Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

http://www.ssk.de

Vergleichende Bewertung der Evidenz von Krebsrisiken durch elektromagnetische Felder und Strahlungen

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission

mit wissenschaftlicher Begründung

Verabschiedet in der 248. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 14./15. April 2011

Inhalt

1 Einleitung 3
2 Grundlagen 3
3 Bewertung 6
4 Ergebnis 7
5 Literatur 10

1 Einleitung

Gesundheitsrisiken sind in unserer Lebenswelt allgegenwärtig und unvermeidbar. Wir alle sind ihnen bewusst oder unbewusst ausgesetzt. Das eigene Verhalten zum Schutz vor einem Risiko wird jedoch nicht nur von der objektiven Größe eines Risikos, sondern wesentlich auch von der subjektiven Wahrnehmung seiner Größe bestimmt. Dies ist der Grund, weshalb Risikofaktoren als bedrohlich wahrgenommen werden und die öffentliche Diskussion sogar dominieren können, denen aus wissenschaftlicher Sicht eine eher geringere Bedeutung zukommt, während andere Risikofaktoren unterschätzt werden, obwohl sie ein höheres Problembewusstsein rechtfertigen würden.

Um einen Beitrag zur Versachlichung der öffentlichen Diskussion zu leisten, wurde die Strahlenschutzkommission vom Bundesumweltminister beauftragt, einen auf objektiven Kriterien basierenden nachvollziehbaren Vergleich der Risiken elektrischer und magnetischer Felder sowie elektromagnetischer Wellen und Strahlungen der verschiedensten Frequenzbereiche von den statischen Feldern bis einschließlich der ionisierenden Strahlung[1] vorzunehmen.

2 Grundlagen

Eine Schwierigkeit beim Risikovergleich stellen die unterschiedlichen Qualitäten möglicher gesundheitlicher Auswirkungen einer Exposition dar (SSK 2011). Diese können sowohl zufällig eintretende stochastische (z. B. Krebserkrankungen) als auch akut oder verzögert eintretende deterministische Wirkungen sein (z. B. Sonnenbrand oder Hautalterung). Um einen gemeinsamen Vergleichsmaßstab zu ermöglichen, hat die Strahlenschutzkommission für den vorliegenden Vergleich das Krebserkrankungsrisiko herangezogen. Es wurde dabei keine weitere Differenzierung der Malignität von Krebserkrankungen vorgenommen. Der Vergleich erfolgte auf Basis typischer Expositionen im privaten und beruflichen Alltag, jedoch unter Berücksichtigung weit verbreiteter Anwendungen von Quellen, wie z. B. der Röntgendiagnostik, von Solarien, Infrarot-Saunen, Mobilfunkgeräten, Hochspannungsleitungen und Magnetresonanztomographen.

Eine besondere Herausforderung ergab sich durch die über den großen Frequenzbereich stark variierende Evidenz[2] für einen kausalen Zusammenhang mit Krebs- einschließlich Leukämieerkrankungen und unterschiedliche Datenlagen (siehe wissenschaftliche Begründung im Anhang), die von fehlenden Daten für Expositionen und/oder biologischen Untersuchungen über unzureichende und widersprüchliche bis hin zu ausreichenden und weitgehend gesicherten Daten reichen kann. Für einige Frequenzbereiche ist die Evidenz überzeugend, dass Krebsrisiken vorliegen, für andere lediglich schwach, bei wieder anderen ist unklar, ob überhaupt ein Krebsrisiko anzunehmen ist, oder es besteht sogar die Evidenz, dass kein Zusammenhang besteht.

Um die Evidenz ausreichend differenzieren zu können, hatte die SSK bereits im Jahr 2001 eine Evidenz-Abstufung in drei Kategorien eingeführt, nämlich in Nachweis/ Verdacht/ Hinweis (SSK 2001). Diese Abstufung wurde weiterentwickelt. Dies hat zur Differenzierung der Evidenz in fünf Klassen geführt, indem die Evidenz für einen Zusammenhang mit

[1] Die in den Frequenzbereichen unterschiedlichen physikalischen Erscheinungsformen werden im Titel der Stellungnahme der Kürze wegen unter dem Sammelbegriff „elektromagnetische Felder und Strahlung“ zusammengefasst und im Text mit EMF abgekürzt.

[2] Der Begriff Evidenz ist mehrdeutig. Er wird in dieser Stellungnahme im Sinne des englischen Wortes „evidence“ mit der Bedeutung „Beleg“, „Beweislage“ und damit auch als Maß für die „Sicherheit des Wissens“ verwendet.

Krebserkrankungen eingeteilt wird in „überzeugend (E3)“, „unvollständig (E2)“, „schwach (E1)“, „keine bzw. unzureichende Evidenz (E0)“ und „Evidenz für fehlenden Zusammenhang (EN)“. Darüber hinaus wurden Datenlagen, die für eine Evidenzeinstufung nicht ausreichend waren, in drei Abstufungen bewertet, nämlich als „widersprüchliche (D2)“, „unzureichende (D1)“ und „fehlende Daten (D0)“.

Mit dieser weiterentwickelten Klassifizierung wurde nicht nur die Differenzierbarkeit erhöht, sondern auch das didaktische Problem der IARC-Klassifikation beseitigt, die ***zu***nehmende Evidenz mit ***ab***nehmenden Zahlen anzugeben, die Klasse „nicht klassifizierbar“ inmitten der ordinalen Evidenz-Skala zu platzieren und der Klasse „wahrscheinlich nicht karzinogen“ die höchste Zahl zuzuordnen.

Darüber hinaus wurde die Kategorie „keine Evidenz für einen Zusammenhang“ eingeführt, um zu berücksichtigen, dass bei zu wenigen oder zu wenig umfassenden Studien trotz negativer Ergebnisse nicht zwangsläufig auf das Fehlen jeglichen Zusammenhanges geschlossen werden darf. Die Feststellung, dass es keine Evidenz für einen Zusammenhang gibt, schließt nämlich die Möglichkeit eines Zusammenhanges nicht kategorisch aus. Eine stärkere Aussage stellt daher die Kategorie „Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang“ dar, weil sie auf einer belastbareren Schlussfolgerung beruht, die aus einer ausreichenden Datenlage gezogen wird. Die Stärke der Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang lässt sich jedoch nicht in gleicher Weise abstufen wie die Evidenz für einen Zusammenhang, da wissenschaftlich das Nicht-Vorhandensein eines Effektes grundsätzlich nicht vollständig beweisbar ist, da ja bereits ein einziger belastbarer Gegenbeweis die Annahme eines fehlenden Zusammenhanges zu Fall bringen kann.

Daraus ergeben sich folgende Evidenzklassen (zur Begründung der Unterschiede zu den Klassifikationen von IARC bzw. SSK 2001 siehe Kapitel 5.2):

Überzeugende Evidenz (E3): Sie ist gegeben, wenn eine ausreichende Anzahl der vorliegenden Studien konsistent einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Exposition und Karzinogenität zeigt. Die Studien müssen dabei von ausreichender Größe sein, ausreichend viele Endpunkte umfassen und mit ausreichender methodischer Qualität durchgeführt worden sein. Ferner müssen die Ergebnisse von unabhängigen Gruppen reproduziert worden sein. Confounding und Bias müssen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können, und die Ergebnisse müssen durch das bestehende Grundlagenwissen überzeugend gestützt werden.

Unvollständige Evidenz (E2): Sie ist gegeben, wenn nur eine begrenzte Anzahl von Studien vorliegt, die jedoch überwiegend einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Exposition und Karzinogenität zeigen. Die Studien können dabei von begrenzter Größe sein, unzureichend viele Endpunkte umfassen, müssen aber mit ausreichender methodischer Qualität durchgeführt worden sein. Ferner müssen die Ergebnisse von unabhängigen Gruppen wenigstens teilweise reproduziert worden sein. Confounding und Bias sollten gering sein. Es muss möglich sein, die Ergebnisse durch das bestehende Grundlagenwissen zu erklären.

Schwache Evidenz (E1): Sie ist gegeben, wenn eine unzureichende Anzahl von Studien vorliegt. Die Anzahl der untersuchten Endpunkte ist unzureichend, und die methodische Qualität sowie die Größe der Studien sind häufig begrenzt. Die Ergebnisse wurden von unabhängigen Gruppen kaum reproduziert und zeigen überwiegend keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Exposition und Karzinogenität. Bias und Confounding können nicht ausgeschlossen werden. Ein kausaler Zusammenhang beruht nicht auf belegten Mechanismen, er muss aber durch Hypothesen erklärt werden können, die zum bestehenden Grundlagenwissen nicht im Widerspruch stehen dürfen.

Keine bzw. unzureichende Evidenz (E0) für das Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein eines Zusammenhanges: Sie ist gegeben, wenn nur eine begrenzte Anzahl von Studien vorliegt, die jedoch überwiegend keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Exposition und Karzinogenität zeigen. Die Studien können dabei von begrenzter Größe sein, unzureichend viele Endpunkte umfassen, müssen aber mit ausreichender methodischer Qualität durchgeführt worden sein. Ferner müssen die Ergebnisse von unabhängigen Gruppen wenigstens teilweise reproduziert worden sein. Confounding und Bias sollten gering sein. Es muss möglich sein, die Ergebnisse durch das bestehende Grundlagenwissen zu erklären.

Evidenz für das Nicht-Vorhandensein (EN) eines Zusammenhanges: Sie ist gegeben, wenn eine ausreichende Anzahl der vorliegenden Studien konsistent keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Exposition und Karzinogenität zeigt. Die Studien müssen dabei von ausreichender Größe sein, ausreichend viele Endpunkte umfassen und mit ausreichender methodischer Qualität durchgeführt worden sein. Ferner müssen die Ergebnisse von unabhängigen Gruppen reproduziert worden sein. Confounding und Bias müssen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können, und die Ergebnisse müssen durch das bestehende Grundlagenwissen überzeugend gestützt werden.

In den Fällen, in denen es die Daten nicht zuließen, die Evidenz zu bewerten, wurde darüber hinaus zur besseren Nachvollziehbarkeit eine Differenzierung der Datenlage in „widersprüchliche“, „unzureichende“ und „fehlende Daten“ vorgenommen, nämlich:

Widersprüchliche Datenlage (D2): Sie ergibt sich, wenn Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich eines Zusammenhanges zwischen Exposition und Karzinogenität vorliegen, die von unabhängigen Gruppen nicht reproduziert wurden und bei denen Bias und Confounding nicht ausgeschlossen werden können.

Unzureichende Datenlage (D1): Sie folgt aus vorliegenden Studien unzureichender Größe, mit unzureichender methodischer Qualität, mit einer unzureichenden Anzahl von Endpunkten und wahrscheinlichem Bias und Confounding.

Fehlende Daten (D0): Es liegen keine oder unzureichend wenige Studien vor.

Grundsätzlich muss angemerkt werden, dass die vorliegenden experimentellen Daten nicht systematisch über den gesamten Frequenzbereich erhoben worden sind. Die vorliegenden Untersuchungen sind vielmehr überwiegend durch die technische Nutzung und die daraus resultierende Besorgnis vorgenommen worden und konzentrierten sich daher naturgemäß auf ausgewählte Frequenzen, wie z. B. die Bahn- und Netzfrequenz oder die Mobilfunkfrequenzen. Aussagen, die sich auf den gesamten Frequenzbereich beziehen, mussten daher auf das physikalisch-biologische Grundlagenwissen gestützt werden.

Tabelle 1 fasst die Kriterien zur Evidenz-Klassifizierung zusammen. Dabei ist zu beachten, dass sie für die jeweilige Evidenz-Einstufung nicht das gleiche Gewicht besitzen und daher nicht notwendiger Weise alle Kriterien gleichzeitig erfüllt sein müssen. Von besonderer Bedeutung sind die Konsistenz der Ergebnisse und deren Bestätigung durch unabhängige Reproduktion. So kann z. B. trotz des Vorliegens einer großen Studienanzahl die Evidenz nur schwach sein, wenn die Ergebnisse keine ausreichende Konsistenz aufweisen, nur wenige einen Zusammenhang mit Karzinogenität ergeben und die Reproduktion fehlt.

Tab. 1: Kriterien zur Evidenz-Klassifizierung

Evidenz	Studien-anzahl	Studien-größe (statist. Power)	Method. Qualität	Bias, Confoun-ding	Repro-duziert	Endpunkt-Anzahl	Zusam-menhang mit Krebs	Erklärung durch Grundla-genwiss.
E3 überzeugend	aus-reichend	aus-reichend	aus-reichend	keine	ja	aus-reichend	konsistent JA	über-zeugend
E2 unvollständig	begrenzt	begrenzt	aus-reichend	möglich	teilweise	unzu-reichend	über-wiegend JA	möglich
E1 schwach	unzu-reichend	unzu-reichend	begrenzt	möglich	kaum	unzu-reichend	teilweise JA	hypothe-tisch
E0 keine bzw. unzureichende Evidenz	begrenzt	begrenzt	aus-reichend	möglich	teilweise	unzu-reichend	über-wiegend NEIN	möglich
EN Evidenz für Nicht-Zusammen-hang	aus-reichend	aus-reichend	aus-reichend	keine	ja	aus-reichend	konsistent NEIN	über-zeugend
D2 widersprüch-liche Daten	-	-	-	möglich	nein	-	wider-sprüchlich, nicht beurteilbar	-
D1 unzureichende Daten	-	unzu-reichend	unzu-reichend	wahr-scheinlich	-	unzu-reichend	nicht beurteilbar	-
D0 fehlende Daten	unzu-reichend	-	-	-	-	-	nicht beurteilbar	-

\- *kein Merkmal*

3 Bewertung

In Normen und Vorschriften wird das individuelle Risiko für eine Person, innerhalb eines Bezugszeitraumes (z. B. pro Jahr oder pro Lebensdauer) von einem Schadensereignis betroffen zu sein, als Produkt der Eintrittswahrscheinlichkeit eines Schadens mit seiner Schadenshöhe (z. B. die Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung) verstanden (EN 14971).

Die Auswirkungen elektromagnetischer Felder, Wellen und Strahlungen (EMF) können sich auf biologische Endpunkte beziehen, die sich hinsichtlich ihrer Gesundheitsrelevanz erheblich

unterscheiden und z. B. von akuten, also unmittelbar mit der Exposition verknüpften, jedoch vorübergehenden Effekten, wie z. B. Erregung von Nervenzellen oder Störungen des Wohlbefindens (insbesondere bei Personen, die sich als elektrosensible Personen bezeichnen[3]), bis hin zu stochastischen Wirkungen reichen, die nur mit einer gewissen statistischen Wahrscheinlichkeit und verzögert auftreten (z. B. Krebserkrankungen mit Todesfolge). Die Festlegung auf zu bewertende Gesundheitsschäden ist daher sehr schwierig. Während sich diese Endpunkte jeweils einzeln vergleichen ließen, ist eine mit ihrer Gesundheitsrelevanz gewichtete summierte Bewertung ein Problem, das durch einen ausschließlich wissenschaftlichen Zugang nicht angemessen gelöst werden kann. Der Grund liegt darin, dass eine Festlegung von anzuwendenden Wichtungsfaktoren für die Gesundheitsrelevanz unvermeidlich mit dem Abwägen und Werten qualitativ äußerst unterschiedlicher Ereignisse verbunden wäre. Die gemeinsame Bewertung all dieser unterschiedlichen Aspekte stellt daher eine Aufgabe dar, die subjektive, ethische und gesellschaftspolitische Wertvorstellungen einbezieht, die im Rahmen dieser Stellungnahme nicht behandelt werden können.

Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Stellungnahme der Vergleich auf das Auftreten von Krebserkrankungen (einschließlich Leukämie)[4] beschränkt, weil sie gemeinsam mit Herz-Kreislauferkrankungen zu den häufigsten Todesursachen zählen.

Selbst Krebserkrankungen können jedoch unterschiedlich bedrohlich und je nach Art unterschiedlich gut therapierbar sein. Gegenstand dieser Stellungnahme ist daher eine grundsätzliche Bewertung der Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Expositionen und Krebs ohne zusätzliche Gewichtung mit dessen Malignität. Durch die Festlegung des biologischen Endpunktes, des „Schadens“, wird das Krebsrisiko elektromagnetischer Felder und Strahlungen ausschließlich durch die Wahrscheinlichkeit beschrieben, zusätzlich, d. h. über die Spontanrate hinausgehend, an Krebs zu erkranken (Krebsinduktion) bzw. Krebserkrankungen negativ zu beeinflussen (Krebspromotion).

4 Ergebnis

Die Evidenz für einen potenziellen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern und Strahlungen und Krebserkrankungen kann sich auf unterschiedliche wissenschaftliche Ansätze stützen, nämlich

- das bestehende Grundlagenwissen über die physikalische Natur des Einflussfaktors und seine möglichen krebsrelevanten physikalischen Wirkungsmechanismen,
- die krebsrelevanten biologischen Wirkungsmechanismen,
- die Kenntnis der krebsrelevanten Expositionsgröße und der Bedeutung der Expositionsdauer (ob z. B. mit zeitlich akkumulierenden Wirkungen, also mit „Dosis“-abhängigen Effekten zu rechnen ist),
- In-vitro-Untersuchungen an Einzelzellen oder Geweben,

[3] Ob sich die subjektive Einschätzung von Personen, sie seien elektrosensibel, auch objektiv bestätigen lässt, wurde in zahlreichen wissenschaftlichen Studien – darunter auch im Rahmen des Deutschen Mobilfunk-Forschungsprogramms – untersucht. Es konnte jedoch die Elektrosensibilitäts-Hypothese nicht bestätigt und übereinstimmend kein kausaler Zusammenhang von Symptomen und Feldexposition gefunden werden (WHO 2007).

[4] Im weiteren Text werden unter dem Begriff „Krebserkrankung“ im Allgemeinen bösartige Neubildungen und die Erkrankung an Leukämie verstanden. Lediglich in Ausnahmefällen (z. B. im Mobilfunkbereich) werden auch gutartige Neubildungen (z. B. gutartige Hirntumore) behandelt.

- In-vivo-Untersuchungen an Versuchstieren bis hin zu lebenslanger Exposition,
- epidemiologische Untersuchungen durch Vergleich von Gruppen unterschiedlich exponierter Personen.

Die Evidenz über eine potenzielle Karzinogenität ergibt sich damit aus den Beiträgen dieser verschiedenen wissenschaftlichen Ansätze. Dabei ergibt sich jedoch die Frage, mit welchem Gewicht deren Ergebnisse in die Gesamtbewertung eingehen sollen. Eine überproportionale Gewichtung einzelner Ansätze, z. B. epidemiologische Befunde, wird von der Strahlenschutzkommission nicht unterstützt. Aus der Sicht der SSK ist die Einbeziehung des bestehenden gesicherten Grundlagenwissens in die Bewertung unverzichtbar. Aus diesem Grund werden z. B. die nach wie vor durch andere Untersuchungsansätze nicht unterstützten epidemiologischen Befunde über eine statistische Assoziation zwischen Magnetfeldexposition und Leukämie im Kindesalter von der SSK nicht als überzeugende Evidenz für einen kausalen Zusammenhang gewertet. Es muss jedoch bei ausreichend konsistent vorliegendem Gesamtbild nicht gefordert werden, dass aus allen Untersuchungsansätzen Ergebnisse vorliegen. Es kann daher auch bei elektrostatischen Feldern eine Bewertung vorgenommen werden, obwohl Daten von biologischen Untersuchungen fehlen, weil das Grundlagenwissen konsistent und überzeugend ist.

Die Bewertungen der Evidenzlage in den verschiedenen Frequenzbereichen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Evidenz für ein durch EMF verursachtes Krebsrisiko ist in den verschiedenen Frequenzbereichen äußerst unterschiedlich. Dies folgt sowohl aus der Anzahl und Qualität der vorliegenden wissenschaftlichen Studien als auch aus der Konsistenz des wissenschaftlichen Gesamtbildes, das durch die unterschiedlichen Untersuchungsansätze gebildet wird.

Während sich für ionisierende Strahlung und UV-Strahlung eine überzeugende Evidenz für ein Krebsrisiko ergibt, die sich auf übereinstimmende Ergebnisse aus unterschiedlichen Untersuchungsansätzen stützt, wird diese mit abnehmender Frequenz der elektromagnetischen Felder immer schwächer. Für sichtbares Licht ergibt sich noch eine schwache Evidenz, die sich auf eine mögliche Karzinogenität des Blaulichtanteils und die Beeinflussung der Melatoninsekretion durch nächtliche Lichtexpositionen gründet. Im Frequenzbereich unterhalb der optischen Strahlung ist die Evidenz für einen Zusammenhang mit Krebserkrankungen zunehmend geringer. Im Bereich des Mobilfunks ergibt die Zusammenschau der verschiedenen wissenschaftlichen Ansätze eine unzureichende Evidenz für einen Zusammenhang. Trotz für sich genommen unvollständiger Evidenz aus epidemiologischen Studien (E2) kann für magnetische Wechselfelder die Evidenz für einen Zusammenhang mit Leukämie im Kindesalter in Übereinstimmung mit der Klassifizierung nach IARC nur als schwach (E1) eingestuft werden. Keine Evidenz für einen Zusammenhang konnte bei elektrischen Wechselfeldern und statischen Magnetfeldern gefunden werden. Bei elektrostatischen Feldern ergibt die Bewertung sogar Evidenz für das Nicht-Vorhandensein eines Zusammenhanges zwischen Exposition und Krebserkrankungen.

Insgesamt zeigt der Vergleich, dass die wissenschaftlich abgeschätzte Evidenz für ein Krebsrisiko mit der in der Öffentlichkeit wahrgenommenen nicht übereinstimmt. Tab. 2 zeigt die Zusammenstellung der Evidenzbewertungen[5].

[5] Auch wenn zwei Spalten keine Einträge aufweisen, werden sie doch für die Bewertungen der einzelnen wissenschaftlichen Ansätze (im wissenschaftlidchen Anhang) benötigt.

Tab. 2: Evidenz für den Endpunkt Krebserkrankung für verschiedene Frequenzbereiche elektromagnetischer Felder für typische Expositionen der Allgemeinbevölkerung und beruflich exponierter Personen

Frequenzbereich	Beispiele für EMF-Anwendungen	Evidenz für fehlenden Zusam-menhang	Nicht beurteilbare Evidenz			Evidenz für Zusammenhang			
			fehlendeDaten	unzureichende Daten	widersprüchl. Daten	unzureichende Evidenz	schwache Evidenz	unvollständige Evidenz	überzeugende Evidenz
		EN	**D0**	**D1**	**D2**	**E0**	**E1**	**E2**	**E3**
ionisierende Strahlung	Röntgendiagnositik								**X**
UV	Solarien								**X**
sichtbares Licht	Leuchtreklame, Leuchtstoffröhren						**X**[1)]		
	Glühlampen		**X**[2)]						
Infrarot	IR-Saunen			**X**					
Terahertz	Body-Scanner		**X**						
Mikrowelle	Mobilfunk					**X**			
HF-EMF	Rundfunk					**X**			
NF-MF	Hochspannungsleitung, Elektrogeräte						**X**[3)]		
						X[4)]			
NF-EF	Hochspannungsleitung					**X**			
MF statisch	Magnetverschlüsse					**X**[5)]			
	Magnetresonanz-tomographie			**X**[6)]					
EF statisch	elektrostat. Aufladung	**X**							

E3: überzeugende Evidenz
E2: unvollständige Evidenz
E1: schwache Evidenz
E0: keine bzw. unzureichende Evidenz für Zusammenhang
EN: Evidenz für Nicht-Zusammenhang
D2: widersprüchliche Daten
D1: unzureichende Daten

[1)] bezieht sich auf Blaulicht und auf allgemeine Lichtexposition während der Nacht
[2)] bezieht sich auf sonstige Lichtexpositionen
[3)] bezieht sich auf Leukämie im Kindesalter
[4)] bezieht sich auf sonstige Krebserkrankungen von Kindern und Erwachsenen
[5)] bezieht sich auf statische Umgebungsfelder
[6)] bezieht sich auf Expositionen für Patienten und Personal durch Magnetresonanztomographen

5 Literatur

EN 14971 DIN EN ISO 14971: Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte, 2009

SSK 2001 Strahlenschutzkommission (SSK): Grenzwerte und Vorsorgemaßnahmen zum Schutz der Bevölkerung vor elektromagnetischen Feldern. Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 173. Sitzung der SSK am 04.07.2001, BAnz Nr. 224 vom 30.10.2001

SSK 2011 Strahlenschutzkommission (SSK): Risiken ionisierender und nichtionisierender Strahlung; Zusammenfassung und Bewertung der Klausurtagung der Strahlenschutzkommission am 05./06.11.2009, Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission Band 66, in Vorbereitung

WHO 2007 WHO, Environmental Health Criteria No. 238 „Extremely Low Frequency Fields“, 2007

Wissenschaftliche Begründung

Inhalt

1 Zielsetzung und betrachtete Frequenzbereiche 15
2 Risiko 16
2.1 Risikowahrnehmung 16
2.2 Begriffe 17
2.2.1 Gefährdungspotenzial 18
2.2.2 Risikobegriff 18
3 Expositionsszenario 19
4 Expositionsmaß und Dosisbegriff 19
5 Evidenz 20
5.1 Klassifikation von Unsicherheit 20
5.2 Evidenzklassen 22
6 Frequenzbereiche 26
6.1 Ionisierende Strahlung 26
6.1.1 Physikalisches Wirkmodell 26
6.1.2 Biologisches Wirkmodell 26
6.1.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung 27
6.1.4 Evidenz 28
6.1.5 Exposition 29
6.1.6 Gesamtbewertung der Evidenz 30
6.2 UV-Strahlung 30
6.2.1 Physikalisches Wirkmodell 30
6.2.2 Biologisches Wirkmodell 31
6.2.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung 32
6.2.4 Evidenz 32
6.2.5 Exposition 35
6.2.6 Gesamtbewertung der Evidenz 35
6.3 Sichtbares Licht 36
6.3.1 Physikalisches Wirkmodell 36
6.3.2 Biologisches Wirkmodell 36
6.3.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung 37
6.3.4 Evidenz 37
6.3.5 Exposition 38
6.3.6 Gesamtbewertung der Evidenz 38

6.4 Infrarot-Strahlung 38
6.4.1 Physikalisches Wirkmodell 39
6.4.2 Biologisches Wirkmodell 39
6.4.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung 39
6.4.4 Evidenz 39
6.4.5 Exposition 40
6.4.6 Gesamtbewertung der Evidenz 40
6.5 Terahertz-Strahlung 41
6.5.1 Physikalisches Wirkmodell 41
6.5.2 Biologisches Wirkmodell 41
6.5.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung 41
6.5.4 Evidenz 41
6.5.5 Exposition 41
6.5.6 Gesamtbewertung der Evidenz 42
6.6 Mikrowellen 42
6.6.1 Physikalisches Wirkmodell 42
6.6.2 Biologisches Wirkmodell 42
6.6.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung 43
6.6.4 Evidenz 43
6.6.5 Exposition 47
6.6.6 Gesamtbewertung der Evidenz 47
6.7 Hochfrequente elektromagnetische Wellen 47
6.7.1 Physikalisches Wirkmodell 47
6.7.2 Biologisches Wirkmodell 48
6.7.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung 48
6.7.4 Evidenz 48
6.7.5 Exposition 48
6.7.6 Gesamtbewertung der Evidenz 48
6.8 Niederfrequente magnetische Felder 49
6.8.1 Physikalisches Wirkmodell 49
6.8.2 Biologisches Wirkmodell 50
6.8.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung 50
6.8.4 Evidenz 51
6.8.5 Exposition 53
6.8.6 Gesamtbewertung der Evidenz 54
6.9 Niederfrequente elektrische Felder 54
6.9.1 Physikalisches Wirkmodell 54
6.9.2 Biologisches Wirkmodell 55

6.9.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung ... 56
6.9.4 Evidenz ... 56
6.9.5 Exposition ... 57
6.9.6 Gesamtbewertung der Evidenz ... 57
6.10 Magnetostatische Felder ... 57
6.10.1 Physikalisches Wirkmodell ... 57
6.10.2 Biologisches Wirkmodell ... 58
6.10.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung ... 58
6.10.4 Evidenz ... 58
6.10.5 Exposition ... 58
6.10.6 Gesamtbewertung der Evidenz ... 59
6.11 Elektrostatische Felder ... 59
6.11.1 Physikalisches Wirkmodell ... 59
6.11.2 Biologisches Wirkmodell ... 59
6.11.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung ... 60
6.11.4 Evidenz ... 60
6.11.5 Exposition ... 60
6.11.6 Gesamtbewertung der Evidenz ... 60
7 Gesamtbewertung ... 60
8 Literatur ... 64

1 Zielsetzung und betrachtete Frequenzbereiche

Ziel der vorliegenden Stellungnahme ist es, einen Vergleich von Gesundheitsrisiken im gesamten Frequenzbereich elektromagnetischer Felder (EMF) vorzunehmen, von den statischen elektrischen und magnetischen Feldern, elektromagnetischen Wechselfeldern bis zu den ionisierenden Strahlen. In dem großen Frequenzbereich ändert sich der in Wellenlängen gemessene Abstand zur Quelle und damit das physikalische Verhalten der EMF erheblich (Leitgeb 1991). Im statischen niederfrequenten Bereich dominiert der Feldcharakter: elektrische und magnetische Felder können getrennt betrachtet werden und bleiben an die Quelle gebunden[6]. Im Hochfrequenzbereich sind elektrische und magnetische Felder untrennbar mit einander verbunden und treten als elektromagnetische Wellen auf, die sich von ihrer Quelle ablösen und in den Raum ausbreiten können. In den anschließenden Frequenzbereichen, in denen die Wellenlängen klein genug sind, um die EMF-Ausbreitung durch optische Gesetze beschreiben zu können, spricht man von elektromagnetischen Strahlen.

Der Frequenzbereich wird daher nach den mit der Frequenz wechselnden physikalischen Eigenschaften und biologischen Wechselwirkungsmechanismen in folgende Teilbereiche unterteilt, wobei zunächst die Frequenz und anschließend die Wellenlänge zur Einteilung verwendet werden (Tab. 3):

Tab. 3: Einteilung des Frequenzbereichs elektromagnetischer Felder

Frequenzbereich/Wellenlänge	Bezeichnung	Beispiele für technische Feldquellen
0 Hz	statische elektrische Felder	elektrostat. Aufladungen
	statische magnetische Felder	Magnetverschlüsse, MRI
>0 Hz - 30 kHz	niederfrequente elektrische Felder	Hochspannungsleitungen
	niederfrequente magnetische Felder	Energieversorgung, Elektrogeräte
30 kHz - 300 MHz	hochfrequente elektromagnetische Wellen	Rundfunksender
300 MHz - 300 GHz	Mikrowellen	Mobilfunk, Radar
100 GHz - 10 THz	Terahertz-Bereich: Übergangs-Frequenzbereich von Mikrowellen zur Infrarot-Strahlung	Bodyscanner
1 mm - 780 nm	Infrarot- (Wärme-)Strahlung: (mit den Teilbereichen IRA: 0,78 µm - 1,44 µm, IRB: 1,44 µm - 3 µm, IRC: 3 µm - 1000 µm)	IR-Saunen
780 nm - 380 nm	sichtbares Licht	Energiesparlampen
380 nm - 100 nm	UV-Strahlung: (mit den Teilbereichen UVA: 380 nm - 315 nm, UVB: 315 nm - 280 nm, UVC: 280 nm - 100 nm)	Solarien
<100 nm	ionisierende Strahlung: Röntgen-, Gammastrahlung	Radiologie, Nuklearmedizin

[6] Daher gibt es z. B. bei Hochspannungsleitungen keine „Abstrahlung“ von elektrischen und magnetischen Feldern.

2 Risiko

2.1 Risikowahrnehmung

Nicht nur der Risikobegriff an sich, sondern auch die Einschätzung und Bewertung eines Risikos werden unterschiedlich gesehen. Die Unterschiede beziehen sich nicht nur auf die Gruppen, die die Bewertung vornehmen (z. B. Wissenschaftler, Techniker, Ökonomen, Versicherungen), sondern auch auf persönliche Einschätzungen. So wird z. B. die persönliche Wahrnehmung des Risikos eines Einflussfaktors durch eine Reihe jeweils individuell verschieden gewichteter Faktoren bestimmt. Dies erklärt die Widersprüche in den Risikoeinschätzungen zwischen Personen innerhalb der Bevölkerung, aber auch zu wissenschaftlichen Bewertungen.

Zur wissenschaftlichen Untersuchung der persönlichen Wahrnehmung von Risiken (z. B. von Technologien, Stoffen oder Aktivitäten) und deren Einflussfaktoren lassen sich drei Ansätze unterscheiden, nämlich a) Untersuchungen der Prozesse der Informationsverarbeitung, b) psychometrische Untersuchungen und c) die Umfrageforschung.

Die individuelle Informationsverarbeitung, die zur Risikowahrnehmung führt, ist insbesondere auf Fehler und Fallstricke bei der individuellen Beurteilung von Wahrscheinlichkeiten untersucht worden. Darüber hinaus findet sich eine Reihe von Studien zum Verständnis von Risiko, zum Wissen über Ursache-Wirkungszusammenhänge von Risiken und zum Einfluss von Motivation und Emotion auf die individuelle Risikobewertung.

In psychometrischen Studien werden die individuellen Beurteilungsaspekte untersucht, die für die intuitive Risikobeurteilung von Bedeutung sind. Zu diesen Faktoren gehören beispielsweise die Schwere oder Ernsthaftigkeit des Risikos, die Freiwilligkeit des Eingehens eines Risikos, seine Kontrollierbarkeit und Bekanntheit oder das Katastrophenpotenzial, das mit einem Risikofaktor verbunden ist.

Umfragetechniken bedürfen keiner näheren Erklärung. Bisher gibt es keine systematischen vergleichenden Umfragen zur Risikowahrnehmung über das gesamte elektromagnetische Spektrum. Aus einer Reihe von Studien zur Risikowahrnehmung in den Teilbereichen niederfrequente Felder (ELF), Hochfrequenzfelder (HF), Mikrowellen (MW) und ultraviolettes Licht (UV) sowie zur Risikowahrnehmung von ionisierender Strahlung ergibt sich jedoch folgendes Bild (INFAS 2006, Eurobarometer 2007, Wiedemann et al. 2002, BMU 2008):

Die Studie im Auftrag des BMU (2008) zeigt, dass die in der Umwelt auftretenden Risikofaktoren ganz unterschiedlich wahrgenommen werden (Tabelle 4). Von den Befragten gaben 40 % an, dass die Auswirkungen des Ozonlochs in Hinblick auf die zunehmende UV-Strahlung als ein sehr großes bzw. großes Problem angesehen werden. Damit steht dieses Risiko noch über jenem von Kernkraftwerken und radioaktivem Abfall, deren Risiko von 31 % als ein sehr großes bzw. großes Problem eingeschätzt wurde. Mikrowellen von Handys und Mobilfunkmasten wurden von 25 % der Befragten als sehr großes bzw. großes Problem betrachtet. Die Risikowahrnehmung niederfrequenter Magnetfelder von Hochspannungsleitungen und von Elektrogeräten kommt auf einen Anteil von 22 % besorgter Personen. Andere Studien (Börner et al. 2009, Eurobarometer 2007, Infas 2006) ergaben ähnliche Resultate. Zur Risikowahrnehmung anderer EMF-Frequenzbereiche wie sichtbares Licht, IR oder magnetostatische und elektrostatische Felder liegen keine Daten vor.

Tab. 4: Umfrageergebnisse bezüglich der Einschätzung gesundheitlicher Auswirkungen von Umwelteinflüssen (BMU 2008)

	Frage: Wie stark fühlen Sie sich selbst bzw. wie stark ist Ihre Familie gesundheitlich gefährdet durch ...?			Frage: Inwiefern stellen diese Dinge ein Problem für die Bevölkerung insgesamt dar?		
Angaben in %	äußerst stark / stark	mittel	überhaupt nicht / etwas	sehr großes / großes	mittel-mäßiges	überhaupt kein / kleines
Ultraviolette Strahlung von der Sonne (Ozonloch)	22	28	51	40	33	26
Schadstoffe in Lebensmitteln	17	30	53	36	37	27
Feinstaub	15	28	57	37	37	26
Lebensmittel aus gentechnisch veränderten Pflanzen oder Tieren	15	27	58	33	32	34
Autoabgase	13	23	64	45	38	17
Atomkraftwerke und radioaktiver Müll	12	16	72	31	34	35
Strahlung von Handys, schnurlosen Telefonen, Funk-netzwerken (WLAN) und ähnlichem	11	20	69	25	34	41
Schadstoffe in Produkten und Gegenständen des täglichen Bedarfs, z. B. in Textilien und Kinderspielzeugen	11	25	64	26	40	34
Magnetische Felder von Elektrogeräten und Hochspannungsleitungen	10	17	73	22	37	41
Strahlung von Mobilfunkanlagen	10	17	73	24	34	42
Verschmutzung von Gewässern	9	18	73	29	35	37
Lärm	9	18	73	30	41	29
Tabakrauch	8	13	78	23	31	46

2.2 Begriffe

Der Risikobegriff ist je nach Anwendungsbereich und Betrachtungsweise z. B. in der Wissenschaft und Technik, Versicherungswirtschaft, im Bankenwesen, aber auch in der persönlichen individuellen Wahrnehmung, verschieden. Verwirrung entsteht zusätzlich dadurch, dass vielfach das „Risiko“, also die mögliche *Auswirkung* eines "Risikofaktors" mit „Gefährdungspotenzial“, also mit der *Eigenschaft* eines Risikofaktors gleichgesetzt wird.

Es gibt kaum Untersuchungen, die sich mit der Frage beschäftigen, ob Laien zwischen den Begriffen Gefährdungspotenzial und Risiko unterscheiden. Das Wissen, dass es ein Gefährdungspotenzial gibt, reicht nämlich nicht aus, um das individuelle Risiko beurteilen zu können.

2.2.1 Gefährdungspotenzial

In der Toxikologie beziehen sich die Begriffe *Gefährdung* bzw. *Gefährdungspotenzial* auf die inhärente *Eigenschaft* eines Agens, einen schädigenden Effekt hervorrufen zu können. In der englischsprachigen Literatur der Toxikologie wird hierfür häufig der Begriff „hazard" verwendet. In der Literatur über Modellierung von Gesundheitsrisiken nach Exposition mit ionisierender Strahlung hat „hazard" allerdings die Bedeutung einer Mortalitäts- bzw. Inzidenzrate. Um Begriffsverwirrungen zu vermeiden, wird hier durchgängig der Begriff „Gefährdungspotenzial" als Übersetzung des Begriffs „hazard" aus der englischsprachigen Literatur der Toxikologie verwendet.

Das International Programme on Chemical Safety (IPCS) definiert ein Gefährdungspotenzial als: *"Inherent property of an agent or situation having the potential to cause adverse effects when an organism, system, or (sub-) population is exposed to that agent."* (IPCS 2004)

Demgegenüber ist ein „Risikofaktor" ein Einflussfaktor, z. B. eine physikalische Größe, ein Stoff, ein Merkmal oder eine Situation, der ein Gefährdungspotenzial besitzt, der also in der Lage ist, das Risiko für eine gesundheitsbeeinträchtigende Wirkung zu erhöhen.

2.2.2 Risikobegriff

Es gibt viele verschiedene Definitionen dafür, was unter einem Risiko zu verstehen ist. In technischen Bereichen wird das individuelle Risiko für eine Person, innerhalb eines Bezugszeitraumes (z. B. pro Jahr oder pro durchschnittlicher Lebensdauer) von einem Schadensereignis betroffen zu sein, als Produkt der Eintrittswahrscheinlichkeit eines Schadens mit seiner Schadenshöhe definiert (EN 14971).

In Bezug auf die Krebsforschung definieren Williams und Paustenbach (2002): *„Risk is a unitless probability of an individual developing cancer"*. Die Störfallkommission (SFK 2004) definiert das Risiko für technische Vorgänge gemäß der Norm DIN VDE 31000 Teil 2 wie folgt: *„Das Risiko, das mit einem bestimmten technischen Vorgang oder Zustand verbunden ist, wird zusammenfassend durch eine Wahrscheinlichkeitsaussage beschrieben, die die zu erwartende Häufigkeit des Eintritts eines zum Schaden führenden Ereignisses und das beim Ereigniseintritt zu erwartende Schadensausmaß umfasst."*

Ob ein Risiko *existiert*, kann durch Vergleich der Gruppen von Exponierten und Nicht-Exponierten objektiv ermittelt werden, sofern es genügend stark ist. Wenn zusätzlich bekannt ist, wie oft und stark jemand tatsächlich exponiert wurde, ist auch die Angabe des Zusammenhanges des Risikos mit Expositionsmaß und ggf. mit dessen zeitlicher Summe („Dosis") möglich, sofern dieser Zusammenhang existiert.

Während sich verschiedene gesundheitsrelevante Endpunkte jeweils einzeln bewerten lassen, ist ihre Zusammenführung zu einem Gesamt-Gesundheitsrisiko ein Problem, das durch einen ausschließlich wissenschaftlichen Zugang nicht angemessen gelöst werden kann. Der Grund liegt darin, dass eine Festlegung von Gewichtungsfaktoren für die Gesundheitsrelevanz unvermeidlich mit dem Gewichten und Werten qualitativ äußerst unterschiedlicher Ereignisse, wie z. B. von Todesfolgen und Beeinträchtigung des Wohlbefindens, verbunden wäre. Darüber hinaus können diese Wirkungen akut, also unmittelbar mit der Exposition verknüpft sein (z. B. Erregung von Nervenzellen), oder auch nur mit einer gewissen statistischen Wahrscheinlichkeit und verzögert auftreten (z. B. Krebserkrankungen). Die gemeinsame Bewertung all dieser unterschiedlichen Aspekte stellt daher eine Aufgabe dar, die subjektive, ethische und gesellschaftspolitische Wertvorstellungen einbezieht, die im Rahmen dieser Stellungnahme nicht behandelt werden können.

Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Stellungnahme der Risikovergleich auf das Auftreten von Krebserkrankungen beschränkt. Selbst diese können jedoch unterschiedlich bedrohlich und je nach Krebsart unterschiedlich gut therapierbar sein. Sie zählen aber insgesamt (gemeinsam mit Herz-Kreislauferkrankungen) zu den häufigsten Todesursachen und rechtfertigen es daher, zum Risikovergleich herangezogen zu werden. Somit liegt dieser Stellungnahme der Risikovergleich bezüglich jeglicher Krebserkrankung zugrunde. Da somit ein gemeinsamer Endpunkt betrachtet wird und die „Schadenshöhe" für alle Risikofaktoren (EMF-Frequenzbereiche) identisch ist, ist im Folgenden das „Risiko" praktisch gleich der Eintrittswahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung.

In Bezug auf Krebsstudien spricht man häufig vom *Hintergrundrisiko*, wenn man die Ereignisrate meint, die ohne die in den Studien erfassten Strahlenexpositionen auftritt. Das Hintergrundrisiko kann sich auf Erkrankungs- oder auf Todesfälle beziehen. Krebsrisiken und damit auch das Hintergrundrisiko sind generell stark altersabhängig.

Die Bezugszeit für die Ermittlung eines Risikos kann über einen ausgewählten Altersbereich oder über die gesamte Lebenszeit (alle Lebensalter) erfolgen. Das *Lebenszeitrisiko* ergibt sich durch Aufsummierung (Integration) über alle Altersintervalle bzw. Altersklassen. So beträgt in Deutschland das gemittelte Hintergrund-Lebenszeitrisiko, an Krebs zu *erkranken* insgesamt etwa 0,43 (Inzidenzrisiko), jenes, daran zu *sterben* etwa 0,23 (Mortalitätsrisiko), wobei in den Zahlen nichtmelanozitäre Hautkrebserkrankungen nicht enthalten sind (RKI 2010).

3 Expositionsszenario

Eine wichtige Voraussetzung für die Abschätzung eines Risikos ist die Festlegung des Expositionsszenarios. Dieses könnte z. B. auf der (unrealistischen) Annahme beruhen, dass die gesamte Bevölkerung während des Bezugszeitraumes ununterbrochen in der Höhe des jeweiligen zulässigen Grenzwertes exponiert wäre. Für die vorliegende Stellungnahme wurde dies jedoch verworfen. Die Gründe dafür sind, dass diese hypothetische Annahme von der realen Situation zu weit entfernt wäre und überdies Grenzwerte für die Allgemeinbevölkerung nicht im gesamten betrachteten Frequenzbereich elektromagnetischer Felder und Strahlungen vorliegen. Sie fehlen z. B. für die optische Strahlung.

Die Risikobewertung wurde daher in den jeweiligen Frequenzbereichen unter der Annahme durchschnittlicher Alltags-Expositionen vorgenommen.

4 Expositionsmaß und Dosisbegriff

Zur Bewertung der Exposition ist die Kenntnis des relevanten Expositionsmaßes und der Bedeutung der Dauer der Einwirkung erforderlich. Während im Bereich der ionisierenden Strahlung Übereinstimmung darin besteht, dass die über die Zeit summierte absorbierte Strahlenenergie, die Strahlen-„Dosis", für das Auftreten einer Krebserkrankung maßgebend ist, ist im Bereich nichtionisierender Strahlung selbst das Expositionsmaß nicht eindeutig festgelegt. So herrscht z. B. noch Uneinigkeit bzw. Unkenntnis darüber, ob man bei magnetischen Wechselfeldern einen zeitlichen Mittelwert, den Mittelwert nur der Anteile über einem Schwellwert oder auch transiente Vorgänge berücksichtigen müsste. Erst recht unklar ist es, ob es eine zeitliche Summenwirkung und damit eine „Dosis"-Größe überhaupt gibt. Dies führt dazu, dass selbst in der wissenschaftlichen Literatur der Begriff „Dosis" teilweise nur unscharf oder sogar unzutreffend verwendet wird.

Für die Abschätzung der Wirkung einer Langzeitexposition ist jedoch die Kenntnis erforderlich, ob Expositionsstärke und Expositionsdauer zusammenhängen, ob es also ein Maß für die „Dosis“ gibt, ob darüber hinaus die „Dosisleistung“ (Dosis pro Zeit), also der zeitliche Verlauf der Exposition, eine Rolle spielt und wie diese Größen mit der biologischen Wirkung zusammenhängen (ob also z. B. eine Einsatzschwelle für das Auslösen und/oder Begünstigen einer Krebserkrankung existiert oder eine intermittierende Exposition anders zu bewerten ist als eine kontinuierliche oder die akkumulierte Zeit ab einem Schwellenwert entscheidend ist).

5 Evidenz

Der Begriff „Evidenz“ ist mehrdeutig. Er wird in dieser Stellungnahme im Sinne des englischen Wortes „evidence“ mit der Bedeutung „Beleg“ oder „Beweislage“ und damit auch als Maß für die Sicherheit des Wissens verwendet. Im gesamten Frequenzbereich der elektromagnetischen Felder und Strahlungen ist die Evidenz über einen Zusammenhang von Krebserkrankungen und EMF-Exposition äußerst unterschiedlich und erfordert daher eine differenzierte Bewertung.

5.1 Klassifikation von Unsicherheit

In der Literatur wird die Frage der Klassifikation von Evidenz für das Vorliegen einer kausalen Beziehung zwischen der Exposition mit einer vermuteten Gefahrenquelle (Hazard) und einem gesundheitlich relevanten Endpunkt unterschiedlich gelöst (van der Sluijs et al. 2004, Schütz et al. 2008).

Die meisten Ansätze zur Bewertung, ob eine Beziehung zwischen Exposition mit einem Einflussfaktor und einem Effekt als kausal anzusehen ist, beziehen sich auf die sogenannten Bradford-Hill-Kriterien (Schütz et al. 2008, BAFU 2009). Das eigentliche Problem betrifft aber die Charakterisierung der ***Stärke*** der Evidenz. Hier besteht international Dissens, und dies aus mehreren Gründen:

- Die Vorstellung, dass unterschiedliche Evidenzen für Risiken bewertet werden sollten, hat sich nicht überall durchgesetzt.
- Es gibt bislang kein einheitliches Verständnis über die Gewichtung der Evidenz („Weight of Evidence“ -Ansatz (Weed 2005)).
- Die Evidenzstärke wird mit ganz unterschiedlichen Beschreibungsformaten charakterisiert, die auch ganz unterschiedlich interpretiert werden (SSK 2001, EPA 2005, IARC 2006).

Es gibt rechtsstaatliche und wirtschaftliche Gründe für die Auffassung, dass Schutzmaßnahmen erst nach einem überzeugenden wissenschaftlichen Nachweis eines Gefährdungspotenzials und erst ab einer bestimmten Höhe des Risikos gerechtfertigt sind. Unter dem Aspekt der Vorsorge geht es darüber hinaus darum, auch vor noch nicht eindeutig nachgewiesenen Risiken angemessen zu schützen (CEC 2000).

Zur Identifikation des Gefährdungspotenzials werden verschiedene Untersuchungsansätze wie theoretische Studien über mögliche Wechselwirkungsmechanismen, In-vitro-Studien an Geweben und Zellen, In-vivo-Studien an Tieren und Menschen und epidemiologische Studien verwendet.

Bei der Gewichtung der Evidenz geht es darum, wie Studien mit unterschiedlichen wissenschaftlichen Untersuchungsansätzen, verschiedener Größe, Sorgfalt und Qualität in die

Beurteilung einbezogen werden sollen (Leitgeb 2008, Röösli 2008). Die Qualität einer Studie hängt dabei auch von der Vermeidung möglicher Fehlerquellen ab, wie z. B. Bias, Confounder und Zufallseinflüsse. Weiterhin muss beachtet werden, dass die Unsicherheit über das tatsächliche Vorliegen eines Gefährdungspotenzials verschiedene Ursachen haben kann, nämlich:

1. das Fehlen belastbarer (d. h. methodisch akzeptabler) Studien, um sich ein Urteil bilden zu können,
2. die Widersprüchlichkeit oder Mehrdeutigkeit der Ergebnisse von Studien eines Untersuchungstyps,
3. die Unterschiedlichkeit der Evidenz unterschiedlicher Untersuchungstypen und
4. die Relevanz des untersuchten biologischen Endpunkts für die Risikoabschätzung, die selbst bei eindeutiger Evidenzlage umstritten sein kann.

Die SSK hat bereits im Jahr 2001 einen Ansatz zur Differenzierung der Evidenz präsentiert. Es gibt jedoch auch andere davon abweichende Vorschläge[7].

An einen standardisierten Klassifikations-Ansatz sind zwei Anforderungen zu stellen: Zum einen muss er hinreichend viele Evidenzstärken unterscheiden und so eine zutreffende und faire Kennzeichnung von Unsicherheiten ermöglichen; zum anderen müssen die Beschreibungs-Kategorien so gewählt sein, dass gravierende Missverständnisse bei der Risikokommunikation vermieden werden (Thalmann 2005). Die Forschung zur Risiko-Kommunikation zeigt, dass verbale Kennzeichnungen von Unsicherheiten von verschiedenen Personen und Gruppen je nach Kontext ganz unterschiedlich interpretiert werden können (Lipkus 2007, Fox und Irwin 1998). Dazu zählen u. a. die vorgefasste Einstellung des Rezipienten, das jeweilige Thema, das Wissen um die Basisrate der betreffenden Ereignisse[8] sowie die Rahmung und semantische Beschreibung der Unsicherheit (Wiedemann und Schütz 2010).

Untersuchungen zeigen weiterhin, dass die Information über Unsicherheiten bei der Charakterisierung des Gefährdungspotenzials insbesondere bei mangelnder fachlicher Expertise fehlinterpretiert werden kann (Johnson 2003, Wiedemann et al. 2010).

Damit ergeben sich folgende Anforderungen an ein System zur Kennzeichnung der Evidenzstärke:

- Es sollte regelbasiert sein und zeigen, wie innerhalb eines Studientyps, z. B. der Epidemiologie, die Evidenzlage zusammenfassend bewertet werden kann.
- Es sollte regelbewertet angeben, wie die Evidenzlagen der verschiedenen Studientypen zu einem wissenschaftlichen Gesamtbild zusammengefasst werden können.
- Klassifikationssysteme sollten so aufgebaut sein, dass sie eine faire und differenzierte Einstufung ermöglichen. Das gilt insbesondere für die Kennzeichnung des wissenschaftlichen Gesamtbildes.
- Die verwendeten verbalen Kennzeichnungen sollten möglichst einfach und als Steigerung zu verstehen sein.

[7] So unterscheiden sich z. B. IARC und die US Environmental Protection Agency (EPA) bei der Bewertung der Karzinogenität z. B. bezüglich der Gewichtung von Tierversuchen.

[8] So wird die Bedeutung von „selten“, „gelegentlich“, „häufig“ in verschiedenen Kontexten unterschiedlich interpretiert.

5.2 Evidenzklassen

Als Endpunkt für die Identifikation des Gefährdungspotenzials wird die Karzinogenität definiert, also die Auslösung einer Krebserkrankung.

Die International Agency for Research on Cancer (IARC 2002) berücksichtigt die Unsicherheit des Wissens z. B. durch Zuordnung in Evidenzgruppen und klassifiziert Einwirkungsfaktoren im Hinblick auf Krebsauslösung in:

Gruppe 1 ausreichende (sufficient) Evidenz für die Karzinogenität für Menschen,

Gruppe 2A wahrscheinlich (probably) karzinogen für Menschen, d. h. es besteht begrenzte Evidenz für einen kausalen Zusammenhang,

Gruppe 2B vielleicht (possibly) karzinogen für Menschen,

Gruppe 3 unzureichende (insufficient) Evidenz für eine Karzinogenität, daher nicht klassifizierbar,

Gruppe 4 wahrscheinlich nicht (probably not) karzinogen für Menschen.

Aufgrund dieser Einteilung klassifizierte die IARC nach der vorliegenden Evidenz für Karzinogenität insgesamt 935 Substanzen und Einflussfaktoren, einschließlich ionisierender Strahlung (Gruppe 1), UV-Strahlung (Gruppe 1), niederfrequente magnetische Felder (Gruppe 2B) und niederfrequente elektrische Felder (Gruppe 3) (Tabelle 5).

Tab. 5: Karzinogenität von Agenzien (IARC, Stand 2. April 2009, http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsCASOrder.pdf)

Einstufung nach Karzinogenität für Menschen		**Anzahl der eingestuften Agenzien**
Gruppe 1:	Carcinogenic	108
Gruppe 2A:	Probably carcinogenic	63
Gruppe 2B:	Possibly carcinogenic	248
Gruppe 3:	Not classifiable as to its carcinogenicity	515
Gruppe 4:	Probably not carcinogenic	1

Um die unterschiedliche Daten- und Evidenzlage im gesamten Frequenzbereich elektromagnetischer Felder und Strahlen ausreichend differenzieren zu können, war es erforderlich, die von der SSK im Jahr 2001 eingeführte dreistufige Gliederung in die Kategorien Nachweis/ Verdacht/ Hinweis (SSK 2001) weiter zu entwickeln und dabei semantische Mehrdeutigkeiten besser zu vermeiden [9]. Dies hat die SSK nun zur Differenzierung der Evidenzlage in fünf Klassen bewogen (Tabelle 6), nämlich die Evidenz für einen Zusammenhang mit Krebserkrankungen einzuteilen in „überzeugend (E3)“, „unvollständig (E2)“, „schwach (E1)“, „keine bzw. unzureichende Evidenz (E0)“ und „Evidenz für fehlenden Zusammenhang (EN)“. Für den Fall von für die Evidenzklassifizierung nicht ausreichenden Daten wurde auch die Datenlage in drei

[9] Wie Untersuchungen gezeigt haben, werden die drei Begriffe Nachweis, Verdacht und Hinweis als zu wenig unterschiedlich wahrgenommen. Dies betrifft besonders den Unterschied zwischen Verdacht und Hinweis, der auch hinsichtlich der Reihenfolge nicht eindeutig wahrgenommen wird.

Abstufungen bewertet als „widersprüchlich (D2)“, „unzureichend (D1)“ und „fehlende Daten (D0)“.

Tab. 6: SSK-Evidenzklassifizierung

SSK-Klassifikation		IARC-Klassifikation	
E3	überzeugende Evidenz (wissenschaftlicher Nachweis)	**1**	Carcinogenic to humans
E2	unvollständige Evidenz (wissenschaftlicher Verdacht)	**2A**	probably carcinogenic to humans
E1	schwache Evidenz (wissenschaftlicher Hinweis)	**2B**	possibly carcinogenic to humans
E0	Keine oder unzureichende Evidenz für Zusammenhang bzw. Nicht-Zusammenhang	**4**	probably not carcinogenic to humans
EN	Evidenz für das Nicht-Vorhandensein eines Zusammenhanges		
D2	widersprüchliche Daten	**3**	not classifiable
D1	unzureichende Daten		
D0	fehlende Daten		

Mit dieser weiterentwickelten Klassifizierung wurde nicht nur die Differenzierbarkeit erhöht, sondern auch das didaktische Problem der IARC-Klassifikation beseitigt, die ***zu***nehmende Evidenz mit ***ab***nehmenden Zahlen anzugeben, die Klasse „nicht klassifizierbar“ inmitten der ordinalen Reihenfolge zu platzieren und der Klasse „wahrscheinlich nicht karzinogen“ die höchste Zahl zuzuordnen. Darüber hinaus wird nun berücksichtigt, dass es im Fall eindeutigen Grundlagenwissens, wie z. B. bei elektrostatischen Feldern, nicht zwingend ist, mit allen verfügbaren wissenschaftlichen Ansätzen das Nicht-Vorhandensein eines Zusammenhanges experimentell zu bestätigen. Aus dem Fehlen von Studien, z. B. epidemiologischen Studien über elektrostatische Felder, muss daher nicht zwangsläufig geschlossen werden, dass die Klassifizierung der Evidenz nicht möglich ist.

Darüber hinaus wird nun aber auch die Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang differenziert. Da aus zu wenigen und zu wenig umfassenden Studien trotz negativer Ergebnisse nicht zwangsläufig auf das Fehlen jeglichen Zusammenhanges geschlossen werden kann, wurde die Kategorie „keine Evidenz für einen Zusammenhang“ eingeführt. Die Kategorie „Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang“ stellt darüber hinaus eine stärkere Aussage dar, weil sie auf einer belastbareren Schlussfolgerung bei ausreichender Datenlage beruht. Die Stärke der Evidenz für einen fehlenden Zusammenhang lässt sich jedoch nicht in gleicher Weise abstufen wie die Evidenz für einen Zusammenhang, da wissenschaftlich das Nicht-Vorhandensein grundsätzlich nicht beweisbar ist. Die Evidenzlage für das Fehlen eines Zusammenhanges ist daher naturgemäß schwächer, da ja bereits ein einziger belastbarer Gegenbeweis die Annahme eines fehlenden Zusammenhanges zu Fall bringen kann.

Überzeugende Evidenz (E3): Sie ist gegeben, wenn eine ausreichende Anzahl der vorliegenden Studien konsistent einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Exposition und Karzinogenität zeigt. Die Studien müssen dabei von ausreichender Größe sein, ausreichend viele Endpunkte umfassen und mit ausreichender methodischer Qualität durchgeführt worden sein. Ferner müssen die Ergebnisse von unabhängigen Gruppen reproduziert worden sein. Confounding und Bias müssen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können und die Ergebnisse müssen durch das bestehende Grundlagenwissen überzeugend gestützt werden.

Unvollständige Evidenz (E2): Sie ist gegeben, wenn nur eine begrenzte Anzahl von Studien vorliegt, die jedoch überwiegend einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Exposition und Karzinogenität zeigen. Die Studien können dabei von begrenzter Größe sein, unzureichend viele Endpunkte umfassen, müssen aber mit ausreichender methodischer Qualität durchgeführt worden sein. Ferner müssen die Ergebnisse von unabhängigen Gruppen wenigstens teilweise reproduziert worden sein. Confounding und Bias sollten gering sein. Es muss möglich sein, die Ergebnisse durch das bestehende Grundlagenwissen zu erklären.

Schwache Evidenz (E1): Sie ist gegeben, wenn eine unzureichende Anzahl von Studien vorliegt. Die Anzahl der untersuchten Endpunkte ist unzureichend und die methodische Qualität sowie die Größe der Studien sind häufig begrenzt. Die Ergebnisse wurden von unabhängigen Gruppen kaum reproduziert und zeigen überwiegend keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Exposition und Karzinogenität. Bias und Confounding können nicht ausgeschlossen werden. Ein kausaler Zusammenhang beruht nicht auf belegten Mechanismen, er muss aber durch Hypothesen erklärt werden können, die zum bestehenden Grundlagenwissen nicht im Widerspruch stehen dürfen.

Keine bzw. unzureichende Evidenz (E0) für das Vorhandensein bzw. das Nicht-Vorhandensein eines Zusammenhanges: Sie ist gegeben, wenn nur eine begrenzte Anzahl von Studien vorliegt, die jedoch überwiegend keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Exposition und Karzinogenität zeigen. Die Studien können dabei von begrenzter Größe sein, unzureichend viele Endpunkte umfassen, müssen aber mit ausreichender methodischer Qualität durchgeführt worden sein. Ferner müssen die Ergebnisse von unabhängigen Gruppen wenigstens teilweise reproduziert worden sein. Confounding und Bias sollten gering sein. Es muss möglich sein, die Ergebnisse durch das bestehende Grundlagenwissen zu erklären.

Evidenz für das Nicht-Vorhandensein (EN) eines Zusammenhanges: Sie ist gegeben, wenn eine ausreichende Anzahl der vorliegenden Studien konsistent keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Exposition und Karzinogenität zeigt. Die Studien müssen dabei von ausreichender Größe sein, ausreichend viele Endpunkte umfassen und mit ausreichender methodischer Qualität durchgeführt worden sein. Ferner müssen die Ergebnisse von unabhängigen Gruppen reproduziert worden sein. Confounding und Bias müssen mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können und die Ergebnisse müssen durch das bestehende Grundlagenwissen überzeugend gestützt werden.

In den Fällen, in denen es die Daten nicht zuließen, die Evidenz zu bewerten, wurde darüber hinaus zur besseren Nachvollziehbarkeit eine Differenzierung der Datenlage in „widersprüchliche“, „unzureichende“ und „fehlende Daten“ vorgenommen, nämlich:

Widersprüchliche Datenlage (D2): Sie ergibt sich, wenn Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich eines Zusammenhanges zwischen Exposition und Karzinogenität vorliegen, die von unabhängigen Gruppen nicht reproduziert wurden und bei denen Bias und Confounding nicht ausgeschlossen werden können.

Unzureichende Datenlage (D1): Sie folgt aus vorliegenden Studien unzureichender Größe, mit unzureichender methodischer Qualität, mit einer unzureichenden Anzahl von Endpunkten und wahrscheinlichem Bias und Confounding.

Fehlende Daten (D0): Es liegen keine oder unzureichend wenige Studien vor.

Tabelle 7 fasst die Kriterien zur Evidenz-Klassifizierung zusammen. Dabei ist zu beachten, dass für die jeweilige Evidenz-Einstufung die Kriterien nicht das gleiche Gewicht besitzen und daher nicht notwendiger Weise alle Kriterien gleichzeitig erfüllt sein müssen. Von besonderer Bedeutung sind die Konsistenz der Ergebnisse und deren Bestätigung durch Reproduktion. So kann z. B. trotz des Vorliegens großer Studienanzahlen die Evidenz nur schwach sein, wenn die Ergebnisse keine ausreichende Konsistenz aufweisen und nur wenige einen Zusammenhang mit Karzinogenität ergeben.

Tab. 7: Kriterien zur Evidenz-Klassifizierung

Evidenz	Studien-anzahl	Studien-größe (Statist. Power)	Method. Qualität	Bias, Confoun-der	Repro-duziert	Endpunkt -Anzahl	Zusam-menhang mit Krebs	Erklärung durch Grundla-genwiss.
E3 überzeugend	aus-reichend	aus-reichend	aus-reichend	keine	ja	aus-reichend	konsistent **JA**	über-zeugend
E2 unvollständig	begrenzt	begrenzt	aus-reichend	möglich	teilweise	unzu-reichend	über-wiegend **JA**	möglich
E1 schwach	unzu-reichend	unzu-reichend	begrenzt	möglich	kaum	unzu-reichend	teilweise **JA**	hypothe-tisch
E0 keine Evidenz	begrenzt	begrenzt	aus-reichend	möglich	teilweise	unzu-reichend	über-wiegend **NEIN**	möglich
EN Nicht-Zusammenhang	aus-reichend	aus-reichend	aus-reichend	keine	ja	aus-reichend	konsistent **NEIN**	über-zeugend
D2 widersprüchliche Daten	-	-	-	möglich	nein	-	wider-sprüchlich, nicht beurteil-bar	-
D1 unzureichende Daten	-	unzu-reichend	unzu-reichend	wahr-scheinlich	-	unzu-reichend	nicht beurteil-bar	-
D0 fehlende Daten	unzu-reichend	-	-	-	-	-	nicht beurteil-bar	-

- kein Merkmal

Zur Einstufung in die SSK-Evidenzklassen wurde zweistufig vorgegangen: Zunächst wurde die Evidenzlage in den einzelnen methodischen Untersuchungsansätzen erhoben. Diese Teilergebnisse sind anschließend zu einem wissenschaftlichen Gesamtbild zusammengefügt und in der Zusammenschau bewertet worden.

6 Frequenzbereiche

6.1 Ionisierende Strahlung

6.1.1 Physikalisches Wirkmodell

Das Prinzip der physikalischen Primärwirkung und der sich daran anschließenden chemischen Wirkung ionisierender Photonenstrahlung ist weitgehend verstanden (Kraft und Krämer 1993; Nüsslin und Kneschaurek 2009). Die zentrale Rolle spielt die namensgebende Eigenschaft ionisierender Strahlung, also der Umstand, dass diese Strahlung aus Strahlenquanten (Photonen) besteht, deren Quantenenergie ausreicht, um ein Elektron aus einem Atom oder Molekül durch Zuführung der erforderlichen Ablöseenergie freisetzen (ionisieren) zu können.

Vielfach erfolgt im Anschluss an die Ionisation eines Moleküls auch die Abgabe eines positiv geladenen Teilchens (häufig ein H^+-Ion), wodurch aus dem betroffenen Molekül ein reaktionsfreudiges „Radikal“ wird, also ein (wieder) ungeladenes Molekül, das aber nun in seiner Elektronenhülle ein ungepaartes Elektron aufweist. Moleküle mit derart ungepaarten Elektronen sind sehr reaktionsfreudig und gehen daher in aller Regel innerhalb von Bruchteilen einer Sekunde chemische Bindungen mit anderen Molekülen ein. Besonders kritisch sind solche chemischen Reaktionen, wenn die Erbinformation (DNA) davon betroffen ist. Andere Moleküle (z. B. Membranmoleküle) können ebenfalls durch derartige Radikal-Angriffe geschädigt werden und zum Strahlenrisiko beitragen. Der beschriebene Weg über Radikalmechanismen spielt eine besonders wichtige Rolle nach Einwirkung locker ionisierender Strahlung, d. h. Strahlung mit niedrigen linearen Energietransfers (LETs) wie Gamma- oder Röntgen-Strahlung. Zwar kommt ein gewisser Anteil des Strahleneffektes auch durch direkte Energiedepositionen in der DNA zustande, aber dieser physikalische Mechanismus ist deutlich häufiger bei der hier nicht betrachteten Teilchenstrahlung (also z. B. bei Einwirkung von Neutronen oder Alpha-Strahlung).

6.1.2 Biologisches Wirkmodell

Für die Krebsentstehung werden in erster Linie die auf der physikalisch-chemischen Ebene hervorgerufenen Schäden an der DNA verantwortlich gemacht. Ob Krebs jedoch bereits durch die Veränderung der DNA in einer einzigen Zelle hervorgerufen werden kann („monoklonal“) oder ob mehrere Zellen verändert sein müssen („polyklonal“), ist nach wie vor umstritten (Parsons 2008; Tanooka 2004). Die neuere Forschung zeigt, dass die Krebsentstehung ein Mehrschritt-Prozess ist, ein Krebs also nicht durch eine einzige Veränderung in der DNA hervorgerufen wird (Coleman und Tsongalis 2006, Karakosta et al. 2005).

Da sich Krebszellen durch eine starke Tendenz zur unkontrollierten Vermehrung auszeichnen, ist es nicht verwunderlich, dass Onkogene (= mutierte Proto-Onkogene) und mutierte Tumorsuppressorgene eine zentrale Rolle spielen. Die Proteine, deren Struktur auf den Proto-Onkogenen festgelegt ist, wirken Zellteilung-stimulierend, während die von den Tumorsuppressorgenen codierten Proteine die Zellteilung hemmen. Im Normalfall regeln Proto-Onkogene und Tumorsuppressorgene fein aufeinander abgestimmt die Zellzahl im Körper. Treten Mutationen in diesen Genen auf, dann kann es zu einer Störung in diesem Gleichgewicht kommen, mit der Folge, dass zu viele Zellen gebildet werden und ein Tumor entsteht.

Eine ganze Reihe mehr oder weniger detaillierter Modelle der Krebsentstehung sind vorgeschlagen worden (Cox und Huber 2007; Jacob et al. 2010). Diese Modelle dienen unter anderem dazu, mit Hilfe von Computer-Simulationen sehr spezifische Fragestellungen zu den zugrundeliegenden Mechanismen zu bearbeiten. So wird beispielsweise untersucht, welche

Rolle genetische Prädisposition, genomische Instabilität oder die Immun-Abwehr bei der Initiation, der Promotion und der Progression von Tumoren spielen. Auch so genannte „epigenetische“ Mechanismen der Karzinogenese werden diskutiert.

6.1.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Für ionisierende Strahlung ist die primäre Dosisgröße die „Energiedosis“. Dies ist die von einem Objekt absorbierte Strahlungsenergie pro Masse. Die Einheit für die Energiedosis ist das Gray (Gy), mit 1 Gy = 1 J/kg. Allerdings können verschiedene Strahlenarten (z. B. Röntgenstrahlen oder Teilchenstrahlen wie Neutronen oder Alpha-Strahlen) selbst bei gleicher Energiedosis unterschiedliche biologische Wirkungen verursachen. Um diese Unterschiedlichkeit in eine Dosisgröße zu fassen, wird die Energiedosis zusätzlich gewichtet. Für die so genannten „operationellen“ Messgrößen geschieht die Wichtung durch einen „Qualitätsfaktor“ (eine Wichtungsfunktion) und das Ergebnis ist eine „Äquivalentdosis“. Für die sogenannten „Schutzgrößen“ geschieht die Wichtung durch Strahlungs-Wichtungsfaktoren und das Ergebnis ist eine Organdosis. Für locker ionisierende EMF (Photonenstrahlung) ist sowohl der Qualitätsfaktor als auch der Strahlungs-Wichtungsfaktor gleich 1, so dass Energiedosis, Äquivalentdosis und Organdosis numerisch gleich sind. Um zu kennzeichnen, dass damit eine gewichtete Dosisgröße vorliegt, erhalten sowohl die Äquivalentdosis als auch die Organdosis die Einheit Sievert (Sv).

Im Bereich von Dosen ab etwa 100 mSv bis ca. 2000 mSv ist ein linearer Zusammenhang mit Krebserkrankungen gut gesichert. Oberhalb von etwa 2000 mSv beobachtet man ein Abflachen der Dosis-Wirkungsbeziehung. Unterhalb einer Dosis von etwa 100 mSv hebt sich ein möglicherweise vorhandenes strahleninduziertes Tumorrisiko bei Erwachsenen nicht mehr signifikant aus der Spontanhäufigkeit hervor. Es gibt daher innerhalb gewisser Grenzen durchaus die Möglichkeit, in einem Dosisbereich unterhalb von etwa 100 mSv unterschiedlicher Auffassung zu sein, in welcher Form sich das in einem Dosisbereich oberhalb von 100 mSv beobachtete Risiko fortsetzt (Abbildung 1).

Das Lebenszeitrisiko (über das gesamte Leben kumuliertes Risiko) für eine strahlenexponierte Personengruppe hängt vor allem von dem Zeitintegral der Dosisleistungen (der Dosis) ab und weist somit eine Dosis-Wirkungs-Beziehung auf. Allerdings kann auch die zeitliche Verteilung der Exposition einen Einfluss haben. Das *zusätzliche absolute Lebenszeitrisiko* (*excess absolute lifetime risk*) für das Schadensereignis (z. B. Krebsmortalität oder -inzidenz) durch Expositionen ergibt sich als Differenz von Lebenszeitrisiko und Hintergrund-Lebenszeitrisiko. Das *zusätzliche absolute Lebenszeitrisiko* bezeichnet also das strahleninduzierte, zusätzlich zum Hintergrundrisiko auftretende Lebenszeitrisiko, an Krebs zu erkranken oder daran zu sterben.

Für ionisierende Strahlung steigt das zusätzliche absolute Lebenszeitrisiko mit zunehmender Dosis an.

Im Strahlenschutz verwendet man die sogenannte „lineare Nicht-Schwellendosis-Annahme“ (LNT-Annahme, linear no threshold), um die Effekte im niedrigen Dosisbereich zu beschreiben. Zurzeit ist es weder möglich, dieses Modell zu verifizieren, noch es zu widerlegen. Es gibt durchaus Argumente auch für die übrigen in Abbildung 1 dargestellten Kurven, z. B. supra-linear, Schwellendosis (im Bereich einiger bis einiger zehn mSv) und Schutzwirkung („Hormesis“).

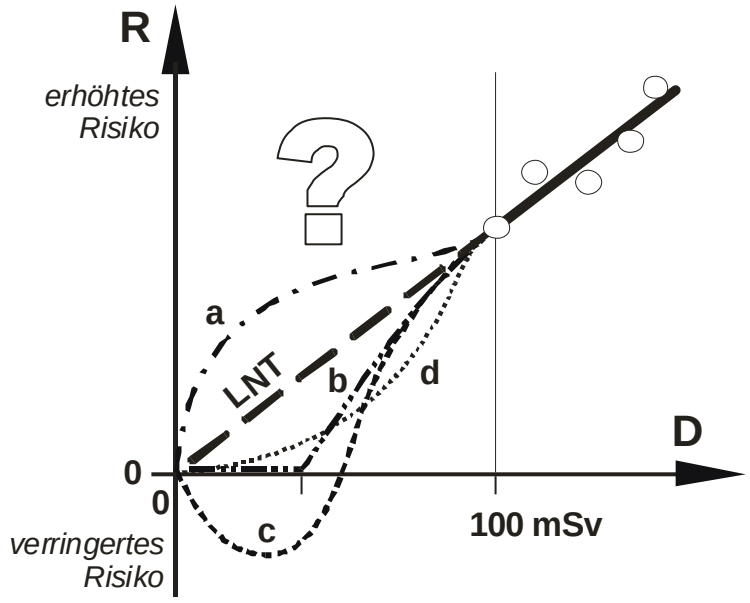

Abb. 1: Prinzipbild des Verlaufes des zusätzlichen Risikos R in Abhängigkeit der Strahlendosis D mit verschiedenen Hypothesen aus dem Bereich oberhalb von ca. 100 mSv in Bereiche niedriger Strahlendosen extrapoliert.
Bereich oberhalb der Abszisse: Erhöhung des zusätzlichen Risikos durch Strahlenexposition; Bereich unterhalb der Abszisse: durch Exposition verringertes Risiko (erkrankungsreduzierende Wirkung), LNT: lineare-nicht-Schwellendosis-Extrapolation, a: überproportional, b: Schwellendosis, c: Schutzwirkung im niedrigen Dosisbereich („Hormesis"), d: linear-quadratisch

Festzuhalten bleibt, dass für eine akute (kurzzeitige) Exposition bei ausreichendem Überschreiten des Hintergrundstrahlungspegels eine deutliche Dosis-Abhängigkeit bezüglich der Erhöhung der Tumorhäufigkeit durch ionisierende Strahlung beobachtet wird[10].

6.1.4 Evidenz

In vitro

Wie bereits zuvor beschrieben (Kap. 6.1.2), spielen Schäden an der DNA die wesentliche Rolle bei der Tumorentstehung. Schäden an der DNA können sich in Form von Punktmutationen, kleinen Deletionen und Chromosomen-Schäden (wie Fragmente, dizentrische Chromosomen, Translokationen) äußern. All diese Effekte sind nach Einwirkung ionisierender Strahlung auf Zellen in vitro nachgewiesen worden (Kiefer et al. 1999; Obe und Vijayalaxmi 2007). Eine enge Beziehung zwischen solchen Veränderungen und dem Auftreten von Tumoren konnte ebenfalls gezeigt werden (Hagmar et al. 1998).

Noch dichter am Krebsgeschehen sind In-vitro-Analysen zur Transformation. Eine transformierte Zelle weist gegenüber der Ursprungszelle eine ganze Reihe veränderter Eigenschaften auf. Sie zeigt z. B. keine Kontaktinhibition mehr, wächst also weiter, selbst wenn sie auf allen Seiten von Nachbarzellen umgeben ist. Nach Übertragung transformierter Zellen auf Tiere, deren Immunsystem unzureichend arbeitet, entstehen in diesen Tieren Tumoren. Durch ionisierende Strahlung hervorgerufene Transformationen konnten in vitro nachgewiesen werden (Redpath 2004).

[10] Eine ausführliche Diskussion der Dosis-Wirkungs-Beziehungen im Zusammenhang mit strahleninduzierten Krebs- und Leukämie-Fällen findet sich bei UNSCEAR 2006 und SSK 2007.

In vivo

Ionisierende Strahlung kann auch bei Tieren Tumoren hervorrufen (Broerse et al. 1985, 1989). Daher sind an den unterschiedlichsten Tierarten Untersuchungen durchgeführt worden, um vor allem im Hinblick auf die der strahleninduzierten Krebsentstehung zugrundeliegenden Mechanismen Informationen zusammenzutragen (UNSCEAR 1993).

Eine Schwierigkeit ergibt sich daraus, dass die nach Exposition mit ionisierender Strahlung entstehenden Tumorspektren sehr unterschiedlich sind. Beispielsweise können bereits unterschiedliche Mäusestämme unterschiedliche Tumor-Arten und unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen aufweisen. Dies macht Extrapolationen zum Menschen schwierig. Es ist jedoch völlig unstrittig, dass ionisierende Strahlung bei Tieren Tumoren auslösen kann.

Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen zeigen eindeutig, dass ionisierende Strahlung Krebs inklusive Leukämie auslösen kann (UNSCEAR 2006). Die folgende Darstellung bezieht sich primär auf elektromagnetische ionisierende Strahlung (Röntgen- und Gamma-Strahlung), schließt in einigen Fällen aber auch Anteile von Teilchenstrahlung mit ein (so die Daten aus Hiroshima und Nagasaki). Nicht berücksichtigt werden Studien, die nahezu ausschließlich über Ergebnisse nach Exposition mit Teilchenstrahlung berichten (z. B. Uranbergarbeiter-Studien). Oberhalb von etwa 100 mSv bis ca. 2000 mSv akuter Exposition beim Erwachsenen (Preston et al. 1994; Preston et al. 2007) und von etwa 10 mSv beim Fetus (Wakeford und Little 2002) gibt es epidemiologische Evidenz, dass die Tumorhäufigkeit durch ionisierende Strahlung proportional zur Dosis erhöht wird. Diese Beobachtung unterstreicht die höhere Strahlenempfindlichkeit des Fötus. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass auch kleinere Dosen krebserregend sind. Bei chronischer Exposition im Bereich von 0,1 μSv/h bis 1 μSv/h (entspr. einige mSv/a) liegen jedoch keine ausreichend belastbaren Daten vor.

Oberhalb von etwa 100 mSv akuter Exposition für Erwachsene besteht ein statistisch signifikanter linearer Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung und der Häufigkeit von Tumoren. Die Analysen der Daten von Hiroshima und Nagasaki ergaben, dass bei einer Dosis von 1 Sv von einer Erhöhung der Häufigkeit von Krebstodesfällen im Mittel für die Gesamtbevölkerung um etwa 7 % auszugehen ist, wenn Alter und Zeit nach Exposition berücksichtigt werden (UNSCEAR 2006). Für den Fall, dass die im Strahlenschutz gemachte konservative Annahme zutrifft, dass sich dieses Risiko linear ohne Schwellendosis bis zur Dosis Null fortsetzt, würde die spontane Häufigkeit, an einem Tumor zu sterben, nach einer Dosis von 1 mSv von ca. 25 % auf 25,007 % ansteigen. Eine so geringe Erhöhung ist wegen der ausgeprägten Variabilität der Spontanhäufigkeit von Krebserkrankungen mit Hilfe epidemiologischer Methoden nicht mehr nachweisbar. Erst bei Einbeziehung der insgesamt in relevanter Häufigkeit vorkommenden medizinischen Expositionen, z. B. von Röntgen-CT-Anwendungen (von einigen mSv bis zu etwa 20 mSv pro Untersuchung), kann von einer überzeugenden epidemiologischen Evidenz (E3) eines Zusammenhanges gesprochen werden.

6.1.5 Exposition

Die Exposition der Bevölkerung durch ionisierende Strahlung wird durch Beiträge aus dem Boden, aus den Nahrungsmitteln und der Luft und durch jene der extraterrestrischen Strahlung der Sonne und des Kosmos bestimmt und beträgt je nach Wohnort und Lebensweise einige mSv/a, die sich mit den Jahren zur Lebenszeitdosis summieren. Eine in einer ähnlichen Größenordnung liegende Strahlenexposition kommt durch medizinische Maßnahmen, insbesondere durch die Röntgendiagnostik hinzu.

6.1.6 Gesamtbewertung der Evidenz

Unter Berücksichtigung der Lebenszeitdosis ergibt sich für ionisierende Strahlung trotz der Unsicherheit der LNT-Annahme eine überzeugende Evidenz für den Zusammenhang der Exposition gegenüber ionisierender Strahlung.

Tab. 8: Gesamtbewertung der Evidenzlage für ionisierende Strahlung (IS)

	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirkmodell	Dosis-Wirkung	In-vitro-Studien	In-vivo-Studien	Epidem. Studien	Gesamt-Evidenz
IS	**E3**	**E3**	**E3**	**E3**	**E3**	**E3**	**E3**

E3: überzeugende Evidenz

6.2 UV-Strahlung

Die ultraviolette Strahlung umfasst den Bereich elektromagnetischer Strahlung mit Wellenlängen größer als 100 nm bis zur Grenze zum sichtbaren (blauen) Licht bei 380 nm. Ihre Ausbreitung gehorcht optischen Gesetzen. Aufgrund der Frequenzabhängigkeit der Wirkungen wird der Bereich in die Teilbereiche UVC (100 nm - 280 nm), UVB (280 nm - 315 nm) und UVA (315 nm- 380 nm) unterteilt.

6.2.1 Physikalisches Wirkmodell

Das Prinzip der physikalischen und der sich daran anschließenden chemischen Wirkungen von UV-Strahlung ist weitgehend verstanden. Es können zwei Reaktionswege unterschieden werden:

a) Direkter Reaktionsweg (hauptsächlich für UVC- und UVB-Strahlung)

   In diesem Reaktionsweg werden vornehmlich UV-Photonen direkt vom DNA-Molekül absorbiert und die hierbei aufgenommene Energie für eine Photodimerisierungs-Reaktion benachbarter Pyrimidin-Basen genutzt. Hierbei entstehen hauptsächlich zwei UV-spezifische Photoprodukte: das Cyclobutan-Pyrimidin-Dimer (CPD) und das Pyrimidin-(6-4)-Pyrimidon Photoprodukt (6-4PP). Entsprechend dem UV-Aktionsspektrum ist UVB-Strahlung bei der Erzeugung dieser DNA-Läsionen ca. 1000-mal effektiver als UVA-Strahlung (Rosenstein und Mitchell 1987). CPDs werden dabei im Verhältnis 3:1 im Vergleich zu 6-4PP induziert (Mitchell et al. 1990). Bei der Bestrahlung von Zellkulturen reicht schon eine Dosis von 300 J/m^2 UVB (das entspricht ungefähr einer minimalen Erythemdosis (MED), beim Menschen, Hauttyp II) aus, um mehrere 100.000 CPDs im Genom menschlicher Keratinozyten in vitro zu erzeugen (Greinert et al. 2000).

b) Indirekter Reaktionsweg (hauptsächlich für UVA-Strahlung)

   UVA-Strahlung entfaltet ihre schädigende Wirkung auf das DNA-Molekül hauptsächlich über indirekte Reaktionswege. Dabei wird die Energie von UVA-Photonen von endogenen zellulären photosensiblen Chromophoren (Photosensitizer) wie z. B. Riboflavinen und NADH absorbiert. Im angeregten elektronischen (Triplet-) Zustand können diese dann über sog. Photoreaktionen des Typs I und II in Wechselwirkung mit molekularem Sauerstoff (dessen Grundzustand ein Triplet-Zustand ist) zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), wie z. B. Superoxid-Anionen, H_2O_2, OH-Radikale oder Singulett-Sauerstoff führen. Diese reaktiven Sauerstoffspezies können dann in der DNA zum Auftreten von DNA-

Einzelstrangbrüchen (SSB), DNA-Protein-crosslinks, alkalilabilen Stellen oder Basenmodifikationen, wie dem UVA-spezifischen 8-oxo-Guanin, führen (Matsumura und Ananthaswamy 2002). Das Spektrum UVA-induzierter, DNA-schädigender molekularer Spezies und das durch sie induzierte DNA-Schadenprofil ist somit dem der indirekten Wirkung ionisierender Strahlung sehr ähnlich (Lehnert und Iyer 2002; von Deutsch et al. 2005).

6.2.2 Biologisches Wirkmodell

Wenn CPDs im Genom der Zelle nicht durch zelluläre Reparaturmechanismen (nucleotide excision repair, NER) beseitigt werden, führen sie zum Auftreten von C→T- bzw. CC→TT-Transitions-Mutationen, welche als „UV-signature mutations“ bekannt sind, da sie im breiten Spektrum aller möglichen DNA-Mutationen hauptsächlich nur nach UV-Strahlung auftreten (Matsumura und Ananthaswamy 2002). Diese Mutationen konnten in Hauttumoren in einer Vielzahl von Tumorsuppressor-Genen und Proto-Onkogenen (z. B. *patched, p16, ras, p53*) nachgewiesen werden, welche in der Ätiologie des Basalzellkarzinoms (BCC), des Plattenepithelkarzinoms (SCC) und des malignen Melanoms (MM) eine entscheidende Rolle spielen (Wikonkal und Brash1999).

UVA-induzierte prämutagene DNA-Läsionen können zum Auftreten von Mutationen (wie z. B. T→G-Transversionen infolge von 8-oxo-Guanin) beitragen, die für die Entstehung von Hautkrebs verantwortlich gemacht werden können (Matsumura und Ananthaswamy 2002, Dumaz et al. 1997, de Gruijl et al. 1993).

Darüber hinaus zeigen neue Arbeiten, dass UV-induzierte DNA-Läsionen wie die Generierung von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren CPDs und Einzelstrangbrüchen (SSBs) replikationsabhängig in DNA-Doppelstrangbrüche (DSB) verwandelt werden können (Limoli et al. 2002) und dass UVA sogar replikations**un**abhängig in der Lage ist, DSBs zu erzeugen (Greinert et al. 2004). Die zugrundeliegenden Mechanismen hierfür sind noch nicht vollständig bekannt. Es zeigt sich aber, dass UVA-Strahlung in der Lage ist, die Phosphorylierung des Histon-Proteins H2AX zu induzieren (γ-H2AX) und zur Bildung von sog. γ-H2AX-foci im Zellkern beizutragen, welche für DNA-DSBs charakteristisch sind (Thompson und Limoli 2003). DSBs könnten für eine strahleninduzierte genomische Instabilität verantwortlich sein, die sich auf chromosomaler Ebene im Auftreten von Aberrationen und Deletionen äußern kann. UV-Strahlung spielt also für diese mit der Hautkrebsentstehung in engem Zusammenhang stehenden Prozesse eine wichtige Rolle.

Neue Arbeiten zeigen darüber hinaus, dass UVA-Strahlung ebenfalls in der Lage ist, wenn auch mit kleinerer Ausbeute als UVB-Strahlung, CPDs zu erzeugen. Die Entstehungsmechanismen der CPDs nach UVA-Bestrahlung sind noch nicht vollständig geklärt. Es ist jedoch von Bedeutung, dass in menschlicher Haut die UVA-induzierten CPDs den häufigsten prä-mutagenen DNA-Schaden darstellen (Mouret et al. 2006). Vor dem Hintergrund, dass 95 % der solaren UV-Strahlung im UVA-Bereich liegen, kommt diesem Befund eine besondere Bedeutung für die Risikobewertung solarer (aber auch künstlicher) UV-Strahlung im Bezug auf die Hautkrebsentstehung zu.

Es wird immer deutlicher, dass UV-induzierte Mutationen von besonderer Bedeutung für die Hautkrebsentstehung sind, wenn sie in adulten epidermalen Stammzellen auftreten (Mitchell et al. 2001a, Mitchell et al. 2001b, Gambardella und Barrandon 2003, Bickenbach und Holbrook 1987, Braun und Watt 2004, Cairns 1975, Cairns 2002, Potten et al. 2002).

Die mutagene und karzinogene Wirkung von UV-Strahlung ist in einer überwältigenden Menge von Publikationen nachgewiesen worden (vgl. auch (SSK 2008b)). Die molekularbiologischen, zellulären und epidemiologischen Befunde haben IARC 2009 dazu

veranlasst, UV-Strahlung in die Stufe 1 („carcinogenic to humans“) einzugliedern (El Ghissassi et al. 2009).

6.2.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Tatsache, dass UV-Strahlung Hautkrebs, also sowohl nichtmelanozytäre Formen wie Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC) als auch maligne Melanome (MM), induziert, ist mittlerweile unumstritten. Die molekularbiologische und die epidemiologische Evidenz dafür ist hoch und im Vergleich zu Ursache-Wirkungs-Beziehungen für andere Krebs-Entitäten gut abgesichert. Allerdings fehlen immer noch gut konzipierte Studien, die den Zusammenhang zwischen UV-Dosis und Hautkrebsinzidenz (und damit die Ermittlung von für den Strahlenschutz wichtigen zusätzlichen Risiken) dokumentieren. Dies ist für strahlenhygienische Betrachtungen ein Problem.

Epidemiologische Studien, vor allem ökologische Studien[11] zeigen einen Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Hautkrebsentstehung auf, wobei deutliche Unterschiede zwischen BCC, SCC und MM auftreten. Studien, die sich mit der Dosis-Abhängigkeit der Inzidenz der einzelnen Hautkrebs-Entitäten beschäftigen, sind jedoch bisher nicht gezielt durchgeführt worden. Einzelne Befunde geben Hinweise, erscheinen aber noch nicht ausreichend (Armstrong und Kricker 2001). Andere Studien über Dosis-Effekt-Zusammenhänge beziehen sich auf Breitengrad-Abhängigkeiten, bei denen jedoch oft nicht ausreichend nachvollzogen werden kann, welche UV-Dosis (Erythem-gewichtet, physikalische Dosis, UVB, UVA, UVB + UVA, etc.) den Ergebnissen zugrundeliegen.

De Gruijl et al. haben vor einigen Jahren, basierend auf einem Maus-Modell, eine nichtlineare Beziehung zwischen UV-Dosis, Zeit nach Bestrahlung und Hautkrebsinzidenz vorgestellt (de Gruijl et al. 1993), dessen Übertragbarkeit auf die menschliche Situation noch nicht gewährleistet ist.

Neue Daten von Satelliten-gestützten Messungen gewichteter, Wellenlängen-abhängiger UV-Bestrahlungsstärken mit hoher geographischer Auflösung (vgl. www.EUROSUN.org) im Zusammenhang mit validen Zahlen für die Hautkrebsinzidenz (z. B. aus dem Deutschen Hautkrebsscreening-Programm) sollten zu einer wesentlich verbesserten Datenlage beitragen.

Es ist davon auszugehen, dass für die Induktion des SCC die kumulative UV-Dosis verantwortlich ist, während für das MM intermittierende starke UV-Expositionen (z. B. Sonnenbrände) deutlich im Vordergrund stehen. In Bezug auf das UV-Expositionsmuster nimmt das BCC einen Zwischenstatus ein (Armstrong und Kricker 2001).

6.2.4 Evidenz

In vitro

Die In-vitro-Evidenz für den Zusammenhang UV-Strahlung und Hautkrebsentstehung ist überzeugend (SSK 2008b). Dies zeigen folgende Beispiele:

- UV-spezifische „signature-mutations“ (C→T, Transitions-Mutationen) wurden in den p53-, PTCH- und smoothened-Genen gefunden (Aszterbaum et al. 1999a, Aszterbaum et al. 1999b, Daya-Grosjean und Sarasin 2000, Evans et al. 2000, Ratner et al. 2001, Couve-Privat et al. 2002, Kim et al. 2002). Dieser Befund muss als ein weiteres wichtiges Indiz für die Bedeutung einer UV-Exposition für die Entwicklung des BCCs gewertet werden. UV-induzierte p53-Mutationen in Zellen der Haut akkumulieren in „hot spots“, die sich von denen in internen Tumoren unterscheiden. Es gibt Hinweise,

[11] Als eine Form von epidemiologischen Studien werden in ökologischen Studien nicht individuelle, sondern gebietsspezifische Daten erhoben und verglichen.

dass UV-spezifische Mutationen des p53-Gens spezifisch für das BCC sein könnten (SSK 2008b).

- Für die Ätiologie des SCCs existiert ein relativ gut beschriebenes Modell, bei dem früh auftretende UV-spezifische Mutationen im p53-Gen in der Phase der Tumor-Initiation die Entstehung einer präkanzerösen Vorstufe des SCCs, der aktinischen Keratose (AK), begünstigen. Es wird angenommen, dass in der AK zunächst nur ein Allel des p53-Gens mutiert ist. Hierdurch wird die p53-abhängige Apoptose in UV-geschädigten Zellen (sog. „sunburn cells“) verhindert. Da gleichzeitig „benachbarte“ Zellen normale Apoptose zeigen, haben p53-mutierte Zellen einen „Selektionsvorteil“ und können klonal zur AK expandieren. Wird in diesen Zellen das zweite p53-Allel in der Phase der Tumorpromotion mutiert, ist die p53-abhängige Zellzyklus-Checkpoint Funktion ausgeschaltet. Es kommt zum Auftreten unkontrollierten Zellwachstums und durch Induktion weiterer (evtl. UV-bedingter) Mutationen in anderen Genen (z. B. ras) in der Phase der Tumorprogression zur Bildung invasiver SCCs (Cleaver und Crowley 2002, Ziegler et al. 1994, Brash 1997).
- Es gilt mittlerweile als akzeptiert, dass 50 % bis 60 % aller Melanome BRAF-Mutationen aufweisen, von denen 90 % zu Valin-Glutamat-Mutationen in Codon 600 führen ($BRAF^{V600E}$). Diese BRAF-Mutationen führen zu Kinase-Aktivierung im konstitutiven MAPK-Reaktionsweg (Sondak und Smalley 2009). Dabei führen Phosphorylierungen des Tumorsuppressors LKB1 (einer Serin/Threonin Proteinkinase) zu dessen negativer Regulierung, womit zur Proliferation von Melanomzellen und zur Schwächung der apoptotischen Antwort auf metabolischen Stress beigetragen wird (Lopez-Bergami 2009, Zheng et al. 2009, Esteve-Puig et al. 2009).

Im Gegensatz zu SCC und BCC scheinen bei Melanomen UV-induzierte Mutationen im p53-Gen von untergeordneter Bedeutung zu sein. Nur ca. 20 % der malignen Melanome weisen p53-Mutationen auf (Zerp et al. 1999). Es gibt Hinweise, dass die Beteiligung von p53 an der Ätiologie des malignen Melanoms komplex ist (Whiteman et al. 1998) und noch genauer aufgeklärt werden muss. Möglicherweise spielen andere Mechanismen, wie z. B. die Induktion genetischer Instabilität, eine wichtigere Rolle.

Die Ätiologie des MM ist charakterisiert durch einen hohen Grad UV-induzierter genomischer Instabilität, die im Laufe der Entwicklung des MM bis hin zur Metastase zunimmt. Genomische Instabilität äußert sich im Gewinn oder Verlust von Chromosomen (oder Chromosomenabschnitten), im Auftreten von Chromosomenaberrationen und Verlusten der Heterozygosität (LOH). Abhängig von der Lokalisation, Auge oder Haut, lassen sich zwei genetisch unterschiedliche Subtypen unterscheiden. Verluste von Chromosom 3 und 1p und der Gewinn an 8q werden oft bei Melanomen des Auges beobachtet, während der Gewinn an 6p und der Verlust von 6q anscheinend spezifisch für Melanome der Haut ist (Hoglund et al. 2004). Untersuchungen unter Verwendung des „Spectral Karyotyping“ (SKY) an Zell-Linien aus Melanom-Metastasen zeigen, dass die genomische Instabilität auf chromosomaler Ebene im späten Stadium der Metastasierung so ausgeprägt sein kann, dass nahezu jedes Chromosom an numerischen oder teilweise komplexen strukturellen Aberrationen beteiligt ist (Greinert et al. 2004).

Der Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Entstehung des malignen Melanoms wird durch neueste Untersuchungen nachhaltig belegt. Pleasance und Mitarbeiter katalogisierten 2010 zum ersten Mal das gesamte Spektrum somatischer Mutationen im Gesamt-Genom einer Melanom-Metastase (Pleasance et al. 2010). Dabei stellte sich heraus, dass die Mehrzahl (ca. 70 %) der detektierten Einzelbasen-Substitutionen vom Typ C→T und ca. 70 % der Dinukleotid-Substitutionen vom Typ CC→TT waren. Da bekannt ist, dass es sich hierbei um

„signature-mutations“ für die Einwirkung von UV-Strahlung handelt, stellt dieser Befund einen sehr wichtigen Nachweis für den Zusammenhang von malignem Melanom und UV-Exposition dar.

In vivo

Es existiert eine Vielzahl von experimentellen Untersuchungen zum Zusammenhang von UV-Strahlung und der Entstehung von Hautkrebs (NRPB 2002). Allerdings gibt es bisher kein anerkanntes Tiermodell für die UV-induzierte Hautkrebsentstehung, speziell für das maligne Melanom (Noonan et al. 2003). Für die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms (SCC) konnte jedoch für ein Nacktmaus-Modell ein Aktionsspektrum aufgenommen werden, welches zeigt, dass neben einer hauptsächlichen Beteiligung von UVB-Strahlung auch UVA-Strahlung an der Induktion des SCCs beteiligt ist (de Gruijl et al. 1993, de Gruijl 1995).

Ältere Untersuchungen unterstützen den Befund einer UVA-Beteiligung für die Entstehung des malignen Melanoms (MM) sowohl in einem Fisch-Modell (*Xiphophorus*) als auch beim Opossum (*Monodelphis domestica*) (Setlow et al. 1993, Ley 1997, Wang 2008, Schartl et al. 1997, Robinson et al. 2000).

In transgenen Mäusen war die neonatale UV-Bestrahlung für die Entstehung des malignen Melanoms notwendig (Noonan et al. 2003). Es zeigte sich, dass in diesem Tiermodell für die Induktion des MM eher UVB- als UVA-Strahlung verantwortlich gemacht werden kann (De Fabo et al. 2004, van Schanke et al. 2005).

Transgene Mäuse (Hupki-Maus), in denen die DNA-Bindungsdomäne des p53-Gens durch die homologe menschliche Sequenz ersetzt wurde, werden zur Mutationsanalyse nach chronischer UVB-Bestrahlung eingesetzt und als neues experimentelles Werkzeug im Bereich der molekularen Epidemiologie und der biomedizinischen Wissenschaften angesehen (Luo et al. 2001).

Alte Experimente im Mausmodell lieferten die ersten Grundlagen zum Verständnis der zellulären Mechanismen, welche für die UV-induzierte Immunsuppression verantwortlich sind (Kripke 1974, Ullrich 2005, Ullrich 2007).

Eine Vielzahl von Untersuchungen wurde auch in „knock-out“ (KO) - Mäusen durchgeführt, in denen Gene für Nukleotid-Exzisionsreparatur ausgeschaltet waren, wie z. B. Gene, die beim Cockayne’s Syndrom oder bei Xeroderma Pigmentosum von Bedeutung sind ($CSB^{-/-}$, $CSB^{+/-}$, $XPA^{-/-}$, $XPC^{-/-}$) (van der Horst et al. 1997, Berg et al. 1998), um ihre Bedeutung in der Hautkrebsentstehung genauer zu verstehen. Dies wurde auch für KO-Mäuse untersucht, in denen Gene, die für bestimmte Reaktionswege kodieren, die mit der Hautkrebsentstehung im Zusammenhang stehen, ausgeschaltet wurden; z. B. in $p53^{-/-}$ -Mäusen (für das SCC) (Li et al. 1996), *ptch* $^{-/-}$ -Mäusen (für das BCC) (Aszterbaum et al. 1999b, Aszterbaum et al. 1999a) und *Ink4a* $^{-/-}$ -Mäusen für das maligne Melanom (Serrano et al. 1996).

Die Ergebnisse dieser und einer Vielzahl anderer (auch zurückliegender Studien) haben die International Agency for Research on Cancer (IARC) schon 1992 veranlasst zu konstatieren, dass überzeugende Evidenz dafür vorhanden ist, dass Breitband-UV-Strahlung und die einzelnen Wellenlängenbereiche UVC, UVB und UVA im Tiermodell karzinogen sind (IARC 1992).

Epidemiologie

Hautkrebs, also die Summe aus nichtmelanozytären Formen (Basalzellkarzinom, BCC, Plattenepithelkarzinom, SCC) und malignem Melanom (MM), ist der häufigste Krebs in der weißen Bevölkerung weltweit. Seine Inzidenz steigt in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich. Für das maligne Melanom steigt die Inzidenzrate schneller als für irgendeine andere Krebs-Entität (Verdopplungsraten alle 10-15 Jahre). Dies gilt auch für Deutschland. Auf der Basis der neuen Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein (Jahr 2007) erkranken in Deutschland jährlich ca. 195.000 Menschen neu an Hautkrebs (ca. 24.000 Menschen am MM und über 170.000 Mensch an BCC und SCC).

Die epidemiologische Evidenz, dass sowohl natürliche (solare) als auch künstliche (Solarien) UV-Strahlung Hautkrebs auslösen kann, ist eindeutig (SSK 2008b). Für die nicht-melanozytären Hautkrebsformen (NMSC) und das maligne Melanom konnten für die Auswirkung der UV-Exposition konstitutive Risiko-Faktoren (-Gruppen) und Risiko-Expositionsfaktoren eindeutig belegt werden (IARC 1992, Gandini et al. 2005a, Gandini et al. 2005b), nämlich

- für NMSC: Hauttyp, bereits chronisch UV-geschädigte Haut, aktinische Keratose, nicht-melanozytärer Hautkrebs in der Eigenanamnese, Immunsuppression, Röntgenkombinationsschaden und individueller (epidermaler) Stammzellpool.
- für MM: Hauttyp, Melanom in Eigenanamnese, Melanom in der Familienanamnese, Anzahl (UV-induzierter) erworbener Nävi, klinisch atypische Nävi und kongenitale Nävi.

Epidemiologische Studien belegen, dass UV-Strahlung der dominierende externe Risikofaktor für die Entstehung aller Hautkrebsformen ist. Es bestehen allerdings Unterschiede im UV-Expositionsmuster in dessen Verantwortlichkeit für die jeweilige Hautkrebsentstehung.

6.2.5 Exposition

Die Exposition der Allgemeinbevölkerung gegenüber UV-Strahlung erreicht in Hinblick auf Krebserkrankungen relevante Stärken und kann so hohe Werte annehmen, dass bereits zur Verhütung von akuten Wirkungen ein aktiver Schutz erforderlich ist. Die Exposition ist vor allem durch die Sonnenstrahlung bestimmt. Zusätzliche relevante Anteile ergeben sich bei regelmäßigen Solarienbesuchen. Beruflich höheren Expositionen ausgesetzt sind vor allem Personen, die sich in Ausübung ihre Tätigkeit im Freien aufhalten müssen.

6.2.6 Gesamtbewertung der Evidenz

Insgesamt ergibt sich für die UV-Strahlung eine überzeugende Evidenz für den Zusammenhang der Exposition gegenüber der Strahlung und der Entstehung von Hautkrebs.

Tab. 9: Gesamtbewertung der Evidenzlage für UV-Strahlung

	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirkmodell	Dosis-Wirkung	In-vitro-Studien	In-vivo-Studien	Epidem. Studien	Gesamt-Evidenz
UV	**E3**	**E3**[1)]	**E2**	**E3**	**E3**[1)]	**E3**	**E3**

E3: überzeugende Evidenz
E2: unvollständige Evidenz
[1)] für UV-A ist die Evidenz unvollständig (E2)

6.3 Sichtbares Licht

Sichtbares Licht umfasst jenen schmalen Bereich des elektromagnetischen Spektrums von 380 nm - 780 nm, in dem Photonen von den Sinneszellen der menschlichen Netzhaut wahrgenommen werden können.

6.3.1 Physikalisches Wirkmodell

Photonen des sichtbaren Lichtes können von einer Vielzahl biologisch relevanter Moleküle absorbiert werden (z. B. in den Photorezeptoren der Netzhaut sowie in den Hautzellen) wie z. B. Protoporphyrine oder Porphyrine in bestimmten Proteinen, oder anderen, teilweise noch nicht genau charakterisierten zellulären „Photosensitizern“ (Hoffmann-Dörr et al. 2005, Kielbassa et al. 1997). Durch die dadurch verursachte Anregung kann es über sog. Typ I-, bzw. Typ II-Photoreaktionen oder durch Energietransfer vom Förster-Typ zur Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) kommen (Hoffmann-Dörr et al. 2005, Kielbassa et al. 1997), deren karzinogene Wirkung bekannt ist. Hier scheint der Wellenlängenbereich des blauen Lichtes zwischen 400 nm und 450 nm von besonderer Bedeutung (Kielbassa et al. 1997).

6.3.2 Biologisches Wirkmodell

Die neuere Forschung zeigt sehr deutlich, dass die Entstehung von Hautkrebs ein Mehrschritt-Prozess ist, dass Krebs also nicht durch eine einzige Veränderung in der DNA hervorgerufen wird (Coleman und Tsongalis 2006, Karakosta et al. 2005). Reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die auch durch sichtbares Licht (vor allem 400 nm - 450 nm) erzeugt werden können, sind ein anerkannter Risikofaktor für die Krebsentstehung (Mena et al. 2009). Es gibt allerdings noch keine belastbaren Daten, dass durch sichtbares Licht induzierte ROS in einem bestimmten Krebs-assoziierten Reaktionsweg zu Veränderungen geführt hätten, die mit der Krebsentstehung zusammenhängen könnten.

Erste Arbeiten weisen darauf hin, dass sich einerseits die spektrale Wirkungskurve für Krebserkrankungen vom UV-Bereich bis in den kurzwelligen Bereich des sichtbaren Lichtes und dass sich andererseits die spektrale Wirkungskurve der Infrarotstrahlung bis in den langwelligen Bereich des sichtbaren Lichtes erstrecken könnte (ICNIRP 2004). Die Verlängerung der spektralen Wirkungskurven vom UV- in den Blaulichtbereich ergibt zwar eine überproportionale Absenkung der biologischen Wirksamkeit von mehr als 4 Größenordnungen im Vergleich zum Maximum im UV-Bereich, aber angesichts der omnipräsenten Exposition gegenüber sichtbarem Licht ist die Anzahl der Exponierten und die Dauer der Exposition größer als bei UV-Exposition.

Die für das Sehen verantwortlichen Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen) besitzen spezielle Photopigmente (11-cis-Retinal und bestimmte Proteine), die im grünen Spektralbereich (Stäbchen, Hell- / Dunkel-Wahrnehmung) bzw. im roten, grünen und blauen Spektralbereich (Zapfen, Farbwahrnehmung) Absorptionsmaxima zeigen. Die hohe Dichte der Rezeptoren, insbesondere in der Fovea centralis, ermöglicht eine hohe räumliche Auflösung der optischen Strahlung. Neben dem Sehen ist das Licht auch für die Steuerung der circadianen Rhythmik („innere Uhr“) essentiell. Durch die von Licht unterdrückte Synthese von Melatonin kommt es zu charakteristischen Schwankungen der Melatoninkonzentrationen im Blut mit hohen Werten in der Nacht und kaum messbaren am Tag. Diese Melatoninrhythmen steuern wiederum andere biologische Prozesse und sind u. a. wichtig für die Steuerung der Körpertemperatur und des Schlafes. Das spektrale Wirkmaximum zur Unterdrückung von Melatonin liegt im blauen Bereich des Lichtes und ist deutlich vom Wirkmaximum der Lichtwahrnehmung verschieden, so dass schon vor längerer Zeit die Existenz eines weiteren,

vom Sehen unabhängigen Photorezeptors postuliert wurde. Tatsächlich konnte in den letzten Jahren nachgewiesen werden, dass auch neuronale Zellen (Ganglionzellen) der Retina Licht absorbieren können. Das in den Membranen dieser Zellen integrierte Photopigment ist Melanopsin, welches hauptsächlich im blauen Spektralbereich des Lichtes absorbiert. Diese Ganglionzellen und ihre Ausläufer (Dendriten) sind im Gegensatz zu den Zapfen und Stäbchen weit verzweigt und dienen nicht der Objektwahrnehmung (Sehen), sondern als Lichtsensoren für die circadiane Rhythmik.

Da Melatonin ein potenter Radikalfänger ist und insbesondere die besonders aggressiven Hydroxyl- (•OH-) Radikale unschädlich macht, wird seit geraumer Zeit diskutiert, dass eine Unterdrückung der Melatoninsynthese mit einer erhöhten Krebsrate assoziiert ist, was mit den Ergebnissen der epidemiologischen Studien und tierexperimentellen Daten grundsätzlich im Einklang steht (Mediavilla et al. 2010).

6.3.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Abhängigkeit der Unterdrückung der Melatoninsynthese durch Licht verschiedener Wellenlängen und Intensitäten ist gut dokumentiert (z. B. Flynn-Evans et al. 2009).

Die Dosisgröße zur Bewertung der Langzeit-Exposition in Hinblick auf Krebserkrankungen ist jedoch noch unklar, auch wenn eine Dosis-proportionale Zunahme von oxidativen Basenmodifikationen und DNA-Einzelstrangbrüchen in menschlichen Hautzellen gezeigt werden konnte.

6.3.4 Evidenz

In vitro

In-vitro-Untersuchungen zum Thema Chronodisruption liegen nicht vor. Sie sind auch nicht zu erwarten, da Zellen oder Zellsysteme keine Modelle für derartige Untersuchungen sein können. Bisher wurde ein möglicher Zusammenhang der Exposition mit (blauem) Licht und der Induktion von Krebs nur in wenigen Experimenten gezeigt (Di Cesare et al. 2009). Über das restliche Spektrum des sichtbaren Lichtes liegen keine Belege vor. Die Evidenz in vitro ist daher als unzureichend zu bezeichnen.

In Hinblick auf photochemische Wirkungen legen In-vitro-Daten nahe, dass es eine Dosis-proportionale Zunahme von oxidativen Basenmodifikationen und DNA-Einzelstrangbrüchen in menschlichen Hautzellen (Fibroblasten) und Melanomzellen nach Exposition mit sichtbarem Licht gibt (Hoffmann-Dörr et al. 2005, Kielbassa et al. 1997).

In vivo

Es gibt bislang nur wenige Studien, die einen Zusammenhang zwischen Störungen der circadianen Rhythmik und der Entstehung von Krebs im Tiermodell zeigen konnten (z. B. Filipski et al. 2004).

Für die Entstehung von Hautkrebs liegen keine Ergebnisse von In-vivo-Studien vor.

Epidemiologie

Für die Entstehung von Hautkrebs durch Lichtexposition liegen keine Ergebnisse von epidemiologischen Studien vor.

Neuere Befunde sprechen dafür, dass Lichtexposition während der Nacht – insbesondere bei Schichtarbeitern und Flugpersonal – mit erhöhten Brustkrebsraten bei Frauen assoziiert ist. Es wird vermutet, dass die Störung der circadianen Rhythmik und dadurch verursachte verringerte Melatoninwerte für die erhöhten Brustkrebsraten verantwortlich sind (sogenannte „Melatoninhypothese“, Übersicht bei Stevens 2009). In dieselbe Richtung weisen Befunde,

nach denen die Brustkrebsraten blinder Frauen signifikant geringer sind als jene sehender Kontrollen (Flynn-Evans et al. 2009). Schichtarbeit wurde daher von der IARC in die Gruppe 2A („probably carcinogenic to humans“) eingestuft, sofern die Schichtarbeit zu Störung der circadianen Rhythmik führt (IARC 2007). Inwieweit diese Befunde auf die gestörte circadiane Periodik oder auf die Einwirkung von Licht zurückzuführen sind und wie die Befunde auf die Normalbevölkerung zu übertragen sind, ist derzeit unklar.

In zukünftigen Studien soll geklärt werden, ob nicht nur für spezielle Berufe (Schichtarbeit, Flugpersonal), sondern generell Lichtexpositionen während der Nacht, die eine Unterdrückung der Melatoninsynthese und damit eine Störung der circadianen Rhythmik („Chronodisruption“) verursachen, einen Risikofaktor für Krebserkrankungen darstellen. Derzeit kann noch keine gesicherte Aussage darüber getroffen werden, ob auch für die Allgemeinbevölkerung Lichtexpositionen während der Nacht als potenzieller Risikofaktor für Krebserkrankungen anzusehen sind.

6.3.5 Exposition

Die nächtliche Exposition der Allgemeinbevölkerung gegenüber Licht ist einerseits durch Lebensstil und Lebensgewohnheiten und andrerseits durch externe Lichtquellen geprägt. Nächtliche Lichtexpositionen sind auch bei (kindlicher) Angst vor Dunkelheit (Achluophobie) weiter verbreitet. Bei Nacht- bzw. Schichtarbeitern sind nächtliche Lichtexpositionen zusätzlich mit Störungen der circadianen Rhythmik verbunden.

6.3.6 Gesamtbewertung der Evidenz

Insgesamt ergibt sich für sichtbares Licht eine schwache Evidenz für den Zusammenhang mit Krebserkrankungen bei nächtlicher Exposition und Exposition gegenüber blauem Licht. Für die Beurteilung sonstiger Lichtexpositionen ist die Datenlage unzureichend.

Tab. 10: Gesamtbewertung der Evidenzlage für sichtbares Licht (SL)

Sichtbares Licht	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirkmodell	Dosis-Wirkung	In-vitro-Studien	In-vivo-Studien	Epidem. Studien	Gesamt-Evidenz
Blaulicht, Nacht-Licht	**E2**	**E1**	**D0**	**E1**	**E1**	**E1**	**E1**
allg. Licht-exposition	**E2**	**D1**	**D0**	**D0**	**D0**	**D0**	**D0**

E2: unvollständige Evidenz *D1: unzureichende Daten*
E1: schwache Evidenz *D0: fehlende Daten*

6.4 Infrarot-Strahlung

Infrarotstrahlung wird von allen Körpern abgegeben, deren Temperatur über dem absoluten Nullpunkt (-273 °C) liegt. Sie umfasst den Bereich der elektromagnetischen Strahlung unterhalb des sichtbaren Lichtes von 0,78 µm - 1 mm und wird nach der Frequenzabhängigkeit ihrer Wirkungen in drei weitere Teilbereiche unterteilt, nämlich IRA 0,78 µm - 1,44 µm, IRB 1,44 µm -3 µm und IRC 3 µm - 1000 µm.

6.4.1 Physikalisches Wirkmodell

Es ist davon auszugehen, dass Infrarot-Strahlung vor allem indirekt über die durch sie verursachte Erwärmung zur Krebsentstehung beitragen könnte. Eine ausreichend lange und hohe Temperaturerhöhung der Haut durch IR-Strahlung wird als Co-Karzinogen in Verbindung mit UV-Strahlung bei der Entstehung von Hautkrebs in Erwägung gezogen, auch wenn nicht angenommen wird, dass Wärme allein in der Lage ist, relevante DNA-Schäden zu erzeugen (Dewhirst et al. 2003a, Dewhirst et al. 2003b).

Darüber hinaus könnte Infrarot-Strahlung auch durch nicht-thermische Effekte auf zelluläre Prozesse oder die DNA einwirken, nachdem IR-Photonen von zellulären Chromophoren absorbiert wurden (Karu 1999).

6.4.2 Biologisches Wirkmodell

In modellhaften Überlegungen haben van der Leun und de Gruijl dargelegt, dass bei UV-Bestrahlung von einer 3 % - 7% erhöhten Hautkrebsinduktion pro °C Temperaturerhöhung ausgegangen werden kann (van der Leun und de Gruijl 2002). Die Temperaturerhöhung, die hier von Bedeutung sein kann, könnte aber außer auf solare IR-Strahlung auch auf andere Wärmequellen zurückgeführt werden. Wegen der möglichen verstärkenden Wirkung der Wärme warnt die ICNIRP z. B. davor, Wärmekabinen früher als 24 Std. nach erhöhter UV-Exposition zu benutzen (ICNIRP 2006).

Als zelluläre Chromophore für IRA-Strahlung sind Komponenten der mitochondrialen Atmungskette, wie z. B. Cytochrom C Oxidase (mit den Cu(I)- Cu(II)- und Cu(III)-Atomen im aktiven Zentrum) vorgeschlagen worden (Karu 1999), die aufgrund der absorbierten Strahlungsenergie Effekte z. B. auf intrazelluläre Signalkaskaden bewirken (Butow und Avadhani 2004). Darüber hinaus zeigen Studien, dass vor allem IRA in der Lage ist, nicht-thermische Effekte zu induzieren, die mit Mechanismen im Zusammenhang stehen, welche für eine Krebsentstehung von Bedeutung sein könnten. Dabei handelt es sich um IRA-induzierte Genexpressionen, die für die Karzinogese von Bedeutung sind und Modifikationen induzieren könnten, die bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen.

6.4.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Aufgrund der diskutierten Wirkmechanismen sind Summationswirkungen und somit eine Dosis-Beziehung möglich. Es liegen jedoch keine ausreichenden experimentellen oder epidemiologischen Daten über Dosis-Wirkungs-Beziehungen für den Bereich Infrarot-Bestrahlung und Krebsentstehung vor.

6.4.4 Evidenz

In vitro

Studien zeigen, dass spontan immortalisierte menschliche Keratinozyten (HaCaT-Zellen), welche weltweit als In-vitro-Modell für die Hautkrebsentstehung genutzt werden, unter kontinuierlichen Kulturbedingungen bei 40 °C Tumor-induzierende Veränderungen, wie z. B. Chromosomenaberrationen, aufweisen (Boukamp et al. 1999). Darüber hinaus mehrt sich die Evidenz, dass Mitochondrien eine kritische Rolle für intrazelluläre Signalkaskaden spielen, die durch IRA-Bestrahlung aktiviert werden. Entscheidend scheinen dabei molekulare Signaltransduktionswege von den Mitochondrien (zurück) in den Zellkern („mitochondrial retrograde signaling“) zu sein (Butow und Avadhani 2004). Dabei handelt es sich um eine IRA-induzierte Genexpression der Matrix-Metalloproteinase 1 (MMP), die einen Mitogen-aktivierten-Protein-Kinase (MAPK)-Reaktionsweg involviert, der durch IRA stimulierte mitochondriale Produktion reaktiver Sauerstoff-Spezies aktiviert wird und sich deutlich von

einem UVB/UVA aktivierten Reaktionsweg unterscheidet (Schieke et al. 2002; Schieke et al. 2003; Schroeder et al. 2007; Schroeder et al. 2008; Schroeder et al. 2009). Die Rolle von MMP in der Hautalterung ist schon bekannt. Die Beteiligung des MAPK-Reaktionsweges eröffnet die Möglichkeit, dass IRA-induzierte Modifikationen bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen.

Die vorliegende Evidenz eines möglicherweise karzinogenen Potenzials von IR(A)-Strahlung ist als schwach einzustufen.

In vivo

Evidenz über direkte karzinogene IR-Wirkungen liegt aus Tierversuchen nicht vor. Bereits frühe Arbeiten (Bain und Rusch 1943; Bain et al. 1943) zeigten jedoch die kanzerogene Rolle der Erwärmung. Bei Bestrahlung von Mäusen mit UV-Strahlung im Bereich von 280 nm - 340 nm (Mittel-Druck-Hg-Lampe) führten Temperaturen zwischen 35 °C - 38°C zu einer höheren Hautkrebs-Entstehungsrate als bei ca. 23 °C. Dies konnte später von Freeman und Mitarbeitern für einen Vergleich bei 32 °C mit 24 °C bestätigt werden (Freeman und Knox 1964). Bei höheren Temperaturen (32 °C - 40 °C) wurde auch eine verminderte Reparaturrate für UV-induzierte CPDs in menschlichen Fibroblasten- und Melanom-Zellkulturen berichtet, welche Anlass zu erhöhter Mutations-Rate und Hautkrebsrate geben könnte (Goss und Parsons 1976).

Epidemiologie

Es liegen keine belastbaren epidemiologischen Studien vor.

6.4.5 Exposition

Der Anteil von IRA-Strahlung im solaren Spektrum ist hoch. Er beträgt ca. 30 % der gesamten emittierten solaren Energie. Die Exposition gegenüber IR-Strahlung insbesondere in Verbindung mit solarer oder künstlicher UV-Strahlung kann daher im Alltag Werte erreichen, die für eine Induktion oder Begünstigung von Hautkrebserkrankung relevant sein könnten (ICNIRP 2006).

6.4.6 Gesamtbewertung der Evidenz

Für die IR-Strahlung ergibt sich zwar aufgrund der physikalischen und biologischen Wirkmodelle, die durch In-vitro-Untersuchungen gestützt werden, eine schwache Evidenz für den Zusammenhang der Exposition gegenüber der Strahlung und Krebserkrankungen. Wegen der fehlenden Daten über In-vivo-Untersuchungen ist jedoch die Übertragbarkeit auf den Menschen zu wenig gesichert und die Datenlage nicht ausreichend, um die Gesamtevidenz bewerten zu können.

Tab. 11: Gesamtbewertung der Evidenzlage für Infrarot-Strahlung (IR)

	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirkmodell	Dosis-Wirkung	In-vitro-Studien	In-vivo-Studien	Epidem. Studien	Gesamt-Evidenz
IR	**E1**	**E1**	**D0**	**E1**	**D0**	**D0**	**D1**

E1: schwache Evidenz
D1: unzureichende Daten
D0: fehlende Daten

6.5 Terahertz-Strahlung

Der Frequenzbereich der THz-Strahlung 10 THz - 100 GHz (30 µm - 3 mm) liegt an der Grenze zwischen Infrarot- und Mikrowellenstrahlung. Sie tritt insbesondere als Anteil der von warmen Körpern abgegebenen Strahlung am langwelligeren Ende des Emissionsspektrums in Erscheinung. Das Interesse an der THz-Strahlung ist in den letzten Jahren gestiegen, da sie bei der Personenkontrolle in sogenannten „Körperscannern" verwendet werden soll (Choi et al. 2004). Dies ist durch die Entwicklung leistungsfähiger Generatoren möglich geworden.

6.5.1 Physikalisches Wirkmodell

Der dominierende Wechselwirkungsmechanismus der THz-Strahlung ist die Absorption von Strahlungsenergie, vor allem durch Wassermoleküle. Daher kann die Strahlung auch Bekleidung durchdringen. Durch Absorption wird die Strahlungsenergie in mechanische Bewegung von Teilchen umgewandelt, die als Wärme in Erscheinung tritt. Da die Strahlung eine geringe Eindringtiefe von weniger als 1 mm besitzt, ist davon vor allem die Körperoberfläche betroffen. Das Ausmaß der Erwärmung hängt von der einwirkenden Strahlungsintensität, der Einwirkungsdauer und den lokalen Temperaturregelungsmechanismen ab. Darüber hinaus zeigen biologische Makromoleküle wie Proteine und Nukleinsäuren im THz-Bereich charakteristische Absorptionsspektren (Applied Research and Photonics 2010).

6.5.2 Biologisches Wirkmodell

Ausreichend große und ausreichend lange andauernde Temperaturerhöhungen (der Epidermis) wird als Co-Karzinogen in Verbindung mit der gleichzeitigen Einwirkung von Karzinogenen bei der Entstehung von Hautkrebs durch IR-Strahlung in Erwägung gezogen. Inwieweit die Absorption durch Nukleinsäuren oder Proteinen zu biologisch relevanten Effekten führen könnte, ist ungeklärt.

6.5.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Es gibt keine ausreichenden Daten über eine mögliche Dosis-Wirkungs-Beziehung.

6.5.4 Evidenz

In vitro

Es gibt bisher nur wenige Arbeiten zu Wirkungen auf zellulärer Ebene. Bei In-vitro-Experimenten wurden durchweg weder genotoxische noch cytotoxische Effekte gefunden (Smye et al. 2001, Zeni et al. 2007, Gallenaro et al. 2008), die einzige Ausnahme ist eine Arbeit von Korenstein et al. (2008), in der über eine Erhöhung der genomischen Instabilität berichtet wird.

In vivo

Es liegen keine Studien vor.

Epidemiologie

Es liegen keine epidemiologischen Studien vor.

6.5.5 Exposition

Die Exposition gegenüber THz-Strahlung ist gering und bezieht sich vor allem auf die mit sehr geringer Intensität ausgestrahlten THz-Anteile von Wärmestrahlern. Die selektive Exposition der Allgemeinbevölkerung gegenüber THz-Strahlungen ist auch unter

Einbeziehung der in Zukunft zu erwartenden stärkeren Verbreitung von neuen Technologien wie z. B. THz- („Nackt-“) Scannern als vergleichsweise selten und kurzzeitig einzustufen. Die Expositionsdauern werden daher zu gering sein, um relevante Erwärmungen verursachen zu können.

6.5.6 Gesamtbewertung der Evidenz

Zur Bewertung der Evidenz für THz-Strahlung in Bezug auf einen Zusammenhang der Exposition gegenüber der Strahlung und der Entstehung von Krebserkrankungen fehlen belastbare Daten. Eine Beurteilung müsste sich daher auf die Extrapolation der Ergebnisse vom IR-Bereich und Mikrowellenbereich stützen. In dieser Stellungnahme wird jedoch aufgrund der unzureichenden spezifischen Datenlage von einer konkreten Einstufung der Evidenz Abstand genommen.

Tab. 12: Gesamtbewertung der Evidenzlage für Terahertz-Strahlung

	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirkmodell	Dosis-Wirkung	In-vitro-Studien	In-vivo-Studien	Epidem. Studien	Gesamt-Evidenz
THz	**E0**	**D1**	**D0**	**D1**	**D0**	**D0**	**D0**

E0: keine bzw. unzureichende Evidenz für Zusammenhang
D1: unzureichende Daten
D0: fehlende Daten

6.6 Mikrowellen

Mikrowellen sind elektromagnetische Wellen, deren Frequenzbereich (300 GHz - 300 MHz) an jenen der Infrarotstrahlung anschließt und bis zu den Rundfunkwellen reicht.

6.6.1 Physikalisches Wirkmodell

Die physikalischen Wirkmechanismen elektromagnetischer Mikrowellen sind gut bekannt. Wegen der niedrigen Quantenenergien sind Quanteneffekte nicht mehr relevant. Mikrowellen sind nicht in der Lage, zu ionisieren oder Atom- bzw. Molekülstrukturen zu verändern. Die dominierende Primärwirkung wird durch gesicherte physikalische Gesetze beschrieben und beruht auf Kraftwirkungen auf elektrische Ladungsträger und atomare magnetische Momente. Damit wird elektromagnetische Feldenergie in mechanische Bewegungsenergie umgewandelt, die als Wärme (Brownsche Bewegung) in Erscheinung tritt. Die Eindringtiefe der Mikrowellen nimmt mit zunehmender Frequenz rasch ab, sodass lokale Teilkörperexpositionen dominieren. Im Bereich des Mobilfunks beträgt sie nur wenige Zentimeter. Resonanzeffekte, wie sie im Experiment bei frei beweglichen Wassermolekülen bei ca. 21 GHz nachgewiesen wurden, sind wegen der herrschenden Bindungskräfte im biologischen Gewebe nicht relevant.

6.6.2 Biologisches Wirkmodell

Ein gesichertes biologisches Wirkmodell für eine Entstehung und/oder die Promotion von Krebserkrankungen liegt nicht vor. Die Datenlage für eine mögliche Karzinogenität von Mikrowellen (SSK 2007) wird vor allem durch Studien über Krebserkrankungen infolge der Handynutzung, also im Mobilfunkbereich, bestimmt (SSK 2008a).

6.6.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Es liegen keine gesicherten Erkenntnisse über die Existenz einer Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Exposition gegenüber Mikrowellen und Krebsentstehung vor (SSK 2008a).

6.6.4 Evidenz

In vitro

Falls genotoxische Effekte in vitro nachgewiesen werden könnten, wäre dies ein Hinweis, dass Mobilfunkfelder bei Menschen Krebs auslösen würden. Es gibt eine Vielzahl von Arbeiten auf diesem Gebiet, die in einer Reihe von neueren Übersichtsartikeln referiert worden sind (Heynick et al. 2003, Meltz 2003, Vijayalaxmi und Obe 2004, Vijayalaxmi und Prihoda 2008, Verschaeve 2009, Rüdiger 2009). Mit Ausnahme von Rüdiger (2009) kommen alle Autoren zu dem Schluss, dass keine eindeutigen hinreichenden Belege für eine genotoxische Wirkung vorliegen, wobei allerdings auf die Widersprüchlichkeit vieler Resultate hingewiesen wird. Auch die SSK (2007) hat sich in einer ausführlichen Stellungnahme mit dieser Frage beschäftigt und kommt zu der gleichen Feststellung. Es fällt bei der Sichtung der Literatur auf, dass nicht alle für eine Genotoxizitätsprüfung zur Verfügung stehenden experimentellen Verfahren zur Anwendung kommen, sondern vor allem relativ einfache, aber häufig fehlerhaft eingesetzte Methoden wie „Comet-Assays“ und Mikrokerntests benutzt werden. Die Bestimmung des Koloniebildungsvermögens exponierter Zellen, das bei ionisierenden und ultravioletten Strahlen routinemäßig untersucht wird, fehlt in allen Arbeiten. Mutationen und neoplastische Transformationen sind nur in sehr wenigen neueren Arbeiten bestimmt worden, wobei sich bei Expositionen in der Größenordnung der Grenzwerte durchweg negative Resultate zeigten (Hirose et al. 2008, Koyama et al. 2007, Ono et al. 2004).

Die EU hat zu dieser Fragestellung zwei umfangreiche Studien initiiert, nämlich „PERFORM B“ und „REFLEX“[12]. Während in der ersten Studie durch sehr sorgfältig durchgeführte Paralleluntersuchungen verschiedener Gruppen eine genotoxische Wirkung in den untersuchten menschlichen Lymphozyten ausgeschlossen werden konnte (Stronati et al. 2006), ergab die REFLEX-Studie widersprüchliche Resultate. Zwei von 12 beteiligten Labors stellten in den untersuchten unterschiedlichen Zelltypen mit Comet-Assay und Mikrokerntest statistisch signifikante DNA-Veränderungen fest. Bisher ist nur eine dieser Untersuchungen publiziert (Diem et al. 2005). Eine unabhängige Replikation unter Verwendung derselben Methodik scheiterte jedoch (Speit et al. 2007). Die Ergebnisse von Diem et al. 2005 sind wegen des Verdachtes grober Manipulationen in Frage gestellt worden (Lerchl und Wilhelm 2010).

Insgesamt kommt die Mehrzahl der vorliegenden Untersuchungen zu einem negativen Ergebnis. Da jedoch umfassende Studien fehlen, bei denen all jene Verfahren systematisch eingesetzt werden, die auch bei der Prüfung von Arzneimitteln oder kosmetischen Produkten bereits vorgeschrieben sind und dort routinemäßig durchgeführt werden, wird die Datenlage konservativ als noch widersprüchlich (D2) eingestuft.

In vivo

Bei Tierexperimenten ist zur Expositionsermittlung eine gute Befeldungsapparatur und zuverlässige Dosimetrie erforderlich. Nicht alle früheren Arbeiten werden dieser Forderung gerecht. Dasenbrock (2005) hat die bis zum Jahre 2005 vorliegenden Ergebnisse bewertet und kommt zu dem Schluss: „Under the described experimental circumstances and with the

[12] Abschlussbericht im Internet verfügbar unter: www.verum-foundation.de.admin. excellent-ms.net/ www2004/html/pdf/euprojekte01/ REFLEX_final%20report.pdf

shortcomings listed below, the animal cancer studies reviewed and published until now did not show a significant tumor-promoting or co-carcinogenic effect due to mobile phone-relevant RF radiation. The only exception was Repacholi's study of 1997". Die letzterwähnte Studie (Repacholi et al. 1997) hatte eine Reihe von Nachfolgeexperimenten zur Folge, in welchen die ursprünglichen Ergebnisse nicht repliziert werden konnten (Utteridge et al. 2002, 2003, Oberto et al. 2007). Ähnliche Untersuchungen, bei denen Mäuse einer Langzeitexposition ausgesetzt wurden, zeigten weder eine tumorinitiierende noch eine promovierende Wirkung (Sommer et al. 2004, 2007). Auch an Ratten wurden mit dem DMBA-Karzinogen keine Promotionswirkungen gefunden (Yu et al. 2006, Hruby et al. 2008). Die Resultate verschiedener beteiligter Gruppen einer multizentrischen Studie („Perform A") zeigten übereinstimmend, dass Mobilfunkfelder im Tierexperiment weder karzinogene noch co-karzinogene Wirkungen verursachten (Tillmann et al. 2007, Smith et al. 2007, Oberto et al. 2007, Hruby et al. 2008). Insgesamt ergibt sich daher keine ausreichende Evidenz für einen Zusammenhang mit Krebserkranklungen (E0).

Epidemiologie

Es gibt eine Vielzahl epidemiologischer Untersuchungen, die sich mit einem möglichen Zusammenhang von Mobilfunkstrahlung mit Krebs, aber auch mit gutartigen Neubildungen befassen. Meist handelt es sich um Fall-Kontrollstudien. Da eine individuelle Expositionsermittlung in der Regel nicht möglich war, wurde eine Abschätzung mittels Ersatzgrößen („Proxys") vorgenommen, z. B. die Dauer und Häufigkeit der Mobilfunknutzung erfragt und daraus die Exposition individuell abgeschätzt. Ein solches Verfahren birgt eine Reihe von Möglichkeiten, die Exposition systematisch falsch einzuschätzen („Bias"), sowohl durch den Fragenden, besonders aber durch den Befragten. Da bei Handynutzung vor allem der Kopf exponiert ist, wurden Hirntumoren (Meningiome, Gliome) aber auch solche des Gehörorgans und der Speicheldrüsen untersucht. In den meisten Studien wurden keine statistisch signifikanten Assoziationen gefunden. Die hieraus gezogene Schlussfolgerung, es gäbe keine Assoziation, ist allerdings von einigen Autoren kritisiert worden (Khurana et al. 2009, Kundi 2009a, Hardell und Carlberg 2009, Hardell et al. 2009). Die bis 2009 veröffentlichten Arbeiten wurden von Ahlbom et al. (2009) einer eingehenden Analyse unterzogen. Deren wesentliche Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Es zeigt sich, dass über positive Assoziationen nur für Gliome und Meningiome, nicht aber für Neurinome und Speicheldrüsentumore berichtet wurde. Die überwiegende Anzahl der 31 Studien fand keinerlei Assoziation. Die Studien mit positivem Ergebnis (zwei (Gliome) bzw. eine (Meningiome)) stammen von einer einzigen Arbeitsgruppe (Hardell et al 2009). In der Metaanalyse haben diese Arbeiten zu keinem statistisch signifikanten Zusammenhang und keiner Bestätigung der Einzelbefunde geführt.

Tab. 13: Wesentliche Ergebnisse der Analyse von Ahlbom u.a. (2009). Originalreferenzen s. dort

Tumor-typ	Anzahl individueller Studien	Anzahl von Studien mit signifikant positiver Assoziation	Gesamtzahl der Fälle	"Odds ratios" aller gepoolten Studien (95% KI)	"Odds ratios" der gepoolten INTERPHONE-Studien (95% KI)
Gliome	12	2	360	1,1 (0,8..1,4)	1,0 (0,7…1,2)
Meningiome	6	1	87	1,2 (0,7..2,2)	0,9 (0,7…1,3)
Neurinome	8	0	46	1,4 (0,7..2,5)	1,0 (0,7…1,5)
Speicheldrüse	5	0	38	0,9 (0,5..1,4)	-

Die bisher größte internationale Studie über Mobilfunknutzung und Krebserkrankungen („INTERPHONE-Studie") wurde von der „International Agency for Research on Cancer" (IARC) koordiniert und umfasste 16 Einzelstudien aus 13 Ländern. Die meisten Einzelergebnisse sind veröffentlicht und flossen in die Analyse von Ahlbom u. a. (2009) ein. Die Gesamtergebnisse für die Endpunkte Meningiome und Gliome sind zwischenzeitlich veröffentlicht worden (INTERPHONE 2010). Wesentliche Ergebnisse sind in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

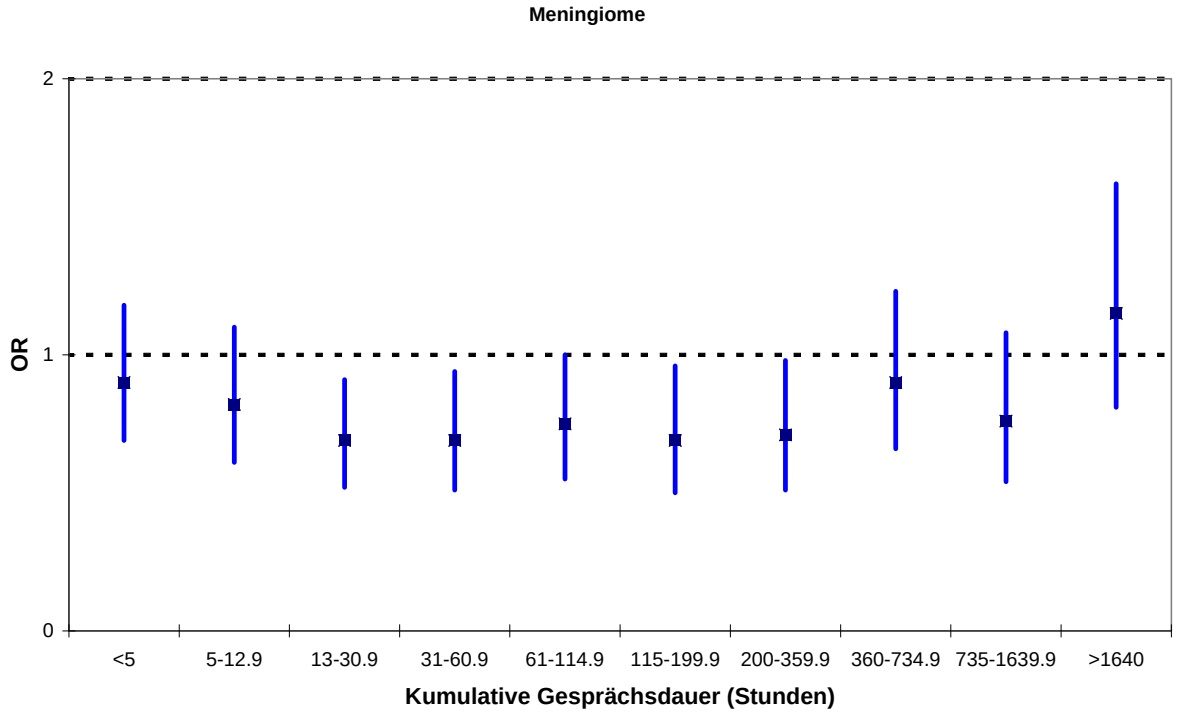

Abb. 2: Risikoschätzer (OR) und 95%-Konfidenzintervalle bezogen auf Meningiom-Erkrankungen in Abhängigkeit der kumulierten Dauer der Handynutzung (nach INTERPHONE 2010)

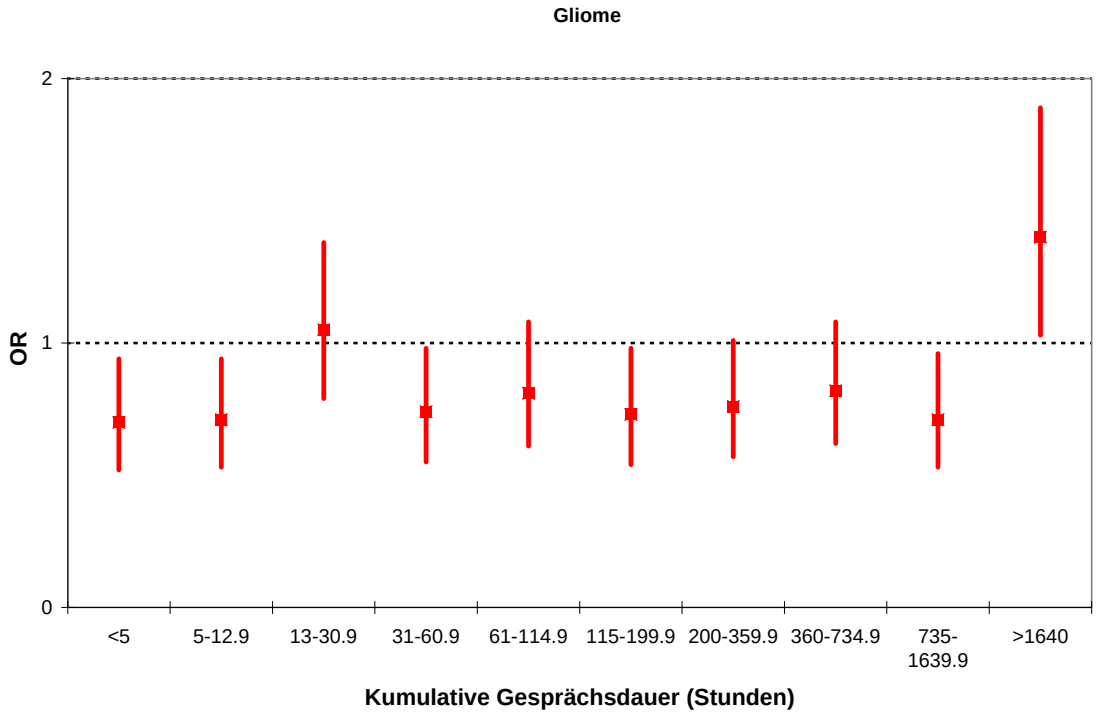

Abb. 3: Risikoschätzer (OR) und 95%-Konfidenzintervalle bezogen auf Gliom-Erkrankungen in Abhängigkeit der kumulierten Dauer der Handynutzung (nach INTERPHONE 2010)

Es fällt auf, dass sowohl bei Meningiomen als auch Gliomen weitgehend unabhängig von der Gesprächsdauer überwiegend statistisch signifikant erniedrigte Risikoschätzer gefunden wurden. Die einzige statistisch signifikante Erhöhung zeigte sich bei Gliomen nur bei der höchsten kumulativen Gesprächsdauer (Abbildung 3). Dieser singuläre Befund wird jedoch durch den Verlauf der Ergebnisse für andere kumulierte Gesprächsdauern nicht gestützt. Die Autoren schließen systematische Fehler bei der Datenerhebung nicht aus.

Die vorliegenden epidemiologischen Studien haben überwiegend zu negativen Ergebnissen geführt. Sie belegen daher nicht, dass es einen Zusammenhang zwischen Mobilfunknutzung und Tumoren im Kopfbereich gibt.

Die Schwierigkeit, die Langzeitnutzung und eine durch sie verursachte Induktion von Tumoren mit großer Latenzzeit epidemiologisch untersuchen zu können, bleibt bestehen. Sie wird dadurch verschärft, dass sich Technologie, Expositionsbedingungen und Nutzerverhalten im Lauf der Jahre erheblich geändert haben und ändern.

Falls ein relevantes Krebsrisiko bestünde, müsste sich dieses jedoch mit zunehmender Mobilfunknutzung auch in den Gesundheitsdaten der Bevölkerung niederschlagen. Eine entsprechende Untersuchung wurde von Deltour et al. (2009) für die nordeuropäischen Länder durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Inzidenzen für Tumorerkrankungen im Kopfbereich der Zunahme der Mobilfunknutzung nicht folgten. Eine vergleichbare frühere Arbeit, die sich auf Nicht-Krebserkrankungen beschränkte, führte zu einem analogen Ergebnis (zur Nieden et al. 2009). Die zitierten Arbeiten bezogen sich im Wesentlichen auf Erwachsene. Die Hypothese, Kinder und Jugendliche könnten eine höhere Empfindlichkeit aufweisen (Kundi 2009b), konnte bisher nicht durch wissenschaftliche Belege gestützt werden (s. a. SSK-Stellungnahme „Mobilfunk und Kinder“ (SSK 2006)).

In einer epidemiologischen Fall-Kontrollstudie an ca. 7.000 bis zu 4jährigen Kindern, die 1.397 Leukämiefälle und 5.588 gesunde Kontrollen umfasste, konnte weder ein Zusammenhang der Erkrankung mit der Nähe zu Mobilfunk-Basisstationen und deren Sendeleistung, noch zu der berechneten Mobilfunkexposition gefunden werden (Elliott et al. 2010). Es muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass die Entfernung zur Basisstation kein geeignetes Surrogat für die Expositionsabschätzung darstellt. Insgesamt ergeben die epidemiologischen Studien keine ausreichende Evidenz (E0) für einen Zusammenhang mit Krebserkrankungen.

6.6.5 Exposition

Die Exposition gegenüber Mikrowellen wird vor allem durch die Nutzung von Mobilfunk-Endgeräten (z. B. Handys, Laptops, DECT-Telefone, Babyphone) dominiert. Großflächigere, aber wesentlich geringere Immissionen ergeben sich durch Radaranwendungen (einschließlich Auto-Abstandsradar) und Mobilfunk-Basisstationen.

6.6.6 Gesamtbewertung der Evidenz

Die Bewertung der Evidenz für einen Zusammenhang der Exposition gegenüber Mikrowellen und Krebserkrankungen beruht primär auf den Untersuchungen über Mobilfunkstrahlung. Bei Berücksichtigung multinationaler Studien ergibt sich insgesamt weiterhin keine Evidenz, dass es einen Zusammenhang zwischen Mobilfunknutzung und Krebserkrankungen gibt. Die auf ungenügenden Fallzahlen beruhenden und unter unsicheren Expositionserhebungen, Erinnerungs-Bias und zwischenzeitlichen Veränderungen der Mobilfunktechnologien leidenden Ergebnisse einzelner epidemiologischer Studien hinsichtlich eines bestehenden Risikos bei mehr als 10jährigem Handygebrauch sind nicht ausreichend belastbar, um die Evidenzeinstufung zu verändern.

Tab. 14: Gesamtbewertung der Evidenzlage für Mikrowellen (MW)

	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirkmodell	Dosis-Wirkung	In-vitro-Studien	In-vivo-Studien	Epidem. Studien	Gesamt-Evidenz
MW	**E0**	**D1**	**E0**	**D2**	**E0**	**E0**	**E0**

E0: keine bzw. unzureichende Evidenz für Zusammenhang
D2: widersprüchliche Daten
D1: zureichende Daten

6.7 Hochfrequente elektromagnetische Wellen

Hochfrequente elektromagnetische Wellen reichen von den Mikrowellen bis zur Grenze zu den niederfrequenten elektrischen und magnetischen Feldern, also von 300 MHz bis 30 kHz.

6.7.1 Physikalisches Wirkmodell

Die physikalischen Wirkmechanismen hochfrequenter elektromagnetischer Wellen sind gut bekannt. Ihre Quantenenergien sind noch niedriger als jene von Mikrowellen, daher sind auch hier Quanteneffekte nicht mehr relevant. Sie sind nicht in der Lage, zu ionisieren oder Atom- bzw. Molekülstrukturen zu verändern. Die dominierende Primärwirkung wird durch gesicherte physikalische Gesetze beschrieben und beruht auf Kraftwirkungen auf elektrische Ladungsträger und atomare magnetische Momente. Damit wird elektromagnetische Feldenergie in mechanische Bewegungsenergie umgewandelt, die als Wärme (Brownsche

Bewegung) in Erscheinung tritt. Im Gegensatz zum Mobilfunk ist die Eindringtiefe der Wellen bereits ausreichend, um Ganzkörperexpositionen annehmen zu können.

6.7.2 Biologisches Wirkmodell

Ein biologisches Wirkmodell für eine Entstehung und/oder die Promotion von Krebserkrankungen liegt nicht vor.

6.7.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die physikalischen Wirkmechanismen lassen bei Langzeitexposition keine Dosiswirkungen erwarten. Auch aus den biologischen und epidemiologischen Studien lassen sich keine belastbaren Hinweise auf die Existenz einer Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Wellen ableiten.

6.7.4 Evidenz

In vitro

Aus In-vitro-Versuchen liegt keine Evidenz für ein karzinogenes Potenzial von hochfrequenten elektromagnetischen Wellen vor (ICNIRP 2009b).

In vivo

Aus Tierversuchen liegt keine Evidenz eines möglicherweise karzinogenen Potenzials von hochfrequenten elektromagnetischen Wellen vor (ICNIRP 2009b).

Epidemiologie

Die Datenlage bezüglich einer potenziellen Karzinogenität wird vor allem durch epidemiologische Studien über Krebserkrankungen im Umfeld von Rundfunksendeanlagen bestimmt. Die epidemiologischen Hinweise für einen möglichen Zusammenhang zwischen hochfrequenten elektromagnetischen Wellen und Krebserkrankungen sind jedoch wenig überzeugend (SSK 2008a). Erste, methodisch unzureichende Studien über einen Zusammenhang zwischen der Nähe zu Rundfunksendern und Leukämieerkrankungen konnten nicht reproduziert werden. In der umfangreichen Studie im Rahmen des Deutschen Mobilfunk-Forschungsprogramms konnte trotz wesentlich verbessertem Studiendesign und wesentlich größerem Studienumfang kein Zusammenhang hochfrequenter elektromagnetischer Wellen und Krebserkrankungen (einschließlich Leukämie im Kindesalter) gefunden werden (Schüz und Ahlbom 2008).

6.7.5 Exposition

Die Langzeit-Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Wellen wird vor allem von Rundfunk- und Fernsehsendern und Funkdiensten verursacht, während Kurzzeit-Expositionen durch Applikationen, wie z. B. Diebstahlsicherungsanlagen, Metall-suchschleusen oder RFID-Gates, bestimmt werden.

6.7.6 Gesamtbewertung der Evidenz

Insgesamt ergibt sich für die HF-elektromagnetischen Wellen keine Evidenz für einen Zusammenhang mit Krebserkrankungen (einschließlich Leukämie).

Tab. 15: Gesamtbewertung der Evidenzlage für hochfrequente elektromagnetische Wellen (HF-EMF)

	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirkmodell	Dosis-Wirkung	In-vitro-Studien	In-vivo-Studien	Epidem. Studien	Gesamt-Evidenz
HF-EMF	**E0**	**E0**	**E0**	**D1**	**D1**	**E0**	**E0**

E0: keine bzw. unzureichende Evidenz für Zusammenhang
D1: unzureichende Daten

6.8 Niederfrequente magnetische Felder

Im Niederfrequenzbereich, der für Strahlenschutzbetrachtungen von 30 kHz bis 1 Hz reicht, sind elektrische und magnetische Felder entkoppelt und können getrennt betrachtet und bewertet werden. Die Felder lösen sich von der Quelle nicht ab, die Feldstärke nimmt jedoch mit zunehmender Entfernung rasch ab.

6.8.1 Physikalisches Wirkmodell

Bei einer Exposition durch niederfrequente Magnetfelder (NF-MF) ist die magnetische Flussdichte im Körper und außerhalb fast identisch. Der Körper verursacht keine Verzerrung des Magnetfelds, weil die magnetische Permeabilität des Gewebes und der Luft praktisch gleich ist. Magnetfelder können jedoch mit endogenen ferromagnetischen Materialien und magnetischen Dipolen im Körper interagieren.

Die dominierende physikalische Wechselwirkung niederfrequenter Magnetfelder mit dem menschlichen Körper ist die Induktion von elektrischen Feldstärken und den daraus resultierenden elektrischen (Wirbel-) Strömen. Ihre Stärke ist abhängig von:

- externen Faktoren: wie magnetische Flussdichte und deren Änderungsgeschwindigkeit,
- Geometrie: Orientierung und Lage des Körpers im Magnetfeld bzw. Größe der Wechselwirkungsfläche,
- internen Faktoren: elektrische Leitfähigkeit des Gewebes und anatomische Inhomogenitäten.

Die Festlegung der Grenzwerte in Deutschland (26. BImSchV) erfolgte so, dass Erregungen von Nervenzellen im ZNS zuverlässig verhindert werden. Das Ausmaß der Veränderungen der endogenen elektrischen Felder auf zellulärer Ebene durch induzierte elektrische Felder wurde abgeschätzt. Modellrechnungen an anatomischen Humanmodellen zeigen, dass die induzierten elektrischen Feldstärken im ZNS selbst bei Exposition gegenüber dem Referenzwert 100 µT unter 9 mV/m und somit deutlich unter der Reizschwelle bleiben (Dimbylow 2005).

Hypothetisch sind noch folgende physikalische Wechselwirkungen möglich (Polk und Postow 1995, WHO 2007):

- Kraftwirkung auf Partikel erhöhter Permeabilität (z. B. biogene Magnetitpartikel),
- Kraftwirkung auf atomare oder molekulare magnetische Dipole.

Die Relevanz dieser Wirkmodelle unter realen Bedingungen und ihre ursächliche Verknüpfung mit der Krebsentstehung konnte jedoch nicht belegt werden.

6.8.2 Biologisches Wirkmodell

Eine durch induzierte elektrische Felder hervorgerufene intrakorporale elektrische Stromdichte kann Nerven- und Muskelgewebe direkt nur erregen, wenn die Stromdichte die zellspezifischen Schwellenwerte überschreitet. Die Schwellenwerte für die neuronale und neuromuskuläre Stimulation liegen bei 100 mA/m^2 bis mehreren Hundert mA/m^2 bei Frequenzen zwischen ungefähr 10 Hz und 1 kHz und somit um ein Vielfaches über den zulässigen Expositionen der Allgemeinbevölkerung.

Um theoretisch erklären zu können, dass magnetische Wechselfelder auch unterhalb der Grenzwerte Prozesse der Krebsentstehung beeinflussen könnten, wurden folgende Hypothesen vorgeschlagen (IARC 2002, ICNIRP 2003, WHO 2007):

- Induzierte elektrische Felder könnten die endogene Signalübertragung sowohl in den Membranen wie im intra- und interzellulären Raum beeinflussen. Diese Veränderungen könnten in Folge die Funktion und die Wachstumseigenschaften der Zellen, die in Verbindung zur Tumorbildung stehen, beeinflussen. Dazu müsste angenommen werden, dass diese Signalveränderungen nur dann wirksam werden, wenn die induzierte elektrische Feldstärke den physikalischen und die Antwort den biologischen Hintergrundpegel übersteigt. Dieser beträgt bei 50 Hz je nach Zellentyp und Signalfunktion ca. 10 V/m - 100 V/m (was einer induzierten Stromdichte von ungefähr 2 mA/m^2 - 20 mA/m^2 entspricht). Es wird angenommen, dass dieser Pegel mit der Frequenz abnimmt.
- Statische und niederfrequente Magnetfelder könnten die Lebensdauer der freien Radikale in Zellen verändern und dadurch chemische Reaktionen beeinflussen.

Auch die hypothetischen Wirkmodelle sprechen gegen eine direkte Schädigung der DNA durch NF-MF. Sie könnten vielmehr für einen möglichen Einfluss auf die Tumorentwicklung (als Promotor oder Co-Faktor) in Frage kommen. Diese Hypothese hätte dann folgende Auswirkungen:

- Effekte treten erst ab einer Schwelle ein, die für unterschiedliche Gewebe und Funktionen unterschiedlich frequenzabhängig ist.
- Die Auswirkungen könnten theoretisch sowohl krebspromovierend als auch krebshemmend sein.
- Wenn die Auswirkungen eher im Sinne einer Krebspromotion stattfinden, ist zu erwarten, dass sie stärker sind, wenn die NF-MF-Exposition zusammen oder im Anschluss an die Applikation eines krebserregenden Stoffes stattfindet.
- Ein Überblick der In-vitro-Studien (Hug et al. 2009) lässt eine Abhängigkeit der Effekte vom Zelltyp sowie die Existenz eines Schwellenwertes vermuten, welcher einerseits zellspezifisch ist und anderseits abhängig vom untersuchten biologischen Endpunkt sein könnte (z. B. wurden genotoxische Effekte erst ab 1 mT beobachtet, während eine Veränderung der Genexpression schon ab 1,2 µT berichtet wurde).

6.8.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die physikalischen Wirkmechanismen lassen bei Langzeitexposition keine Dosiswirkungen erwarten.

Auch aus den biologischen und epidemiologischen Studien lässt sich keine für ein Dosismaß geeignete Abhängigkeit von der Zeit ableiten. Studien wurden mit sehr unterschiedlichen zeitlichen Expositionsmustern durchgeführt, sodass die Resultate entweder nicht vergleichbar oder sogar widersprüchlich sind. Die Fragen, ob eine intermittierende Exposition wirksamer

ist als eine kontinuierliche und welche Expositionsbeschreibung die beste Dosis-Approximation darstellt, bleiben offen (einige epidemiologische Studien suggerieren z. B., dass die akkumulierte Zeit ab einem Schwellenwert die beste Dosis-Wirkung-Beziehung darstellt).

Aufgrund der gesicherten Wirkungsmechanismen gibt es keine Evidenz für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Auch aufgrund der vorgeschlagenen Hypothesen zu biophysikalischen Wirkungsmechanismen und der Resultate von In-vitro- und epidemiologischen Studien kann keine plausible Dosiswirkung abgeleitet werden.

6.8.4 Evidenz

In vitro

In In-vitro-Untersuchungen wurden eine Reihe von Endpunkten als Indikatoren für mögliche karzinogene Auswirkungen untersucht, z. B. Mutationsrate (Genotoxizität, Mutagenität), Wachstumskontrolle, Genexpression und Immunkompetenz.

Genotoxizität

In 10 Studien zu Genotoxizität, publiziert zwischen 2005 und 2008 (Hug et al. 2009), fanden 6 Studien einen signifikanten Effekt und 4 Studien keinen Effekt von magnetischen Feldern auf die Genotoxizität. Eine Exposition gegenüber intermittierenden, jedoch nicht gegenüber kontinuierlichen Magnetfeldern von 1 mT bei 50 Hz ergab eine geringe, jedoch signifikante Erhöhung der DNA-Fragmentierung, die auf die Beeinflussung in der Synthesephase des Zellzyklus und nicht auf direkte DNA-Schädigung zurückgeführt wird (Ivancsits et al. 2005, Focke et al. 2010). In den 4 Studien mit negativem Ergebnis lag die magnetische Flussdichte weit unterhalb von 1 mT, wogegen in allen Studien, die einen Effekt beobachteten, die magnetische Flussdichte bei oder über 1 mT lag. In der Mehrzahl der Studien, die einen Effekt fanden, wurde die Mitwirkung von bekannten karzinogenen Substanzen, wie chemischen Mutagenen, Gamma-Strahlung oder Antibiotika mit den statischen Magnetfeldern untersucht. In den meisten Studien wurde eine Erhöhung der DNA-Strangbrüche beobachtet, was für eine krebspromovierende Einwirkung spricht. Allerdings wurde in einer Studie (Villarini et al. 2006) bei Leukozyten bei einer Exposition von 3 mT Exposition bei gleichzeitiger Behandlung mit MNNG[13] eine Zunahme der DNA-Strangbrüche beobachtet, aber mit gleichzeitiger Behandlung mit 4-NQO[14] nahm die Anzahl der DNA-Strangbrüche wieder ab. Die Autoren postulieren, dass das Magnetfeld die metabolische Aktivierung der beiden Mutagene über die Glutathion-Synthese unterschiedlich beeinflusst.

Wachstumskontrolle: Zellproliferation und Apoptose

In 14 Studien zu Gentoxizität, publiziert zwischen 2005 und 2008 (Hug et al. 2009), wurden meistens menschliche Krebszellen als Untersuchungsmodelle verwendet. Exponiert wurde mit Magnetfeldern von 50 Hz und 1,2 µT bis 20 mT zwischen einer Stunde und mehreren Tagen. Praktisch alle Studien zeigten statistisch signifikante, jedoch widersprüchliche Effekte. Aufgrund der Hypothesen könnten NF-Magnetfelder auf Zellproliferation und Apoptose sowohl promovierend als auch hemmend wirken.

Genexpression

Bei 5 Studien zur Genexpression, publiziert zwischen 2005 und 2008 (Hug et al. 2009), zeigen die 3 Studien bei humanen Krebszellen signifikante Veränderungen bei der Genexpression. Wichtig zu bemerken ist, dass diese Effekte in diesen Studien schon bei

[13] MNNG (N-Methyl-N-Nitro-N-Nitroguanidin)
[14] 4-NQO (4-Nitrochinolin-N-Oxid)

1,2 µT beobachtet wurden. Beschrieben wurde eine Veränderung der Genexpression in humanen Gliom-Zellen (Kaniz et al. 2007), die Aktivierung der Hitzeschockproteine HSP72 in humanen Leukämiezellen, was die Autoren als Magnetfeld-induzierte Stressantwort der Zelle deuten (Gottwald et al. 2007), sowie Verminderung der Wirksamkeit von Tamoxifen und die daraus resultierende verstärkte Zellproliferation bei Brustkrebszellen (Girgert et al. 2008). Die beiden anderen Studien, die keine Effekte zeigten, wurden mit Tierzellen durchgeführt.

Obwohl die Veränderung der Genexpression nicht als alleinige Ursache für eine karzinogene Wirkung betrachtet werden kann, ist sie zur Hypothesenbildung für mögliche Wirkungsmechanismen geeignet.

Immunkompetenz

In einer Studie (Frahm et al. 2006) wurden immunologische Parameter von Makrophagen der Maus nach einer Magnetfeldexposition von 1 mT (50 Hz) untersucht. Die Autoren sind der Meinung, dass eine 50 Hz-Magnetfeldexposition die physiologischen Funktionen immunrelevanter Zellen aktivieren kann.

Insgesamt zeigen die Studien widersprüchliche Ergebnisse. Sie können als Hinweise gedeutet werden, dass NF-MF für die Krebsentstehung relevante Prozesse auf zellulärer Ebene beeinflussen könnten. Ob beobachtete Effekte reversibel sind oder nicht und das Krebsrisiko fördernd oder hemmend beeinflussen könnten, bleibt jedoch unklar.

In vivo

Um den Einfluss der NF-EMF auf die Tumorentstehung zu untersuchen, wurden in In-vivo-Studien häufig transgene Mäuse oder Ratten verwendet, bei denen die Krebsrate erhöht ist. Damit konnten keine krebsinitiierenden, sondern lediglich co-karzinogene oder krebspromovierende Wirkungen der NF-MF untersucht werden.

In einer Übersicht der publizierten Studien zwischen 2005 und 2008 (Hug et al. 2009) zeigt sich, dass die NF-MF keine Auswirkungen auf Lymphome bei Mäusen und Hirntumoren bei Ratten haben. Die Studie von Fedrowitz und Löscher (2008) zeigt bei einer Flussdichte von 100 µT eine tumorpromovierende Wirkung der NF-MF in Kombination mit dem chemischen Karzinogen DMBA auf Brustkrebs beim Rattenmodel Fischer 344. In einer weiteren Studie wird berichtet, dass eine erhöhte Zellproliferation nur bei Sprague-Dawley Ratten des Stammes SD1, nicht aber bei SD2-Ratten auftrat (Fedrowitz und Löscher 2005). Das würde auf die Bedeutung des genetischen Hintergrundes hindeuten und widersprüchliche Resultate in einigen Studien erklären.

Insgesamt zeigen die Studien widersprüchliche Ergebnisse bezüglich einer tumorpromovierenden Wirkung in Kombination mit anderen krebsinitiierenden Noxen, besonders für Brustkrebs (bei 100 µT, 50 Hz), aber nicht bei Alltagsexpositionen, die durchschnittlich deutlich unter 1 µT liegen. Wegen der unterschiedlichen Empfindlichkeit und der Bedeutung der Tierstamm-spezifischen Ergebnisse ist die Übertragbarkeit der Resultate auf den Menschen ungeklärt.

Epidemiologie

Leukämie im Kindesalter

Seit der ersten Studie im Jahr 1979 wurden in mehr als 20 epidemiologischen Studien, darunter auch 2 Metaanalysen, der Zusammenhang zwischen NF-EMF und Leukämie im Kindesalter untersucht. Die Resultate der Studien sind ziemlich konsistent und zusammengenommen ergibt sich daraus ein relatives Risiko (Odds Ratio) von 2,04 (95%-KI: 1,33-3,15) für Expositionen >0,4 µT gegenüber der Referenzgruppe <0,1 µT (Schüz und

Ahlbom 2008). Besonders in neueren Studien wurden historische Expositionen individuell bestimmt, mögliche Expositionsfehler, Fehlklassifikation oder Selektionsbias und Störgrößen sorgfältig überprüft. Keines dieser Artefakte kann die Resultate erklären. Allerdings ist die Schwäche all dieser Studien die sehr kleine Anzahl der Fälle (besonders in der Kategorie stark Exponierter) und die zu kleine Variabilität der Exposition. Obwohl in den Studien mit gemessenen Magnetfeldexpositionen eine Abhängigkeit von der Höhe der nächtlichen Exposition festgestellt werden konnte, schließen die Autoren nicht aus, dass eine Kombination von Selektionsbias, Störvariablen und Zufall die Resultate erklären könnte. Ein Zusammenhang der Leukämie im Kindesalter mit der Exposition der Eltern vor bzw. der Mutter während der Schwangerschaft konnte nicht gefunden werden (Hug et al. 2010). Insgesamt ergibt sich eine unvollständige Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Magnetfeldexposition und Leukämie, jedoch keine bzw. unzureichende Evidenz in Hinblick auf andere Krebserkrankungen im Kindesalter.

Krebserkrankungen bei Erwachsenen

Die Studien zu Krebsrisiken bei Erwachsenen betrafen überwiegend Personen mit beruflicher Magnetfeldbelastung. Untersucht wurden vor allem Leukämie, Hirntumoren und Brustkrebs. Die größte Schwäche fast aller dieser Studien ist die Expositionsbestimmung. Nur in sehr wenigen Studien wurden EMF am Arbeitsplatz gemessen. Die Einteilung in „exponierte“ und „nicht-exponierte“ Gruppen erfolgte entweder pauschal nur aufgrund der Job-Bezeichung (z. B. ElektrikerInnen, Nähmaschinenarbeiterinnen) oder aufgrund einer Job-Kategorisierung mit grober Abschätzung der EMF-Exposition. Analysen wurden auch für eine „akkumulierte Dosis“ in µT-Jahren vorgenommen. Da die Kategorien und die Trennpunkte sehr unterschiedlich festgelegt wurden, ist ein Vergleich der Studien schwierig. Expositionen waren generell sehr niedrig und wiesen nur eine kleine Variabilität auf mit nur sehr wenigen stark exponierten Personen. Damit ist die Belastbarkeit der Ergebnisse stark eingeschränkt.

Eine Ausnahme ist die Schweizerische Kohortenstudie der Bahnangestellten (Röösli 2007). In dieser methodisch besten Studie (mit gemessenen Magnetfeldern) wurde bei Lokomotivführern ein signifikant erhöhtes Sterblichkeitsrisiko (Hazard Ratio): 4,74 (95%-KI: 1,04-21,60) für die myeloische Leukämie (mediane Lebenszeitbelastung 120 µT-Jahre) gegenüber Stationspersonal (6 µT-Jahre) und auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung gefunden. Ein nicht-signifikantes Risiko zeigte sich für Hodgkin-Lymphome und lymphatische Leukämie. Im Gegensatz zu einer früheren Studie war die gesamte Leukämiesterblichkeit nicht mehr statistisch signifikant. Der Trend, dass in neueren Studien das Hazard Ratio niedriger ist, wurde auch in anderen Studien beobachtet z. B. (Kheifets et al. 2008).

In einer neuen Metaanalyse zu Brustkrebs und NF-MF wurden 15 Fall-Kontrollstudien analysiert, die zwischen 2000 und 2009 publiziert wurden (Chen et al. 2010). Es wurde kein Zusammenhang zwischen Brustkrebs und NF-MF gefunden (OR = 0,988, 95-KI: 0,898-1,088). Insgesamt ergibt sich keine bzw. unzureichende Evidenz für einen Zusammenhang mit Krebserkrankungen bei Erwachsenen.

6.8.5 Exposition

Die durchschnittliche Exposition gegenüber niederfrequenten Magnetfeldern ist im Alltag gering. Der Median liegt am Tag bei 30 nT und in der Nacht bei 22 nT (Schüz et al. 2000). Langzeitexpositionen werden vor allem durch externe und interne Anlagen zur Elektrizitätsversorgung verursacht. Kurzzeit-Expositionen sind mit der Anwendung von Elektrogeräten verbunden. Die Felder sind meist inhomogen und können den bestehenden Referenzwert deutlich überschreiten (Leitgeb et al. 2008a).

6.8.6 Gesamtbewertung der Evidenz

Aus den epidemiologischen Studien ergibt sich eine unvollständige Evidenz für den Zusammenhang der Exposition gegenüber ELF-Magnetfeldern und der Entstehung von Leukämie im Kindesalter, die jedoch weder durch Wirkmodelle noch durch andere Untersuchungsansätze gestützt wird. Insgesamt ergibt sich daher für niederfrequente magnetische Felder in Übereinstimmung mit der IARC-Klassifizierung (Tab. 6) nur eine schwache Evidenz für den Zusammenhang mit Leukämie im Kindesalter. Für einen Zusammenhang mit anderen Krebserkrankungen von Jugendlichen und Krebserkrankungen einschließlich Leukämie bei Erwachsenen gibt es keine bzw. unzureichende Evidenz.

Tab. 16: Evidenz für eine karzinogene Wirkung niederfrequenter magnetischer Felder (NF-MF)

NF-MF	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirkmodell	Dosis-Wirkung	In-vitro-Studien	In-vivo-Studien	Epidem. Studien	Gesamt-Evidenz
Leukämie im Kindesalter	**E0**	**D0**	**E0**	**D0**	**D0**	**E2**	**E1**
Sonstige Krebserkrankungen von Kindern und Erwachsenen	**E0**	**D1**	**E0**	**D2**	**D2**	**E0**	**E0**

E2: unvollständige Evidenz
E1: schwache Evidenz
E0: keine bzw. unzureichende Evidenz für Zusammenhang
D2: widersprüchliche Daten
D1: unzureichende Daten
D0: fehlende Daten

6.9 Niederfrequente elektrische Felder

Im Niederfrequenzbereich, der für Strahlenschutzbetrachtungen von 30 kHz bis 1 Hz reicht, sind elektrische und magnetische Felder entkoppelt und können getrennt betrachtet und bewertet werden. Die Felder lösen sich von der Quelle nicht ab und die Feldstärke nimmt mit zunehmender Entfernung rasch ab.

6.9.1 Physikalisches Wirkmodell

Befindet sich ein Körper in einem externen niederfrequenten elektrischen Feld (NF-EF), wird das äußere Feld stark verzerrt. Durch Ladungsumverteilung treten am Körper Oberflächenladungen auf. Durch Polarisierung können darüber hinaus im Körper elektrische Dipole gebildet bzw. vorhandene Dipole alternierend umorientiert werden, was zu dielektrischen Verschiebungsströmen führt.

Die Stromdichteverteilung im Körper ist von externen und internen Faktoren abhängig:

- Externe Faktoren: Frequenz und elektrische Feldstärke, Orientierung und Lage des Körpers im Feld sowie der Umstand, ob der Körper geerdet ist oder nicht. (Interne elektrische Felder sind ca. doppelt so groß, wenn der Körper geerdet ist, z. B. wenn die Person barfüßig mit beiden Füssen auf einer elektrisch leitfähigen Unterlage steht (WHO 2007).
- Interne Faktoren: elektrische Leitfähigkeit und Permittivität des Körpers. Diese beiden Faktoren sind bei höheren Frequenzen frequenzabhängig und können in Abhängigkeit der Art des Körpergewebes stark variieren.

Externe elektrische Felder werden im Körper stark abgeschwächt. Sie verursachen einen (Verschiebungs-)Strom. Berechnungen ergeben, dass ein externes elektrisches Feld von 100 kV/m bei einer Frequenz von 60 Hz im Körper ein durchschnittliches Feld von 4 mV/m erzeugen kann (Polk und Postow 1995). Dies entspricht einer Abschwächung um das ca. 10^7-fache. Wie bei niederfrequenten magnetischen Feldern sind die Auswirkungen der erzeugten Felder und Ströme auf der zellulären Ebene gering.

Im Gegensatz zu magnetischen Wechselfeldern bestehen nicht nur keine gesicherten, sondern auch keine hypothetischen physikalischen Wechselwirkmodelle, die einen Einfluss auf die Krebsentstehung erklären würden.

> Anmerkung: Elektrische Felder und Ströme, als Endpunkte physikalischer Interaktionen, entstehen sowohl bei Expositionen durch elektrische als auch magnetische Felder. So erzeugt ein 4,5 kV/m elektrisches Feld in der Retina die gleiche Stromdichte von 1 mA/m^2 wie ein Magnetfeld von 180 µT (Dimbylow 2000).

6.9.2 Biologisches Wirkmodell

Numerische Berechnungen (Dimbylow 2005) ergaben für ein geerdetes Humanmodell in einem vertikalen homogenen elektrischen Feld von 50 Hz und 1 kV/m hervorgerufene maximale elektrische Feldstärken von 4,9 mV/m im Rückenmark und 6,1 mV/m im Gehirn. Erst ab einigen V/m können intrakorporale elektrische Feldstärken myelinisierte Nervenfasern stimulieren. Bezüglich Krebserkrankungen stellt sich aber die Frage, ob elektrische Feldstärken und Ströme Prozesse oder Veränderungen auf zellulärer Ebene auslösen könnten, welche bei einer Langzeitexposition einen Einfluss auf Tumorbildung haben könnten. Die dazu vorgeschlagenen hypothetischen Modelle konzentrieren sich auf die möglichen Einwirkungen auf Zellmembranen. Weil jedoch Membranen eine um fünf bis sechs Größenordnungen kleinere elektrische Leitfähigkeit als umliegende extrazelluläre Flüssigkeiten haben, stellen sie eine elektrische Barriere dar.

Es gibt Berichte, dass die im extrazellulären Raum auftretenden elektrischen Felder und Ströme die elektrischen Eigenschaften der Zellmembran so verändern können, dass dadurch biochemische Prozesse in Gang gesetzt werden, welche ihrerseits einen Einfluss auf Zellwachstum haben könnten (ICNIRP 2002).

Hier stellt sich die Frage, wie stark diese Felder und Ströme sein müssen, um den endogenen Rauschpegel zu erreichen. Dieser Rauschpegel hat verschiedene Ursachen und wurde in verschiedenen Studien modelliert. Für thermisch verursachte Änderungen sollte das elektrische Feld für längliche Zellen wie Fibroblasten, Nerven- und Muskelzellen im Bereich von 100 mV/m liegen und für kleinere, runde Zellen wie Lymphozyten um 1 V/m (ICNIRP 2003). Zur Induktion der Felder dieser Größenordnung würden aber extrem hohe externe elektrische Felder benötigt, welche jedoch wegen der begrenzten Durchschlagsfestigkeit in Luft nicht erzeugt werden könnten. Es wird jedoch argumentiert, dass es möglich wäre, dass in einem Zellenagglomerat elektrisch verbundener Zellen, wegen der sogenannten „Signalverstärkung“, das Signal erheblich niedriger sein könnte als an einer isolierten Zelle, um das gleiche Signal-Rausch-Verhältnis von 1 zu erreichen (ICNIRP 2002, Veyret 2003). Das vorgeschlagene hypothetische Wirkmodell würde aber nur funktionieren, wenn sich auftretende NF-EF „semi-statisch“ verhalten. Das bedeutet, dass deren Frequenz niedriger sein müsste als biologische Relaxationsfrequenzen. Diese sind von der Zellgröße abhängig – je größer die Zelle, desto größer die Relaxationszeit bzw. desto kleiner ist die Relaxationsfrequenz (IARC 2002, ICNIRP 2003, WHO 2007). Die hypothetischen Modelle werden durch die wenigen und heterogenen In-vivo- und In-vitro-Studien nicht bestätigt.

6.9.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Aufgrund der gesicherten Wirkungsmechanismen gibt es keine Evidenz für eine bestehende Dosis-Wirkungs-Beziehung. Auch aufgrund der vorgeschlagenen Hypothesen zu biophysikalischen Wirkungsmechanismen und der Resultate von In-vitro- und epidemiologischen Studien kann keine plausible Dosiswirkung abgeleitet werden.

6.9.4 Evidenz

In vitro

Es gibt sehr wenige In-vitro-Studien zum möglichen Einfluss von NF-EF auf Krebserkrankungen. In den wenigen Studien zu elektrischen Feldern wurden neben genotoxischen auch mögliche nicht-genotoxische Effekte, welche einen Einfluss auf die Krebserkrankungen haben könnten, wie Veränderung der Signalübertragung, Einfluss auf das Immunsystem und Veränderungen endokriner Funktionen und hinsichtlich oxidativem Stress untersucht. Die Resultate der Studien ergeben keine Evidenz, dass NF-EF biologische Effekte verursachen, die einen Einfluss auf Tumorerkrankungen haben könnten (IARC 2002, ICNIRP 2003, WHO 2007, Turkozer et al. 2008).

In vivo

Es gibt nur wenige In-vivo-Studien zum möglichen Einfluss von NF-EF auf Krebserkrankungen. Darin wurden neben genotoxischen auch mögliche nicht-genotoxische Effekte untersucht, die einen Einfluss auf die Krebserkrankungen haben könnten, z. B. Veränderung der Signalübertragung, Einfluss auf das Immunsystem und Veränderungen endokriner Funktionen. Die Resultate der Studien ergeben keine Evidenz, dass NF-EF biologische Effekte verursachen, welche ihrerseits einen Einfluss auf Tumorerkrankungen haben könnten (IARC 2002, ICNIRP 2003, WHO 2007).

Epidemiologie

In einer Übersichtsarbeit von Kheifets et al. (2010) zur Evidenzlage von NF-EF und Krebserkrankungen schließen die Autoren ihre Analyse mit der Bemerkung ab: "...there seems little basis to suppose there might be a risk for electric fields, and with a possible exception of occupational studies, there seems little basis for continued research on electric fields".

In 8 Studien zu Leukämie im Kindesalter und niederfrequenten Magnetfeldern wurde auch eine mögliche Assoziation mit den elektrischen Feldern untersucht. Die Resultate sind divergierend, und die Risikoeinschätzung reicht von „kein Effekt" in drei Studien bis zu einer Studie mit einer signifikanten 4,7-fachen Risikoerhöhung für mittlere nächtliche Exposition von über 20 V/m. Expositionen wurden sehr unterschiedlich bestimmt. Durchschnittliche Feldstärken reichten von ca. 3 V/m bis über 20 V/m.

Von 4 Studien zu beruflicher NF-EF-Exposition und Krebserkrankung zeigt eine Studie bei Lokomotivführern keine Effekte und eine Studie basierend auf Dosisregisterdaten keine signifikanten Effekte. In der ersten Studie wurde die Exposition nur via Job-Matrix bestimmt, in der zweiten wurden auch punktuelle Messungen durchgeführt, wo die höchstexponierte Gruppe mit „über 20 V/m" definiert wurde. In zwei Studien bei Arbeitern in Elektrizitätswerken in Frankreich und Kanada wurde die Exposition neben der Job-Matrix auch mittels individueller Messungen bestimmt. Eine kanadische Studie von Miller et al. (1996) zeigt für Leukämie eine signifikante Risikoerhöhung um das 4,5-fache für eine kumulative Exposition von über 345 V/m-Jahr gegenüber Expositionen unter 172 V/m-Jahr. Die französische Studie dagegen (Guenel 1996) findet kein erhöhtes Leukämierisiko, dafür aber ein signifikant erhöhtes Risiko für Hirntumore: Faktor 3,1 für Expositionen von über

387 V/m-Jahr gegenüber kleiner als 277 V/m-Jahr. In der Publikation (Villeneuve 2000) zur kanadischen Studie wurde für das Leukämierisiko eine stärkere Assoziation nur beobachtet, wenn die Dosis als Dauer der Exposition über einem Schwellenwert definiert wurde.

6.9.5 Exposition

Aufgrund der abschirmenden Wirkung des Mauerwerks sind Expositionen gegenüber den Emissionen von NF-EF äußerer Feldquellen, wie z. B. Hochspannungsleitungen, gut abgeschirmt. In Räumen werden sie daher durch interne Feldquellen wie Elektroinstallation, Lampen und Elektrogeräte bestimmt. Da die ELF-EF durch den elektrisch leitfähigen Körper verzerrt werden, verändert sich die Exposition je nach Körperhaltung und Abstand zur Feldquelle. Die relativ höchsten Expositionen treten bei körpernaher Anwendung von Elektrogeräten auf (Leitgeb et al. 2008b). Die Feldstärke kann dabei den Referenzwert überschreiten.

6.9.6 Gesamtbewertung der Evidenz

Angesichts der fehlenden Wirkmodelle und der fehlenden Evidenz für eine Dosiswirkung sowie der starken Schirmwirkung des Körpers für externe elektrische Felder ergibt sich trotz der widersprüchlichen Datenlage bei epidemiologischen Studien insgesamt für niederfrequente elektrische Felder keine Evidenz für einen Zusammenhang mit Krebserkrankungen einschließlich Leukämie im Kindesalter.

Tab. 17: Evidenz für eine karzinogene Wirkung niederfrequenter elektrischer Felder (NF-EF)

	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirkmodell	Dosis-Wirkung	In-vitro-Studien	In-vivo-Studien	Epidem. Studien	Gesamt-Evidenz
NF-EF	**E0**	**E0**	**E0**	**E0**	**E0**	**D2**	**E0**

E0: keine bzw. unzureichende Evidenz für Zusammenhang
D2: widersprüchliche Daten

6.10 Magnetostatische Felder

Magnetostatische Felder werden durch elektrische Gleichströme oder Materialien mit inhärenten magnetischen Eigenschaften (z. B. Permanentmagnete) verursacht.

6.10.1 Physikalisches Wirkmodell

Die physikalischen Wirkmechanismen magnetostatischer Felder sind gut bekannt. Sie beruhen primär auf der Kraftwirkung auf bewegte elektrische Ladungen (Lorentz-Kraft). Die Kraftwirkung auf gleichsinnig bewegte Ladungen mit unterschiedlicher Polarität führt zur Ladungstrennung und zum Entstehen von elektrischen Spannungen bzw. Feldstärken. Ein weiterer Mechanismus beruht auf der Kraftwirkung des magnetostatischen Feldes auf magnetische Dipole (magneto-mechanischer Effekt) wie auf ferromagnetische Partikel (z. B. Magnetit) oder Atome mit einem inhärenten magnetischen Moment (z. B. Wasserstoff). Ein weiterer Mechanismus besteht auf atomarer Ebene in der Veränderung der Energieniveaus von Hüllenelektronen, die sich bei genügend starken Feldern in einer Verschiebung von chemischen Reaktionsgleichgewichten und der Verlängerung der Lebensdauer von (bereits vorhandenen) Radikalen äußern könnte.

6.10.2 Biologisches Wirkmodell

Bewegte Ladungen, die im magnetostatischen Feld getrennt werden könnten, ergeben sich (auch im ruhenden Körper) durch physiologische Bewegungen (z. B. Herzschlag und Blutstrom) oder durch Bewegungen des Körpers oder von Körperteilen. In starken Feldern könnten hypothetische biologische Wirkmechanismen vor allem auf der Veränderung der Enzymaktivität und der verlängerten Lebensdauer von Radikalen und deren Folgewirkungen einschließlich der Auswirkungen auf Krebserkrankungen sowohl in Form einer Begünstigung als auch einer Behinderung beruhen. Hinweise ergeben sich ab Induktionen von über 100 mT (Strelczyk et al. 2009).

6.10.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Im Gegensatz zu Kraftwirkungen, die akut an das Vorhandensein des Feldes gebunden sind, sind bei Veränderungen der Energieniveaus von Hüllenelektronen akkumulative Effekte nicht grundsätzlich auszuschließen. Aus der vorhandenen Datenlage lässt sich jedoch keine Dosis-Wirkungs-Beziehung ableiten.

6.10.4 Evidenz

In vitro

Es liegt eine Reihe von In-vitro-Studien mit verschiedenen Endpunkten (z. B. Zellorientierung, -metabolismus, -wachstum, Genexpression und -toxizität) und einem weiten Bereich von Feldstärken vor, die jedenfalls über der Stärke des erdmagnetischen Feldes lagen. Es gibt einige Hinweise darauf, dass einige Endpunkte durch Induktionen im mT-Bereich (ICNIRP 2009a) bzw. über 1 T beeinflusst werden könnten. Insgesamt ist jedoch die Evidenz bezüglich gesundheitlicher Schädigungen und karzinogener Effekte unzureichend.

In vivo

Die vorliegenden Tierstudien konzentrierten sich auf Induktionen über 1 T zur Untersuchung potenzieller Auswirkungen von medizinischen Magnetresonanztomographie-Verfahren. Übereinstimmend wurden neurophysiologische Effekte festgestellt, die auf eine empfundene Belästigung durch die Felder bei Induktionen über 4 T schließen lassen. Obwohl sich Verzerrungen des EKGs durch magnetohydrodynamische Effekte in der Aorta feststellen ließen, traten selbst bei stundenlanger Exposition bis 8 T keine kardiovaskulären Effekte auf. Widersprüchliche und nicht reproduzierte Ergebnisse liegen bezüglich endokrinologischer Auswirkungen vor. Untersuchungen an männlichen BALB/cByJ-Mäusen hat nach Exposition gegenüber 250 mT zu einer verringerten Mortalitätsrate bei intravascularer Koagulationserkrankung geführt (Lin et al. 2009). Bezüglich Genotoxizität und Krebserkrankungen lassen die vorliegenden Daten keine belastbaren Schlussfolgerungen zu.

Epidemiologie

Epidemiologische Studien liegen über exponierte Arbeiter (z. B. Schweißer, Arbeiter in Aluminiumschmelzen etc.) und schwangere Assistentinnen bei der MR-Bildgebung vor (ICNIRP 2003, 2009, WHO 2006). Es wurden zwar für einige Endpunkte erhöhte Krebsrisikoschätzer ermittelt, die jedoch insgesamt kein konsistentes Bild ergaben. Wegen der zusätzlichen gesundheitsbeeinträchtigenden Kofaktoren und methodischer Schwierigkeiten ist die Datenlage als ungenügend einzustufen.

6.10.5 Exposition

Die Exposition gegenüber magnetostatischen Feldern ist durch das Erdmagnetfeld von ca. 45 µT geprägt, das durch ferromagnetische Teile (z. B. Eisenbewehrungen in Bauten) zwar

um ein Mehrfaches variieren kann, jedoch erheblich unter 1 mT bleibt. Berufliche Expositionen in Betrieben, in denen hohe Gleichströme verwendet werden (z. B. Elektrolyse oder Schweißereien), liegen um bis zu zwei Größenordnungen höher. Die Magnetresonanztomographie (MRI) ist bereits zu einer medizinischen Standardmethode geworden, und ihre Verbreitung nimmt weiter zu. Damit sind auch Expositionen gegenüber magnetostatischen Feldern von einigen Tesla nicht mehr als unüblich anzusehen. Sie betreffen nicht nur Patienten, sondern auch medizinisches und technisches Personal.

6.10.6 Gesamtbewertung der Evidenz

Auch wenn bei starken magnetostatischen Feldern im Bereich über einigen 100 mT Hypothesen für physikalische und biologische Modelle für eine Karzinogenität existieren und die Beeinflussung von chemischen Reaktionen und der Enzymaktivität gezeigt werden konnten, ergibt sich insgesamt für die um Größenordnungen niedrigeren Expositionen im Alltag für magnetostatische Felder keine Evidenz dafür, dass es einen Zusammenhang zwischen der Exposition und Krebserkrankungen gibt. Für eine Evidenzbewertung der Exposition gegenüber MRT-Feldern ist die Datenlage derzeit jedoch nicht ausreichend.

Tab. 18: Evidenz für eine karzinogene Wirkung magnetostatischer Felder (MF statisch)

MFstatisch	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirkmodell	Dosis-Wirkung	In-vitro-Studien	In-vivo-Studien	Epidem. Studien	Gesamt-Evidenz
allgemein	**E0**	**E0**	**E0**	**E0**	**E0**	**D1**	**E0**
MRT	**E1**	**E1**	**D0**	**D1**	**D1**	**D0**	**D1**

E1: schwache Evidenz
E0: keine bzw. unzureichende Evidenz für Zusammenhang
D1: unzureichende Daten
D0: fehlende Daten

6.11 Elektrostatische Felder

Elektrostatische Felder bestehen zwischen getrennten elektrischen Ladungen. Elektrisch leitfähige Objekte einschließlich Lebewesen verzerren die Felder in Abhängigkeit von der Körperhaltung, -form und Entfernung zur Feldquelle.

6.11.1 Physikalisches Wirkmodell

Die physikalischen Wirkmechanismen elektrostatischer Felder sind gut bekannt. Elektrostatische Felder verursachen aufgrund der Coulombschen Anziehungskraft eine Ladungsumverteilung im Körper und eine Ansammlung elektrischer Ladungen an der dem Feld zugewandten Seite. Dies hat einerseits durch Abstoßungseffekte gleichnamiger Ladungen eine Kraftwirkung auf die Körperbehaarung zur Folge und kann andrerseits zu Mikroentladungen an der Körperoberfläche führen. Das Körperinnere wird gleichzeitig vor dem äußeren elektrischen Feld nahezu vollständig abgeschirmt.

6.11.2 Biologisches Wirkmodell

Bei ausreichender Feldstärke kann die Kraftwirkung auf die Körperbehaarung zum Aufrichten der Haare und dadurch zur Wahrnehmung führen. Mikroentladungen können belästigend oder bei ausreichender Feldstärke auch als Mikroschocks empfunden werden. Es gibt keine Hinweise auf Wirkmechanismen, die zu einer Krebserkrankung führen könnten.

6.11.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung

Weder physikalische noch biologische Wirkmechanismen deuten auf akkumulative Effekte und auf die Existenz einer dosisabhängigen Wirkung hin. Es gibt auch keine experimentellen oder epidemiologischen Befunde, die die Grundlage für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bilden könnten.

6.11.4 Evidenz

Wegen fehlender plausibler physikalischer und biologischer Wirkungsmechanismen und dem Umstand, dass das Körperinnere vor äußeren elektrostatischen Feldern nahezu völlig abgeschirmt ist, ist ein Zusammenhang mit Krebserkrankungen nicht plausibel und wurde daher auch nicht systematisch mit unterschiedlichen wissenschaftlichen Ansätzen oder verschiedenen biologischen Endpunkten untersucht.

6.11.5 Exposition

Die Exposition gegenüber statischen elektrischen Feldern ist im Freien durch das natürliche elektrische Feld zwischen Ionosphäre und Erdoberfläche und im Alltag vor allem als Folge von statischen Aufladungen z. B. durch Reibung und durch mit Gleichstrom betriebene Feldquellen charakterisiert, wie z. B. Straßenbahnen. Berufliche Expositionen gegenüber höheren elektrostatischen Feldern ergeben sich bei Anwendung hoher Gleichströme, wie z. B. zum Elektroschweißen, zur Galvanisierung und Elektrolyse.

6.11.6 Gesamtbewertung der Evidenz

Insgesamt ergibt sich für elektrostatische Felder Evidenz dafür, dass es keinen Zusammenhang der Exposition gegenüber den Feldern und Krebserkrankungen gibt.

Tab. 19: Evidenz für eine karzinogene Wirkung elektrostatischer Felder (EF statisch)

	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirkmodell	Dosis-Wirkung	In-vitro-Studien	In-vivo-Studien	Epidem. Studien	Gesamt-Evidenz
EF statisch	**EN**	**E0**	**EN**	**E0**	**E0**	**D1**	**EN**

E0: keine bzw. unzureichende Evidenz für Zusammenhang
EN: Evidenz für Nicht-Zusammenhang
D1: unzureichende Daten

7 Gesamtbewertung

Fasst man die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber elektrischen und magnetischen Feldern, elektromagnetischen Wellen und elektromagnetischer Strahlung in den verschiedenen Frequenzbereichen unter Berücksichtigung der verschiedenen wissenschaftlichen Ansätze zusammen, so zeigt sich zunächst, dass die Evidenz für einen Zusammenhang mit Krebserkrankungen für energiereiche Strahlung überzeugend ist und mit abnehmender Frequenz, also abnehmender Quantenenergie, immer schwächer wird (Tabelle 20). Ebenso verringert sich die Evidenz für eine Dosiswirkung mit abnehmender Frequenz. Während im Bereich energiereicher Strahlung das Dosismaß als zeitliche Summe der absorbierten Strahlenintensität gut gesichert ist, wird mit abnehmender Frequenz eine Dosiswirkung immer weniger wahrscheinlich. Dies zeigt sich nicht nur darin, dass bereits die Fragen ungeklärt sind, welche physikalische Grundgröße relevant ist (z. B. bei Magnetfeldern

räumlicher Mittelwert, Mittelwert der Anteile über einem Schwellenwert, nächtliche Expositionen, zeitliche Feldgradienten usw.), und ob eine zeitliche Summation zur Bewertung einer Langzeitexposition tatsächlich erforderlich ist und wenn, wie sie zu definieren wäre (z. B. als zeitliches Integral, mit den Expositionsjahren multiplizierte Mittelwerte der Überschreitungen eines Schwellenwertes, Tagesmittelwert, Nachtmittelwert usw.). Trotz vereinzelter Vorschläge lässt sich aus den vorliegenden Studien keine ausreichende Evidenz für eine „Dosis"-Wirkungs-Beziehung ableiten. Selbst die aus einigen epidemiologischen Studien über Leukämie im Kindesalter abzuleitende Erhöhung des Risikoschätzers mit zunehmendem Induktions-Mittelwert bezieht die *Dauer* der Exposition nicht ein.

Bei der Evidenzbewertung ergibt sich die Frage, mit welchem Gewicht unterschiedliche wissenschaftliche Untersuchungsansätze in die Gesamtbewertung eingehen sollen und ob auf Beiträge einzelner Untersuchungsansätze verzichtet werden kann. Dies betrifft auch den Stellenwert des Grundlagenwissens über physikalische und biologische Wirkungsmechanismen. Aus der Sicht der SSK ist die Einbeziehung des bestehenden gesicherten Grundlagenwissens in die Bewertung unverzichtbar. Andererseits wird die überproportionale Gewichtung epidemiologischer Befunde von der SSK nicht unterstützt. Aus diesem Grund führen die nach wie vor nicht durch andere Untersuchungsansätze unterstützten epidemiologischen Befunde über eine statistische Assoziation zwischen Magnetfeldexposition und Leukämie im Kindesalter, auch wenn sie für sich genommen als unvollständige Evidenz (E2) angesehen werden müssen, in der Zusammenschau der Ergebnisse nur zu schwacher Evidenz (E1) für einen kausalen Zusammenhang von Expositionen gegenüber magnetischen Wechselfeldern und Leukämie im Kindesalter.

Im Bereich des sichtbaren Lichtes ergibt sich hingegen eine schwache Evidenz dafür, dass nächtliche Lichtexpositionen mit Krebserkrankungen zusammenhängen könnten. Dies verdient insbesondere in Hinblick auf die Prävalenz derartiger Expositionen Beachtung. Die Gesamtbeurteilungen der Evidenzlage in den verschiedenen Frequenzbereichen sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tab. 20: Evidenz für den Endpunkt Krebserkrankung für verschiedene Frequenzbereiche elektromagnetischer Felder und Strahlungen für Alltagsexpositionen bezogen auf unterschiedliche wissenschaftliche Untersuchungsansätze

Frequenzbereich	Physikal. Wirkmodell	Biolog. Wirk-modell	Dosis-Wirkung	Evidenz In vitro	Evidenz In vivo	Evidenz Epidemiol
Ionisierende Strahlung	**E3**	**E3**	**E3**	**E3**	**E3**	**E3**
UV	**E3**	**E3**[1)]	**E2**	**E3**	**E3**[1)]	**E3**
sichtbares Licht [2)]	**E2**	**E1**	**D0**	**E1**	**E1**	**E1**
sichtbares Licht [3)]	**E2**	**D1**	**D0**	**D0**	**D0**	**D0**
IR	**E1**	**E1**	**D0**	**E1**	**D0**	**D0**
Terahertz	**E0**	**D1**	**D0**	**D1**	**D0**	**D0**
Mikrowelle	**E0**	**D1**	**E0**	**D2**	**E0**	**E0**
HF-EMF	**E0**	**E0**	**E0**	**D1**	**D1**	**E0**
NF-MF[4)]	**E0**	**D0**	**E0**	**D0**	**D0**	**E2**
NF-MF[5)]	**E0**	**D1**	**E0**	**D2**	**D2**	**E0**
NF-EF	**E0**	**E0**	**E0**	**E0**	**E0**	**D2**
MF statisch (allgemein)	**E0**	**E0**	**E0**	**E0**	**E0**	**D1**
MF statisch (MRT)	**E1**	**E1**	**D0**	**D1**	**D1**	**D0**
EF statisch	**EN**	**E0**	**EN**	**E0**	**E0**	**D1**

E3: überzeugende Evidenz
E2: unvollständige Evidenz
E1: schwache Evidenz
E0: keine bzw. unzureichende Evidenz für Zusammenhang
EN: Evidenz für Nicht-Zusammenhang
D2: widersprüchliche Daten
D1: unzureichende Daten
D0: fehlende Daten

[1)] für UVA ist die Evidenz unvollständig (E2)
[2)] bezieht sich auf Blaulicht und auf allgemeine Lichtexposition während der Nacht
[3)] bezieht sich auf sonstige Lichtexpositionen
[4)] bezieht sich auf Leukämie im Kindesalter
[5)] bezieht sich auf sonstige Krebserkrankungen von Kindern und Erwachsenen

Tab. 21: Evidenz für den Endpunkt Krebserkrankung für verschiedene Frequenzbereiche elektromagnetischer Felder und Strahlungen für Alltagsexpositionen

Frequenzbereich	Evidenz für fehlenden Zusammenhang	Nicht beurteilbare Evidenz			Evidenz für Zusammenhang			
		fehlende Daten	unzureichende Daten	widersprüchl. Daten	unzureichende Evidenz	schwache Evidenz	unvollständige Evidenz	überzeugende Evidenz
	EN	**D0**	**D1**	**D2**	**E0**	**E1**	**E2**	**E3**
ionisierende Strahlung								**X**
UV								**X**
sichtbares Licht						**X**[1)]		
		X[2)]						
IR			**X**					
Terahertz		**X**						
Mikrowelle					**X**			
HF-EMF					**X**			
NF-MF						**X**[3)]		
					X[4)]			
NF-EF					**X**			
MF statisch (allg.)					**X**			
MF stat. (MRT)			**X**					
EF statisch	**X**							

E3: überzeugende Evidenz
E2: unvollständige Evidenz
E1: schwache Evidenz
E0: keine bzw. unzureichende Evidenz für Zusammenhang
EN: Evidenz für Nicht-Zusammenhang
D2: widersprüchliche Daten
D1: unzureichende Daten
D0: fehlende Daten

[1)] *bezieht sich auf Blaulicht und auf allgemeine Lichtexposition während der Nacht*
[2)] *bezieht sich auf allgemeine Lichtexpositionen am Tag*
[3)] *bezieht sich auf Leukämie im Kindesalter*
[4)] *bezieht sich auf sonstige Krebserkrankungen von Kindern und Erwachsenen*

8 Literatur

Ahlbom et al. 2009 — Ahlbom, A.; Feychting, M.; Green, A.; Kheifets, L.; Savitz, D. A.; Swerdlow, A. J.: ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. Epidemiologic evidence on mobile phones and tumor risk: a review. Epidemiology 20(5):639-652, 2009

Applied Research and Photonics 2010 — Applied Research and Photonics. White Paper February 04, 2010 Application of ARP's terahertz spectrometer with exemplary data http://www.arphotonics.net/

Armstrong und Kricker 2001 — Armstrong, B. K.; Kricker, A.: The epidemiology of UV induced skin cancer. J. Photochem. Photobiol. B; 63(1-3):8-18, 2001

Aszterbaum et al. 1999a — Aszterbaum, M.; Epstein, J.; Oro, A.; Douglas, V.; LeBoit, P. E.; Scott, M. P. et al.: Ultraviolet and ionizing radiation enhance the growth of BCCs and trichoblastomas in patched heterozygous knockout mice. Nat. Med. 5(11):1285-1291, 1999

Aszterbaum et al. 1999b — Aszterbaum, M.; Beech, J.; Epstein, E. H. Jr.: Ultraviolet radiation mutagenesis of hedgehog pathway genes in basal cell carcinomas. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 4(1):41-45, 1999

BAFU 2009 — BAFU: Niederfrequente Magnetfelder und Krebs. Bewertung von wissenschaftlichen Studien im Niedrigdosisbereich. Stand: August 2008. Basel, 2009 http://www.bafu.admin.ch/publikationen/Publikation/01511/index.html?lang=de

Bain et al. 1943 — Bain J. A.; Rusch H. P.; Kline, B. E.. The effect of temperature upon ultraviolet carcinogenesis with wavelength of 2,800-3,400 A. Cancer Res.; 3:610-612, 1943

Bain und Rusch 1943 — Bain, J. A.; Rusch, H. P.: Carcinogenesis with ultraviolet radiation of wavelength 2,800-3,400 A. Cancer Res. 3:425-430, 1943

Berg et al. 1998 — Berg, R. J.; Ruven, H. J.; Sands, A. T.; de Gruijl, F. R.; Mullenders, L. H.: Defective global genome repair in XPC mice is associated with skin cancer susceptibility but not with sensitivity to UVB induced erythema and edema. J. Invest. Dermatol. 110(4):405-409, 1998

Bickenbach und Holbrook 1987 — Bickenbach, J. R.; Holbrook, K. A.: Label-retaining cells in human embryonic and fetal epidermis. J. Invest. Dermatol. 88(1):42-46, 1987

BMU 2008	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) Hrsg.: Umweltbewusstsein in Deutschland 2008 – Ergebnisse einer Repräsentativen Bevölkerungsumfrage. Forschungsprojekt Förderkennzeichen 370717101, 2008
Börner et al. 2009	Börner, F.; Schütz, H.; Greinert, R.; Wiedemann, P. M.: UV-Risikowahrnehmung in der Bevölkerung: Ergebnisse einer repräsentativen Umfrage in Deutschland. Gesundheitswesen 71:1-9, 2009
Boukamp et al. 1999	Boukamp, P.; Popp, S.; Bleuel, K.; Tomakidi, E.; Burkle, A.; Fusenig, N. E.: Tumorigenic conversion of immortal human skin keratinocytes (HaCaT) by elevated temperature. Oncogene 18(41):5638-5645, 1999
Brash 1997	Brash, D. E.: Sunlight and the onset of skin cancer. Trends Genet. 13(10):410-414, 1997
Braun und Watt 2004	Braun, K. M.; Watt, F. M.: Epidermal label-retaining cells: background and recent applications. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 9(3):196-201, 2004
Broerse et al. 1985	Broerse, J. J.; Hennen, L. A.; van Zwieten, M. J.: Radiation carcinogenesis in experimental animals and its implications for radiation protection. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 48:167-187, 1985
Broerse et al. 1989	Broerse, J. J.; van Bekkum, D. W.; Zurcher, C.: Radiation carcinogenesis in experimental animals. Experientia 45:60-69, 1989
Butow und Avadhani 2004	Butow, R. A.; Avadhani, N. G.: Mitochondrial signaling: the retrograde response. Mol Cell. 14(1):1-15, 2004
Cairns 1975	Cairns, J.: Mutation selection and the natural history of cancer. Nature 255(5505):197-200, 1975
Cairns 2002	Cairns, J.: Somatic stem cells and the kinetics of mutagenesis and carcinogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 99(16):10567-10570, 2002
CEC 2000	CEC (Kommission der Europäischen Gemeinschaften): Mitteilung der Kommission - die Anwendbarkeit des Vorsorgeprinzips. Brüssel, 2000 http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/com/2000/com2000_0001de01.pdf
Chen et al. 2010	Chen, C.; Ma, X.; Zhong, M.; Yu, Z.: Extremely low-frequency electromagnetic fields exposure and female breast cancer risk: a meta-analysis based on 24,338 cases and 60,628 controls. Breast Cancer Res. Treat. 123(2):569-576, 2010
Choi et al. 2004	Choi, M. K.; Bettermann, A.; van der Weide, D. W.: Potential for detection of explosive and biological hazards with electronic terahertz systems. Philos. Transact A Math. Phys. Eng. Sci. 362:337-347, 2004
Cleaver und Crowley 2002	Cleaver, J. E.; Crowley, E.: UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. Front Biosci 7:d1024-d1043, 2002

Coleman und Tsongalis 2006 — Coleman, W. B.; Tsongalis, G. J.: Molecular mechanisms of human carcinogenesis. EXS (96):321-349, 2006

Couve-Privat et al. 2002 — Couve-Privat, S.; Bouadjar, B.; Avril, M. F.; Sarasin, A.; Daya-Grosjean, L.: Significantly high levels of ultraviolet-specific mutations in the smoothened gene in basal cell carcinomas from DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum patients. Cancer Res. 62(24):7186-7189, 2002

Cox und Huber 2007 — Cox, L. A. Jr.; Huber, W. A.: Symmetry, identifiability, and prediction uncertainties in multistage clonal expansion (MSCE) models of carcinogenesis. Risk Anal. 27(6):1441-1453, 2007

Dasenbrock 2005 — Dasenbrock, C.: Animal carcinogenicity studies on radiofrequency fields related to mobile phones and base stations. Toxicol. Appl. Pharmacol. 207(2 Suppl):342-346, 2005

Daya-Grosjean und Sarasin 2000 — Daya-Grosjean, L.; Sarasin, A.: UV-specific mutations of the human patched gene in basal cell carcinomas from normal individuals and xeroderma pigmentosum patients. Mutat. Res. 450(1-2):193-199, 2000

De Fabo et al. 2004 — De Fabo, E. C.; Noonan, F. P.; Fears, T.; Merlino, G.: Ultraviolet B but not ultraviolet A radiation initiates melanoma. Cancer Res. 64(18) :6372-6376, 2004

de Gruijl 1995 — de Gruijl, F. R.: Action spectrum for photocarcinogenesis. Recent Results Cancer Res. 139:21-30, 1995

de Gruijl et al. 1993 — de Gruijl, F. R.; Sterenborg, H. J.; Forbes, P. D.; Davies, R. E.; Cole, C.; Kelfkens, G. et al.: Wavelength dependence of skin cancer induction by ultraviolet irradiation of albino hairless mice. Cancer Res. 53(1):53-60, 1993

Deltour et al. 2009 — Deltour, I.; Johansen, C.; Auvinen, A.; Feychting, M.; Klaeboe, L.; Schüz, J.: Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003. J. Natl. Cancer Inst. 101(24):1721-4, 2009 Dec 16

Dewhirst et al. 2003a — Dewhirst, M. W.; Lora-Michiels, M.; Viglianti, B. L.; Dewey, W. C.; Repacholi, M.: Carcinogenic effects of hyperthermia. Int. J. Hyperthermia 19(3):236-251, 2003

Dewhirst et al. 2003b — Dewhirst, M. W.; Viglianti, B. L.; Lora-Michiels, M.; Hanson, M.; Hoopes, P. J.: Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia. Int. J. Hyperthermia 19(3):267-294, 2003

Di Cesare et al. 2009 — Di Cesare, S.; Maloney, S.; Fernandes, B. F.; Martins, C.; Marshall, J. C.; Antecka, E.; Odashiro, A. N.; Dawson, W. W.; Burnier, M. N. Jr.: The effect of blue light exposure in an ocular melanoma animal model. J. Exp. Clin. Cancer Res. 28:48, 2009

Diem et al. 2005	Diem, E.; Schwarz, C.; Adlkofer, F.; Jahn, O.; Rüdiger, H.: Non-thermal DNA breakage by mobile-phone radiation (1800 MHz) in human fibroblasts and in transformed GFSH-R17 rat granulosa cells in vitro. Mutat. Res. 583 :178-83, 2005
Dimbylow 2000	Dimbylow, P. J.: Current densities in a 2mm resolution anatomically realistic model of the body induced by extra low frequency electric fields. Phys.Med.Biol. 45:1013-1022, 2000
Dimbylow 2005	Dimbylow, P. J.: Development of the female voxel phantom, NAOMI, and its application to calculations of induced current densities and electric fields from applied low frequency magnetic and electric fields. Phys.Med.Biol. 50(6):1047-1070, 2005
DIN VDE 31000 Teil 2	DIN VDE 31000, Teil 2 (1987): Allgemeine Leitsätze für das sicherheitsgerechte Gestalten technischer Erzeugnisse – Begriffe der Sicherheitstechnik Grundbegriffe
Dumaz et al. 1997	Dumaz, N.; van Kranen, H. J.; de Vries, A.; Berg, R. J.; Wester, P. W.; van Kreijl, C. F. et al.: The role of UV-B light in skin carcinogenesis through the analysis of p53 mutations in squamous cell carcinomas of hairless mice. Carcinogenesis 18(5):897-904, 1997
El Ghissassi et al. 2009	El Ghissassi, F.; Baan, R.; Straif, K.; Grosse, Y.; Secretan, B.; Bouvard, V. et al. : A review of human carcinogens-part D: radiation. Lancet Oncol. 10(8):751-752, 2009
Elliott et al. 2010	Elliott, P.; Toldeano, M. B.; Bennett, J.; Beale, L.; de Hoogh, K.; Best, N.; Briggs, D. J.: Mobile phone base stations and early childhood cancers: case-control study, BMJ 340:c3077, 2010
EN 14971	DIN EN ISO 14971: 2009-10, Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (ISO 14971:2007, korrigierte Fassung 1. Oktober 2007); Deutsche Fassung EN ISO 14971, 2009
EPA 2005	EPA: Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC, 2005
Esteve-Puig et al. 2009	Esteve-Puig, R.; Canals, F.; Colome, N.; Merlino, G.; Recio, J. A.: Uncoupling of the LKB1-AMPKalpha energy sensor pathway by growth factors and oncogenic BRAF. PLoS One 4(3):e4771, 2009
Eurobarometer 2007	Special Eurobarometer 272a Electromagnetic Fields, 2007 http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_272a_en.pdf
Evans et al. 2000	Evans, T.; Boonchai, W.; Shanley, S.; Smyth, I.; Gillies, S.; Georgas, K. et al.: The spectrum of patched mutations in a collection of Australian basal cell carcinomas. Hum. Mutat. 16(1):43-48, 2000
Fedrowitz und Löscher 2005	Fedrowitz, M.; Löscher, W.: Power frequency magnetic fields increase cell proliferation in the mammary gland of female Fischer 344 rats but not various other rat strains or substrains. Oncology 69 (6) :486-498, 2005

Fedrowitz und Löscher 2008	Fedrowitz, M.; Löscher, W.: Exposure of Fischer 344 rats to a weak power frequency magnetic field facilitates mammary tumorigenesis in the DMBA model of breast cancer. Carcinogenesis 29 (1):186-193, 2008
Filipski et al. 2004	Filipski, E.; Delaunay, F.; King, V. M.; Wu, M. W.; Claustrat, B.; Gréchez-Cassiau, A.; Guettier, C.; Hastings, M. H.; Francis, L.: Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice. Cancer Res. 64:7879-85, 2004
Flynn-Evans et al. 2009	Flynn-Evans, E. E.; Stevens, R. G.; Tabandeh, H.; Schernhammer, E. S.; Lockley, S. W.: Total visual blindness is protective against breast cancer. Cancer Causes Control. 20 :1753-6, 2009
Focke et al. 2010	Focke, F.; Schuermann, D.; Kuster, N.; Schär, P.: DNA fragmentation in human fibroblasts under extremely low frequency electromagnetic field exposure. Mutat. Res. 683(1-2): 74-83, 2010
Fox und Irwin 1998	Fox, C. R.; Irwin, J. I.: The role of context in the communication of uncertain beliefs. Basic and Applied Social Psychology 20(1):57-70, 1998
Frahm et al. 2006	Frahm, J.; Lantow, M.; Lupke, M.; Weiss, D. G.; Simko, M.: Alteration in cellular functions in mouse macrophages after exposure to 50 Hz magnetic fields. J. Cell Biochem. 99(1):168-177, 2006
Freeman und Knox 1964	Freeman, R. G.; Knox, J. M.: Influence of temperature on ultraviolet injury. Arch Dermatol. 89:858-864, 1964
Gallenaro et al. 2008	Tera-Hertz radiation in Biological Research. Investigations on Diagnostics and study on potential Genotoxic Effects. Final Report THz BRIDGE, http://www.frascati.enea.it/THz-BRIDGE/reports/
Gambardella und Barrandon 2003	Gambardella, L.; Barrandon, Y.: The multifaceted adult epidermal stem cell. Curr Opin Cell Biol. 15(6):771-777, 2003
Gandini et al. 2005a	Gandini, S.; Sera, F.; Cattaruzza, M. S.; Pasquini, P.; Picconi, O.; Boyle, P. et al.: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur. J. Cancer 41(1):45-60, 2005
Gandini et al. 2005b	Gandini, S.; Sera, F.; Cattaruzza, M. S.; Pasquini, P.; Zanetti, R.; Masini, C. et al.: Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur. J. Cancer 41(14): 2040-2059, 2005
Girgert et al. 2008	Girgert, R.; Gründker, C.; Emons, G.; Hanf, V.: Electromagnetic fields alter the expression of estrogen receptor cofactors in breast cancer. Bioelectromagnetics 29 (3):169-176, 2008
Goss und Parsons 1976	Goss, P.; Parsons, P. G.: Temperature-sensitive DNA repair of ultraviolet damage in human cell lines. Int. J. Cancer 17(3):296-303, 1976

Gottwald et al. 2007	Gottwald, E.; Sonntag, W.; Lahni, B.; Weibezahn, K.: Expression of HSP72 after ELF-EMF exposure in three cell lines. Bioelectromagnetics 28 (7):509-518, 2007
Greinert et al. 2000	Greinert, R.; Boguhn, O.; Harder, D.; Breitbart, E. W.; Mitchell, D. L.; Volkmer, B.: The dose dependence of cyclobutane dimer induction and repair in UVB-irradiated human keratinocytes. Photochem. Photobiol. 72(5):701-708, 2000
Greinert et al. 2004	Greinert, R.; Breitbart, E. W.; Volkmer, B.: UV-radiation biology as part of cancer research. In: Kiefer J, editor. Life sciences and radiation. Berlin. Springer. 139-155, 2004
Guenel et al. 1996	Guenel, P.; Nicolau, J.; Imbernon, E.; Chevalier, A.; Goldberg, M.: Exposure to 50-Hz electric field and incidence of leukemia, brain tumors, and other cancers among French electric utility workers. Am. J. Epidemiol. 144(12):1107-1121, 1996
Hagmar et al. 1998	Hagmar, L.; Bonassi, S.; Stromberg, U.; Brogger, A.; Knudsen, L. E.; Norppa, H.; Reuterwall, C.: Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). Cancer Res. 58:4117-4121, 1998
Hardell et al. 2009	Hardell, L.; Carlberg, M.; Hansson, Mild, K.: Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases. Pathophysiology 16:113-122, 2009
Hardell und Carlberg 2009	Hardell, L.; Carlberg, M.: Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. Int. J. Oncol. 35 :5-17, 2009
Heynick et al. 2003	Heynick, L. N.; Johnston, S. A.; Mason, P. A.: Radio frequency electromagnetic fields:cancer, mutagenesis, and genotoxicity. Bioelectromagnetics Suppl. 6: S74-100, 2003
Hirose et al. 2008	Hirose, H.; Suhara, T.; Kaji, N.; Sakuma, N.; Sekijima, M.; Nojima, T.; Miyakoshi, J.: Mobile phone base station radiation does not affect neoplastic transformation in BALB/3T3 cells. Bioelectromagnetics 29:55-64, 2008
Hoffmann-Dörr et al. 2005	Hoffmann-Dörr, S.; Greinert, R.; Volkmer, B.; Epe, B.: Visible light (>395 nm) causes micronuclei formation in mammalian cells without generation of cyclobutane pyrimidine dimers. Mutat. Res. 572(1-2):142-149, 2005
Hoglund et al. 2004	Hoglund, M.; Gisselsson, D.; Hansen, G. B.; White, V. A.; Sall, T.; Mitelman, F. et al.: Dissecting karyotypic patterns in malignant melanomas: temporal clustering of losses and gains in melanoma karyotypic evolution. Int. J. Cancer 108(1):57-65, 2004

Hruby et al. 2008 — Hruby, R.; Neubauer, G.; Küster, N.; Frauscher, M.: Study on potential effects of "902-MHz GSM-type Wireless Communication Signals" on DMBA-induced mammary tumours in Sprague- Dawley rats. Mutat. Res. 649:34-44, 2008

Hug et al. 2009 — Hug, K.; Schär, P.; Rapp, R.; Taschner, N.: Niederfrequente Magnetfelder und Krebs. Bewertung von wissenschaftlichen Studien im Niedrigdosisbereich. Stand: August 2008. Umwelt-Wissen Nr. 0934. Bundesamt für Umwelt, Bern. 118 S., 2009

Hug et al. 2010 — Hug, K.; Grize, L.; Seidler, A.; Kaatsch, P.; Schüz, J.: Parental occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and childhood cancer: a German case-control study. Am. J. Epidemiol. 171(1):27-35, 2010

IARC 1992 — IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, Volume 55: Solar and Ultraviolet Radiation, 1992

IARC 2002 — IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 80: Non-Ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields, 2002

IARC 2006 — IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Preamble, 2006 http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf

IARC 2007 — IARC: Press Release N. 180, IARC Monographs Programme finds cancer hazards associated with shiftwork, painting and firefighting, 5. Dezember 2007, http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2007/pr180.html

ICNIRP 2002 — International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: General Approach to Protection against Non Ionizing Radiation. Health Phys. 82 (4):540-548, 2002

ICNIRP 2003 — International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: Exposure to Static and Low Frequency Electromagnetic Fields, Biological Effects and Health Consequences (0-100 kHz). ICNIRP 13/2003

ICNIRP 2004 — International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: Guidelines on Limits of Exposure to Ultraviolet Radiation of Wavelengths Between 1800 nm and 400 nm (Incoherent Optical Radiation). Health Phys. 87(2):171-186, 2004

ICNIRP 2006 — International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: Statement on far infrared radiation exposure. Health Phys. 91(6):630-645, 2006

ICNIRP 2009a — International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: Guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. Health Phys. 96(4):504-514, 2009

ICNIRP 2009b International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (100 kHz - 300 GHz) - Review of the Scientific Evidence and Health Consequences. Munich: International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection; 2009

INFAS 2006 INFAS (Institut für angewandte Sozialwissenschaft): Ermittlung der Befürchtungen und Ängste der breiten Öffentlichkeit hinsichtlich möglicher Gefahren der hochfrequenten elektromagnetischen Felder des Mobilfunks – jährliche Umfragen. Abschlussbericht über die Befragung im Jahr 2006, 2006

INTERPHONE 2010 The INTERPHONE study group: Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. Int J Epidemiol. 39(3):675-94, 2010 (Epub 2010 May 17)

IPCS 2004 International Programme on Chemical Safety/IPCS: Risk assessment terminology - Part 1 and Part 2. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004

Ivancsits et al. 2005 Ivancsits, S.; Pilger, A.; Jahn, O.; Rudiger, H. W.: Cell type-specific genotoxic effects of intermittent extremely low-frequency electromagnetic fields. Mutat. Res. 583(2):184-188, 2005

Jacob et al. 2010 Jacob, P.; Meckbach, R.; Kaiser, J. C.; Sokolnikov, M.: Possible expressions of radiation-induced genomic instability, bystander effects or low-dose hypersensitivity in cancer epidemiology. Mutat. Res. 687:34-39, 2010

Johnson 2003 Johnson, B.: Further notes on public response to uncertainty in risks and science. Risk Analysis 23(4):781-790, 2003

Kanitz et al. 2007 Kanitz, M. H.; Witzmann, F. A.; Lotz, W. G.; Conover, R. E.; Savager Jr.: Investigation of protein expression in magnetic field-treated human glioma cells. Bioelectromagnetics 28(7):546-552, 2007

Karakosta et al. 2005 Karakosta, A.; Golias, Ch.; Charalabopoulos, A.; Peschos, D.; Batistatou, A.; Charalabopoulos, K.: Genetic models of human cancer as a multistep process. Paradigm models of coloractal cancer, breast cancer, and chronic myelogenous and acute lymphoblastic leukemia. J. Exp. Clin. Cancer 24:505-514, 2005

Karu 1999 Karu, T.: Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. J. Photochem. Photobiol. B 49(1):1-17, 1999

Kheifets et al. 2008 Kheifets, L.; Monroe, J.; Vergara, X.; Mezei, G.; Afifi, A. A.: Occupational electromagnetic fields and leukemia and brain cancer: an update to two meta-analyses. J. Occup. Environ. Med: 50(6):677-688, 2008

Kheifets et al. 2010 — Kheifets, L.; Renew, D.; Sias, G.; Swanson, J.: Extremely low frequency electric fields and cancer: assessing the evidence, Bioelectromagnetics 31(2):102-3, 2010

Khurana et al. 2009 — Khurana, V. G.; Teo, C.; Kundi, M.; Hardell, L.; Carlberg, M.: Cell phones and brain tumors: a review including the long-term epidemiologic data. Surg. Neurol. 72:205-214, 2009

Kiefer et al. 1999 — Kiefer, J.; Schreiber, A.; Gutermuth, F.; Koch, S.; Schmidt, P.: Mutation induction by different types of radiation at the Hprt locus. Mutat. Res. 431:429-448, 1999

Kielbassa et al. 1997 — Kielbassa, C.; Roza, L.; Epe, B.: Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. Carcinogenesis 18(4):811-816, 1997

Kim et al. 2002 — Kim, M. Y.; Park, H. J.; Baek, S. C.; Byun, D. G.; Houh, D.: Mutations of the p53 and PTCH gene in basal cell carcinomas: UV mutation signature and strand bias. J. Dermatol. Sci. 29(1):1-9, 2002

Korenstein et al. 2008 — Korenstein-Ilan, A.; Barbul, A.; Hasin, P.; Eliran, A.; Gover, A.; Korenstein, R.: Terahertz radiation increases genomic instability in human lymphocytes. Radiat. Res. 170:224-234, 2008

Koyama et al. 2007 — Koyama, S.; Takashima, Y.; Sakurai, T; Suzuki, Y.; Taki, M.; Miyakoshi, J.: Effects of 2.45 GHz electromagnetic fields with a wide range of SARs on bacterial and HPRT gene mutations. J. Radiat. Res. 48:69-75, 2007

Kraft und Krämer 1993 — Kraft, G.; Krämer, M.: Linear energy transfer and track structure. Adv Radiat. Biol. 17:1-52, 1993

Kripke 1974 — Kripke, M. L.: Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. J. Natl. Cancer Inst. 53(5):1333-1336, 1974

Kundi 2009a — Kundi, M.: The controversy about a possible relationship between mobile phone use and cancer. Environ. Health Perspect. 117:316-324, 2009

Kundi 2009b — Kundi, M.: Kindergesundheit und Mobilfunk. Pädiatrie Pädologie 4:22-27, 2009

Lehnert und Iyer 2002 — Lehnert, B. E.; Iyer, R.: Exposure to low-level chemicals and ionizing radiation: reactive oxygen species and cellular pathways. Hum. Exp. Toxicol. 21(2):65-69, 2002

Leitgeb 2008 — Leitgeb, N.: Procedures for Characterizing Evidence: German Commission on Radiation. In P. M. Wiedemann & H. Schütz (Eds.), The Role of Evidence in Risk Characterization. Making Sense of Conflicting Data. Weinheim: Wiley-VCH. 121-128, 2008

Leitgeb et al. 2008a	Leitgeb, N.; Cech, R.; Schröttner, J.; Lehofer, P.; Schmidpeter, U.; Rampetsreiter, M.: Magnetic emission ranking of electric appliances. A comprehensive market survey. Radiat. Prot. Dosim. 129:439-445, 2008
Leitgeb et al. 2008b	Leitgeb, N.; Cech, R.; Schröttner, J.: Electric emissions of electric appliances. Radiat. Prot. Dosim. 129:446-455, 2008
Lerchl und Wilhelm 2010	Lerchl, A.; Wilhelm, A. F.: Critical comments on DNA breakage by mobile-phone electromagnetic fields [Diem et al., Mutat. Res. 583 (2005) 178-183]. Mutat. Res. 697:60-65, 2010
Ley 1997	Ley, R. D.: Ultraviolet radiation A-induced precursors of cutaneous melanoma in Monodelphis domestica. Cancer Res. 57(17):3682-3684, 1997
Li et al. 1996	Li, G.; Mitchell, D. L.; Ho, V. C.; Reed, J. C.; Tron, V. A.: Decreased DNA repair but normal apoptosis in ultraviolet-irradiated skin of p53-transgenic mice. Am. J. Pathol. 148(4):1113-1123, 1996
Limoli et al. 2002	Limoli, C. L.; Giedzinski, E.; Bonner, W. M.; Cleaver, J. E.: UV-induced replication arrest in the xeroderma pigmentosum variant leads to DNA double-strand breaks, gamma -H2AX formation, and Mre11 relocalization. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 99(1):233-238, 2002
Lin et al. 2009	Lin, S. L.; Chang, W. J.; Lin, Y. S.; Ou, K. L.; Lin, C. T.; Lin, C. P.; Huang, H. M.: Static magnetic field attenuates mortality rate of mice by increasing the production of IL-1 receptor antagonist. Int. J. Radiat. Biol. 85(7):633-640, Jul 2009
Lipkus 2007	Lipkus, I.: Numeric, Verbal, and Visual Formats of Conveying Health Risks: Suggested Best Practices and Future Recommendations. Medical Decision Making 27(5):696-713, 2007
Lopez-Bergami 2009	Lopez-Bergami, P.: The long arm of BRAF V600E gets to mTORC1. Pigment Cell Melanoma Res. 22(3):244-245, 2009
Luo et al. 2001	Luo, J. L.; Tong, W. M.; Yoon, J. H.; Hergenhahn, M.; Koomagi, R.; Yang, Q. et al.: UV-induced DNA damage and mutations in Hupki (human p53 knock-in) mice recapitulate p53 hotspot alterations in sun-exposed human skin. Cancer Res. 61(22):8158-8163, 2001
Matsumura und Ananthaswamy 2002	Matsumura, Y.; Ananthaswamy, H. N.: Molecular mechanisms of photocarcinogenesis. Front Biosci. 7:d765-d783, 2002
Mediavilla et al. 2010	Mediavilla, M. D.; Sanchez-Barcelo, E. J.; Tan, D. X.; Manchester, L.; Reiter, R. J.: Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. Curr. Med. Chem. 17:4462-81, 2010

Meltz 2003 — Meltz, M. L.: Radiofrequency exposure and mammalian cell toxicity, genotoxicity, and transformation. Bioelectromagnetics; Suppl 6:196-213, 2003

Mena et al. 2009 — Mena, S.; Ortega, A.; Estrela, J. M.: Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. Mutat. Res. 674(1-2):36-44, 2009

Miller et al. 1996 — Miller, A. B.; To, T.; Agnew, D. A. et al.: Leukemia following occupational exposure to 60-Hz electric and magnetic fields among Ontario electric utility workers. Am. J. Epidemiol. 144:150-60, 1996

Mitchell et al. 1990 — Mitchell, D. L.; Brash, D. E.; Nairn, R. S.: Rapid repair kinetics of pyrimidine(6-4)pyrimidone photoproducts in human cells are due to excision rather than conformational change. Nucleic Acids Res 18(4):963-971, 1990

Mitchell et al. 2001a — Mitchell, D. L.; Byrom, M.; Chiarello, S.; Lowery, M. G.: Effects of chronic exposure to ultraviolet B radiation on DNA repair in the dermis and epidermis of the hairless mouse. J. Invest. Dermatol. 116(2):209-215, 2001

Mitchell et al. 2001b — Mitchell, D. L.; Volkmer, B.; Breitbart, E. W.; Byrom, M.; Lowery, M. G.; Greinert, R.: Identification of a non-dividing subpopulation of mouse and human epidermal cells exhibiting high levels of persistent ultraviolet photodamage. J. Invest. Dermatol. 117(3):590-595, 2001

Mouret et al. 2006 — Mouret, S.; Baudouin, C.; Charveron, M.; Favier, A.; Cadet, J.; Douki, T.: Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 103(37):13765-13770, 2006

Noonan et al. 2003 — Noonan, F. P.; Dudek, J.; Merlino, G.; De Fabo, E. C.: Animal models of melanoma: an HGF/SF transgenic mouse model may facilitate experimental access to UV initiating events. Pigment Cell Res. 16(1):16-25, 2003

NRPB 2002 — NRPB: Health Effects from Ultraviolet Radiation. National radiaological Protection Board, UK, 2002

Nüsslin und Kneschaurek 2009 — Nüsslin, F.; Kneschaurek, P.: Allgemeine Strahlungsphysik und Dosimetrie. In: Bamberg M, Molls M, Sack H, editors. Radioonkologie Grundlagen. München: W. Zuckschwerdt. p 9-21, 2009

Obe und Vijayalaxmi 2007 — Obe, G.; Vijayalaxmi (Hrsg.): Chromosomal Alterations. Berlin, Heidelberg: Springer. 515 p, 2007

Oberto et al. 2007 — Oberto, G.; Rolfo, K.; Yu, P.; Carbonatto, M.; Peano, S.; Kuster, N.; Ebert, S.; Tofani, S.: Carcinogenicity study of 217 Hz pulsed 900 MHz electromagnetic fields in Pim1 transgenic mice. Radiat. Res. 168:316-326, 2007

Ono et al. 2004 Ono, T.; Saito, Y.; Komura, J.; Ikehata, H.; Tarusawa, Y.; Nojima, T.; Goukon, K.; Ohba, Y.; Wang, J.; Fujiwara, O.; Sato, R.: Absence of mutagenic effects of 2.45 GHz radiofrequency exposure in spleen, liver, brain, and testis of lacZ-transgenic mouse exposed in utero. Tohoku J. Exp. Med. 202:93-103, 2004

Parsons 2008 Parsons, B. L.: Many different tumor types have polyclonal tumor origin: evidence and implications. Mutat. Res. 659:232-247, 2008

Pleasance et al. 2010 Pleasance, E. D.; Cheetham, R. K.; Stephens, P. J.; McBride, D. J.; Humphray, S. J.; Greenman, C. D. et al.: A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. Nature 463(7278):191-196, 2010

Polk und Postow 1995 Polk, Ch.; Postow, E.: Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields. CRC Press, 1995

Potten et al. 2002 Potten, C. S.; Owen, G.; Booth, D.: Intestinal stem cells protect their genome by selective segregation of template DNA strands. J. Cell Sci. 115(Pt 11):2381-2388, 2002

Preston et al. 1994 Preston, D. L.; Kusumi, S.; Tomonaga, M.; Izumi, S.; Ron, E.; Kuramoto, A.; Kamada, N.; Dohy, H.; Matsui, T.; Nonaka, H.; Thompson, D. E.; Soda, M.; Mabuchi, K.: Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1958-1987. Radiat. Res. 137:S68-S97, 1994

Preston et al. 2007 Preston, D. L.; Ron, E.; Tokuoka, S.; Funamoto, S.; Nishi, N.; Soda, M.; Mabuchi, K.; Kodama, K.: Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat. Res. 168:1-64, 2007

Ratner et al. 2001 Ratner, D.; Peacocke, M.; Zhang, H.; Ping, X. L.; Tsou, H. C.: UV-specific p53 and PTCH mutations in sporadic basal cell carcinoma of sun-exposed skin. J. Am. Acad. Dermatol. 44(2):293-297, 2001

Redpath 2004 Redpath, J. L.: Radiation-induced neoplastic transformation in vitro: evidence for a protective effect at low doses of low LET radiation. Cancer Metastasis Rev. 23:333-339, 2004

Repacholi et al. 1997 Repacholi, M. H.; Basten, A.; Gebski, V.; Noonan, D.; Finnie, J.; Harris, A. W.: Lymphomas in EA-Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. Radiat. Res. 147:631-640, 1997

RKI 2010 Robert-Koch-Institut: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends, RKI, Berlin, 2010

Robinson et al. 2000 Robinson, E. S.; Hill, R. H. Jr.; Kripke, M. L.; Setlow, R. B.: The Monodelphis melanoma model: initial report on large ultraviolet A exposures of suckling young. Photochem. Photobiol. 71(6):743-746, 2000

Röösli et al. 2007 — Röösli, M.; Lörtscher, M.; Egger, M.; Pfluger, D.; Schreier, N.; Lörtscher, E.; Locher, P.; Spoerri, A.; Minder, C.: Leukaemia, Brain Tumours and Exposure to Extremely Low Frequency Magnetic Fields: Cohort Study of Swiss Railway Employees. Occup. Environ. Med. 64(8):553-559, 2007

Röösli 2008 — Röösli, M.: The Swiss Health Risk Approach. In P. M. Wiedemann & H. Schütz (Eds.), The Role of Evidence in Risk Characterization. Making Sense of Conflicting Data. Weinheim: Wiley-VCH. 111-120, 2008

Rosenstein und Mitchell 1987 — Rosenstein, B. S.; Mitchell, D. L.: Action spectra for the induction of pyrimidine(6-4)pyrimidone photoproducts and cyclobutane pyrimidine dimers in normal human skin fibroblasts. Photochem. Photobiol. 45(6):775-780, 1987

Rüdiger 2009 — Rüdiger, H. W.: Genotoxic effects of radiofrequency electromagnetic fields. Pathophysiology 16:89-102, 2009

Schartl et al. 1997 — Schartl, A.; Pagany, M.; Engler, M.; Schartl, M.: Analysis of genetic factors and molecular mechanisms in the development of hereditary and carcinogen-induced tumors of Xiphophorus. Recent Results Cancer Res. 143:225-235, 1997

Schieke et al. 2002 — Schieke, S.; Stege, H.; Kurten, V.; Grether-Beck, S.; Sies, H.; Krutmann, J.: Infrared-A radiation-induced matrix metalloproteinase 1 expression is mediated through extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in human dermal fibroblasts. J. Invest. Dermatol. 119(6):1323-1329, 2002

Schieke et al. 2003 — Schieke, S. M.; Schroeder, P.; Krutmann, J.: Cutaneous effects of infrared radiation: from clinical observations to molecular response mechanisms. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 19(5):228-234, 2003

Schroeder et al. 2007 — Schroeder, P.; Pohl, C.; Calles, C.; Marks, C.; Wild, S.; Krutmann, J.: Cellular response to infrared radiation involves retrograde mitochondrial signaling. Free Radic. Biol. Med. 43(1):128-135, 2007

Schroeder et al. 2008 — Schroeder, P.; Lademann, J.; Darvin, M. E.; Stege, H.; Marks, C.; Bruhnke, S. et al.: Infrared radiation-induced matrix metalloproteinase in human skin: implications for protection. J. Invest. Dermatol. 128(10):2491-2497, 2008

Schroeder et al. 2009 — Schroeder, P.; Calles, C.; Krutmann, J.: Prevention of infrared-A radiation mediated detrimental effects in human skin. Skin Therapy Lett. 14(5):4-5, 2009

Schütz et al. 2008 — Schütz, H.; Wiedemann, P. M.; Spangenberg, A.: Evidence Maps - A Tool for Summarizing and Communicating Evidence in Risk Assessment. In P. M. Wiedemann & H. Schütz (Eds.), The Role of Evidence in Risk Characterization. Making Sense of Conflicting Data. Weinheim: Wiley-VCH. 151-160, 2008

Schüz et al. 2000 — Schüz, J.; Grigant, J.-P.; Störmer, B.; Rippin, G.; Brinkmann, K.; Michaelis, J.: Extremely low freqeuency magnetic fields in residences in Germany. Distzribution of measurements, comparison of two methods for assessing exposure, and predictors for the occurence of magnetic fields above background level. Rad. Environ. Biophys. 39:233-240, 2000

Schüz und Ahlbom 2008 — Schüz, J.; Ahlbom, A.: Exposure to electromagnetic fields and the risk of childhood leukaemia: a review. Radiation Protection Dosimetry 132(2):202-211, 2008

Serrano et al. 1996 — Serrano, M.; Lee, H.; Chin, L.; Cordon-Cardo, C.; Beach, D.; DePinho, R. A.: Role of the INK4a locus in tumor suppression and cell mortality. Cell 85(1):27-37, 1996

Setlow et al. 1993 — Setlow, R. B.; Grist, E.; Thompson, K.; Woodhead, A. D.: Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 90(14):6666-6670, 1993

SFK 2004 — Störfallkommission (SFK) beim Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit: Risikomanagement im Rahmen der Störfall-Verordnung, Bericht des Arbeitskreises Technische Systeme, Risiko und Verständigungsprozesse SFK-GS-41, 2004

Smith et al. 2007 — Smith, P.; Kuster, N.; Ebert, S.; Chevalier, H. J.: GSM and DCS wireless communication signals: combined chronic toxicity/carcinogenicity study in the Wistar rat. Radiat. Res. 168(4):480-492, 2007

Smye et al. 2001 — Smye, S. W.; Chamberlain, J. M.; Fitzgerald, A. J.; Berry, E.: The interaction between Terahertz radiation and biological tissue. Phys. Med. Biol. 46:R101-R112, 2001

Sommer et al. 2004 — Sommer, A. M.; Streckert, J.; Bitz, A. K.; Hansen, V. W.; Lerchl, A.: 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, 2004

Sommer et al. 2007 — Sommer, A. M.; Bitz, A. K.; Streckert, J.; Hansen, V. W.; Lerchl, A.: Lymphoma development in mice chronically exposed to UMTS-modulated radiofrequency electromagnetic fields. Radiat. Res. 168:72-80, 2007

Sondak und Smalley 2009 — Sondak, V. K.; Smalley, K.: Targeting mutant BRAF and KIT in metastatic melanoma: ASCO 2009 meeting report. Pigment Cell Melanoma Res. 22(4):386-387, 2009

Speit et al. 2007 — Speit, G.; Schütz, P.; Hoffmann, H.: Genotoxic effects of exposure to radiofrequency electromagnetic fields (RF-EMF) in cultured mammalian cells are not independently reproducible. Mutat. Res. 626:42-47, 2007

SSK 2001 Strahlenschutzkommission: Grenzwerte und Vorsorgemaßnahmen zum Schutz der Bevölkerung vor Elektromagnetischen Feldern. Empfehlung der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 173. Sitzung der SSK am 04.07.2001, veröffentlicht im BAnz Nr. 224 vom 30.10.2001

SSK 2006 Strahlenschutzkommission: Mobilfunk und Kinder. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission und wissenschaftliche Begründung, verabschiedet in der 213. Sitzung der SSK am 05./06.12.2006, http://www.ssk.de/de/werke/2006/volltext/ssk0619.pdf

SSK 2007 Strahlenschutzkommission: Wirkung hochfrequenter Felder auf das Genom: Genotoxizität und Genregulation. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 213. Sitzung der SSK am 05./06.12.2006, veröffentlicht im BAnz Nr. 135a vom 24.07.2007

SSK 2008a Strahlenschutzkommission: Deutsches Mobilfunk-Forschungsprogramm. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission, verabschiedet in der 223. Sitzung der SSK am 13.05.2008, veröffentlicht im BAnz Nr. 179 vom 19.11.2008

SSK 2008b Strahlenschutzkommission: Einfluss der natürlichen Strahlenexposition auf die Krebsentstehung in Deutschland. Stellungnahme der Strahlenschutzkommission und wissenschaftliche Begründung, verabschiedet in der 220. Sitzung der SSK am 05./06. Dezember 2007, Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission Band 62, S. 216-313, H. Hoffmann GmbH – Fachverlag, Berlin, 2008

Stevens 2009 Stevens, R. G.: Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. Int. J. Epidemiol. 38(4):963-970, 2009

Strelczyk et al. 2009 Strelczyk, D.; Eichhorn, M. E.; Luedemann, S.; Brix, G.; Dellian, M.; Berghaus, A.; Strieth, S.: Static magnetic fields impair angiogenesis and growth of solid tumors in vivo. Cancer Biol. Ther. 8(18):1756-1762, 2009

Stronati et al. 2006 Stronati, L.; Testa, A.; Moquet, J.; Edwards, A.; Cordelli, E.; Villani, P.; Marino, C.; Fresegna, A. M.; Appolloni, M.; Lloyd, D.: 935 MHz cellular phone radiation. An in vitro study of genotoxicity in human lymphocytes. Int. J. Radiat. Biol. 82:339-346, 2006

Tanooka 2004 Tanooka, H.: X chromosome inactivation-mediated cellular mosaicism for the study of the monoclonal origin and recurrence of mouse tumors: a review. Cytogenet Genome Res. 104:320-324, 2004

Thalmann 2005 Thalmann, A.: Risiko Elektrosmog - Wie ist das Wissen in der Grauzone zu kommunizieren? Weinheim: Beltz PVU, 2005

Thompson und Limoli 2003 Thompson, L. H.; Limoli, C. L.: Origin, Recognition, Signaling and Repair of DNA Double-Strand Breaks in Mammalian Cells. In: Caldecott KW, editor. Eukaryotic DNA Damage Surveillance and Repair. Eurekah.com and Kluwer Academic/Plenum Publishers. 107-145, 2003

Tillmann et al. 2007 — Tillmann, T.; Ernst, H.; Ebert, S.; Kuster, N.; Behnke, W.; Rittinghausen, S.; Dasenbrock, C.: Carcinogenicity study of GSM and DCS wireless communication signals in B6C3F1 mice. Bioelectromagnetics 28:173-187, 2007

Turkozer et al. 2008 — Turkozer, Z.; Güler, G.; Seyhan, N.: Effects of exposure to 50 Hz electric field at different strengths on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in the brain tissue of guinea pigs. Int. J. Radiat. Biol. 2008; 84(7):581-590, 2008

Ullrich 2005 — Ullrich, S. E.: Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. Mutat. Res. 571(1-2):185-205, 2005

Ullrich 2007 — Ullrich, S. E.: Sunlight and skin cancer: lessons from the immune system. Mol. Carcinog. 46(8):629-633, 2007

UNSCEAR 1993 — UNSCEAR: Annex E: Mechanisms of radiation oncogenesis. Sources and Effects of Ionizing Radiation. New York: United Nations Publication, Sales No. E.94.IX.2. p 551-618, 1993

UNSCEAR 2006 — UNSCEAR: Annex A: Epidemiological studies of radiation and cancer. Effects of ionizing radiation. New York: United Nations. p 13-322, 2006

Utteridge et al. 2002 — Utteridge, T. D.; Gebski, V.; Finnie, J. W.; Vernon-Roberts, B.; Kuchel, T. R.: Long-term exposure of E-mu-Pim1 transgenic mice to 898.4 MHz microwaves does not increase lymphoma incidence. Radiat. Res. 158:357-364, 2002

Utteridge et al. 2003 — Utteridge, T. D.; Gebski, V.; Finnie, J. W.; Vernon-Roberts, B.; Kuchel, T. R.: Response to the letters to the Editor sent by (1) Kundi, (2) Goldstein/Kheifets/van Deventer/Repacholi, and (3) Lerchl. Radiat. Res. 159:276-278, 2003

van der Horst et al. 1997 — van der Horst, G. T.; van Steeg, H.; Berg, R. J.; van Gool, A. J.; de Wit, J.; Weeda, G. et al.: Defective transcription-coupled repair in Cockayne syndrome B mice is associated with skin cancer predisposition. Cell 89(3):425-435, 1997

van der Leun und de Gruijl 2002 — van der Leun, J. C.; de Gruijl, F. R. : Climate change and skin cancer. Photochem. Photobiol. Sci. 1(5):324-326, 2002

van der Sluijs et al. 2004 — van der Sluijs, J. P.; Janssen, P. H. M.; Petersen, A. C.; Kloprogge, P.; Risbey, J. S.; Tuinstra, W.; van Asselt, M. B. A.; Ravetz, J. R.: RIVM/MNP Guidance for Uncertainty Assessment and Communication: Tool Catalogue for Uncertainty Assessment Department of Science, Technology and Society. Report NWS-E-2004-37 (Utrecht: Copernicus Institute, Utrecht, 2004

van Schanke et al. 2005 — van Schanke, A.; Jongsma, M. J.; Bisschop, R.; van Venrooij, G. M.; Rebel, H.; de Gruijl, F. R.: Single UVB overexposure stimulates melanocyte proliferation in murine skin, in contrast to fractionated or UVA-1 exposure. J. Invest. Dermatol. 124(1):241-247, 2005

Verschaeve 2009 — Verschaeve, L.: Genetic damage in subjects exposed to radiofrequency radiation. Mutat. Res. 681:259-270, 2009

Veyert 2003 — Veyert, B.: Rapporteur report: Interaction mechanisms. Radiat. Prot. Dosim. 106(4):317-319, 2003

Vijayalaxmi und Obe 2004 — Vijayalaxmi, Obe, G.: Controversial cytogenetic observations in mammalian somatic cells exposed to radiofrequency radiation. Radiat. Res. 162:481-496, 2004

Vijayalaxmi und Prihoda 2008 — Vijayalaxmi; Prihoda, T. J.: Genetic damage in mammalian somatic cells exposed to radiofrequency radiation: a meta-analysis of data from 63 publications (1990-2005). Radiat. Res. 169:561-574, 2008

Villarini et al. 2006 — Villarini, M.; Moretti, M.; Scassellati-Sforzolini, G.; Boccioli, B.; Pasquini, R.: Effects of co-exposure to extremely low frequency (50 Hz) magnetic fields and xenobiotics determined in vitro by the alkaline comet assay. Sci. Total Environ. 361 (1-3):208-219, 2006

Villeneuve 2000 — Villeneuve, Paul J.: Leukemia in electric utility workers: The evaluation of alternative indices of exposure to 60 Hz electric and magnetic fields, Am. J. Ind. Med. 37:607-617, 2000

von Deutsch et al. 2005 — von Deutsch, A. W.; Mitchell, C. D.; Williams, C. E.; Dutt, K.; Silvestrov, N. A.; Klement, B. J. et al.: Polyamines protect against radiation-induced oxidative stress. Gravit Space Biol. Bull 18(2):109-110, 2005

Wakeford und Little 2002 — Wakeford, R.; Little, M. P.: Childhood cancer after low-level intrauterine exposure to radiation. J. Radiol. Prot. 22: A123-A127, 2002

Wang 2008 — Wang, Y.: Bulky DNA lesions induced by reactive oxygen species. Chem. Res. Toxicol. 21(2):276-281, 2008

Weed 2005 — Weed, D. L.: Weight of Evidence: A Review of Concept and Methods. Risk Analysis 25(6):1545-1557, 2005

Whiteman et al. 1998 — Whiteman, D. C.; Parsons, P. G.; Green, A. C.: p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study. Int. J. Cancer 77(6):843-848, 1998

WHO 2006 — WHO: Environmental Health Criteria No 232: Static fields, 2006

WHO 2007 — WHO: Environmental Health Criteria No 238: Extremely Low Frequency Fields, 2007

Wiedemann et al. 2002	Wiedemann, P. M.; Schütz, H.; Thalmann, A. T.: Mobilfunk und Gesundheit. Risikobewertung im wissenschaftlichen Dialog. Programmgruppe Mensch, Umwelt, Technik. Forschungszentrum Jülich, 2002
Wiedemann et al. 2010	Wiedemann, P. M.; Löchtefeld, St.; Claus, F.; Markstahler, St.; Peters, I.: Laiengerechte Kommunikation wissenschaftlicher Unsicherheiten im Bereich EMF. Abschlussbericht zum BfS Forschungsprojekt StSch 3608S03016, 2010
Wiedemann und Schütz 2010	Wiedemann, P; Schütz, H.: Risikokommunikation als Aufklärung: Informieren über und Erklären von Risiken. In: V. Linneweber und E.-D. Lantermann, Enzyklopädie der Psychologie (Vol 2), Umweltpsychologie, Göttingen 2010
Wikonkal und Brash 1999	Wikonkal, N. M.; Brash, D. E.: Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 4(1):6-10, 1999
Williams und Paustenbach 2002	Williams, P. R.; Paustenbach D. J.: Risk characterization. Principles and practice. J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev. 5(4):337-406, 2002
Yu et al. 2006	Effects of 900 MHz GSM Wireless Communication Signals on DMBA-Induced Mammary Tumors in Rats. Radiat. Research 165(2):174-180, 2006
Zeni et al. 2007	Zeni, O.; Gallerano, G. P.; Perrotta, A.; Romanò, M.; Sannino, A.; Sarti, M.; D'Arienzo, M.; Doria, A.; Giovenale, E.; Lai, A.; Messina, G.; Scarfì, M. R.: Cytogenetic observations in human peripheral blood leukocytes following in vitro exposure to THz radiation: a pilot study. Health Phys. 92:349-357, 2007
Zerp et al. 1999	Zerp, S. F.; van Elsas, A.; Peltenburg, L. T.; Schrier, P. I.: p53 mutations in human cutaneous melanoma correlate with sun exposure but are not always involved in melanomagenesis. Br. J. Cancer 79(5-6):921-926, 1999
Zheng et al. 2009	Zheng, B.; Jeong, J. H.; Asara, J. M.; Yuan, Y. Y.; Granter, S. R.; Chin, L. et al.: Oncogenic B-RAF negatively regulates the tumor suppressor LKB1 to promote melanoma cell proliferation. Mol Cell 33(2):237-247, 2009
Ziegler et al. 1994	Ziegler, A.; Jonason, A. S.; Leffell, D. J.; Simon, J. A.; Sharma, H. W.; Kimmelman, J. et al.: Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. Nature 372(6508):773-776, 1994
Zur Nieden et al. 2009	Zur Nieden, A.; Dietz, C.; Eikmann, T.; Kiefer, J.; Herr, C. E.: Physicians appeals on the dangers of mobile communication-what is the evidence? Assessment of public health data. Int. J. Hyg. Environ. Health 212(6):576-587, 2009