

Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz

Synergistische Wirkungen hochfrequenter elektromagnetischer Felder in Kombination mit kanzerogenen Substanzen – Kokanzerogenität oder Tumorpromotion? Vorhaben 3615S82431

Auftragnehmer:

Jacobs University Bremen

A. Lerchl



Bundesamt für Strahlenschutz

Impressum
Bundesamt für Strahlenschutz
Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter
URN: xxxxxxxxxxxxxxx
Stand: Monat Jahr

Ressortforschungsberichte zur kerntechnischen Sicherheit und zum Strahlenschutz

Synergistische Wirkungen hochfrequenter elektromagnetischer Felder in Kombination mit kanzerogenen Substanzen – Kokanzerogenität oder Tumorpromotion? Vorhaben 3615S82431

Auftragnehmer:

Jacobs University Bremen

A. Lerchl

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt. Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der Meinung der Auftraggeberin übereinstimmen.

Inhalt

1	ZUSAMMENFASSUNG	5
2	SUMMARY	5
3	EINLEITUNG	5
4	MATERIAL UND METHODEN	6
4.1.1	Durchführung.....	6
4.1.2	Analyse der DNA-Schäden	8
5	ERGEBNISSE	9
6	DISKUSSION	12
7	LITERATURVERZEICHNIS	14

ABSCHLUSSBERICHT FÜR DAS FORSCHUNGSVORHABEN „SYNERGISTISCHE WIRKUNGEN HOCHFREQUENTER ELEKTROMAGNETISCHER FELDER IN KOMBINATION MIT KANZEROGENEN SUBSTANZEN – KOKANZEROGENITÄT ODER TUMORPROMOTION?“

1 Zusammenfassung

In einer Studie des Fraunhofer-Instituts Hannover (TILLMANN et al. 2010) konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der durch ein pränatal verabreichtes starkes Karzinogen ENU (N-ethyl-N-nitrosourea) verursachten Tumoren der Lunge und der Leber in erwachsenen Mäusen signifikant höher war, wenn die Tiere intrauterin und nach der Geburt lebenslang elektromagnetischen Feldern des UMTS-Standards ausgesetzt waren. Diese Ergebnisse wurden später vollständig reproduziert (LERCHL et al. 2015; KLOSE 2015). Die Befunde könnten theoretisch durch zwei unterschiedliche Effekte verursacht worden sein: einerseits durch kokarzinogene Wirkungen der elektromagnetischen Felder, andererseits durch tumorpromovierende Wirkungen. Ziel der Untersuchungen dieser Nachfolgestudie war die Beantwortung folgender Frage: kommt es durch die Exposition mit elektromagnetischen Feldern zu erhöhten Schäden der DNA in den Organen Leber, Lunge sowie Gehirn der mit ENU behandelten Feten? Die Ergebnisse zeigen eindeutig und mit großer statistischer Aussagekraft, dass die DNA in keinem der untersuchten Gewebe durch die elektromagnetischen Felder stärker geschädigt war als in den Geweben nicht-exponierter Tiere. Nach diesen Befunden können kokarzinogene Effekte elektromagnetischer Felder im Frequenzbereich des UMTS-Standards als Ursache für die früher beobachteten Ergebnisse ausgeschlossen werden. Daher müssen jetzt weitere Studien klären, welche Wirkmechanismen für die Tumorpromotion verantwortlich sind.

2 Summary

In a study by the Fraunhofer Institute ITEM (TILLMANN et al. 2010) it was shown that the number of lung and liver tumors, induced by a prenatally administered strong carcinogen ENU (N-ethyl-N-nitrosourea), was significantly higher in adult animals which were exposed intrauterine and life-long to electromagnetic fields of the UMTS standard. These results were later fully replicated (LERCHL et al. 2015; KLOSE 2015). Theoretically, these results can be explained by two different effects: on one hand, by co-carcinogenic effects of the electromagnetic fields, on the other by tumor-promoting effects. The aim of the present follow-up study was to answer the following question: does exposure to electromagnetic fields result in higher levels of DNA damage in liver, lung, and brain in fetuses which were treated with ENU? The results clearly and with high statistical power show that the DNA in none of the tissues was more damaged in the exposed than in the non-exposed animals. Accordingly, co-carcinogenic effects of electromagnetic fields in the frequency range of the UMTS standard as the cause for the previously observed effects can be excluded. Therefore, subsequent studies must clarify which mechanisms are responsible for the tumor promotion.

3 Einleitung

In der immer wieder aufflammenden Diskussion um mögliche gesundheitliche Auswirkungen von elektromagnetischen Feldern des Mobilfunks kommt einem epidemiologischen Befund große Bedeutung zu, der gezeigt hat, dass Vielnutzer von Handys ein erhöhtes Risiko haben, an Gliomen zu erkranken (BAAN et al.: 2011). Daher hat die Internationale Krebsagentur IARC elektromagnetische Felder von Mobiltelefonen als „möglicherweise karzinogen (2B)“ eingestuft. Bislang ist nicht klar, wie dieser Befund zu erklären ist. Die Studie von TILLMANN et al. (2010) konnte nachweisen, dass durch Exposition mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern des UMTS-Standards eine Tumorpromotion von intrauterin mit ENU behandelten

Mäusen in der Leber und der Lunge zu beobachten war. Diese Befunde konnten klar bestätigt werden und sind daher als gesichert anzusehen (LERCHL et al. 2015, KLOSE 2015). Allerdings ist nicht klar, welcher Mechanismus hierfür verantwortlich ist.

Theoretisch könnten – erstens – Prozesse bei der Krebsinitiation (Kokanzergenität) eine Rolle spielen, oder es könnte – zweitens – zu einer Tumorpromotion durch die Exposition kommen.

In einem ersten und wichtigen Schritt sollte in der vorliegenden Studie zunächst geklärt werden, ob sich Belege für die erste Möglichkeit finden lassen. Dazu wurden die DNA-Schäden mit und ohne elektromagnetische Felder quantitativ erfasst. Sollten sich höhere Schäden durch die Exposition der Feten zeigen, wäre dies Grundlage für weitere Untersuchungen auf Zellebene. Sollte dies nicht der Fall sein, müssten weitere Untersuchungen klären, inwieweit Tumorgewebe durch elektromagnetische Felder hinsichtlich des Wachstums beeinflusst wird.

Die Methode der ENU-Applikation und der Untersuchung der daraus resultierenden DNA-Schäden ist adäquat und etabliert (SEILER et al. 1993; SEILER et al. 1997). Die Zeitpunkte der Entnahme der Feten sind adäquat, da in diesem Zeitfenster (24, 36 und 72 Stunden nach ENU-Applikation) die DNA-Schäden auftreten und sich danach nicht weiter steigern (MORALES-RAMIREZ et al. 1998). Somit sollten in diesem Zeitfenster Effekte durch die elektromagnetischen Felder sichtbar werden, wenn sie denn tatsächlich existieren.

Insofern ist die Fragestellung präzise formuliert und anhand des gewählten Studiendesigns klar zu beantworten. Die Studie ist von zentraler Bedeutung, da trotz des Fehlens einer plausiblen Hypothese, wie elektromagnetische Felder im Frequenzbereich des Mobilfunks die DNA schädigen könnten, diese Möglichkeit empirisch überprüft werden kann und soll.

4 Material und Methoden

Die Studie wurde, wenngleich mit weniger Tieren, exakt in der gleichen Weise durchgeführt, wie zuvor beschrieben (LERCHL et al. 2015; KLOSE 2015). Diese Informationen sind auch über das Internetportal des BfS online verfügbar ([Link](#)). Details der Expositionseinrichtung, der Dosimetrie und der prinzipiellen Versuchsplanung werden daher an dieser Stelle nur kurz beschrieben.

4.1.1 Durchführung

4.1.1.1 Statistische Berechnungen

Die Berechnung der notwendigen Tierzahlen für dieses Projekt stand am Anfang der Untersuchungen. Ausgehend von Literaturdaten über die zu erwartende Streuung der Messergebnisse (ca. 36%) und einem als biologisch relevant angesehenem Unterschied von 50% der DNA-Schäden zwischen exponierten und nicht-exponierten Tieren (in Anlehnung an die berichteten relativen Tumorzunahmen) sowie der statistischen Wahrscheinlichkeiten für Fehler der 1. Art (5%) bzw. 2. Art (20%) wurde eine Anzahl von 16 Tieren (Feten) pro Gruppe als erforderlich berechnet, um einen tatsächlich bestehenden Unterschied auf einem Niveau von 5% statistisch abgesichert erkennen zu können.

Um 16 Feten pro Gruppe als Anzahl zu erhalten, wurde angenommen, dass 5 schwangere Mäuse pro Gruppe ausreichen, wobei eine nicht-schwangere Maus pro Gruppe einkalkuliert war. Wie sich zeigte, waren diese Annahmen insgesamt korrekt, so dass die erforderlichen Tierzahlen erreicht wurden.

4.1.1.2 Expositionseinrichtungen

Die in diesem Projekt verwendeten Expositionseinrichtungen waren die, die auch im bereits publizierten Projekt (LERCHL et al. 2015; KLOSE 2015) verwendet wurden. Es handelte sich um radiale Wellenleiter mit einem Durchmesser von 2,2 m und einer Höhe von 17 cm. Pro Wellenleiter konnten 16 Käfige eingebracht werden. Anstatt dem vollen Besatz wurden für das hier durchgeführte Experiment lediglich 5 Käfige pro Wellenleiter benutzt, jedes Tier wurde einzeln gehalten. Die Expositionstärken (SAR-Werte) betragen 0 (Kontrolle), 0,04 und 0,4 W/kg. Die Exposition erfolgte verblindet. Erst nach kompletter Auswertung aller Daten und Übersenden zum Kooperationspartner (Lehrstuhl für Theoretische Elektrotechnik, Universität Wuppertal) wurde die Verblindung aufgehoben.

4.1.1.3 ENU-Behandlung und Versuchsablauf

Der Versuch begann mit der Verpaarung von insgesamt 15 weiblichen (C57Bl/6N) mit 5 männlichen (C3H/HeNcrI) Mäusen, wobei jeweils drei weibliche und eine männliche Mäuse verpaart wurden. Um der Zyklusdauer von 4 Tagen Rechnung zu tragen, wurde der 4. Tag der Verpaarungszeit als Tag 0 p.c. (post conception) definiert. Am Tag 7 p.c. wurden die Weibchen randomisiert in die Anlagen verbracht (in Einzelhaltung) und die Exposition gestartet. Die Randomisierung erfolgte, indem die drei Weibchen jedes Käfigs zufällig auf die drei Expositionsanlagen verteilt wurden. Damit sollte verhindert werden, dass die Weibchen eines eventuell infertilen Männchens alle derselben Expositionsgruppe zugeordnet wurden. Somit waren insgesamt 9 Gruppen von jeweils 5 weiblichen Mäusen im Versuch (3 Expositionsstärken, 3 Zeitpunkte). Am Tag 14 p.c. erfolgte die einmalige Injektion von ENU (40 mg/kg i.p.). 24, 36, und 72 Stunden später wurden jeweils so viele Tiere schmerzfrei getötet und deren Feten entnommen, bis die Mindestanzahl (16) Feten pro Zeitpunkt (24 und 36 Stunden nach Injektion) erreicht war.

Während des Versuchs, an den Tagen 7, 13, 15 und 17 p.c., wurden die Körpergerichte der Weibchen bestimmt, und an den Tagen 8 bis 17 p.c. wurden jeweils die folgenden Parameter erfasst: Futterverbrauch (durch Wiegen der Futterpellets), Wasserverbrauch (durch Wiegen der Tränkflaschen) und Felltemperatur (mittels einer Thermografie Kamera FLIR 2).

TABELLE 1: ANZAHL DER FETEN IN JEDER GRUPPE. IN KLAMMERN IST DIE ANZAHL SCHWANGERER WEIBCHEN ANGEGEBEN.

	SAR 0 W/kg	SAR 0,04 W/kg	SAR 0,4 W/kg
24 Stunden	28 (3)	26 (3)	26 (3)
36 Stunden	30 (3)	29 (3)	31 (4)
72 Stunden	57 (6)	28 (3)	24 (3)
Nicht schwanger	3	6	5

Tabelle 1 zeigt, dass das Ziel, mindestens 16 Feten pro Gruppe zu erhalten, erreicht bzw. deutlich übertroffen wurde. Gleichfalls belegen die Daten, dass von insgesamt 45 weiblichen Mäusen 14 nicht schwanger waren und somit die Annahme, dass eines von 5 Weibchen nicht schwanger sein könnte, zu optimistisch war. Insgesamt waren jedoch genügend viele Feten verfügbar, um die Untersuchungen der DNA-Schäden mit hoher statistischer Aussagekraft durchzuführen.

TABELLE 2: MITTELWERTE ± STANDARDABWEICHUNGEN DER FETENGEWICHTE. IN KLAMMERN IST DIE ANZAHL DER FETEN ANGEGEBEN.

	SAR 0 W/kg	SAR 0,04 W/kg	SAR 0,4 W/kg
24 Stunden	0,46g ± 0,31g (28)	0,99g ± 0,17g (26)	0,70g ± 0,32g (26)
36 Stunden	0,52g ± 0,06g (30)	0,61g ± 0,27g (29)	0,44g ± 0,18g (31)
72 Stunden	0,69g ± 0,19g (57)	0,67g ± 0,15g (28)	0,81g ± 0,32g (24)

Tabelle 2 zeigt die Gewichte der Feten in den jeweiligen Gruppen. Augenfällig sind zum Teil beträchtliche Unterschiede in der Gruppe der Feten, die 24 Stunden nach ENU-Gabe entnommen wurden. Da die trächtigen Weibchen zufällig auf die Expositionsgruppen verteilt wurden, ist dieser Befund zufällig und hat überdies keine Auswirkungen auf die Ergebnisse, da die ENU-Dosis jeweils auf das Gewicht der schwangeren Maus bezogen war.

4.1.2 Analyse der DNA-Schäden

4.1.2.1 Histologische Aufbereitung der Gewebe

Jeder Fötus wurde zunächst mit Paraformaldehyd (4% in 200 mM HEPES-Puffer bei Raumtemperatur (RT) fixiert, bis das Gewebe in der Lösung abgesunken war (nach 1 – 2 Tagen). Danach wurde das Gewebe bei RT für 24 Stunden in 0,5 M Saccharose und anschließend für 2 Tage in 1 M Saccharose inkubiert. Mit einem Gefriermikrotom wurden 3 µm dicke Schnitte angefertigt, auf Objektträger verbracht und getrocknet. Anschließend erfolgte die Fixierung durch Methanol bei -20°C für 10 Minuten.

4.1.2.2 Cy3- und DAPI-Färbung

Die Schnitte wurden zunächst in Citratpuffer (pH 6,0) für drei Mal 5 Minuten bei 98°C behandelt, um die Proteine zu denaturieren und die DNA-Moleküle zu exponieren. Zwischen diesen Schritten wurden die Schnitte kurz auf 70°C abgekühlt. Anschließend erfolgte kurzes Spülen in PBS-Puffer und PBS-Puffer mit 0,1% Triton X für jeweils 5 Minuten bei RT. Die Gewebe wurden für 30 Minuten bei RT mit 0,3M Glycin und 5% Ziegen-Serum in PBS inkubiert, um unspezifische Bindungen zu blocken. Durch Zugabe des 1. Antikörpers (Mouse anti-O6-meG, 1:80 in PBS mit 3% BSA) und Inkubation über Nacht bei 4°C erfolgte die Bindung an das DNA-Addukt. Der 2. Antikörper (goat-anti-mouse Cy3) wurde in einer 1:100 Verdünnung für 2 Stunden bei 37°C appliziert. Nach Inkubation in PBS für 5 Minuten bei RT und anschließende Inkubation mit DAPI (4',6-Diamidin-2-phenylindol) wurde die DNA unspezifisch gefärbt. Nach einer abschließenden Inkubation für 5 Minuten in PBS bei RT wurden die Schnitte mit Antifade Mounting Medium eingedeckelt und im Dunkeln getrocknet und bis zur mikroskopischen Analyse im Dunkeln belassen.

4.1.2.3 Mikroskopische Auswertung

Die fertigen Schnitte wurden mit einem Fluoreszenz-Mikroskop (Zeiss Axioskop 2 plus mit Kamera Zeiss Axiocam 503 color, Software Zeiss ZEN Pro, Version 2.3) ausgewertet. Dazu wurden kurz hintereinander von jedem Schnitt zwei Aufnahmen gemacht, und zwar bei 545 nm Wellenlänge (Anregung) und 605 nm (Emission) für die cy3-Markierung (Filter Set 43) und anschließend bei 365 nm (Anregung) und 445 nm (Emission) für DAPI (Filter Set 43). Da der cy3-Farbstoff sehr schnell (innerhalb weniger Sekunden) ausbleicht, musste diese Reihenfolge befolgt werden, um auswertbare Ergebnisse zu erhalten. Die hohe Empfindlichkeit der Mikroskop-Kamera und deren geringes Rauschen stellten sicher, dass sehr gute Aufnahmen mit hohem Kontrast gelangen. Bei der Auswertung der Schnitte wurde der Focus auf die folgenden 3 Organe gelegt: Gehirn, Leber, Lunge.

Durch Verwendung des Freeware-Programms ImageJ und selbst geschriebener Skripte wurden die Fluoreszenz-Werte von 10 Zellkernen pro Organ halbautomatisch quantitativ erfasst und miteinander in Beziehung gesetzt, so dass die relativen DNA-Schäden ausgedrückt wurden als Werte der cy3-Fluoreszenz geteilt durch die DAPI-Fluoreszenz jedes einzelnen Zellkerns. Insgesamt wurden somit die DNA-Schäden von ca. 84.000 Zellkernen ermittelt.

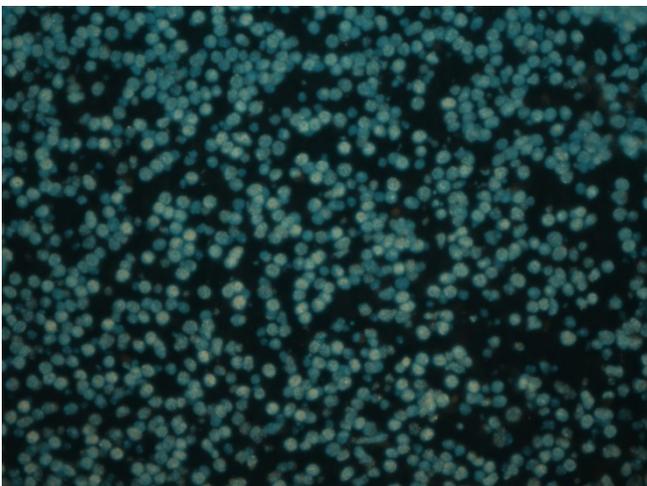


Abb. 1: Beispiel übereinandergelegter mikroskopischer Aufnahmen von Zellen der Lunge mit DNA-Schäden (gelbe Zellkerne, cy3-Färbung) und DNA-Färbung (blaue Zellkerne, DAPI-Färbung).

4.1.2.4 Statistische Analyse

Die Fluoreszenzdaten der DNA-Schäden von 10 Zellkernen für ein Gewebe und ein Tier wurden zusammengefasst und ging in die statistische Analyse als ein Wert ein. Die statistische Analyse erfolgte durch eine univariate Varianzanalyse mit Zeit und Expositionshöhe als feste Faktoren (SPSS Version 24, IBM Corp.). Als Grenze für Signifikanz wurde $p < 0,05$ definiert.

5 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchung sind in den folgenden Tabellen und Abbildungen zusammengefasst.

TABELLE 3: MITTELWERTE ± STANDARDABWEICHUNGEN DER DNA-SCHÄDEN IM GEHIRN, AUSGEDRÜCKT ALS RELATIVE FLUORESCENZEN VON CY3 (ALS MAß FÜR DIE DNA-SCHÄDEN) BEZOGEN AUF DAPI (ALS MAß FÜR DEN DNA-GEHALT). DER WERT FÜR DIE NEGATIVKONTROLLE BETRUG 0,39.

	SAR 0 W/kg	SAR 0,04 W/kg	SAR 0,4 W/kg	Trend (SAR)
24 Stunden	0,569 ± 0,171 (28)	0,509 ± 0,121 (26)	0,552 ± 0,113 (26)	$p = 0,171$
36 Stunden	0,545 ± 0,145 (30)	0,577 ± 0,113 (28)	0,590 ± 0,144 (31)	
72 Stunden	0,568 ± 0,131 (57)	0,487 ± 0,144 (28)	0,522 ± 0,149 (24)	
Trend (Zeit)	$p = 0,085$			

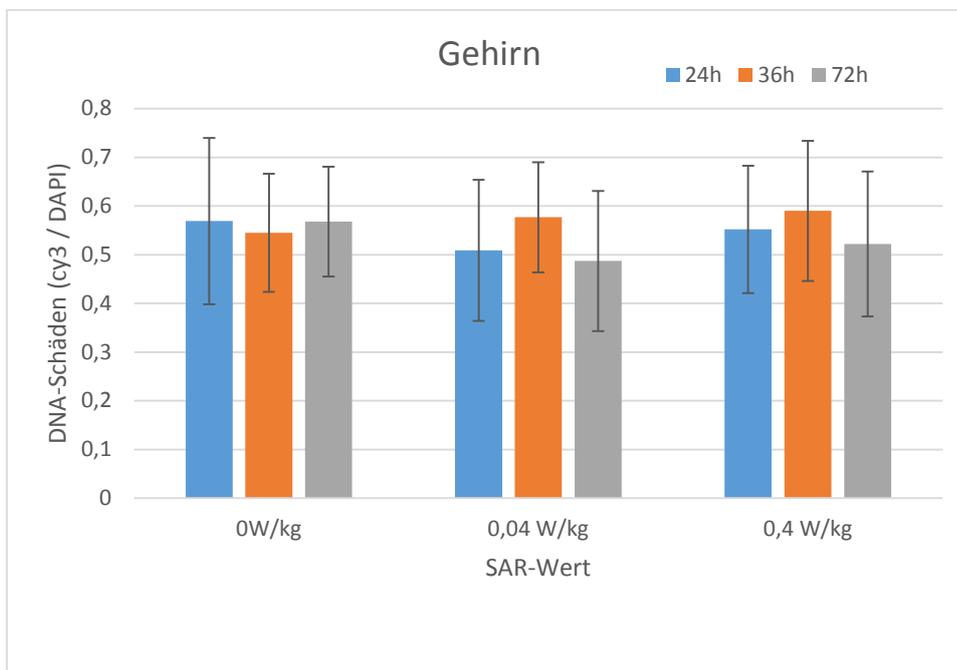


Abb. 2: Die Daten aus der Tabelle 3 in grafischer Darstellung.

TABELLE 4: MITTELWERTE ± STANDARDABWEICHUNGEN DER DNA-SCHÄDEN IN DER LEBER, AUSGEDRÜCKT ALS RELATIVE FLUORESCENZEN VON CY3 (ALS MAß FÜR DIE DNA-SCHÄDEN) BEZOGEN AUF DAPI (ALS MAß FÜR DEN DNA-GEHALT). DER WERT FÜR DIE NEGATIVKONTROLLE BETRUG 0,37.

	SAR 0 W/kg	SAR 0,04 W/kg	SAR 0,4 W/kg	Trend (SAR)
24 Stunden	0,720 ± 0,196 (28)	0,794 ± 0,220 (26)	0,740 ± 0,173 (26)	$p = 0,406$
36 Stunden	0,691 ± 0,201 (30)	0,627 ± 0,192 (28)	0,649 ± 0,161 (31)	

72 Stunden	0,797 ± 0,194 (57)	0,713 ± 0,174 (28)	0,707 ± 0,220 (24)	
Trend (Zeit)	p = 0,002			

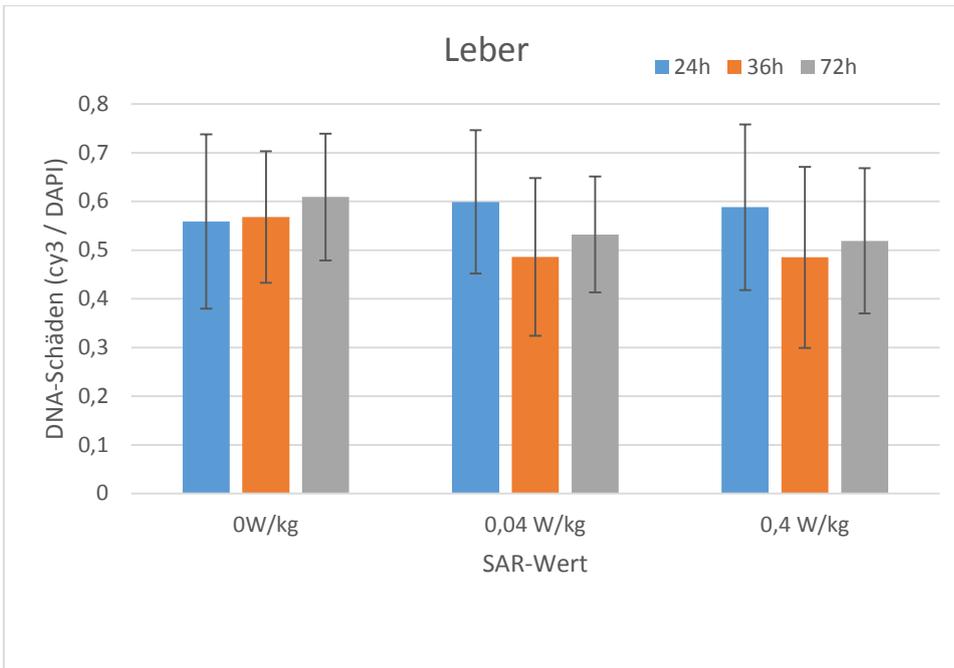


Abb. 3: Die Daten aus Tabelle 4 in grafischer Darstellung.

TABELLE 5: MITTELWERTE ± STANDARDABWEICHUNGEN DER DNA-SCHÄDEN IN DER LUNGE, AUSGEDRÜCKT ALS RELATIVE FLUORESCENZEN VON CY3 (ALS MAß FÜR DIE DNA-SCHÄDEN) BEZOGEN AUF DAPI (ALS MAß FÜR DEN DNA-GEHALT). DER WERT FÜR DIE NEGATIVKONTROLLE BETRUG 0,35.

	SAR 0 W/kg	SAR 0,04 W/kg	SAR 0,4 W/kg	Trend (SAR)
24 Stunden	0,559 ± 0,179 (26)	0,599 ± 0,135 (25)	0,588 ± 0,130 (26)	p = 0,08
36 Stunden	0,568 ± 0,147 (30)	0,486 ± 0,162 (28)	0,485 ± 0,119 (31)	
72 Stunden	0,609 ± 0,170 (57)	0,532 ± 0,186 (28)	0,519 ± 0,149 (24)	
Trend (Zeit)	p = 0,018			

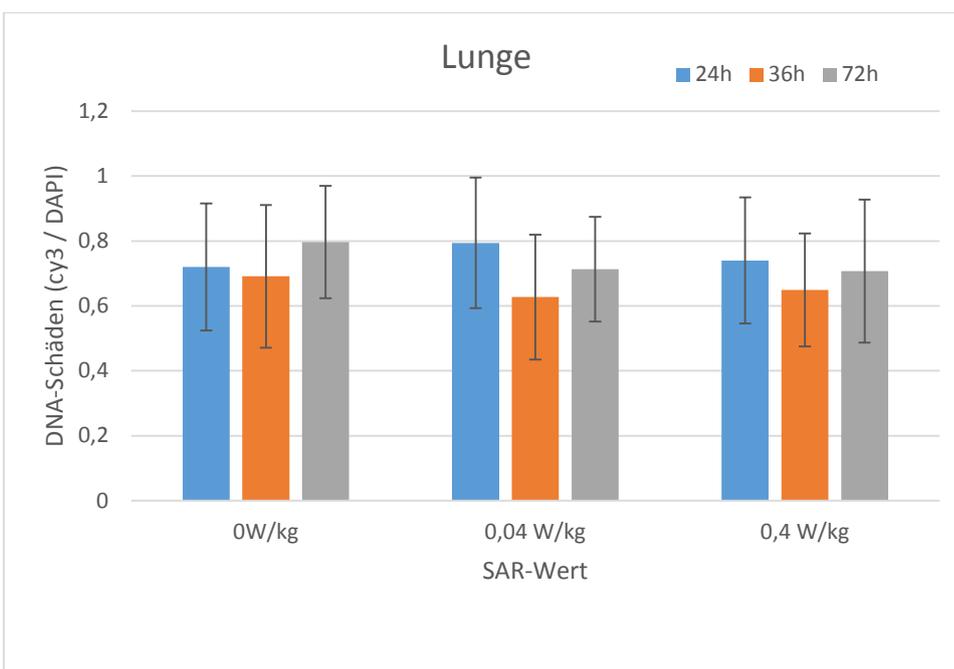


Abb. 4: Die Daten aus Tabelle 5 in grafischer Darstellung.

Insgesamt ergaben sich für keines der untersuchten Gewebe signifikante Unterschiede zwischen den Expositionsgruppen, hingegen war „Zeit“ in der Leber und der Lunge der Mäuse ein signifikanter Faktor.

Die Werte der DNA-Schäden von Gehirn auf der einen und Leber bzw. Lunge auf der anderen Seite korrelierten nicht, die zwischen Leber und Lunge hingegen stark ($r = 0,703$, $p < 0,001$).

Die Ergebnisse hinsichtlich der Verläufe der Körpergewichte, der Felltemperaturen und der Futter- und Wasseraufnahmen sind in den folgenden Abbildungen dargestellt. Insgesamt waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Expositionsgruppen vorhanden. Bemerkenswert sind folgende Einzelbefunde: die Wasser- und Futterraufnahmen aller Tiere zeigen einen kleinen Einbruch am Tag 15, also einen Tag nach der Injektion von ENU, was auf Stress durch die Injektion hinweist. Ebenfalls interessant ist der kleine, aber durchgängig beobachtete Anstieg der Felltemperaturen, was auf einen Anstieg der Körpertemperaturen im Verlauf der Schwangerschaft hindeutet.

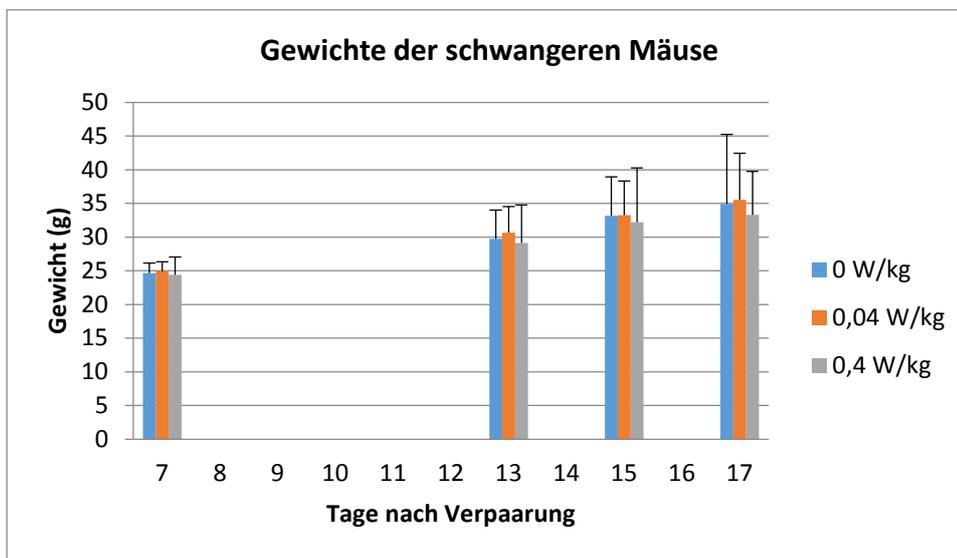


Abb. 5: Verlauf der Körpergewichte der schwangeren Mäuse. Zwischen den Expositionsgruppen waren keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

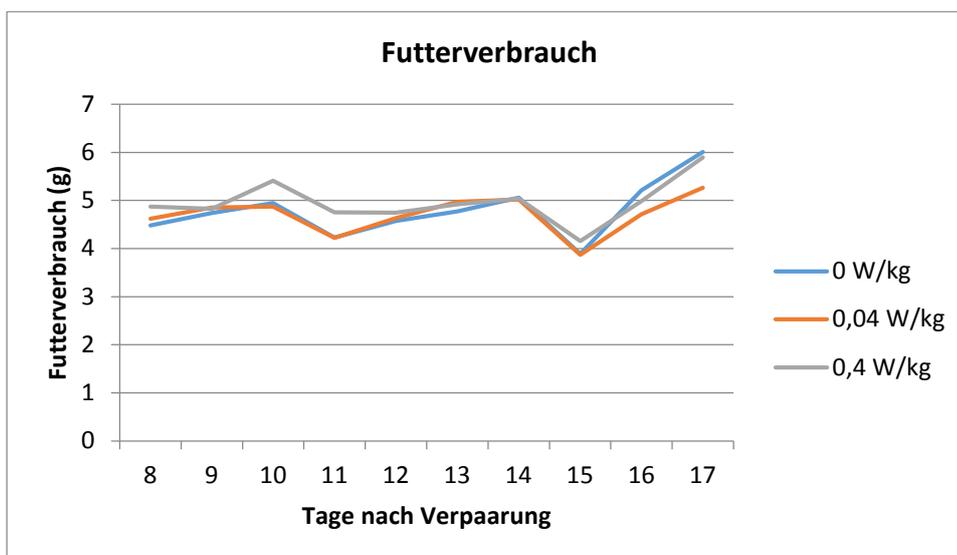


Abb. 6: Verlauf der Futterraufnahme der schwangeren Mäuse. Zwischen den Expositionsgruppen waren keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

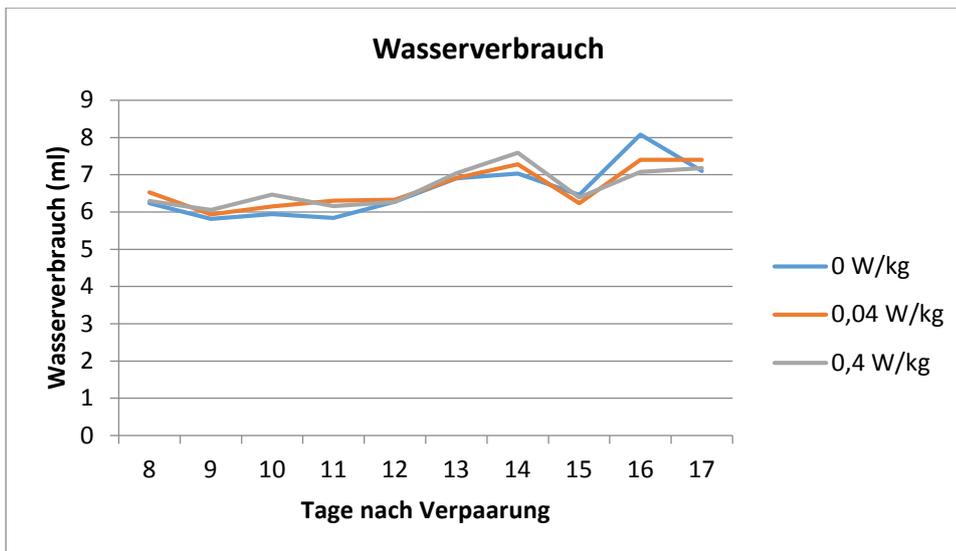


Abb. 7: Verlauf der Wasseraufnahme der schwangeren Mäuse. Zwischen den Expositionsgruppen waren keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

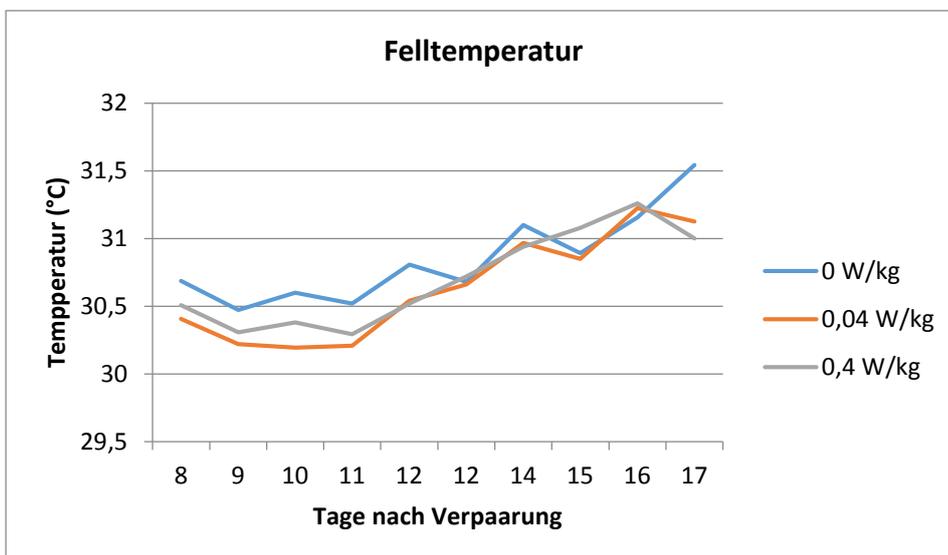


Abb. 8: Verlauf der Felltemperatur der schwangeren Mäuse. Zwischen den Expositionsgruppen waren keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

6 Diskussion

Das wichtigste Ergebnis ist, dass die Exposition mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern (HF-EMF) des Mobilfunks im UMTS-Standard nicht kokarzinogen wirkt, da die durch ENU induzierten karzinogenen Effekte auf die DNA in drei Geweben der Maus nicht gesteigert werden. Dies wäre zu erwarten gewesen, wenn die in zwei Studien (Tillmann et al. 2010; Klose et al. 2015) beobachteten tumorpromovierenden Effekte durch HF-EMF auf Kokarzinogenität zurückzuführen wären. Dieser Befund deckt sich auch mit theoretischen bzw. physikalischen Überlegungen, da die Quantenenergie im Frequenzbereich des Mobilfunks um einen Faktor von ca. 10^6 zu niedrig ist, um chemische Bindungen aufzubrechen und somit die DNA schädigen zu können.

Vielmehr muss nunmehr die alternative Hypothese akzeptiert werden, also die tumorpromovierende Wirkung elektromagnetischer Felder in dem Modell der perinatal mit ENU behandelten Maus. Wenn ein Tumor bereits induziert ist, könnten demnach elektromagnetische Felder dessen Wachstum beschleunigen. Obwohl der Mechanismus für diese Tumorpromotion noch nicht bekannt ist, bieten sich mindestens zwei prinzipielle Möglichkeiten an: zum einen könnten diese Effekte unabhängig vom Tumor auftreten, indem

der Metabolismus des Gesamtorganismus durch die Absorption der elektromagnetischen Energie beeinflusst wird. Es konnte verschiedentlich gezeigt werden, dass die Körpergewichte von Tieren (Mäusen, Hamstern), die elektromagnetischen Feldern ausgesetzt waren, signifikant höher waren als die von scheinexponierten Kontrollen (SOMMER et al. 2004; LERCHL et al. 2008). Dies wurde damit erklärt, dass die für die Thermogenese nötige Energie aus dem Futter bei den exponierten Tieren zum Teil in Körpermasse umgesetzt wird. In einer späteren Studie konnte in der Tat nachgewiesen werden, dass die metabolische Rate RF-EMF exponierter Hamster gegenüber nicht-exponierten Bedingungen signifikant geringer war (TABERSKI et al. 2009). Somit könnte Tumorgewebe indirekt von dem geringeren metabolischen Umsatz des übrigen Organismus profitieren, indem hierfür nicht genutzte Energie vom Tumor genutzt wird.

Zum anderen – oder in Kombination mit der oben genannten Möglichkeit – könnte das Tumorgewebe die elektromagnetischen Felder anders absorbieren als gesundes Gewebe, zum Beispiel bedingt durch schlechtere Blutversorgung (RESTIVO et al. 2019; LI et al. 2017). Beide Möglichkeiten müssen durch nachfolgende Studien weiter untersucht werden, um diese Mechanismen hinsichtlich ihres Beitrags zur Tumorpromotion aufzuklären.

Die Ergebnisse der hier beschriebenen Nachfolgestudie zeigen, dass im Gehirn nur sehr wenige DNA-Schäden zu beobachten waren. Dieser Befund deckt sich zum einen mit den sehr geringen Tumorraten im Gehirn, wie dies in den Studien von TILLMANN et al. (2010) und LERCHL et al. (2015) übereinstimmend berichtet wurde, und zum anderen mit der generell schlechten Eignung der Maus als Modell für ENU-induzierte Gehirntumore, zumindest hinsichtlich des Applikationszeitpunktes (LENTING et al. 2017). Dass in der hier beschriebenen Studie dennoch klare DNA-Schäden verursacht wurden, ergibt sich aus den höheren Werten für die Schäden in der Lunge und der Leber und vor allem daraus, dass diese Werte hochsignifikant miteinander korrelieren. Insofern sind die geringen DNA-Schäden im Gehirn und darüber hinaus die fehlenden Korrelationen mit den Schäden in der Leber und in der Lunge als Hinweis darauf zu werten, dass ENU unter den hier beschriebenen Versuchsbedingungen aus unbekanntem Gründen die DNA der Gehirnzellen nicht schädigt oder möglicherweise Reparaturmechanismen hierfür verantwortlich sind, die in der Lunge bzw. Leber nicht vorhanden sind.

7 Literaturverzeichnis

- [1] BAAN R. ET AL. (2011): CARCINOGENICITY OF RADIOFREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELDS. LANCET 12: 624-626.
- [2] KLOSE M (2015) TUMORPROMOTION DURCH HOCHFREQUENTE ELEKTROMAGNETISCHE FELDER IN KOMBINATION MIT KANZEROGENEN SUBSTANZEN - SYNERGISTISCHE WIRKUNGEN - VORHABEN 3611S30017. ABSCHLUSSBERICHT, BUNDESAMT FÜR STRAHLENSCHUTZ, URN:NBN:DE:0221-2015031812720
- [3] LENTING K., VERHAAK R., TER LAAN M., WESSELING P., LEENDERS W. (2017): GLIOMA: EXPERIMENTAL MODELS AND REALITY. ACTA NEUROPATHOL 133: 263 – 282.
- [4] LERCHL A., KLOSE M., GROTE K., WILHELM A.F., SPATHMANN O., FIEDLER, T., STRECKERT, J., HANSEN, V., CLEMENS, M. (2015): TUMOR PROMOTION BY EXPOSURE TO RADIOFREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELDS BELOW EXPOSURE LIMITS FOR HUMANS. BIOCHEM BIOPHYS RES COMMUN 459: 585-590.
- [5] LERCHL A., KRÜGER H., NIEHAUS M., STRECKERT J.R., BITZ A.K., HANSEN V. (2008): EFFECTS OF MOBILE PHONE ELECTROMAGNETIC FIELDS AT NONTHERMAL SAR VALUES ON MELATONIN AND BODY WEIGHT OF DJUNGARIAN HAMSTERS (PHODOPUS SUNGORUS). J PINEAL RES 44: 267 – 272.
- [6] LI Z., WANG W., CAI Z., HAN S., LIN S., HE L., CHEN M., PAN D., DENG G., DUAN S., XIN S. X. (2017): VARIATION IN THE DIELECTRIC PROPERTIES OF FRESHLY EXCISED COLORECTAL CANCEROUS TISSUES AT DIFFERENT TUMOR STAGES. BIOELECTROMAGNETICS 38: 522 – 532.
- [7] MORALES-RAMÍREZ P, VALLARINO-KELLY T (1998) PHARMACOKINETIC PARAMETERS DETERMINED FROM THE CLASTOGENIC ACTIVITY OF ETHYLNITROSOUREA AND DIMETHYLNITROSAMINE IN MICE IN VIVO. MUTAT RES. 412:315-22.
- [8] RESTIVO M.C., VAN DEN BERG C.A., VAN LIER A.L., POLDERS D.L., RAAIJMAKERS A.J., LUIJTEN P.R., HOOGDUIN H. (2016): LOCAL SPECIFIC ABSORPTION RATE IN BRAIN TUMORS AT 7 TESLA. MAGN RESON MED 75: 381-389.
- [9] SEILER F, KIRSTEIN U, EBERLE G, HOCHLEITNER K, RAJEWSKY MF (1993) QUANTIFICATION OF SPECIFIC DNA O-ALKYLATION PRODUCTS IN INDIVIDUAL CELLS BY MONOCLONAL ANTIBODIES AND DIGITAL IMAGING OF INTENSIFIED NUCLEAR FLUORESCENCE. CARCINOGENESIS 14: 1907-13
- [10] SEILER F, KAMINO K, EMURA M, MOHR U, THOMALE J (1997) FORMATION AND PERSISTENCE OF THE MISCODING DNA ALKYLATION PRODUCT O6-ETHYLGUANINE IN MALE GERM CELLS OF THE HAMSTER. MUTAT RES. 385:205-11.
- [11] SOMMER A.M., STRECKERT J., BITZ A.K., HANSEN V.W., LERCHL A. (2004): NO EFFECTS OF GSM-MODULATED 900 MHZ ELECTROMAGNETIC FIELDS ON SURVIVAL RATE AND SPONTANEOUS DEVELOPMENT OF LYMPHOMA IN FEMALE AKR/J MICE. BMC CANCER 4:77.
- [12] TABERSKI K., KLOSE M., GROTE K., EL OUARDI A., STRECKERT J., HANSEN V.W., LERCHL A. (2009): NONINVASIVE ASSESSMENT OF METABOLIC EFFECTS OF EXPOSURE TO 900 MHZ ELECTROMAGNETIC FIELDS ON DJUNGARIAN HAMSTERS (PHODOPUS SUNGORUS). RADIAT RES 181: 617-623.
- [13] TILLMANN T., ERNST, H., STRECKERT, J., ZHOU, Y., TAUGNER, F., HANSEN, V., DASENBROCK, C. (2010): INDICATION OF COCARCINOGENIC POTENTIAL OF CHRONIC UMTS-MODULATED RADIOFREQUENCY EXPOSURE IN AN ETHYLNITROSOUREA MOUSE MODEL. INT J RADIAT BIOL 86: 529-541.