

Langzeit

mit einem DMBA-induzierten Brusttu

Einleitung

Bis zum Ende des Jahres 2000 gab es weltweit mehr als 200 Millionen Mobilfunknutzer. Der damit verbundene Anstieg an Emissionen hochfrequenter elektromagnetischer Felder (EMF) hat zu Besorgnissen ob möglicher gesundheitlicher Gefahren geführt. Insbesondere eine Publikation von Repacholi et al. (1) nährte Zweifel an der Sicherheit der mobilen Telekommunikation. Die Autoren fanden eine verstärkte Entwicklung von genetisch bedingten Lymphomen in gentechnisch veränderten Mäusen, wenn diese HF-Feldern (900 MHz, gepulst mit 217 Hz) ausgesetzt wurden. Andere Studien fanden hingegen kaum bzw. keine Hinweise, dass die schwachen Felder des Mobilfunks eine karzinogene oder krebsfördernde Wirkung haben könnten (Review von Moulder et al. (2)). Da der Mobilfunk jedoch eine relativ neue technische Entwicklung ist und selbst ein geringfügiger krebsfördernder Effekt Tausende von Menschen treffen könnte, hat die WHO ein Internationales EMF-Projekt ins Leben gerufen, das weitere experimentelle und epidemiologische Studien vorsieht. Dazu zählen auch Untersuchungen an Tieren mit chemisch induzierten, also künstlich im Labor hervorgerufenen Tumoren, wie in dieser Arbeit durchgeführt.

Material und Methoden

– Tiere und Krebsinduktion:

Die Experimente waren vom Tierschutzkomitee des Regierungspräsidenten Tübingen

von H. Bartsch, C. Bartsch, E. Seebald, F. Deerberg, K. Dietz, L. Vollrath, D. Mecke

-Exposition

veröffentlicht in *Radiation Research* 157, 183-190 (2002)

GSM-ähnlichen Signal (Mobilfunk). Die Entwicklung von Tumoren in Ratten: Ergebnisse von drei aufeinanderfolgenden Studien

gens genehmigt worden. Für jedes der drei im Abstand von einem Jahr durchgeführten Experimente (I, II, III) kamen 120 weibliche Sprague-Dawley Ratten zum Einsatz. Sie hatten beim Ankauf ein Alter von 38 Tagen (I), 43 Tagen (II) und 34 Tagen (III) und konnten sich 13 Tage (I), 8 Tage (II) und 17 Tage (III) an die Umgebungsbedingungen im Labor gewöhnen. Alle Experimente begannen stets mit einem Lebensalter der Tiere von exakt 51 Tagen. Zwölf Ratten wurden pro Käfig gehalten, und sie erhielten Wasser und Nahrung *ad libitum* (stets verfügbar). Die Beleuchtung mit 28 – 35 Lux wurde konstant 12 Stunden am Tag eingeschaltet und zwar von 7 bis 19 Uhr europäischer Sommerzeit. Die Werte für Lufttemperatur und relative Luftfeuchtigkeit wurden täglich aufgezeichnet und zeigten eine Schwankungsbreite von 21°C bis 24,5°C sowie von 35% bis 53% Luftfeuchtigkeit. Die Experimente starteten jeweils am 18 Juni 1997, 1998 und 1999 mit der Gabe des Karzinogens DMBA und am Abend desselben Tages mit Feldexposition.

– Feldexposition:

Die je 5 Experimentalkammern für Befeldung und Scheinbefeldung standen in separaten Räumen, glichen sich aber in ihrem Aufbau mit Ausnahme der Expositionseinrichtung. Der Aufbau ist in Abb. 1 dargestellt. (Abb. 1). Die Kammern bestanden aus Stahlblech und waren innen mit absorbierendem Material verkleidet, das die Reflexion der elektromagnetischen Wellen ver-

minderte. Die Ratten wurden in einem Plexiglaskäfig gehalten, der sich im Fernfeld der Antenne befand und mit zahlreichen Löchern zur Luftzirkulation versehen war.

Die flache, spiralförmige Antenne erzeugte ein rechtsdrehendes, zirkular polarisiertes, GSM-ähnliches Signal (900 MHz, gepulst mit 217 Hz, Pulsbreite 577 µs). Die Intensität am Boden des Käfigs betrug 100 µW/cm², mit einer Abweichung von 3 dB zwischen der Mitte und den Ecken, was einem Bereich von 50 bis 200 µW/cm² entspricht. Die Feldexposition war kontinuierlich mit folgenden Ausnahmen: einmal täglich für Fütterung und Inspektion, einmal wöchentlich 3 bis 4 Stunden für Tumor-Palpation, dreimal wöchentlich 1 bis 2 Stunden für Reinigung und einmal monatlich 4 bis 5 Stunden zur Wartung der Expositionseinrichtung. Die Versuche endeten, wenn praktisch alle Ratten Tumore ausgebildet hatten.

– Bestimmung der SAR-Werte:

Die SAR-Werte wurden mit dem Softwareprogramm MAFIA der CST GmbH Darmstadt unter Zuhilfenahme eines anatomisch korrekten Rattenmodells berechnet. Die Genauigkeit der Berechnung hängt wesentlich von den sich verändernden dielektrischen Eigenschaften des Gewebes ab. Die Unsicherheit im Modell betrug weniger als 20%. Da die Höhe der absorbierten Energie stark von der Körpergröße abhängt, verringerte sich im Verlaufe der Experimente der SAR-Wert: von 32,5 mW/kg

N
O
T
I
T
I
O
N
S
I
T
I
O
N
E
X
P
O
S
I
T
I
O
N

Auswertungstabelle über bekannte Studien

| Feld | Untersuchungsobjekt | Ergebnisse | Zitat |
|---|--|---|-------|
| 2,45 GHz 5 mW/cm ² und 15 mW/cm ² | Virus – induzierter Brustkrebs in C3H-Mäusen | – Tumore traten unter Befeldung schneller auf – später den gleichen Effekt bei Kontrolltieren beobachtet, wenn diese unter denselben Bedingungen gehalten wurden | 3 |
| 435 MHz 1 mW/cm ² gepulst | Brustkrebs in C3H/HeJ-Mäusen | – kein Effekt | 4 |
| 2,45 GHz 1 W/kg | Brustkrebs in C3H/HeJ-Mäusen | – kein Effekt | 5, 6 |
| Pulse über grossen Frequenzbereich | Brustkrebs in C3H/HeJ-Mäusen | – kein Effekt | 7 |
| 2,45 GHz 10 mW/cm ² | Darmkrebs in Mäusen, Di-methylhydrazin – induziert | – kein Effekt | 8 |
| 2,45 GHz 1 mW/cm ² gepulst oder cw | Melanome in C57/6J-Mäusen | – kein Effekt | 9 |
| 929,2 MHz gepulst Japanischer Mobilfunkstandard | Leberkrebs in Ratten, Diethylnitrosamin – induziert | – kein Effekt | 10 |
| 900 MHz 55 µW/cm ² und 200 µW/cm ² GSM | Sarkoma in Ratten, Benzo(a)pyren – induziert | – kein Effekt | 11 |
| 836 MHz frequenzmoduliert 12 | Gehirntumore in Ratten, chemisch induziert | – kein Effekt | 12 |
| 860 MHz gepulst oder cw 13 | Gehirntumore in Ratten, Ethylnitrososaharnstoff – induziert | – kein Effekt | 13 |
| 835,62 MHz frequenzmoduliert 847,74 MHz CDMAG14 | Gehirntumore in Ratten | – kein Effekt | 14 |
| 915 MHz gepulst oder cw 15 | Gehirntumore in Ratten, implantiert | – kein Effekt | 15 |
| 836,55 MHz TDMA | Nervensystem-Tumore in Fischer F344-Ratten, spontan oder Ethylnitrososaharnstoff – induziert | – Tendenz zu verringertem Auftreten von Tumoren | 16 |
| 900 MHz gepulst mit 217 Hz 0,26 mW/cm ² bis 1,3 mW/cm ² | nichtlymphoblastische Lymphome in transgenetischen Mäusen | – signifikant mehr Tumore | 1 |

bis 130 mW/kg bei 51 Tagen alten Tieren (150 g) über 17,5 mW/kg bis 70 mW/kg bei erwachsenen Ratten (300 g) zu 15 mW/kg bis 60 mW/kg bei 11 – 12 Monate alten Tieren (400 g). Der Grund dafür ist, dass junge Ratten eine Körperlänge (ohne Schwanz) von etwa der Hälfte der Wellenlänge des HF-Signals haben und damit durch Resonanz mit dem Signal die meiste Energie absorbieren.

Wenn sich die Ratten zusammenlagerten, erhielten die verdeckten Tiere nur noch etwa die Hälfte der Dosis, so dass man davon ausgehen muss, dass nicht über die gesamte Zeit die berechnete Expositionsintensität auf alle Tiere einwirkte.

– Tumoruntersuchung und –charakterisierung:

Der chemisch induzierte Brustdrüsenkrebs bei Ratten ist ein anerkanntes Modell für menschlichen Brustkrebs. Die applizierte kanzerogene Dosis soll zu einer Tumorentwicklung ab dem 2. Monat nach Verabreichung führen. Deswegen wurden die Tiere ab Beginn der 7. Woche auf Tumore untersucht, allerdings erst in Experiment III im sogenannten „blinden“ Untersuchungsverfahren. Wenn der grösste Tumor in einer Ratte 1 bis 2 cm im Durchmesser erreichte, wurde das Tier getötet, um vor Einsetzen der Nekrose (Absterben von Gewebe) gesicherte Erkenntnisse über die Art des Tumors erhalten zu können. Die Tiere wurden seziiert, auf weitere Tumore geprüft und das herausgeschnittene Tumorgewebe histopathologisch untersucht, wobei der Untersucher nicht wusste, ob das Gewebe von einem exponierten Tier oder nicht exponierten Tier stammte.

Die Ergebnisse wurden über sogenannte „Kaplan-Meier plots“ (spezielle Grafikmethode zur Auswertung) ausgewertet, in denen die horizontale Achse die Zeit seit Gabe des Kanzerogens angibt, die vertikale Achse die Tumorfrequenz (die kumulative Tumorinzidenz). Desweiteren wurde für jede Tiergruppe die mediane Tumorlatenz (Inkubationszeit) ermittelt, d.h. die Zeit

in der die kumulative Tumorinzidenz 50 % erreichte.

Ergebnisse

Die in Abb. 2 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass die Latenz für bösartige Tumore durchgängig kürzer war als die für gutartige. Bösartige Tumore waren vor allem Adenokarzinome (hauptsächlich von Drüsen ausgehend, maligne), gutartige Tumore Adenome (hauptsächlich von Drüsen ausgehend, benigne), Adenofibrome (Mischtumor aus Drüsen- und Bindegewebe) und Fibroadenome (von Drüsen ausgehend und Bindegewebe enthaltend).

Experiment I:

Die mediane Tumorlatenz für *bösartige* Geschwülste war im ersten Experiment für exponierte Tiere signifikant länger, nämlich 278 Tage zu 145 Tagen bei den Kontrolltieren ($P = 0,009$), die feldexponierten Tiere entwickelten also durchschnittlich erst viel später Geschwülste. Die kumulative Tumorinzidenz am letzten, dem 334. Tag war allerdings wieder annähernd gleich (82 % Feld, 79 % Kontrolle).

Die mediane Tumorlatenz für *gutartige* Tumore war hingegen fast gleich zwischen exponierten und Kontrolltieren, benigne Tumore traten gehäuft überhaupt erst dann auf, wenn die Entwicklung der malignen schon so gut wie abgeschlossen war.

Experiment II:

Bei diesem Experiment gab es keine statistisch signifikanten Abweichungen zwischen exponierten und Kontrolltieren, weder bei gutartigen noch bei bösartigen Krebsformen.

Experiment III:

Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede in den Messparametern gefunden werden.

Alle Experimente zusammen genommen ergaben keine signifikanten Abweichungen zwischen den exponierten und den Kontrollratten, allerdings gab es die oben erwähnten signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Experimenten, sowohl für bösartige, wie auch für gutartige Tumore.

Diskussion der Ergebnisse

Obwohl in den Experimenten II und III kein Einfluss des Mobilfunksignals auf die Brustkrebsentwicklung nachgewiesen werden konnte, fiel das durchschnittlich spätere Auftreten der Tumore während der Befeldung in Experiment I auf. Auch wenn dafür keine endgültige Erklärung gegeben werden kann, sollen die Ergebnisse dieser Studie mit ähnlichen Experimenten verglichen werden (Tabelle 1).

Von den dort aufgeführten *in vivo* Arbeiten zeigt nur die Arbeit von Repacholi et al. (Zitat 1) eine krebsfördernde Wir-

kung hochfrequenter elektromagnetischer Felder, eine Arbeit ist vergleichbar mit Experiment I. Insgesamt ergab sich in der vorliegenden Studie kein Hinweis auf eine stimulierende Wirkung von HF-Feldern auf die Tumorentwicklung, was in diesem Fall für solide Tumore gilt. Für Tumore des Blut- und Lymphsystems besteht weiterhin Forschungsbedarf.

Es bleibt weiterhin offen, warum die Experimente I – III unterschiedliche Ergebnisse lieferten.

Vergleicht man die Zeit, die den Ratten gegeben wurde, um sich den Laborbedin-

gungen anzupassen (s.o.) und der medianen Latenz der bösartigen Tumore bei den Kontrolltieren, so wird ein direkter Zusammenhang sichtbar: Je kürzer die Anpassungszeit war, umso schneller bildeten sich auch Tumore. Dies kann mit einer gesteigerten Stresshormon-Ausschüttung (Glukokortikoide, Prolaktin) zusammenhängen. Glukokortikoide beschleunigen die Aktivierung des Kanzerogens DMBA, Prolaktin stimuliert das Wachstum der Tumore. Deswegen sollte in zukünftigen Studien darauf geachtet werden, dass sich die Tiere ca. 3 Wochen an die Umweltbedingungen im Labor anpassen können. Trotzdem erklärt dies aber nicht die unterschiedlichen Resultate zwischen den Experimenten I – III.

Eine Ursache für die möglicherweise tumorinhibierende Wirkung von HF-Feldern (Experiment I) könnte im Einfluss auf das neuroendokrine System zu suchen sein, da puls-modulierte HF-Felder anscheinend auf neurale und Gehirnfunktionen einwirken (17, 18). Wenn es dadurch zu einer reduzierten Prolaktin-Sekretion aus der Hypophyse käme, änderte sich deren regulierende Funktion auf das Wachstum des Brusttumors. Da die tumorinhibierende Wirkung jedoch nur in Experiment I auftrat, muss davon ausgegangen werden, dass trotz aller Versuche bestmöglichst kontrollierte Bedingungen zu erreichen, ein weiterer noch unbekannter Faktor einen Einfluss auf das Tumorwachstum hat.

Um einen Bezug der Experimente zu den Bedingungen in der Nähe von Mobilfunk-Basisstationen herzustellen, soll hier noch kurz ein Überblick der dort auftretenden Intensitäten gegeben werden. Die im Experiment verwendeten $100 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ werden bei einer Basisstation mit 200 W – Antenne und 4 dB Ausbeute in einer Entfernung von 6,3 Metern in Hauptstrahlrichtung erreicht. In einer Entfernung von 100 Metern sind es nur noch $0,4 \mu\text{W}/\text{cm}^2$.

Die Autoren arbeiten an den Universitäten von Tübingen und Mainz.

Zusammenfassung

Weibliche Ratten aus dem Zuchtstamm Sprague-Dawley wurden mit der Chemikalie 7,12-Dimethylbenz[a]anthrazen (DMBA) behandelt, um im Labor künstlich Brustdrüsenkrebs zu erzeugen. Die frei beweglichen Tiere wurden anschliessend kontinuierlich in einem Hochfrequenz-Feld exponiert (simulierter GSM-Standard, 900 MHz, gepulst mit 217 Hz, Pulsbreite 577 μs , $100 \mu\text{W}/\text{cm}^2 \pm 3 \text{ dB}$). Die drei Experimente erfolgten unter standardisierten Bedingungen und begannen jeweils am gleichen Tag in 3 aufeinanderfolgenden Jahren. Die spezifische Absorptionsrate (SAR), gemittelt über den gesamten Körper, ergab Werte zwischen 17,5 und 70 mW/kg. Die höchsten SAR-Werte in den jüngsten Tieren erreichten ca. 80 mW/kg und waren damit im Bereich des gültigen Ganzkörpergrenzwertes für die Allgemeinbevölkerung. Zur Feststellung der fortschreitenden Tumorentwicklung wurden die Tiere wöchentlich palpirt (durch Betasten untersucht) und dann getötet und sezirt, wenn die Tumore einen Durchmesser von 1-2 cm erreichten. Damit konnten eine eindeutige gewebe-pathologische Klassifikation und eine Unterscheidung zwischen malignen (bösartigen) und benignen (gutartigen) Krebsformen erreicht werden.

Alle drei Studien zusammengefasst betrachtet, gab es weder einen statistisch signifikanten Effekt des Feldes auf die Tumoraltenz (Inkubationszeit), noch einen Einfluss auf die kumulative Tumorzinzidenz (Anteil der Ratten mit erkannten Tumoren im Verhältnis zur Gesamtzahl der Ratten) am Ende der Experimente. Die Risikowahrscheinlichkeiten ergaben sich zu 1,08 (95% Konfidenzintervall: 0,91-1,29) für gutartige und 0,96 (95% KI: 0,85-1,07) für bösartige Tumore, d.h. kein erhöhtes Tumorrisiko. (1,00 entspricht keiner veränderten Risikowahrscheinlichkeit durch die Behandlung.) Einzig im ersten Experiment war die mediane Latenz bis zur Bildung des ersten bösartigen Tumors in befeldeten Tieren deutlich verlängert (278 Tage zu 145 Tage bei Kontrolltieren, $P=0,009$).

Die Resultate zeigen, dass die hier verwendete schwache Hochfrequenzstrahlung anscheinend keine kreberzeugende und auch keine krebsfördernde Wirkung auf Brusttumore besitzt. Da andere Krebsarten wie Leukämie (Blutkrebs) oder Lymphome (Lymphknotengeschwür) abweichenden biologischen Kontrollmechanismen unterliegen, sind weitere Untersuchungen notwendig, um allgemeinere Aussagen treffen zu können.