

Eine kritische Replik auf die Langzeitfütterungsstudie von Séralini et al.(2012)

Prof. Dr. Klaus-Dieter Jany

Einführung

Die Langzeitfütterungsstudie (1) von Séralini et al wurde der Öffentlichkeit im September 2012 mit für eine wissenschaftliche Arbeit ungewöhnlich hohem PR-Aufwand vorgestellt.

Die Ergebnisse erregten sowohl großes mediales Aufsehen, als auch Interesse bei NGO und in der Wissenschaft. Gentechnikkritiker (2,3)sahen den wissenschaftlichen Beweis für die Gefährlichkeit von Lebensmitteln aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO),Viele Vertreter aus der Wissenschaft reagierten wiederum schockiert, dass ein Manuskript trotz zweimaliger Begutachtung mit solch gravierenden methodischen Mängeln und fehlenden Daten, die die aufgestellten Behauptungen zur erhöhten Krebsrate und den vorzeitigen Todesfällen belegen sollten, überhaupt zur Publikation angenommen werden konnte. (z.B. 19 Briefe, (4))

Toxikologische Untersuchungen mit Tierfütterungsversuchen

Lebensmittel als Ganzes wurden in der Vergangenheit aufgrund ihrer Komplexität (große Anzahl bekannter und unbekannter Inhaltstoffe) in Hinblick auf ihre Sicherheit nur selten toxikologisch bewertet. Mit Einführung der Lebensmittelbestrahlung änderte sich dies zunehmend. Zur Abklärung möglicher strahlungsbedingter toxischer Effekte wurden entsprechende Tierfütterungsversuche durchgeführt (5). Solche Tierexperimente finden nun ihre Fortsetzungen für die Risikobewertungen von „Novel Foods“, z.B. neue Technologien in der Lebensmittelverarbeitung (6) und von transgenen Pflanzen und daraus hergestellten Lebensmitteln (Transfer von Genen)(7, 8, 9). Die Probleme, die bereits bei den Fütterungsversuchen mit bestrahlten Lebensmittel bestanden (5), bestehen auch heute noch; sie sind in der Physiologie der Tiere bedingt. Für die Überprüfung der Toxizität von Einzelsubstanzen liegen große Erfahrungen vor. Bei diesen meist chemisch definierten Stoffen können leicht hinreichend große Mengen der Standarddiät hinzugefügt werden, ohne dass der Nährwert der Versuchsdiet verändert wird und es zu Ernährungsungleichgewichten kommt. Ernährungsabhängige Effekte können weitgehend ausgeschlossen werden. Beobachtete/gemessene Veränderungen lassen sich eindeutig auf die Testsubstanz zurückzuführen und häufig lassen sich Stoffwechselwege gut verfolgen. Aufgrund der einsetzbaren, sehr unterschiedlichen Dosen lassen sich Dosis-Wirkungsbeziehungen erkennen. Über die eingesetzten Dosen und den beobachteten Effekten lassen sich wichtige Stoffparameter (z.B. NOEL) ableiten. Ganz anders bei den komplex zusammengesetzten Lebensmitteln. Sie enthalten sehr viele unterschiedliche Makro- und Mikrostoffe. Daher sind genaue und umfassende stoffliche Analysen des Test- und Referenzlebensmittels unerlässlich. Die weitgehende Kenntnis der stofflichen Zusammensetzung ist für solche toxikologischen Untersuchungen eine Voraussetzung. Das Testlebensmittel kann in der Regel nicht in hinreichenden Mengen zur Standarddiät zugemischt werden. Leicht kann es zu Ernährungsungleichgewichten kommen und Effekte sind nicht auf das Testlebensmittel zurückzuführen sondern sind eher ernährungsbedingt. Akute Effekte lassen sich kaum erzeugen. Aufgrund der Vielzahl der Komponenten werden sehr viele Stoffwechselwege beeinflusst und die beobachteten Effekte lassen sich selten tatsächlich auf das Testlebensmittel zurück -führen.

Die Auswahl der Tierspezies richtet sich teilweise an den zu untersuchenden möglichen Effekten (z.B. chronische Toxizität, Cancerogenität) aus. Für die meisten Untersuchungen werden Nager (Mäuse, Ratten, Hamster) verwendet. Unter den Rattenstämmen haben Sprague-Dawley (Charles-River und Harlan) eine große Anwendungsbreite gefunden. Diese Stämme sind gut charakterisiert und genetisch uniform, so dass Effekte besser analysiert und verglichen werden können. Beide Stämme neigen jedoch zur Entwicklung spontaner Tumore (10, 11, 12), und dies vermehrt, wenn keine Futterrestriktion besteht (13) (*ad libitum*-Fütterung, wie auch hier in der Séralini-Studie). Zwischen beiden Stämmen bestehen zudem Unterschiede in Bezug auf die Moralität und Tumor-Inzidenz. Gerade für Langzeitfütterungsversuche sind solche Unterschiede zu beachten. Des Weiteren sollten die OECD-

Richtlinien für Untersuchungen zur sub-chronischen, chronische Toxizität und Cancerogenität (OECD 408, 451, 452, 453) (15) Eingang ins Studiendesign finden. Im Hinblick auf die Séralini Langzeitfütterungsstudie mit den Untersuchungen zur chronischen Toxizität und Cancerogenität hätten die OECD-Richtlinien 451 (16) oder 453 (17), die 50 Tiere/Geschlecht und Testgruppe empfehlen, beachtet werden müssen, stattdessen wird an Richtlinie 408 (18) für 90-Tagestudien mit jeweils 10 Tieren angelehnt (s. aber Seite 3).

Langzeitfütterungsstudie von Séralini et al.

Versuchsdesign

Mit der Langzeitfütterungsstudie sollte die gesundheitliche Bedenklichkeit von Produkten aus GVO (hier gv-Mais NK 603) und von zwei Roundup Formulierungen (Weather-Max und Roundup GT Plus) nachgewiesen werden, wobei das Hauptaugenmerk auf Mortalität und Cancerogenität gelegt wurde. Die Arbeitsgruppe um Séralini von der Universität Caen hatte unter größter Geheimhaltung über zwei Jahre Ratten (Harlan Sprague-Dawely) mit Mais NK603 und Roundup im Trinkwasser gefüttert. Insgesamt wurden 200 Tiere in den Versuch einbezogen und typischerweise *ad libitum* gefüttert. Neun Versuchsgruppen wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Kontrollgruppe, jeweils 10 weibliche und 10 männliche Tiere, wurde mit der Standarddiät A04, die 33% konventionellen Mais enthielt, und „normalem“ Trinkwasser ernährt. Sechs Versuchsgruppen, ebenfalls jeweils 10 weibliche und 10 männliche Tiere erhielten gv-Mais NK603 (11, 22, 33% in der Standarddiät) und gv-Mais NK 603 (11, 22, 33%) mit Roundup behandelt als Nahrungsquelle. Drei weitere Gruppen erhielten 33% konventionellen Mais, aber diesmal mit $1,1\% \times 10^{-8}$, 0,09% und 0,5% Roundup GT Plus im Trinkwasser. Nach Angaben von Séralini et al.(1) entsprechen diese Prozentangaben Konzentrationen von 0,00005 mg/L, 400 mg/L und 2250 mg/L Glyphosat. Die Dosisauswahl wurde bewusst so ausgewählt. Sie sollten Effekte nachweisen, die durch typische Anwendungen/Rückstände von Roundup auftreten könnten. Über die gesamte Versuchszeit wurde das Auftreten von Tumoren und/oder Erkrankungen beobachtet. Nach Ende des Versuchs wurden Tiere sezziert und Tumore histopathologisch/morphologisch analysiert. Nahrungs- und Wasseraufnahme sowie Gewichtszunahme der Tiere aller Versuchsgruppen wurden protokolliert. Zu 11 Zeitpunkten wurden 47 Blut- und Urinprobenparameter bestimmt; mehr als 500 Datensätze wurden erstellt.

Kritische Anmerkungen

Methodische Unzulänglichkeiten

Unabhängig von allen OECD-Empfehlungen (15) für Fütterungsversuche werden hier im Vergleich zu den Versuchsgruppen (180 Tiere) lediglich 20 Tieren als Kontrolle herangezogen. Diese Anzahl ist für einen solchen Langzeitversuch viel zu gering. Dies muss auch vor dem für Séralini bekannten Hintergrund betrachtet werden, dass nämlich der verwendete Rattenstamm, Harlan Sprague-Dawely, vermehrt zur Bildung von spontanen Tumoren neigt. Selbst der Züchter, von dem Séralini die Versuchsratten bezogen hatte, beschreibt in seinen Angaben über Lebenserwartung und spontane Erkrankungen des Stammes: „...pituitary gland tumors were found in 20% of the males and 39% of the females. This relatively low incidence had little effect on the survival of the females (50%) due to the high incidence (76%) of mammary gland tumors (predominantly fibroadenomas)“ (14). Bereits hierdurch werden die Befunde aus der zu kleinen Kontrollgruppe in Bezug auf die Versuchsgruppen fragwürdig. Séralini führte mehrmals aus, dass er eigentlich keine Tumore / keine Cancerogenität erwartet hat und deshalb habe er keine größeren Tierzahlen verwendet. Dies ist überraschend, untersucht er doch hier Roundup-Formulierungen, denen er in anderen Publikationen bereits eine erhöhte Cancerogenität zugeschrieben hat und diese auch bei transgenen Pflanzen vermutet. In der Arbeit (1) wird ausgeführt, dass der Versuch ursprünglich als eine 90-Tage-Studie mit jeweils 10 Tieren geplant gewesen wäre. Da aber gegen Ende des Versuches vermehrt toxische Effekte aufgetreten wären, habe man den Versuch als Langzeitfütterungsversuch ausgedehnt. Aus der Arbeit sind solche Effekte aber gar nicht zu erkennen. Lediglich in der männlichen Testgruppe bei der 11% gv-Mais tritt ein spontaner Todesfall und ein Tumor nach 105 Tagen Fütterung auf. In der Arbeit wird nicht begründet, warum gerade dieser Einzelfall Anlass zur Ausweitung der Fütterungszeit gab. Für eine aussagekräftige Lang-

zeitstudie mit Prüfung auf Cancerogenität hatte allerdings ein Fütterungsversuch mit neuem Versuchsdesign durchgeführt werden müssen.

Insgesamt muss aus den literaturbekannten Fakten (19, 20) zu dem Rattenstamm das von Séralini gewählte Versuchsdesign mit lediglich 10 Tieren/Geschlecht und Gruppe als ungeeignet angesehen werden, um gesicherte Aussagen zur Cancerogenität des Teststoffs machen zu können.

Die Kenntnis der stofflichen Zusammensetzung des Lebensmittels bzw. des Futters ist eine der Grundvoraussetzungen für Sicherheitsuntersuchungen durch Tierexperimente. Die Notwendigkeit solcher Untersuchungen wurde intensiv diskutiert und bewertet (21,22,23). Séralini et al. machen in der Publikation keinerlei Angaben über Makro- und Mikronährstoffe. Vergleichende stoffliche Angaben des konventionellen Referenzmais zu dem gv-Mais NK603 fehlen. Somit ist es nicht ersichtlich, ob beide Nahrungsmittel ernährungsphysiologisch äquivalent sind. Aus der Publikation geht ebenfalls nicht hervor, inwieweit die 11%, 22% und 33% Maiszumischungen zur Standarddiät N04 tatsächlich in ihrer ernährungsphysiologischen Wertigkeit äquivalent sind; möglicherweise wurde entsprechend der konventionelle Mais zugemischt. Angaben hierüber fehlen gänzlich, und es ist von drei Testdiäten unterschiedlicher Zusammensetzung mit unterschiedlichem Nährwert auszugehen. Aus wissenschaftlicher Sicht dürften eigentlich nur die Ergebnisse der 33% Mais-Versuchsgruppen verglichen werden. Die fehlenden Angaben zu den unterschiedlichen Diätmischungen machen eine Interpretation der Versuchsergebnisse nahezu unmöglich.

Obwohl der Einfluss von Roundup (Glyphosat) in der Nahrung toxikologisch bewertet werden soll, wird der Gehalt an Glyphosat in dem mit Roundup behandelten Mais NK603 nicht angegeben. Ebenfalls werden keine Informationen zur Anwendung oder dem (den) Behandlungszeitpunkt(en) des gv-Maises NK603 mit Roundup während des Anbaus gegeben. Die toxikologischen Effekte von Glyphosat und Roundup-Formulierungen unterscheiden sich bekanntermaßen, aber in der Arbeit wird häufig Roundup mit Glyphosat gleichgesetzt.

In der Studie werden zwei gänzlich unterschiedliche Roundup-Formulierungen verglichen. Im Trinkwasser-Versuch wird Roundup GT-Plus 450 g/L Glyphosat (51% Wirkstoff, 7,5% einer Einzelsubstanz, Rest Wasser) eingesetzt, während beim Mais NK603 das Herbizid Roundup Weather-Max 540 g/L Glyphosat (48,8% Wirkstoff und 51,2% andere Substanzen) verwendet wird. Ein Vergleich der Ergebnisse aus dem Trinkwasserversuch und dem Mais NK603 mit Roundup-Behandlung ist deshalb nur eingeschränkt möglich. Die Versuchsergebnisse müssen separat betrachtet werden.

Die Auswahl der Dosen entspricht kaum der Realität für die lebenslange orale Aufnahme von Roundup (Glyphosat).

Sehr viele biochemische Parameter pro Versuchsgruppe wurden erhoben (ca. 500 Datensätze). Eine klare für solche Untersuchungen anerkannte statistische Auswertung wäre möglich gewesen, stattdessen wurde die OPLA-DA-Auswertung (Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis) durchgeführt.

Ergebnisse

In der Publikation werden kaum und nur sehr wenig auswertbare Daten wiedergegeben. Rohdaten können lediglich aus den Abb. 1 und 2 entnommen werden. Aufgrund der Darstellungsweise kann die Lebenszeitdauer der Tiere aber nur abgeschätzt (± 10 Tage) werden. Verlaufskurven zur Gewichtszunahme oder zur Nahrungsaufnahme der Tiere über den Zeitraum werden nicht gezeigt. Aber gerade diese Daten würden unterstützende Rückschlüsse auf den Gesundheitsstatus der Tiere liefern. Daten, die die Aussagen über frühzeitige und vermehrte Tumore unterstützen, fehlen und Angaben über Erkrankungen (Tab. 3) werden subjektiv wiedergegeben. Eine Überprüfung der Daten aus der OPLA-DA Statistik zu den biochemischen Parametern in Abb. 5A ist nicht möglich. Die biochemischen Daten werden zwar zur Untermauerung der Erkrankungen herangezogen, aber auch hier werden weiterführenden Angaben über alle Versuchsgruppen nicht gemacht. Anstelle belastbarer Daten zu veröffentlichen, werden auf fast einer halben Seite Farbfotos von Tieren mit sehr großen Tumoren gezeigt. Verschwiegen wird, dass ähnliche Tumore auch in den Kontrollgruppen auftreten. Nicht verwunderlich ist, dass in der Séralini-Studie nahezu mit gleicher Frequenz genau die Tumore gefunden werden, die der Lieferant des Rattenstammes aus seinen Langzeiterfahrungen mit dem Stamm angibt.

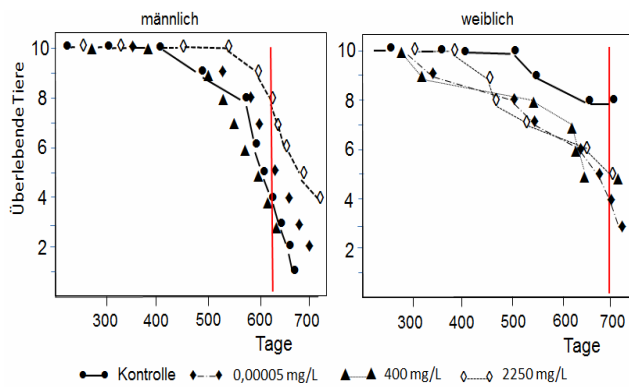


Abb. IA: Überlebenszeit der Tiere Trinkwasserversuch

Trinkwasserversuch und aus den gv-Mais NK603 Versuchen ein. Ebenfalls ist der Bezugspunkt zur Lebenserwartung der Tiere aus den Kontrollgruppen zu hinterfragen. In der Studie treten bei der weiblichen Kontrollgruppe lediglich zwei Todesfälle auf, somit ist die Lebenserwartung der weiblichen Tiergruppe mit 80% außerordentlich hoch. Die historisch gefundenen Werteliegen dagegen bei durchschnittlich 42%. Wahrscheinlich ist diese in der -Studie beobachtete hohe Lebenserwartung rein zufällig und ergibt sich lediglich aus der zu geringen Anzahl von Versuchstieren. Bei den männlichen Tieren dagegen liegt die Lebenserwartung der Kontrolltiere in Bereich der historisch bekannten Werte. Eine separate Betrachtung der Sterblichkeit und Überlebensdauer in den Versuchsgruppen ist somit angebracht. In den hier vorgestellten Abbildungen (Abb. IA, IB) ist die Lebensdauer der Tiere aus dem Trinkwasser- und dem 33% gv-Mais NK603 mit und ohne Roundup in einer etwas anderen Form dargestellt. Zur Vermeidung von Verwechslungen werden Abbildungen und Tabellen hier mit römischen Zahlen aufgeführt.

Roundup im Trinkwasser

Im Trinkwasserversuch werden Glyphosat-Konzentrationen von 50ng/L, 400 mg/L und 2250 mg/L eingesetzt. Bei diesem großen über mehrere 10er Potenzen umfassenden Unterschieden in den Wirkstoffkonzentrationen sollten Dosiswirkungen zu erwarten sein.

Bei männlichen Tieren ist kaum ein negativer Einfluss auf die Lebensdauer feststellbar. Vielmehr wirkt die höchste Glyphosatkonzentration (2,25 g/L) bei den männlichen Tieren sogar positiv auf die Lebenserwartung; eine Lebensverlängerung von fast 100 Tagen ist zu beobachten (Abb. IA). Diese hohe Glyphosat-Konzentration scheint auch der Krebsentstehung entgegen zu wirken. Bei den niedrigeren Konzentrationen sind weder auf Lebensdauer noch auf Todesfälle signifikante Einflüsse erkennbar (Abb. II). Wird diese Beobachtung als Tatsache hingenommen könnte interpretiert werden, dass Roundup für männliche Ratten eine protektive Wirkung auf Tumore und Lebenserwartung ausübt. Eine Dosis-Wirkung-Beziehung ist nicht feststellbar.

Bei den weiblichen Tieren sterben aufgrund der überraschend hohen Lebenserwartung die Tiere in den Glyphosatgruppen früher, aber tatsächliche Dosiswirkungen sind auch nicht auszumachen. Die Lebensraten in den Versuchsgruppen entsprechen im Wesentlichen den historischen Daten für „unbehandelte“ Ratten. Die Menge des aufgenommenen Glyphosats ist nicht mit der Lebenserwartung korreliert. Sie hat hier offensichtlich keine biologische Relevanz.

Betrachtet man die Todesrate über die gesamten Trinkwasser-Versuchsgruppen (männlich, weiblich), so sterben sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Versuchsgruppe mit der höchsten Konzentration an Roundup jeweils fünf Tiere (50%) (Abb. II). Bei den männlichen Tieren sterben fast alle Tiere unabhängig von den Roundup Konzentrationen im Greisenalter nahezu ohne auffällige Krebsbefunde, während bei den weiblichen Tieren alle Tiere ab ca. dem 300.Tag aufgrund gravierender Krebserkrankungen aus ethischen Gründen getötet werden mussten.

Lebensdauer / Sterblichkeit

Recht lapidar beschreiben die Autoren, dass ca. 50 % der männlichen und ca. 70% der weiblichen Tiere in den Versuchsgruppen gegenüber den Tieren aus der Kontrollgruppe vorzeitig vor dem Erreichen der normalen Lebenserwartung (ca. 2 Jahre) sterben. Sie werten dies als einen deutlichen Hinweis auf die Toxizität von gv-Mais NK603 und von Roundup bzw. Glyphosat. Diese pauschalierende Betrachtungsweise ist aber nicht angebracht. Sie bezieht weder mögliche Dosiswirkungen noch Unterschiede aus dem

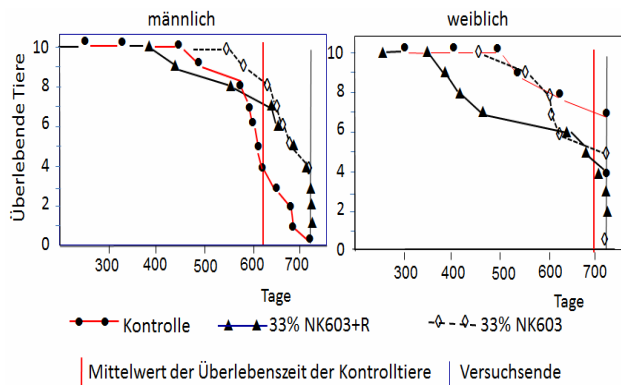


Abb. IB Überlebenszeit der Tiere in der Testgruppe gv-Mais NK 603

kann oder eine biologische Relevanz von Roundup erkennbar.

Mais NK 603 mit und ohne Roundup-Behandlung

Aufgrund der Unsicherheit der Vergleichbarkeit der Diäten werden zunächst die Ergebnisse aus den Diäten mit 33% Maisanteil betrachtet. In den Überlebensraten der Versuchstiere (männlich und weiblich) sind die Unterschiede nicht so ausgeprägt wie beim Trinkwasserversuch (Abb. IB). Aber auch bei den männlichen Tieren ist die Überlebensrate im Vergleich zur Kontrollgruppe höher (ca. 60 Tage), gleichgültig ob der Mais mit Roundup behandelt wurde oder nicht. Statistisch signifikante Unterschiede in den Todesfällen gibt es nicht. In der Kontrollgruppe wie in der Versuchsgruppe Mais NK603 mit Roundup sterben jeweils drei Tiere, wobei lediglich nur ein Tier in der Versuchsgruppe NK603 stirbt. Bei den weiblichen Tieren ergeben sich keine gravierenden Unterschiede in den Überlebensraten, allerdings treten bei der Versuchsgruppe Mais NK603 mit Roundup früher Todesfälle als in der Kontrollgruppe auf. Insgesamt treten bei der Kontrollgruppe 2 Todesfälle auf während es in der Versuchsgruppe Mais NK603 4 und in der Versuchsgruppe Mais NK 603 mit Roundup 5 sind (Tab.I).

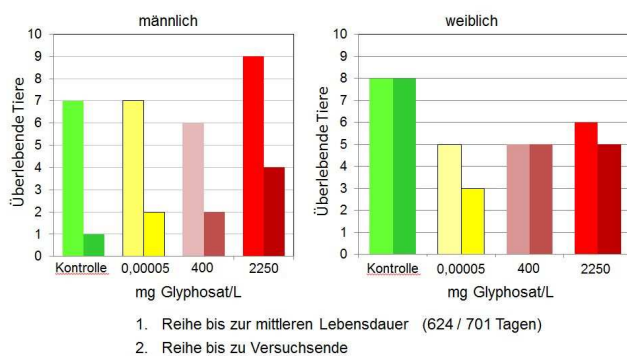


Abb. II Überlebende Tiere im Trinkwasserversuch

teile haben einen geringeren Einfluss auf die Todesraten als die bei dem 33% Maisanteil beobachtbaren. Bei den männlichen Tieren könnte ein negativer Dosis-effekt abgeleitet werden: je geringer die Maisanteile sind (mit oder ohne Roundup), desto größer ist ihr Einfluss auf die Lebensdauer und Sterblichkeit, während es bei den weiblichen Tieren umgekehrt erscheint (A2, Folie 23).

Tabelle I: Todesfälle in der Testgruppe gv-Mais NK 603

NK 603 %	männlich spontan/getötet*		weiblich spontan/ getötet		Roundup NK 603	männlich spontan/ getötet		weiblich spontan/ getötet	
0	3	0	0	2	0	3	0	0	2
11	4	1	1	2	11	3	1	1	3
22	1	0	1	6	22	2	3	1	6
33	0	1	0	4	33	3	0	1	3

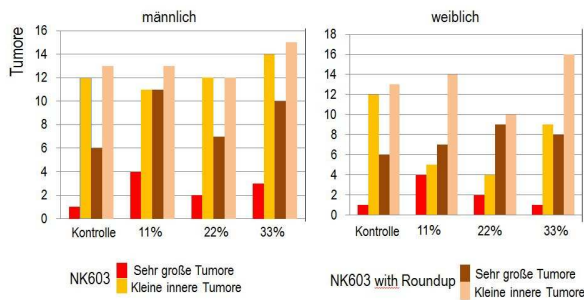


Abb. III: Tumore im gv-Mais NK 603 Testgruppe

Daten wurden aus Abb. 1 der Séralini-Studie entnommen. * Tiere wurden aufgrund der Größe der Tumore vorzeitig getötet.

Eine statistische Auswertung der veröffentlichten Daten nach Kaplan-Meier zeigt, dass die beobachteten Unterschiede der Überlebensraten (Todesfällen) zwischen den Test- und Kontrollgruppen nicht signifikant sind. Die Rohdaten unterstützen die Aussagen von Séralini zur Sterblichkeit der Ratten durch die Aufnahme von gentechnisch veränderten Mais (Mais NK603) oder von Roundup nicht.

Tumore und Erkrankungen

Aus Abb. 2 der Studie können die Rohdaten zum zeitlichen Auftreten und der Anzahl von nicht regressiven, fühlbaren Tumoren entnommen werden. In Tab. 3 sind die am häufigsten auftretenden pathologischen Befunde wiedergegeben. Aus Abb. 2 ergibt sich, dass innerhalb von 420 Tagen in den Kontrollgruppen keine Tumore auftreten, während im gleichen Zeitraum bereits 10-30% der weiblichen Tiere Tumore entwickelt haben. Bei männlichen Tieren treten dagegen z.B. bei Glyphosat im Trinkwasser (2,25 g/L) erst nach 520 Tagen Tumore auf. Diese verallgemeinernde Betrachtungsweise ist nicht zulässig. Auch hier müssten die Daten innerhalb der Versuchsgruppen separat geschlechtsspezifisch analysiert werden. Auffallend ist wieder, dass keine Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. Fast durchgängig treten Tumore bei geringeren Maismengen oder geringeren Glyphosat-Konzentrationen im Trinkwasser früher auf als bei höheren Wirkdosen. Wie bei der Sterblichkeitsrate sind die weiblichen Tiere aufgrund ihrer generell längeren Lebenserwartung empfindlicher gegenüber Mais NK603 und Roundup im Futter als die männlichen Tiere. Diese erhöhte Empfindlichkeit gilt allerdings auch für andere Testsubstanzen und ist nicht produktspezifisch. Wiederum lässt sich keine Signifikanz für die beobachteten Tumore nachweisen: innerhalb der Versuchsgruppen variiert die Gesamtzahl der Tumore nur geringfügig gegenüber den Kontrolltieren. So weist die männliche Kontrollgruppe 13 Tumore auf, während in der Testgruppe Mais gv-NK 603 mit Roundup bei den Diäten mit 11%, 22% und 33% Maisanteil und Roundup 9, 7, 10 Tumore ertastet werden. Die Anzahl der großen Tumore, wie sie auch in der Tierabbildung gezeigt werden, schwankt zwischen 1 und 3. Bei den weiblichen Tieren treten mehr Tumore auf. Bei der Kontrollgruppe sind es 19, während bei den Diäten mit 11%, 22% und 33% Maisanteil und Roundup über 21, 19 und 24 berichtet wird. Die Anzahl der großen Tumore schwankt in der Gesamtgruppe (Kontrolle und Versuchsgruppen) zwischen 6 und 9 (Abb. III). Diese geringfügigen Unterschiede können bei der geringen Anzahl von Versuchstieren nicht als signifikant betrachtet werden. Ein Einfluss auf die Entstehung und eine vermehrte Anzahl von Tumoren durch die Aufnahme von gv-Mais NK603 und Roundup lassen sich aus den veröffentlichten Daten nicht ableiten.

In Tab. 3 der Studie sind die am häufigsten auftretenden Erkrankungen an Organen aufgelistet. Hier wird weder nach der Schwere der Erkrankung noch nach Befall der Organe unterschieden. Eine Dosisabhängigkeit ist nicht erkennbar. In Abb. III wird eine Zusammenstellung für Brusttumore und Erkrankungen an Hypophyse und Niere über die Gesamtgruppe aufgezeigt. Die Schwankungsbreite der Erkrankungen der Tiere ist nur gering, sie variiert zwischen 1 und 3 Erkrankungen.

Eine gewisse Dosisabhängigkeit könnte eventuell, auch wenn sie widersprüchlich ist, abgeleitet werden (Abb. IV). Bei mit Roundup behandelten Mais NK603 könnte bei den Brusttumoren eine positive Dosisabhängigkeit gesehen werden, die aber bei allen anderen Erkrankungen nicht erkennbar ist. Für Erkrankungen an der Hypophyse könnte für gv-Mais NK603 und für Nierenerkrankungen bei Roundup im Trinkwasser eine inverse nicht lineare Dosisabhängigkeit, möglicherweise ein Schwellenwert zur Auslösung der Erkrankung vermutet werden. Insgesamt ist eine solche Interpretation sicherlich aufgrund der geringen Tierzahlen und den verwendeten Dosen wissenschaftlich nicht gerechtfertigt. Die aufgelisteten Erkrankungen sind wiederum genau die, die man auch bei Standard- Fütterungsversuchen über die gesamte Lebensdauer bei diesem Rattenstammes findet. Ein Einfluss der Versuchsdiäten auf eine erhöhte Tumorentstehung ist mit den publizierten Daten nicht hinreichend belegt.

Biochemische Parameter

In der Studie wurden 47 Blut- und Urinparameter zu 10/11 Zeitpunkten pro Tier und Kontroll- und Versuchsgruppen analysiert. Publiziert wird aber nur die Datenverrechnung für die weiblichen Tiere aus der 33% gv-Mais NK 603 Versuchsgruppe und zum Zeitpunkt 15 Monate. Obwohl die Autoren gerade Veränderungen in den biochemischen Parametern zur Unterstützung ihrer Aussagen über Sterblichkeit und Tumorentstehung heranziehen, bleibt es unverständlich warum lediglich der 15 Monate-Datensatz der weiblichen Tiere in einer für diese geringe Datenanzahl ungeeigneten statistischen Methode abgebildet wird. (Abb. 5A in der Studie). Die eigentlichen Versuchsdaten sind nicht veröffentlicht. Somit ist Überprüfung der Auswertung nicht möglich. Aus der Abbildung 5A können nachvollziehbar keine statistischen Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe abgeleitet werden. Ebenso ist die Aussage, dass die Erkrankungen auf Veränderungen im Testosteron-Östradiol Serumspiegel zurückzuführen seien, durch die vorlegten Daten (Abb. 5B) nicht belegt. Die Feststellung, dass ein unbekannter Stoff im gv-Mais NK603 oder Roundup wie endokrine Disruptoren einen Einfluss auf die Hormonregulation hat, lässt sich aus den publizierten Daten nicht belegen.

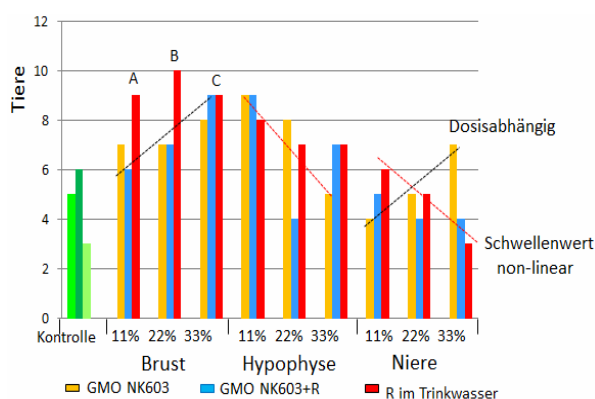


Abb. IV: Interpretierbare Dosisabhängigkeit
A 50ng/L; B 400mg/L; C 2250 mg/L Glyphosat im Trinkwasser

lung, dass ein unbekannter Stoff im gv-Mais NK603 oder Roundup wie endokrine Disruptoren einen Einfluss auf die Hormonregulation hat, lässt sich aus den publizierten Daten nicht belegen.

Schlussbemerkungen

In der Fütterungsstudie von Séralini et al. (1) werden nur wenige Rohdaten veröffentlicht. Aus den wenigen Daten lassen sich nicht oder nur sehr eingeschränkt die Aussagen der Autoren zur Sterblichkeit sowie zur Induktion von Tumoren und Nieren- und Lebererkrankungen durch die Aufnahme von gv-Mais NK603 oder von Roundup nachvollziehen oder korrelieren. Die Publikation erlaubt in der gegenwärtigen Form keine Aussagen

zur gesundheitlichen Bedenklichkeit von gv-Mais NK603 mit und ohne Roundup-Behandlung.

Mehr als 37 staatliche Behörden und Wissenschaftsvereinigungen (24, 25, 26, 27) kamen nach eingehender Überprüfungen und Auswertung der wenigen verfügbaren Daten zum Schluss, dass diese Studie in der vorliegenden Form nicht wissenschaftlichen Kriterien entspricht und die Ergebnisse für eine Risikoneubewertung von gv-Mais NK 603 und Glyphosat/Roundup nicht herangezogen werden können.

Die Studie zeigt aber, dass es bislang keine verbindlichen Vorschriften für die Durchführung von Fütterungsuntersuchungen für die komplex zusammengesetzten Lebensmittel gibt. Die OECD-Richtlinien sind Empfehlungen und gelten eigentlich nur für Einzelsubstanzen. Séralini et al. (1) haben sich aber weder an diesen Empfehlungen orientiert, noch haben sie Daten, die eine Überprüfung ihrer Aussagen ermöglichen, zur Verfügung gestellt. Es sind aber die veröffentlichten, validen Daten, die eine Risikoabschätzung von Produkten ermöglichen.

Als besonders kritisch ist anzusehen, dass sich Séralini weigert, die Rohdaten zur Verfügung zu stellen. Diese strikte Geheimhaltung der Daten legt die Vermutung nahe, dass eine wissenschaftliche Überprüfung gescheut wird. Zudem ist den Autoren die Frage zu stellen, ob es ethisch vertretbar ist, Da-

ten zurückzuhalten, die nach eigener Überzeugung die Bedenklichkeit von gentechnisch veränderten Mais NK 603 und von Roundup (Glyphosat) belegen.

Referenzen

- 1 Séralini, G.-E.; Clair, E.; Mesnage, R.; Gress, S.; Defrège, N.; Malatesta, M.; Hennequin, D. and Spiroux de Vendomois, J. (2012): Long term toxicity of a Roundup herbicide and Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem. Tox.***50**, 4211-4231
- 2 ENSSER (2012): Questionable biosafety, Double Standards and, once again, a "Shooting-the-Messenger" style Debate, ENSSER, European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility pp 8 ENSSER Statement on Séralini et al. (2012) publication and reactions evoked Hyderabad, India at COP-6 Meeting (Report):http://xa.yimg.com/kq/groups/18208928/312025102/name/ENSSER_Seralini.pdf
- 3 Greenpeace-Le-Page-Bapt (2012): OGM et agriculture - Maïs OGM :réactions de Greenpeace, Corinne Lepage et Gérard Bapt published by: <http://www.corinnelepage.eu>. <http://www.corinnelepage.eu/mais-ogm-reactions-de-greenpeace-corinne-lepage-et-gerard-bapt>
- 4 Wagner, R. (2013) *Food Chem. Tox.* **53**, 440-441 (Auswahl: Alle "Letter to the Editor" können auf den Ausgaben von *Food Chem. Tox.* 51-53 nachgelesen werden)
- 5 Elias, P.S. (1980) The wholesomeness of irradiated food. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **4**, 172-183
- 6 NFO (1997): Verordnung (EG) Nr 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten vom 27. Januar 1997. *ABl Nr. L* **43**, 1.
- 7 EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO) (2011): Scientific opinion on EFSA guidance on repeated-dose 90-day oral toxicity study in rodent on whole food/feed. *EFSA J.* **9**(12) 2438-
- 8 OECD (1998) OECD guidelines for testing of chemicals – repeated dose 90day oral toxicity study in rodents, 408. <http://browse.oecdbookshop.org/oecd/pdfs/free/9740801e.pdf>
- 9 EFSA(2008): Report of the EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials: Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: The role of animal feeding trials. *Food Chem. Tox.***46**, S2-S70
- 10 Bode, G., Hartig, F., Hebold, G., & Czerwek, H. (1985): Incidence of spontaneous tumors in laboratory rats. *Experimental Pathology*, **28**, 235-243
- 11 Nakazawa, M., Tawaratani, T., Uchimoto, H., Kawaminami, A., Ueda, M., Ueda, A., Shinoda, Y., Iwakura, K., Kura, K., & Sumi, N. (2001): Spontaneous Neoplastic Lesions in Aged Sprague-Dawley Rats. *Experimental Animals***50**, 99-103
- 12 Suzuki, H., Mohr, U., & Kimmerle, G. (1979): Spontaneous endocrine tumors in Sprague-Dawley rats. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **95**, 187-196
- 13 Ross, M.H.; Brass, G. (1965) Tumor incidence patterns and nutrition in rat. *J. Nutrition* **87**, 245-251
- 14 Harlan Sprague-Dawley: <http://www.harlan.com/download.axd/117b20f991764a5e98e32d366d83e876.Pdf?d=spraguedawley%20>
- 15 OECD-Richtlinien: http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_2074588
- 16 OECD Guideline (2009): Carcinogenicity Studies, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, 451; <http://www.oecdbookshop.org/oecd/display.asp?lang=EN&sf1=identifiers&st1=5lmqcr2k7mq4>
- 17 OECD (2009): OECD Guideline for the Testing of Chemicals, COMBINED Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies, 453. <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/fulltext>

[/9745301e.pdf?expires=1348710784&id=id&accname=freeContent&checksum=B952BFD6EE1A7D91COFA5FC33797F237](#)

- 18 OECD (1998) OECD guidelines for testing of chemicals – repeated dose 90day oral toxicity study in rodents, 408. <http://browse.oecdbookshop.org/oecd/pdfs/free/9740801e.pdf>
- 19 Wahle, B.S.; Sangha, G.K., Lake; S.G.; Sheets, L. P.; Croutch, C.; Christenson, W. R. (1999): Chronic toxicity and cancerogenicity testing in the Sprague-Dawley rat of a prospective insect repellent (KBR) using the dermal route of exposure. *Toxicology* 142, 41-46
- 20 Petersen, J.C.; Morrissey, R.L.; Saunders, D.R.; Pavkov, K.L.; Luempert, I. Turnier, J.V.; Matheson, D.W.; Schwartz, D.R. (1996): A 2-year comparison study of Crl:CD BR and Hsd:Sprague-Dawley SD rats. *Fund. Appl. Toxicol.* **33**, 196–211
- 21 EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO) (2011): Scientific opinion on guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. *EFSA J.* **9**(5), 2150-2186
- 22 Flachowsky, G.; Schafft, H.; Meyer, U. (2012): Animal feeding studies for nutritional studies and safety assessments of feeds from genetically modified plants: A review. *J.Verbr.Lebensm.* **7**, 179-194
- 23 Herman, R. A. (2013): Unintended compositional changes in genetically modified (gm) Crops: 20 years of research. *J. Agri. Food Food Chem.* [Dx.doi.org/10.1021/jf400135r](http://dx.doi.org/10.1021/jf400135r)
- 24 ESFA (2012) Final review of the Seralini et al.(2012a) publication on a 2.year rodent feeding study with glyphosate formulations and GM maize NK603 as published online on 19 September in Food and Chemical Toxicology. *EFSA Journal* 10(1) 2985, <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2986.pdf> , undAnhang 1 enthält wichtige Stellungnahmen als Volltext, <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2986ax1.pdf>
- 25 ANSES (2012): Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety concerning an analysis of the study by Séralini et al. (2012) “Long term toxicity of a ROUNDUP herbicide and a ROUNDUP-tolerant genetically modified maize” ANSES, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health &Safety,<http://www.anses.fr/Documents/BIOT2012sa0227EN.pdf>
- 26 AcademiesFrancaises (2012):Avis des Académiesnationalesd’Agriculture, de Médecine, de Pharmacie, des Sciences, des Technologies, et Vétérinairesur la publication récente de G.E. Séralini et al. sur la toxicité d’un OGM Academies d’Agriculture de France, AcadémieNationale de Médecine, AcadémieNationale de Pharmacie, Institut de France Académie des Sciences, Académie des Technologies, AcadémieVétérinaire de France. <http://www.academie-sciences.fr/activite/rapport/avis1012.pdf>
- 27 VBio (2012): Rattenstudie-Schwere-Maengel, Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin Deutschland ; [phttp://www.vbio.de/informationen/alle_news/e17162?news_id=14723](http://www.vbio.de/informationen/alle_news/e17162?news_id=14723)