

## **Tierexperimentelle Studien - Krebs**

### **Gutachter:**

Prof. Dr. Clemens Dasenbrock<sup>1</sup>  
Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin,  
Nikolai-Fuchs-Straße 1  
30625 Hannover

Prof. Dr. Alexander Lerchl  
International University Bremen  
School of Engineering and Science  
P.O. Box 750 561  
28725 Bremen

---

<sup>1</sup> Seit Sommer 2004: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CoKG, Biberach an der Riss.



## Inhaltsverzeichnis

1	Zielstellung	B-5
2	Auswahl der berücksichtigten Studien	B-5
3	Mehrstufenmodell der Krebsentstehung	B-5
4	Darstellung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes	B-6
5	Gesamtbewertung für das Themenfeld	B-15
6	Literaturverzeichnis	B-16
7	Abkürzungen	B-18
8	Tabelle: Übersicht zu den berücksichtigten Studien	B-19



## 1 Zielstellung

Dieses Gutachten soll eine Literaturbewertung neuerer Publikationen liefern. Es werden tierexperimentelle Studien bewertet, die den Endpunkt Tumor nach einer mehrmonatigen bis zweijährigen Exposition der Tiere gegenüber Mobilfunkfeldern untersuchen.

## 2 Auswahl der berücksichtigten Studien

Es wurden nach Vorgabe des Auftraggebers tierexperimentelle Studien ausgewählt, die folgende Kriterien erfüllten:

- Krebsförderung (Tumorpromotion / Co-Cancerogenese) und/oder Krebsentstehung (Tumorinitiation) durch ein Mobilfunksignal ist Untersuchungsziel,
- Mehrmonatige bis zweijährige (werk-)täglich mehrstündige Exposition der Versuchstiere gegenüber einem für den Mobilfunk relevanten Signal,
- Wissenschaftliche Publikation der Studie(n) ab dem Jahr 2000 in einer Zeitschrift mit *Peer Review* Verfahren.

Mittels eigener Literaturlisten und einer Überprüfung in der Datenbank PubMed wurden zehn (9 + 1) Publikationen ausgewählt, die den o.g. Kriterien entsprachen. Eine der zehn Studien erfüllte aufgrund der untersuchten Ultraweitbandsignale nicht alle der o.g. Kriterien.

Bei der nachfolgenden Bewertung wird auf die Fragestellung sowie methodisch saubere Durchführung der Studien ein besonderes Augenmerk gelegt. Da das Gutachten vom FZ Jülich für den Risikodialog Mobilfunk bestimmt ist, werden ergänzend und sofern angegeben, die Sponsoren der Untersuchungen bzw. die Beteiligung von Firmenvertretern genannt.

## 3 Mehrstufenmodell der Krebsentstehung

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

Obwohl das Dreistufenmodell für die chronologische Beschreibung des klinischen Krebswachstums geeignet ist, vermag es oft nicht das mehrstufige Geschehen mit initialem DNA-Schaden und den folgenden (nicht-genotoxischen) Promotions- und Progressionsphasen hinreichend wiederzugeben. Heutzutage geht man eher von einem Mehrstufenprozess aus, der bei einigen menschlichen Tumoren bis zu 10 Mutationen umfasst. Diese Mutationen müssen aber nicht zwingend direkt genotoxisch sein, da es zahlreiche Agentien gibt, die ohne direkte DNA-Schädigung die Krebsentstehung fördern.

Da die Kanzerogenese ein sehr komplexer und erst in kleinen Bereichen verstandener Prozess ist, vermeiden inzwischen einige Autoren bewusst die Begriffe „Promotion“ und „Progression“. Sie verwenden lieber den Terminus „Co-Carcinogenese“, um z.B. mögliche, mechanistisch unbekannte krebsfördernde Effekte bei niederfrequenten elektromagnetischen Feldern zu beschreiben (Juutilainen et al., 2000).

#### **4 Darstellung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes**

Die zehn ausgewählten Publikationen werden in alphabetischer Reihenfolge beschrieben und bewertet.

##### **Adey et al. (2000): Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fischer 344 rats exposed to frequency-modulated microwave fields.**

Adey et al. (2000) untersuchten den Einfluss einer zweijährigen Befeldung durch ein 836.55 MHz ( $\pm 12.5$  kHz) frequenzmoduliertes Signal (FM) auf spontane oder am Tag 18 p.c. transplazentar durch Ethylnitrosoharnstoff (ENU) induzierte Hirntumoren an den Nachkommen von F344-Ratten. Die Tiere wurden ab Tag 19 der Trächtigkeit (in utero) bis zum Absetzen (Tag 21) und nach ihrer Geburt bis zum 21. Tag EMF-exponiert (Fernfeld). Anschließend, von Tag 33 an, wurden die Tiere für weitere 22.5 Monate täglich für zwei Stunden und an vier Tagen pro Woche röhrenfixiert befeldet (Nahfeld). Die spezifischen Absorptionsraten (Gehirn) des Nahfeldes wurden von den Autoren mit 1.0 W/kg (Weibchen, mittleres Körpergewicht 236 g) bzw. 1.2 W/kg (Männchen, mittleres Körpergewicht 450 g) angegeben.

Die Autoren nennen vier Untersuchungsziele:

- Ändern lebenslange Expositionen gegenüber frequenzmodulierten (FM) Signalen die spontane Tumorzinzidenz an Hirntumoren bei Ratten?
- Beeinflusst der Stress einer Röhrenfixation die ZNS-Tumorzinzidenz?
- Ist eine einmalige in-utero-Gabe von ENU als Positivkontrolle zur Hirntumorinduktion geeignet?
- Führt nach ENU-Induktion die zweijährige FM-Signalexposition zur Tumorpromotion oder -progression?

Alle vier Ziele wurden in der Studie ausreichend adressiert. Lediglich zur Tumorprogression gab es keine Aussage. Zusammenfassend wurden zwischen den befeldeten und den Kontrollgruppen (n= 90 / Gruppe) sowie zwischen den Geschlechtern keine Unterschiede hinsichtlich Zahl, Inzidenz und histologischem Typ der primären Hirntumoren ermittelt. Somit gab es weder in den unbehandelten Gruppen noch bei den ENU-initiierten Nachkommen einen Hinweis auf einen (Hirntumor) initiiierenden bzw. promovierenden Effekt der FM-Exposition.

Die tierexperimentelle Durchführung sowie die histopathologische Untersuchung des Zentralnervensystems (ZNS), d.h. Gehirn und Rückenmark, sind detailliert beschrieben. Die standardisierten 20 bis 25 Serienschnitte vom ZNS pro Tier ergeben ein belastbares Untersuchungsergebnis, da insbesondere im Gehirn alle Läsionen im Abstand  $\leq 1$ mm erfasst wurden.

*Sponsoren: Dr. Q. Balzano, Motorola Corp., war an den Untersuchungen maßgeblich beteiligt.*

### **Anane et al. (2003): Effects of GSM-900 microwaves on DMBA-induced mammary gland tumors in female Sprague-Dawley rats.**

Die Experimentatoren aus Bordeaux untersuchten im klassischen DMBA-Mammatumormodell, ob bei Sprague-Dawley-Weibchen durch eine 9-wöchige Befeldung gegenüber einem GSM-900-Signal

- ein krebsfördernder Effekt sowie möglicherweise
- ein Schwellenwert im SAR-Bereich von 0.1 bis 3.5 W/kg ermittelt werden kann.

Zur Mammatumorinduktion erhielten weibliche Sprague-Dawley-Auszuchtratten (Ico:OFA-SD) zunächst am 55. Lebenstag je 10 mg pro Tier an 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen (DMBA) per Schlundsonde verabreicht. Zehn Tage später wurden diese Tiere über einen Zeitraum von 9 Wochen für werktäglich (5 Tage/Woche) 2 Stunden in engen Käfigen (Längsausrichtung der Tiere) gegenüber einem GSM-Basissignal exponiert. Je 4 Gruppen mit je 16 Weibchen wurden im ersten Telexperiment bei Ganzkörper-SAR-Werten von 0, 1.4, 2.2, 3.5 W/kg, im zweiten Teil mit 0, 0.1, 0.7, 1.4 W/kg SAR befeldet. Nach weiteren 3 Wochen ohne Mobilfunksignalexposition wurden die Tiere schmerzlos getötet und alle 12 Mammaplexe je Weibchen histopathologisch untersucht.

Die Parameter Latenzzeit (Auftreten der ersten Tumore), Inzidenz, Multiplizität und Tumolvolumen waren bei den scheinexponierten (0 W/kg) Weibchen der beiden Telexperimente ähnlich. Die beiden 1.4 W/kg –Gruppen der beiden Teilstudien unterschieden sich diesbezüglich jedoch erheblich. Die Inzidenz der zumeist malignen Mammatumoren war in der ersten Teilstudie bei 1.4 W/kg und 2.2 W/kg SAR erhöht, aber bei 3.5 W/kg ähnlich zur scheinexponierten Gruppe; in der zweiten Teilstudie wurde bei 1.4 W/kg SAR im Vergleich zur schein- sowie zu den 0.1 und 0.7 W/kg exponierten Gruppen eine niedrigere Inzidenz ermittelt. Das Gesamtergebnis hinsichtlich Mammatumor-Latenz, -Multiplizität und -Volumen wurde als „negativ“ bezeichnet.

Die experimentelle Durchführung ist ausreichend genau beschrieben, die Unterschiede bei den beiden Teilstudien-Gruppen mit dem mittleren Expositionslevel (1.4 W/kg SAR) lassen eigentlich nur eine begrenzte Aussagekraft der Publikation zu. Ursache können jahreszeitliche Unterschiede (Exp. 1 von Mai-Juli, Exp. 2 von September), möglicherweise aber auch methodische Schwierigkeiten (4 Todesfälle als Spätfolge der DMBA-Applikation!) sein. Von den Autoren selbst wurde die relativ hohe (ca. 70 %) DMBA-induzierte Tumorraten bei diesem spezifischen Rattenstamm als stark limitierend hinsichtlich des Erkennens eines Mobilfunk-promovierenden Effekts genannt. Somit war die Gruppengröße von  $n = 16$  für dieses Experiment eindeutig zu gering.

Die Publikation belegt außerdem, dass sich die Sprague-Dawley-Ratten verschiedener Linien / Züchter erheblich in der Mammatumorantwort auf eine vergleichbare DMBA-Dosis unterscheiden.

*Sponsoren: CNRS, France Telecom Recherche & Développement, Aquitaine Research Council.*

**Bartsch et al. (2002): Chronic exposure to a GSM-like signal (mobile phone) does not stimulate the development of DMBA-induced mammary tumors in rats: results of three consecutive studies.**

Als Ziel dieser Tübinger Studie wurde die

- Untersuchung des Einflusses eines Mobilfunk-Fernfeldes auf DMBA-induzierte Mammatumoren der Ratte genannt.
- Die Experimente wurden als Modellstudie für die Interaktion von EMF mit biologischen Systemen deklariert.

In drei identischen Teilstudien wurden je 120 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (CrI:CD<sup>®</sup>) am 51. Lebenstag 8,75 mg DMBA /100 g KGW per Magensonde zur Tumorinduktion verabreicht. Am selben Tag begann abends die täglich ca. 23-stündige Scheinexposition bzw. Fernfeld-Exposition gegenüber einem GSM-Basissignal (900 MHz, gepulst bei 217 Hz). Pro Teilstudie wurden je 60 Weibchen (12 Tiere pro 0.4 m<sup>2</sup>-Käfig) exponiert und scheinexponiert. Die kalkulierten Ganzkörper-SAR-Werte betragen zu Beginn des Experiments 32.5 – 130 mW/kg bei 150 g schweren Tieren, gegen Ende der Studie 15 – 60 mW/kg bei den 400g schweren Weibchen. Alle Tiere wurden solange exponiert bis die Mammatumore 1-2 cm im Durchmesser erreichten und anschließend schmerzlos getötet. Dadurch waren Teilexperimente I und III nach 11-monatiger Expositionsdauer beendet, das zweite bereits nach 8.5 Monaten.

Die histopathologische Untersuchung der Gesäugeleiten aller Tiere erfolgte blind. Obwohl die drei Teilexperimente an demselben Tag von drei aufeinanderfolgenden Jahren begonnen wurden, traten im zweiten Teilexperiment (II) die ersten Tumore erheblich früher auf als in den beiden Teilstudien I und III; außerdem wurden in Studie II deutlich weniger gutartige Mammatumore diagnostiziert.

Verantwortlich für die Unterschiede zwischen I, II und III werden die unterschiedlichen Akklimatisierungszeiten für die Weibchen vor Beginn der Experimente (13, 8 und 17 Tage) gemacht. Mittels einer Stresshormonfreisetzung-Hypothese (kurze Akklimatisierung = höherer Stress = höhere Ausschüttung von Glucocorticoiden und Prolactin führt zu beschleunigtem Tumorwachstum) wird das frühe Tumorwachstum in Teilexperiment II erklärt.

Als Gesamtergebnis der Experimente fassen die Autoren zusammen, dass durch die Mobilfunkexposition im Vergleich zur Scheinexposition kein statistisch signifikanter Effekt bezüglich Tumorlatenz und kumulativer Tumorinzidenz zu Versuchsende gefunden wurde.

Nur die soliden Tumoren betrachtend, weisen die Autoren in der Diskussion sogar auf einen möglicherweise (noch nicht) erklärbaren „krebsvorbeugenden“ Effekt hin.

Auch dieses Experiment ist detailliert beschrieben, die Gruppengrößen ausreichend, jedoch wurde nur eine Expositions“dosis“ geprüft. Besonders hervorzuheben ist die (selbst)kritische SAR-Kalkulation verschieden alter/großer Ratten. Durch ihre Stresshormonfreisetzung-Hypothese geben die Autoren eine plausible Erklärung für die unterschiedliche Mammatumorantwort bei den - bis auf die Akklimatisierungsdauer - identischen Studien. Die Äußerung hinsichtlich des krebsvorbeugenden Effekts durch Mobilfunkexposition wird als spekulativ gewertet.

*Sponsor: Deutsche Telekom AG*

**Heikkinen et al. (2003): Effects of mobile phone radiation on UV-induced skin tumourigenesis in ornithine decarboxylase transgenic and non-transgenic mice.**

Die Arbeitsgruppe aus Kuopio bestimmte in transgenen und Wildtyp-Mäusen nach einer

- Hauttumorinduktion durch UV-Bestrahlung die
- möglichen (co-carcinogenen) Effekte einer zusätzlichen Mobilfunkexposition auf die Hauttumoren.

Weibliche transgene Mäuse (tg) der Linie K2, die 24 Kopien des humanen ODC-Gens tragen, sowie deren nicht-transgene Wurfgeschwister (wt) wurden für die Untersuchungen verwendet. Je 45-49 Weibchen pro Gruppe wurden 3x pro Woche auf der rasierten Rückenhaut UV-bestrahlt und 5 x pro Woche für 1.5 Stunden über 52 Wochen gegenüber dem nordamerikanischen DAMPS- bzw. dem europäischen GSM-Signal ausgesetzt.

In sog. „waveguide chambers“ wurden die Mäuse in adjustierbaren Röhren in Längsrichtung zum elektrischen Feld ausgerichtet. Insgesamt wurden eine Käfigkontrolle (n=12tg+8wt) ohne jegliche UV und Mobilfunkexposition, eine Scheinexpositionsgruppe (n=19tg+26wt, nur UV), eine DAMPS-Gruppe (n=20tg+26wt, UV + 0,5 W/kg SAR) und eine GSM-Gruppe (n=22tg+27wt, UV + 0,5 W/kg SAR) untersucht. Das (UV-exponierte) Rückenhautareal aller Tiere wurde wöchentlich auf Tumoren untersucht und nach der Sektion der Tiere histopathologisch befundet. In der Epidermis führte die UV-Bestrahlung bei fast allen Tieren (tg + wt) zu einer Hyperplasie, bei durchschnittlich 80 % nichttransgenen (wt) bzw. 100 % transgenen (tg) Mäusen zur Dysplasie und schließlich bei 12 % bzw. 32 % zu Plattenepithelkarzinomen. Die zusätzliche Mobilfunksignal-Exposition führte zu keiner (statistisch signifikant) erhöhten Hauttumorinzidenz. Allerdings stellten die Autoren einen Trend zu beschleunigtem Tumorwachstum in beiden Mobilfunksignal-Expositionsgruppen fest. Hinsichtlich der Tumormultiplizität wurden keine Unterschiede berechnet. Ergänzende Bestimmungen von Melatonin (hier 6-OHMS im Urin), Polyaminen (Putrescin, Spermidin und Spermin in der Haut) und Organgewichten ergaben ebenfalls keine Unterschiede zwischen den schein- und exponierten Gruppen.

Zusammenfassend verstärkte die Mobilfunkexposition nicht die Hauttumorentwicklung.

Die Studie führte eine Arbeitshypothese nicht explizit an. Es handelt sich offensichtlich um eine Vergleichsstudie zur co-carcinogenen Wirkung von UV-Bestrahlung und niederfrequenten EMF. Somit schien das Tiermodell bekannt und beherrschbar.

Die experimentelle Beschreibung ist bis auf die Histopathologie ausreichend detailliert. Die (ehrliche) Mitteilung über die vor Versuchsbeginn durchgeführte Parasitenbehandlung ist positiv hervorzuheben. Vermutlich aus Gründen der Verfügbarkeit der transgenen ODC-Mäuselinie ist die Gruppengröße (zu) gering ausgefallen.

Ein erheblicher Kritikpunkt ist, dass insbesondere für Hautstudien die Nomenklatur der Diagnosen Hyperplasie, Dysplasie, Papillom, Plattenepithelkarzinom und Melanom sowie deren Graduierung einschließlich fotografischer Dokumentation unab-

dingbar sind. Dieser Mangel und die schwierig nachvollziehbare Beschreibung der makroskopischen und histopathologischen Hautveränderungen im Ergebnis- und Diskussionsteil „verwässert“ die Ergebnisse der Untersuchungen.

*Sponsoren: TEKES-The National Technology Agency, Benefon Oyi, Elisa Communications Corp., Nokia Mobile Phones, and Sonera Corp.*

### **Heikkinen et al. (2001): Effects of mobile phone radiation on X-ray-induced tumorigenesis in mice.**

Nach entsprechender Induktion von Leukämie, Lymphomen und anderen Tumoren der Maus durch ionisierende Strahlung sollte in dieser Studie ein

- möglicher tumorpromovierender Effekt der Mobilfunkexposition untersucht werden.

Insgesamt 150 (3 x 50) weibliche, 3 – 5 Wochen alte strahlensensitive CBA/S-Mäuse wurden über drei Wochen mit insgesamt 4 Gy (3x 1.33 Gy) ganzkörperbestrahlt. Weitere 50 Weibchen dienten als unbehandelte Käfigkontrolle.

Einen Tag nach der ersten Bestrahlung begann die 78-wöchige Expositionsphase gegenüber zwei verschiedenen Mobilfunkfeldern mit je 1.5 h pro Tag, 5 Tage/Woche. Je 50 Tiere pro Gruppe wurden in speziellen Röhren „locker“ längs zum E-Feld fixiert. Die erste Gruppe wurde scheinbefeldet, die zweite gegenüber einem frequenzmodulierten NMT-Signal mit 1.5 W/kg SAR, die dritte Gruppe gegenüber einem gepulsten (217 Hz) GSM-Signal (902.4 MHz) mit 0.35 W/kg SAR exponiert. Nach 78-wöchiger Versuchsdauer wurden Blutproben gewonnen, die Tiere schmerzlos getötet und sezziert. Alle Organe und Gewebe wurden komplett histopathologisch befundet. In einer studienunabhängigen PWG (Pathology Working Group) wurden alle Schnitte von je 5 Tieren pro Gruppe (=10 %) „geengelesen“.

Die schein- und exponierten (NMT, GSM) Tiere hatten eine ähnliche Körpergewichtsentwicklung, einen ähnlichen Futterverbrauch und eine identische Mortalität. Nach 78-wöchiger Studiendauer lebten noch 68 % der bestrahlten + (schein-)befeldeten Tiere gegenüber 96 % bei der Käfigkontrolle, was somit eindeutig auf die 4 Gy – Bestrahlung zurückzuführen ist.

Die ionisierende Strahlung induzierte erwartungsgemäß die Entwicklung von Neoplasien. So entwickelten z.B. 24 % der scheinexponierten Tiere gegenüber keinem der Käfigkontrolltiere Lymphome. Die zusätzliche Exposition gegenüber den beiden Mobilfunksignalen erhöhte die Inzidenzen nicht; d.h. ein promovierender Effekt wurde nicht nachgewiesen.

Die Studie hat die Arbeitshypothese „Tumorpromotion“ konsequent verfolgt, die experimentelle Durchführung, teilweise unter GLP-Bedingungen, ist detailliert beschrieben, die histopathologische Diagnostik hält der internationalen Nomenklatur stand, und die Gruppengrößen waren mit n=50 ausreichend.

*Sponsoren: TEKES-The National Technology Agency, FGF e.V., Benefon Oyi, The Finnish Work Environment Fund, Elisa Communications Corp., Nokia Mobile Phones, and Sonera Corp.*

**Imaida (2001): Lack of promotion of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-initiated mouse skin carcinogenesis by 1.5 GHz electromagnetic near fields.**

In dieser Studie beschäftigen sich die Autoren in einem Mäusehautmodell mit einer

- möglichen Tumorpromotion durch ein 1.5 GHz TDMA / PDC –Signal.

Zur Tumorinitiation wurden 10 Wochen alte ICR-Weibchen einmalig mit DMBA auf der rasierten Rückenhaut behandelt. Nach einer Woche wurde Gruppe 1 (EMF, n=48) 19 Wochen lang an 5 Tagen / Woche über 1.5 Stunden gegenüber einem japanischen Mobilfunkstandardsignal in speziellen „Fixationsboxen“ von dorsal exponiert. Der lokale Haut-SAR-Wert betrug 2 W/kg, der Ganzkörper-SAR-Wert 0.084 W/kg. Die 2. Gruppe (Sham, n=48) wurde in identischen Boxen scheinexponiert, die dritte (TPA-Positivkontrollgruppe, n=30) erhielt wöchentlich 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat zur Tumorpromotion, die vierte Gruppe (Control, n=30) schließlich erhielt keine weitere Behandlung oder Befeldung. In der 20. Versuchswoche wurden alle Tiere nach Blutgewinnung schmerzlos getötet und sezirt.

Die Körpergewichte der fixierten EMF- und Sham-Mäuse waren über die gesamte Versuchsdauer niedriger als die der (Positiv-) Kontrollen. Die Melatonin-, Corticosteron- und ACTH-Serumwerte von lediglich 4 – 6 gemessenen Tieren pro Gruppe waren bei allen vier Gruppen statistisch nicht verschieden. Schließlich wurden nur in der Positivkontrollgruppe Hauttumoren beobachtet, in der EMF- und Scheinexpositionsgruppe keine. Ergänzend wurden bei 4 - 16 % der Weibchen Lymphome/Leukämien in Leber und/oder Nieren befundet.

Die Autoren schlussfolgern, dass die 1.5 GHz EMF-Exposition den DMBA-initiierten Mäusehautkanzerogenese prozeß nicht promoviert.

In dieser Studie ist die Arbeitshypothese nicht klar definiert. Die methodische Durchführung ist ausreichend genau beschrieben, die Begründung für die (willkürliche) Lymphom/ Leukämie-Diagnostik in Leber und Niere fehlt schlicht. Die (möglicherweise zu) kurze Versuchsdauer von 19 Expositionswochen ist ebenfalls nicht begründet.

*Sponsor: ARIB (Association of Radio Industries and Business, Japan)*

**Jauchem et al. (2001): Repeated exposure of C3H/HeJ mice to ultra-wideband electromagnetic pulses: lack of effects on mammary tumors.**

Diese Untersuchung an Mammatumor-prädisponierten C3H/HeJ-Mäusen wird der Vollständigkeit halber erwähnt.

Die Untersuchung sollte der Sicherheitsabschätzung (für den Soldaten) beim Einsatz von hochenergetischen UWB-elektromagnetischen Pulsen dienen. Die eingesetzten UWB-Signale weisen keine Mobilfunkcharakteristika auf! Aufgrund vergleichbarer Untersuchungen mit EMF (435 - 2450 MHz) wurde das C3H/He-Maus-Mammatumormodell eingesetzt. Eine Arbeitshypothese wurde nicht formuliert.

Zwölf Wochen lang und 1x wöchentlich wurden 100, zu Versuchsbeginn 5-6 Wochen alte C3H/HeJ-Weibchen für je 2 Minuten gegenüber UWB-Pulsen („rise time 176 ps, fall time 3.5 ns, pulse width 1.9 ns, peak E-field 40 kV/m, repetition rate 1 kHz“) ex-

poniert. 100 weitere Weibchen wurden unter identischen Randbedingungen scheinexponiert. Anschließend wurden die Tiere für weitere 64 Wochen beobachtet und 1x wöchentlich gewogen und hinsichtlich Mammatumoren palpiert. Zu Versuchsende wurden alle Tiere schmerzlos getötet, komplett sezirt und alle Organe für die anschließende histopathologische Diagnostik formalinfixiert.

48 UWB-exponierte und 52 von 100 scheinexponierten Mäusen entwickelten Mammatumore. Die Inzidenzen der Tumore in anderen Organen waren deutlich niedriger und zwischen schein- und exponierten Tieren ähnlich. Latenzzeit und Wachstum der Mammatumore sowie die Überlebenszeit der Mäuse beider Gruppen waren ebenfalls fast identisch.

Zusammenfassend wurde kein promovierender Effekt durch die UWB-Pulse auf die genetisch bedingte Mammatumorentwicklung beobachtet.

Die experimentelle Durchführung ist detailliert beschrieben, die Ergebnisse sind umfangreich dargestellt und diskutiert.

*Sponsor: Die Untersuchungen wurden von der US Air Force durchgeführt.*

**La Regina et al. (2003): The effect of chronic exposure to 835.62 MHz FDMA or 847.74 MHz CDMA radiofrequency radiation on the incidence of spontaneous tumors in rats.**

Untersuchungsziel war die Beantwortung der Frage,

- ob die chronische Mobilfunksignalexposition die Tumorinzidenz bei F344-Ratten erhöht.

Dazu wurden 480 (240♂ + 240♀) F344-Ratten für 4 Stunden pro Tag, 5 Tage/Woche über zwei Jahre röhrenfixiert in einem Expositionskarussell befeldest. Eine Gruppe (n=80♂ + 80♀) wurde scheinexponiert, die zweite (n=80♂ + 80♀) gegenüber einem FDMA-Signal (835.62 MHz) und die dritte Gruppe (n=80♂ + 80♀) wurde mit einem CDMA-Signal (847.74 MHz) befeldest. Für die FDMA und CDMA-Gruppen betrug der „nominell, über die Versuchsdauer gemittelte SAR-Wert für das Gehirn“  $1.3 \pm 0.5$  W/kg.

Alle Tiere wurden komplett sezirt und die Hauptorgane histopathologisch befundet. Vom Gehirn wurden jeweils 20-25 Schnitte untersucht. Die histopathologische Diagnostik sowie der *Peer Review* von 10 % aller Schnittpräparate erfolgte blind.

In allen untersuchten Organen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den (schein-)exponierten Gruppen bezüglich der Körpergewichtsentwicklung, der Überlebensraten sowie der Tumorinzidenzen. Insbesondere wurden zwischen den befeldesten und der Scheinexpositionsgruppen sowie zwischen den Geschlechtern keine Unterschiede hinsichtlich Zahl, Inzidenz und histologischem Typ der Hirntumoren ermittelt.

Das Untersuchungsziel „Tumorinzidenzerhöhung“ wurde ausreichend bearbeitet, die experimentelle Durchführung gut und detailliert beschrieben, die Tierzahl pro Gruppe ist ausreichend, eine Käfigkontrollgruppe fehlt leider, und die histopathologische

Auswertung hält – im Gegensatz zu den meisten zuvor beschriebenen Studien - dem heutigen internationalen Standard stand.

Dem von den Autoren erhobenen Anspruch eine NTP-ähnliche Kanzerogenitätsstudie durchgeführt zu haben, muss insofern widersprochen werden, als das beschriebene Experiment keine drei „Dosis“gruppen pro Expositionssignal beinhaltet.

*Sponsor: Motorola Corp.*

### **Utteridge et al. (2002): Long-term exposure of E $\mu$ -Pim1 transgenic mice to 898.4 MHz microwaves does not increase lymphoma incidence.**

Die australische Forschergruppe wollte mit ihrer Studie untersuchen

- ob eine chronische Befeldung mit einem modulierten GSM-Signal bei Lymphomprädisponierten transgenen E $\mu$ -Pim1 heterozygoten Mäusen die Tumorzinzidenz erhöht.
- Gleichzeitig sollten folgende Schwachpunkte
  - sehr große Streuung der SAR-Werte (0.008 – 4.2 W/kg)
  - nur 1 Expositionslevel („Dosis“)
  - Nicht-Auswertung vorzeitig gestorbener Tiere
  - kein Phantom-Ersatz für vorzeitig gestorbene Tiere (homogeneres EMF!) der Studie von Repacholi et al. (1997) vermieden werden.

In von MOTOROLA entwickelten Expositionsrädern („ferris wheels“) wurden röhrenfixierte weibliche Mäuse 1 Stunde/Tag, 5 Tage/Woche bis zu 24 Monate lang gegenüber einem modulierten GSM-Signal (898.4 MHz, Pulsung: 217 Hz, 0.6 ms) im Fernfeld exponiert. Insgesamt vier Expositions- und eine Scheinexpositionsgruppe mit je 120 weiblichen E $\mu$ -Pim1 heterozygoten [Pim1] und je 120 weiblichen Wildtyp-Mäusen [wt] wurden verwendet. Die mittleren Ganzkörper-Expositionslevel wurden mit 0.25, 1.0, 2.0, 4.0 W/kg SAR angegeben. Weitere 120 / 120 weibliche E $\mu$ -Pim1 heterozygote / Wildtyp-Mäuse dienten als unbehandelte (nicht täglich röhrenfixierte) Käfigkontrolle. Schließlich wurden als Positivkontrolle 30 E $\mu$ -Pim1 heterozygote und 30 Wildtyp-Weibchen einmalig mit 50 mg/kg Ethylnitrosoharnstoff (ENU) behandelt und anschließend scheinexponiert.

Alle vorzeitig gestorbenen sowie sämtliche die 24 Monate Expositionsdauer überlebenden Tiere wurden sezziert, die Hauptorgane (begrenztes Organspektrum) formalfixiert und die histologischen Schnitte befundet, lymphatische Gewebe wurden immunhistochemisch gefärbt und ebenfalls histopathologisch befundet. Eine repräsentative Anzahl an Lymphomen wurde von externen Pathologen verifiziert.

Die Positivkontrolle bestätigte den Unterschied in der vom Genotyp abhängigen ENU-induzierten Lymphominzidenz (56.6 % [Pim1] gegenüber 6.7 % [wt]).

Kein Unterschied in der Körpergewichtsentwicklung, der Überlebensrate und in der Lymphom-Inzidenz wurde bei den jeweils getrennt betrachteten heterozygoten Pim1- bzw. Wildtyp-Gruppen zwischen exponierten und scheinexponierten Tieren festgestellt.

Die Fragestellung „Tumorinzidenzerhöhung“ wurde mit vier „Dosis“gruppen adäquat adressiert und die experimentelle Durchführung ausreichend genau beschrieben.

Deutliche Schwachpunkte sind die fehlende Auswertung der Käfigkontrollen, die (einseitige) Ausrichtung der histopathologischen Untersuchungen auf neoplastische, lymphatische Veränderungen (kein komplettes Organspektrum!) sowie die Ergebnisdarstellung (z.B. falsche Überlebenszeitkurven in der Originalpublikation, Dosimetrie, Präsentation der Tumorinzidenzen). Diese wurden von der Fachwelt kritisiert und von den Autoren teilweise beantwortet (Utteridge et al., 2003).

*Sponsor: NHMRC (National Health and Medical Research Council)*

**Zook & Simmens (2001): The effects of 860 MHz radiofrequency radiation on the induction or promotion of brain tumors and other neoplasms in rats.**

In dieser Untersuchungsserie sollte schließlich festgestellt werden ob

- (a) ein gepulstes oder
- (b) ein kontinuierliches 860 MHz-Feld  
Hirntumoren oder andere Tumoren
- induziert oder promoviert.

Die Experimente umfassten 900 Nachkommen ENU-behandelter Muttertiere. Am 15. Tag ihrer Gravidität wurden Sprague-Dawley-Weibchen i.v. mit 0, 2.5 oder 10 mg ENU behandelt und so Hirntumoren in den Feten induziert. Die trächtigen Kontroll-Weibchen erhielten i.v. Phosphatpuffer. Die Jungtiere wurden auf insgesamt 15 Schein-/Expositions- und Käfigkontrollgruppen (n = 60 / Gruppe, je 30♂ + 30♀) verteilt. Im Alter von 7 Wochen wurden die Tiere in einem 1-wöchigen Training an die 6-stündige Röhrenhaltung gewöhnt. Ab dem 2. Lebensmonat wurden die Jungtiere der entsprechenden Gruppen in den Röhren scheinexponiert bzw. mit 860 MHz gepulst (11.1 Hz, PRF-Gruppen) oder ungepulst (CWRF-Gruppen) befeldet. Dazu waren die Tiere in Expositionskarussells radiär um eine zentrale Antenne ausgerichtet. Die Expositionsdauer betrug 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche über bis zu 22 Monate. Als lokale Gehirn-SAR der befeldeten Gruppen wurde 1.0 W/kg genannt. Drei der o.g. 15 Gruppen waren reine Käfigkontrollen (mit den 0, 2.5, 10 mg/kg Nachkommen).

Im Alter von 24 Monaten wurden die überlebenden Tiere schmerzlos getötet und sezziert, ausgewählte Hauptorgane sowie Serienschnitte (18-26) des Gehirns histopathologisch befundet (einschließlich Peer Review!).

Die Inzidenz der Hirntumoren war ausschließlich von der ENU-Dosis abhängig, ein Hirntumor-initiiender oder promovierender Effekt konnte durch keine der beiden Befeldungsmuster nachgewiesen werden. Auch das sonstige (untersuchte) Tumorspektrum wurde durch die EMF-Exposition nicht beeinflusst.

Diese umfangreiche Studie bearbeitet klar die Arbeitshypothese, dass Hirntumoren in höherer Inzidenz nach Mobilfunkfeldexposition entstehen. Die langjährige und sequentielle experimentelle Durchführung mit allen praktischen Überlegungen und Problemen ist detailliert beschrieben, die histopathologische Diagnostik (Peer Review!) valide. Anzumerken bleibt, dass nur eine Expositions“dosis“ von 1 W/kg SAR und dass nur ein unvollständiges Organspektrum untersucht wurde.

*Sponsor: Motorola Corp. (teilweise)*

## **5 Gesamtbewertung für das Themenfeld**

**Keine der bewerteten Langzeitstudien ergab** in den beschriebenen Tiermodellen **einen** (experimentell abgesicherten) **krebsfördernden oder krebserzeugenden Effekt** durch die gewählten mobilfunkrelevanten Expositionsbedingungen.

Einige generelle Kritikpunkte\* an der Mehrzahl der 10 dargestellten Studien:

- nur 1 „Dosis“ (Expositionslevel);
- Dosimetrieangaben (bei wachsenden / schwerer werdenden Tieren) ungenau;
- zu geringe Gruppengröße;
- häufig keine Angaben zur mikrobiologischen Tiergesundheit (gemäß FELASA, 2002; o.ä. Vorgaben in nichteuropäischen Ländern);
- keine standardisierte Tumor-Nomenklatur (IARC, 1992-1997; WHO, 2001);
- kein Peer Review bzw. PWG bezüglich der histopathologischen Befunde;
- das mehrfach verwendete DMBA-Mammatumormodell ist sehr artefiziell und scheint zwischen verschiedenen Labors nicht standardisierbar.

*\*Anm.: Den Verfassern dieses Gutachtens ist der Kostenaspekt, beispielsweise bei der Gruppengröße, durchaus bewusst.*

Abschließend wird darauf hingewiesen, dass in diesem Gutachten bewusst keine Bewertung der Expositionsbedingungen erfolgte. Diese Materie überschreitet die Fachkompetenz der Gutachter. Die einschlägigen Anforderungen aus ingenieurwissenschaftlicher Sicht werden beispielsweise von Streckert (2003) beschrieben.

## 6 Literaturverzeichnis

### Liste der 10 bewerteten Studien:

(1) Adey WR, Byus CV, Cain CD, Higgins RJ, Jones RA, Kean CJ, Kuster N, MacMurray A, Stagg RB, Zimmerman G (2000): Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fischer 344 rats exposed to frequency-modulated microwave fields. *Cancer Res* 60: 1857-1863.

(2) Anane R, Dulou PE, Taxile M, Geffard M, Crespeau FL, Veyret B (2003): Effects of GSM-900 microwaves on DMBA-induced mammary gland tumors in female Sprague-Dawley rats. *Radiat Res* 160: 492-497.

(3) Bartsch H, Bartsch C, Seebald E, Deerberg F, Dietz K, Vollrath L, Mecke D (2002): Chronic exposure to a GSM-like signal (mobile phone) does not stimulate the development of DMBA-induced mammary tumors in rats: results of three consecutive studies. *Radiat Res* 157: 183-190.

(4) Heikkinen P, Kosma VM, Alhonen L, Huuskonen H, Komulainen H, Kumlin T, Laitinen JT, Lang S, Puranen L, Juutilainen J (2003): Effects of mobile phone radiation on UV-induced skin tumorigenesis in ornithine decarboxylase transgenic and non-transgenic mice. *Int J Radiat Biol* 79: 221-233.

(5) Heikkinen P, Kosma VM, Hongisto T, Huuskonen H, Hyysalo P, Komulainen H, Kumlin T, Lahtinen T, Lang S, Puranen L, Juutilainen J (2001): Effects of mobile phone radiation on X-ray-induced tumorigenesis in mice. *Radiat Res* 156: 775-785.

(6) Imaida K, Kuzutani K, Wang J, Fujiwara O, Ogiso T, Kato K, Shirai T (2001): Lack of promotion of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-initiated mouse skin carcinogenesis by 1.5 GHz electromagnetic near fields. *Carcinogenesis* 22: 1837-1841.

(7) Jauchem JR, Ryan KL, Frei MR, Dusch SJ, Lehnert HM, Kovatch RM (2001): Repeated exposure of C3H/HeJ mice to ultra-wideband electromagnetic pulses: lack of effects on mammary tumors. *Radiat Res* 155: 369-377.

(8) La Regina M, Moros EG, Pickard WF, Straube WL, Baty J, Roti Roti JL (2003): The effect of chronic exposure to 835.62 MHz FDMA or 847.74 MHz CDMA radiofrequency radiation on the incidence of spontaneous tumors in rats. *Radiat Res* 160: 143-151.

(9) Utteridge TD, Gebiski V, Finnie JW, Vernon-Roberts B, Kuchel TR (2002): Long-term exposure of E-mu-Pim1 transgenic mice to 898.4 MHz microwaves does not increase lymphoma incidence. *Radiat Res* 158: 357-364.

(10) Zook BC, Simmens SJ (2001): The effects of 860 MHz radiofrequency radiation on the induction or promotion of brain tumors and other neoplasms in rats. *Radiat Res* 155: 572-583.

b) Sonstige:

FELASA – Federation of European Laboratory Animal Science Association (2002): Recommendations for the health monitoring of rodent and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Laboratory Animals* 36: 20-42.

IARC / WHO (1992-1997): International Classification of Rodent Tumours, Part I: The Rat; ed U Mohr. IARC Sci Publ no. 122, Lyon.

Juutilainen J, Lang S, Rytömaa T (2000): Possible cocarcinogenic effects of ELF electromagnetic fields may require repeated long term interaction with known carcinogenic factors. *Bioelectromagnetics* 21: 122-128.

Repacholi MH, Basten A, Gebiski V, Noonan D, Finnie J, Harris AW (1997): Lymphomas in E $\mu$ -Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Radiat Res* 147: 631-640.

Streckert J (2003): Anforderungen an technische Einrichtungen zur Untersuchung der Wirkung hochfrequenter elektromagnetischer Felder auf biologische Systeme. Edition Wissenschaft Nr. 18, Mai 2003, Forschungsgemeinschaft Funk e.V., Bonn.

Utteridge TD, Gebiski V, Finnie JW, Vernon-Roberts B, Kuchel TR (2003): Response to the letters to the Editor sent by (1) Kundi, (2) Goldstein/Kheifets/van Deventer/Repacholi, and (3) Lerchl. *Radiat Res* 159: 276-278.

WHO (World Health Organization), IARC International Agency for Research on Cancer (2001): International classification of rodent tumors, The Mouse, Mohr, U (Ed). Springer Verlag, Heidelberg, Berlin, New York.

## 7 Abkürzungen

6-OHMS	6-Hydroxymelatonininsulfat
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
CDMA	Code Division Multiple Access
CW(RF)	Continuous wave (radiofrequency)
DAMPS	Digital Advanced Mobile Phone Systems
DCS	Digital Personal Communications System; europäischer Standard für digitale Mobilfunktechnologie bei 1800 MHz
DMBA	7,12-Dimethylbenz[a]anthrazen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELF	Extremely low frequency (<3 kHz)
EMF	Elektromagnetisches Feld
ENU	Ethylnitrosoharnstoff
FDMA	Frequency Division Multiple Access
FM	Frequenzmodulation
GLP	Gute Laborpraxis gemäß ChemG und anderen nationalen bzw. O-ECD-Regeln
GSM	Global System for Mobile Communication; europäischer Standard für zelluläre Mobilfunksysteme
Gy	Gray
h	Stunde(n)
HF	High frequency
Hz	Hertz
IARC	International Agency for Research on Cancer
i.v.	Intravenös
KGW	Körpergewicht
kV	KiloVolt (1.000 V)
MHz	Megahertz
NADC	North American Digital Cellular
NMT	Nordic Mobile Telephones
ns	Nanosekunde ( $10^{-9}$ s)
NTP	National Toxicology Program
ODC	Ornithindecaboxylase
PRF	Pulsed radiofrequency
ps	Picosekunde ( $10^{-12}$ s)
PW	Pulsed wave
PWG	Pathology Working Group
PDC	Personal Digital Cellular (Japanischer Standard, 800 bzw. 1500 MHz)
RF	Radiofrequency
SAR	Spezifische Absorptions-Rate
TDMA	Time Division Multiple Access
tg	Transgen(e)
TPA	12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat
UV	Ultraviolett-
UWB	Ultraweitband
W	Watt
wt	Wildtyp
ZNS	Zentralnervensystem

## 8 Tabelle: Übersicht zu den berücksichtigten Studien

study	species	frequency	modulation / pulse	SAR (W / kg)	Exposure per day	per week	duration	restrained	blinded	power analysis	n sufficient	endpoints	result	sponsor
1	rats	836.55 MHz ± 12.5 kHz	FM	1	3x2 h	7 d	734 d	+	+	+	+	s, bt, cns	-	Motorola
2	rats	900 MHz	GSM	0.1 - 3.5	2 h	5 d	9 wks	+	-	-	-	s, mt	in	France Telecom
3	rats	900 MHz	GSM	0.017 - 0.07	24 h	7 d	300+ d	-	-	-	(+)	s, mt	-	Telekom
4	mice	849 MHz / 902.4 MHz	DAMPS/GSM	0.5	1.5 h	5 d	52 wks	+	-	-	-	s, c, st, m	in	Nokia
5	mice	902 MHz	GSM / NMT	0.35 / 1.5	1.5 h	5 d	78 wks	+	-	-	+	s, h, vt	-	Nokia
6	mice	1.5 GHz	TDMA	2 / 0.084	90 min	5 d	19 wks	+	-	-	+	st, ho	in	ARIB
7	mice	Ultrawideband		0.01	2 min	1 d	12 wks	-	-	-	+	s, mt, vt	-	US-Gov.
8	rats	835 MHz / 847 MHz	FDMA / CDMA	1.3	4 h	5 d	730 d	+	-	-	+	s, vt	-	Motorola
9	mice	898.4 MHz	GSM	0.25 - 4	60 min	5 d	104 wks	+	+	-	+	s, l	-	Motorola
10	rats	860 MHz	CW / Pulse	1	6 h	5 d	22 mo	+	-	-	+	s, bt, cns, vt	-	Motorola

in = inconclusive

(+) = ok for parametric comparison, not sufficient for survival analysis

Endpoints (excluding weights of whole animals and organs): s = survival time; bt = brain tumors; vt = various tumors; mt = mammary tumors; c = various chemical compounds; st = skin tumors; m = melatonin; h = hematology; ho = hormones; l = lymphoma