

NEWS

l e t t e r

G 14514 ● 11. Jahrgang ● Nr. 2 ● Juni 2003

Abschlussbericht des Workshops zum Thema

**Genetische und zytogenetische
Aspekte der Wirkung von HF-Feldern**

Löwenstein, Deutschland, 24.-27. November 2002

Vijayalaxmi und Roland Glaser

Kurzzusammenfassung

Das vorrangige Ziel des Workshops war es zu klären, ob die Exposition von Zellen und Tieren im Experiment mit der in der modernen drahtlosen Kommunikation verwendeten Hochfrequenzstrahlung (HF) bei Intensitäten, die nicht zu messbaren Temperaturerhöhungen führen, genetische oder

zytogenetische Anomalien induzieren kann. Die geladenen Redner setzten sich kritisch mit der vorliegenden Literatur zu diesem Thema auseinander und stellten einen Teil der derzeit angewendeten Methoden zur Genomanalyse vor. Die anschließenden Diskussionen halfen bei der Einschätzung der wissenschaftlichen und statistischen Signifikanz der experimentellen Befunde auf der einen und ihrer biologischen Konsequenzen auf der anderen Seite.

Inhalt

WORKSHOPS

Genetische und zytogenetische Aspekte der Wirkung von HF-Feldern

S. 1

COST 281 Programm: „Mobile Phone Base Stations and Health“

S. 12

STUDIEN

Einfluss von hohen GHz-Signalen auf das vegetative Nervensystem

S. 22

Einfluss von Grenzwertabsenkungen auf die Struktur von Mobilfunknetzen und auf die Gesamtmission durch Mobilfunk-Basisstationen

S. 26

STIFTUNG

Die Forschungsstiftung Mobilkommunikation

S. 32

FORSCHUNG

Neues aus der Wissenschaft

S. 37

WISSENSCHAFT

Interphone – Gehirntumoren auf der Spur

S. 40

Auf der Suche nach Wahr und Unwahr – wie wissenschaftliche Erkenntnis entsteht

S. 43

NACHRICHTEN

S. 47

IMPRESSUM

S. 48



Es wurde deutlich, dass ein Teil der in der Literatur aufgeführten Befunde in späteren Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte. Ein Grund für die Kontroverse könnten Unterschiede in der Verwendung des Testmaterials (Zelltypen, Tiere, menschliche Probanden), der Methoden (Comet Assay, Mikrokern-Tests, Schwesterchromatidaustausch) sowie der Bedingungen und der Dauer der HF-Exposition (Frequenz, Modulation, spezifische Absorptionsrate) sein. Ein Teil der Untersuchungen konnte zudem keine homogene HF-Feldverteilung garantieren; aus diesem Grund könnten sogenannte „Hot Spots“ (d.h. Stellen mit höherer Feldintensität sowie Temperaturgradienten im befeldeten Material) entstanden sein, die zu einer konvektiven Erwärmung des Testmaterials führten. Darüber hinaus könnten einige der gemessenen Effekte auch einfach nur Reaktionen der aktivierten Thermoregulation sein, ohne dass messbare Veränderungen von Kern- oder Oberflächentemperatur der Tiere bzw. Probanden auftraten.

Generell herrschte unter den Teilnehmern des Workshops Einigkeit darüber, dass es keinen gesicherten wissenschaftlichen Nachweis für die Annahme gibt, wonach eine Exposition von Zellen oder Tieren mit HF-Feldern bei Intensitäten, die nicht zu messbaren Temperaturerhöhungen führen, zytogenetische Veränderungen induziert, die biologische Signifikanz für die menschliche Gesundheit haben könnten. Zur Klärung der kontroversen Daten verschiedener Berichte befürworten die Workshop-Teilnehmer den Vorschlag einer multizentrischen Kooperationsstudie unter Einbeziehung erfahrener Zytogenetiker aus mehreren Ländern: Dabei sollen menschliche periphere Lymphozyten mit identischen Methoden untersucht werden, um die statistische Signifikanz der erreichten Resultate zu gewährleisten. Zudem wurde empfohlen, kultivierte menschliche Fibroblasten als einen zweiten Zelltyp für zytogenetische Auswertungen den gleichen

HF-Expositionsbedingungen auszusetzen. Dies war das positive Ergebnis des Workshops.

Hintergrund und Ziele des Workshops

Im Mittelpunkt des Workshops standen folgende Fragestellungen: (1) Kann die Exposition von Menschen durch elektromagnetische HF-Strahlung mit den in der drahtlosen Kommunikation genutzten Frequenzen und bei Intensitäten, die keinen messbaren Anstieg der Körpertemperatur erkennen lassen, zu genetischen Veränderungen und einer Erhöhung der Krebsinzidenz führen, und (2) gewährleisten die existierenden maximalen Expositionsgrenzwerte die sichere Nutzung moderner Techniken drahtloser Kommunikation?

Es ist allgemein bekannt, dass die Quantenenergie der in der drahtlosen Kommunikation genutzten HF-Felder viele Größenordnungen unter 12eV liegt, die als untere Grenze für das Aufbrechen kovalenter Bindungen durch ionisierende Strahlung gilt. Dies bedeutet, dass die Quantenenergie von HF-Feldern, im Gegensatz zu Röntgen- oder Gammastrahlen, nicht in der Lage ist, kovalente Bindungen in der DNS zu spalten, und daher keine direkten Veränderungen des genetischen Materials induzieren kann. Außerdem wissen wir, dass die Stabilität des genetischen Materials lebender Organismen durch ein komplexes System von Reparaturmechanismen gesichert ist. So können auch Störungen dieser Reparatursysteme zu einem Anstieg genetischer Defekte führen. In den vergangenen Jahrzehnten wurden viele experimentelle Studien zur Untersuchung möglicher genetischer und zytogenetischer Effekte von HF-Feldern durchgeführt. Ein Teil der veröffentlichten Daten deutet darauf hin, dass HF-Exposition von Zellen und Tieren zu einem Anstieg von DNS Strangbrüchen (festgestellt mit der Comet Assay Methode) und der Anzahl von Mikrokernen führt. Diese Befunde wurden durch spätere Untersuchungen allerdings

nicht bestätigt. Ein internationales „Genetox Expert Panel“ schloss 1998: „Die Daten aus über 100 Studien deuten darauf hin, dass HF-Strahlung nicht unmittelbar mutagen ist, und dass schädliche Effekte der Exposition von Organismen mit hochfrequenter Strahlung bei hohen Leistungsintensitäten überwiegend das Ergebnis von Hyperthermie sind; allerdings könnte es einige geringfügige indirekte Einflüsse auf die Replikation und/oder Transkription von Genen unter relativ begrenzten Expositionsbedingungen geben.“ (Brusick et al., 1998) Diese Schlussfolgerung ist nach wie vor zutreffend. Dennoch bleibt eine ganze Reihe ungelöster Fragen, die während des Workshops eingehend erörtert wurden:

- (1) Was sind mögliche Gründe für „geringfügige indirekte Einflüsse auf die Replikation und/oder Transkription von Genen unter relativ begrenzten Expositionsbedingungen“?
- (2) Können HF-Felder niedriger Intensität auf inhärente biologische Reparaturmechanismen einwirken?
- (3) Sind die beobachteten genotoxischen Wirkungen lediglich ein Ergebnis der Erwärmung?
- (4) Inwieweit sind die angewendeten Methoden relevant?
- (5) Werden experimentelle Daten falsch interpretiert?
- (6) Wo liegen die Vertrauensbereiche der benutzten statistischen Methoden?
- (7) Welche biophysikalischen Mechanismen können zu genetischen oder karzinogenen Wirkungen von HF-Feldern führen?
- (8) Welche biologische Signifikanz haben HF-induzierte genetische Veränderungen, wenn es sie denn gibt?
- (9) Gibt es einen Schwellenwert für HF-Intensitäten, ab dem genetische Wirkungen induziert werden, d.h. wurden die beobachteten Effekte nur bei Intensitäten induziert, die weit oberhalb empfohlener Grenzwerte lagen?
- (10) Welche Wirkungen haben HF-induzierte genetische Effekte auf das Leben von Tieren und Menschen?

(11) Ist es erforderlich, angesichts der jüngsten experimentellen Daten zu zytogenetischen Wirkungen von HF-Feldern bestehende Grenzwerte zu revidieren?

Tagungsort und Programm

Sponsoren und Teilnehmer

Organisiert und finanziert wurde der Workshop von der Forschungsgemeinschaft Funk e.V. (FGF) und der europäischen Initiative „Cooperation in Science and Technology 281“ (COST 281), in Zusammenarbeit mit dem Ministerium für Umwelt und Verkehr, Baden-Württemberg, und der Berufsgenossenschaft für Elektrotechnik und Feinmechanik. Er fand in der landschaftlich reizvollen Umgebung von Löwenstein, Deutschland, statt. 44 Wissenschaftler aus verschiedenen Ländern (Österreich, Kanada, Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Ungarn, Israel, Italien, USA) nahmen an dem Workshop teil. Alle Teilnehmer erhielten einen Tagungsband und eine Broschüre mit dem wissenschaftlichen Programm. Die geladenen Redner rezensierten kritisch die Daten aus publizierten Berichten. Es wurden verschiedene Methoden zur Auswertung genetischer Veränderungen vorgestellt. Berichtet wurde über die kombinierten Wirkungen der Exposition mit HF-Feldern und anderen Umweltagenzien. Gegenstand der Diskussion war der biophysikalische Hintergrund möglicher Einwirkungen von HF-Feldern. Die begrenzte Anzahl der Teilnehmer sorgte dafür, dass viel Zeit für ergebnisreiche Diskussionen zur Verfügung stand. Die Resultate des gesamten Workshops wurden von Berichterstellern zusammengefasst. Ein positives Ergebnis des Workshops war die einvernehmliche Empfehlung, Klarheit bezüglich der in der Literatur anzutreffenden kontroversen zytogenetischen Befunde zu schaffen. Zu diesem Zweck soll eine multizentrische Kooperationsstudie initiiert werden, in deren Rahmen erfahrene Zytogenetiker aus verschiedenen Ländern mit identischen Methoden menschliche periphere Lymphozyten und

menschliche Fibroblasten untersuchen, was eine statistische Signifikanz der Ergebnisse garantiert. Der gesellschaftliche Teil der Veranstaltung bestand aus: (1) einem gemeinsamen Abendessen (regionale Weinproben) in einem für die Region Baden-Württemberg typischen Restaurant; die Weinproben wurden von einem Weinbauern kommentiert, und (2) einer Führung durch Schloss Guttenberg durch den Besitzer; auf den Rundgang folgte ein mittelalterliches Bankett im Schlossrestaurant mit Live-Musik und einem Unterhaltungsprogramm.

Grußadressen

Gerd Friedrich, Forschungsgemeinschaft Funk e.V., hieß alle Teilnehmer willkommen.

Oskar Grözing, Minister für Umwelt und Verkehr des Landes Baden-Württemberg, hielt die Eröffnungsrede. Er stellte fest, dass die öffentliche Diskussion über Aspekte moderner Funkanwendungen nach wie vor kontrovers sei. Die Empfehlungen der deutschen Strahlenschutzkommission seien ein wertvoller Beitrag zu einer objektiveren Debatte über Expositionsgrenzwerte und Vorsorgemaßnahmen. Die deutschen Expositionsgrenzwerte seien an den Empfehlungen der ICNIRP orientiert. Obgleich derzeit diskutierte neue wissenschaftliche Befunde keinen Beleg für nachteilige gesundheitliche Folgen der Exposition mit elektromagnetischen Feldern lieferten, könnten derartige Wirkungen nicht völlig ausgeschlossen werden. Daher sei es von größter Wichtigkeit, die kontroversen Befunde durch weiterführende Forschung zu klären. Das Fehlen eindeutiger Informationen über mögliche Gesundheitsrisiken für den Menschen durch elektromagnetische Felder von Basisstationen des Mobilfunks führe oftmals zu Ängsten in der Öffentlichkeit. Er unterstrich, wie dringlich es sei, die Öffentlichkeit mit objektiven Informationen über Entwicklung, Funktion und Wirkungen moderner Funkanwendungen zu versorgen.



Lawrence Goldstein, WHO, umriss die HF-Projekte der Weltgesundheitsorganisation. Er betonte, wie wichtig es sei, zwischen biologischen und gesundheitlichen Wirkungen zu unterscheiden. Die in Zellen, in Tieren oder menschlichen Probanden beobachteten Wirkungen zögen nicht notwendigerweise gesundheitliche Folgen nach sich. Ebenso wichtig sei die Unterscheidung zwischen hoher beruflicher Exposition und der Exposition der Gesamtbevölkerung. Kinder seien wahrscheinlich als besonders sensibel einzustufen und sollten daher als kritische Populationsgröße betrachtet werden. Er sprach über das „Vorsorgeprinzip“, das in der Europäischen Kommission kontrovers diskutiert wird.

Norbert Leitgeb, Koordinator des europäischen Projekts COST 281, referierte über die Forschungsaktivitäten seiner Organisation und lobte die thematische Ausrichtung des Workshops. Er verwies auf thematische Parallelen zu der COST 281 Tagung über „Geringfügige thermische Effekte“, die kürzlich in London stattfand. In den Diskussionen der Londoner Tagung ging es auch um die Frage, ob die Wirkungen schwacher HF-Befeldung auf Zellen und Tiere auch die Folge einer geringfügigen Temperaturerhöhung sein könnten.

Vorträge und Diskussionen

1. Gibt es genetische Wirkungen von HF-Feldern? Eine kritische Bestandsaufnahme

Dieses Thema war der Schwerpunkt des ersten Tages des Workshops. Den Vorsitz hatte bei allen Sitzungen des Vormittags und des Nachmittags Jürgen Kiefer (Gießen, Deutschland) inne. Die Redner waren: Isabelle Lagroye (Pessac, Frankreich), Vijayalaxmi (San Antonio, USA), Wolfgang-Ulrich Müller (Essen, Deutschland), Rafi Korenstein (Tel Aviv, Israel), Maria Rosaria Scarfi (Neapel, Italien) und Darisuz Leszczynski (Helsinki, Finnland).

Isabelle Lagroye präsentierte Datenmaterial aus den verschiedenen in Zusammenarbeit mit Joe Roti Roti, St. Louis, USA, durchgeführten Studien. Das Ziel war, den Umfang von DNS-Einzelstrangbrüchen in C3H 10T 1/2 Zellen (in vitro) und Hirnzellen von Sprague-Dawley Ratten (in vivo) unter HF-Befeldung bei einer SAR von 1,2 bis 5 W/kg zu bestimmen. Die verwendeten HF-Frequenzen lagen bei 835,62 MHz (FDMA), 847,74 MHz (CDMA), 900 MHz (GSM) und 2450 MHz (gleichförmige oder gepulste Welle). Als Positivkontrollen wurden Zellen/Tiere verwendet, die Expositionen mit 4-Gy Gammastrahlen, Cisplatin oder Ethylmethansulfonat ausgesetzt waren. Ein Teil der Studien diente vorrangig dem Ziel, die Bedingungen der Experimente von Lai

und Singh (1995, 1996) zu reproduzieren, die von einer Induktion von DNS-Strangbrüchen in Hirnzellen von Ratten bei Exposition mit 2450 MHz HF berichtet hatten. Daher wurde ebenfalls der Alkalische Comet Assay als Nachweismethode benutzt. Die Ergebnisse zeigten keine Induktion von Schädigungen der DNS nach HF-Exposition, weder in vitro noch in vivo (Li et al., 2001). Andererseits wiesen Zellen der Positivkontrolle einen signifikanten Anstieg der DNS-Schäden auf. Die anschließende Diskussion bezog auch die Daten von Malyapa et al. (1998) ein, die in ähnlichen Experimenten keine Induktion von DNS Schäden in HF-exponierten Zellen fanden.

Vijayalaxmi lieferte eine kritische Bewertung der publizierten Literatur zu zytogenetischen Schäden in Säugetierzellen bei Exposition mit verschiedenen HF-Frequenzen und SARs. In einer frühen Studie isolierten Sarkar et al. (1994) die DNS aus Hoden und Hirnzellen von insgesamt 4 Kontrollen und 6 HF-exponierten Schweizer Albinomäusen (2450 MHz HF, SAR 1,18 W/kg, 1 mW/cm² Leistung; jeweils 2 Tiere über 120, 150 und 200 Tage exponiert) und nahmen anschließend eine Agarose-Gel-Elektrophorese vor. Verglichen mit den Kontrollmäusen, zeigte die DNS aller HF-exponierten Tiere deutlich veränderte Bandmuster im Bereich von 7 bis 8 kD

(Dalton). Somit verweisen die Daten auf Umstellungen in der DNS von HF-exponierten Mäusen. Nachfolgende Studien benutzten den Comet Assay, um Einzel- und Doppelstrangbrüche in der DNS HF-exponierter Tiere/Zellen zu untersuchen. Von den 11 Berichten über DNS Strangbrüche zeigten drei Arbeiten von Lai und Singh (1995, 1996 und 1997) eine Induktion von DNS Einzel- und Doppelstrangbrüchen in Hirnzellen von Ratten unter HF-Einfluss bei 2450 MHz, während die Ergebnisse einer Folgestudie (Philips et al., 1998) sowohl das Eintreten als auch Ausbleiben von HF-induzierten DNS Strangbrüchen in kultivierten Säugetierzellen dokumentierten. Die Daten aus sieben anderen Arbeiten (Malyapa et al., 1997a, 1997b, 1998; Maes et al., 1997; Vijayalaxmi et al., 2000; Li et al., 2001; Tice et al., 2002) wiesen keine HF-induzierten Strangbrüche in in vitro und in vivo Experimenten nach. Wenn aber, so Vijayalaxmi, die DNS Strangbrüche von HF-induzierten freien Radikalen verursacht werden und/oder aufgrund einer Beeinträchtigung der DNS Reparaturprozesse entstehen (wie Lai und Singh nahe legen), dann müsste ein solcher Effekt bereits unmittelbar, sowie 4 Stunden nach der HF-Exposition zu beobachten sein. Die Daten aus nachfolgenden Publikationen belegten derartige Wirkungen nicht. Malyapa et al. (1998) setzten sich darüber hinaus mit Fehlern auseinander, die bei der Präparation der Tiere aufgetreten sein könnten (Dekapitation bzw. Kohlendioxidvergiftung) sowie mit dem Zeitfaktor, das heißt, der Zeitspanne zwischen Tötung der Tiere und Entnahme von Hirngewebe für den Comet Assay. Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse sind in der Literatur bezüglich zytogenetischer Schäden zu finden, die als Chromosomenaberrationen, Auftreten von Mikrokernen und Schwesterchromatidtausch festgestellt wurden. Über HF-induzierte zytogenetische Schäden wurde in 5 Publikationen berichtet, während 13 andere Arbeiten solch eine Wirkung nicht

feststellen konnten. Bezüglich der von Tice et al. (2002) festgestellten signifikanten Erhöhung der Anzahl von Mikrokernen in HF-exponierten Lymphozyten verwies Vijayalaxmi auf die in der Arbeit selbst angesprochene Einschränkung, dass die Temperatur zwar am Ort der Zellen gemessen wurde, aber durchaus stark lokal begrenzte höhere Temperaturen hätten erzeugt werden können. Außerdem überstieg die in einem Teil der Experimente verwendete SAR (10 W/kg) um ein Vielfaches die empfohlenen Grenzwerte. Ferner stellte Vijayalaxmi Daten aus zwei Tierstudien zu chronischer Exposition vor (HF-Exposition über mehrere Stunden pro Tag, 5 bis 7 Tage pro Woche, 1,5 bis 2 Jahre). Die erste Studie zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung genetischer Schäden (anhand der Mikrokern), obgleich dies nicht mit einer Erhöhung der Kanzerogenese verbunden war. Die zweite Studie stellte keine erhöhte Häufigkeit von genetischen Schäden und Krebs fest. Abschließend wies Vijayalaxmi auf die Problematik des Unterschiedes zwischen statistischer Signifikanz und biologischer Signifikanz hin.

Wolfgang-Ulrich Müller hielt einen detaillierten Übersichtsvortrag zu den verschiedenen Methoden der Bestimmung zytogenetischer Schäden. Thema waren die Bewertung instabiler Chromosomenaberrationen, reziproker Translokationen, Mikrokern-Tests, des Schwesterchromatidtauschs, vorzeitiger Kondensation von Chromosomen und des Comet Assay. Außerdem ging er auf den Nutzen von DNS Arrays ein. Sowohl die technischen Details als auch Vor- und Nachteile der Methoden wurden angesprochen. Müller betonte, wie wichtig es sei, Artefakte zu beachten, die bei der Herstellung mikroskopischer Präparate zur Beurteilung biologischer Zellreaktion, wie Reparaturprozesse, Mitose-Aktivitäten und Heterogenität der Zellpopulation, auftreten können. Jede Fehlinterpretation könne entweder zur Überschätzung oder Unterschätzung induzierter genetischer Effekte führen. Er wie-

derholte, dass die Abschätzung genetischer Schäden schon nach akuter Exposition keineswegs einfach und nach chronischer oder fraktionierter Exposition noch viel komplizierter sei. Müller erläuterte die Vor- und Nachteile jeder einzelnen Methode.

Rafi Korenstein beschrieb die „nicht-thermische Induktion genomischer Instabilität in menschlichen Lymphozyten nach HF-Einstrahlung“. Lymphozyten aus menschlichem Blut wurden 72 Stunden lang in vitro einem 830-MHz HF ausgesetzt (CW, SAR 1,6 bis 8,8 W/kg). Mittels der FISH Methode wurde in Abhängigkeit von der SAR eine signifikante Erhöhung der Aneuploidie des Chromosoms 17 gefunden (Mashevich et al., 2003). Korenstein vertrat die Annahme, dass epigenetische Veränderungen an der SAR-abhängigen genomischen Instabilität an dem Effekt beteiligt seien. Die Diskussion beinhaltete Kommentare zu Problemen der HF-Dosimetrie, der Inhomogenität der HF-Feldverteilung und potentieller Temperaturerhöhungen während dreistündiger HF-Exposition bei einer SAR von 3 bis 21 W/kg. Korenstein erklärte, die registrierte Temperatur während des Experiments habe zwischen 34,5 und 37,5 Grad gelegen. In Kontrollzellen, die denselben Temperaturen ausgesetzt waren, sei keinerlei genetische oder epigenetische Veränderung beobachtet worden. Glaser betonte, dass die durch HF-Felder verursachte Erwärmung nicht mit den Erwärmungsbedingungen eines konventionellen Thermostaten gleichzusetzen sei. Zwischen diesen beiden Formen des Energieeintrags würden Unterschiede bezüglich auftretender Wärmegradienten bestehen. Korenstein äußerte Zweifel, ob solche Thermogradienten genetische Wirkungen erzeugen könnten, und formulierte die Hypothese, die beobachteten genetischen Wirkungen könnten eine Folge des HF-Feldeinflusses auf die Struktur gebundenen Wassers in funktionellen Zentren von Zellproteinen sein. Foster und Gimsa meldeten Zweifel an dieser Hypothese an. Obe und Vijayalaxmi wiederum

wiesen darauf hin, dass die Zellen im Falle erhöhter Aneuploidie, wie von den Daten angezeigt, mit Mikrokernen angefüllt sein müssten. Doch dies gehe aus den publizierten Studien nicht hervor.

Maria Rosaria Scarfi referierte über das Thema „Evaluierung genotoxischer Effekte (MN Induktion) in menschlichen Lymphozyten nach Exposition mit HF-Strahlung: neue Ergebnisse unserer Forschungsgruppe“ (vergleiche d'Ambrosio et al., 2002). Es wurden verschiedene RF-Signale (CW, GSM, GMSK) mit SAR's von 0,2 bis 5 W/kg zur in vitro Exposition menschlicher Lymphozyten benutzt. Die Expositionsdauer bewegte sich zwischen minimal 15 Minuten und maximal 44 Stunden. Nach HF-Exposition unmoduliert sowie GMSK Feldern zeigten sich keinerlei Auswirkungen auf die Kinetik der Zellproliferation. Eine Exposition mit unmodulierten Feldern ergab keine Wirkung auf die Anzahl der Mikrokern, während nach phasenmodulierter Exposition eine statistisch signifikante Erhöhung zu beobachten war. Im Folgenden wurde die Problematik der HF-Dosimetrie erörtert. Scarfi fasste zusammen, dass thermische Effekte nicht ausgeschlossen werden könnten, auch wenn im Experiment kalorimetrische Messungen an neun verschiedenen Positionen im Expositionssystem durchgeführt wurden (die Temperaturkontrolle war besser als in der vorangegangenen Publikation von d'Ambrosio et al., 1995). Außerdem sprach Scarfi einige der in Arbeit befindlichen Kombinationsexperimente an (HF +/- chemisches Mutagen).

Dariusz Leszczynski sprach zu der Frage, ob die „durch Mobiltelefonstrahlung induzierte Genexpression abhängig vom Zellgenotyp sein könne“. Er nahm dabei Bezug auf seine aktuelle Publikation (Leszczynski et al., 2002) zu menschlichen Endothelzellen (EA.hy926) die einer Exposition von 900 MHz, GSM-moduliert, über eine Stunde mit einer durchschnittlichen SAR von 2,2 W/kg (max. 5 W/kg) ausgesetzt waren. Die Daten lassen erkennen, dass die HF-Exposition zu einem vorübergehenden

Anstieg der Phosphorylierung von hsp27 führte, die von SB203580, einem speziellen Hemmer der p38 mitogen-aktivierten Proteinkinase (p38MAPK), rückgängig gemacht wurde. Außerdem wurden transitorische Veränderungen in den Proteinexpressionswerten von hsp27 and p38MAPK beobachtet. Da während der HF-Exposition der Zellen keine Temperaturänderung eintrat, lautete die Schlussfolgerung, dass es sich bei sämtlichen beobachteten Veränderungen um nicht-thermische Effekte handle. Leszczynski formulierte die Hypothese, dass Mobiltelefonstrahlung die Aktivierung von hsp27 induziere. Dies könne zwei Folgen haben: (a) die Entwicklung von Gehirntumoren wird begünstigt durch die Blockade des Zytochrom-C/Caspase-3 apoptotischen Signalwegs; (b) die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke wird erhöht durch die Stabilisierung von Stressfasern der Endothelzellen. Auch die Beteiligung anderer hirnschädigender Faktoren an den von Mobiltelefonstrahlung induzierten Wirkungen seien einbezogen. Mittels eines Schaubilds illustrierte Leszczynski die Signalwege von der hsp-Induktion über Krebs bis zur Apoptose. Diese Darstellung gab Anlass zu lebhafter Diskussion. Kiefer merkte an, dass jede Induktion von hsp zu dem gleichen Effekt führen müsse, wenn denn eine kausale Beziehung zwischen hsp-Aktivierung und einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke (und Gehirntumor) bestehe. Die hsp-Induktion gilt allgemein als physiologische Reaktion der Zellen auf einen Temperaturanstieg. Auch etliche andere Formen von Stress bzw. externe Stimuli rufen ähnliche hsp-Reaktionen in Zellen hervor. Kiefer stellte die Frage, ob folglich alle derartigen hsp-Reaktionen als schädlich angesehen werden müssten. Die Frage von Vijayalaxmi lautete, wie viele der Zwischenschritte (im Schaubild) untersucht worden seien, um eine Verbindung zwischen Mobiltelefonstrahlung und Gehirntumoren tatsächlich festzustellen. Korenstein wiederum wollte wissen, inwieweit die im Experiment verwendeten transformierten

Zelllinien überhaupt normale Körperzellen repräsentierten. Von Vijayalaxmi kam ebenfalls der Hinweis, dass mehrere Tierstudien zu chronischer HF-Befeldung (darunter zwei ihrer eigenen Studien, in deren Verlauf Mäuse und Ratten mehrere Stunden pro Tag, 1,5 bis 2 Jahre lang, HF Feldern ausgesetzt waren) keinen Beleg für einen Anstieg der Krebsinzidenz in den untersuchten Gewebstypen finden konnten. Diese Daten stehen in absolutem Widerspruch zu Leszczynskis Feststellung, wonach die nach nur einstündiger Befeldung beobachtete hsp-Reaktion bereits zu Krebs führen könne. Glaser erkundigte sich, ob es in der Kulturschale, in der die Zellen exponiert wurden, keinerlei lokale Temperaturveränderung gegeben habe (nicht einmal bei einer SAR von 5 W/kg). Leszczynski berichtete, dass aufgrund des Wassermantels im Expositionssystem keine Temperaturerhöhung aufgetreten sei. Korenstein wollte wissen, ob eine Schwellentemperatur für die hsp27-Expression in den Zellen existiere, woraufhin Leszczynski berichtete, dass ein solcher Wert nicht gemessen wurde.

Die **Plenumsdiskussion**, die am ersten Tag des Workshops auf die Vorträge folgte, kreiste vorrangig um die folgenden Themen:

(1) Ist die Bezeichnung „statistisch signifikant“ gleichzusetzen mit „biologisch signifikant“? Das Auftreten oder Ausbleiben eines genetischen Effekts ist an sich schon ein statistisches Phänomen, und selbst wenn genotoxische Effekte nachweislich existieren würden, könnte es sich um relativ seltene Vorkommnisse bezogen auf die überlebenden Zellen handeln. Stephan behauptete auf der Basis seiner eigenen Daten, die am folgenden Tag vorgestellt werden sollten, dass die Beobachtung von mindestens 1000 mitotischen Zellen notwendig sei, um Chromosomenaberrationen mit einiger Sicherheit auszuwerten, damit verlässlich „subtile“ Unterschiede zwischen HF-exponierten und scheinexponierten oder nicht-exponierten Zellen herauszufinden seien. Vijayalaxmi erinnerte noch

einmal an die Empfehlung der Regulierungsgremien, dass eine Klassifizierung von Testagenzien als genotoxisch oder nicht-genotoxisch nicht auf der Basis einer einzigen Methode, sondern einer „Vielzahl von Tests“ zu treffen sei (wie z.B. Mutations-tests in Salmonellen und Drosophila, Mikrokern-Tests in Nagern, Chromosomenaberrationen und Mikrokerne in Lymphozyten aus menschlichen Blut, in vitro und in vivo). Ein Testagens ist nur dann als „nicht-genotoxisch“ zu betrachten, wenn alle oder die Mehrheit der Tests auf das Fehlen eines signifikanten Effekts hindeuten.

(2) Wie relevant sind Daten zur Genotoxizität aus in vitro Experimenten für in vivo Situationen? Müller hielt fest, wie kompliziert es sei, Rückschlüsse zu ziehen und in vitro Ergebnisse auf in vivo Bedingungen zu übertragen. Korenstein verwies auf die Notwendigkeit der Verwendung von synchronisierten Zellen im in vitro Experiment aufgrund der verschiedenartigen Zellreaktion an verschiedenen Stellen des Zellzyklus. Dies gilt insbesondere für die anscheinend sensibleren Zellen in der S-Phase (Phase der DNS Synthese). Diskutiert wurde über technische und statistische Methoden, zum Beispiel die Anwendbarkeit der Giemsa-Färbung und den Fisher Test. Leszczynski warf die Frage auf, ob die Methoden der mikroskopischen Analyse sensibel genug seien, um auch schwache

genetische Veränderungen aufzuzeigen. Kiefer erwähnte, dass die „klassische“ Chromosomenaberrations-Analyse ja durchaus als ein biologisches Dosimeter für ionisierende Strahlung benutzt werde. Auch Veränderungen des genetischen Materials seien von Belang, insofern sie zu Kanzerogenese führten. Glaser bedauerte, dass die zu Chromosomenmutationen oder zu DNS bzw. Proteinveränderungen führenden molekularen Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind. Mehrere Teilnehmer diskutierten auch die angewandten Methoden der statistischen Analyse.

(3) Die Frage der Relevanz von Chromosomenaberrationen für die Kanzerogenese scheint noch nicht geklärt zu sein. Obe berichtete, eine großangelegte Bevölkerungsstudie aus nordischen Ländern und Italien deute auf eine Relation zwischen Chromosomenaberrationen und Krebs hin. Kiefer gab zu bedenken, dass es eine genetische Disposition geben könne, die mit den Ergebnissen der Chromosomenaberrationstests sowie mit der Krebsinzidenz in Zusammenhang stehe, ohne dass eines die Ursache für das andere sein müsse.

(4) Wie lassen sich die widersprüchlichen Daten in der Literatur zu zytogenetischen Effekten von HF-Exposition klären? Dringend empfohlen wurde eine engere Zusammenarbeit von Zytogenetikern, welche Erfahrungen mit den Vor- und Nachteilen

der verschiedenen zur Abschätzung genetischer Schäden angewandten Methoden besitzen. Dies scheint ein Kernproblem dieses Bereichs der HF-Forschung zu sein. Warum werden Experimente, die genotoxische Effekte geltend machen, nicht exakt von anderen Forschern reproduziert? Kiefer bemerkte, dass niemand gern Experimente durchführe, die exakt dem eines anderen Forschers entsprechen, besonders wenn methodologische Schwächen oder Fehler erkannt wurden. Wiederholungsstudien jedoch gelten nicht als „exakte Reproduktionsexperimente“, wenn die Bedingungen entsprechend modifiziert wurden. Die meisten Teilnehmer stimmten mit dieser Auffassung überein. Vijayalaxmi regte die Initiierung einer groß angelegten Kooperationsstudie (ideale Bedingungen der HF-Exposition und Temperaturkontrolle) unter Beteiligung mehrerer erfahrener Zytogenetiker an. Diese Idee wurde aufgegriffen; es wurde beschlossen, das Thema in der Schlussitzung des Workshops noch einmal zur Sprache zu bringen.

2. Gibt es Synergieeffekte mit anderen Einflüssen?

Diese Frage war Gegenstand der Vormittagssitzung am zweiten Tag des Workshops. Den Vorsitz führte Günter Obe (Essen, Deutschland). Vortragende waren Luc Verschaeve (Belgien), Günther Stephan



(Oberschleißheim, Deutschland) und Myrtill Simkó (Rostock, Deutschland).

Luc Verschaeve präsentierte Daten zu „in vitro und in vivo genetischen Effekten von HF-Strahlung in Zusammenhang mit anderen Umweltfaktoren“. Ein Großteil der öffentlichen Bedenken richtet sich inzwischen auf mögliche Synergie- oder additive Effekte von HF-Strahlung mit Umweltmutagenen. Eine Literaturanalyse ergibt, dass alle Experimente zu simultaner HF-Exposition und der Verwendung eines Mutagens negative Resultate erbracht haben. Dasselbe gilt für den Fall, wenn die HF-Exposition nach der Exposition mit einem Mutagen erfolgte. Fand die HF-Exposition jedoch vor der Exposition mit dem Mutagen statt, so war der genetische Schaden manchmal höher als wenn die Zellen nur mit dem Mutagen behandelt wurden (Verschaeve, 2001). In einigen Untersuchungen verstärkte die HF-Befeldung den Effekt eines chemischen Mutagens in den Blutzellen eines Spenders, während im Blut eines anderen Spenders ein erniedrigter mutagen-induzierter Effekt festgestellt wurde (Maes et al., 2000). Keinerlei Anzeichen für verstärkte genotoxische Effekte wurden in Ratten gefunden, die HF-Strahlung von Mobiltelefonen und dem chemischen Karzinogen MX (3-Chlor-4-(dichlormethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanon) ausgesetzt waren, verglichen allein mit dieser Substanz. Dies wurde mittels des Alkalischen Comet Assay und des Mikrokern-Tests im Blut von Ratten demonstriert. Das untersuchte Expositionsschema war 0,3 und 1 W/kg, 900 MHz HF (2 Std/Tag) und 19 mg/ml MX, das konstant im Trinkwasser verabreicht wurde. Bisher wurden Expositionszeiträume von 3 und 6 Monaten untersucht. Müller fragte, ob ein Unterschied zwischen der einmaligen Exposition mit einem Mutagen im in vitro Experiment und chronischer Exposition mit einem Mutagen im in vivo Experiment bestünde. Obe, Vijayalaxmi und Kiefer warfen die Frage auf, ob MX überhaupt als genotoxisches Agens in Kombinationsstu-

dien verwendet werden sollte, da es allein keine genetischen Schäden verursache.

Günther Stephan sprach über das Thema „Chromosomenschäden in menschlichen Lymphozyten nach HF-Exposition – methodologische Aspekte“. Trotz der methodologischen Probleme in der Auswertung von Chromosomenaberrationen hob Stephan hervor, wie wertvoll Lymphozyten aus menschlichem Blut für Studien über zytogenetische Effekte von HF Strahlung seien. Zellkulturen mit kontrolliertem Zellzyklus ermöglichen es, zwischen direkten und indirekten Wirkungen von HF-Strahlung auf Chromosomen zu unterscheiden. Die veröffentlichten Daten reichten nicht aus, um eine direkte mutagene Wirkung von HF-Signalen zu belegen. Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich HF-induzierter Chromosomenschäden könnten sein: methodische Schwächen, inadäquate Dosimetrie, die Unfähigkeit, potentielle thermische Effekte auszuschließen, oder unzureichende biologische Experimentalbedingungen.

Myrtill Simkó sprach über „Synergieeffekte nach NF-EMF Exposition und anderen Einflüssen“. Der Vortrag basierte auf neuesten Veröffentlichungen zur Untersuchung von EMF-Effekten (Lange et al., 2002; Richard et al., 2002; Simkó et al., 2001). Embryonalzellen des Syrischen Hamsters, menschliche amniotische Zellen oder Karzinomzellen aus der menschlichen Haut wurden 24 bis 72 Stunden lang mit 50 Hz EMF (1 mT) exponiert, kombiniert mit Paracetamol, Benzo(a)pyren, TPA und Asbestfasern. Die Daten ließen erkennen, dass die Orientierung des magnetischen Feldes gegenüber der Oberfläche des Kulturmediums ausschlaggebend war, ob eine oder ob keine Induktion von Mikrokernen auftrat. Nach Exposition mit Gammastrahlung +/- EMF wurde die zellzyklische Verteilung dieser Zellen untersucht. Während nach Gammabestrahlung allein eine dosisabhängige vorübergehende Verzögerung der G₁ und G₂ Zellphasen beobachtet wurde, ließ sich bei kombinierter Exposition keine

Potenzierung dieses Effekts feststellen. Nach dem Vortrag entstand eine angeregte Diskussion. Kiefer warf die Frage auf, ob dies, abgesehen von dem Aspekt der Abhängigkeit von der Orientierung des Magnetfeldes, etwa bedeute, dass nicht das magnetische Feld, sondern vielmehr der induzierte Strom verantwortlich für die beobachteten Effekte sei? Korenstein hielt fest, dass die Daten solche Hypothesen nicht stützten, da die Wirbelströme in den Expositionsschalen minimal seien. Müller äußerte Zweifel bezüglich der statistischen Analyse der Daten und fragte, ob nicht vielleicht methodische Artefakte zu den beobachteten Ergebnissen geführt haben könnten? Obe wollte wissen, warum Asbestfasern im Experiment benutzt worden seien und wie die zugrunde liegende Arbeitshypothese gelautet habe.

In der **Plenumsdiskussion** ging es um die geeignetsten Agenzien zur Untersuchung von Effekten kombinierter Exposition. Obe warf die Frage auf, warum Salmonellen, eines der am gründlichsten erforschten und bekanntesten mikrobiologischen und genetischen Testsysteme, nicht öfter verwendet werden, um genetische Effekte von HF-Feldern zu untersuchen. Auch hier stieß Vijayalaxmis Vorschlag, eine groß angelegte Kooperationsstudie (ideale Bedingungen der HF-Exposition und Temperaturkontrolle) unter Beteiligung erfahrener Zytogenetiker zu initiieren, wieder auf breite Zustimmung.

3. Welche Formen biophysikalischer Wechselwirkung sind denkbar?

Dies war das Thema der Diskussion in der Nachmittagssitzung am zweiten Tag des Workshops. Den Vorsitz führte Jan Gimsa (Rostock, Deutschland). Vortragende waren Roland Glaser (Berlin, Deutschland) und Ken Foster (Philadelphia, USA).

Roland Glaser beschäftigte sich mit der Frage: „Was sind ‘nicht-thermische’ Effekte?“ In der Regel wird ein beobachteter Effekt, der nicht von einem messbaren Temperaturanstieg (in einer Expositions-

kultur, im Tier oder im Menschen) begleitet ist, als „nicht-thermischer Effekt“ bezeichnet. Allerdings entspricht dies nicht der biophysikalischen Definition: (1) ein Mechanismus ist „nicht-thermisch“, wenn der Effekt unmittelbar durch die Interaktion elektrischer oder magnetischer HF-Felder mit Ladungen oder Dipolen des Systems erzeugt wird, und zwar (2) unabhängig von der Wärmeerzeugung. Typische nicht-thermische Mechanismen von RF-Feldern sind Dielektrophoresen and Elektrotrotation (Glaser, 2000), die allerdings nur bei hohen Feldstärken auftreten. Glaser erinnerte daran, dass die in den sechziger und siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts durchgeführten Studien gezeigt hätten, wie das System der Thermoregulation bei HF-Feldintensitäten aktiviert werden kann, ohne dass es zu einer messbaren Temperaturerhöhung im Körper kommt (vgl. zusammenfassend Adair, 1983). Daraus lässt sich folgern, dass viele der als „nicht-thermisch“ bezeichneten Effekte in Wahrheit geringfügige thermische Effekte sein könnten, die zu den normalen physiologischen Reaktionen auf minimale diathermische Erwärmung gehören. Im *in vitro* Experiment muss allerdings sorgfältig geprüft werden, ob auftretende Temperaturgradienten durch Inhomogenitäten der HF-Befeldung erzeugt wurden. Foster wies darauf hin, dass die molekularen und biophysikalischen Mechanismen in thermosensiblen Zellen oder Nervenenden, sowie Thermorezeptoren von maximal 0,002 Grad noch nicht vollständig verstanden sind. Daher wissen wir nicht, wie diese Thermorezeptoren mit HF-Feldern interagieren. Gimsa bemerkte, dass die Heterogenität der HF-Feldabsorption zu lokalen Temperaturunterschieden führen könne, die experimentell nicht messbar seien.

Ken Foster setzte sich mit der Frage auseinander: „Gibt es einen biophysikalischen Mechanismus, der genetische Effekte durch HF-Energie erzeugt?“ Jede korrekte biophysikalische Theorie muss sowohl die

Stärke der Wechselwirkung mit dem HF-Feld als auch die Dynamik des biologischen Systems berücksichtigen, einschließlich des Vorhandenseins von thermischem Rauschen und dissipativen Mechanismen. Geschieht dies, so sind keine anderen etablierten Mechanismen als thermische erkennbar, durch welche HF-Felder mit umwelttypischen Werten beobachtbare biologische Effekte erzeugen, ganz zu schweigen von Effekten, die mit genetischen Schäden verbunden sein könnten. Gleichwohl sind in der wissenschaftlichen Literatur viele Berichte über biologische Wirkungen zu finden, die nicht mit den aktuell diskutierten Mechanismen zu erklären sind. Entweder ist die Theorie unvollständig oder die experimentellen Daten wurden auf die eine oder andere Weise falsch interpretiert. In der Wissenschaft gilt das Argument, dass etwas „unmöglich“ sei, bekanntlich nicht viel. Insofern spricht das Fehlen eines plausiblen biophysikalischen Mechanismus von HF-Effekten für die Notwendigkeit einer sorgfältigen Untersuchung der biologischen Daten, um andere Erklärungen für die Ergebnisse zu finden.

Die Plenumsdiskussion zum Problem biophysikalischer Mechanismen warf auch die Frage auf, ob HF-Effekte etwa vernachlässigt werden können, einfach weil es keine biophysikalische Interpretation gibt. Die Teilnehmer waren der einhelligen Meinung, dass dies natürlich nicht der Fall ist. Ein Beispiel ist die oben erwähnte extrem hohe Sensibilität von Thermorezeptoren, deren Mechanismen noch unbekannt sind. Auf der anderen Seite sollten jedoch biophysikalisch überraschende experimentelle Ergebnisse stets sorgfältig reproduziert und auf mögliche Artefakte untersucht werden.

Plenumsdiskussion und Fazit

Die Plenumsdiskussion am dritten Tag des Workshops wurde geleitet von Jürgen Kiefer (Gießen, Deutschland). Das Fazit der Vorträge und Diskussionen des ersten Tages war, dass keine abgesicherten wissen-

schaftlichen Belege für genetische Veränderungen (oder epigenetische Mechanismen) vorliegen, die durch HF-Exposition innerhalb der gegenwärtig gültigen Grenzwerte hervorgerufen werden. Einige positive Ergebnisse, die vor Jahren publiziert wurden, konnten in den jüngsten Wiederholungsstudien nicht bestätigt werden. Dennoch sind die kontroversen Daten zu zytogenetischen Effekten der HF unbefriedigend. Was steckt dahinter? Benutzen wir die richtigen Methoden? Stellen wir die richtigen Fragen? Gibt es mögliche genetische Effekte, die nur schwer nachzuweisen sind?

(1) Notwendiger Probenumfang zur Erzielung signifikanter Resultate

Stephan stellte fest, dass der Großteil der HF-Experimente eine zu kleine Anzahl von Zellen zytogenetisch auswertete, wenn man die Seltenheit stochastisch auftretender Effekte berücksichtigt.

(2) Wie effektiv und wie verlässlich ist die Temperaturkontrolle in den Experimenten? Welche Artefakte gibt es in Expositionssystemen mit inhomogener Feldverteilung und mit SAR Gradienten?

Glaser erinnerte an die Frage möglicher inhomogener HF- Feldabsorption und SAR-Verteilungen sowie dielektrische Unterschiede in *in vitro* Expositionskulturen und in *in vivo* experimentellen Tierstudien. Derartige Inhomogenitäten können zum Einen zur Unterschätzung der HF-Feldintensitäten, zum Andern zu lokalen Temperaturgradienten mit unerwünschten Konsequenzen führen. Korenstein betonte, dieses Problem sei weder experimentell noch theoretisch ausreichend untersucht worden, und schlug vor, diesem Aspekt in künftigen Arbeiten mehr Beachtung zu schenken.

(3) Was könnte der Rezeptor schwacher HF-Felder im biologischen System sein?

Diese Frage ist natürlich noch völlig offen, besonders angesichts des Vortrags von Foster, der herausstellte, dass abgesehen von thermischen Effekten keine etablierten biophysikalischen Mechanismen für

HF-Felder mit Intensitäten bekannt sind, wie sie typischerweise in unserer Umwelt vorkommen.

(4) Welchen Effekt hat eine HF-Exposition auf Zellen in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus?

Die Vorträge und die Diskussion zeigten, dass Zellen in verschiedenen Phasen des Zellzyklus vermutlich unterschiedlich auf HF-Feldintensitäten reagieren. Daher sind synchronisierte Zellen für Experimente besonders wünschenswert. Kiefer betonte außerdem, dass geeignete kultivierte Zellen nach dem speziell untersuchten Problem ausgewählt werden müssen.

(5) Welche genetischen Untersuchungsmethoden sind zu empfehlen?

Korenstein zufolge reicht es nicht aus, die klassischen Methoden zytogenetischer Analyse zu benutzen. Stattdessen sollten neuere Molekulartechniken mit einem höheren Grad an Spezifität in die Auswertung einbezogen werden. Im Prinzip stimmten Obe und Vijayalaxmi mit dieser Position überein, fügten jedoch hinzu, dass die Methode je nach dem konkreten Untersuchungsgegenstand ausgewählt werden sollte. Wo es um die Induktion oder Promotion von Mutationen oder Krebs geht, sind die derzeit verwendeten klassischen genotoxischen Ansätze ausreichend.

(6) Welche Rolle spielen *in vitro* Systeme in der Auswertung von *in vivo* Effekten?

Kiefer unterstrich die Notwendigkeit, stets mit dem einfachsten Testsystem zu beginnen, das in der Lage ist, klare Effekte vorherzusagen und Rückschlüsse auf Interaktionsmechanismen zu ziehen. In diesem Kontext empfahl Kiefer die Nutzbarmachung der Erfahrung und des Wissens von Zytogenetikern, die mit statistischer Analyse, der Anwendbarkeit von *in vitro* Experimenten auf *in vivo* Situationen und der Festlegung von Expositionsgrenzwerten für ionisierende Strahlung vertraut sind. Abschließend wurde der Vorschlag von Vijayalaxmi wieder aufgenommen, eine groß angelegte multizentrische Koo-

perationsstudie zu möglichen genotoxischen Effekten durch HF-Exposition zu etablieren.

Nach eingehender Beratung mit anderen teilnehmenden Zytogenetikern legte Vijayalaxmi ein vorläufiges Planungsschema für eine Kooperationsstudie vor.

(1) Menschliche Blutproben von mindestens 6 gesunden männlichen Probanden (Blut von weiblichen Probandinnen wird aufgrund von hormonellen Einflüssen nicht berücksichtigt) werden *in vitro* HF befeldet (mit nur einer noch zu bestimmenden Frequenz, bei SARs von 0, 0,2, 2 und 5 W/kg), in einem angesehenen Laboratorium, unter optimalen Expositionsbedingungen, mit ausgezeichneter Temperaturkontrolle und abgesicherter Dosimetrie

(2) Die Zellen der Positivkontrolle werden *in vitro* einer akuten Dosis von 0,5 cGy ionisierender Strahlung (für Chromosomenaberrationen und Mikrokerne) bzw. Mitomycin-C (für Schwesterchromatid austausch) ausgesetzt.

(3) In einem zentralen zytogenetischen Labor werden Lymphozyten kultiviert und Objektträger präpariert.

(4) Kodierte Proben werden zur Auswertung an die teilnehmenden Zytogenetiker verteilt.

(5) Jeder teilnehmende Forscher sammelt die Daten aus: (a) 1000 Zellen der ersten Mitose-Teilung für Chromosomenaberrationen, (b) 2000 binukleare Zellen für Mikrokerne, und (c) 100 Zellen der zweiten Mitose-Teilung für Schwesterchromatid austausch. Der wesentliche Vorteil dieses Vorgehens besteht darin, dass mehrere Zytogenetik-Experten in die Untersuchung derselben HF-exponierten und scheinexponierten Zellen einbezogen und dass die zusammengefassten Daten ausreichend sind, um das Thema abzuschließen. Das Ziel ist, all dies innerhalb von 1,5 bis 2 Jahren nach Beginn der Studie zu bewältigen.

(6) Ähnliche Untersuchungen werden an kultivierten menschlichen Fibroblasten durchgeführt.

(7) Die Ergebnisse werden nach Beendigung der Datensammlung durch alle teilnehmenden Wissenschaftler dekodiert.

(8) Die Kosten der vorgeschlagenen Kooperationsstudie wurden veranschlagt.

Der Vorschlag gab Anlass zu einer Reihe von Fragen und nützlichen Hinweisen: Sind die ausgewählten 6 gesunden menschlichen Probanden wirklich repräsentativ für die Gesamtbevölkerung? Warum sind nicht auch Kinder, Behinderte und alte Menschen einbezogen? Was ist mit sensiblen Personen? Warum werden nicht neben Lymphozyten auch andere Zelltypen untersucht? Sind die vorgeschlagenen Methoden zum Nachweis der Genotoxizität ausreichend, um zu den beabsichtigten Schlussfolgerungen zu gelangen?

Alle Teilnehmer stimmten darin überein, dass das vorgeschlagene Projekt erst der Anfang sei. Es könne nicht alle in der Diskussion aufgeworfenen Fragen beantworten. Der Vorschlag werde nicht jeden überzeugen oder zufrieden stellen. Dennoch stimmten alle Teilnehmer, prinzipiell einig, der Anbahnung der von Vijayalaxmi vorgeschlagenen Untersuchung zu. Es müssten große Anstrengungen unternommen werden, um die benötigten Mittel zur Realisierung des Projekts bereitzustellen.

Danksagung

Wir danken Dr. Günter Obe und Dr. Günther Stephan für ihre wertvollen Hinweise und Verbesserungsvorschläge.

*Dr. Vijayalaxmi, Universität Texas,
San Antonio*

*Prof. emer. Dr. Roland Glaser,
Humboldt-Universität, Berlin*

Literatur

- Adair, E. R. ed. *Microwaves and Thermoregulations*. Academic Press, New York. 1983
- d'Ambrosio, G.; Lioi, M. B.; Scarfi, M. R., and Zeni, O. Genotoxic effects of amplitude-modulated microwaves on human lymphocytes exposed in vitro under controlled conditions. *Electromagnetobiology*. 1995; 14157-164.
- d'Ambrosio, G.; Massa, R.; Scarfi, M. R., and Zeni, O.. Cytogenetic damage in human lymphocytes following GMSK phase modulated microwave exposure. *Bioelectromagnetics*. 2002; 23(1)7-13;
- Brusick, D.; Albertini, R.; McRee, D.; Peterson, D.; Williams, G.; Hanawalt, P., and Preston, J. Genotoxicity of radiofrequency radiation. *Environ. Mol. Mutagen*. 1998; 32(1)1-16.
- Glaser, R. *Biophysics*. Springer, Berlin Heidelberg New York. 2000
- Lai, H. and Singh, N. P. Acute low intensity microwave exposure increases DNA single strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics*. 1995; 16207-210.
- Lange, S.; Richard, D.; Vieregutz, T.; Kriehuber, R.; Weiss, D. G., and Simko, M.: Alterations in the cell cycle and in the protein level of cyclin D1, p21(CIP1), and p16(INK4a) after exposure to 50 Hz MF in human cells. *Radiat. Environ. Biophysics*. 2002; 41(2)131-137.
- Lai H and Singh NP. Single- and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure toradio frequency electromagnetic radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 1996; 69(4)513-521.
- Leszczynski, D.; Joenvaara, S.; Reivinen, J., and Kuokka, R. Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells Molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation*. 2002; 70(2-3)120-129
- Li, L.; Bisht, K. S.; Lagroye, I.; Zhang, P.; Straube, W. L.; Moros, E. G., and Roti, J. L. R. Measurement of DNA damage in mammalian cells exposed in vitro to radiofrequency fields at SARs of 3-5 W/kg. *Radiat. Res.* 2001; 156(3)328-332.
- Maes, A.; Collier, M., and Verschaeve, L. Cytogenetic investigations on microwaves emitted by a 455.7 MHz car phone. *Folia Biologica*. 2000; 46(5)175-180
- Malyapa, R. S.; Ahern, E. W.; Bi, C.; Straube, W. L.; LaRegina, M.; Pickard, W. F., and Roti, J. L. R. DNA damage in rat brain cells after in vivo exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation and various methods of euthanasia. *Radiat. Res.* 1998; 149(6)637-645.
- Phillips, J. L.; Ivaschuk, O.; IshidaJones, T.; Jones, R. A.; CampbellBeachler, M., and Haggren, W. DNA damage in Molt-4 T-lymphoblastoid cells exposed to cellular telephone radiofrequency fields in vitro. *Bioelectrochem. Bioenerg.* 1998; 45(1)103-110.
- Richard, D.; Lange, S.; Vieregutz, T.; Kriehuber, R.; Weiss, D. G., and Simko, M.: Influence of 50 Hz electromagnetic fields in combination with a tumour promoting phorbol ester on protein kinase C and cell cycle in human cells. *Mol. Cell. Biochem.* 2002; 232(1-2)133-141.
- Sarkar, S.; Ali, A., and Behari, J. Effect of low power microwave on the mouse genomea direct DNA analysis. *Mutat. Res.* 1994; 320, 141-147.
- Simko, M.; Droste, S.; Kriehuber, R., and Weiss, D. G.: Stimulation of phagocytosis and free radical production in murine macrophages by 50 Hz electromagnetic fields. *European Journal of Cell Biology*. 2001; 80(8)562-566.
- Tice, R. R.; Hook, G. G.; Donner, M.; McRee, D. L., and Guy, A. W. Genotoxicity of radiofrequency signals. I. Investigation of DNA damage and micronuclei induction in cultured human blood cells. *Bioelectromagnetics*. 2002; 23(2)113-126;
- Verschaeve L. (2001) RFR non cancer in vitro investigations: genetic effects. In: *Biological effects, health consequences and standards for pulsed radiofrequency fields*. R. Matthes, Bernhardt J.H., Repacholi M.H., eds., ICNIRP11, 2002, pp. 253-265; ISBN 3-934994-00-8.
- Vijayalaxmi; Frei, M. R.; Dusch, St. J.; Guel, V.; Meltz, M. L., and Jauchem, J. R. Frequency of micronuclei in the peripheral blood and bone marrow of cancer-prone mice chronically exposed to 2450 MHz. *Radiat. Res.* 1997; 147(6)495-500
- Vijayalaxmi; Leal, B. Z.; Szilagyi, M.; Prihoda, T. J., and Meltz, M. L. Primary DNA damage in human blood lymphocytes exposed in vitro to 2450 MHz radiofrequency radiation. *Radiat. Res.* 2000;
- Vijayalaxmi; Pickard, W. F.; Bisht, K. S.; Prihoda, T. J.; Meltz, M. L.; LaRegina, M. C.; Roti, J. L. R.; Straube, W. L., and Moros, E. G. Micronuclei in the peripheral blood and bone marrow cells of rats exposed to 2450 MHz radiofrequency radiation. *Intern. J. Radiat. Biol.* 2001; 77(11)1109-1115
- Vijayalaxmi; Pickard, W. F.; Bisht, K. S.; Leal, B. Z.; Meltz, M. L.; Roti, J. L. R.; Straube, W. L., and Moros, E. G. Cytogenetic studies in human blood lymphocytes exposed in vitro to radiofrequency radiation at a cellular telephone frequency (835.62 MHz, FDMA). *Radiat. Res.* 2001; 155(1)113-121.