

Besteht ein erhöhtes

Lymphomrisiko durch Einwirkung elektromagnetischer Felder von Mobiltelefonen?

Utteridge et al. widerlegen Ergebnisse der Repacholi-Studie

von Christoph Bächtle

„Lymphome in transgenen μ -Pim1 Mäusen in Exposition zu gepulsten elektromagnetischen Feldern von 900 MHz“, lautete der Titel einer Studie aus dem Jahr 1997. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe des australischen Wissenschaftlers Michael H. Repacholi aus einer 18 Monate dauernden Untersuchung in genveränderten Mäusen erregten Aufsehen in der Fachwelt und unter interessierten Verbrauchern: elektromagnetische Felder, ähnlich jenen handelsüblicher Mobiltelefone, können die Häufigkeit von Krebs erhöhen. Ein überraschender, aber auch alarmierender Befund. War das der ausstehende Beweis für von Mobilfunkkritikern bislang befürchteten Gesundheitsrisiken? Geht der Mobilfunkteilnehmer ein höheres Risiko ein, an Krebs zu erkranken? Kürzlich replizierten Tammy D. Utteridge und Kollegen die von Repacholi durchgeführte Studie, ergänzt um eine wesentlich gründlichere Planung und Organisation der Experimente. Ihr Fazit: Ein erhöhtes Lymphomrisiko durch elektromagnetische Felder von Mobiltelefonen sei nicht feststellbar.



Ausgangspunkt: Studie von Repacholi

Seit Jahren befasst sich die Forschung mit der Frage, ob elektromagnetische Felder das Risiko erhöhen, an Krebs zu erkranken. In einer Pilotstudie mit genveränderten Mäusen erarbeiteten Michael H. Repacholi und seine Kollegen vom Royal Adelaide Hospital in Adelaide, Australien, Informationen, um neue Erkenntnisse hinsichtlich des möglichen Einflusses elektromagnetischer Felder auf eine Steigerung der Tumorzinzidenz zu formulieren. Im Experiment setzten die Wissenschaftler genmanipulierte Mäuse des Stamms μ -PIMI zweimal pro Tag jeweils 30 Minuten lang gepulsten elektromagnetischen Feldern mit einer Frequenz von 900 Megahertz und einer Pulsfrequenz von 217 Hertz aus – d.h. Feldern, vergleichbar denen von Mobiltelefonen der D-Netze. Im Verlauf

der 18 Monate dauernden Studie stellten die Forscher fest, dass befehdete Tiere häufiger an Lymphomen erkrankten als Tiere, die nur scheinbar befehdet wurden.

Repacholis Studie in der Kritik

Doch schon bald nach Veröffentlichung der Ergebnisse wurde aus Kreisen der Wissenschaft Kritik am experimentellen Vorgehen Repacholis und seiner Mitarbeiter laut. Besonders beanstandeten die Experten die breite Spanne der Angaben zur spezifischen Absorptionsrate (SAR), also der Menge an Energie, die von jeder befehdeten Maus während eines Experiments aufgenommen wurde. Repacholi zufolge lagen die SAR-Werte während der Befeldungen zwischen 0,0078 und 4,2 W/kg. Verursacht wurde die SAR-Bandbreite dadurch, dass sich die maximal fünf in einem Käfig untergebrachten Tiere stets

frei bewegen konnten – auch während der Befeldungen. Je nach Aufenthaltsort im Käfig oder auch im Falle einer Pulkbildung der Tiere veränderten sich die spezifischen Absorptionsraten. Die Wissenschaftler versuchten zwar, dieses Verhalten der Mäuse bei der SAR-Berechnung zu berücksichtigen, konnten jedoch selbst den durchschnittlichen SAR-Wert mit 0,13 bis 1,4 W/kg nur ungefähr bestimmen. Auf Kritik stieß auch die nicht adäquate Wandabschirmung des Raumes, in dem die Exposition stattfand. Durch Wandreflexionen konnten nicht kontrollierbare überhöhte Feldstärken auftreten.

Zur Bestimmung der SAR-Werte setzte das Repacholi-Team drei unterschiedliche Mausphantome ein, die Mäuse unterschiedlicher Größe und unterschiedlichen Gewichts repräsentierten. Die Messung der induzierten Felder wurde an drei Positionen im jeweiligen Mausphantom vorgenommen. Auf diesem Weg ließ sich der exakte SAR-Wert nicht ermitteln, so dass nur die bereits erwähnte SAR-Spanne Aufschluss über die Befeldungsintensität geben konnte. In seiner Publikation räumt Repacholi ein, dass es „unmöglich ist zu bestimmen, welcher SAR-Wert oder -bereich für die Zunahme der Tumorfrequenz verantwortlich ist.“ Folgerichtig sprach er sich in der Diskussion seiner Ergebnisse dafür aus, die Mäuse während der Befeldung künftig in Röhren zu fixieren, um Unsicherheiten in der SAR-Ermittlung auszuschalten.

Ein weiterer Einwand galt der Tatsache, dass Repacholi sich im Rahmen seiner Versuche auf nur eine Expositionsstärke festgelegt hatte, so dass ein Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung nicht hergestellt werden konnte. In seinen Experimenten setzte Repacholi lediglich zwei Versuchstiergruppen mit transgenen Mäusen ein: 100 Tiere wurden feld-, 101 scheinexponiert. Zwar verwendete er auch Wildtyp-Mäuse, in seinem Forschungsbericht spielen sie jedoch nur eine periphere Rolle. Auf die Wildtypiere verweist er einzig

unter dem Aspekt der Gewichtszunahme. Im Zusammenhang mit Erkrankungen werden sie nicht erwähnt und auch die genaue Anzahl der Tiere bleibt ungenannt. Offenbar wurden die Wildtyp-Mäuse wissenschaftlich nicht präzise genug untersucht, das heißt, die Schlussfolgerungen basieren allein auf den Reaktionen der genetisch veränderten Ep-PIM1 -Mäuse, die allerdings beträchtlich anfälliger für Lymphome sind als die „normalen“ Wildtypmäuse. Er konnte also ausschließlich feststellen, ob transgene Tiere unter Befeldung häufiger Tumore ausbilden. Folglich fehlen Aussagen über die Wirkung elektromagnetischer Felder auf genetisch intakte Individuen, die jedoch von grundlegender Bedeutung sind. In Utteridges Reproduktionsstudie zeigte sich, dass der Wildtyp in der Tat völlig anders auf die Befeldungen reagierte und viel seltener an lymphoblastischen Lymphomen erkrankte.

Darüber hinaus ließ Repacholi Mäuse, die zur Gewebeuntersuchung einer der Testgruppen entnommen wurden, nicht durch Phantome ersetzen. Zu Beginn der Studie waren fünf Mäuse in einem Käfig untergebracht, im Verlauf der Untersuchungen wurden die Gruppen zunehmend kleiner. Neben der Entnahme von Tieren zwecks Gewbeanalyse waren vorzeitige Abgänge zu verzeichnen. Dies kann sich unter dem Gesichtspunkt der Dosimetrie ungünstig auswirken, da potentiell unerwünschte Schwankungen in dosimetrischen Parametern auftreten können.

Bemängelt wurde zudem das Verfahren zur Auswahl der Tiere für die Untersuchung auf Tumore oder andere Erkrankungen. Standardisierte Auswahlkriterien waren nicht vorgesehen, so waren z.B. die Bedingungen der Sektion und pathologischen Untersuchung der Tiere nicht definiert. Nur Tiere, die im Verlauf der Studie getötet wurden, wurden abschließend pathologisch untersucht. Erkenntnisse, ob diese Tiere möglicherweise bereits erkrankt waren und ob zwischen befeldeten und scheinexponierten Tieren Unterschiede in

den Krankheitsbildern bestanden, konnten folglich nicht gewonnen werden.

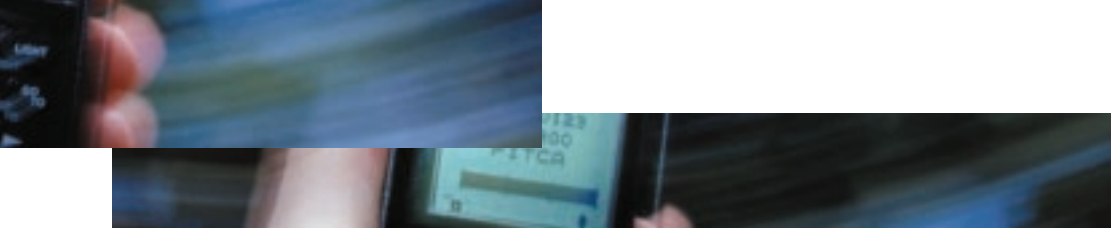
Aufsatzpunkte für Reproduktionsstudie

All diese Kritikpunkte wurden bei der Planung und Durchführung der Reproduktionsstudie von Tammy D. Utteridge berücksichtigt. Zwei Mitarbeiter Repacholis, Val Gebiski und John Finnie, brachten ihre Erfahrungen ein. In einigen Punkten orientierten sich Utteridge und Kollegen allerdings streng an der Vorgehensweise des Repacholi-Teams. Die Ep-PIM1 -Mäuse wurden nicht nur von demselben Lieferanten bezogen, die Forscher legten nach Anlieferung auch dieselbe Eingewöhnungszeit von zehn Tagen in ihrem australischen Labor zugrunde und gaben das gleiche Futter. Außerdem übernahmen sie aus der Repacholistudie den zwölfstündigen Tag-Nacht-Rhythmus. Die durchschnittliche Raumtemperatur war allerdings ein Grad niedriger als in den Versuchsräumen von Repacholi.

Hinsichtlich der Zahl der unterschiedlichen Versuchstiergruppen und des Gruppenumfangs führten Utteridge et al. weitreichende Ergänzungen ein. Insgesamt wurden vier Versuchsgruppen für Befeldungen gebildet: eine scheinexponierte Gruppe, eine Gruppe zur Negativkontrolle, eine Gruppe zur Positivkontrolle und eine Gruppe zur Überwachung des Gesundheitsstatus.

Utteridge: Mehrere Expositionsstufen

Folgende vier spezifische Absorptionsraten wurden für die Befeldungen festgelegt: 0,25 W/kg; 1,0 W/kg; 2 W/kg; 4 W/kg. Für jede SAR-Stufe wurden 120 Mäuse des Wildtyps und 120 transgene Ep-PIM1 -Tiere befeldet. Die Gruppe der scheinexponierten Tiere umfasste ebenfalls jeweils 120 Wildtyp- und transgene Mäuse. Diese wurden den gleichen Versuchsbedingungen unterworfen wie die Tiere der befeldeten Gruppe, d.h. in die Expositi-



onsräume verbracht und in den Halteröhren fixiert, nicht aber dem elektromagnetischen Feld ausgesetzt. Des Weiteren verfügte Utteridge über eine Gruppe von 120 Wildtyptieren und 120 transgenen Mäusen zur Negativkontrolle. Wie die befeldeten und scheinbefeldeten Tiere wurden die Tiere der Negativkontrolle fünfmal pro Woche in die Expositionsräume verbracht, jedoch weder fixiert noch befeldet. Das Ziel dieses Vorgehens bestand darin, den Einfluss des Transports von den Versuchstier- in die Expositionsräume zu untersuchen; möglicherweise stellt bereits der Transport einen Stressfaktor dar, der Tumorstadium in den anfälligen $\epsilon\mu$ -*PIM1*-Mäusen begünstigen kann.

Die Positivkontrollgruppe setzte sich aus 30 Wildtypmäusen und 30 transgenen Mäusen zusammen. Nach Injektion eines karzinogenen Stoffes wurden die Tiere scheinbefeldet, um den Beweis der Tumorentstehung im Wild- und $\epsilon\mu$ -*PIM1*-Typ zu erbringen. Diesen experimentellen Gruppen fügten die Experimentatoren eine weitere Gruppe von 100 Mäusen hinzu, um die Entwicklung des allgemeinen Gesundheitsstatus der Tiere über den Zeitraum der Experimente zu beobachten. Einmal pro Monat wurden Mäuse aus dieser Gruppe entnommen und untersucht. Insgesamt verwendeten Utteridge und Kollegen 1600 Versuchstiere, Repacholi hingegen nur 201.

Besonderheiten der transgenen $\epsilon\mu$ -*PIM1*-Mäuse

Die transgenen Mäuse des Stamms $\epsilon\mu$ -*PIM1*, die in den Befeldungsexperimenten beider Studien eingesetzt wurden, sind genetisch so präpariert, dass sie häufiger als der Wildtyp an Lymphomen erkranken, also öfter Tumore bilden, an deren Entstehung die Zellen des Immunsystems beteiligt sind. Anhand dieser hohen Anfälligkeit für bestimmte Tumorarten kann schneller als bei „normalen“ Mäusen erfasst werden, ob ein bestimmter chemischer oder physikalischer Faktor, aber auch eine Einflussgröße wie Stress, die Tumor-

häufigkeit erhöht. Charakteristisch für den $\epsilon\mu$ -*PIM1*-Stamm ist der künstliche Einbau von zusätzlichen genetischen Elementen in das *PIM1*-Gen, welche die Expression dieses Gens erheblich steigern. Auf der Upstream-Seite, „also vor den ersten wichtigen und ablesbaren (transkribierten)“ Informationen des *PIM1*-Gens auf der DNA, ist eine so genannte „Enhancer-Sequenz“ eingefügt worden, die ursprünglich aus einem Gen für Eiweißketten von Antikörpern stammt. Enhancer sind natürliche genetische Elemente, die die Transkription eines Gens, also das Übersetzen der jeweiligen DNA-Sequenz in das entsprechende „messenger-RNA-Molekül“ (mRNA) verstärken. Die mRNA dient als Matrize für die Bildung des darauf codierten Proteinmoleküls. Am Abschluss des *PIM1*-Gens ist beim $\epsilon\mu$ -*PIM1*-Stamm ein weiterer viraler Enhancer eingefügt worden, der die Expression noch wesentlich stärker beeinflusst als der upstream-Enhancer aus dem Antikörper-Gen. In dem verwendeten *PIM1*-Stamm pp64 wird das *PIM1*-Gen besonders stark in Thymus, Knochenmark, Milz und Niere exprimiert. Die meisten Lymphome bilden sich bei diesem Mäusestamm zwischen dem dritten und siebten Lebensmonat aus (van Loohuizen, 1989).

Verfeinerte Befeldungsbedingungen bei Utteridge

Repacholi wählte für Befeldungen und Scheinbefeldungen zwei identische Räume mit gleicher Ausstattung. Die Käfige wurden senkrecht zum Boden im Kreis um die Antenne angeordnet. Der Abstand der Käfigmitte zur Antenne betrug 60 Zentimeter, die Tiere befanden sich also in einem Fernfeld. Im Verlauf der 18 Monate dauernden Studie wurden die Mäuse immer zur gleichen Zeit zwei Mal täglich jeweils 30 Minuten lang befeldet. Während der Befeldungen konnten sie sich frei im Käfig bewegen.

Utteridge und seine Mitarbeiter verfeinerten diese Befeldungsbedingungen ganz

erheblich. In ihrer Reproduktionsstudie standen für die Befeldungen 15 Expositionssysteme bereit, drei für jedes Befeldungsniveau und drei für die Scheinexpositionen. Die Tiere der Expositionsgruppen wurden 24 Monate lang an fünf Tagen pro Woche jeweils 60 Minuten befeldet. Den Experimentatoren war es während der Arbeit nicht möglich festzustellen, welche Tiere wie befeldet oder nur scheinbefeldet wurden; lediglich anhand eines Farbcodes konnten sie die Tiere der entsprechenden Expositionseinrichtung zuordnen. Somit waren die Experimentierbedingungen doppelt verblindet, während sich Repacholi mit einer Einfachverblindung begnügt hatte.

Lymphome, Nierenerkrankungen, Hautreizungen

In beiden Studien zeigten die Tiere im Verlauf der Untersuchungen eine Reihe von – teilweise jedoch altersabhängigen – Krankheitssymptomen. Zu den meisten dieser Erkrankungen liegen übereinstimmende Berichte von Repacholi und Utteridge vor. Mäuse, die jünger als 10 Monate alt waren, entwickelten häufig lymphoblastische Lymphome. In Repacholis Experimenten erkrankten sechs der exponierten und drei der nicht exponierten Tiere an lymphoblastischen Lymphomen. Wie Repacholi selbst einschränkt, müssen diese Fälle aufgrund der kleinen Absolutzahlen als nicht signifikant angesehen werden. Im Verlauf der Reproduktionsstudie erkrankten wiederum 15 der transgenen Tiere aus der scheinexponierten Gruppe an lymphoblastischen Lymphomen – die gleiche Anzahl wie in der exponierten Gruppe mit dem höchsten SAR-Wert (4,0 W/kg). Jeweils acht Tiere der SAR-Gruppen 0,25 und 1 W/kg sowie neun aus der Kategorie 2 W/kg bildeten ebenfalls diesen Tumortyp aus. Doch trotz der geringeren Tumorfrequenz bei den niedrigeren SAR-Werten im Vergleich zu der scheinbefeldeten Gruppe ziehen Utteridge et al. keineswegs den Schluss, Befeldung biete Schutz vor



Lymphomerkrankungen; Signifikanz liege lediglich bei 0,25 W/kg vor. Als Begleitscheinungen der lymphoblastischen Lymphome nennen Utteridge und teilweise auch Repacholi Aufblähungen des Bauchs, tastbare Milzschwellungen sowie Metastasen in Lunge, Leber und Nieren.

Utteridges Wildtypmäuse erkrankten deutlich seltener. Zudem traten die diagnostizierten Krankheiten unabhängig von der Expositionstärke auf, so dass die Forscher keinen dosisabhängigen Effekt ermitteln konnten. Wie bereits angeführt, sind $E\mu$ -*PIM1*-Mäuse erheblich anfälliger für Lymphomerkrankungen als der Wildtyp. Die Untersuchungsergebnisse aus den Positivkontrollen belegen diese These: Im Vergleich zu lediglich 6,7 Prozent der Wildtypiere erkrankten 56,6 Prozent der $E\mu$ -*PIM1*-Mäuse nach Injektion des Karzinogens (Ethylnitroharnstoff) an Lymphomen.

Nicht-lymphoblastische Lymphome traten erst bei älteren Mäusen auf. Repacholi berichtet, dass 20 bis 40 Prozent der Tiere, die älter als zehn Monate waren, an diesen Tumortypen erkrankten, von denen 80 Prozent follikulär und fast alle nur in lymphatischen Geweben identifizierbar waren. 19 der scheinexponierten und 37 der exponierten Tiere in Repacholis Experimenten entwickelten nicht-lymphoblastische Lymphome, während in Utteridges Untersuchungen die transgenen Tiere aller Expositiongruppen und die scheinexponierten Tiere ungefähr ebenso häufig an nicht-lymphoblastischen Lymphomen erkrankten. Die Wildtypiere entwickelten nur etwa halb so

häufig Tumore dieser Klasse. Ein dosisabhängiger Effekt konnte in keiner der untersuchten Gruppen festgestellt werden.

Widersprüchliche Ergebnisse

Laut Repacholi war die Zunahme der nicht-lymphoblastischen Lymphome und der Gesamtlymphomerkrankungen in der exponierten Gruppe signifikant. Im Gegensatz zu nur 19 Tieren der scheinexponierten Kontrollgruppe bildeten 37 Tiere der exponierten Gruppe nicht-lymphoblastische Lymphome aus. Die Gesamtzahl der Lymphome nahm von 22 auf 43 zu. Repacholi zufolge stieg das Risiko, durch das elektromagnetische Hochfrequenzfeld an einem Lymphom zu erkranken, auf den Faktor 2,4.

Die Reproduktionsstudie von Utteridge et al. hingegen gelangt zu einer anderen Einschätzung: „Keine signifikante Erhöhung der Lymphomhäufigkeit durch die Exposition im elektromagnetischen Hochfrequenzfeld und keine dosisabhängigen Effekte“, so das Fazit der Wissenschaftler. Elektromagnetische Felder von Mobiltelefonen stellen demzufolge im Blick auf Lymphomerkrankungen kein erhöhtes Gesundheitsrisiko dar.

Repacholi geht davon aus, dass die zur Befeldung verwendeten elektromagnetischen Felder keine Mutationen erzeugen, also auf genetischer Ebene nicht direkt wirksam werden. Eine Erhöhung der Vermehrungsrate von Zellen durch geringe, aber täglich applizierte Befeldung, die wiederum die Initiationshäufigkeit von Lymphomen erhöhen könne, hält er jedoch für möglich. Zwar zieht er auch thermische Effekte als potentielle Ursache in Betracht, diskutiert mögliche Quellen von Erwärmung jedoch rein hypothetisch und bleibt somit den wissenschaftlichen Beweis schuldig. Auch Utteridge vermutet thermische Effekte als denkbare Ursachen der Ergebnisse Repacholis. Eine Gruppenbildung der Mäuse könnte zu lokalen Erwärmungen führen und unter den von Repacholi gewählten Versuchsbedingungen

durchaus thermischen Stress verursachen – im Falle der hochsensiblen $E\mu$ -*PIM1*-Mäuse reiche dieser eventuell für eine vermehrte Lymphombildung aus.

Vergleicht man die Studien von Repacholi und Utteridge, kann festgehalten werden, dass Utteridges Reproduktionsstudie nicht nur gründlicher geplant, sondern auch sorgfältiger und mit wesentlich mehr Aufwand durchgeführt wurde und insofern mehr Aussagen liefert. Die Kritikpunkte, die Repacholis Ergebnisse relativieren, wurden durch geeignete experimentelle und technische Maßnahmen entkräftet. Zu bedenken ist jedoch, dass Repacholis Forschungsarbeit als Pilotstudie konzipiert war und folglich der Umfang der Experimente notgedrungen begrenzter ausfiel. Repacholis Forschungsergebnisse sind daher zwar bei weitem nicht so detailliert wie Utteridges, haben jedoch wichtige Fragen aufgeworfen, die Utteridge immerhin als Grundlage der Versuchsplanung dienten. Trotz der offensichtlichen Mängel in den Experimenten Repacholis kommt seiner Arbeit Bedeutung zu. Weitere Forschung ist unerlässlich. So bleiben die Ergebnisse einer zweiten, gegenwärtig in Italien durchgeführten Reproduktionsstudie abzuwarten. Erst dann kann abschließend entschieden werden, welche Konsequenzen aus den drei wissenschaftlichen Untersuchungen zu ziehen sind. Die italienische Forschungsarbeit wird im Rahmen des „Fifth Framework Programme“ der Europäischen Union realisiert.

Dipl. Biol. Christoph Bächtle,
Wissenschaftsjournalist

Literatur:

- M. H. Repacholi, A. Basten, V. Gebiski, D. Noonan, J. Finnie, A. W. Harris: "Lymphomas in $E\mu$ -*PIM1* transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields", *Radiat. Res.* 147, 631-640 (1997)
- Utteridge TD, Gebiski V, Finnie JW, Vernon-Roberts B, Kuchel TR: "Long-Term Exposure of $E\mu$ -*PIM1* transgenic mice to 898,4 MHz Microwaves does not increase lymphoma incidence", *Rad. Res.*, 158 (3), 357-364 (2002)
- Maarten van Lohuizen, Sjef Verbeek, Paul Krimpenfort, Jos Domen, Chris Saris, Thaddeus Radaszkiewicz, Anton Berns: "Predisposition to Lymphomagenesis in *pim-1* transgenic mice: Cooperation with *c-myc* and *N-myc* in Murine Leukemia virus-induced tumors", *Cell*, 56, 673-682 (1989)