

Thomas Tillmann und  
Jochen Buschmann

# Literaturstudie und

## zu möglichen Langzeitwirkungen durch hochfrequente



fekte, d.h. solche nach mindestens 90-tägiger Exposition, ausgewiesen.

Folgende Fragen erscheinen dabei besonders wichtig:

- Welche Hinweise auf eine Langzeitwirkung am Tier existieren?
- Bewertung der Studien aus Sicht der Versuchskonzeption und biologisch/medizinischer Endpunkte
- Bewertung der Studien hinsichtlich einer Relevanz für die Gesundheit und / oder einer Risikobewertung

### Einleitung

Das gesamte elektromagnetische Spektrum kann anhand der „transportierten“ Energien in ionisierende oder nicht-ionisierende Strahlung eingeteilt werden kann. Es umfasst ganz unterschiedliche Phänomene, wie z.B. Funk, Licht im ionisierenden Bereich die Röntgenstrahlung und die natürlich-vorkommende kosmische Höhenstrahlung. Im Radiofrequenzbereich (RF) werden eindeutig nicht-ionisierende Energien, d.h. Energien ( $< 12$  eV) transportiert, die rechnerisch zu gering sind, um chemische Bindungen aufzubrechen, die die Erbsubstanz verändern können. Diese dabei emittierten elektromagnetischen RF-Signale sind vielerlei Ursprungs: Rundfunk, Fernsehen, Radar, Richtfunk, und Mobilfunk sind einige der möglichen Quellen, aber auch in der Industrie (Trocknungs- und Schweißanlagen) und Medizin (Diathermiegeräte) werden hochfrequente elektromagnetische Felder (HF-

### Vorbemerkung

Zur Diskussion stehen Untersuchungen zur möglichen Langzeitwirkungen durch hochfrequente Felder, dabei interessiert der methodische Ansatz für die jeweilige Bewertung der Studie.

Die publizierte Literatur zum Thema wird erfasst und gesichtet. Primär sollen Studien zu GSM-Signalen, ggf. auch CDMA-Signalen, registriert werden. Wenn in diesem Zusammenhang keine Untersuchungen vorliegen, so können Daten aus Studien mit vergleichbaren anderen hochfrequenten Feldern von Bedeutung sein. Es werden nur tierexperimentelle Langzeitf-

# Schlußfolgerungen

## elektromagnetische Felder insbesondere des Mobilfunks (GSM)

EMF) genutzt. Außerdem bauen sich natürlich auch überall dort EMF auf, wo elektrische Spannungen besteht und elektrische Ströme fließen.

Aktuell wird über mögliche gesundheitliche Schäden der elektromagnetischen Exposition diskutiert; vor allem HF-EMF infolge der weitverbreiteten Mobilfunknetze (800 MHz - 2 GHz) stehen als potentielle Ursachen unter Verdacht. Die seit langem existierenden Radio-, Fernseh- oder Funk-Signale bleiben im Gegensatz dazu meist völlig unbeachtet. Auch im privaten Bereich (Haushalt, Arbeitsplatz) sind elektromagnetische Feldwirkungen allgegenwärtig und bei einer Vielzahl von elektrischen Geräten untersucht, z.B. Bildschirme (Video, Computer) oder Mikrowellenöfen. Allerdings gelten heutzutage für alle elektrischen /elektronischen Geräte definierte Sicherheitsrichtlinien bezüglich der Abschirmung. Dabei wird - die sachgemäße Benutzung der Anlage vorausgesetzt - nach bisherigen Erkenntnissen und wissenschaftlichen Erfahrungen die gesundheitliche Beeinträchtigung des Menschen oder eine Schädigung der Umwelt ausgeschlossen.

Bisher fehlt es an wissenschaftlichen Langzeit-Studien im HF-EMF-Bereich, und publizierte Untersuchungen werden teilweise wegen fehlerhafter Durchführung nicht akzeptiert.

Zunächst soll in einer umfassenden Analyse der Forschungsbedarf auf dem Gebiet der gesundheitlichen Risikoabschätzung

einer Langzeitwirkung von hochfrequenten elektromagnetischen Feldern, insbesondere denen des Mobilfunks (primär GSM-Signale), mit Literaturdaten identifiziert und bewertet werden.

Folgende Aspekte erscheinen hier von Bedeutung:

- Welche Hinweise einer Langzeitwirkung der EMF-Exposition existieren aus Tierversuchen?
- Wie sind die Studien aus Sicht der Versuchskonzeption und der biologisch-medizinischen Endpunkte zu bewerten?
- Welche Relevanz haben die Untersuchungsergebnisse für die Gesundheit des Menschen und/oder für eine Risikobewertung bezüglich einer chronischen EMF-Exposition?

### Kriterien für die Beurteilung der Literatur

Berücksichtigt wurden nur wissenschaftliche Veröffentlichungen aus „peer-reviewed Journals“, die sich mit Studien zu Langzeiteffekten (Exposition > 90 Tage) von hochfrequenten elektromagnetischen Feldern beschäftigen. Technische Fragen der Exposition/Dosimetrie bleiben dabei im wesentlichen unberücksichtigt; auf die entsprechenden Literaturstellen wird verwiesen (Valberg 1995, Gauger et al. 1999).

Zur Kennzeichnung der Exposition von Versuchsobjekten wird üblicherweise die spezifische Absorptionsrate (SAR), gemittelt als Ganzkörperabsorptionsrate, verwendet. Diese Kenngröße beschreibt die

im Gewebe pro Volumeneinheit absorbierte Energie; sie ist frequenzabhängig und ungleichmäßig über den Körper des Versuchsobjektes verteilt. In bestimmten Körperregionen können (abhängig von Wassergehalt, Leitfähigkeit und Geometrie) überdurchschnittlich hohe Absorptionsraten, sog. „hot spots“, auftreten, die in Literaturübersichten kaum erfasst sind. Die Kenntnis der spezifischen Absorptionsraten ist ein wesentlicher Bestandteil für die fundierte Beurteilung der Expositionsbedingungen bzw. der Wirkmechanismen der Befeldung. Sie muß zur Risikoabschätzung, insbesondere lokal für den exponierten Kopf/Hirn-Bereich, bei allen in Betracht kommenden Frequenzen, für die vorliegende Modulationsart und unterschiedliche Gerätekonfigurationen überprüft werden.

Für die Wechselwirkungen von EMF mit biologischen Strukturen ist nicht der über den gesamten Körper gemittelte (durchschnittliche) SAR-Wert von Bedeutung, sondern die lokale SAR-Verteilung im Körper. Deswegen dürfen die durchschnittlichen SAR-Werte, die Untersuchungen an Labortieren zugrunde liegen, nicht zur Risikoabschätzung der EMF-Exposition beim Menschen bei definierten Frequenzen durch Extrapolation auf die unterschiedliche Masse herangezogen werden.

Die spezifische Absorptionsrate wird neben der Frequenz, den Körperabmessungen und den elektrischen Gewebedaten auch von der Körperhaltung und der Kör-

perorientierung im Feld bestimmt. Darüberhinaus haben Dosimetrieuntersuchungen an Mäusen gezeigt, dass die resultierenden Ganzkörperexpositionsangaben stark variieren können und dass infolgedessen in verschiedenen Geweben sehr unterschiedliche Temperaturen entstehen können (Swicord et al. 1999).

Insbesondere bei dieser thermischen EMF-Wirkung und auch bei der sog. athermischen Exposition, d.h. bei SAR-Werten, die durch Gegensteuerungsmechanismen des Körpers (z.B. gesteigerte Wärmeableitung durch erhöhte Durchblutung) noch nicht zu einer Erwärmung der Gewebe führen, ist bei der Extrapolation von Tierversuchsergebnissen zusätzlich auch auf physiologische Unterschiede in der Thermoregulation der verschiedenen Spezies (Tier bzw. Mensch) hinzuweisen.

Beim „Durchschnittsmenschen“ kommt es bei einer gemittelten Ganzkörper-SAR von (1-4) W/kg innerhalb von 30 Minuten zu einer Temperaturerhöhung um 1° C, so dass der von der ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) festgelegte und vom Gesetzgeber übernommene Grenzwert von 80 mW/kg (= 1/50 von 4 W/kg) ein ausreichendes Sicherheitspolster für lokale Absorptions-Spitzen hat, selbst wenn sog. „nicht-durchschnittliche“ Menschen (d.h. Kranke, Alte, Schwangere, Kinder, etc.) exponiert werden. Ein wichtiges Merkmal der Mobilfunknetze ist außerdem die adaptive Regelung der Sendeleistung in Mobilfunksystemen, d.h. es wird immer nur mit der minimal notwendigen Leistung emittiert. Bei der Abwägung möglicher gesundheitlicher Risiken durch die Mobilfunk-Signale ist es allerdings notwendig, mit der maximal erlaubten Sendeleistung zu exponieren, obwohl diese im täglichen Betrieb nur selten erreicht wird.

Daher und weil die thermischen Wirkungen von EMF bekannt sind, wurden bei dieser Literaturübersicht die nicht-thermischen biologischen Effekte bzw. Hinweise aus Tierversuchen mit der chronischen GSM-Exposition bezüglich gesund-

heitlicher Risiken des Menschen durch athermische EMF in den Vordergrund gestellt. Es wurde dabei – wenn möglich – auf Untersuchungen zu Effekten durch GSM-Mobilfunksysteme zurückgegriffen. Wenn zu den einzelnen Komplexen keine Ergebnisse vorlagen, wurde auch auf andere Studien zurückgegriffen.

### **Untersuchungen zur möglichen Kanzerogenese durch HF-EMF-Exposition**

Der Mehrstufen-Prozess der Kanzerogenese mit den Phasen Initiation, Promotion und Progression führt nach einer Latenzzeit von Jahren bis Jahrzehnten von der initialen Transformation der Normalzelle zu einem klinisch manifesten Tumor. Zu Beginn dieser Entwicklung wird die irreversibel geschädigte Zelle noch vom Normalgewebe kontrolliert, doch bereits in der Promotionsphase erfolgt der Proliferationsstimulus zur klonalen Vermehrung transformierter Zellen, und es entstehen zunächst sogenannte gutartige Geschwülste. Als Progressionsphase wird die weiter fortschreitende Umwandlung der gutartigen (benignen) Tumore in bösartige (maligne) Geschwülste bezeichnet, die sich u.a. durch fortschreitende Autonomie und erhöhtes Metastasierungspotential charakterisieren lassen.

Insbesondere die von Lai und Singh (1995, 1996, 1997) bei In Vitro-Versuchen unter EMF-Exposition nachgewiesenen chromosomalen Veränderungen (Einzel-/Doppelstrangbrüche der DNS) bzw. auch einige epidemiologische EMF-Untersuchungen (Review u.a. bei Savitz 1993) an Menschen (Exposition im Haushalt oder am Arbeitsplatz) werden bei der Vermutung, dass EMF karzinogene, co-karzinogene oder promovierende Wirkungen besitzen sollen, immer wieder angeführt.

Allerdings sind die Ergebnisse epidemiologischer Studien z.T. uneinheitlich und die Relevanz der bisherigen experimentellen Untersuchungen ist insbesondere für den GSM-Signale gering. Auch die Analysen von Lai und Singh (1995, 1996) zu

chromosomalen Einzel-/Doppelstrangbrüchen in Hirnzellen von Ratten, die für zwei Stunden bei 2450 MHz mit einer Ganzkörper-SAR von 1.2 W/kg exponiert wurden, sind offenbar für HF-EMF Untersuchungen im Funkbereich ungeeignet, da hier mit dem 15-fachen des erlaubten Grenzwertes befehdet wurde und u.U. lokale thermische Effekte für die DNS-Strangbrüche verantwortlich sein können.

In Vitro-Studien von Malyapa und Mitarbeitern (1997a) konnten die DNS-Strangbrüche bei 2450 MHz (SAR: 0,7-1.9 W/kg) nicht reproduzieren, und Untersuchungen im Frequenzbereich von 835.62 MHz (FMCW-Signal) bzw. 847.74 MHz (CDMA-Signal) mit 0.6 W/kg SAR führten zu keinen detektierbaren Erbgutveränderungen (Malyapa et al. 1997b).

Cytogenetische Effekte an menschlichen Leukozyten durch GSM-Signale (935.2 MHz, 0.4 W/kg SAR) allein und in Kombination mit Mitomycin C untersuchten Maes et al. (1997) im Chromosomenaberrationstests, im Schwesterchromatidaustausch (SCE)-Test und mit dem „Alkaline Comet Assay“. Direkte zytogenetische Veränderungen durch die Befeldung wurden mit diesen Methoden nicht festgestellt, allerdings wurde in Kombination mit Mitomycin A bei wenigen Fällen eine geringe Steigerung der SCE-Rate gefunden.

Expositionsuntersuchungen (1 Stunde) mit 1.6-GHz-Signalen (continuous wave oder 11 Hz gepulst) der Iridium-Satelliten-Telefone führten im Maushirn zu einer vermehrten Ausbildung von c-fos messenger DNS. Diese auf die Neuronen begrenzte Veränderung, die auch bei Stress bzw. neuronalen Stimuli nachgewiesen wurden, fanden sich nur bei 30-facher Überschreitung der gemittelten maximalen Ganzkörperexpositions-dosis bzw. teilweise 6-fach höheren Werten bei den Expositionsspitzen. Deshalb vermuten die Autoren einen durch die Immobilisation der Tiere und durch lokale Erwärmung bedingten Effekt, der bei einer Risikoabschätzung der HF-Expositionen durch Mobil-

funk-Netze bzw. Satelliten-Telefone nicht relevant wäre (Morrissey et al. 1999).

Entsprechend dem 3-Stufenmodell der Tumorentwicklung lassen sich die Studien zur EMF-Kanzerogenese an Labortieren anhand des untersuchten Studienziels (Initiation/Promotion/Progression) wie folgt einteilen:

### **Experimentelle Untersuchungen zur möglichen kanzerogenen Initiation durch HF-EMF-Exposition**

1981 untersuchten McRee et al. den Schwesterchromatidaustausch an Knochenmarkszellen nach EMF-Exposition (2450 MHz, SAR: 21 W/kg) und fanden bei weiblichen CD1-Mäusen nach 28 Tagen und täglich 8-stündiger Exposition keine Hinweise auf mutagene Effekte der Befeldung.

Sarkar und Kollegen (1994) demonstrieren DNS-Veränderungen (Punktmutationen, Basensequenzveränderungen) in 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). Im Gegensatz dazu wurden bei C3H/HeJ-Mäusen nach 18 Monaten (20 Stunden/Tag, 7 Tage/Woche, 2450 MHz, SAR: 1.0 W/kg) im Mikronukleustest an Knochenmark- und an peripheren Erythrozyten keine Veränderungen nachgewiesen (Vijayalaxmi et al. 1997).

Chou et al. (1992) untersuchten die Effekte einer lebenslangen, gepulsten EMF-Exposition (2450 MHz) an SD-Ratten und ermittelten durchschnittliche spezifische Absorptionsraten von 0.4 W/kg (200 g Körpergewicht) zu Studienbeginn. Obwohl keine erhöhten Tumorraten beobachtet wurden, war die Inzidenz an malignen Neoplasien in der lebenslang befeldeten Gruppe der Labornager statistisch signifikant erhöht. Allerdings bleibt für die Autoren die biologische Relevanz dieses Befundes fraglich, insbesondere da sich die Anzahl der Benignom- und auch Tumortragenden Tiere insgesamt, wie die Inzi-

denz der Neoplasien in den einzelnen Geweben/Organen, nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied. Außerdem verglichen die Autoren die Inzidenz der malignen Tumoren der Expositionsgruppe mit Angaben aus der Literatur, d.h. mit der Malignom-Inzidenz bei unbehandelten Sprague-Dawley-Ratten (historische Kontrolltiere), die ebenfalls unter SPF-Bedingungen gehalten wurden, und konnten keine statistisch auffälligen Inzidenzunterschiede zur EMF-Expositionsgruppe feststellen, so dass für Chou und Kollegen die zusammengefassten pathologischen Ergebnisse ihrer Untersuchung, keine EMF induzierten Effekte vermuten lassen.

Frei et al. (1998) fanden in ihrer 18-monatigen Untersuchung an 100 C3H/HeJ-Mäusen (2450 MHz, 18 Monate, 7 Tage pro Woche, 20 Stunden täglich, SAR: 0.3 W/kg) keine Hinweise auf eine Beeinflussung von Latenzzeit, Mammatumorraten, allgemeiner Tumorstadiumsrate oder Überlebenszeit der Tiere.

Ähnliche Befunde beschrieben Toler und Kollegen (1997) an 200 weiblichen C3H/HeJ-Mäusen, die für 21 Monate (22 Std./Tag, 7 Tage/Woche) im gepulsten EMF (435 MHz, SAR: 0.32 W/kg) gehalten und mit 200 scheinexponierten Tieren verglichen wurden. Die Überlebensraten der Mäuse zeigten keine Unterschiede und bezüglich der Endpunkte (Mammatumoren, Tumortalenzzeit, -inzidenz und -wachstumsrate) wurden keine Gruppenunterschiede festgestellt. Die Tumorraten aller Nicht-Zielorgane/Gewebe zeigte ebenfalls keine Unterschiede bezüglich Inzidenzen und Dignität durch die Befeldung.

### **Experimentelle Untersuchungen zur möglichen kanzerogenen Promotion/Co-karzinogenese durch HF-EMF-Exposition**

Szmigielski, Szudzinski und Kollegen untersuchten schon sehr frühzeitig die Wirkung der elektromagnetischen Befeldung (2450 MHz) auf die Entstehung von

Tumoren in Labormäusen (Szmigielski et al. 1982, Szudzinski et al. 1982). C3H/HeA-Mäuse mit hoher spontaner Mammatumorraten und Balb/c-Mäuse, die Hauttumoren nach Benzo(a)pyren-Applikation (Hautpinselung) entwickelten, wurden hierzu über Monate täglich 2 Stunden an 6 Tagen pro Woche EMF-exponiert und zeigten eine beschleunigte Tumorentwicklung (früheres Auftreten) und vermehrt Metastasierung bei den Hauttumoren der Balb/c-Mäuse sowie sehr früh Mammatumoren bei den C3H-Mäusen; thermische Effekte (SAR: 2-8 W/kg) können bei beiden frühen Studien nicht ausgeschlossen werden.

Untersuchungen zur promovierenden Wirkung einer 3-wöchigen Exposition (7 Std./Tag, 5 Tage/Woche) in cw- (915 MHz, SAR 1.7 W/kg) und verschiedenen gepulsten (915 MHz, SAR: (0.008 bis 0.4) W/kg) Feldern wurden von Salford et al. (1993) an einem Ratten-Glioma-Versuchsmodell durchgeführt. Hierfür wurde die Tumorentstehung nach Inokulation der neoplastischen RG2-Zelllinie bei männlichen und weiblichen Fischer-Ratten in den befeldeten Gruppen (n=37) mit nicht-exponierten Kontrolltieren (n=37) verglichen. Bei ersten neurologischen Anzeichen wurden die Tiere (EMF-exponiert und jeweils ein entsprechendes Kontrolltier) getötet und histologisch untersucht. Unterschiede bezüglich der Tumorentwicklung (Überlebenszeit, Tumorgöße, Tumorraten) konnten zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht festgestellt werden.

Higashikubo et al. (1999) untersuchten den Einfluß von elektromagnetischer Befeldung bei 835.62 MHz (FMCW-Signal) oder 847.74 MHz (CDMA-Signal) bei durchschnittlichen SAR-Werten von (0.75 + 0.25) W/kg auf ZNS-Tumoren im Gehirn von Fischer-Ratten. Den Tieren wurden 2-100 Zellen einer 9L-Gliosarkom-Kultur intracranial inokuliert. Sie wurden bis zu 150 Tage nach der Tumorzelltransplantation für 4 Stunden täglich und an 5 Tagen in der Woche exponiert. Die Mortalität der Tiere war eindeutig von der Anzahl der inoku-

lierten Tumorzellen abhängig, während die FMCW- oder CDMA-Exposition keinen zusätzlichen Einfluß auf die Überlebensrate der Ratten hatte. Zusätzlich wurde noch das Hirngewicht der Tiere ermittelt, das sich ebenfalls bei Tumor-tragenden und „gesunden“ Tieren (inokuliert mit Tumorzellen oder scheinbehandelt) nicht durch die EMF-Behandlung änderte.

Imaida und Kollegen (1998) untersuchten den möglichen promovierenden Effekt von gepulster HF-Befeldung auf chemisch induzierte Lebertumoren. Männliche Fischer-Ratten wurden unter Nahfeld-Charakteristika des in Japan gebräuchlichen, mit TDMA (Time Division Multiple Access) arbeitenden PDC-Mobilfunknetzes ( 929.2 MHz, 90 Min/Tag, 5 Tage/Woche) mit maximalen SAR-Werten von 7.2 W/kg (Ganzkörper) bzw. lokalen Spitzen von 2.0 W/kg (Lebergewebe) nach Initiation mit DEN (200 mg/kg Körpergewicht, ip.) und partieller Hepatektomie für 6 Wochen exponiert. Die durchschnittliche Ganzkörper-SAR betrug 0.8 W/kg mit zeitlich-begrenzten SAR-Spitzen von 2.4 W/kg. Die Anzahl und Größe von Gluthathion-S-Transferase (GST) positiven Bereichen (Foci) der Leber, die als praeneoplastische Veränderungen angesehen werden, wurden bei allen Tieren nach 8 Wochen verglichen. Es wurden zwischen den exponierten und scheinexponierten Rattenlebern unter diesen Versuchsbedingungen keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Adey und Kollegen (1999) untersuchten den Einfluß der Befeldung durch nordamerikanische Mobiltelefonnetze (836.55 MHz modulierten, TDMA) auf spontane oder transplazental ENU-induzierte Hirntumoren in einer zweijährigen Studie an den Nachkommen von F344-Ratten. Die Tiere wurden ab Tag 19 der Trächtigkeit (in utero) bis zum Absetzen (Tag 21) EMF-exponiert (Fernfeld) und wiederum von Tag 35 für 22 Monate befeldet (Nahfeld). Die spezifischen Absorptionsraten des Nahfeldes wurden von den Autoren mit 1.8 W/kg (Weibchen, durchschnittliches Körper-

gewicht 236 g ) bzw. 2.3 W/kg (Männchen, durchschnittliches Körpergewicht 462 g ) angegeben. Zu keinem Zeitpunkt der Studie wurden in den befeldeten Versuchstiergruppen mehr Hirntumoren als in den vergleichbaren Kontrollen ermittelt, d.h. bei vergleichbarer Mortalität der Versuchstiere gab es weder in der unbehandelten Gruppe noch bei den ENU-initiierten Nachkommen einen Hinweis auf einen (Hirntumor) initiiierenden bzw. promovierenden Effekt der EMF-Exposition.

Repacholi und Co-Autoren publizierten 1997 aufsehenerregende Ergebnisse einer Langzeituntersuchung (18 Monate) an 201 Mäusen, die nach täglicher Exposition in einem GSM- Charakteristika aufweisenden EMF, eine signifikant erhöhte Lymphomrate zeigten (Repacholi et al. 1997). 101 Abkömmlinge von transgenen Ep-Pim1 Weibchen, bei denen spontane Lymphomraten von bis zu 10% in den ersten 10 Lebensmonaten entstehen, sowie (nicht-transgenen) C57BL-Männchen, wurden in dieser 18-Monats-Sstudie täglich 60 Minuten (2 x 30 min) im - mit 217 Hz gepulsten - 900-MHz-Feld, bei einer Feldstärke von (2.6 - 13) W/m<sup>2</sup> ganzkörperexponiert, während 100 Tiere der Kontrollgruppe eine Scheinbehandlung erfahren haben. Die Autoren ermittelten den Bereich der spezifischen Absorptionsrate an Mäusephantomen in 3 unterschiedlichen Gewichtsklassen mit (0.008 - 4.2) W/kg bzw. mit durchschnittlich 0.13 - 1.4 W/kg. 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 wiesen Lymphome auf, so dass die Autoren einen signifikanten Anstieg (p < 0.001) der Lymphomrate (22% vs. 43%) durch die Befeldung ermittelten.

Nicht alle 201 Mäuse dieser Studie wurden histologisch untersucht, so dass es nicht möglich war, die Tumorraten auf die ursprünglichen 100/101 Tiere zu beziehen (die angegebenen Prozentzahlen sind demnach

nicht realistisch). Am Ende der 18-monatigen Untersuchung wurden die klinisch gesunden Mäuse als Überlebende gezählt und ohne weitere Untersuchungen getötet. Diese Vorgehensweise ist zu kritisieren, da hierbei (noch) klinisch gesunde, unauffällige Mäuse mit einem Lymphom übersehen worden sein können. Die Lymphomdiagnose durch „Exterieur“-Begutachtung oder makroskopische Befunderhebung (nicht durchgeführt) bei der Sektion ist nicht zulässig. Auch fehlt die genaue Zahl der Überlebenden, so dass auch die Bezugsgröße, d.h. die Anzahl der Lymphom-Tiere von den histologisch untersuchten Mäusen nicht ermittelt werden kann. Zusätzlich waren 14 der gestorbenen Tiere (7/7) nach Angaben der Autoren zu autolytisch, um histopathologisch untersucht zu werden (auch das kann das Ergebnis verfälschen). Diese Anzahl der autolytischen und damit nicht ausgewerteten Mäuse ist sehr hoch, wenn man eine standardisierte GLP-Untersuchung zugrunde legt. Jede Routine-Karzinogenitätsstudie ist zu wiederholen, wenn mehr als 10 % der Tiere nicht komplett untersucht werden.

Die Bedeutung der Verwendung von transgenen Ep-Pim 1-Mäusen bzw. von Nachkommen transgener und nichttransgener Mäuse (Ep Pim 1 x C57BL/6Ntac) in dieser Untersuchung bleibt unklar: Transgene Mäuse werden heutzutage eher in Kurzzeitprüfungen eingesetzt, um Ergebnisse aus Langzeituntersuchungen zu bekräftigen oder teurere Langzeitprüfungen zu ersetzen. Bei einem Untersuchungszeitraum von 18 Monaten sind die Vorteile des Einsatzes von transgenen Labortieren (hohe Kosten) völlig unklar bzw. die Verwendung von durch Einkreuzung von C57BL-Mäusen entstandenen Hybrid-Tieren sogar von Nachteil, da Vergleichsdaten (sog. Historische Daten wie z.B. durchschnittliche Lebenszeit, spontane Tumorraten, etc.) für diese Tiere zur Gewichtung, Diskussion bzw. Einordnung der Ergebnisse dieser Untersuchung fehlen. Letztlich gibt es auch keine Erklärung der Autoren für die sehr kurzen täglichen EMF-

Exposition (2 x 30 Minuten), so dass eine längere tägliche Ganzkörper-Befeldung an transgenen Ep-Pim1-Mäusen über 10 Monate oder eine 24 Monatsuntersuchung mit den heute häufig verwendeten, anerkannten Mäusestämmen (z.B. B6C3F1, CD1, CBA) nach NTP/IARC-Standard sinnvoll erscheint. Insgesamt ist somit die Versuchskonzeption bzw. insbesondere die Durchführung und Auswertung dieser Studie ungeeignet zur Abschätzung des gesundheitlichen Risikos des Menschen durch chronische EMF-Exposition.

### **Experimentelle Untersuchungen zur möglichen kanzerogenen Progression durch HF-EMF-Exposition**

Untersuchungen zur Tumorprogression werden heutzutage selten durchgeführt. Eine erhöhte Mortalitätsrate, Dignitätsverschiebungen oder erhöhte Raten an metastasierenden Tumoren in chronischen Studien, wären geeignet, die progressiv neoplastische Wirkung (Prozess) nachzuweisen.

EMF-Untersuchungen zur Tumorprogression wurden von Santini und Kollegen (1988) an C57BL-Mäusen durchgeführt, nachdem ihnen Melanom-Zellen subkutan appliziert worden waren. Die gleichförmige (cw) oder gepulste Befeldung (2.5 Std./Tag; 6 Tage/Woche, max. 46 Wochen) der Tiere (2450 MHz, SAR: 1.2 W/kg) erzeugte keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Tumorentwicklung zwischen den beiden Behandlungsgruppen und zur unbefeldeten Kontrollgruppe nach Analyse der Endpunkte Tumorfäche und Überlebenszeit.

### **Untersuchungen zur möglichen Kanzerogenese durch NF-EMF-Exposition**

Da auf dem Gebiet der niederfrequenten EMF-Exposition (EL-EMF) schon zahlreiche experimentelle Untersuchungen an unterschiedlichen Testsystemen bzw. mit verschiedenen Karzinogenen zur tumorpromovierenden Wirkung durchgeführt

wurden, erscheint die Prüfung dieser (statistisch gesicherten) positiven Promotionsstudien mit einer GSM-charakteristischen Befeldung geeignet zur Klärung der Frage nach dem gesundheitlichen Risiko durch eine hochfrequente Befeldung.

Beniashvili et al. (1991) berichten beispielsweise von einer verkürzten Latenzzeit hinsichtlich des Auftretens von Tumoren, einer signifikant ansteigenden Mamma-Tumor-Rate (Adenokarzinome) und vermehrtem Auftreten von malignen Neoplasien bei Ratten nach MNU (Methyl-Nitroso-Harnstoff)-Initiation und einer 2-jährigen, täglich 3-stündigen Befeldung (50 Hertz, 20  $\mu$ T).

Löscher und Mitarbeiter publizierten eine Reihe von Untersuchungen zur Promotion von Mamma-Tumoren durch EL-EMF. Weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurden per Schlundsonde 7,12-Dimethylbenzo(a)anthracen (DMBA) intragastral verabreicht (Initiation). Anschließend wurden die Tiere 24 Stunden täglich über mehrere Wochen befeldet (50 Hz; 50  $\mu$ T bzw. 100  $\mu$ T). Ein statistisch signifikanter Anstieg DMBA-initiiertter Mammatumoren wurde durch Palpation ermittelt (Löscher et al. 1993) und in nachfolgenden Untersuchungen wurden in der EMF-Behandlungsgruppe makroskopisch signifikant häufiger Gesäugeknoten festgestellt, die außerdem größer waren (50 Hz, 100  $\mu$ T) (Baum et al. 1995, Mevissen et al. 1996). Histologische Untersuchungen erbrachten in der Behandlungs- und Kontrollgruppe ähnliche Tumorzinidenzen, jedoch wurden in der befeldeten Gruppe signifikant häufiger maligne Tumore des Gesäuges diagnostiziert (Baum et al. 1995) und unlängst wurden sogar von einer durch die Befeldung signifikant erhöhten Mammatumorrate berichtet (Thun-Battersby et al. 1999).

Der Leber-Focus-Assay ist eine weitere Möglichkeit der sensitiven Untersuchung von promovierend wirkenden Substanzen. Hierbei werden, häufig nach einer partiellen Hepatektomie und Gabe subkarzinogener Dosen von beispielsweise Diethylni-

trosamin (DEN), phänotypisch veränderte, praeneoplastische Herde (Foci) oder Lebertumoren (Anzahl, Volumenanteil, Markerenzyme, etc.), analysiert, die nur bei nachfolgender Behandlung mit Promotoren entstehen. Die promovierende Wirkung einer Vielzahl natürlich vorkommender oder synthetischer Substanzen (Hormone, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Arzneimittel [Phenobarbital]), aber auch Gammastrahlung wurde mit dem Leber-Focus-Assay nachweislich positiv „promovierend“ getestet. Auch die Tatsache, dass niederfrequente Befeldungsuntersuchungen im Leber-Foci-Testverfahren durchgeführt wurden (Rannung et al. 1993), erhöht die Relevanz der Prüfung einer möglichen promovierenden Wirkung von HF-EMF.

Promotionsversuche an der Mäusehaut, dem klassischen Mehr-Stufen-Modell der Karzinogenese zur möglichen Wirkung von niederfrequenten elektromagnetischen Feldern nach Tumorinduktion mit DMBA wurden ebenfalls mehrfach mit unterschiedlichem Ergebnis durchgeführt. Nur Rannung et al. (1994) fanden statistisch auffällige Unterschiede, d.h. signifikant unterschiedliche Tumorraten zwischen den kontinuierlich exponierten und intermittierend befeldeten SENCAR-Mausgruppen und ermittelten einen dosisabhängigen (Flußdichte, Befeldungsstunden) signifikanten Zahlenanstieg der Neoplasien pro tumortragender Maus; die Tumorzinzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe war nicht verändert, so dass dieses Modell für die HF-EMF-Exposition weniger geeignet zu sein scheint.

Da epidemiologische Untersuchungen schon frühzeitig neoplastische Veränderungen (u.a. Hirntumoren) bei Kindern mit elektromagnetischer Befeldung im Haushalt in Zusammenhang brachten (Wertheimer und Leeper 1979) und diese Vermutung noch immer nicht widerlegt werden konnte, erscheint die experimentelle Prüfung auch bei hochfrequenter elektromagnetischer Befeldung mit GSM-Signalen sinnvoll. In diesem Zusammenhang

sind Untersuchungen zur NF-EMF-Promotion an Ethylnitrosoharnstoff(ENU)-induzierten neurogenen Neoplasien bei Fischer-Ratten interessant (Mandeville et al. 2000). Mandeville und Kollegen exponierten unter standardisierten NTP/NIEHS-Bedingungen (U.S. National Toxicology Program/National Institute of Environmental Health Sciences, USA) die Nachkommen weiblicher F344-Ratten in utero mit 5 mg/kg ENU (i.v.) oder Kochsalz als Kontrolle (Tag 18 der Trächtigkeit) und befeldeten sie 48 Stunden später mit  $< 0.02 \mu\text{T}$  (Scheinbehandlungsgruppe) oder 2, 20, 200 und 2000  $\mu\text{T}$  für täglich 20 Stunden bis zum Absetzen der Nachkommen. Am Ende dieser 65-wöchigen Studie wurde keine signifikante Beeinflussung der neurogenen Tumorraten oder der Überlebenszeit der Nachkommen durch die Befeldung festgestellt (vergleiche auch Adey et al. 1999).

### Untersuchungen zur möglichen Beeinflussung funktioneller Parameter durch HF-EMF-Exposition

Zusätzlich zur Untersuchung morphologisch detektierbarer Veränderungen scheint die Untersuchung möglicher Modifikationen funktioneller Parameter sinnvoll und sensibel genug zu sein, um mögliche Veränderungen anzuzeigen.

#### Mögliche Beeinflussung des Verhaltens durch EMF-Exposition

Schon sehr frühzeitig wurden für die Untersuchung eines möglichen gesundheitlichen Risikos durch eine elektromagnetische Befeldung Verhaltensprüfungen ('Open field'-Test, Untersuchungen zur lokomotorischen Aktivität, Lern-Tests) an EMF-exponierten Labortieren durchgeführt. Etwaige auffällige Verhaltensparameter während oder umgehend nach der Exposition sollten Hinweise auf eine Funktionsbeeinträchtigung der neuronalen Leistung durch die Befeldung geben.

Galvin und Kollegen (1986) befeldeten Ratten (2450 MHz, 10 mW/cm<sup>2</sup>, 3 Stun-

den/Tag) am 5.-20. Tag der Trächtigkeit (pränatal) oder pränatal und an Tag 2-20 postpartum, um dann diese Tiere am 30. und 100. bzw. 30.-36. Lebenstag mit einer Vielzahl von Verhaltensstudien (unterschiedliche Stimuli) zu prüfen. Am 30. bzw. 30.-36. Lebenstag zeigten (bis Tag 20) exponierte Ratten ein größeres Körpergewicht und geringere Ausdauer im Schwimmtest im Vergleich zu scheinbefeldeten Kontrolltieren, so dass dies von den Autoren als Auswirkung der elektromagnetischen Befeldung gedeutet wurde.

DeWitt und Kollegen exponierten Ratten für 90 Tage (7 Stunden/Tag, cw, 2450 MHz, 0.5 mW/cm<sup>2</sup>, SAR: 0.14 W/kg) und untersuchten die Tiere alle 30 Tage mit zahlreichen Verhaltenstests (Schmerzempfinden, aktives Vermeidungslernen, operantes Lernen). Da allein die Lernuntersuchung Unterschiede aufzeigte, waren die Autoren der Meinung, dass die Befeldung unter dem Schwellenwert der Verhaltensbeeinflussung liegen müsse.

Mitchell und Kollegen (1988) exponierten (cw, 2450 MHz, 10 mW/cm<sup>2</sup>) Ratten für 7 Stunden und führten unmittelbar nach der hochfrequenten Befeldung umfangreiche Verhaltenstests an den Tieren durch. Die EMF-exponierten Tiere zeigten dabei eine deutlich verringerte Bewegungsaktivität und verringerte Reaktionen auf Stimuli im Vergleich zu scheinbefeldeten Ratten.

Trzeciak et al. (1993) fanden bei befeldeten Ratten zwar keine veränderte Bewegungsaktivität (locomotor activity) oder Verhaltensveränderung mit dem 'Open Field'-Test, die Tiere zeigten jedoch in beiden Befeldungsgruppen nach 20-tägiger Befeldung (2 Stunden/Tag; static, 0.49 T oder 50 Hz EL-EMF, 0.018 T) eine verminderte Erregbarkeit.

Lai und Kollegen (1998) konnten nach akuter NF-Exposition (60 Hz, 1 mT, 1 Stunde) von Ratten im Wasserlabyrinth („Water-maze test“) keine signifikanten Unterschiede im Lernverhalten zur Lokalisation der schwimmenden Plattform erkennen,

obwohl auch hier die exponierten Tiere eine geringere Aktivität und unterschiedliches Schwimmverhalten (räumliche Orientierung) zeigten, so dass die Autoren eine Beeinflussung durch die Befeldung vermuteten.

Der gleiche Versuchsansatz mit 2450-MHz-HF-Exposition (2  $\mu$ s Pulsweite, 500 Pulse/s, 2 mW/cm<sup>2</sup>, 1.2 W/kg SAR, 1 Stunde) zeigte jedoch eine Lernbeeinflussung im „Water-maze test“ der exponierten Tiere gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe (Wang und Lai 2000).

#### *Mögliche Beeinflussung von Ornithindecaboxylase und Kalzium durch EMF-Exposition*

Außerdem wurden bei einigen der In Vitro-EMF-Studien Funktionsveränderungen (Ornithindecaboxylase (ODC), Kalzium) der isolierten Zellen in den Kulturen beobachtet, die neben den konkreten Versuchsergebnissen auch nachweisen sollten, dass überhaupt eine Beeinflussung der Zellen durch die elektromagnetische Befeldung stattfindet (Byus et al. 1987; Blackmann et al. 1985, 1988, Dutta et al. 1989).

Hibshoosh et al. (1991) fanden außerdem Hinweise, dass ein hoher ODC-Spiegel die Zelltransformation beeinflusst und vor kurzem belegten Mullins et al. (1999) die Feldstärkenabhängigkeit dieses ODC-Anstiegs in der Zellkultur, während die Bedeutung der Kalziumspiegelveränderungen (Reizleitung/Immunsystem) z.B. für die angenommene Karzinogenese insgesamt unklar bleiben.

Während Smialowicz et al. (1982) keine Veränderung der Mitogen-stimulierten Immunantwort bei gleichförmiger oder gepulster RF-Exposition (425 MHz) im Vergleich zu nicht-exponierten BALB/C-Mäusen entdeckten, beobachteten Lyle et al. (1983) die Hemmung der Zytotoxizität an T-Lymphozyten nach Exposition in einem amplituden-modulierten RF-Feld (450 MHz, 60 Hz); unmodulierte Felder gleicher Frequenz zeigten diese Hemmung nicht.

Auch die ungepulste hochfrequente Befeldung (20 MHz, SAR: 0.3 W/kg, 6 Std./Tag, 5 Tage/Woche) in Sprague-Dawley-Ratten führte innerhalb von 6 Wochen zu keinen Effekten in den untersuchten hämatologischen bzw. klinisch/chemischen Parametern (Wong et al. 1985).

Im Gegensatz dazu demonstrierten Liburdy and Wyant (1984) die Beeinflussung der Bindungsfähigkeit von humanen Immunglobulinen (IgM, IgA, IgG) und Maus-B-Lymphozyten durch RF-Befeldung (10 MHz, SAR: 0.134 W/kg) auch unter der vom Gesetzgeber festgesetzten SAR-Grenze von 0.4 W/kg; Lyle und Co-Autoren (1991) vermuteten darüberhinaus aus Untersuchungen an kultivierten Maus-Lymphozyten, die eine veränderte Kalzium-Aufnahme durch gepulste niederfrequente Befeldung aufwiesen, dass die elektromagnetische Exposition, kalziumabhängige Immun-Funktionen der Lymphozyten beeinflusst.

Allerdings ist insgesamt die Relevanz dieser In Vitro- ODC/Ca-Ergebnisse nicht hinreichend geklärt und die Annahme, dass solche zellulären Veränderungen u.U. frühzeitige Indikatoren von Erkrankungen (des gesamten Organismus) sind, ist keineswegs unumstritten. Demnach sollten die molekularbiologischer EMF-Effekte gesichert und ggf. Modelle entwickelt werden, um diese auch im Tierexperiment darzustellen. Daher erscheint die Untersuchung von enzymatisch/hormonalen und klinisch-chemischen Parametern auch in neueren tierexperimentellen Untersuchungen sinnvoll.

Auch heute ist die Aussagekraft solcher In Vitro- Ergebnisse zur Abschätzung der Gesundheitsgefährdung des Menschen noch strittig, weshalb immer schon In Vivo- Expositionsuntersuchungen durchgeführt wurden.

Da die Studienergebnisse auch auf dem Gebiet der Verhaltensuntersuchung nach elektromagnetischer Exposition noch erhebliche Defizite und Unklarheiten aufweisen, sollten solche relativ kostengün-

stigen Tests bei Langzeituntersuchungen (u.U. als Satellitengruppe) immer mit durchgeführt werden.

#### **Resumée**

Zur Zeit ist es unmöglich, auch die langfristige Unschädlichkeit von athermischen HF-EMF-Expositionen (und damit GSM) wissenschaftlich zu belegen, allerdings ergeben sich aus den bisher publizierten Untersuchungen auch keine zwingenden Hinweise für ein Gesundheitsrisiko des Menschen.

Neben der geringen Anzahl von experimentellen EMF-Studien sind auch, insbesondere in „älteren“ Untersuchungen, unklare Expositionsparameter (unsichere non- bzw. athermische Befeldungsverhältnisse) als Ursache dieses Problems zu nennen.

Der Abschluss von z. Zt. durchgeführten HF-EMF-Untersuchungen und die Umsetzung weiterer geplanter experimentellen Studien wird aber weitere Sicherheit bezüglich der Bewertung eines möglichenfalls bestehenden Gesundheitsrisikos durch die Befeldung mit hochfrequenten Mobilfunksignalen bringen.

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

#### **Literatur**

- Adey, W.R., Byus, C.V., Cain, C.D., Higgins, R.J., Jones, R.A., Kean, C.J., Kuster, N., A. MacMurray, 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
- Baum, A., Mevissen, M., Kamino, K., Mohr, U., Löscher, W. (1995): „A histopathological study on alterations in DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats with 50 Hz, 100  $\mu$ T magnetic field exposure“. Carcinogenesis 16, 119-125
- Beniashvili, D.S., Bilanishvili, V.G., Menabde, M.Z. (1991): „Low-frequency electromagnetic radiation enhances the induction of rat mammary tumors by nitrosomethyl urea“. Cancer Lett. 9, 75-79
- Blackman, C.F., Benane, S.G., House, D.E., Joines, W.T. (1985): „Effects of ELF (1-120 Hz) and modulated (50 Hz) RF fields on the efflux of calcium ions from brain tissue in vitro“. Bioelectromagnetics 6, 1-11
- Brent, R.L., Gordon, W.E., Bennet, W.R., Beckman, D.A. (1993): „Reproductive and teratologic effects of electromagnetic fields“. Repro. Toxicol. 7, 535-580

# Literatur

- Byus, C.V., Pieper, S.E., Adey, W.R. (1987): „The effect of low-energy 60 Hz environmental electromagnetic fields upon the growth-related enzyme ornithine decarboxylase“. *Carcinogenesis* 8, 1385-1389
- Chernoff, N., Rogers, J.M., Kavet, R. (1992): „A review of the literature on potential reproductive and developmental toxicity of electric and magnetic fields“. *Toxicology* 74, 91-126
- 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
- DeWitt, J.R., D'Andrea, J.A., Emmerson, R.Y., Gandhi, O.P. (1987): „Behavioural effects of chronic exposure to 0.5 mW/cm<sup>2</sup> of 2,450-MHz microwaves“. *Bioelectromagnetics* 8, 149-157
- Dutta, S.K., Ghosh, B., Blackman, C.F. (1989): „Radiofrequency radiation-induced calcium ion efflux enhancement from human and other neuroblastoma cells in culture“. *Bioelectromagnetics* 10, 197-202
- EU (1988): Richtlinie 87/302/EWG der Kommission vom 18. November 1987 zur neunten Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 133 vom 30. Mai 1988.
- EU (1992): Anhang zur Richtlinie 92/69/EWG der Kommission vom 31. Juli 1992 zur siebzehnten Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 383 A vom 29. Dezember 1992.
- Frei, M.R., Berger, R.E., Dusch, S.J., Guel, V., Jauchem, J.R., Merritt, J.H., Stedham, M.A. (1998): „Chronic exposure of cancer-prone mice to low-level 2450 MHz radiofrequency radiation“. *Bioelectromagnetics* 19, 20-31
- Galvin, M.J., Tilson, H.A., Mitchell, C.L., Peterson, J., McRee, D.I. (1986): „Influence of pre- and postnatal exposure of rats to 2.45-GHz microwave radiation on neurobehavioral function“. *Bioelectromagnetics* 7, 57-71
- 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
- Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz) in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Juli 1994 (BGBl. I S. 1703), zuletzt geändert durch Artikel 6 des Gesetzes vom 27. September 1994 (BGBl. I S. 2705)
- GLP, Chemikaliengesetz § 19a, Anhang 1, S. 1724-1732, BGBl. I vom 29.7.94 und deren Änderungen
- Hattan, D.G., Rulis, A.M.: „Food Toxicology: Legal Aspects“. In: Marquardt, H., Schäfer, S.G., McClellan, R., Welsch, F. (eds.): *Toxicology*, Academic Press, 1999, 1087-1101
- Hibshoosh, H., Johnson, M., Weinstein, I.B. (1991): „Effects of overexpression of ornithine decarboxylase (ODC) on growth control and oncogene-induced cell transformation“. *Oncogene* 6, 739-743
- 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
- Imaida, K., Taki, M., Yamaguchi, T., Ito, T., Watanabe, S., Wake, K., Aimoto, A., Kamimura, Y., Ito, N., Shirai, T. (1998): „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
- Knave, B. (1994): „Electric and magnetic fields and health outcomes - an overview“. *Scand. J. Work Environ. Health* 20 (Special issue), 78-89
- Lai, H., Carino, M.A., Ushijima, I. (1998): „Acute exposure to a 60 Hz magnetic field affects rats' water-maze performance“. *Bioelectromagnetics* 19, 117-122
- 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
- Lai, H., Singh, N.P. (1997): „Melatonin and a spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation-induced DNA strand breaks in rat brain cells“. *Bioelectromagnetics* 18, 446-454
- Leitfaden für Meldungen nach dem Chemikaliengesetz. Bundesanstalt für Arbeitsschutz, PF 170202, 44061 Dortmund (Dorstfeld), 1991
- Liburdy, R.P., Wyant, A. (1984): „Radiofrequency radiation and the immune system. Part 3. In vitro effects on human immunoglobulin and on murine T- and B-lymphocytes“. *Int. J. Radiat. Res.* 46, 67-81
- Löscher, W., Mevissen, M., Lehmacher, W., Stamm, A. (1993): „Tumor promotion in a breast cancer model by exposure to a weak alternating magnetic field“. *Cancer Lett.* 71, 75-81
- Luepke, N.P. (1985): „Hen's egg chorioallantoic membrane test for irritation potential“. *Food Chem. Toxicol.* 23, 287-291
- Lyle, D.B., Schechter, P., Adey, W.R., Lundak, R.L. (1983): „Suppression of T-lymphocyte cytotoxicity following exposure to sinusoidally amplitude-modulated fields“. *Bioelectromagnetics* 4, 281-292
- Lyle, D.B., Wang, X.H., Ayotte, R.D., Sheppard, A.R., Adey, W.R. (1991): „Calcium uptake by leukemic and normal T-lymphocytes exposed to low frequency magnetic fields“. *Bioelectromagnetics* 12, 145-156
- 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
- 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
- Mandeville, R., Franco, E., Sidrac-Ghali, S., Paris-Nadon, L., Rocheleau, N., Mercier, G., Desy, M., Devaux, C., Gaboury, L. (2000): „Evaluation of the potential promoting effect of 60 Hz magnetic fields on n-ethyl-n-nitrosourea induced neurogenic tumors in female F344 rats“. *Bioelectromagnetics* 21, 84-93
- 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
- Mevissen, M., Lerchl, A., Szamel, M., Löscher, W. (1996): „Exposure of DMBA-treated female rats in a 50-Hz, 50 µTesla magnetic field: effects on mammary tumor growth, melatonin levels, and T Lymphocyte activation“. *Carcinogenesis* 17, 903-910
- Mitchell, C.L., McRee, D.I., Peterson, N.J., Tilson, H.A. (1988): „Some behavioral effects of short-term exposure of rats to 2.45 GHz microwave radiation“. *Bioelectromagnetics* 9, 259-268
- Morrissey, J.J., Raney, S., Heasley, E., Rathinavelu, P., Dauphinee, M., Fallon, J.H. (1999): „Iridium exposure increases c-fos expression in the mouse brain only at levels which likely result in tissue heating“. *Neurosci.* 92, 1539-1546
- Pittermann, L., Kietzmann, M., Jackwerth, B. (1995): „Das isoliert perfundierte Rindereuter (Bovine Udder Skin-BUS Modell): Ein integriertes in vitro Modell zur Untersuchung von Hautpenetration und -irritation“. *AlteX* 12, 196-200
- Rannung, A., Holmberg, B., Ekstrom, T., Mild, K.H., Gimenez-Conti, I., Slaga, T.J. (1994): „Intermittent 50 Hz magnetic field and skin tumor promotion in SENCAR mice“. *Carcinogenesis* 15, 153-157
- Rannung, A., Holmberg, B., Mild, K.H. (1993): „A rat liver foci promotion study with 50-Hz magnetic fields“. *Environ. Res.* 62, 223-229
- Repacholi, M.H., Basten, A., Gebski, V., Noonan, D., Finnie, J., Harris, A.W. (1997): „Lymphomas in Ep-Pim 1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields“. *Radiat. Res.* 147, 631-640
- 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., Deschoux, 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
- Savitz, D.A. (1993): „Overview of epidemiologic research on electric and magnetic fields and cancer“. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 54, 197-204
- Silverman, A.P. (1988): „An ethologist's approach to behavioural toxicology. Neurotoxicol“. *Teratol.* 10, 85-92
- Smialowicz, R.J., Ridle M.M., Weil, C.M., Brugnolotti, P.L., Kinn, J.B. (1982): „Assessment of the immun responsiveness of mice irradiated with continuous wave or pulse-modulated 425-MHz radio frequency radiation“. *Bioelectromagnetics* 3, 467-470
- 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
- Thun-Battersby, S., Mevissen, M., Löscher, W. (1999): „Exposure of Sprague-Dawley rats to a 50-Hertz, 100-microTesla magnetic field for 27 weeks facilitates mammary tumorigenesis in the 7,12-dimethylbenz[a]-anthracene model of breast cancer“. *Cancer Res.* 59, 3627-3633
- Tierschutzgesetz. In der Fassung der Bekanntmachung vom 25. März 1998, BGBl. I S. 1105, ber. S. 1818
- 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
- Trzeciak, H.I., Grzesik, J., Bortel, M., Kuska, R., Duda, D., Michnik, J., Malecki, A. (1993): „Behavioral effects of long-term exposure to magnetic fields in rats“. *Bioelectromagnetics* 14, 287-297
- Valberg, P.A. (1995): „Designing EMF experiments: what is required to characterize „exposure“?“. *Bioelectromagnetics* 16, 396-401
- 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
- Wang, B., Lai, H. (2000): „Acute exposure to pulsed 2450-MHz microwaves affects water-maze performance of rats“. *Bioelectromagnetics* 21, 52-56
- Wertheimer, N., Leeper, E. (1979): „Electrical wiring configurations and childhood cancer“. *Am. J. Epidemiol.* 109, 273-284
- Wong, L.S., Merritt, J.H., Kiel, J.L. (1985): „Effects of 20-MHz radiofrequency radiation on rat hematology, splenic function, and serum chemistry“. *Radiat. Res.* 103, 186-195