

Genotoxische Effekte durch Funkwellen?

Analyse der vorhandenen wissenschaftlichen Belege in zeitlicher Entwicklung

Frank Gollnick, Wilma Dubois

„Genotoxizität“ oder „genotoxisch“ bezeichnet die Eigenschaft einer äußeren Einwirkung (Substanz oder Strahlung), Änderungen oder Schädigungen am genetischen Material von Zellen hervorzurufen. Dies wird nachgewiesenermaßen durch bestimmte physikalische oder chemische Einwirkungen verursacht (zum Beispiel ionisierende Strahlung, schädliche Chemikalien, wie Pilzgifte etc.) und kann im weiteren Verlauf zu Krebserkrankungen führen, dies jedoch nicht zwangsläufig. Für die Einwirkung nicht ionisierender Strahlung sind die Zusammenhänge dagegen nicht so klar. In der vorliegenden Literaturanalyse wurde der Schwerpunkt daher auf die schon lange laufende Forschung möglicher genotoxischer Wirkungen hochfrequenter elektromagnetischer Felder (HF-EMF, Frequenzen von 30 kHz bis 300 GHz), und dabei insbesondere auf die für Kommunikationszwecke und Radar genutzten Frequenzbereiche, gelegt.

Diesen Vorgaben entsprechend wurden insgesamt 139 experimentelle biomedizinische Fachpublikationen („peer reviewed“ Publikationen) im Frequenzbereich von 400 MHz bis 130 GHz identifiziert. Publikationen, die sich mit möglichen Einflüssen auf die Genexpression, also den Prozess der Umsetzung genetischer Information in RNS (Ribonukleinsäure) und Proteine beschäftigen, wurden bewusst nicht berücksichtigt. Sie sollen später Gegenstand einer separaten Analyse werden. In der vorliegenden Analyse wird keine Bewertung der identifizierten Studien hinsichtlich ihrer Qualität oder sonstiger Merkmale vor-

genommen. Dies wird einzelnen Experten oder Expertenkommmissionen überlassen, aus deren jüngsten Reviews und Berichten die Kernaussagen zu dem hier bearbeiteten Thema herausgearbeitet wurden und am Ende der vorliegenden Studie wiedergegeben sind. Zu den im vorliegenden Text erwähnten methodischen Fachbegriffen wird auf das Glossar im „EMF-Portal“ (www.emf-portal.de) verwiesen. Im „EMF-Portal“ können auch Einzelheiten zu den im folgenden erwähnten Fachpublikationen abgerufen werden.

Im Zeitraum zwischen 1979 und 2008 bearbeiteten 15 Arbeitsgruppen (AGs) das Themengebiet der vorliegenden Analyse mit jeweils mehreren Studien über eine längere Phase. Darüber hinaus wurden ca. 50 Einzeluntersuchungen von weiteren Arbeitsgruppen durchgeführt. Methodisch konzentrierte man sich dabei im Wesentlichen auf die Untersuchung des Auftretens von Chromosomenmutationen, Schwesterchromatid-Austauschen („sister chromatid exchanges“, SCE), Mikrokernen (Mikronuklei) sowie Chromosomen-Einzel- und Doppelstrangbrüchen (letzteres mit Hilfe des sog. Komet-Assays; siehe **Tabelle 1**). Als Untersuchungsobjekte wurden vergleichsweise häufig humane Lymphozyten und an zweiter Stelle Fibroblasten unterschiedlicher Herkunft eingesetzt. Die erste Untersuchung genotoxischer Effekte an humanen Lymphozyten wurde bereits 1986 von Lloyd et al. durchgeführt (vergleiche die **Excel-Tabelle mit der „Studienübersicht“** in der Online-Ausgabe des vorliegenden „Newsletters“).

Testmethode (bzw. Nachweis von)	Anzahl Einsätze des jeweiligen Tests in den Untersuchungen insgesamt	Anzahl Tests in Studien mit Effekt	Anzahl Tests in Studien ohne Effekt	Anzahl Tests in Studien mit uneinheitlichem Effekt
Mutationen	50	17	30	3
Mikronuklei	43	18	24	1
Komet-Assay	44	12	26	6
SCE	14	0	12	2
Chromatinkonformationsänderung	11	10	1	0
Zellproliferation	51	14	34	3
Dizentrische Chromosomen	9	6	3	0
Sonstige	9	5	3	1
Gesamt*	229	82	139	16

* Einsatz mehrerer Methoden pro Studie möglich

Tabelle 1: Statistik der Befunde in den Studien in Abhängigkeit von den verwendeten Methoden.

Vier Untersuchungsphasen

Anhand bestimmter Merkmale und der Häufung bestimmter Studientypen (siehe unten) kann man vier Phasen in der Untersuchung genotoxischer Effekte durch EMF-Einwirkung unterscheiden, was die Betrachtung des Themenfeldes wesentlich erleichtert. Die in der ersten Hälfte des betrachteten Zeitraums (bis circa 1994) durchgeführten Studien untersuchten die in Mikrowellenherden benutzte Frequenz von 2,45 GHz sowie verschiedene Radarfrequenzen. Dieser Untersuchungszeitraum lässt sich anhand anderer Merkmale in zwei Phasen aufteilen (1973 - 1985 und 1986 - 1994, Seite 14 beziehungsweise 15). In der darauf folgenden Phase von 1995 bis 2000 kamen die GSM-Mobilfunkfrequenzen sowie vereinzelt Datenkommunikationsfrequenzen (zum Beispiel Ultra-Wideband) hinzu. Daneben wurden 2,45 GHz und in geringerem Maße Radarfrequenzen weiter untersucht. In der jüngsten Untersuchungsphase ab 2001 kamen neben dem weiteren Einsatz der genannten Frequenzen (nur noch wenige Radaruntersuchungen, 2,45 GHz jetzt auch mit Blick auf Datenkommunikationsanwendungen) die Frequenzen der 3G-Mobilfunkanwendungen (unter anderem UMTS) sowie THz-Anwendungen (zum Beispiel 130 GHz) zum Einsatz. Die wesentlichen Merkmale und die Verteilung positiver

und negativer Befunde sind in den **Datenboxen** zu den Phasen jeweils zusammengefasst.

Erste Untersuchungsphase 1973 - 1985

In einer ersten frühen Phase der Erforschung möglicher genotoxischer Effekte von 1973 bis 1985 untersuchten 13 verschiedene Arbeitsgruppen in 14 Einzelstudien sowie eine Arbeitsgruppe in 3 Studien (Dardalhon 1979, 1981, 1985) die Wirkung von verschiedenen Radarfrequenzen (8 - 75 GHz) sowie vor allem von Frequenzen der Mikrowellenöfen (2,45 GHz, 12 Studien). Die Mikrowellenöfen wurden ursprünglich aus Experimenten an Radargeräten entwickelt und waren ab etwa Mitte der 70er Jahre in den USA auch für die Anwendung im Haushalt populär geworden. Hieraus lässt sich erklären, dass begleitend dazu auch die genotoxikologische Forschung in dieser Zeit auf den entsprechenden Bereich konzentriert wurde. Die Untersuchungen wurden an Mäusen, Bakterien, Fruchtfliegen sowie an verschiedenen tierischen Zellen durchgeführt.

Methodisch lag der Schwerpunkt in dieser frühen Phase bei der Untersuchung von Mutationen (in Form von Chromosomenmutationen, morphologischen Mutationen, Revertanten etc.) und Zellproliferation. Die *Expositionsstärke* lag in 14 von den oben genannten 17 Studien ausschließlich und zum Teil erheblich über den heutigen Grenzwerten (bis zu 250 kW/m²). Trotz thermischer Exposition wurden in 7 dieser Studien (Hamnerius 1979, McRee 1981, Dhahi 1982, Marec 1985, Dardalhon 1979, 1981, 1985) keine Effekte gefunden. Nur in den Publikationen von Manikowska (Manikowska 1979, Manikowska-Czerska 1985), in der Arbeit von Dutta 1979 und in der frühen Arbeit von Chen (1974) wurde unter anderem *im Bereich* oder sogar *unterhalb der Grenzwerte* exponiert. Während Dutta bei geringeren Befeldungsintensitäten keine Wirkung von 2,45 GHz auf das Genom der untersuchten Bakterien feststellen konnte,

1. Phase:

1973 - 1985, 17 Studien

Frequenz: Schwerpunkt Mikrowellenofen-Frequenz 2,45 GHz (3/7/2)* und Radar (4/1/0)*

Exposition: überwiegend thermisch (14)

Methode: methodischer Schwerpunkt „Mutationen“ (4/5/1)*; ansonsten: „Zellproliferation“ (4/1/1)*, „SCE“ (1/0/0)*, andere (0/3/1)*

Ergebnisse: teils mit Effekt (8), teils ohne Effekt (7), uneinheitliches Ergebnis (2); unabhängig von Frequenz, Expositionsstärke, Objekt und Methode.

* Anzahl der Studien mit „negativem“/„positivem“/„uneinheitlichem“ Befund

beschreibt Manikowska unter Radareinwirkung vergleichsweise geringer Intensität Chromosomenaberrationen an Keimzellen männlicher Mäuse, die später auch bei einer Exposition mit 2,45 GHz-Feldern bestätigt werden konnten (Manikowska-Czerska 1985). Chen wies schon 5 Jahre zuvor Veränderungen beziehungsweise Schädigungen am Genom tierischer Keimzellen und menschlicher Zellen bei einer Exposition von 2,45 GHz nach.

Zweite Untersuchungsphase 1986 - 1994

Ebenfalls mit 2,45 GHz sowie mit verschiedenen Radarfrequenzen experimentierten in der folgenden zweiten Phase von 1986 bis 1994 vornehmlich vier verschiedene Arbeitsgruppen. Daneben sind drei Einzelpublikationen zu verzeichnen, wovon eine den Startpunkt weiterer intensiver Forschung durch die entsprechende Arbeitsgruppe markiert (Maes 1993, AG Verschaeve).

Während die Arbeitsgruppen um Saunders (Lloyd 1986, Beechey 1986, Saunders 1988) und Meltz (Ciaravino 1987, Meltz 1989, Kerbacher 1990, Meltz 1990), der später mit Vijayalaxmi in einer Arbeitsgruppe zusammenarbeitete, überwiegend mit 2,45 GHz-Feldern exponiert, untersuchten eine jugoslawische Arbeitsgruppe (heute Kroatien) um Garaj-Vrhovac und eine russische Arbeitsgruppe um Belyaev (später, ab 2000, Zusammenarbeit mit AG Salford, Schweden) verschiedene Radarfrequenzen. Garaj-Vrhovac studierte im Rahmen des Arbeitsschutzes an Zellen von Menschen und chinesischen Hamstern die Effekte der Radarfelder nicht nur hinsichtlich Mutationen, sondern erstmalig auch mit Hilfe des Mikronukleus-Tests (Garaj-Vrhovac 1990b). Aufgegriffen wurde diese Nachweismethode in Belgien von Maes 1993 aus der Arbeitsgruppe Verschaeve, der zusätzlich und ebenso wie die Arbeitsgruppen um Saunders und Meltz Chromosomenaberrationen, SCE und Zellproliferation untersuchte.

In sieben Studien wurde im Rahmen der Mutationstests auch hinsichtlich der Bildung dizentrischer Chromosomen geforscht, deren Nachweis im Vergleich zum Mikronukleus-Test als empfindlicher gilt. Nach einer 2,45 GHz-Exposition (Lloyd 1986, Kerbacher 1990) war keine Bildung dizentrischer Chromosomen zu beobachten, wohl aber nach Radarbefeldung (Garaj-Vrhovac 1990b, 1991, 1992, 1993) und später auch nach einer Befeldung mit 900 MHz (Maes, 2001, Gadhia 2003). Die vierte Arbeitsgruppe um Belyaev sowie die Autoren der beiden Einzelpublikationen (Narasimhan 1991, Sarkar 1994) setzten andere, allgemein eher we-

niger gebräuchliche Nachweismethoden ein (genomische Konformationsänderungen anhand von chromatographischen Bandenprofilen sowie densitometrische Methoden). Während Saunders und Meltz in sieben Publikationen bei ausschließlich 2,45 GHz trotz zum Teil erheblich über den heutigen Grenzwerten liegender Exposition (bis zu 870 W/m², entspr. 40 W/kg) durchweg negative Befunde beschrieben, wurden in den 13 weiteren Veröffentlichungen dieser zweiten Untersuchungsphase immer Effekte gefunden, davon in 10 Studien an Radarfrequenzen (Garaj-Vrhovac 1990a, 1990b, 1991, 1992, 1993; Fucic 1992 [AG Garaj-Vrhovac]; Belyaev 1992a, 1992b, 1993, 1994) und in 3 Studien bei 2,45 GHz (Maes 1993, Narasimhan 1991, Sarkar 1994) und dies, obwohl Garaj-Vrhovac et al., Belyaev et al. und Sarkar überwiegend am oder unterhalb des Grenzwertes mit Radarfrequenzen exponierten. Belyaev et al. setzten erstmals (abgesehen von einer Expositionsstufe in Manikowska-Czerska 1985) auch sehr niedrige Expositionsstärken weit unterhalb der Grenzwerte ein (ab 0,01 W/m²) und beobachteten Wirkungen auf den Konformationszustand der DNA.

Der bereits Mitte der 80er Jahre entwickelte *Komet-Assay* zum Nachweis von DNA-Doppelstrangbrüchen war bis einschließlich 1994 noch kein Thema in diesem Bereich der EMF-Forschung.

2. Phase:

1986 – 1994, 20 Studien

Frequenz: Schwerpunkt Radarfrequenzen (0/10/0)* und Mikrowellenofen-Frequenz 2,45 GHz (7/2/1)*

Exposition: zunehmend auch „im Bereich“ und „unterhalb“ des Grenzwertes

Methode: neu: „Mikronuklei-Nachweis“ (0/5/0)*; methodischer Schwerpunkt: „Mutationen“ (5/6/0)*; ansonsten: „Chromatinkonformationsänderung“ (0/6/0)*, „SCE“ (3/0/0)*, Zellproliferation (4/1/0)*, „Nachweis dizentrischer Chromosomen“ (2/4/1), andere (1/0/0)*

Ergebnisse: bei ausschließlich hohen Expositionsstärken überwiegend keine Effekte (5/1/1), bei Expositionen auch um und/oder unterhalb des Grenzwertes überwiegend Effekte (2/10/0), 1 Arbeit „mit Effekt“ ohne Angabe der Expositionsstärke.

* Anzahl der Studien mit „negativem“/„positivem“/„uneinheitlichem“ Befund

Dritte Untersuchungsphase 1995 - 2000

Die Serie positiver Befunde, die in der 2. Untersuchungsphase mit Publikationen von Garaj-Vrhovac ansetzte, wurde in der dritten Phase (1995 – 2000) von verschiedenen

Arbeitsgruppen mit den oben genannten Methoden fortgesetzt (Nachweis von Mikronuklei bzw. Mutationen; AG Zeni/ Scarfi: d'Ambrosio 1995, Scarfi 1996; AG Verschaeve: Maes 1995, 1996; Zotti-Martelli 2000 und nochmals Garaj-Vrhovac 1999).

Gleichzeitig führte Lai zusammen mit Singh 1995 den *Komet-Assay* in die EMF-Forschung zur Untersuchung genotoxischer Effekte ein, der es in seiner alkalischen Variante ermöglichte auch DNA-Einzelstrangbrüche aufzudecken. Neben den Untersuchungen mit Hilfe des Mikronuklei-Nachweises konnten auch mit dieser für das EMF-Forschungsfeld neuen Methode in vier aufeinander folgenden Studien (Lai & Singh 1995, 1996, 1997; Lai 1997) bei 2,45 GHz an Gehirnzellen von Ratten Einzel- und Doppelstrangbrüche nach akuter Feldexposition (SAR-Werte im Bereich des Grenzwertes) nachgewiesen werden. Lai und Singh experimentierten auch mit Opioid-Antagonisten und Radikalfängern (hier Melatonin), um in der EMF-Forschung erstmals den *Wirkungsmechanismus* der Genschäden zu erforschen. Aus den Resultaten folgerten sie, dass körpereigene Opiode und die Bildung freier Radikale in der Wirkungskette eine Rolle spielen.

Zwei Arbeitsgruppen, die später zusammen arbeiteten, begegneten diesen positiven Befunden ab 1997 ausschließlich mit Studien mit negativem Befund (Vijayalaxmi 1997a, 1997b, 1999, 2000; AG Roti Roti: Malyapa 1997a, 1997b, 1998). Teilweise hatten diese den Charakter von direkten Replikationsstudien (Malyapa 1998: Replikation zu Lai & Singh 1995, 1996). Neben dieser Studie an Gehirnzellen von Ratten ergaben jeweils zwei weitere Komet-Assay-Studien an einer Mausfibroblasten-Zelllinie beziehungsweise an humanen Lymphozyten unter Verwendung von Mikrowellen- und Mobilfunkfrequenzen ebenso negative Befunde (Maes 1997, AG Roti Roti: Malyapa 1997a, 1997b, Vijayalaxmi 2000). Auch später und mit anderen Nachweismethoden (Mikronukleustest, Nachweis von Chromosomenaberrationen und Zellproliferationstest) erzielte Vijayalaxmi, teilweise zusammen mit Roti Roti, ausschließlich negative Resultate an humanen Lymphozyten und anderen Zelltypen und bei verschiedenen Frequenzen (Vijayalaxmi 2001a, 2001b, 2001c, 2003, 2006; AG Roti Roti: Li 2001, Roti Roti 2001, Bisht 2002, Lagroye 2004a, 2004b, Hook 2004).

Alle anderen bis dahin aktiven Arbeitsgruppen legten hingegen mit dem Mikronukleustest bis Anfang der 2000er Jahre, ebenso wie einst Garaj-Vrhovac, unabhängig von der

eingesetzten Frequenz nur positive Befunde vor (AG Garaj-Vrhovac 1990 – 1999; AG Scarfi 1995, 1996, 2002; AG Verschaeve: Maes 1993; Zotti-Martelli 2000). Unter Verwendung verschiedener weiterer Untersuchungsmethoden und Zelltypen bei unterschiedlichen GSM- Frequenzen und einer Radarfrequenz von 61 GHz lieferten vier Einzelstudien in der hier besprochenen 3. Untersuchungsphase (1995 - 2000) darüber hinaus negative Ergebnisse (Antonopoulos 1997; Cain 1997; Pakhomova 1997, Gos, 2000), eine fünfte Einzelstudie (836 MHz) ergab indifferente Befunde (Phillips 1998).

In Studien, in denen die *SCE-Rate* untersucht wurde, konnte weder in dieser noch in der vorhergehenden beziehungsweise der folgenden Phase ein Einfluss der verwendeten Felder auf diesen Parameter festgestellt werden. So stellten auch Antonopoulos et al. 1997 bei 3 verschiedenen Mobilfunkfrequenzen keine erhöhte SCE-Rate unter Feldeinfluss fest. Der überwiegende Teil aller SCE-Studien (11 von 14) setzte humane Lymphozyten als Versuchsobjekt ein, die jedoch aufgrund ihres hohen DNA-Reparaturvermögens von manchen Experten als ein eher unempfindlicher Indikator für Genschäden angesehen werden (im Gegensatz zu beispielsweise Fibroblasten). Allgemein ist in dem hier behandelten Forschungsgebiet „Genotoxizität“ festzustellen, dass (zumeist humane) Lymphozyten als Versuchsobjekt in einer großen Zahl der Studien (43 %) bevorzugt wurden. Trotz des erwähnten Verdachts mancher Fachleute auf relative Störunempfindlichkeit zählte hierbei für die Forscher offenbar die Herkunft des Zellmaterials (Mensch) und der damit verbundene größere Realitätsbezug im Experiment mehr als die Verwendung anderer Zelltypen aus Tieren.

3. Phase:

1995 – 2000, 24 Studien, 5 Reviews

Frequenz: Schwerpunkt Mikrowellenofen-Frequenz 2,45 GHz (5/5/0)*, erstmalig jetzt auch Mobilfunk-Frequenzen (5/0/3)*, Radarfrequenzen (1/3/0)*, andere (2/0/0)*

Exposition: überwiegend „im Bereich“, auch „unterhalb“ des Grenzwertes, 4 Studien ausschließlich über dem Grenzwert

Methode: neu: Schwerpunkt: „Komet-Assay“, (5/4/1)*; ansonsten: „Mikronuklei-Nachweis“ (3/4/0)*, „Mutationen“ (5/0/1)*, „SCE“ (3/0/1)*, Zellproliferation (3/2/1)*, andere (1/0/0)*

Ergebnisse: keine Effekte (13), Effekte (8), unschlüssiges Ergebnis (3).

* Anzahl der Studien mit „negativem“/„positivem“/„uneinheitlichem“ Befund

Vierte Untersuchungsphase 2001 - 2008

In der 4. Phase in den Jahren 2001 bis 2008 ist eine starke Zunahme der Forschungsaktivität zu verzeichnen: mehrere neue Arbeitsgruppen stiegen in das Forschungsthema ein und eine Vielzahl von Einzelpublikationen widmete sich ebenso dieser Fragestellung. Wurde vorher vornehmlich die Mikrowellenfrequenz 2,45 GHz untersucht, änderte sich dies zu Gunsten der GSM-Frequenzen. Neu hinzu kamen die UMTS-Frequenzen, hier meistens 1950 MHz sowie in 2 Studien die neu erschlossenen oberen Millimeterwellen ≥ 100 GHz (Zeni 2007, Korenstein 2008).

In den einzelnen Studien nahm die *Methodenvielfalt* zu, das heißt häufiger als früher wurden verschiedene Nachweise an demselben Objekt und unter denselben Expositionsbedingungen in einer Studie parallel durchgeführt. Dadurch konnten die cytogenetischen Test-Resultate besser interpretiert werden (siehe **Tabelle 2**). In der hier betrachteten 4. Untersuchungsphase wurden in 14 Studien mehr als 2 Endpunkte untersucht. In fast allen dieser Studien mit 3 oder mehr Endpunkten wurden keine Effekte der EMF-Exposition nachgewiesen. Bei etwa 2/3 wurde hier auch der *Mikronukleus-Test* eingesetzt. Im Vergleich

Anzahl Endpunkte	Endpunkt (Methode)	Mögliches Ergebnis	Mögliche Schlussfolgerungen/ Interpretation
Ein Endpunkt	Komet-Assay	positiv	Hinweis, dass die Testsubstanz die DNA schädigt
	Mutation	positiv	Testsubstanz schädigt DNA, DNA-Reparaturversuch misslungen → Entstehung von Mutation Endpunkt „Mutation“ ist zuverlässigster Indikator für mutagene / carcinogene Wirkung
	Mikronuklei	positiv	„Mikronuklei ohne Zentromer“ deuten darauf hin, dass Testsubstanz Mutationen hervorruft. „Mikronuklei mit Zentromer“ deuten darauf hin, dass die Chromosomenverteilung durch Zerstörung des Spindelapparats gestört wird.
Zwei Endpunkte	Komet-Assay Mutationen	negativ positiv	Ursprünglicher DNA-Schaden konnte repariert werden, fehlerhafte Reparatur führte jedoch zu Mutationen.
	Komet-Assay Mikronuklei	negativ positiv	Ursprünglicher DNA-Schaden konnte repariert werden, fehlerhafte Reparatur führte jedoch zu Mutationen, die wiederum zur Mikronukleibildung führten. Mikronukleibildung auch in Folge einer Fehlverteilung ganzer Chromosomen möglich (Durch Nachweis von Zentromer-Abschnitten mit der FISH-Methode möglich)
	Komet-Assay SCE*	negativ positiv	Ursprünglicher DNA-Schaden konnte repariert werden. SCE als Folge einer Interaktion der Testsubstanz mit BrdU möglich (BrdU = Bromdesoxy-Uridin: Chemisches Analogon des Nukleosids Thymidin bzw. Desoxyuridin, das im Experiment nur als Markierungsstoff benutzt wird)
	Mutationen Mikronuklei	positiv negativ	Derartiges Ergebnis ist unschlüssig.
	Mutationen SCE*	negativ positiv	SCE weist auf DNA-Schädigung hin. Dosis der getesteten Substanz nicht stark genug, um auch Mutationen hervorzurufen. SCE auch als Folge einer Interaktion der Testsubstanz mit BrdU möglich (BrdU = Bromdesoxy-Uridin: siehe oben)
	Mikronuklei SCE*	negativ positiv	SCE weist auf DNA-Schädigung hin. Ausmaß der DNA-Schädigung zu gering, um auch Mikronuklei hervorzurufen. SCE auch als Folge einer Interaktion der Testsubstanz mit BrdU möglich (BrdU = Bromdesoxy-Uridin: siehe oben)
Drei Endpunkte	Komet-Assay Mutationen Mikronuklei	positiv negativ negativ	DNA-Schädigung, die zunächst zu Chromosomenstrangbrüchen führte (Komet-Assay positiv), könnte erfolgreich repariert worden sein.
	Komet-Assay Mutationen Mikronuklei	negativ positiv positiv	DNA-Schädigung wurde repariert (Komet-Assay negativ). Fehler bei der Reparatur führten aber zu Mutationen und Mikronuklei-Bildung. Es gilt zu prüfen, ob ganze Chromosomen oder nur zentromerfreie Chromosomen-Bruchstücke in den Mikronuklei enthalten sind.

* SCE = Schwesterchromatidaustausch

Tabelle 2: Möglichkeiten der Interpretation von Ergebnissen verschiedener cytogenetischer Tests unter Berücksichtigung der Anzahl parallel angewandter Testmethoden (nach Obé, 2007)

zur 3. Untersuchungsphase ergaben die Untersuchungen, die Mikronukleus-Tests beinhalteten, in der 4. Untersuchungsphase eher negative Befunde. Nach genauer Betrachtung der entsprechenden Befeldungsdosen hängt dies aber nicht damit zusammen, dass in der 4. Untersuchungsphase die *Befeldungsstärke im Durchschnitt eher zurückgenommen wurde*.

Zu den bisher eingesetzten „klassischen“ Untersuchungsmethoden, wie zum Beispiel Mikronukleus-Test, Komet-Assay und Nachweis von Schwesterchromatidaustausch, setzten sich nun auch verschiedene neue Nachweismethoden zur *Genexpression* in diesem Forschungszweig durch. Die Vielzahl der hierzu bisher publizierten Ergebnisse (circa 90 EMF-Studien) sprengt den Rahmen der vorliegenden Ausarbeitung und wird deshalb, wie oben bereits erwähnt, in einer geplanten späteren Themenanalyse gesondert behandelt. Eine genauere Untersuchung von Chromosomenmutationen ermöglichte eine neue Methode, bei der Chromosomenabschnitte spezifisch mit Fluoreszenzfarbstoffen angefärbt werden (*Fluoreszenz in situ Hybridisierung, FISH*).

Zur Untersuchung der Möglichkeit *indirekter* Wirkungen von Hochfrequenzfeldern wurde in bislang wenigen Studien nun auch die Bildung von Radikalen, besonders von Sauerstoffradikalen (ROS), untersucht (3 Mal AG Yao, 2008: positiv; Lantow 2006: negativ). Andere Studien, die diesen Zusammenhang untersuchen, sind noch nicht publiziert (AG Tauber, REFLEX-Studie, siehe unten) beziehungsweise laufen noch (AG Schär, Basel, siehe unten bei „REFLEX-Studie“).

Ebenfalls neu im Bereich genotoxischer Untersuchungen war die Kombination von niederfrequenten Magnetfeldern (30 – 90 Hz „weißes Rauschen“) mit den jeweils eingesetzten Hochfrequenzfeldern. Hierbei verfolgten (und bestätigten) insbesondere Lai & Singh 2005 und die chinesische Arbeitsgruppe um Yao (Yao 2008 a, 2008 b, Wu 2008) die früheren Ansätze von Litovitz (zum Beispiel Litovitz et al. 1997), der anhand anderer Endpunkte (Erhöhung der Ornithindecaboxylase-Aktivität) beobachtet hatte, dass Bioeffekte durch Mikrowellenexposition mit Hilfe von Magnetfeld-Rauschen abgeschwächt werden konnten.

In allen vier hier unterschiedenen Untersuchungsphasen wurde bei der *Mikrowellenofen-Frequenz 2,45 GHz* im Durchschnitt stärker exponiert als bei den Mobilfunkfrequenzen. Betrachtet man dabei die verwendeten Methoden, so erkennt man beim *Mikronukleus-Test* und beim *Komet-Assay* ein etwa ausgewogenes Verhältnis positiver und negativer Befunde, wenn 2,45 GHz angewendet wurde, bei den Mobilfunkfre-

quenzen ergaben sich dagegen überwiegend negative Resultate. Bei den anderen Methoden zeigt sich ein solcher Zusammenhang nicht. Mögliche Erklärungen hierfür könnten sein, dass mit den verschiedenen Methoden unterschiedliche Veränderungen am Genom nachgewiesen und damit ungleiche Ergebnisse erzielt werden (siehe Seite 20, **Tabelle 2**), dass die Wirkung hochfrequenter Felder frequenzabhängig ist oder, dass es sich hier schlicht um einen beobachteten Zufall handelt. Denkbar wäre auch, dass Mikronukleus-Test und Komet-Assay empfindlicher auf die Befeldungsstärke reagieren als die anderen „klassischen Methoden“. Dies kann hier jedoch nicht abschließend geklärt werden.

In den Studien unter Verwendung von *UMTS-Signalen* wurde fast immer der Komet-Assay eingesetzt. Dabei ergaben sich bis auf eine Studie (dort Test auf Mutationen) in allen Untersuchungen negative Befunde.

Wie auch in der 3. Untersuchungsphase zeichnen sich in der 4. Phase *Serien von Studien bestimmter Arbeitsgruppen* ab, in denen methodenunabhängig und auch dosisunabhängig fast ausschließlich negative Resultate (AG McNamee, AG Roti Roti, AG Vijayalaxmi, AG Verschaeve, AG Miyakoshi) oder *fast immer ausschließlich positive Resultate* (AG Belyaev, AG Garaj-Vhrovac, AG Korenstein, AG Yao) erzielt wurden. Bei einer Arbeitsgruppe (AG Scarfi ab 1995) erkennt man über einen längeren zeitlichen Verlauf einen Trend von Studien mit positiven Befunden hin zu Studien mit negativen Befunden. Hierbei könnte eine Rolle spielen, dass bei den anfänglich positiven Befunden weit oberhalb des Grenzwertes exponiert wurde. Scarfi et al. exponierten außerdem anfänglich mit Radarfrequenzen und später im Mobilfunkfrequenzbereich (vergleiche **Tabelle 3** sowie die **Excel-Tabelle mit der „Studienübersicht“** in der Online-Ausgabe des vorliegenden „Newsletters“).

4. Phase:

2001 – 2008, 78 Studien, 8 Reviews

Frequenz: Schwerpunkt Mobilfunk-Frequenzen (22/19/5)* Mikrowellenofen-Frequenz 2,45 GHz (7/7/2)*, erstmalig jetzt auch UMTS (3/0/1)* und THz (1/1/0)*, Radarfrequenzen (4/4/0)*, andere (2/1/0)*

Exposition: überwiegend „im Bereich“ (52), einige auch „unterhalb“ des Grenzwertes (8), ausschließlich über dem Grenzwert (12)

Methode: neu: „FISH“ (0/3/0)*; Schwerpunkt: „Komet-Assay“ (21/8/5)*, „Mikronuklei-Nachweis“ (9/21/1)*, „Zellproliferation“ (23/10/1)*, „Mutationen“ (14/6/1)*; ansonsten: „SCE“ (5/0/1)*, „Chromatin-Konformation“ (1/4/0)*, andere (1/2/0)*

Ergebnisse: bei ausschließlich hohen Expositionsstärken überwiegend keine Effekte (42), Effekte (28), unschlüssiges Ergebnis (7).

* Anzahl der Studien mit „negativem“/„positivem“/„uneinheitlichem“ Befund

Arbeitsgruppe	Herkunft	Publikationen	Zeitraum	Frequenz	Grenzwertnähe *	Methoden (Farblegende siehe unten)						
						+ = Studie mit Effekt - = Studie ohne Effekt ± = Studie mit uneinheitlichem Ergebnis						
Belyaev	Schweden	9	1992-2006	Radar (5) GSM (4)	+ / - ↓						++++ ++++-	
Dardalhon	Frankreich	3	1979-1985	Radar (3)	+	---				---		
Garaj-Vrhovac	Jugoslawien (Kroatien)	10	1990-2004	Radar (7) 2,45 GHz (3)	+ / -	+++++	++++ ++++			+++	++++ (dizentr. Chromosomen)	
Korenstein	Israel	3	2003-2008	GSM (1) andere (2)	+ / -	+++				++		
Lai & Singh	USA	5	1995-2005	2,45 GHz (5)	+ / -			+++++				
McNamee	Kanada	3 + 1 Review	2002-2005	1,9 GHz (3)	+ / - ↑		---	-		--		1
Meltz	USA	4 + 1 Review	1987-1990, 2003	2,45 GHz (4)	+	---			-	---	- (dizentr. Chromosomen)	1
Miyakoshi	japan	8	2002-2007	2,45 GHz (7) UMTS (1)	+ / - ↑	- ±	--	---		---		
Roti Roti	USA	9	1997-2004	2,45 GHz (4) 835 MHz (5)	+ / -		-	-----		--	- (andere)	
Saunders	UK	3	1986-1988	2,45 GHz (3)	+	--			-		-- (andere, dizentr. Chromosomen)	
Verschaeve	Belgien	8 + 2 Reviews	1993-2006	2,45 GHz (1) 900 MHz (7)	+ / - ↑	---- ± ±	+-	---	---- ±	-- ±	+ - (dizentr. Chromosomen)	2
Vijayalaxmi	USA	9 + 3 Reviews	1997-2008	2,45 GHz (5) 835 MHz (2) 1,6 GHz (1) Ultra Wide Band (1)	+ / - ↑	----	----	-		----		3
Yao	China	8	1982, 2002-2008	2,45 GHz (1) 1,8 GHz (6)	+ / -	+ ±	±	+++ ± ± ± ±		++ ±		
Zeni/Scarfi	Italien	9	1995-2008	Radar (3) GSM (4) UMTS (2)	+ / - ↑	-	---- +++	----	-	--- -- +		
andere		48	1973-2008	2,45 GHz (16) GSM (23) Radar (5) UMTS (2) andere (2)		---- ---- +++++++ ±	---- +++++	----- ++++ ± ±	---- ---- ±	---- ---- ++++ ±	++ (Chromatinkonf.) + (dizentr. Chromosomen) - +++++ ++ ± (andere)	6
Gesamtanzahl Studien		137	1973-2008	2,45 GHz (50) Radar (29) GSM (49) UMTS (5) andere (4)		Gesamtauswertung siehe Tabelle „Statistik“						

Mutationen	Mikronuklei	Komet-Assay	SCE	Zellproliferation	Chromatinkonform. /andere Methoden	Review
------------	-------------	-------------	-----	-------------------	------------------------------------	--------

* Grenzwertnähe: + = über dem Grenzwert, - = unter dem Grenzwert, +/- = im Bereich des Grenzwertes, +/-↑ bzw. +/-↓ = im Bereich des Grenzwertes und entweder öfter über oder öfter unter dem Grenzwert

Tabelle 3: Publikationsserien aus Arbeitsgruppen und andere Einzelpublikationen mit Darstellung ihrer Kerndaten bezüglich Exposition, verwendeter Methoden und der Befunde.

Dosimetrie und Expositionsdesign

Deutliche Verbesserungen wurden im Laufe der Zeit bezüglich der Dosimetrie und des Designs der Expositionseinrichtungen erzielt. Dazu gehören zum Beispiel eine kontinuierliche Überwachung der Versuchsparameter sowie eine automatisierte Verblindung. Leider ergab sich in jüngster Zeit, dass gerade die automatisierte Verblindung nicht bei allen modernen Anlagen ausreichend abgesichert war (Wolf 2008).

Europäisches Verbundprojekt „REFLEX“

Im Rahmen der Europäischen Verbundstudie REFLEX wurden verschiedene Untersuchungen zur Genotoxizität, unter anderem auch zum Einfluß von Hochfrequenzfeldern, durchgeführt

(Nikolova 2005, Diem 2005). In der Arbeitsgruppe um Rüdiger (Universtitätsklinik Wien, Diem 2005) erzielte man kontinuierlich positive Befunde (Einzel- und Doppelstrangbrüche an Granulosazellen und Fibroblasten, nicht aber an Lymphozyten) bei allen angewendeten Feldarten (Niederfrequenz und Mobilfunkfrequenzen) und mit drei verschiedenen Nachweismethoden (Mikronukleus-Test, Komet-Assay, Mutationstest). Diese Befunde konnten bislang nicht unabhängig bestätigt werden (Speit 2007; Schär, Uni Basel, noch laufend). Einige andere Studien, die bisweilen auch als Replikationsstudien zu Diem 2005 genannt werden (zum Beispiel Scarfi 2006), können nicht als solche gelten, da sie andere Zelltypen als Untersuchungsobjekte verwendeten. Von der Arbeitsgruppe Tauber (Berlin) wurden in der Promyelozyten-Zelllinie HL-60 unter Einfluss von 1,8 GHz Mobilfunkfeldern ebenfalls posi-

Ursprungsstudie			Replikationsstudie	
Autor	Frequenz Methode Objekt	Ergebnis	Autor	Ergebnis
Manikowska-Czerska 1985	2,45 GHz Nachweis v. Mutationen Keimzellen männlicher Mäuse	+	Beechey 1986 (AG Saunders)	-
Garaj-Vrhovac 1992	7,7 GHz Mikronuklei-Test humane Lymphozyten	+	Zotti-Martelli 2000	+
Lai & Singh 1995	2,45 GHz Komet-Assay Gehirnzellen von Ratten	+	Malyapa 1998 (AG Roti Roti)	-
Lai & Singh 1995	2,45 GHz Komet-Assay Gehirnzellen von Ratten	+	Lagroye 2004* (AG Roti Roti)	-
Malyapa 1997 (AG Roti Roti)	835 MHz Komet-Assay CH3-Zellen (abgeleitete Mausfibroblasten)	-	Li 2001* (AG Roti Roti)	-
Philips 1998	836 MHz Komet-Assay lymphoblastoide Zellen	±	Hook 2004 (AG Roti Roti)	-
Tice 2002	837 MHz Mikronuklei humane Lymphozyten	+	Scarfi 2006 * (AG Zeni)	-
McNamee 2002	1,9 GHz Mikronuklei humane Lymphozyten	-	McNamee 2003	-
Diem 2005	1,8 GHz Komet-Assay humane Fibroblasten	+	Speit 2007	-
Schmid 2007	835 MHz Spindelstörungen Mensch-Hamster-Hybridzellen	+	Schrader 2008	+

- interne Replikation
- * nicht explizit als Replikationsstudie ausgewiesen, nur durch Vergleich der Untersuchungsparameter als solche identifiziert
- „-“ kein Effekt, „+“ Effekt, „±“ unschlüssiges Ergebnis

Tabelle 4: Replikationsstudien



ve Befunde mit den drei genannten Nachweismethoden erzielt (Einzel- und Doppelstrangbrüche) sowie die Bildung freier Radikale nachgewiesen. Diese Ergebnisse sind bis heute nicht peer-reviewed publiziert und ebenfalls nicht unabhängig repliziert worden. Außerhalb des REFLEX-Projektes wurden in der Arbeitsgruppe Rüdiger unter ansonsten gleichen Versuchsbedingungen positive Befunde an Fibroblasten auch mit UMTS-Signalen erzielt (Schwarz 2008). Nach Betrugsvorwürfen gegen eine Labor-Mitarbeiterin musste die letztgenannte Publikation jedoch kürzlich zurückgezogen werden. Der noch laufende und bislang nicht vollkommen aufgeklärte Verdacht der Datenfälschung, verbunden mit dem Vorwurf einer absichtlichen Umgehung der Verblindung (siehe oben), könnte noch dazu führen, dass auch die erste Publikation zu DNA-Strangbrüchen durch Mobilfunkfelder (Diem 2005) zurückgezogen werden muss.

Replikationsstudien

Über den hier betrachteten Zeitraum von 35 Jahren (1973-

2008) konnten insgesamt 10 Replikationsstudien identifiziert werden. Davon sind 7 in den jeweiligen Studien als solche bezeichnet, die übrigen 3 lassen sich nur anhand der verwendeten Untersuchungsparameter als solche erkennen (vergleiche **Tabelle 4**). In 2 Reproduktionen wurde ein positiver Befund und in 2 Reproduktionen ein negativer Befund bestätigt. 6 Mal konnte ein positiver Befund in der entsprechenden Reproduktionsstudie nicht bestätigt werden (**Tabelle 4**).

Reviews

Von den 5 neuesten Reviews (vergleiche Teil „**Reviews und Literaturzitate**“ in der Online-Ausgabe des vorliegenden „Newsletters“) stellt die Arbeit von Hardell & Sage 2008 lediglich eine peer-reviewed publizierte Zusammenfassung des umfangreichen „Bioinitiative-Reports 2007“ dar (Details hieraus zum Thema „Genotoxizität“ siehe im nachstehenden Absatz „Berichte nationaler und internationaler Expertengruppen“). Die übrigen 4 überschneiden sich zum Teil

Vijayalaxmi 2008	<ul style="list-style-type: none"> Falls vorhanden, sind die Unterschiede in den Effekten zwischen exponierten Proben und Kontrollen meist klein. Die Qualität der Studien stieg im Laufe der Zeit deutlich an. Mit dem Komet-Assay wurde keine systematische Analyse menschlicher Gesundheitsrisiken betrieben. Bei dieser Methode muss der Zellzyklus der untersuchten Zellen mit analysiert und berücksichtigt werden. Normalerweise einsetzende Reparaturmechanismen verwischen eventuell vorhandene Effekte und erschweren die Interpretation der Ergebnisse. Für den Nachweis von Chromosomen-Mutationen gibt es standardisierte Tests, die allerdings zeitaufwändig sind. Es sind die zuverlässigsten Tests, um das Krebsrisiko im Menschen zu diagnostizieren. Beim Mikronuklei-Test sollte der Inhalt der Mikronuklei stets mit bestimmt werden (ganze Chromosomen oder Chromosomen-Bruchstücke). Die Untersuchung auf Schwesterchromatiden-Austausche (SCE) ist, bei geringerem Aufwand, sensitiver als Mutationstest und Mikronuklei-Test. Trotzdem ist der SCE-Test allein nicht aussagekräftig genug für eine gesicherte Voraussage (siehe auch bei Vijayalaxmi 2004)
Verschaeve 2005	<ul style="list-style-type: none"> Es sind Effekte von Strahlung in Kombination mit bekannten Mutagenen oder Karzinogenen möglich. Indirekte Effekte der Felder auf DNA-Replikation und Transkription sind nicht auszuschließen.
Moulder 2005	<ul style="list-style-type: none"> Epigenetische Aspekte (Genaktivierung/-inaktivierung) wurden bislang zu wenig berücksichtigt. Die Aussagekraft epidemiologischer Untersuchungen ist in Bezug auf das Risiko der Krebsentstehung beim Thema „Mobilfunkfelder“ grundsätzlich begrenzt (wegen der langen Latenzzeit bei der Krebsentwicklung).
Vijayalaxmi 2004	<ul style="list-style-type: none"> Hyperthermie ist als Ursache einiger gefundener Effekte anzunehmen. Beim Mikronuklei-Test nach In-vivo-Exposition (ganzer Tiere) ist von einer 10 %-Wahrscheinlichkeit für sporadische, nicht reproduzierbare Effekte auszugehen. Bei In-vitro-Exposition von Zellkulturen liegt diese Wahrscheinlichkeit noch höher. Es sollte mehr Studien geben, in denen mehrere Endpunkte parallel untersucht werden (mindestens drei). Zellen mit unterschiedlichem genetischem Hintergrund sollten parallel untersucht werden.

Tabelle 5: Aussagen aus den neuesten Reviews zum Thema „Genotoxizität“.

in ihren Kernaussagen. Moulder 2005 bezieht sich dabei allein auf die Krebsentstehung. Die teilweise übereinstimmenden Kernaussagen sind:

- Große methodische Unterschiede zwischen den Studien bedingen eine schlechte Vergleichbarkeit.
- Es gibt derzeit keine ausreichenden Beweise, dass Felder von Funkanwendungen eine nachhaltig schädliche Wirkung auf das Genom haben und in der Folge möglicherweise Krebs auslösen. Völlig ausschließen kann man es aber anhand der aktuellen Datenlage nicht.
- Nicht ausreichende Stichprobengrößen sind nach wie vor ein Problem bei vielen Untersuchungen. Man braucht mehr Ergebnisse, die mit ausreichender statistischer Power und unter genau kontrollierten Bedingungen erzielt wurden.

Darüber hinaus sind in **Tabelle 5** weitere interessante Aussagen aus den Reviews zusammengetragen.

Berichte nationaler und internationaler Expertengruppen

Neun Berichte nationaler und internationaler Expertengruppen der letzten drei Jahre wurden hinsichtlich der darin enthaltenen Aussagen zu genotoxischen Effekten geprüft (vergleiche entsprechenden Teil mit ausführlicheren Angaben in der Online-Ausgabe des vorliegenden „Newsletters“). Darin kommen die Experten fast übereinstimmend zu dem Schluss, dass es keine gesicherten Hinweise auf eine gesundheitsschädigende Wirkung von Hochfrequenzfeldern im nicht-thermischen Bereich aufgrund der Wechselwirkung dieser Felder mit dem Genom gibt. Obwohl in den letzten Jahren eine Vielzahl neuer Publikationen hierzu erschienen sei, hätten diese Arbeiten eine Beeinträchtigung der Gesundheit nicht wahrscheinlicher gemacht. Weitere Aussagen in den Berichten sind auszugsweise:

- Positive Einzelbefunde ließen sich in den wenigen durchgeführten Wiederholungsstudien überwiegend nicht bestätigen.
- Weitere Einzelstudien bringen wenig neuen Erkenntnisgewinn. Unbedingt erforderlich wären Multicenter-Studien mit einem gemeinsamen Studiendesign.
- Insgesamt ist die wissenschaftliche Datenlage immer noch zu gering für eine abschließende Beurteilung, und neuere Resultate, die genotoxische Effekte durch Hochfrequenzstrahlung nahe legen, müssen noch besser verstanden werden.
- Der Komet-Assay wurde im Vergleich zu den anderen

klassischen zytogenetischen Techniken als wesentlich empfindlicher für Artefakte angesehen. Zu diesem Test gibt es noch keine allgemein akzeptierte Auswertemethodik, was den Vergleich der Arbeiten verschiedener Autoren erschwert.

- Einige Mutationstests, die in der Toxikologie etabliert sind, werden zur Testung der Wirkung von HF-Feldern leider kaum eingesetzt.
- Bei neueren Arbeiten ist die Stringenz bei der Versuchsplanung zu beanstanden.

In den Berichten wird außerdem deutlich, dass an einer großen Anzahl verschiedener Studienobjekte mit einer Vielzahl verschiedener Methoden und Expositionsszenarien nach genotoxischen Effekten gesucht wurde. Dem entsprechend gäbe es wenig vergleichbare Studien. Einige der verwendeten Nachweismethoden seien sehr empfindlich gegenüber Störeinflüssen und müssten mit äußerster Sorgfalt und Sachkunde angewendet werden. Dies mache es schwer, die Zuverlässigkeit der in den Publikationen berichteten Effekte zu beurteilen. Schlüssige Wirkmodelle im molekularen Bereich für einzelne, nachgewiesene Effekte an Zellkulturen wurden nicht gefunden. Dies alles führt in *einem* Bericht (BAFU Report 2007, Schweiz; vergleiche dazu die ausführlicheren Angaben in der Online-Ausgabe des vorliegenden „Newsletters“) zu der Aussage, dass die „Wissenslücken weiterhin groß“ seien und dass „... experimentelle Studien am Menschen und an Zellkulturen zwar unmittelbare Auswirkungen der HF-Strahlung belegen. Ob diese aber ein Gesundheitsrisiko darstellen, ist ungewiss.“ Ein anderer Bericht hebt sich mit seiner Schlussfolgerung deutlich von den übrigen acht ab (Bioinitiative Report 2007, USA; vergleiche dazu die ausführlicheren Angaben in der Online-Ausgabe des vorliegenden „Newsletters“), indem zwar auch hier zusammengefasst wird, dass „von den betrachteten Studien nur 50 % über festgestellte genotoxische Effekte berichten“; dennoch seien Hoch- und auch Niederfrequenz-Exposition unter bestimmten Expositionsbedingungen genotoxisch, und dies auch bei Expositionsstärken unterhalb der gültigen Grenzwerte.

Publizierte Reviews und Referenzliste mit Literaturzitaten zu diesem Artikel finden Sie in der Online-Ausgabe.



Dr. Frank Gollnick, Dr. Wilma Dubois
Forschungsgemeinschaft Funk