominfiltration in Leber und Nieren der Tiere untersucht. Hierbei waren ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen.

Um die Ergebnisse der Hormonbestimmung (Stresshormone und Melatonin) beurteilen zu können, ist die Angabe des zeitlichen Abstands zwischen letzter (Schein-)/Befeldung (19 Wochen) und Sektion (20. Woche) essentiell; leider ist dieser Zeitraum nicht vermerkt. Die Organgewichte und die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung der ausgewählten Organe sind nicht angegeben. Die Angabe einer Lymphominzidenz der Tiere durch die alleinige Untersuchung

von Leber und Nieren erscheint unzureichend. Der Vergleich der Hautdicke und die statistische Analyse auf eine promovierende EMF-Wirkung bei einem bzw. keinem Tumor in der Käfigkontrolle bzw. den EMF-(schein-)/befeldeten Tieren nimmt dieser Untersuchung das Gewicht, um sie für die Beurteilung einer tumorpromovierenden EMF-Wirkung verwenden zu können.

### Ratte

Die Arbeitsgruppe von Imaida untersuchte auch den möglichen promovierenden Effekt von einem gepulsten HF-EMF auf chemisch induzierte Lebertumore (Imaida et al. 1998 a, b). 2 Wochen nach der Initiation mit Diethylnitrosamin (DEN, 200 mg/kg KGW, ip.) wurden die röhrenfixierten männlichen Fischer-Ratten mit japanischen Standard-Mobilfunk-Signalen (PDC, TDMA, 929.2 MHz oder 1.44 GHz, 50 Hz Pulsung, Ganzkörper-SAR: 0.58 - 0.80 W/kg [929.2 MHz] oder 0.45 - 0.68 W/kg [1.44 GHz], 90 Min./Tg., 5 Tg./Wo.) für 6 Wochen exponiert. Eine Woche später (3. Woche nach DEN-Applikation) wurde bei allen Tieren eine 2/3 partielle Hepatektomie durchgeführt. Die lokalen SAR Werte in der Leber der Tiere betragen maximal 1.9 - 2.0 W/kg.

Die Anzahl und Größe von Glutathion-S-Transferase (GST) positiven Bereichen (Foci) der Leber, die als praeneoplastische Veränderungen angesehen werden, wurden bei allen Tieren 8 Wochen nach DEN-Initiation (6 Wochen EMF-Exposition) verglichen. In beiden Untersuchungen konnten die Autoren keine Unterschiede zwischen den schein- und exponierten Ratten (Lebern) feststellen, so dass sie einen promovierenden Einfluss von HF-EMF auf die (chemisch-induzierte) Leberkar-

zinogenese ausgeschlossen haben. Den etwaigen Einfluss eines Amplituden-modulierten Mobilfunksignals (NADC) auf die spontane oder transplazentar durch Ethylnitrososamin (ENU) induzierte Hirntumorinzidenz untersuchten Adey und Kollegen (1999) an vier Gruppen von Fischer 344 Ratten. Die Muttertiere wurden dafür am 18. Tag der Trächtigkeit einmalig mit 4 mg/kg KGW ENU i.v. behandelt und die Nachkommen (oder Nachkommen einer unbehandelten Kontrollgruppe) ab dem 19. Tag (in utero) bis zum Absetzen (Tag 21) gegenüber hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, die Fernfeldkriterien aufwies, (schein)exponiert. Ab dem 35. Lebensstag wurden die Jungtiere für 22 Monate an 4 Tagen pro Woche mit einem charakteristischem Nahfeld-Signal (836.55 MHz, TDMA Signal) befeldet/scheinbefeldet. Hierzu wurden die Ratten für zwei Stunden in einem Expositionskarussell mit zentraler Antenne gehalten und alternierend in je 8 Zyklen à 7.5 Minuten (Feld an/aus), d.h. für insgesamt eine Stunde, exponiert. Die durchschnittliche Nahfeld-Ganzkörper-SAR wurden von den Autoren mit 1.8 W/kg (Weibchen, 236 g KGW) bzw. 2.3 W/kg (Männchen, 462 g KGW) kalkuliert. Nach 22 Monaten wurden die überlebenden Tiere getötet, seziiert und makroskopisch befundet. Leider wurden nur die H&E Schnitte des ZNS aller Tiere befundet. Bei einer vergleichbaren Mortalität der Versuchstiere gab es zu keinem Zeitpunkt der Studie, weder in der ENU-Versuchstiergruppe, noch bei den unbehandelten Kontrollen, einen Hinweis auf einen (Hirntumor) initiiierenden oder promovierenden Effekt der EMF-Exposition, bzw. die befeldeten Ratten zeigten unter

## Literatur Fertilität / Teratogenität 1

Autor (Jahr)	Feld	Endpunkt	Effekt?
Akdag (1999)	9450	Spermienparameter	-
Lebovitz (1987)	1300	Spermienzahl (thermisch)	leichte Senkung
Berman (1980)	2450	Spermienproduktion	- selbst im therm. Bereich
Nakamura (2000)	2450	ovariale und placentale Durchblutung Hormonspiegel in Trächtigkeit	Senkung Reprod. ?

## Literatur Fertilität / Teratogenität 2

Autor (Jahr)	Feld	Endpunkt	Effekt?
Jensh (1983)	2450	Verhaltensbeeinflussung der Nachkommen	-
Jensh (1982)	915	Mißbildungen, Fetengewicht	-
Berman (1978) (1982) (1984)	2450	Feten und Jungtiere	Gewicht ges. Ossif. gesenkt thermisch
Thalau (2002)	Übersichtsarbeit zu Embryonalentwicklung		wenig harte Daten athermische Effekte nicht wahrscheinlich

## Literatur Teratogenität – Zusammenfassung

### Inkonsistente Datenlage:

- aber weniger widersprüchliche Ergebnisse als bei Kanzerogenität
- Fehlen von „Richtlinienstudien“

### Methodische Probleme:

- thermische Effekte sind in jedem Fall teratogen, daher muss Exposition im athermischen Bereich bleiben!
- Effekte ähnlich thermischen
- Umkehrschluß nicht automatisch!

### Gesundheitsgefahr für Menschen:

- im athermischen Bereich eher unwahrscheinlich

Berücksichtigung aller Untersuchungszeitpunkte (Zeitfenster) der Studie, die (statistisch nicht signifikante) Tendenz zu einer geringeren ZNS-Tumor Inzidenz.

In einer Folgestudie untersuchten Adey und Kollegen (2000) die Auswirkungen einer zweijährigen frequenzmodulierten HF-EM-Befeldung (836.55 MHz + 12.5 KHz) auf die spontane und ENU-initiierte ZNS-Tumorrate an 540 Fischer Ratten. Nach einmaliger ENU-Behandlung (4 mg ENU/kg KGW i.v.) der Muttertiere am 18. Tag der Trächtigkeit, wurden die Würfe vom 19. Tag (in utero) bis zum Absetzen (21. Lebenstag), täglich für 2 Stunden im „Fernfeld“ und erneut vom 31/ 33 Lebenstag der Tiere lebenslang mit einem Nahfeld-typischen Signal befeldet. Hierfür wurden die männlichen und weiblichen F344 Ratten in Expositionskarussells fixiert (10 Tiere/ Karussell, radiär um eine zentrale Antenne) an 4 Tagen der Woche für täglich 2 Stunden gehalten und intermittierend befeldet. Die lokalen SAR-Werte im Gehirn der Tiere kalkulieren die Autoren mit 1.0 W/kg (Weibchen, 236 g KGW) bis 1.2 W/kg (Männchen, 450 g KGW), die somit, nach Auskunft der Autoren, im lokalen (Gehirn) SAR-Bereich des Telefonnutzers (Mensch) liegen. Die Nachkommen der scheinbehandelten bzw. ENU-initiierten Muttertiere wurden entweder (Schein-) EMF befeldet oder als Käfigkontrolltiere verwendet, so dass die ZNS-Tumorinzidenz von 6 Gruppen (à 90 Ratten: 45 m/w) verglichen werden konnte. Nach 24 Monaten wurden die überlebenden Tiere getötet und ebenso wie die zuvor gestorbenen oder moribund getöteten Ratten seziiert und makroskopisch befundet. Es wurden standardisierte Präparate

des ZNS (Serienschnitte) angefertigt und mikroskopisch ausgewertet. Die 2-jährige EM-Befeldung veränderte in keiner der Versuchstiergruppen die Mortalität der Tiere und beeinflusste den Tumortyp, die -inzidenz und die Anzahl der Neoplasien weder in unbehandelten, noch in den Nachkommen ENU-initiiertes Fischer-Ratten. Eine umfangreiche HF-EMF-Studie zur Initiation/Promotion von Hirntumoren und anderen Neoplasien an 900 Nachkommen ENU-behandelter Muttertiere veröffentlichten Zook & Simmens (2001). Sprague-Dawley Weibchen wurden an Tag 15 der Trächtigkeit mit 0, 2.5 oder 10 mg/kg ENU i.v. behandelt (initiiert) und die Würfe in 15 Behandlungsgruppen à 60 Tiere (30 m/w) randomisiert. Die Tiere wurden im Zeitraum vom 2. Lebensmonat bis zu einem maximalen Alter von 24 Monaten im 860 MHz-Feld exponiert (FMCW, PW 11.1 Hz Pulsung, 6 Std./Tg., 5 Tg./Wo.). Die röhrenfixierten Tiere waren radiär um eine zentrale Antenne ausgerichtet; als lokale Gehirn-SAR wurde 1.0 W/kg angegeben. Zusätzlich zu den CW/PW-EMF-Befeldungsgruppen wurden die Nachkommen der drei ENU-Dosisgruppen jeweils auch in Scheinbehandlungs- und Käfigkontrollgruppen aufgeteilt. Die umfangreiche (immun)histologische Auswertung (peer reviewed, d.h. Kontrolle der Diagnosen durch externe Experten) umfasste das Gehirn (18-26 Schnitte pro Tier), Hypophyse, Rückenmark, Trigeminus-Nerv, Lunge, Leber, Milz, Herz, Nieren, Nebennieren, Schilddrüse und alle makroskopisch sichtbaren Veränderungen der Tiere. Neben der Diagnostik (Klassifizierung nach Typ/Dignität) aller Neoplasien wurde bei den Hirntumoren die Anzahl bzw. Multiplicität, das Volumen und die

Lokalisation ausgewertet. Im Vergleich zu historischen Daten (1-2%) ergab die Auswertung der Untersuchung eine unerwartet hohe Inzidenz (7.3%) an Hirntumoren, die die Autoren mit der umfangreichen (normierten) Anzahl von Gewebsschnitten begründeten. Die Inzidenz der Hirntumore war allein deutlich von der ENU-Dosis abhängig, ein initiiender oder promovierender Effekt der beiden Befeldungs- "muster" (PW/CW) wurde in keinem der untersuchten Parameter festgestellt. Zusätzlich hatten die lebenslangen EMF-Expositionen in keiner der Gruppen einen Einfluss auf das (sonstige) Tumorspektrum der Tiere. Diese umfangreiche Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit lebenslanger und hoher wöchentlicher Exposition (6 Std./Tg., 5 Tg./Wo.) scheint für die Risikobewertung einer Hirntumorentwicklung durch chronische EMF-Befeldung, d.h. bei der Beurteilung eines möglichen neoplastischen Prozesses im ZNS (nach ENU-Initiation und EMF-Promotion) gut geeignet. Lediglich das inkomplett untersuchte Organ/Gewebe-Spektrum der Tiere (11 Gewebe und makroskopische Veränderungen) sowie der unklare Umfang der histopathologischen Untersuchung der Nicht-Ziel-Organen ist anzumerken. Eine chronische GSM-Befeldung (900 MHz, 217 Hz Pulsung) nutzten Bartsch und Mitarbeiter (2002) in ihren drei Untersuchungen zur Promotion von Gesäugetumoren an weiblichen Sprague-Dawley Ratten. Insgesamt 120 Tiere wurden im Alter von 51 Tagen einmalig mit 8.75 mg pro Tier bzw. 5 mg/100 g KGW 7, 12-Dimethylbenz(a)anthracen (DMBA) intragastral behandelt und lebenslang (ca. 23 Std./Tg., 7 Tg./Wo.) in ihren Käfigen befeldet. Die

kalkulierten Ganzkörper-SAR-Bereiche geben die Autoren mit 32.5 - 130 mW/kg (150 g KGW), 17.5 - 70 mW/kg (300 g KGW) bzw. 15 - 60 mW/kg (400 g KGW) an. Die Gesäugeteile der Tiere wurden wöchentlich (ab Woche 7) palpirt und Tiere mit Knoten über 1-2 cm Durchmesser seziert. Der gesamte Mammabereich der Ratten wurde histologisch aufgearbeitet und mikroskopisch von einem Untersucher unter Blind-Studienbedingungen pathologisch untersucht. Unter diesen Bedingungen wurden zwar signifikant unterschiedliche Tumor-Latenzzeiten zwischen den drei Experimenten, sowohl bei den benignen als auch malignen Gesäugetumoren festgestellt, jedoch unterschiedlich die Tumorentwicklung der schein- und RF-befeldeten Tiere in keiner der (Teil)-Studien und auch die kumulative Tumorinzidenz war bei beiden (schein) befeldeten Gruppen identisch. Die chronische GSM-Befeldung beeinflusste im Vergleich zu einer Schein-Exposition in keiner dieser (Teil)-Studien die Gesäugetumorinzidenz von DMBA-behandelten Ratten-Weibchen. Allerdings beeinträchtigen die variablen Befeldungsbedingungen (SAR-Bereiche) der wachsenden, freibeweglichen Tiere, die unterschiedliche Latenzzeit und Tumor-Inzidenz der drei Teilstudien die Aussagekraft dieser Studie.

## Tumorzell-Inokulationsmodelle

EMF-Kurzzeitexpositionsergebnisse an Fischer-Ratten publizierten Salford und Kollegen (1993, 1997). Die Tiere wurden nach intracranialer Inokulation einer neoplastischen Gliom-Zelllinie (RG2 / N32) für 2-3 Wochen gegenüber ungepulsten und gepulsten EMF (7Std./Tg., 5 Tg./Wo., 915 MHz, CW oder 4, 8, 16, 50 und 217 Hz PW, SAR 1.7 W/kg) exponiert. Die Autoren fanden keine Hinweise auf einen etwaigen EMF-Einfluss auf die Tumorentwicklung (Tumorgröße) der Tiere und diese Untersuchungen sollen wegen der kurzen Dauer der EMF-Exposition in einer Aufstellung/Sammlung von chronischen Langzeitversuchen nicht weiter berücksichtigt werden. Die Wirkung von ungepulster chronischer HF-Befeldung auf die Tumorentwicklung nach Tumorzellapplikation untersuchten Szmigielski und Kollegen (1982) an männlichen BALB/c Mäusen. In dieser Untersuchung wurden den Männchen intravenös  $2 \times 10^5$  L1-Sarkom-Zellen injiziert und anschließend wurden die Tiere über maximal 3 Monate in einem EMF (CW, 2450 MHz, 2 Std./Tg., 6 Tg./Wo., SAR: 2-8 W/kg) exponiert. Die makroskopische Untersuchung der Lungen nach 1 und 3 Monaten ergab einen EMF-dosisabhängigen Anstieg der sichtbaren Lungenknoten im Vergleich zu scheinexponierten Kontrolltieren. Die Relevanz dieser Untersuchung erscheint insbesondere wegen der nur ungenau zu applizierenden Tumorzellzahl und der unzureichenden makroskopischen Auswertung gering. Thermische Effekte sind bei den angegebenen Absorptionsraten ebenfalls nicht auszuschließen. Santini und Kollegen (1988) untersuchten die Melanomentwicklung an

(schein-)exponierten C57BL/6J Mäusen nach einmaliger subkutaner Applikation von  $3 \times 10^6$  Melanomzellen. Fünfzehn Tiere wurden pro Gruppe eingesetzt. Die lebenslange gleichförmige (CW) oder gepulste EMF-Exposition (2.5 Std./Tag; 6 Tage/Woche) der Tiere (2450 MHz, SAR: 1.2 W/kg) wurde 15 Tage vor Tumorzellinjektion begonnen. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Weibchen zeigte keine Unterschiede: sie betrug in den unbefeldeten Kontrolltieren  $25.9 \pm 6.2$  Tage, bzw.  $24.4 \pm 7.9$  Tage (CW) und  $26.6 \pm 8.5$  Tage (PW) in den befeldeten

Gruppen. Zusätzlich analysierten die Autoren die Tumorfläche der Tiere, die ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede aufzeigte. Die gewählten Endpunkte (Überlebenszeit und Tumorfläche) geben dieser Untersuchung insgesamt ein geringes Gewicht in der Abschätzung der gesundheitlichen Risiken des Menschen durch EMF-Exposition und es scheint fraglich, ob die mittlere Melanomfläche bei einer ähnlichen (geringen) Überlebenszeit aller Tiere (+ 2-3 Tg.) und bei einer relativ kurzen Befeldungsdauer (max. 42 Tg. à 2.5 Std.) überhaupt ein



**Embryotoxizitätsstudie:** Exposition von trächtigen Ratten gegenüber einem gepulsten HF EMF (900 MHz, 217 Hz pulse) mit  $4.6 \text{ W/m}^2$  (menschlicher Grenzwert) in speziell abgeschirmten Tierräumen erbrachte keine teratogenen embryolealen entwicklungsretardierenden Effekte.

sensibler Parameter ist, um EMF-Effekte zu erkennen. Einen möglichen HF-EMF Einfluss auf das Wachstum intracranial applizierter 9L Gliosarkom-Tumor-Zellen an fixierten Fischer-Ratten untersuchten Higashikubo und Kollegen (1999). Es wurden jeweils drei Gruppen mit einer unterschiedlichen Anzahl inokulierter Tumorzellzahlen (2-10, 11-36, 37-100 Zellen) eingesetzt und (schein-)exponiert. In einem Zeitraum von 4 Wochen vor – bis zu maximal 150 Tagen nach der Tumorzellinokulation wurden die Tiere täglich (4 Std./Tg., 5 Tg./Wo.) mit 835.62 MHz (FMCW) oder 847.74 MHz (CDMA) Signalen befeldet. Die lokalen durchschnittlichen SAR-Werte im Gehirn der Tiere betragen  $0.75 + 0.25 \text{ W/kg}$ . Die Tiere wurden bei Auftreten von neurologischen Störungen bzw. bei massiven Gewichtsverlusten seziert, überlebende Ratten wurden nach maximal 150 Tagen untersucht. Die Mortalität der Tiere und das Organgewicht (Gehirn) nach 48-stündiger Formalin-Fixierung wurde zwischen den Behandlungsgruppen verglichen: Die Mortalität der Tiere war eindeutig von der Anzahl der inokulierten Tumorzellen abhängig, während die FMCW- oder CDMA-Exposition keinen zusätzlichen Einfluss auf die Überlebensrate der Ratten hatte. Das Hirngewicht der Tiere veränderte sich bei Tumor-tragenden und „gesunden“ Tieren (inokuliert mit Tumorzellen oder scheinbehandelt) nicht durch die zusätzliche EMF-Exposition. Die Autoren folgern aus ihrer Untersuchung, dass neurologische Symptome erst ab einer bestimmten Tumorgroße (Gehirngewichtszunahme) klinisch feststellbar sind (und damit in dieser Untersuchung die Überlebenszeit der Tiere beeinflusst

haben). Der TD50-Vergleich (Tumorzellzahl um in 50% der Ratten Hirntumoren zu induzieren) von scheinbefeldeten und EMF-exponierten Tieren zeigt insbesondere eine deutliche Abhängigkeit der Tumorentwicklung von der Zahl der inokulierten Tumorzellen, während ein Einfluss der (Schein-)Exposition kaum wahrnehmbar war: die Autoren bestimmten einen TD50-Wert von 2-3 Tumorzellen (Scheinbefeldung 3; FMCW 2; CDMA 2.5 Zellen), so dass die Parameter Überlebenszeit und Hirngewicht nicht sensibel genug erscheinen, um in dieser Untersuchung mit einer Inokulationsrate zwischen 2 - 100 Tumorzellen einen zusätzlichen HF-EMF-Effekt feststellen zu können.

## Ausblick

Aus der Zusammenstellung der experimentellen EMF-Studien können methodische Schlussfolgerungen für die Durchführung künftiger Studien gezogen werden. Diese umfassen vor allem das Mitführen einer schein- und unbehandelten Käfig- oder Regalkontrolle, sowie – soweit in dem Studiendesign möglich –, einer Positivkontrolle und den, bei toxikologischen Routine-Prüfungen an Chemikalien, Pharmaka, etc. bewährten, gleichzeitigen Einsatz mehrerer unterschiedlich stark exponierter (Dosis) Gruppen in einer Untersuchung, um eine mögliche Dosis/Wirkungsbeziehung belegen zu können. Auch scheint eine umfangreichere histologische, IARC/WHO-adaptierte Diagnostik in den Untersuchungen dringend erforderlich, um das gesamte Spektrum der neoplastischen Veränderungen abzudecken und z.B. Verschiebungen in der Dignität der neoplastischen Veränderungen (Chou et al. 1992) besser gewichten zu können. Außerdem sind bei Planung und Durchführung solcher Studien die Vor- und Nachteile des Einsatzes frei beweglicher oder zur Exposition fixierter Tiere zu berücksichtigen. Weltweit werden z. Zt. verstärkt Anstrengungen zur Prüfung möglicher gesundheitlicher Folgen durch HF-EMF Befeldung unternommen. Zahlreiche „neue“ tierexperimentelle Untersuchungen wurden ebenso wie Wiederholungsstudien zur (Re-)Evaluierung vorhandener Untersuchungsergebnisse initiiert. Exemplarisch für diese Untersuchungen soll das innerhalb des fünften Rahmenforschungs-Programms (FP 5) der EU bereits im März 2000 gestartete Forschungsprojekt

PERFORM-A und das im Mai 2001 begonnene Projekt CEMFEC (Combined Effects of Electromagnetic Fields with Environmental Carcinogens) genannt werden. Sie sollen klären, ob hochfrequente EMF in den Tierspezies Ratte und Maus karzinogen beziehungsweise co-karzinogen wirken.

Im Rahmen des europäischen Studienprojektes PERFORM-A werden in je zwei Kanzerogenitätsstudien B6C3F1-Hybridmäuse (am Fraunhofer ITEM, Hannover) sowie Wistar-Ratten (am RCC in Füllinsdorf, Schweiz) zwei Jahre lang an fünf Tagen in der Woche für je zwei Stunden hochfrequenten EMF von 902 MHz bzw. 1747 MHz ausgesetzt.

In einem dritten Teilprojekt (am ARC in Seibersdorf, Österreich) wird der Einfluss einer täglich vierstündigen Exposition gegenüber 902 MHz über sechs Monate auf weibliche Sprague-Dawley-Ratten untersucht, bei denen zuvor Mammatumore durch DMBA (7,12-Dimethylbenz(a)anthracen) induziert wurden. In diesem Tiermodell wird der Einfluss der hochfrequenten EMF auf Tumorzustand, -inzidenz, -latenz und -dignität überprüft.

Im vierten Teilprojekt (am LCG-RBM bei Ivrea, Italien) werden die Ergebnisse der australischen Mäusestudie von Repacholi und Kollegen überprüft, die bereits 1997 in pim1-transgenen Mäusen eine zwei- bis dreifach höhere Lymphomrate nach 18-monatiger täglich einstündiger Exposition gegenüber einem EMF von 902 MHz konstatierte (s.o.). Für Konstruktion, Aufbau und Betrieb der Expositionsanlagen ist die Stiftung IT'IS in Zürich, Schweiz, verantwortlich (Ebert et al. 2001). Die einzelnen Expositionseinheiten dieser Anlagen bestehen aus je zwei

kreisrunden Edelstahlplatten, zwischen denen am äußeren Rand die Tiere in Kunststoffröhren fixiert platziert werden. Durch die radiäre Anordnung der Expositionsrohre erfährt jedes Tier eine möglichst homogene Ganzkörper-Befeldung. Pro Experiment werden drei Dosisgruppen und eine scheinexponierte Kontrollgruppe untersucht.

Alle Tierexperimente werden als Blindstudien unter den Bedingungen der Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt. Außerdem werden die Prüfrichtlinien zur Kanzerogenität von EU, OECD und der amerikanischen Umweltbehörde EPA berücksichtigt.

Die Ergebnisse des Gesamtprojektes PERFORM-A werden voraussichtlich 2005 vorliegen.

Ebenfalls im Rahmen des fünften EU-Forschungsprogramms werden innerhalb des Projektes CEMFEC (Combined Effects of Electromagnetic Fields with Environmental Carcinogens) In-Vitro und In-Vivo Untersuchungen zur möglichen (Co-) Karzinogenese von RF-EMF durchgeführt.

Abweichend vom Modell der Initiator mit einem Karzinogen und einer anschließenden langfristigen Promotionsbehandlung wird im CEMFEC-Projekt eine kombinierte Langzeit-Behandlung mit einem bekannten (Umwelt)-Mutagen und einer EMF-Exposition untersucht, um der gleichzeitigen, lebenslangen Exposition des Menschen mit einer Kombination aus chemischen und physikalischen (Umwelt)-Schadstoffen/-Agenzien Rechnung zu tragen.

Im In-Vitro Teilbereich der Untersuchung (am UGOA, Genua, Italien) werden kultivierte Linien von NIH 3T3 Fibroblasten und L929 Fibrosarkom-Zellen entweder allein oder kombiniert mit einer RF-Befeldung

gegenüber MX (3-chloro-4-(dichlormethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone) oder dem Herbizid Vinclozolin exponiert. Die RF-EMF-Exposition umfasst un gepulste und gepulste RF-Felder (CW, PW), zwei Feldstärken (SAR-Werte) und zwei Zeitspannen. Eine Vielzahl von Endpunkten (Enzymaktivitäten, reaktive Sauerstoff-Metaboliten, Membranpotentialänderungen, Zell-Proliferation, Zell-Zyklus, Proto-Oncogene), die mit einer nicht-genotoxischen (Co-)Karzinogenese assoziiert sind, werden in diesem In-Vitro-CEMFEC-Teilbereich (am UGOA, Genua, Italien und VITO, Mol, Belgien) untersucht.

Der zweijährige tierexperimentelle Teil der Untersuchung (an der Universität von Kuopio, Finnland) umfasst die kombinierte (synchrone), lebenslange Exposition von Gruppen a' 72 Ratten (Wistar-Weibchen) mit RF-EMF (GSM-Signale) und MX (3-chloro-4-(dichlormethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone) über das Trinkwasser. Die Befunde von zwei SAR-Expositions-Gruppen (GSM, 2 Std./Tg., 5 Tg./Wo., SAR: 0.3 W/kg oder 1 W/kg) mit paralleler MX-Applikation werden mit denen der ausschließlichen MX-Behandlung und einer unbehandelten Käfigkontrolle verglichen.

Für Konstruktion, Aufbau und Betrieb der Expositionsanlagen ist „STUK-Radiation and Nuclear Safety Authority“, Helsinki, Finnland zuständig.

Neben den klassischen (histopathologischen) Endpunkten (am Fraunhofer ITEM, Hannover) werden Genotoxizitätsuntersuchungen (am VITO, Mol, Belgien) während (Blut) und am Ende (Gehirn, Leber) der zweijährigen Studie durchgeführt.

Die Ergebnisse des CEMFEC-Projektes werden voraussichtlich 2004 vorliegen.

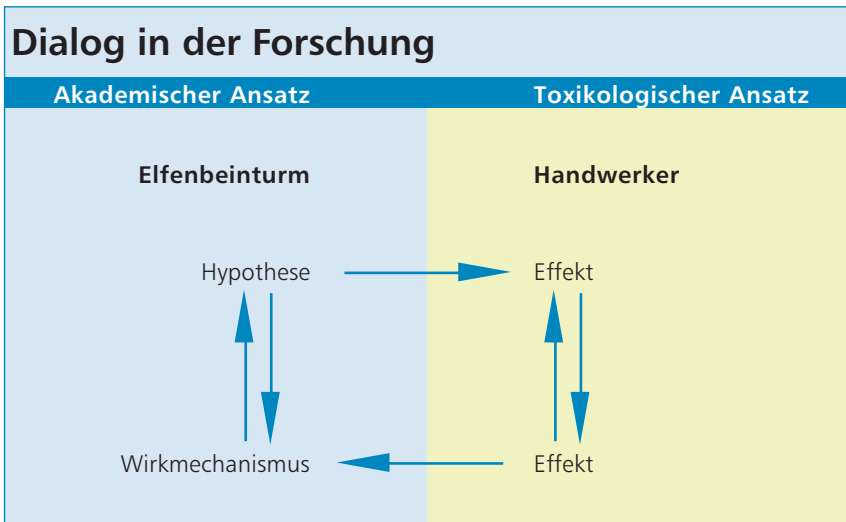
## Resumée der bisher durchgeführten Untersuchungen

Beim Vergleich der unterschiedlichen Herangehensweisen lassen sich zwei wesentliche Gruppen von Studien unterscheiden: Solche, deren Ziele die Überprüfung einer konkreten Hypothese darstellen, und solche, deren Ziel in erster Linie einer „globalen“ Risikoabschätzung dienen. Erstere sind als stark akademisch geprägte Versuche der Grundlagenforschung, oftmals von hohem wissenschaftlichen Wert und werden mit sehr empfindlichen Modellsystemen durchgeführt. Eine Übertragbarkeit auf den Zielorganismus Mensch ist oft nur eingeschränkt möglich und es ist (vor allem bei negativen Ergebnissen bei der Überprüfung einzelner Hypothesen) sehr schwer, Aussagen zum „generellen“ Gesundheitsrisiko des Menschen zu treffen. Die zweite Gruppe von Studien nutzt eine stark toxikologisch geprägte Herangehensweise im Sinne einer angewandten Wissenschaft: In verschiedenen Versuchsanordnungen werden Gruppen von Versuchstieren gegenüber unterschiedlich starken Feldstärken exponiert und möglichst viele potenziell gesundheitsrelevante Endpunkte untersucht. Dieser Ansatz, am besten als „apikal“ beschrieben, ermöglicht durch die Vielzahl der untersuchten Parameter eine recht gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen und damit eine Abschätzung des Gesundheitsrisikos. Jedoch gehen derartige Studien aufgrund ihres „Breitband“-Charakters oft weniger in die Tiefe als die erste Gruppe, weshalb sie für spezifische Gesundheitsrisiken nicht immer empfindlich genug sind.

Eine Förderung des Dialoges zwischen beiden Forschergruppen könnte große Synergien freisetzen: wenn sich einerseits in der Grundlagenforschung erzielte Ergebnisse in angewandten Tests reproduzieren lassen, andererseits aber bei angewandten Untersuchungen gewonnene Befunde durch mechanistische Ansätze bestätigt werden, so ist eine wesentlich bessere Ausgangssituation für eine Risikoabschätzung gegeben. Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass bisher nur eine geringe Zahl von chronischen HF-EMF-Stu-

dien publiziert sind und dass nur wenige Untersuchungen mit charakteristischen (gepulsten) GSM-Mobilfunktionalen existieren. Experimentelle Langzeituntersuchungen mit der in Deutschland bzw. Europa weit verbreiteten GSM-Signal Technik sind noch immer rar. Zur Zeit sind nur zwei experimentelle Kanzerogenesestudien – mit den beschriebenen Unklarheiten sowie eine Arbeit zur etwaigen Promotion DMBA-induzierter Mamatumoren durch GSM-Befeldung veröffentlicht. „Frühe“ Untersuchungen sind nicht immer befriedigend durchgeführt

Unterschiedliche Untersuchungskonzepte	
Grundlagenforschung	angewandte Forschung
vertiefte Untersuchung einzelner Hypothesen	„Breitbanduntersuchungen“
wenige Parameter	zahlreiche Parameter
empfindlichstes Testsystem	Standardtestsystem
Exposition – Kontrolle	mehrere Expositionsgruppen – Kontrolle
Effekt oder kein Effekt	Dosis-Wirkungsbeziehung
limitierte Übertragbarkeit auf Menschen	gute Übertragbarkeit auf Menschen



bzw. veröffentlicht worden, so dass sie sicherlich nur eingeschränkt für die Abschätzung eines gesundheitlichen Risikos des Menschen durch chronische HF-EMF herangezogen werden können. Insbesondere die unvollständige, nicht standardisierte histopathologische Auswertung der Kanzerogenesestudien und die teilweise unklare Expositionstechnik (EMF-Signal) minimieren das Gewicht dieser Untersuchungen. Auf der Basis dieser Daten ist eine fundierte wissenschaftliche Abschätzung etwaiger Gesundheitsrisiken durch HF-EMF nicht möglich, Hinweise für solche gesundheitlichen Bedenken sind jedoch bisher nicht aufgetaucht.

## Literaturverzeichnis

- Adey, W.R., Byus, C.V., Cain, C.D., Higgins, R.J., Jones, R.A., Kean, C.J., Kuster, N., MacMurray, A., Stagg, R.B., Zimmerman, G., Phillips, J.L., Haggren, W. (1999): Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fischer 344 rats chronically exposed to 836 MHz modulated microwaves. *Radiat. Res.* 152, 293-302
- Adey, W.R., Byus, C.V., Cain, C.D., Higgins, R.J., Jones, R.A., Kean, C.J., Kuster, N., MacMurray, A., Stagg, R.B., Zimmerman, G. (2000): Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fischer 344 rats exposed to frequency-modulated microwave fields. *Cancer Res.* 60, 1857-1863
- Bartsch, H., Bartsch, C., Seebald, E., Deerberg, F., Dietz, K., Vollrath, L., Mecke, D. (2002): Chronic exposure to a GSM-like signal (mobile phone) does not stimulate the development of DMBA-induced mammary tumors in rats: results of three consecutive studies. *Radiat. Res.* 157, 183-190
- Baum, J.S., Ekstrom, M.E., Skidmore, W.D., Wyant, D.E., Atkinson, J.L. (1976): Biological measurements in rodents exposed continuously throughout their adult life to pulsed electromagnetic radiation. *Health Phys.* 30, 161-166
- Bisht, K.S., Moros, E.G., Straube, W.L., Baty, J.D., Roti Roti, J.L. (2002): The effect of 835.62 MHz FDMA or 847.74 MHz CDMA modulated radiofrequency radiation on the induction of micronuclei in C3H 10T1/2 cells. *Radiat. Res.* 157, 506-515
- Bohr, H., Bohr, J. (2000): Microwave enhanced kinetics observed in ord studies of a protein. *Bioelectromagnetics* 21, 68-72
- Bohr, H., Brunak, S., Bohr, J. (1997): Molecular wriing resonances in chain molecules. *Bioelectromagnetics* 18, 187-189
- Brusik, D., Albertini, R., McRee, D., Peterson, D., Williams, G., Hanawalt, P., Preston, J. (1998): Genotoxicity of radiofrequency radiation. *Environ. Molecular. Mutagen.* 32, 1-16
- Chagnaud, J.L., Moreau, J.M., Veyret, B. (1999): No effect of short-term exposure to GSM-modulated low-power microwaves on benzo(a)pyrene-induced tumours in rat. *Int. J. Radiat. Res.* 75, 1251-1256
- Chou, C.K., Guy, A.W., Kunz, L.L., Johnson, R.B., Crowley, J.J., Krupp, J.H. (1992): Long-term, low-level microwave irradiation of rats. *Bioelectromagnetics* 13, 469-496
- Dasdag, S., Akdag, M.Z., Aksen, F., Yilmaz, F., Bashan, M., Dasdag, M.M., Celik, M.S. (2003): Whole body exoposure of rats to microwave emitted from a cell phone does not affect the testes. *Bioelectromagnetics* 24, 182-188
- Ebert, S., Fröhlich, J., Oesch, W., Frauenknecht, U., Kuster, N. (2001): Optimized In Vivo Exposure Setups for Risk Assessment Studies at the Mobile Communication Frequencies 902 MHz and 1747 MHz. *The Bioelectromagnetics Society*, June 2001, St. Paul, Minnesota, USA.
- Frei, M.R., Berger, R.E., Dusch, S.J., Guel, V., Jauchem, J.R., Merritt, J.H., Stedham, M.A. (1998a): Chronic exposure of cancer-prone mice to low-level 2450 MHz radiofrequency radiation. *Bioelectromagnetics* 19, 20-31
- Frei, M.R., Jauchem, J.R., Dusch, S.J., Merritt, J.H., Berger, R.E., Stedham, M.A. (1998b): Chronic, low-level (1.0 W/kg) exposure of mice prone to mammary cancer to 2450 MHz microwaves. *Radiat. Res.* 150, 568-576
- Gauger, J.R., Johnson, T.R., Stangel, J.E., Patterson, R.C., Williams, D.A., Harder, J.B., McCormick, D.L. (1999): Design, construction, and validation of a large capacity rodent magnetic field exposure laboratory. *Bioelectromagnetics* 20, 13-23
- Heikkinen, P., Kosma, V., Hongisto, T., Huuskonen, H., Hyysalo, P., Komulainen, H., Kumlin, T., Lahtinen, T., Lang, S., Puranen, L., Juutilainen, J. (2001): Effects of mobile phone radiation on x-ray-induced tumorigenesis in mice. *Radiat. Res.* 156, 775-785
- Higashikubo, R., Culbreth, V., Spitz, D.R., LaRegina, M.C., Pickard, W.F., Straube, W.L., Moros, E.G., Roti Roti, J.L. (1999): Radiofrequency electromagnetic fields have no effect on the in vivo proliferation of the 9L Brain Tumor. *Radiat. Res.* 152, 665-671
- IEGMP (2000): Mobile phones and health. Report of an independent expert group on mobile phones (update october 2001). UK minister of publik health. National radiological protection board. [www.iegmp.org.uk](http://www.iegmp.org.uk)
- Imaida, K., Kuzutani, K., Wang, J., Fujiwara, O., Ogiso, T., Kato, K., Shirai, T. (2001): Lack of promotion of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-initiated mouse skin carcinogenesis by 1.5 GHz electromagnetic near fields. *Carcinogenesis* 22, 1837-1841
- Imaida, K., Taki, M., Yamaguchi, T., Ito, T., Watanabe, S., Wake, K., Aimoto, A., Kamimura, Y., Ito, N., Shirai, T. (1998a): Lack of promoting effects of the electromagnetic near-field used for cellular phones (929.2 MHz) on the rat liver carcinogenesis in a medium-term liver bioassay. *Carcinogenesis* 19, 311-314
- Imaida, K., Taki, M., Watanabe, S., Yamaguchi, Kamimura, Y., Ito, T., Yamaguchi, T., Ito, N., Shirai, T. (1998b): The 1.5 GHz electromagnetic near-field used for cellular phones does not promote rat liver carcinogenesis in a medium-term liver bioassay. *Jpn. J. Cancer Res.* 89, 995-1002
- Jauchem, J.R., Ryan, K.L., Frei, M.R., Dusch, S.J., Lehnert, H.M., Kovatch, R.M. (2001): Repeated exposure of C3H/HeJ mice to ultra-wideband electromagnetic pulses: lack of effects on mammary tumors. *Radiat. Res.* 155, 369-377
- Lai, H., Singh, N.P. (1995): Acute low-intensity microwave exposure increases DNA single-strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 16, 207-210
- Lai, H., Singh, N.P. (1996): Single- and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to radiofrequency electromagnetic radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 69, 513-521
- Maes, A., Collier, M., Slaets, D., Verschave, L. (1996): 954 MHz microwaves enhance the mutagenic properties of mitomycin C. *Environ. Mol. Mutagen.* 28, 26-30
- Maes, A., Collier, M., Van Gorp, U., Vandoninck, S., Verschaeve, L. (1997): Cytogenetic effects of 935.2 MHz (GSM) microwaves alone and in combination with mitomycin C. *Mutation Res.* 393, 151-156
- Maes, A., Collier, M., Verschaeve, L. (2001): Cytogenetic effects of 900 MHz (GSM) microwaves on human lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 22, 91-96
- Maes, A., Verschaeve, L., Arroyo, A., De Wagter, C., Verduyssen, L. (1993): In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 14, 495-501
- Malyapa, R.S., Ahern, E.W., Bi, C., Straube, W.L., LaRegina, M., Pickard W.F., Roti Roti, J.L. (1998): DNA damage in rat brain cells after in vivo exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation and various methods of euthanasia. *Radiat. Res.* 149, 637-645
- Malyapa, R.S., Ahern, E.W., Straube, W.L., Moros, E.G., Pickard W.F., Roti Roti, J.L. (1997a): Measurement of DNA damage after exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation. *Radiat. Res.* 148, 608-617
- Malyapa, R.S., Ahern, E.W., Straube, W.L., Moros, E.G., Pickard W.F., Roti Roti, J.L. (1997b): Measurement of DNA damage after exposure to electromagnetic radiation in the cellular phone communication frequency band (835.62 and 847.74 MHz). *Radiat. Res.* 148, 618-627
- Mason, P.A., Walters, T.J., Digiovanni, J., Beason, C.W., Jauchem, J.R., Dick Jr., E.D., Mahajan, K., Dusch, S.J., Shields, B.A., Merritt, J.H., Murphy, M.R., Ryan, K.L. (2001): Lack of effect of 94 GHz radio frequency radiation exposure in an animal model of skin carcinogenesis. *Carcinogenesis* 22, 1701-1708
- McRee, D.I., MacNichols, G., Livingston, G.K. (1981): Incidence of sister chromatid exchange in bone marrow cells of the mouse following microwave exposure. *Radiat. Res.* 85, 340-348
- Prausnitz, S., Süsskind, C. (1962): Effects of chronic microwave irradiation on mice. *IRE Trans. Biomed. Electron.* 9, 104-108
- Preskorn, S.H., Edwards, W.D., Justesen, D.R. (1978): Retarded tumor growth and greater longevity in mice after fetal irradiation by 2450-MHz microwaves. *J. Surg. Oncol.* 10, 483-492
- Repacholi, M.H. (2001): Health risks from the use of mobile phones. *Toxicol. Lett.* 120, 323-331
- Repacholi, M.H., Basten, A., Gebiski, V., Noonan, D., Finnie, J., Harris, A.W. (1997): Lymphomas in Eμ-Pim 1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Radiat. Res.* 147, 631-640
- Roberts Jr., N.J., Michaelson, S.M. (1983): Microwaves and neoplasia in mice: analysis of a reported risk. *Health Phys.* 44, 430-433

- Salford, L.G., Brun, A., Persson, B.R.R. (1997): Brain tumor development in rats exposed to electromagnetic fields used in wireless cellular communication. *Wireless Networks* 3, 463-469
- Salford, L.G., Brun, A., Persson, B.R.R., Eberhardt, J. (1993): Experimental studies of brain tumor development during exposure to continuous and pulsed 915 MHz radiofrequency radiation. *Bioelectrochem. Bioenerg.* 30, 313-318
- Santini, R., Hosni, M., Deschaux, P., Pacheco, H. (1988): B16 melanoma development in black mice exposed to low-level microwave radiation. *Bioelectromagnetics* 9, 105-107
- Sarkar, S., Ali, S., Behari, J. (1994): Effect of low power microwave on the mouse genome: A direct DNA analysis. *Mutat. Res.* 320, 141-147
- Skidmore, W.D., Baum, S.J. (1974): Biological effects in rodents exposed to 108 pulses of electromagnetic radiation. *Health Phys.* 26, 391-398
- Spalding, J.F., Freymann, R.W., Holland, L.M. (1971): Effects of 800-MHz electromagnetic radiation on body weight, activity, hematopoiesis and life span in mice. *Health Phys.* 20, 421-424
- Swicord, M., Morrissey, J., Zakharia, D., Ballen, M., Balzano, Q. (1999): Dosimetry in mice exposed to 1.6 GHz microwaves in a carousel irradiator. *Bioelectromagnetics* 20, 42-47
- Szmigielski, S., Szudzinski, A., Pietraszek, A., Bielec, M., Janiak, M., Wrembel, J.K. (1982): Accelerated development of spontaneous and benzopyrene-induced skin cancer in mice exposed to 2450-MHz microwave radiation. *Bioelectromagnetics* 3, 179-191
- Szudzinski, A., Pietraszek, A., Janiak, M., Wrembel, J., Kalczak, M., Szmigielski, S. (1982): Acceleration of the development of benzopyrene-induced skin cancer in mice by microwave radiation. *Arch. Dermatol. Res.* 274, 303-312
- Takahashi, S., Inaguma, S., Cho, Y.M., Imaida, K., Wang, J., Fujiwara, O., Shirai, T. (2002): Lack of mutation induction with exposure to 1.5 GHz electromagnetic near fields used for cellular phones in brains of big blue mice. *Cancer Res.* 62, 1956-1960
- Tice, R.R., Hook, G.G., Donner, M., McRee, D.I., Guy, A.W. (2002): Genotoxicity of radiofrequency signals. I. Investigation on DNA damage and micronuclei induction in cultured human blood cells. *Bioelectromagnetics* 23, 113-126
- Toler, J.C., Shelton, W.W., Frei, M.R., Merritt, J.H., Stedham, M.A. (1997): Long-term, low-level exposure of mice prone to mammary tumors to 435 MHz radiofrequency radiation. *Radiat. Res.* 148, 227-234
- Utteridge T.D., Gebiski, V., Finnie, J.W., Veron-Roberts, B., Kuchel, T.R. (2002): Long-term exposure of  $\text{E}\mu\text{-Pim1}$  transgenic mice to 898.4 MHz microwaves does not increase lymphoma incidence. *Radiat. Res.* 158, 357-364
- Valberg, P.A. (1995): Designing EMF experiments: what is required to characterize „exposure“? *Bioelectromagnetics* 16, 396-401
- Verschaeve, L., Maes, A. (1998): Genetic, carcinogenic and teratogenic effects of radiofrequency fields. *Mutat. Res.* 410, 141-165
- Vijayalaxmi, Frei, M.R., Dusch, S.J., Guel, V., Meltz, M.L., Jauchem, J.R. (1997): Frequency of micronuclei in the peripheral blood and bone marrow of cancer-prone mice chronically exposed to 2450 MHz radiofrequency radiation. *Radiat. Res.* 147, 495-500
- Vijayalaxmi, Frei, M.R., Dusch, S.J., Guel, V., Meltz, M.L., Jauchem, J.R. (1998): Correction of an error in calculation in the article „Frequency of micronuclei in the peripheral blood and bone marrow of cancer-prone mice chronically exposed to 2450 MHz radiofrequency radiation.“ (*Radiat. Res.* 147, 495-500, 1997) *Radiat. Res.* 149, 308
- Vijayalaxmi, Sasser, L.B., Morris, J.E., Wilson, B.W., Anderson, L.E. (2003): Genotoxic potential of 1.6 GHz wireless communication signal: In vivo two-year bioassay. *Radiat. Res.* 159, 558-564
- Wu, R.Y., Chiang, H., Shao, B.J., Li, N.G., Fu, Y.D. (1994): Effects of 2.45 GHz microwave radiation and phorbol ester 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate on Dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice. *Bioelectromagnetics* 15, 531-538
- Zook, B.C., Simmens, S.J. (2001): The effect of 860 MHz radiofrequency radiation on the induction or promotion of brain tumors and other neoplasms in rats. *Radiat. Res.* 155, 572-583

## Erläuterungen und Abkürzungen

Absorption	Leistungsaufnahme (und Umwandlung in Wärme)
AC	Alternating current (Wechselstrom)
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AM	Amplitudenmodulation
Amplitude	Maximaler Wert einer Feldstärke
CDMA	Code Division Multiple Access
CW	continuous wave
DC	Direct current (Gleichstrom)
DCS	Digital Personal Communications System
DECT	Digital Enhanced Cordless Telecommunication
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ELF	Extremely low frequency (Extrem niedrige Frequenz, unter 3 kHz)
EMF	Elektromagnetisches Feld
ENU	Ethylnitrosoharnstoff
ev	Elektronenvolt
FDMA	Frequency Division Multiple Access
Fertilität	Fortpflanzungsfähigkeit
FM	Frequenzmodulation
Frequenz	Schwingungszahl von Wellen pro Sekunde, gemessen in Herz
GSM	Global System for Mobile Communication
Gy	Gray
H&E	Haematoxylin and Eosin
HF	High frequency (Hochfrequenz)
Hz	Herz
IARC	International Agency For Research On Cancer
ICNIRP	International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection
i.v.	Intravenös
Kanzerogenität	Auslösung von Krebs
KGW	Körpergewicht
Mbps	Megabytes per second
MHz	Megahertz
NADC	North American Digital Cellular
NTP	National Toxicology Program
NF	Nieder-Frequenz
PW	Pulsed wave
PDC	Personal Digital Cellular (Japanischer Standard, 800 bzw. 1500 MHz)
RF	Radio Frequenz
SAR	Spezifische Absorptions-Rate
TDMA	Time Division Multiple Access
Teratogenität	Induktion angeborener Fehlbildungen
TETRA	Trans European Trunked Radio
UMTS	Universal Mobile Telephony System
W	Watt

Dr. Thomas Tillmann and Dr. Jochen Buschmann,  
The Fraunhofer-Institute for Toxicology and Aerosol Research in Hannover

# *In vivo* studies on the biological effects of high frequency electromagnetic fields: a survey and future prospects

People consider electromagnetic fields to be dangerous because they are not perceptible through our senses, they are generated to a large extent from impressive technical equipment and they transport energy.

In order to counter this emotionally charged situation, a great number of investigations have already been carried out on the subject. A critical review of these studies reveals that this goal, for various reasons, was not always reached. Therefore, the subject of this lecture will be firstly a brief survey of the important studies that have been done on long-term effects on animals. As an example for these types of studies, I will present my own investigations on how pulsating high frequency electromagnetic fields effect the prenatal development of rats. On the basis of this study various procedures and experimental approaches will be discussed, and the prospects for the future of an experimental strategy will be presented which seems to show the most promise.

## 1. Review of the Literature

The research being discussed here deals exclusively with long-term effects, since these are especially relevant with regard to human health. Long-term effects were defined as those with repeated irradiation and/or an observation time of four weeks or longer. This

selection is based on an approach which has been derived from toxicological testing, e.g. of chemicals.

A few studies will be briefly referred to as follows: Adey et al. (1999) apparently discovered that NADC signals had a "tumour protective effect" on spontaneous and chemically induced tumours of the central nervous system (CNS) in rats. However, these effects in a follow-up study resulted in no effects being demonstrated with the given field irradiation, and the experiment could not be replicated. (Adey et al., 2000). Unfortunately, only tumours of the CNS were investigated. The investigations of Chagnaud et al. (1999) resulted in no effects being demonstrated during a two-week irradiation of rats with GSM-signals on chemically induced tumours. Nevertheless, the exposure time was too short and the cohort size too small for the investigation to result in conclusive findings. In a methodically well performed study by Chou et al. (1992) it was demonstrated that there was a significant increase in the occurrence of malignant tumours in rats caused by irradiation at 2450 MHz. The authors qualified their results because the number of benign tumours remained the same and the increase in occurrence in the group that was exposed was well within the historical control data. Frei et al. (1998) found no effects on the development of tumours in mice with an irradiation of 2450 MHz in

two different field strengths.

In a much quoted study done by Repacholi et al. (1997) the authors found a significant increase in a specific type of tumour viz., lymphoma in transgenic mice after being irradiated at 900MHz. The results still have to be replicated and the method used in the study can be questioned, therefore the study was done again in Australia. The findings of Utteridge et al. were published in August 2002 and they could not confirm Repacholi's results.

Salford et al. (1993) found no effects on the development of induced brain tumours in mice which were irradiated at 915 MHz. Unfortunately, the investigations were only done on one type of tumour.

Toler et al. (1997) in a methodically well written study found no effect on the development of tumours in mice which were irradiated at 435 MHz.

From the literature published it is evident that the data produced in animal studies concerning long-term effects, especially teratogenicity (the induction of birth defects) and fertility (being able to reproduce) and carcinogenicity (the triggering of cancer) is often contradictory. Nevertheless, it appears that despite all of the contradictory data concerning the final end-points for teratogenicity and fertility the effects that do occur are obviously thermally induced and the occurrence of athermal effects are not as likely. Relating to the endpoint for carcino-

genicity, the total picture shows an even greater inconsistency, which is partly the result of methodical problems. To be able to deduct scientifically sound conclusions on the possible adverse health effects on humans based on animal experiments does not seem possible at the moment, even when the majority of the studies do not come close to revealing any health risks.

## 2. My own investigations

In order to better understand studies done with animal experiments; two of my own studies on the influence of pulsed high frequency EMF will be described in detail.

In the first study it was investigated whether or not pregnant rats exposed to typical GSM fields in the range of the human exposure limits ( $5.5 \text{ W/m}^2$ ) would affect the pre-natal development of their offspring. None of the investigated parameters demonstrated any indication of such effects occurring.

In a follow up study, experiments were done under improved irradiation conditions using a wave guide of considerably higher field strengths; the results showed no thermal effects ( $60 \text{ W/m}^2$ ). The results indicated no clear effects, however, especially the loss of embryos within the irradiated group was clearly higher (even if it is of no statistical significance). However, in this study many of the parameters investigated for the control group went beyond the historical control data which was determined by our lab and concerning the irradiated group the parameters were even stronger influenced. This difference could have been caused by differences in how the rats were kept in

the wave guide used. Therefore, the effects are most likely to be placed in a grey area.

When both studies are considered together the conclusion is that the human limit values had no effect on any of the analysed end points in the animal experiments.

If one accepts the effects, produced under our conditions using the highest field strength, which did not give rise to any thermal effects, as borderline effects, then the "no observed effect level" is somewhere between the two tested values.

This practical example illustrates the problem involved in interpreting studies but methodical conclusions for future studies can be drawn from these studies. This especially entails carrying out a cage or a shelf control as well as the simultaneous use of several irradiated groups in one study. Further to this, when planning and carrying out such studies the experimental advantages and disadvantages of using free moving or immobile animals during irradiation must be taken into account.

## 3. Future Prospects

When comparing the different methods of approach, they can be divided into two essential categories: those whose goal it is to present an analysis of a concrete hypothesis and those whose goal it is in the first place to serve as a global risk assessment. The first type is strongly marked by pure academic research; often with high scientific values and carried out using very sensitive model systems. An extrapolation to the target organism viz. humans, is often only possible in a limited capacity and it is (especially concerning negative results when analysing individual hypotheses) very difficult

to make statements concerning general adverse health risks for humans. The second type of study uses a toxicologically marked approach in the sense of applied science. In various experimental approaches, groups of experimental animals are exposed to different field strengths and as many as possible potential health relevant end points are examined. This approach is best described as "apical"; it is well suited for an extrapolation of the results to humans owing to the numerous parameters that are investigated; this allows for a estimation to be made concerning health risks. However, these types of experiments more often fail than the first type due to their broadband character because they are not always sensitive enough for specific health risks. Encouraging communication between the two types of research groups could result in a great degree of synergy. When on the one hand, pure research would allow that target results could be replicated in applied tests and on the other hand, the results from applied investigations could be confirmed with mechanistic approaches and this could lead to a considerably better starting point when assessing health risks. With regard to the special field that has been discussed here, e.g. investigations on the possible EMF effects on health, the *Forschungs-gemeinschaft Funk* is predestined in future to play the role of the mediator and moderator between both types of research groups. This could effectively help to close existing scientific gaps and to more quickly achieve the objective that the discussion concerning experimental data becomes less emotionally charged in future.

## Impressum

Edition Wissenschaft der FGF e. V.

**Herausgeber:** Forschungsgemeinschaft Funk e. V., Rathausgasse 11a,  
D-53111 Bonn, Telefon: 0228 / 72 62 2-0, Telefax: 0228 / 72 62 21 1  
E-Mail: [info@fgf.de](mailto:info@fgf.de), <http://www.fgf.de>

**Redaktion:** Gerd Friedrich (verantw.), Gudrun Westendörpf

**Layout:** setz it. Richert GmbH, Sankt Augustin

Die vorliegende Studie wurde im Auftrag der Forschungsgemeinschaft Funk e. V. durchgeführt. Die Berichte geben die Meinungen der Autoren wieder und stellen daher nicht unbedingt auch die Meinung der FGF dar.

