

## FORSCHUNG

Gunde Ziegelberger

# MAGNETFELDEXPOSITIONEN UND LEUKÄMIEN IM KINDESALTER



Im Gegensatz zu ionisierender Strahlung und vielen anderen Umwelttoxinen sind alle bis heute bekannten biologischen Wirkungen von elektromagnetischen Feldern Schwellenwirkungen, d.h. Gesundheitsschädigungen treten nur bei Überschreiten von (gut untersuchten) Schwellenwerten auf. Dies ist bei der Erarbeitung von Strahlenschutzkonzepten von Bedeutung, um die Grenzwerte – internationalen Empfehlungen folgend – so weit unter den Schwellenwerten festzulegen, damit bei deren Einhaltung alle bekannten gesundheitsrelevanten Wirkungen ausgeschlossen werden können. Der Beitrag wäre hier zu Ende, wenn es nicht einzelne Hinweise auf gesundheitsrelevante Effekte unterhalb der Grenzwerte gegeben hätte, die die Frage aufwerfen, ob es vielleicht doch Gesundheitsrisiken gibt, die man noch nicht entdeckt hat und deren Wirkmechanismus noch nicht bekannt ist. Aus erkenntnistheoretischer Sicht kann diese Frage nie abschließend beantwortet werden, denn die Nichtexistenz eines Risikos kann nie bewiesen werden. Die Unsicherheiten und Wahrscheinlichkeiten von unentdeckten Wirkungen können aber durch wissenschaftlich belastbare Studien, möglichst mit unterschiedlichen Studiendesigns, immer weiter verringert werden.

## Stand der Forschung

Vor diesem Hintergrund wurden auch nach Einführung der nationalen Grenzwerte der 26. BImSchV (26. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes) im Jahr 1996 Forschungsprojekte zu möglichen Wirkungen von schwachen niederfrequenten Feldern initiiert. Statistisch gesehen ist bei der Vielzahl von Projekten, Endpunkten und Auswertungen auch immer mit falsch negativen und falsch positiven Ergebnissen zu rechnen, so dass die Überprüfung von Einzelergebnissen durch Wiederholungsstudien, vorzugsweise in anderen Forschungseinrichtungen, von entscheidender Bedeutung ist. Aus *experimentellen Studien* liegen bis heute keine reproduzierten Ergebnisse vor, die die bestehenden Grenzwerte in Frage stellen.

Neben experimentellen Studien können mögliche Langzeitwirkungen schwacher elektromagnetischer Felder auch in *epidemiologischen Beobachtungsstudien* untersucht werden. Allerdings bestehen in derartigen Studienansätzen erhebliche methodische Schwierigkeiten, vor allem hinsichtlich einer belastbaren Expositionserfassung und -bewertung. Bei den meisten

Expositionsszenarien, inklusive der einiger hochexponierter Berufsgruppen (z.B. Arbeiter an Hochspannungsleitungen), und den gewählten Endpunkten (vor allem Krebs, neurodegenerative Erkrankungen, Depression, Herz-Kreislaufkrankungen) zeigten sich keine oder nur schwache und inkonsistente Zusammenhänge von Magnetfeldexposition und gesundheitlichen Risiken (siehe EHC Monographie 238, WHO 2007). Anders verhält es sich mit häuslichen Magnetfeldexpositionen von 0,3-0,4  $\mu\text{T}$  (im arithmetischen Mittel über 24h) und Leukämien im Kindesalter. Zwar wird auch hier die retrospektive Expositionserfassung als kritisch und mangelhaft angesehen, die Beobachtungen aus mehreren Ländern (siehe Metaanalysen durch Ahlbom et al. 2000 und Greenland et al. 2000) sind aber konsistent, so dass eine Arbeitsgruppe der International Agency for Research on Cancer (IARC) Magnetfelder bereits im Jahr 2001 als „möglicherweise kanzerogen“ (Gruppe 2b) einstufte (IARC, 2002).

Diese Bewertung und Klassifizierung hat die Forschungsaktivitäten weltweit angekurbelt. Neuere epidemiologische Fall-Kontroll-Studien, auch in anderen Ländern, konnten den statistischen Zusammenhang von Magnetfeldexpositionen und einem schwach erhöhten Risiko für Leukämien im Kindesalter bestätigen (Kheifets et al. 2010). Die Auswertung nach einzelnen Expositionskategorien (<0,1; 0,1-0,2; 0,2-0,3 und >0,4 $\mu\text{T}$ ) deckt sich weitgehend mit einer zusammenfassenden Analyse von Schüz et al. (2007) und spricht für einen log-linearen Dosis-Antwort-Verlauf. Die Konsistenz der epidemiologischen Beobachtungen über verschiedene Länder mit unterschiedlichen häuslichen Expositionsmustern spricht für mehr als nur „falsch positive“ Zufallsergebnisse. Eine systematische Verzerrung der Ergebnisse, z.B. durch Unterschiede in der Teilnahme von Fällen und Kontrollen, und ein Einfluss von Störgrößen können jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da in tierexperimentellen Studien (in vivo) und in Untersuchungen an Zellen und Geweben (in vitro) auf der Suche nach Wirkmechanismen auch weiterhin kein krebserregendes Potential von Magnetfeldern festgestellt werden konnte, bleibt die entscheidende Frage noch immer offen: Ist der in epidemiologischen Studien gefundene statistische Zusammenhang auch ein ursächlicher? Sollte ein solcher kausaler Zusammenhang bestehen, so wären etwa 1 Prozent der Leukämien im Kindesalter durch Magnetfeldexpositionen verursacht.

### Sind die Grenzwerte zu hoch?

In der Kommunikation mit der Bevölkerung taucht immer wieder die Frage auf, ob die epidemiologischen Studien nicht Anlass geben, die bestehenden Grenzwerte von derzeit 100 $\mu\text{T}$  entsprechend zu senken, und zwar konsequenterweise auf 0,1 $\mu\text{T}$ . Hier ist zu bedenken, dass die häusliche Magnetfeldexposition

#### ÜBERARBEITUNG DER ICNIRP-GRENZWERT-EMPFEHLUNGEN 2010

Im Jahr 1998 veröffentlichte die internationale Kommission zum Schutz vor nicht-ionisierender Strahlung (ICNIRP) ihre Grenzwertempfehlungen für die Exposition gegenüber zeitlich veränderlichen elektrischen, magnetischen und elektromagnetischen Feldern für den Frequenzbereich bis 300 GHz. Auf Basis von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen hat die ICNIRP diese Empfehlungen für niederfrequente Felder im Jahr 2010 angepasst. Maßeinheit für die Basisgrenzwerte ist nun nicht mehr die induzierte Stromdichte, sondern das im Körper induzierte elektrische Feld (Maßeinheit: Volt pro Meter, V/m), weil dies die physikalische Größe ist, die biologische Effekte (in Form von Nervenstimulationen) verursachen kann. Da die Einhaltung der Basisgrenzwerte nicht ohne erheblichen Aufwand überprüft werden kann, gibt ICNIRP auch messbare Referenzwerte (elektrische Feldstärken und magnetische Flussdichten) an, bei deren Einhaltung auch die Einhaltung der Basisgrenzwerte im Körperinneren gewährleistet ist. Während bei der rechnerischen Ableitung der Referenzwerte die elektrische Feldstärke bei 50 Hz unverändert blieb, ergab sich durch die Einbeziehung neuer Körpermodelle und neuer Gewebedaten für die *magnetische Flussdichte* nun 200  $\mu\text{T}$  statt vormals 100  $\mu\text{T}$ . Dies bedeutet aber keine Erhöhung des Basisgrenzwerts, also der maximal zulässigen induzierten Feldstärke im Körperinneren. In den überarbeiteten Empfehlungen wird nun auch zwischen der Exposition des zentralen Nervensystems (ZNS) im Kopf und der Exposition aller anderen Gewebe im Kopf und im gesamten Körper – darunter also auch das periphere Nervensystem (PNS) – unterschieden. Es werden hierfür nun unterschiedliche Basisgrenzwerte angegeben.

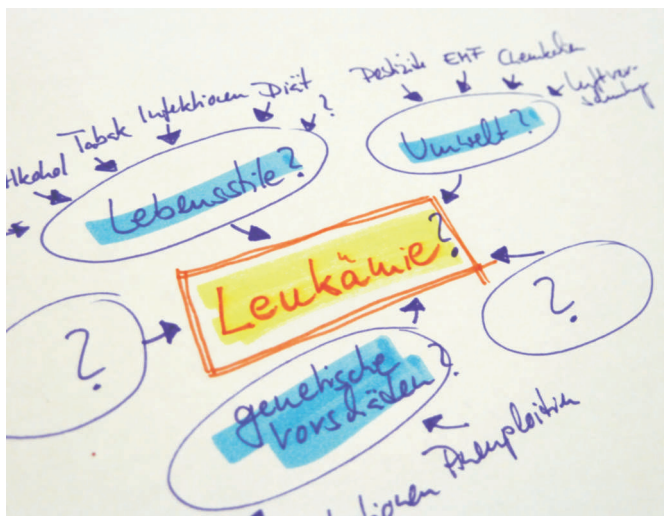
zum überwiegenden Teil durch die Nutzung elektrischer Geräte entsteht. Eine Grenzwertsenkung ließe sich nur sehr schwer realisieren und dies, um ein kleines, vor allem aber hypothetisches Risiko weiter zu minimieren. Die Angemessenheit einer derartigen rechtlichen Regelung ist deshalb zu hinterfragen und könnte nur im gesellschaftlichen und sozialen Kontext getroffen werden. Aus wissenschaftlicher Sicht waren die mangelnde Bestätigung der epidemiologischen Beobachtungen durch tierexperimentelle Studien und die bisher ergebnislose Suche nach einem Wirkmechanismus Gründe für die Internationale Kommission zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung (ICNIRP), die Daten zu Leukämien im Kindesalter bei der Überarbeitung der Grenzwertempfehlungen im Jahr 2010 (s. Infobox) nicht zu berücksichtigen (ICNIRP 2010).

### Neue Forschungsansätze

Als angemessene Antwort auf die konsistenten Ergebnisse epidemiologischer Studien hat das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) seine Forschungsaktivitäten zum Thema „Leukämien im

Kindesalter“ deshalb verstärkt. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand sind Leukämien im Kindesalter komplexe und mehrstufige Erkrankungen mit mehreren Ursachen. Dabei findet vermutlich bereits in der Schwangerschaft eine erste genetische Schädigung in Form von Veränderungen in den Chromosomen oder in ihrer Anzahl (sogenannte Translokationen bzw. Aneuploidien) statt, die eine blutbildende (hämatopoietische) Vorläufer- oder Stammzelle in einen Vorläufer-Klon für Leukämie verwandelt. Da es vergleichsweise wenig Tierstudien gibt, in denen die Versuchstiere bereits pränatal exponiert wurden, hat das BfS eine Studie vergeben, in der Mäuse prä- und postnatal ab dem Tag der Zeugung mit 50Hz-Feldern exponiert werden. Dadurch werden auch frühe, möglicherweise empfindliche Entwicklungsstadien einbezogen. Untersucht werden Einflüsse der lebenslangen Feldexposition auf das blutbildende System, das Immunsystem und das Zentralnervensystem. Schwerpunkt der Studie ist die Frage, ob das Risiko für Krebserkrankungen des blutbildenden Systems erhöht wird. Die Ergebnisse werden für Mitte 2012 erwartet.

Die Tatsache, dass die Ursachen für Leukämien im Kindesalter wenig bekannt sind, war auch Anlass für das BfS, die Ergebnisse zu Magnetfeldexpositionen im Kontext zu anderen



möglichen Risikofaktoren zu betrachten. Bereits 2008 fand dazu ein gemeinsam mit ICNIRP und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) organisierter Workshop zu Risikofaktoren statt (Mathes und Ziegelberger, eds. 2008). Zusammenfassend kann hier gesagt werden, dass alle bisher bekannten genetischen und umweltbedingten Faktoren nur einen geringen Beitrag zum Gesamtgeschehen liefern. Die beobachteten Risikoerhöhungen für die einzelnen untersuchten Faktoren, neben ionisierender und nichtionisierender Strahlung v.a. Chemikalien, Pestizide/Herbizide, Luftverschmutzungen sowie Lebensstilfaktoren wie Alkohol, Rauchen, Diät incl. Folsäure, sozialer Status, Geburtsgewicht, Infektionen, etc., sind in der Regel schwach. Alle bekannten Risikofaktoren zusammen könnten nur etwa 10% der Leukämien

im Kindesalter erklären. Damit wurde aber auch klar, dass es notwendig ist, neue Wege zu beschreiten.

Im Juli 2010 traf sich deshalb auf Initiative des BfS eine kleine, interdisziplinär besetzte Expertengruppe, um eine strategische Forschungsagenda zur Ursachenklärung von Leukämien im Kindesalter zu entwickeln (Ziegelberger et al. 2011). Auf Basis der offenen Fragen wurden folgende Lösungswege und Forschungsprioritäten erarbeitet:

Humanstudien sollen überprüfen, ob sich die regionalen Unterschiede der Neuerkrankungsraten auch bei einem standardisierten Erhebungsprotokoll zeigen. Nach dem heutigen Kenntnisstand sind diese Inzidenzraten für die akute lymphatische Leukämie (ALL), der Hauptform von Leukämien im Kindesalter, in industrialisierten Ländern leicht steigend und generell höher als in Entwicklungsländern. Dies spricht dafür, dass moderne Lebensstilfaktoren eine Rolle spielen. Parallel dazu soll die Häufigkeit von chromosomalen Translokationen bei Neugeborenen untersucht werden, um die Bedeutung von Vorläuferklonen für Leukämie und damit im Zusammenhang auch die Bedeutung der Knochenmarksnischen für die Entstehung und den Verlauf von ALL zu klären. Wie bei anderen Tumorarten und Leukämien bereits geschehen (siehe International Cancer Genome Consortium, [www.icgc.org](http://www.icgc.org)), kann man auch hier erwarten, dass man durch die vollständige Sequenzierung des Genoms (der Gesamtheit aller DNA-Sequenzen), Transkriptom (Gesamtheit aller von der DNA in RNA abgelesenen Gene) und Epigenoms (Gesamtheit aller Zelleigenschaften, die nicht durch DNA-Sequenz festgelegt sind) von ALL-Fällen neue Informationen zu Mutationen und eventuell gemeinsamen Genveränderungen erhält, die möglicherweise mit externen Risikofaktoren korrelieren. In die Zukunft blickend, könnte dies der erste Schritt für eine individualisierte Therapie darstellen (siehe [www.treat1000.org](http://www.treat1000.org)). Die Fortschritte in der Ursachenforschung von ALL sind vielleicht auch deshalb so langsam, weil es bisher an geeigneten Tiermodellen mangelt. Neuen Mausmodellen kommt daher eine besondere Bedeutung in der zukünftigen Forschung zu. Das Ziel ist es, neue Mauslinien zu züchten, die die molekularen und zellulären Merkmale humaner B-Zell-ALL widerspiegeln, um so den stufigen Verlauf der Erkrankung analysieren und mögliche Risikofaktoren testen zu können. Die Erkenntnisse und vor allem die Bedeutung von Daten aus der Forschung an einzelnen ALL-Fällen, wie z.B. festgestellte Genvariationen, müssen im Tiermodell überprüft werden. Neue mechanistische Modelle müssen die erst kürzlich entdeckte hohe Plastizität von hämatopoietischen Zellen und die Bedeutung der Mikroumgebung in der Knochenmarksnische mitberücksichtigen.

Für all diese Herausforderung ist der Aufbau eines internationalen und vor allem interdisziplinären Netzwerkes notwendig.

Die niedrigen Inzidenzraten für ALL und die erwarteten kleinen Effektgrößen von Genvarianten und anderen möglichen Risikofaktoren, erfordern einen großen Stichprobenumfang und die Zusammenführung von genetischen, umweltbedingten und



individuellen Lebensstilfaktoren. Die ersten Initiativen für ein internationales Konsortium wurden von Epidemiologen initiiert (siehe [www.clic.org](http://www.clic.org) und [www.i4c.org](http://www.i4c.org)), aber die Epidemiologie allein mag für die Beantwortung einiger offener Fragen nicht ausreichen.

Auf Basis der in der Forschungsagenda festgelegten Prioritäten hat das BfS mit der Initiierung von Pilotprojekten begonnen: der Aufbau, oder die Beteiligung an einer Geburtskohorte (Personengruppe mit gemeinsamen jahrgangsspezifischen demografischen Merkmalen) dient der Überprüfung der Verbreitung von präleukämischen Klonen und soll prospektive (auf die Zukunft gerichtete) Forschungsansätze ermöglichen. Um regionale Inzidenzunterschiede zu verifizieren und die Rolle von genetischer Prädisposition und einigen Umweltfaktoren, vor allem Infektionen zu analysieren, liegt eine Projektplanung für den Aufbau einer multinationalen Studie vor. Eine vollständige Sequenzierung der ersten 10 ALL-Fälle ist bereits geplant. Für die Hauptstudien ist nicht nur die nationale Zusammenarbeit verschiedener Ministerien notwendig, sondern vor allem die Zusammenarbeit und Vernetzung auf internationaler Ebene.

## Referenzen:

Ahlbom A et al. 2000. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 83, 692-698.

Greenland S et al. 2000. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes and childhood leukemia. *Epidemiology* 11, 624-634.

IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans, Volume 80, 2002. Non-Ionizing Radiation, Part 1: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC Press, Lyon.

International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection 2010. Guidelines for Limiting Exposure to Time-Varying Electric and Magnetic Fields (1 Hz - 100 kHz). *Health Physics* 99(6), 818-836.

Kheifets L et al. 2010. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 103, 1128-1135.

Matthes R & Ziegelberger G (eds.) 2008. Risk factors for childhood leukaemia. *Radiation Protection Dosimetry*, Vol 132 (2).

Schuez J et al. 2007. Nighttime exposure to electromagnetic fields and childhood leukemia: an extended pooled analyses. *Am J Epidemiol* 166, 263-269.

WHO (World Health Organization) 2007. Environmental Health Criteria, Monographie Nr. 238. Low frequency fields. WHO, 2007.

Ziegelberger G et al. 2011. Research recommendations toward a better understanding of the causes of childhood leukemia. *Blood Cancer Journal* 1: e1.

## Autorin



Dr. Gunde Ziegelberger ist seit 2002 als wissenschaftliche Referentin am Bundesamt für Strahlenschutz beschäftigt. Zu Ihren Kernaufgaben zählen die Bewertung und Berichterstattung der wissenschaftlichen Publikationen zu biologischen Wirkungen nichtionisierender Strahlung, sowie die Initiierung und Koordination von Forschungsvorhaben. Seit 2004 ist Gunde Ziegelberger zudem als wissenschaftliche Sekretärin der Internationalen Kommission zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung (ICNIRP) tätig.

### Kontakt:

Dr. Gunde Ziegelberger  
Bundesamt für Strahlenschutz  
Ingolstaedter Landstr. 1  
85764 Oberschleissheim

E-Mail: [gziegelberger@bfs.de](mailto:gziegelberger@bfs.de)

Web: <http://www.bfs.de>