

34
09

> Niederfrequente Magnetfelder und Krebs

*Bewertung von wissenschaftlichen Studien im Niedrigdosisbereich.
Stand: August 2008*



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Bundesamt für Umwelt BAFU

34
—
09

> Niedrige Frequente Magnetfelder und Krebs

*Bewertung von wissenschaftlichen Studien im Niedrigdosisbereich.
Stand: August 2008*

Avec résumé en français – Con riassunto in italiano – With summary in English

Impressum

Herausgeber

Bundesamt für Umwelt (BAFU)

Das BAFU ist ein Amt des Eidg. Departements für Umwelt, Verkehr, Energie und Kommunikation (UVEK).

Autoren

Humanstudien: Dr. med. Kerstin Hug, Dr. med. Regula Rapp, Institut für Sozial- und Präventivmedizin am Schweizerischen Tropeninstitut Basel
Tier- und Zelleexperimente: Dr. phil. nat. Nicole Taschner, Abteilung Luftreinhaltung und NIS, BAFU, Bern. Supervision: Prof. Dr. phil. nat. Primo Schär, Departement Biomedizin der Universität Basel

Begleitung BAFU

Dr. phil. nat. Jürg Baumann, Abteilung Luftreinhaltung und NIS

Zitierung

Hug Kerstin, Rapp Regula, Taschner Nicole 2009: Niederfrequente Magnetfelder und Krebs. Bewertung von wissenschaftlichen Studien im Niedrigdosisbereich. Stand: August 2008. Umwelt-Wissen Nr. 0934. Bundesamt für Umwelt, Bern. 118 S.

Gestaltung

Ursula Nöthiger-Koch, 4813 Uerkheim

Titelfoto

BAFU

Download PDF

www.umwelt-schweiz.ch/uw-0934-d

(eine gedruckte Fassung ist nicht erhältlich)

Code: UW-0934-D

© BAFU 2009

> Inhalt

Abstracts	5
Vorwort	7
Zusammenfassung	8
Résumé	13
Riassunto	18
Summary	23
Einleitung	28

1	Niederfrequente Felder	32
1.1	Entstehung von niederfrequenten Feldern	32
1.2	Ausmass der Magnetfeldbelastung in der Umwelt	32
1.3	Zulässige Exposition gegenüber niederfrequenten Magnetfeldern	33
1.4	Charakterisierung der Magnetfeldbelastung in epidemiologischen Studien	34

2	Methodik	36
2.1	Ausgangslage	36
2.2	Humanstudien	36
2.2.1	Kriterien für die Auswahl der Humanstudien	36
2.2.2	Kriterien für die Bewertung der Humanstudien	37
2.2.3	Spezifische Hinweise zur Beurteilung der Kausalität	38
2.2.4	Schema zur Beurteilung der Evidenz für kanzerogene Wirkungen in Humanstudien	39
2.3	Zell- und Tierstudien	40
2.3.1	Kriterien für die Auswahl der Zell- und Tierstudien	40
2.3.2	Qualitätsanforderungen an Zell- und Tierstudien	41
2.3.3	Schema zur Beurteilung der Evidenz für das Auftreten zellulärer Effekte	41
2.3.4	Schema zur Beurteilung der Evidenz für kanzerogene Wirkungen im Tierversuch	42
2.4	Methodik für die Gesamtbewertung der Kanzerogenität beim Menschen	43

3	Humanstudien	46
3.1	Krebserkrankungen bei Kindern	46
3.1.1	Leukämien und Lymphome	46

3.1.2	Hirntumoren und andere Krebserkrankungen bei Kindern	55
3.2	Krebserkrankungen bei Erwachsenen	58
3.2.1	Brustkrebs	59
3.2.2	Leukämien und Lymphome	63
3.2.3	Hirntumoren	70
3.2.4	Weitere Krebserkrankungen	76
3.2.5	Häufigkeit von Krebs allgemein und Krebsentstehung	79
3.3	Bewertung des Krebsrisikos aufgrund der Humanstudien	81

4	Zell- und Tierstudien	83
4.1	Aussagekraft von Zell- und Tierstudien bezüglich Krebs beim Menschen	83
4.2	Aussagen des WHO-Berichts zur Evidenz aus in vitro- und in vivo Studien zur Krebsentwicklung	85
4.3	Neue Publikationen: Übersicht	86
4.4	Gentoxizität/Mutagenität	86
4.5	Wachstumskontrolle	93
4.5.1	Zellproliferation	93
4.5.2	Apoptose	96
4.6	Genexpression	100
4.7	Immunkompetenz	102
4.8	Krebsentwicklung im Tiermodell	103
4.9	Bewertung der Zell- und Tierstudien	106

5	Gesamtbewertung	108
----------	------------------------	------------

Verzeichnisse	110
Tabellen	110
Glossar	110
Literatur	114

> Abstracts

This report updates the assessment of cancer risk associated with low-frequency magnetic fields, based on research findings published up to August 2008. It takes account of epidemiological studies, tests on animals and on isolated cells in cultures. The new findings do not alter the previous picture. Limited evidence exists for a higher risk of leukaemia among children residentially exposed to magnetic fields greater than 0.3 to 0.4 μT . The evidence is inconclusive for all other tumours in children and adults. Exposure of laboratory animals to magnetic fields has not revealed any signs of tumour-inducing effects, but cell experiments have yielded limited evidence that low-frequency magnetic fields can enhance the effects of known carcinogens. The assessment of the WHO dating from 2007 that low-frequency magnetic fields are possibly carcinogenic for human beings remains unchanged.

Im vorliegenden Synthesebericht wird die Bewertung des Krebsrisikos im Zusammenhang mit niederfrequenten Magnetfeldern aktualisiert, gestützt auf die bis August 2008 publizierten Forschungsergebnisse. Berücksichtigt sind epidemiologische Untersuchungen, Tierstudien und Experimente mit isolierten Zellen in Kultur. Das bisherige Gesamtbild ändert sich durch die neuen Ergebnisse nicht. Nach wie vor besteht eine begrenzte Evidenz für ein erhöhtes Leukämierisiko bei Kindern mit Magnetfeldbelastungen zu Hause über 0.3 bis 0.4 μT . Für alle anderen untersuchten Tumoren bei Kindern und alle Tumoren bei Erwachsenen lassen die Studienresultate keine Aussagen zu. Im Tierexperiment wurde bisher keine Tumor induzierende Wirkung einer Magnetfeldexposition beobachtet. Hingegen liegt aus den Zellexperimenten begrenzte Evidenz vor, dass niederfrequente Magnetfelder die Wirkung bekannter Kanzerogene verstärken können. Insgesamt bleibt es bei der Beurteilung der WHO aus dem Jahr 2007, dass niederfrequente Magnetfelder möglicherweise kanzerogen für Menschen sind.

Keywords:

non-ionising radiation,
low-frequency, magnetic field,
high-voltage transmission line,
electrical installation, cancer,
leukaemia, lymphoma,
brain tumour, genotoxicity,
mutagenicity, growth control,
gene expression,
immunocompetence,
risk assessment

Stichwörter:

nichtionisierende Strahlung,
niederfrequent, Magnetfeld,
Hochspannungsleitung,
elektrische Anlage, Krebs,
Leukämie, Lymphom, Hirntumor,
Gentoxizität, Mutagenität,
Wachstumskontrolle,
Genexpression,
Immunkompetenz,
Risikobewertung

La présente synthèse est une mise à jour de l'évaluation du risque de cancer lié aux champs magnétiques basse fréquence à la lumière des résultats de recherche publiés jusqu'à fin août 2008. Elle prend en compte les études épidémiologiques, les études sur l'animal et les expériences sur les cellules isolées en culture. Les nouveaux résultats n'affectent pas l'évaluation globale de la question. Il existe toujours des indications limitées de cancérogénicité en ce qui concerne un risque accru de leucémie chez l'enfant exposé à son domicile à des champs magnétiques supérieurs à 0,3 à 0,4 μT . Les résultats des études concernant les autres tumeurs étudiées chez l'enfant et les tumeurs chez l'adulte sont insuffisants pour pouvoir formuler des conclusions. Aucun effet induisant des tumeurs n'a été observé sur des animaux de laboratoire exposés à des champs magnétiques. En revanche, les expériences sur les cellules fournissent des indications limitées sur un renforcement de l'action de cancérogènes connus sous l'effet de champs magnétiques basse fréquence. En résumé, on en reste à l'évaluation de l'OMS datant de 2007 selon laquelle les champs magnétiques basse fréquence sont peut-être cancérogènes pour l'homme.

Il presente rapporto di sintesi aggiorna, sulla base dei risultati delle ricerche pubblicate fino all'agosto del 2008, le valutazioni sul rischio di cancro legato ai campi magnetici a bassa frequenza. Inoltre, tiene conto di analisi epidemiologiche, di studi condotti su animali da laboratorio e di esperimenti con celle isolate in cultura. I risultati confermano il quadro generale precedente. Rimane infatti limitata l'evidenza secondo cui i bambini esposti in ambito domestico a campi magnetici di intensità superiore a 0.3 fino a 0.4 μT corrono un maggior rischio di contrarre la leucemia. Per tutti gli altri tipi di tumore esaminati nei bambini e tutti i tipi di tumore che colpiscono gli adulti, i risultati non consentono conclusioni. Negli esperimenti su animali da laboratorio non è stato finora osservato alcuna induzione di tumori dei campi magnetici, mentre gli esperimenti sulle cellule hanno presentato un'evidenza limitata di un possibile rafforzamento, dovuto ai campi magnetici a bassa frequenza, dei cancerogeni già noti. In generale, è confermata la valutazione data dall'OMS nel 2007: i campi magnetici a bassa frequenza sono cancerogeni possibili per l'uomo.

Mots-clés:

rayonnement non ionisant,
basse fréquence,
champ magnétique,
ligne à haute tension,
installation électrique, cancer,
leucémie, lymphome,
tumeur cérébrale,
toxicité génétique, mutagénicité,
contrôle de la croissance,
expression génétique,
immunocompétence,
évaluation de risque

Parole chiave:

radiazioni non ionizzanti,
bassa frequenza,
campo magnetico,
linea dell'alta tensione,
impianto elettrico, cancro,
leucemia, linfoma,
tumore al cervello, genotossicità,
mutagenicità,
controllo della crescita,
espressione genica,
immunocompetenza,
valutazione dei rischi

> Vorwort

Im Jahr 2000 hat der Bundesrat die Verordnung über den Schutz vor nichtionisierender Strahlung (NISV) in Kraft gesetzt. Bereits damals hat das UVEK in einer Pressemitteilung festgehalten, dass der Bundesrat neuen Erkenntnissen Rechnung tragen und die Verordnung bei Bedarf anpassen wird. Der Bundesrat und das Bundesgericht haben dem BAFU als Umweltbehörde des Bundes die Aufgabe übertragen, die wissenschaftlichen Erkenntnisse über gesundheitliche Auswirkungen von nichtionisierender Strahlung zu verfolgen und dem Bundesrat bei Bedarf Antrag auf eine Anpassung der Immissionsgrenzwerte der NISV zu stellen.

Seit 30 Jahren stehen niederfrequente Magnetfelder, wie sie von Anlagen der Stromversorgung und von elektrischen Geräten erzeugt werden, im Verdacht, das Leukämierisiko für Kinder zu erhöhen. Die letzte umfassende wissenschaftliche Einschätzung zu dieser Frage stammt von der Weltgesundheitsorganisation WHO, welche die bis 2005 publizierten wissenschaftlichen Untersuchungen ausgewertet hat.

Seither sind zur Frage des Krebsrisikos viele neue Untersuchungen publiziert worden. Im vorliegenden Bericht werden diese zusammengefasst und bewertet. Im Zentrum steht die Frage, ob die Schlussfolgerungen der WHO im Lichte der neuen Ergebnisse noch gültig sind. Mit diesem Synthesebericht kommt das BAFU seiner Verpflichtung nach, den Fortgang der wissenschaftlichen Forschung über gesundheitliche Auswirkungen nichtionisierender Strahlung zu verfolgen und zu dokumentieren.

Gérard Poffet
Vizedirektor
Bundesamt für Umwelt (BAFU)

> Zusammenfassung

Niederfrequente Magnetfelder, wie sie bei der Erzeugung und Benutzung von elektrischem Strom entstehen, wurden im Jahr 2002 von der «Internationalen Agentur für Krebsforschung» (IARC) als «möglicherweise kanzerogen für Menschen» (Gruppe 2B) eingestuft. Es handelt sich im Evidenzschema der IARC um die schwächste Stufe für einen positiven Zusammenhang: schwächer als «wahrscheinlich kanzerogen für Menschen» (Gruppe 2A) und deutlich schwächer als «kanzerogen für Menschen» (Gruppe 1). Diese Einstufung basiert auf den Ergebnissen epidemiologischer Studien, die ein ungefähr verdoppeltes Leukämierisiko bei Kindern mit Magnetfeldbelastungen im zeitlichen Mittel von über 0,3 bis 0,4 μT ergaben. Dass niederfrequente Magnetfelder bezüglich ihrer Kanzerogenität nicht höher eingestuft wurden, liegt daran, dass die Evidenz für eine krebserregende oder -fördernde Wirkung aus Tierversuchen unzureichend und ein biologischer Mechanismus, der eine kanzerogene Wirkung von Magnetfeldern bei diesen schwachen Intensitäten erklären könnte, bisher nicht bekannt ist.

Die geltenden Immissionsgrenzwerte der Verordnung über den Schutz vor nichtionisierender Strahlung (NISV) schützen die Bevölkerung vor den wissenschaftlich anerkannten, akuten Auswirkungen starker elektrischer und magnetischer Felder. Sie betragen für Felder der öffentlichen Stromversorgung 5 kV/m für das elektrische Feld und 100 μT für die magnetische Flussdichte. Nicht abschliessend klar ist, ob es noch andersartige biologische Auswirkungen gibt, die bei niedrigeren Belastungen auftreten und für die Gesundheit oder das Wohlbefinden des Menschen relevant sein könnten. Dazu gehört insbesondere der genannte Zusammenhang mit dem Leukämierisiko. Deshalb wurden in der Schweiz im Sinne der Vorsorge in der NISV zusätzlich so genannte Anlagegrenzwerte festgelegt, die das Risiko von vermuteten, aber heute noch nicht ausreichend belegten Auswirkungen der langfristigen Exposition durch schwache Felder verringern sollen. Der Anlagegrenzwert für die magnetische Flussdichte beträgt für Felder der öffentlichen Stromversorgung 1 μT , bei voller Auslastung.

Es ist Aufgabe des Bundesamtes für Umwelt (BAFU), den Fortgang der wissenschaftlichen Forschung auf diesem Gebiet zu verfolgen und dem Bundesrat Antrag auf eine Anpassung der Immissionsgrenzwerte der NISV zu stellen, wenn neue, gefestigte Erkenntnisse dies erfordern. Im vorliegenden Bericht wird der heutige Stand der Forschung zum Zusammenhang zwischen schwachen niederfrequenten Magnetfeldern und dem Krebsrisiko dargestellt und bewertet. Für die Bewertung gesundheitlicher Risiken sind Humanstudien, Tierversuche und Untersuchungen an Zellkulturen heranzuziehen. Der Bericht gibt einerseits darüber Auskunft, ob neue, wissenschaftlich nachgewiesene und anerkannte Befunde vorliegen, die eine Anpassung der Immissionsgrenzwerte erfordern würden. Andererseits wird versucht, mit einem abgestuften Evidenzschema auch potenzielle Auswirkungen zu erfassen und qualitativ zu bewerten.

Als Ausgangspunkt dient die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebene Monographie «Extremely Low Frequency Fields» aus dem Jahr 2007, in der

die wissenschaftlichen Studien an Menschen, Tieren und Zellen bis 2005 berücksichtigt sind. Aufgrund dieser Ergebnisse bestätigte die WHO die Klassifizierung niederfrequenter Magnetfelder als «möglicherweise kanzerogen für Menschen». Seit der Fertigstellung der WHO-Monographie ist wieder eine Reihe von Studien an Menschen, Tieren und Zellen erschienen, die Gegenstand des vorliegenden Berichts sind. In der Gesamtbewertung wird überprüft, ob der wissenschaftliche Kenntnisstand, wie er sich im August 2008 präsentiert, mit den damaligen Schlussfolgerungen der WHO noch übereinstimmt.

Die Studien an Menschen wurden von der Dokumentationsstelle ELMAR des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin am Schweizerischen Tropeninstitut Basel zusammengefasst und bewertet. Details der Studien finden sich in der öffentlich zugänglichen Datenbank ELMAR (www.elmar.unibas.ch/index.html). Die Untersuchungen an Tieren und Zellen wurden vom Departement Biomedizin der Universität Basel erfasst und beurteilt.

Das Vorgehen bei der Bewertung entspricht im Wesentlichen demjenigen der IARC. Die IARC klassifiziert die Evidenz für die Kanzerogenität einer Substanz, eines Agens oder einer Exposition gemäss einem standardisierten, mehrschrittigen Bewertungsschema: Zunächst werden die Ergebnisse aus Human- und Tierstudien separat bewertet. Für jeden untersuchten Endpunkt wird die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang angegeben. Dabei kommt eine 4-stufige Skala zur Anwendung, wobei je nach Art der Untersuchung unterschiedliche Zuordnungskriterien gelten und auch die Anzahl der vorhandenen Studien berücksichtigt wird. Für human-epidemiologische Studien beispielsweise lauten die Kriterien der IARC wie folgt:

- > **Ausreichende Evidenz:** In Studien, in denen Zufall, Verzerrungen (Bias) und Störeinflüsse (Confounding) mit zufriedenstellender Sicherheit ausgeschlossen werden können, wurde ein positiver Zusammenhang beobachtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Exposition und Krebs beim Menschen wird als etabliert betrachtet.
- > **Begrenzte Evidenz:** Eine kausale Interpretation des beobachteten Zusammenhangs ist glaubhaft, aber Zufall, Bias oder Confounding können nicht mit zufriedenstellender Sicherheit ausgeschlossen werden.
- > **Unzureichende Evidenz:** Die verfügbaren Studien lassen wegen ungenügender Qualität, Konsistenz oder statistischer Aussagekraft keine Schlussfolgerung bezüglich des Vorhandenseins oder der Abwesenheit eines kausalen Zusammenhangs zu oder es sind keine Angaben über Krebs beim Menschen verfügbar.
- > **Evidenz für Abwesenheit:** Mehrere adäquate Studien, die das ganze für Menschen relevante Belastungsspektrum abdecken, zeigen übereinstimmend bei keinem Expositionsniveau einen positiven Zusammenhang zwischen der Exposition und Krebs. Die Klassierung «Evidenz für Abwesenheit» gilt zwangsläufig nur für diejenigen Tumorlokalisationen, Expositionsbedingungen und Beobachtungsdauern, die in den verfügbaren Untersuchungen abgedeckt wurden. Ausserdem kann ein sehr niedriges Risiko bei den untersuchten Belastungsintensitäten nie ganz ausgeschlossen werden.

Dieselben Evidenzstufen (ausreichend, begrenzt, unzureichend, Abwesenheit) kommen auch bei Tier- und Zellexperimenten zur Anwendung, dort mit angepassten Kriterien.

In der abschliessenden Gesamtbewertung kombiniert die IARC die Evidenz aus Human- und Tierstudien und zieht ergänzend auch die Resultate von Zelluntersuchungen bei. Als Ergebnis dieser Gesamtbewertung wird die betreffende Substanz oder physikalische Exposition in eine von fünf Kategorien der Kanzerogenität für den Menschen eingeteilt:

- > Kategorie 1: kanzerogen für Menschen
- > Kategorie 2A: wahrscheinlich kanzerogen für Menschen
- > Kategorie 2B: möglicherweise kanzerogen für Menschen
- > Kategorie 3: nicht klassifizierbar bezüglich der Kanzerogenität für Menschen
- > Kategorie 4: wahrscheinlich nicht kanzerogen für Menschen

Bewertung der Humanstudien per Ende August 2008

Für keine der untersuchten Krebserkrankungen wird ein kausaler Zusammenhang mit der Exposition gegenüber niederfrequenten Magnetfeldern als etabliert betrachtet.

Ausreichende Evidenz

In Übereinstimmung mit der Mehrheit der früheren Studien zur Leukämie bei Kindern wurden auch in den neuen epidemiologischen Studien bis August 2008 bei Kindern mit häuslichen Magnetfeldbelastungen über 0,3 bis 0,4 μT (Langzeitmittelwert) häufiger Leukämien beobachtet. Obwohl die Anzahl der stark exponierten Kinder in den Studien gering war und einige Unsicherheiten bezüglich der Klassifizierung der Exposition bestehen, kann ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden; gemäss IARC wird dies als begrenzte Evidenz klassifiziert.

Begrenzte Evidenz

Bezüglich Leukämie bei Kindern im Zusammenhang mit anderen Formen der Magnetfeldbelastung, wie sie durch vorgeburtliche Expositionen, Brutkastenbehandlung und elektrische Haushaltsgeräte entsteht, reicht die Datenlage nicht aus, um eine Aussage für oder gegen ein erhöhtes Risiko zu machen.

Unzureichende Evidenz

In Bezug auf das Hirntumorrisiko bei Kindern zeigte sich zwar eine ähnliche Risikoerhöhung im Zusammenhang mit häuslichen Magnetfeldbelastungen über 0,3 oder 0,4 μT wie bei der Leukämie. Wegen der kleineren Fallzahlen ist die statistische Unsicherheit allerdings erheblich grösser. Die Evidenz für einen Zusammenhang wird daher zum jetzigen Zeitpunkt als unzureichend beurteilt. Das Gleiche gilt für die übrigen Krebserkrankungen im Kindesalter.

Ob Erwachsene mit beruflicher Magnetfeldbelastung ein höheres Krebsrisiko haben, lässt sich anhand der vorliegenden Studien nicht beurteilen. Die WHO hat in ihrem Bericht (WHO 2007) einen Kausalzusammenhang zumindest für Brustkrebs als unwahrscheinlich bezeichnet. Angesichts der nur wenigen vorliegenden Studien, der Schwierigkeit der Erfassung der Exposition und der inkonsistenten Resultate der neueren Studien erscheint diese Bewertung verfrüht. Deshalb wird die Evidenz auch für

Brustkrebs, in Abweichung von der Einschätzung des WHO-Berichts, noch als unzureichend für eine Aussage betrachtet.

Bewertung der Tier- und Zellstudien per Ende August 2008

Die Befunde aus Tier- und Zellstudien liefern keine ausreichende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber niederfrequenten Magnetfeldern und der Entstehung oder Förderung von Krebs oder dem Auftreten krebsrelevanter zellulärer Veränderungen.

Ausreichende Evidenz

Hingegen existiert aus Zellstudien begrenzte Evidenz für eine Verstärkung der genotoxischen Wirkung bestimmter chemischer oder physikalischer Mutagene, sowie für eine Beeinflussung der Wachstumskontrolle in Tumorzellen durch niederfrequente Magnetfelder.

Begrenzte Evidenz

Einzelne Tierstudien zeigen eine wachstumsfördernde Wirkung eines niederfrequenten Magnetfeldes auf chemisch oder physikalisch induzierte Tumoren. Da es sich hierbei um Einzelbefunde handelt und in der überwiegenden Zahl früherer Studien keine solche Wirkung erkennbar war, wird die Evidenz als unzureichend beurteilt.

Unzureichende Evidenz

Aus Zellstudien mehren sich Hinweise auf eine schwache genotoxische/mutagene Wirkung der Magnetfeldexposition in gewissen Zelltypen. Nach wie vor ist allerdings die Reproduzierbarkeit dieser Effekte, insbesondere der DNS-Strangbrüche, unbefriedigend, so dass eine abschliessende Beurteilung nicht möglich ist und die Evidenz für eine genotoxische oder mutagene Wirkung als unzureichend eingestuft werden muss. Gleiches gilt für eine Beeinträchtigung der Wachstumskontrolle bei gesunden Zellen sowie für die Deregulation von Genen.

Tierstudien liefern bisher keinen Hinweis, dass ein Magnetfeld Tumore induzieren kann.

Evidenz für Abwesenheit

Gesamtbewertung per Ende August 2008

Seit dem Abschluss des WHO-Berichtes (WHO 2007) sind zwar viele neue Untersuchungen zum Thema publiziert worden, das Gesamtbild hat sich dadurch jedoch nicht verändert. Der stärkste Befund aus den humanepidemiologischen Untersuchungen ist eine begrenzte Evidenz für ein erhöhtes Leukämierisiko bei Kindern durch Magnetfelder von Einrichtungen der Stromversorgung.

Die Tierstudien liefern Evidenz, dass Magnetfelder keine Tumoren auslösen, und unzureichende Evidenz dafür, dass das Wachstum eines chemisch oder physikalisch induzierten Tumors verstärkt wird. Zelluntersuchungen ergeben begrenzte Evidenz für eine Verstärkung der genotoxischen Wirkung bestimmter chemischer oder physikalischer Mutagene sowie für eine Beeinflussung der Wachstumskontrolle bei Tumorzellen. Ob diese zellulären Veränderungen tatsächlich für die Entstehung und das Wachstum von Tumoren eine Rolle spielen, ist noch nicht geklärt. Für alle anderen in

Zellstudien untersuchten Endpunkte ist die Evidenz für eine Wirkung des Magnetfeldes unzureichend.

Die Einstufung niederfrequenter Magnetfelder als «möglicherweise kanzerogen für Menschen» (Gruppe 2B) der IARC (IARC 2002) und der WHO (WHO 2007) wird deshalb auch im Lichte der bis Ende August 2008 publizierten Untersuchungen bestätigt. Die Klasse «möglicherweise kanzerogen für Menschen» begründet einen Verdacht, aber keinen Nachweis einer kanzerogenen Wirkung. Nur ein sehr kleiner Prozentsatz der Bevölkerung ist auf Dauer den möglicherweise risikobehafteten Magnetfeldbelastungen über 0,3 bis 0,4 μT ausgesetzt (vgl. WHO 2007).

Weder einzeln noch in ihrer Gesamtheit stellen die in diesem Bericht beurteilten wissenschaftlichen Studien eine ausreichende Basis dar, um die Immissionsgrenzwerte der NISV anzupassen. Da jedoch nicht abschliessend beurteilt werden kann, ob diese Grenzwerte auch vor langfristigen Schäden genügend Schutz bieten, ist weiterhin ein vorsorgeorientierter Ansatz im Umgang mit niederfrequenten Magnetfeldern angezeigt.

> Résumé

En 2002, le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé les champs magnétiques basse fréquence générés lors de la production et de l'utilisation de courant électrique dans la catégorie «peut-être cancérogène pour l'homme» (groupe 2B). Dans le schéma d'indications du CIRC, il s'agit de l'échelon le plus faible concernant un lien positif: plus faible que «probablement cancérogène pour l'homme» (groupe 2A) et nettement plus faible que «cancérogène pour l'homme» (groupe 1). Ce classement est fondé sur les résultats d'études épidémiologiques indiquant un risque de leucémie pratiquement doublé chez l'enfant exposé à des champs magnétiques moyens dépassant 0,3 à 0,4 μT . Que les champs magnétiques basse fréquence n'aient pas été classés à un niveau de cancérogénicité plus élevé est dû au fait que les indications d'un effet cancérogène résultant des expériences sur l'animal sont insuffisantes et qu'un mécanisme biologique qui pourrait expliquer l'effet cancérogène des champs magnétiques à des intensités aussi basses fait actuellement défaut.

Les valeurs limites d'immissions de l'ordonnance sur la protection contre le rayonnement non ionisant (ORNI) protègent la population contre les effets aigus, scientifiquement reconnus, de forts champs électriques et magnétiques. Pour les champs générés par le réseau électrique public, elles sont de 5 kV/m pour le champ électrique et de 100 μT pour la densité de flux magnétique. Il n'est pas clairement établi qu'il existe d'autres effets biologiques dus aux expositions à des champs de plus faible intensité, qui pourraient avoir une incidence sur la santé ou le bien-être de l'homme. Citons notamment le lien, évoqué plus haut, avec le risque de leucémie. C'est la raison pour laquelle, en Suisse, des valeurs limites de l'installation ont été définies dans l'ORNI au nom du principe de précaution, pour réduire le risque d'effets soupçonnés, mais aujourd'hui encore insuffisamment prouvés, dû à une longue exposition à des champs faibles. La valeur limite de l'installation est de 1 μT pour la densité de flux magnétique des champs dus au réseau électrique public fonctionnant à plein rendement.

L'Office fédéral de l'environnement (OFEV) a la tâche de suivre l'évolution de la recherche scientifique en la matière et de soumettre au Conseil fédéral une demande d'adaptation des valeurs limites d'immissions de l'ORNI, lorsque de nouvelles connaissances consolidées l'exigent. Le rapport présente et évalue l'état actuel de la recherche sur le lien entre les champs magnétiques basse fréquence de faible intensité et le risque de cancer. Pour évaluer les risques sanitaires, il faut prendre en compte les études sur l'homme, les expériences sur l'animal et les cultures cellulaires. Le rapport présente les nouveaux résultats scientifiques établis et reconnus justifiant éventuellement une adaptation des valeurs limites d'immissions. Par ailleurs, le rapport fait également un relevé des effets potentiels et les qualifie à l'aide d'un schéma d'indications à plusieurs niveaux.

Le point de départ a été la monographie intitulée «Extremely Low Frequency Fields», publiée en 2007 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui prend en compte

les études scientifiques menées jusqu'en 2005 sur l'homme, l'animal et la cellule. Se fondant sur ces résultats, l'OMS a confirmé le classement des champs magnétiques basse fréquence dans la catégorie «peut-être cancérigène pour l'homme». Après la monographie de l'OMS, une série d'études sur l'homme, l'animal et la cellule faisant l'objet du présent rapport a été publiée. L'évaluation globale permet de vérifier si l'état des connaissances scientifiques jusqu'à fin août 2008 concorde encore avec les conclusions de l'OMS.

Les études menées sur l'homme ont été résumées et évaluées par le service de documentation ELMAR de l'Institut de médecine sociale et préventive de l'Institut tropical suisse de Bâle. De plus amples renseignements figurent dans la base de données ELMAR, accessible au public (www.elmar.unibas.ch/index.html). Les études menées sur l'animal et la cellule ont été collectées et évaluées par le Département de biomédecine de l'Université de Bâle.

Le processus d'évaluation correspond pour l'essentiel à celui du CIRC, qui classe les indications de cancérigénicité d'une substance, d'un agent ou d'une circonstance d'exposition selon un schéma d'évaluation standardisé en plusieurs étapes: tout d'abord les résultats des études sur l'homme et l'animal sont évalués séparément. L'indication d'un lien causal est précisée pour chacun des objectifs d'étude. A cet effet, on utilise une échelle à quatre niveaux, quoique les critères de classement puissent varier selon le type d'étude, tout en tenant compte du nombre d'études. Par exemple, pour les études épidémiologiques humaines, les critères du CIRC sont les suivants:

Indications de cancérigénicité suffisantes: une relation positive a été établie entre l'exposition et la survenue de cancers, dans le cadre d'études où les effets du hasard, de biais et de facteurs de confusion ont pu être exclus avec suffisamment de certitude. Une relation de cause à effet est considérée comme établie entre l'exposition et le cancer chez l'homme.

Indications de cancérigénicité limitées: une interprétation causale de l'association observée est crédible, mais il n'a pas été possible d'exclure avec suffisamment de certitude que le hasard, des biais ou des facteurs de confusion aient pu jouer un rôle.

Indications de cancérigénicité insuffisantes: les études réalisées ne sont pas d'une qualité, d'une concordance ou d'une puissance statistique suffisantes pour permettre de conclure à l'existence ou non d'une relation de cause à effet, ou bien aucune donnée sur le cancer chez l'homme n'est disponible.

Indications d'une absence de cancérigénicité: on dispose de plusieurs études suffisantes, couvrant la totalité des niveaux d'exposition connus pour être rencontrés chez l'homme et dont les résultats, concordants, ne font pas ressortir d'association positive entre l'exposition et le cancer étudié, quel que soit le niveau d'exposition. Lorsque les renseignements disponibles suggèrent «une absence de cancérigénicité» cette conclusion ne peut s'appliquer qu'aux localisations tumorales, aux conditions et niveaux d'exposition et à la durée d'observation pris en considération dans les études dont on

dispose. Au demeurant, l'éventualité de l'existence d'un risque très faible aux niveaux d'exposition étudiés ne peut jamais être exclue.

Les mêmes niveaux d'indications (suffisant, limité, insuffisant, absent) sont appliqués aux expériences sur l'animal et la cellule, avec toutefois des critères adaptés.

Dans son évaluation finale, le CIRC combine les indications issues d'études sur l'homme et l'animal et recourt en outre aux résultats d'études sur la cellule. Après cette évaluation, la substance concernée ou l'exposition physique est classée dans une des cinq catégories de cancérogénicité pour l'homme ci-après:

- > Catégorie 1: cancérogène pour l'homme
- > Catégorie 2A: probablement cancérogène pour l'homme
- > Catégorie 2B: peut-être cancérogène pour l'homme
- > Catégorie 3: inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme
- > Catégorie 4: probablement pas cancérogène pour l'homme

Evaluation des études sur l'homme jusqu'à fin août 2008

Un lien causal avec l'exposition à des champs magnétiques basse fréquence n'est considéré comme prouvé pour aucun des types de cancer examinés.

Indications suffisantes

Comme dans la majorité des études antérieures sur la leucémie chez l'enfant, on observe également dans les nouvelles études épidémiologiques, publiées jusqu'à fin août 2008, une occurrence accrue de leucémies chez les enfants soumis à leur domicile à des champs magnétiques dépassant 0,3 à 0,4 μ T (moyenne, à long terme). Bien que le nombre d'enfants fortement exposés considérés ait été faible et qu'il existe certaines incertitudes en ce qui concerne la classification des circonstances de l'exposition, un lien causal ne peut être exclu; selon le CIRC cela correspond à une indication limitée.

Indications limitées

En ce qui concerne la leucémie chez l'enfant liée à d'autres formes d'exposition à des champs magnétiques, comme celle due à des expositions prénatales, des séjours en couveuse et des appareils électroménagers, les données disponibles ne suffisent pas pour se prononcer pour ou contre un risque accru.

Indications insuffisantes

En ce qui concerne le risque de tumeur cérébrale chez l'enfant, il s'est avéré que l'augmentation du risque lié aux expositions aux champs magnétiques domestiques supérieurs à 0,3 ou 0,4 μ T est comparable à celle observée pour la leucémie. Le nombre de cas étant moindre, l'incertitude statistique est bien plus élevée. C'est pourquoi l'indication d'un lien est considérée à l'heure actuelle comme insuffisante. Il en va de même pour les autres types de cancer chez l'enfant.

Les études disponibles ne permettent pas de dire si les adultes exposés professionnellement à des champs magnétiques courent un risque accru de cancer. Dans son rapport (OMS 2007), l'OMS a considéré qu'un lien causal était improbable, du moins pour le cancer du sein. Vu le petit nombre d'études, la difficulté à saisir les circonstances de l'exposition et l'inconsistance des résultats des études récentes, cette évaluation semble

prématurée. C'est pourquoi les indications de cancer du sein sont également considérées comme insuffisantes pour pouvoir se prononcer, contrairement à l'estimation parue dans le rapport de l'OMS.

Evaluation des études sur l'animal et la cellule jusqu'à fin août 2008

Les résultats des études menées sur l'animal et la cellule ne livrent pas d'indications suffisantes attestant qu'une exposition aux champs magnétiques basse fréquence induise ou favorise le cancer, ou fasse apparaître des modifications cellulaires significatives en termes de cancer.

Indications suffisantes

En revanche, les études sur la cellule fournissent des indications **limitées** quant à un renforcement de la toxicité génétique de certains mutagènes chimiques ou physiques, et sur une influence du contrôle de la croissance dans les cellules tumorales exercée par des champs magnétiques basse fréquence.

Indications limitées

Certaines études sur l'animal montrent qu'un champ magnétique basse fréquence a un effet accélérateur sur les tumeurs induites de manière chimique ou physique. Comme il s'agit de résultats isolés et que de tels effets n'ont pas été observés dans la majorité des études antérieures, les indications sont considérées comme insuffisantes.

Indications insuffisantes

Les études sur la cellule fournissent de plus en plus souvent des indications sur un faible effet génotoxique/mutagène de l'exposition à des champs magnétiques sur certains types de cellules. Toutefois, la reproductibilité de ces effets, notamment la cassure des chaînes d'ADN, reste insuffisante, si bien qu'une évaluation définitive n'est pas possible et que les indications d'un effet génotoxique ou mutagène doivent être qualifiées d'insuffisantes. Il en va de même pour l'entrave du contrôle de la croissance de cellules saines ainsi que pour la dérégulation des gènes.

Jusqu'ici les études sur l'animal n'indiquent en rien qu'un champ magnétique puisse induire des tumeurs.

Indications d'absence

Evaluation globale jusqu'à fin août 2008

Après le rapport de l'OMS (OMS 2007), de nombreuses études ont certes été publiées sur le sujet, mais l'évaluation globale de la question n'en a pas été affectée. Le résultat le plus probant provenant des études épidémiologiques humaines est celui d'une indication limitée quant à un risque accru de leucémie chez l'enfant exposé aux champs magnétiques de l'alimentation électrique.

Les études sur l'animal indiquent que les champs magnétiques n'induisent pas de tumeurs et fournissent des indications insuffisantes sur un renforcement de la croissance de tumeurs induites de manière chimique ou physique. Des expériences portant sur des cellules fournissent des indications limitées sur un renforcement de l'effet génotoxique de certains mutagènes chimiques ou physiques et d'une influence exercée sur le contrôle de la croissance de cellules tumorales. Il n'est pas établi que ces modifications cellulaires jouent effectivement un rôle dans l'apparition et la croissance de

tumeurs. Pour tous les autres objectifs d'études sur la cellule, les indications d'un effet du champ magnétique sont insuffisantes.

A la lumière des études publiées jusqu'à fin août 2008, le classement par le CIRC (CIRC 2002) et l'OMS (OMS 2007) des champs magnétiques basse fréquence dans la catégorie «peut-être cancérigène pour l'homme» (groupe 2B) se trouve confirmé. Cette catégorie traduit une suspicion et non une preuve d'effet cancérigène. Seul un très faible pourcentage de la population est durablement exposé à des champs magnétiques supérieurs à 0,3 à 0,4 μT , qui sont peut-être générateurs de risques (cf. OMS 2007).

Les études scientifiques évaluées dans le présent rapport ne constituent, ni individuellement ni globalement, une base suffisante pour adapter les valeurs limites d'immissions de l'ORNI. Comme il ne peut finalement être établi si ces valeurs limites procurent une protection suffisante contre les atteintes à long terme, il est recommandé de faire montre de précaution vis-à-vis des champs magnétiques basse fréquence.

> Riassunto

Nel 2002 l'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) ha classificato i campi magnetici a bassa frequenza, che si formano durante la produzione e l'utilizzazione della corrente elettrica, come «possibili cancerogeni per l'uomo» (gruppo 2B). Si tratta, nel sistema di valutazione dell'IARC, del livello più basso di un nesso positivo: più basso del grado «probabile cancerogeno per l'uomo» (gruppo 2 A) e molto più basso del grado «cancerogeno per l'uomo» (gruppo 1). Tale classificazione si basa sui risultati di studi epidemiologici che hanno dimostrato un rischio quasi doppio di leucemia nei bambini esposti, nella media temporale, a campi magnetici di intensità superiore a 0,3 fino a 0,4 μT . Ai campi magnetici a bassa frequenza non è stato attribuito un grado di cancerogenicità superiore, poiché l'evidenza di un effetto in grado di provocare o favorire il cancro negli esperimenti sugli animali è inadeguata, inoltre non si conosce alcun meccanismo biologico in grado di spiegare un effetto cancerogeno dei campi magnetici a queste basse intensità.

I valori limite d'immissione vigenti, fissati nell'ordinanza sulla protezione dalle radiazioni non ionizzanti (ORNI), tutelano la popolazione dagli effetti acuti, scientificamente riconosciuti, dei campi magnetici ed elettrici forti. Per la rete pubblica di distribuzione dell'elettricità tali valori sono pari a 5 kV/m per i campi elettrici e a 100 μT per la densità del flusso magnetico. Non è stato chiarito in modo definitivo se esistono altri effetti biologici che possono essere verificati con carichi inferiori e che possono essere rilevanti per la salute e il benessere delle persone. Fra questi rientra, in particolare, la citata relazione con il rischio di leucemia. Pertanto in Svizzera, a fini precauzionali, sono stati fissati nell'ORNI degli ulteriori valori limite detti dell'impianto, con l'obiettivo di ridurre il rischio di effetti presunti ma tuttora non sufficientemente comprovati, dovuti all'esposizione di lungo periodo ai campi di bassa intensità. Il valore limite dell'impianto per la densità del flusso magnetico è pari a 1 μT per i campi della rete pubblica di distribuzione dell'elettricità, a pieno regime.

L'Ufficio federale dell'ambiente (UFAM) ha il compito di seguire lo sviluppo della ricerca scientifica e di presentare al Consiglio federale una proposta di adeguamento dei valori limite d'immissione dell'ORNI, qualora le nuove conoscenze scientifiche consolidate lo richiedessero. Il rapporto illustra e valuta le attuali conoscenze scientifiche relative alla relazione fra campi magnetici a bassa frequenza di ridotta intensità e il rischio di contrarre il cancro. Per la valutazione dei rischi per la salute entrano in linea di conto studi compiuti sull'uomo, esperimenti su animali e ricerche su culture cellulari. Il rapporto chiarisce se esistono nuove prove scientifiche, riconosciute e accertate, che richiedono un adeguamento dei valori limite d'immissione. Inoltre, mediante uno schema che prevede vari gradi di evidenza, registra e valuta qualitativamente anche le potenziali conseguenze per la salute.

La base del rapporto è rappresentata dalla monografia «Extremely Low Frequency Fields» pubblicata nel 2007 dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) che

tiene conto degli studi scientifici condotti fino al 2005 sull'uomo, sugli animali e sulle cellule. Sulla base di questi risultati l'OMS conferma la classificazione dei campi magnetici a bassa frequenza come «possibili cancerogeni per l'uomo». Dal completamento della monografia dell'OMS sono stati pubblicati numerosi studi sull'uomo, sugli animali e sulle cellule, oggetto del presente rapporto. Nella valutazione complessiva si cercherà di verificare se le conoscenze scientifiche disponibili nell'agosto 2008 concordano ancora con le conclusioni dell'OMS.

Gli studi sull'uomo sono stati raccolti e analizzati dal Centro di documentazione ELMAR presso l'Istituto di medicina sociale e preventiva dell'Istituto tropicale svizzero di Basilea. Maggiori dettagli possono essere consultati nella banca dati pubblica ELMAR (www.elmar.unibas.ch/index.html). Le ricerche su animali e cellule sono state raccolte e valutate dal Dipartimento di biomedicina dell'Università di Basilea.

La procedura adottata per la valutazione corrisponde sostanzialmente a quella dell'IARC. Quest'ultima classifica l'evidenza di cancerogenicità di una sostanza, di un agente o di un'esposizione secondo uno schema standard di valutazione a più livelli: vengono dapprima valutati separatamente i risultati degli studi condotti sull'uomo e sugli animali. Per ogni punto finale analizzato viene indicata l'evidenza di un nesso causale. A tal fine è stata impiegata una scala a quattro livelli, dove, a seconda del tipo di ricerche, si applicano diversi criteri, tenendo conto anche del numero di studi disponibili. Per gli studi epidemiologici sull'uomo l'IARC, ad esempio, ha adottato i seguenti criteri:

- > **Evidenza sufficiente:** studi nei quali è stato possibile osservare un nesso positivo, escludendo con una ragionevole certezza casualità, distorsioni (bias) e confondimenti (confounding). Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale fra l'esposizione e lo sviluppo di tumori.
- > **Evidenza limitata:** un'interpretazione causale della relazione osservata è attendibile, ma non è possibile escludere con sufficiente certezza casualità, distorsioni o confondimenti.
- > **Evidenza inadeguata:** a causa di mancanza di qualità, coerenza o potenza statistica, gli studi non consentono di trarre conclusioni sulla presenza o l'assenza di un nesso causale oppure non sono disponibili dati sul cancro nell'uomo.
- > **Evidenza che suggerisce assenza di cancerogenicità:** diversi studi adeguati, che coprono l'intero spettro di esposizioni rilevante per l'uomo, sono concordi nell'affermare che un nesso positivo fra esposizione e cancro non esiste a nessun livello. La classificazione «evidenza che suggerisce assenza di cancerogenicità» si applica obbligatoriamente soltanto alle localizzazioni tumorali, alle condizioni di esposizione e alle durate di osservazione contenute negli studi disponibili. Inoltre, non consente di escludere completamente un rischio molto basso alle intensità di carico analizzate.

Gli stessi gradi di evidenza (sufficiente, limitata, inadeguata, assenza) si applicano anche agli esperimenti su animali e cellule, applicando tuttavia criteri diversi.

Nella sua valutazione complessiva finale, l'IARC combina le evidenze degli studi sull'uomo e sugli animali, integrandole con i risultati degli esperimenti condotti sulle cellule. Il risultato di questa valutazione complessiva è la suddivisione delle sostanze o delle esposizioni fisiche in cinque categorie di cancerogenicità per l'uomo:

- > categoria 1: cancerogeno per l'uomo;
- > categoria 2A: cancerogeno probabile per l'uomo;
- > categoria 2B: cancerogeno possibile per l'uomo;
- > categoria 3: non classificabile per la cancerogenicità per l'uomo;
- > categoria 4: probabilmente non cancerogeno per l'uomo.

Valutazione degli studi sull'uomo alla fine di agosto 2008

Nessuna delle patologie tumorali analizzate ha permesso di stabilire un rapporto causale con l'esposizione ai campi magnetici a bassa frequenza.

Evidenza sufficiente

Conformemente alla maggioranza degli studi precedenti sui casi di leucemia infantile, anche nei nuovi studi epidemiologici condotti fino all'agosto 2008 è stata osservata una maggiore incidenza di leucemia nei bambini esposti in ambito domestico a campi magnetici di intensità superiore a 0,3 fino a 0,4 μT (media a lungo termine). Sebbene negli studi il numero dei bambini fortemente esposti fosse ridotto ed esistano alcune incertezze sulla classificazione dell'esposizione, un nesso causale non può essere escluso. Secondo l'IARC questa situazione viene classificata come evidenza limitata.

Evidenza limitata

Per quanto riguarda la leucemia infantile associata ad altre forme di esposizione ai campi magnetici, come per esempio i casi di esposizione prenatale, i trattamenti in incubatrice e gli apparecchi elettrici usati in ambito domestico, i dati non sono sufficienti per pronunciarsi per o contro la presenza di un maggior rischio.

Evidenza inadeguata

Relativamente al rischio di tumore al cervello nei bambini è stato dimostrato un incremento simile del rischio in associazione alle esposizioni domestiche a campi elettromagnetici di intensità superiore a 0,3 fino a 0,4 μT come per la leucemia. Tuttavia, a causa della casistica più limitata, l'incertezza statistica è notevolmente maggiore. L'evidenza viene pertanto classificata alla data odierna come inadeguata. Lo stesso dicasi per le altre patologie tumorali in età infantile.

Sulla base degli studi disponibili non è possibile valutare se gli adulti esposti ai campi magnetici in ambito professionale sono soggetti ad un maggiore rischio di tumore. Nel suo rapporto (OMS 2007) l'OMS ha definito improbabile un nesso causale in particolare per quanto riguarda il carcinoma mammario. A causa degli studi numericamente ancora insufficienti, della difficoltà a registrare l'esposizione e dei risultati incoerenti degli studi recenti, questa valutazione è prematura. Pertanto anche l'evidenza per il carcinoma mammario viene considerata inadeguata, a differenza della valutazione contenuta nel rapporto OMS.

Valutazione degli studi su animali e cellule alla fine di agosto 2008

I risultati degli studi condotti su animali e cellule non forniscono un'evidenza sufficiente di nesso causale fra l'esposizione ai campi magnetici a bassa frequenza e l'induzione o la promozione di tumori oppure la presenza di variazioni cellulari rilevanti per la formazione di neoplasie.

Evidenza sufficiente

Invece, gli studi condotti sulle cellule mostrano un'evidenza **limitata** indicante un maggior effetto genotossico di determinati mutageni chimici o fisici nonché una certa influenza sul controllo della crescita nelle cellule tumorali causata da campi magnetici a bassa frequenza.

Evidenza limitata

Alcuni studi sugli animali mostrano che i campi magnetici a bassa frequenza favoriscono la crescita di tumori indotti chimicamente o fisicamente. Poiché si tratta di studi isolati e nella maggior parte degli studi precedenti non era stato rilevato alcun effetto, l'evidenza viene ritenuta inadeguata.

Evidenza inadeguata

Gli studi sulle cellule indicano reiteratamente un debole effetto genotossico/mutageno in determinati tipi di cellule, dovuto all'esposizione ai campi magnetici. Tuttavia, la riproducibilità di questi effetti, in particolare della rottura di filamenti di DNA, rimane insoddisfacente. Pertanto non è possibile effettuare una valutazione definitiva e l'evidenza di effetti genotossici o mutageni è classificata inadeguata. Lo stesso dicasi per la riduzione del controllo della crescita nelle cellule sane e per la deregolazione dei geni.

Gli studi condotti finora sugli animali non hanno fornito alcuna prova che i campi magnetici sono in grado di indurre tumori.

Evidenza che suggerisce assenza

Valutazione complessiva alla fine di agosto 2008

Dalla conclusione del rapporto OMS (OMS 2007) sono state pubblicate molte nuove ricerche su questo tema, tuttavia il quadro generale non è cambiato. Il risultato più comprovato dagli studi epidemiologici condotti sugli esseri umani è un'evidenza limitata di un maggior rischio di leucemia nei bambini esposti ai campi magnetici di impianti di distribuzione dell'energia elettrica.

Le ricerche sugli animali forniscono l'evidenza che i campi magnetici non causano tumori e un'evidenza inadeguata per quanto riguarda una maggiore crescita dei tumori indotti chimicamente o fisicamente. Gli studi sulle cellule mostrano un'evidenza limitata di un maggior effetto genotossico di determinati mutageni chimici o fisici nonché di un'influenza sul controllo della crescita nelle cellule tumorali. Non è ancora stato chiarito se queste alterazioni cellulari hanno un ruolo definito nell'insorgenza e nella crescita dei tumori. Per tutti gli altri punti finali considerati negli studi sulle cellule, l'evidenza di un effetto del campo magnetico è inadeguata.

La classificazione dei campi magnetici a bassa frequenza come «possibili cancerogeni per l'uomo» (gruppo 2B) dell'IARC (IARC 2002) e dell'OMS (OMS 2007) viene pertanto confermata anche alla luce degli studi pubblicati fino alla fine di agosto 2008.

La classe «possibile cancerogeno per l'uomo» esprime un sospetto, ma non prova l'effetto cancerogeno. Solo una ridottissima percentuale della popolazione è esposta in modo duraturo a campi magnetici, possibilmente pericolosi, di intensità superiore a 0,3 fino a 0,4 μT (cfr. OMS 2007).

Gli studi scientifici valutati nel presente rapporto non rappresentano, né singolarmente né complessivamente, una base sufficiente per adeguare i valori limite d'immissione fissati dall'ORNI. Poiché tuttavia non è possibile affermare in modo definitivo se questi valori offrono una protezione sufficiente anche dai danni di lungo periodo, per quanto riguarda i campi magnetici a bassa frequenza si raccomanda di continuare ad attenersi al principio di precauzione.

> Summary

In 2002, the International Agency for Research on Cancer (IARC) assessed low-frequency magnetic fields such as those that result from the production and use of electricity as “possibly carcinogenic to humans” (group 2B). In the graded evidence classification model of the IARC, it is the lowest level of assessment of a positive relationship, i.e. lower than “probably carcinogenic to humans” (group 2A) and much lower than “carcinogenic to humans” (group 1). This assessment was based on the findings of epidemiological studies, which indicated an approximately doubled risk of leukaemia for children exposed to average magnetic fields greater than 0.3 to 0.4 μT . Low-frequency magnetic fields were not classified higher in terms of carcinogenic potential because insufficient evidence of cancer induction or promotion has been obtained from laboratory tests on animals, and a biological mechanism that could explain a carcinogenic effect of these low-intensity magnetic fields has not been identified to date.

The exposure limit values specified in the Ordinance on Protection against Non-Ionising Radiation (ONIR) protect the population against scientifically established acute effects of strong electric and magnetic fields. For the public electricity supply, these are 5 kV/m for the electric field and 100 μT for the magnetic flux density. It is not yet clear whether there are other biological effects that occur at lower exposure and could be of relevance to human health or well-being. This includes the cited association with the risk of leukaemia. In view of this, installation limit values were also specified in the ONIR as a precautionary measure. These are intended to reduce the risk of suspected, but as yet not adequately established, effects of long-term exposure at low levels. For the public electricity supply, the installation limit value for the magnetic flux density is 1 μT at full load.

It is the responsibility of the Federal Office for the Environment (FOEN) to monitor the progress of scientific research in this area, and to submit to the Federal Council modifications of the exposure limit values specified in the ONIR, if new established findings indicate that this is necessary. This report presents and assesses the current status of research on the association between weak low-frequency magnetic fields and cancer risk. In order to assess health risks, studies on humans, as well as laboratory tests on animals and cell cultures have to be taken into account. On the one hand, the report provides information as to whether new scientifically established and recognised findings exist that would result in the need to amend the exposure limit values, and on the other hand it uses a graded evidence classification model to identify and qualitatively evaluate potential effects.

The starting point of this report is the monograph published by the World Health Organisation (WHO) in 2007 entitled “Extremely Low Frequency Fields”, which includes scientific studies conducted on humans, animals and cells up to 2005. In view of those findings, the WHO confirmed the classification of low-frequency magnetic

fields as “possibly carcinogenic to humans”. Since the publication of the above WHO monograph, a variety of studies on humans, animals and cells have been completed, which form the main focus of this report. The overall assessment addresses the question whether the status of scientific knowledge as of August 2008 is still compatible with the conclusions drawn by the WHO.

The studies conducted on human beings were summarised and evaluated by the ELMAR documentation centre of the Institute of Social and Preventive Medicine at the Swiss Tropical Institute in Basel. Please refer to the ELMAR database (which is available for public access) for further details relating to these studies (www.elmar.unibas.ch/index.html). The results of the experiments on animals and cells were collected and evaluated by the Department of Biomedicine at the University of Basel.

The procedure used for evaluation essentially corresponds to that used by the International Agency for Research on Cancer (IARC). The evidence pointing to the carcinogenicity of a substance, an agent or exposure is classified in accordance with a standardised evaluation method comprising several steps. Initially the results of studies on humans and animals are evaluated separately. For each outcome, the evidence for a causal relationship is assessed. A 4-level scale is used for this purpose. Different allocation criteria apply depending on the type of study, and the number of existing studies is also taken into account. For epidemiological studies on humans, for example, the criteria of the IARC are as follows:

- > **Sufficient evidence:** A positive relationship has been observed in studies in which chance, bias and confounding could be ruled out with reasonable confidence. For humans, a causal relationship between exposure and cancer is regarded as established.
- > **Limited evidence:** A causal interpretation of the observed association is credible, but chance, bias or confounding could not be ruled out with reasonable confidence.
- > **Inadequate evidence:** The available studies are of insufficient quality, consistency or statistical power to permit a conclusion regarding the presence or absence of a causal association, or no data on cancer in humans are available.
- > **Evidence suggesting lack of carcinogenicity:** There are several adequate studies covering the full range of levels of exposure that human beings are known to encounter, which are mutually consistent in not showing a positive association between exposure and cancer at all exposure levels. A conclusion of “evidence suggesting lack of carcinogenicity” is inevitably limited to the cancer sites, exposure conditions and length of observation covered by the available studies. In addition, the possibility of a very small risk at the levels of exposure studied can never be excluded.

The same evidence classifications (sufficient, limited, insufficient, lack) are also used for experiments on animals and cells, with modified criteria.

In its concluding overall assessment, the IARC combines the evidence from studies on humans and animals, and also includes the results obtained from cell experiments. Its

overall assessment results in allocating the involved substance or physical exposure to one of five categories of carcinogenicity to humans:

- > Group 1: Carcinogenic to humans
- > Group 2A: Probably carcinogenic to humans
- > Group 2B: Possibly carcinogenic to humans
- > Group 3: Not classifiable as to its carcinogenicity to humans
- > Group 4: Probably not carcinogenic to humans

Evaluation of studies on humans as of the end of August 2008:

A causal relationship with exposure to low-frequency magnetic fields has not been established for any of the studied cancerous diseases. Sufficient evidence

In line with the majority of earlier studies on leukaemia in children, in the new epidemiological studies carried out up to August 2008 occurrences of leukaemia were also observed more frequently among children exposed to residential magnetic fields greater than 0.3 to 0.4 μT (long-term average). Although the number of highly exposed children in the studies was low and some uncertainties exist with respect to classification of exposure, a causal relationship cannot be ruled out, and according to the IARC criteria this is classified as limited evidence. Limited evidence

With respect to leukaemia in children in association with other forms of magnetic field exposure originating from prenatal exposure, incubators and use of electrical appliances, the existing data are insufficient for drawing any conclusions for or against an increased risk. Insufficient evidence

As far as the risk of brain tumours in children is concerned, signs of a similar increase in risk associated with exposure to residential magnetic fields greater than 0.3 to 0.4 μT to that for leukaemia were observed, but the statistical uncertainty is considerably greater here due to the smaller number of cases. The evidence for an association is therefore currently classified as insufficient. The same applies with respect to other cancerous diseases in childhood.

From the results of the existing studies it cannot be determined whether the cancer risk is higher for adults exposed to magnetic fields at work. In its report (WHO 2007) the World Health Organisation considered a causal relationship for breast cancer as improbable. In view of the only very low number of existing studies, the difficulty of determining exposure levels and the inconsistent findings of more recent studies, this assessment appears to be somewhat premature. Thus in deviation from the WHO report, the evidence for breast cancer, too, has to be regarded as insufficient.

Evaluation of studies on animals and cells as of the end of August 2008

The findings obtained from studies on animals and cells do not yield sufficient evidence pointing to a relationship between exposure to low-frequency magnetic fields Sufficient evidence

and the induction or promotion of cancer or the occurrence of cancer-relevant cellular modifications.

By contrast, limited evidence has been obtained from cell studies for an increase in the genotoxic effect of certain chemical or physical mutagens by low-frequency magnetic fields, as well as for an influence on growth control in tumour cells.

Limited evidence

Some studies on animals indicate a promoting effect of a low-frequency magnetic field on chemically or physically induced tumours. But since these findings are isolated and no such effects were observed in the majority of earlier studies, the evidence has to be classified as insufficient.

Insufficient evidence

In cell studies, indications of a weak genotoxic/mutagenic effect of magnetic field exposure are increasing in certain cell types. But as in the past, the degree of replicability of these effects – and in particular DNA strand breaks – is not sufficient to permit a conclusive assessment, and the evidence for a genotoxic or mutagenic effect has to be classified as insufficient. The same applies to the influencing of growth control in healthy cells and to the deregulation of genes.

To date, studies on animals have not yielded any indications that a magnetic field can induce tumours.

Evidence suggesting lack of carcinogenicity

Overall assessment as of the end of August 2008

Although a variety of new studies have been carried out since the publication of the report by the World Health Organisation (WHO 2007), the overall picture has not changed. The most prominent finding from epidemiological studies on humans concerns limited evidence for an increased leukaemia risk among children due to magnetic fields from the power supply.

Studies on animals have yielded evidence that magnetic fields do not induce tumours, and insufficient evidence for the promotion of chemically or physically induced tumours. Limited evidence has been obtained from cell studies for an increase in the genotoxic effect of certain chemical or physical mutagens, and for the influencing of growth control in tumour cells. It has not yet been ascertained whether these cellular end points actually play a part in the formation and growth of tumours. For all other outcomes examined in cell studies, the evidence for effects caused by magnetic fields is insufficient.

Thus in view of the published findings up to the end of August 2008, the classification of low-frequency magnetic fields as “possibly carcinogenic to humans” (group 2B) by the IARC (IARC 2000) and the WHO (WHO 2007) is confirmed. This classification indicates a suspicion, but it does not substantiate carcinogenicity. Only a very small percentage of the population is exposed over lengthy periods to potentially harmful magnetic fields greater than 0.3 to 0.4 μT (cf. WHO 2007).

The scientific studies assessed in this report do not (either individually or collectively) provide a sufficient basis for adjusting the exposure limit values specified in the ONIR. However, since it is not possible to definitely judge whether these limits also offer sufficient protection against long-term harm, it is advisable to maintain the precautionary approach with regard to low-frequency magnetic fields.

> Einleitung

Niederfrequente elektrische und magnetische Felder entstehen überall dort, wo eine elektrische Spannung vorhanden ist bzw. wo Strom fliesst, zum Beispiel bei der Benutzung von elektrischen Geräten im Haushalt oder am Arbeitsplatz, aber auch durch Hochspannungsleitungen, elektrische Hausinstallationen und Transformatorenstationen. Das öffentliche Versorgungsnetz der Schweiz und anderer europäischer Länder wird mit Wechselstrom mit einer Frequenz von 50 Schwingungen pro Sekunde betrieben, die Frequenz des Bahnstromnetzes beträgt 16,7 Hertz (Hz). Die Quantenenergie dieser niederfrequenten Wechselfelder reicht nicht aus, um Molekülbindungen in biologischen Zellen aufzubrechen. Daher werden sie, wie auch die höherfrequenten Felder des Mobilfunks, als nichtionisierende Strahlung bezeichnet.

Im Gegensatz zu elektrischen Feldern durchdringen magnetische Felder die üblichen Baumaterialien und den menschlichen Körper ungehindert. Punktuelle Abschirmungen sind zwar möglich, aber mit beträchtlichem Aufwand verbunden. Deshalb ist jeder von uns diesen Magnetfeldern im täglichen Leben mehr oder weniger stark ausgesetzt. Bei sehr hohen Intensitäten, wie sie in der Umwelt normalerweise nicht vorkommen, führen niederfrequente elektrische und magnetische Felder zu Fehlfunktionen von Nerven- und Muskelzellen. Diese Reizwirkungen sind wissenschaftlich erwiesen und bilden die Grundlage für die Immissionsgrenzwerte der «Internationalen Kommission für den Schutz vor nichtionisierender Strahlung» (ICNIRP), die in vielen Ländern, so auch in der Schweiz, zur Anwendung kommen (ICNIRP 1998).

Bei Einhaltung dieser Immissionsgrenzwerte ist die Bevölkerung vor den anerkannten, akuten Auswirkungen starker elektrischer und magnetischer Felder geschützt. Nicht abschliessend klar ist, ob es noch andersartige biologische Auswirkungen gibt, die bei niedrigeren Belastungen auftreten und relevant für die Gesundheit oder das Wohlbefinden des Menschen sein könnten. Solchen potenziellen schädlichen Auswirkungen tragen die genannten Immissionsgrenzwerte mangels gefestigter Kenntnisse nicht Rechnung. Im Sinne der Vorsorge wurden deshalb in der Schweiz zusätzlich zu den Immissionsgrenzwerten in der «Verordnung über den Schutz vor nichtionisierender Strahlung» (NISV) so genannte Anlagegrenzwerte festgesetzt, die das Risiko von vermuteten, aber heute noch nicht klar erkennbaren Auswirkungen der langfristigen Exposition durch schwache Felder verringern sollen (NISV 2000). Die Anlagegrenzwerte liegen deutlich unter den Immissionsgrenzwerten und müssen überall dort eingehalten werden, wo sich Menschen regelmässig während längerer Zeit aufhalten. Auch sie können keine hundertprozentige Sicherheit bieten: Trotz jahrzehntelanger Forschung an Menschen, Tieren und Zellen besteht Unklarheit darüber, ob niederfrequente Magnetfelder auch in Intensitäten unterhalb dieser Anlagegrenzwerte bei chronischer Exposition ein Gesundheitsrisiko darstellen.

Die Komplexität der Fragestellung ergibt sich einerseits aus der Vielzahl der in Frage kommenden Auswirkungen auf die Gesundheit, andererseits aus der nahezu ubiquitä-

ren Exposition in der heutigen Umwelt. Im Vordergrund steht dabei die Frage, ob schwache niederfrequente Magnetfelder die Entstehung oder das Fortschreiten von Krebserkrankungen begünstigen. Mit dem Krebsgeschehen in Verbindung gebracht werden Magnetfelder schon seit fast dreissig Jahren. Auslöser war eine amerikanische Studie, in der Kinder, die in der Nähe von Freileitungen lebten, ein fast dreifach erhöhtes Risiko hatten, an einer Leukämie zu sterben. Seitdem wurden weltweit zahlreiche epidemiologische Studien zu diesem Thema durchgeführt. Da sich auch in diesen Studien eine statistische Assoziation zeigte und zwei Metaanalysen auf ein ungefähr verdoppeltes Leukämierisiko bei Kindern mit überdurchschnittlicher Magnetfeldexposition hinwiesen, stuft die «Internationale Agentur für Krebsforschung» (IARC) niederfrequente Magnetfelder im Jahr 2002 als «möglicherweise kanzerogen für Menschen» (Gruppe 2B) ein (IARC 2002). Ein biologischer Mechanismus, der eine krebs-erregende oder krebsfördernde Wirkung von Magnetfeldern bei diesen vergleichsweise immer noch schwachen Intensitäten erklären könnte, ist bisher nicht nachgewiesen.

Niederfrequente elektrische Felder wurden aufgrund der unzureichenden Datenlage als «nicht klassifizierbar bezüglich der Kanzerogenität für Menschen» (Gruppe 3) eingestuft.

Es ist Aufgabe des Bundesamtes für Umwelt, den Fortgang der wissenschaftlichen Erforschung auf diesem Gebiet zu verfolgen und dem Bundesrat Antrag für eine Anpassung der Immissionsgrenzwerte der NISV zu stellen, wenn neue Erkenntnisse dies erfordern. Diese Aufgabe hat das Bundesgericht dem BAFU in mehreren Entscheiden zugewiesen.

Im vorliegenden Bericht soll der heutige Stand der Forschung zum Zusammenhang zwischen schwachen niederfrequenten Feldern und dem Krebsrisiko bei Kindern und Erwachsenen dargestellt werden. Dabei müssen die in der wissenschaftlichen Literatur publizierten Untersuchungsergebnisse bewertet werden. Zu bewerten ist insbesondere, ob die angewandten Untersuchungs- und Auswertemethoden dem Stand der Wissenschaft und Technik entsprechen. Des Weiteren stellt sich bei epidemiologischen Untersuchungen die Frage, ob ein statistisch festgestellter Zusammenhang zwischen niederfrequenten Magnetfeldern und dem Krebsrisiko kausal bedingt ist, oder ob es sich um einen Artefakt oder um ein Zufallsergebnis handelt. Bei Untersuchungen an Zellen schliesslich ist zu beurteilen, ob ein im Experiment festgestellter biologischer Effekt für das Krebsgeschehen von Bedeutung ist. Diese Bewertungen setzen bei jeder einzelnen Studie ein und münden in eine Gesamtbewertung, die alle bisherigen Ergebnisse aus epidemiologischen, Tier- und Zelluntersuchungen einschliessen muss. Bei dieser Bewertungstätigkeit gibt es grundsätzlich zwei unterschiedliche, sich ergänzende Zielsetzungen und Vorgehensweisen:

> **Identifizieren der nach wissenschaftlichen Kriterien eindeutig nachgewiesenen Gesundheitsrisiken.** Ziel ist es, nur solche Zusammenhänge zu berücksichtigen, die in Realität tatsächlich vorhanden sind (keine falsch positiven Aussagen). Dafür nimmt man in Kauf, unter Umständen eine real vorhandene Auswirkung, die (noch) nicht schlüssig nachgewiesen ist, zu verpassen. Diese Vorgehensweise hat ihren Platz im Zusammenhang mit der Festlegung von Immissionsgrenzwerten. Sie wird

von den meisten internationalen Bewertungsgremien wie der WHO oder ICNIRP angewandt. Bei diesem Ansatz werden an die methodische Durchführung der Untersuchungen und an die Konsistenz der Ergebnisse sehr hohe Anforderungen gestellt. Bereits geringe Zweifel an den in einer Untersuchung eingesetzten Methoden, widersprüchliche Ergebnisse zum selben Untersuchungsgegenstand, denkbare alternative Erklärungsmöglichkeiten für einen Effekt oder das Fehlen eines plausiblen Wirkungsmechanismus zur Erklärung der Befunde reichen aus, um einen kausalen Zusammenhang in Frage zu stellen.

- > **Identifizieren von potenziellen Gesundheitsrisiken.** Ziel ist es zu vermeiden, dass ein Zusammenhang, der in Realität vorhanden ist, übersehen wird (keine falsch negativen Aussagen). Dafür nimmt man in Kauf, unter Umständen auch einer real nicht vorhandenen Auswirkung weiter nachzugehen. Diese Vorgehensweise hat ihren Platz im Zusammenhang mit der Anwendung des Vorsorgeprinzips. Sie wird beispielsweise von der als «Bioinitiative»¹ zusammengeschlossenen Gruppe von Forschern verfolgt. Die vorliegenden Forschungsergebnisse werden daraufhin analysiert, welche biologischen Auswirkungen möglicherweise auftreten und welche Bedeutung sie für die Gesundheit des Menschen haben könnten. Bei diesem Ansatz sind die Hürden weniger hoch. Wenn widersprüchliche Ergebnisse vorliegen oder methodische Vorbehalte bestehen, wird ein Befund nicht automatisch verworfen. Die bloss hypothetische Möglichkeit, dass ein Artefakt vorliegen könnte oder ein beobachteter Effekt auf eine andere Wirkung als die Strahlung zurückzuführen wäre, reicht nicht aus, um ein Ergebnis zu übergehen. Solange eine alternative Erklärung nicht wesentlich wahrscheinlicher ist, betrachtet man die Möglichkeit als gegeben, dass ein beobachteter Effekt tatsächlich auf die Strahlung zurückzuführen ist. Kaum eine Rolle spielt hier das Vorhandensein oder Fehlen eines Wirkungsmechanismus.

Die beiden Ansätze sind komplementär und im vorliegenden Bericht kommen beide zum Zug. Er gibt einerseits darüber Auskunft, ob neue, wissenschaftlich nachgewiesene und anerkannte Befunde vorliegen, die eine Anpassung der Immissionsgrenzwerte erfordern würden. Andererseits wird versucht, mit einem abgestuften Evidenzschema auch potenzielle Auswirkungen zu erfassen und qualitativ zu bewerten. Wie weit die Vorsorge gehen soll, darüber macht dieser Bericht allerdings auftragsgemäss keine Aussage. Nach dem Umweltschutzgesetz bemisst sich das Ausmass der Vorsorge nicht nach allfälligen biologisch begründeten Verdachtsschwellen, sondern nach der technischen und betrieblichen Möglichkeit der zu treffenden Massnahmen und deren wirtschaftlicher Tragbarkeit. Diese Kriterien hat der Bundesrat in Form der Anlagengrenzwerte der NISV konkretisiert.

Als Ausgangspunkt für diesen Synthesebericht dient die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebene Monographie «Extremely Low Frequency Fields» aus dem Jahr 2007 (WHO 2007). Diese umfassende Übersichtsarbeit enthält nicht nur wissenschaftliche Studien zum Krebsrisiko, sondern auch zu zahlreichen anderen biologischen Auswirkungen, die an Menschen, Tieren und Zellkulturen untersucht wurden. Bei der Beurteilung der Kanzerogenität gehen die Autoren von der Klassifizierung der IARC aus dem Jahr 2002 aus und ergänzen sie durch die bis 2005 publizierten

¹ <http://www.bioinitiative.org/index.htm>

Studien. Seit der Fertigstellung der WHO-Monographie ist wieder eine Reihe von Studien erschienen, die im vorliegenden Bericht dargestellt und diskutiert werden. In der Gesamtbewertung wird überprüft, ob die Schlussfolgerungen der WHO mit dem wissenschaftlichen Kenntnisstand bis August 2008 übereinstimmen.

Für die Bewertung gesundheitlicher Risiken sind Humanstudien, Tierversuche und Untersuchungen an Zellkulturen heranzuziehen. Am direktesten verwertbar sind Humanstudien, da sie am wenigsten Annahmen über die Art des Wirkungsmechanismus erfordern und die Probleme der Übertragbarkeit von Befunden zwischen verschiedenen biologischen Systemen entfallen. Zudem untersuchen Studien an Menschen häufig Expositionen, denen die Bevölkerung auch real ausgesetzt ist. Dies limitiert gleichzeitig aber auch die Aussagekraft, da in den rein beobachtenden Studien eine Vielzahl von Einflüssen vorhanden ist, die nicht kontrolliert, sondern bestenfalls mit statistischen Methoden erfasst werden kann. Experimentelle Humanstudien auf der anderen Seite können aus ethischen Gründen nur subtile Auswirkungen zum Gegenstand haben, bei denen die Relevanz für die Gesundheit meistens offen bleibt. Experimentelle Untersuchungen an Tieren und Zellen haben den Vorteil, dass die Expositionsbedingungen im Labor rigoros kontrolliert werden können. Damit ist es einfacher, allfällige kausale Beziehung zwischen der Exposition und einem biologischen Effekt nachzuweisen. Diese Untersuchungen dienen in erster Linie der Erforschung der zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen.

In Kapitel 2.2 wird die Methodik beschrieben, die bei der Auswahl der Studien am Menschen und bei der Bewertung der Resultate verwendet wurde. Die Ergebnisse der Humanstudien werden im Kapitel 3 detailliert dargestellt und bewertet. Diese Kapitel wurden von der Dokumentationsstelle ELMAR des Instituts für Sozial- und Präventivmedizin am Schweizerischen Tropeninstitut Basel erarbeitet.

In Kapitel 2.3 findet sich die bei der Bewertung der Tier- und Zellstudien angewandte Methodik. Die detaillierte Beschreibung und Bewertung dieser Untersuchungen findet sich im Kapitel 4. Für diesen Teil ist das Departement Biomedizin der Universität Basel verantwortlich.

1 > Niederfrequente Felder

1.1 Entstehung von niederfrequenten Feldern

Niederfrequente Magnetfelder treten erst dann auf, wenn Strom durch eine Leitung fliesst oder ein Gerät in Betrieb gesetzt wird. Die Intensität des Magnetfelds hängt von der Stromstärke ab und wird durch die magnetische Feldstärke in Ampere pro Meter (A/m) oder durch die magnetische Induktion in Mikrottesla (μT) beschrieben (auch als magnetische Flussdichte bezeichnet). Die Magnetfeldbelastung variiert mit dem Stromverbrauch und weist daher tages- und jahreszeitliche Schwankungen auf. Aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften durchdringen Magnetfelder nahezu alle Materialien ungehindert, werden aber mit zunehmendem Abstand von der Quelle schnell schwächer.

Niederfrequente elektrische Felder entstehen, sobald eine Leitung oder ein Gerät unter Spannung steht. Dies ist bereits der Fall, wenn ein Gerät mit einer Steckdose verbunden ist, auch wenn noch kein Strom fliesst. Die elektrische Feldstärke ist proportional zur Spannung und wird in Volt pro Meter (V/m) gemessen. Da elektrische Felder durch Gebäudemauern und andere leitfähige Materialien stark abgeschwächt, und beispielsweise durch Bäume, metallische Gegenstände und den Menschen selbst stark verzerrt werden, ist ihre Messung schwierig. Deswegen wurde die Exposition gegenüber elektrischen Feldern nur in wenigen epidemiologischen Studien untersucht, und die weiteren Ausführungen des vorliegenden Berichts konzentrieren sich auf die Magnetfeldbelastung.

1.2 Ausmass der Magnetfeldbelastung in der Umwelt

Die Höhe der Magnetfeldexposition im Wohnbereich wird im Wesentlichen durch elektrische Leitungen und Installationen ausserhalb und innerhalb der Häuser, durch das Erdungssystem und durch den Gebrauch elektrischer Geräte bestimmt. Am Arbeitsplatz sind die Feldquellen vielfältig und führen je nach Beruf zu deutlich erhöhten Magnetfeldbelastungen.

Im Auftrag des Bundesamtes für Umwelt (BAFU) führte das Paul Scherrer Institut in den Jahren 1993 und 1994 eine Messstudie an einer breit gefächerten Personengruppe durch, um Informationen über die Magnetfeldexposition der Schweizer Bevölkerung zu erhalten (PSI-Bericht 1995). Ungefähr 550 Personen trugen während jeweils mindestens 24 Stunden ein Messgerät bei sich, das die 50-Hz-Magnetfeldbelastung im Rhythmus von 10 Sekunden registrierte. Neben der Belastung in der Wohnung wurde auch die Exposition auf dem Arbeitsweg und am Arbeitsplatz erfasst. Für den gesamten Tagesverlauf ergab sich eine durchschnittliche Magnetfeldexposition von $0,21 \mu\text{T}$,

der Median lag bei $0,05 \mu\text{T}$. Das bedeutet, dass ein kleiner Teil der Probanden viel stärker exponiert war als die übrigen. Insgesamt lagen 95 % aller Messwerte unter $0,65 \mu\text{T}$. Die typische Hintergrundbelastung in Wohngebäuden lag im Bereich von $0,02$ bis $0,04 \mu\text{T}$. Während der Nachtruhe bestanden aufgrund von netzbetriebenen Geräten wie Radioweckern in der Nähe des Bettes etwas höhere Magnetfeldbelastungen (Mittelwert: $0,25 \mu\text{T}$). Die Messungen am Arbeitsplatz ergaben einen Mittelwert von $0,28 \mu\text{T}$ und einen Median von $0,10 \mu\text{T}$. Felder des Bahnstroms konnten mit den verwendeten Dosimetern nicht erfasst werden. Der Einfluss von Freileitungen war gelegentlich feststellbar, jedoch selten dominierend. In Einzelfällen wurden Expositionen bis zu $1 \mu\text{T}$ gemessen, die wahrscheinlich durch Freileitungen verursacht wurden.

In Deutschland wurde die Magnetfeldbelastung in Innenräumen im Rahmen einer Fall-Kontrollstudie zur Kinderleukämie erhoben (Schüz et al. 2000). Die 24-Stunden-Messungen erfolgten in den Wohnungen der Kontrollfamilien und fanden zwischen 1997 und 1999 statt. Für die 50-Hz-Magnetfeldbelastung während des Tages ergaben sie einen Mittelwert von $0,04 \mu\text{T}$ und einen Median von $0,03 \mu\text{T}$. Medianwerte über $0,2 \mu\text{T}$ wurden in 1,4 % der Wohnungen gemessen. Die Belastungen über $0,2 \mu\text{T}$ waren zu 75 % auf Feldquellen ausserhalb des Hauses zurückzuführen und zu 25 % auf Innenraumquellen. Bei den Feldquellen ausserhalb des Hauses handelte es sich in jeweils ungefähr einem Drittel der Fälle um Hochspannungsleitungen (123 bis 420 kV), Niederspannungsleitungen (380 V) und erdverlegte Kabel. Durch Bahnstrom mit einer Frequenz von 16,7 Hz entstanden lediglich in 0,6 % der Wohnungen Expositionen über $0,2 \mu\text{T}$.

In den USA besteht in Innenräumen eine etwas höhere durchschnittliche Magnetfeldbelastung als in Europa, weil das Stromversorgungssystem anders angelegt ist. Im WHO-Bericht 2007 werden für die USA geometrische Mittelwerte von $0,055$ bis $0,11 \mu\text{T}$ angegeben, für Europa von $0,025$ bis $0,07 \mu\text{T}$ (WHO 2007). Es wird darauf hingewiesen, dass Magnetfelder in der Nähe von Stromleitungen in Einzelfällen auf ca. $20 \mu\text{T}$ ansteigen können und in der Umgebung von manchen elektrischen Geräten auf mehrere Hundert Mikrottesla.

Für stärker exponierte Berufsgruppen wie Elektriker oder Elektroingenieure gibt die WHO Durchschnittswerte von $0,4$ bis $0,6 \mu\text{T}$ an, bei Leitungsmonteuren steigen sie auf $1 \mu\text{T}$ an. Schweißer, Lokführer und Arbeiterinnen an Nähmaschinen sind durchschnittlichen Magnetfeldbelastungen über $3 \mu\text{T}$ ausgesetzt.

1.3

Zulässige Exposition gegenüber niederfrequenten Magnetfeldern²

Die «Verordnung über den Schutz vor nichtionisierender Strahlung» (NISV), die am 1. Februar 2000 in Kraft getreten ist, gilt für elektromagnetische Felder im Frequenzbereich von 0 Hz bis 300 GHz (NISV 2000). Die in der NISV festgelegten Immissionsgrenzwerte entsprechen den Empfehlungen der ICNIRP und sollen den Schutz des

² Gestützt auf einen Bericht des Bundesamtes für Gesundheit (BAG 2006)

Menschen vor wissenschaftlich gesicherten, akuten schädlichen Einwirkungen sicherstellen. Die Immissionsgrenzwerte müssen überall dort eingehalten werden, wo sich Menschen – auch nur kurzfristig – aufhalten können. Sie gelten nur für Strahlung, die gleichmässig auf den ganzen menschlichen Körper einwirkt (Ganzkörperexpositionen) und für ortsfeste Anlagen, zum Beispiel Hochspannungsleitungen und Fahrleitungen von Eisenbahnen. Für Netzstromfrequenzen von 50 Hz liegt der Immissionsgrenzwert bei 100 μT . Emissionen von elektrischen Geräten wie Mikrowellenöfen, Kochherden oder anderen Haushaltsgeräten sind nicht Gegenstand der NISV. Diese sind im «Bundesgesetz über die Sicherheit von technischen Einrichtungen und Geräten» (STEG) sowie in spezifischen Erlassen geregelt.

Zusätzlich zu den Immissionsgrenzwerten werden in der NISV Anlagegrenzwerte festgelegt, die das Risiko von eventuellen, noch ungenügend bekannten Gesundheitsschäden durch Langzeitbelastung vermindern sollen. Die Anlagegrenzwerte gelten an Orten mit empfindlicher Nutzung, zum Beispiel Wohnungen und Büros, und liegen um die Faktoren 10 bis 300 unterhalb der Immissionsgrenzwerte. Sie orientieren sich an den technischen und betrieblichen Möglichkeiten zur Verringerung der Strahlung sowie deren wirtschaftlicher Tragbarkeit. Für neue Hochspannungsleitungen im Frequenzbereich von 50 Hz liegt der Anlagegrenzwert bei 1 μT , ist also 100-Mal tiefer als der Immissionsgrenzwert. Dieser Anlagegrenzwert bezieht sich auf die volle Auslastung der Leitung. Da der Stromfluss zeitlich variiert und die Maximallast unter realen Bedingungen nur gelegentlich erreicht wird, liegt die durchschnittliche Magnetfeldbelastung bei Einhaltung des Anlagegrenzwerts deutlich unter 1 μT .

Regelungen zur beruflichen Belastung mit nichtionisierender Strahlung finden sich in der Verordnung zur Unfallverhütung und in den Richtlinien der Schweizerischen Unfallversicherungsanstalt (Suva). Der Grenzwert für die berufliche Exposition gegenüber niederfrequenten Magnetfeldern liegt bei 500 μT und entspricht damit den arbeitsmedizinischen Empfehlungen der ICNIRP.

1.4 **Charakterisierung der Magnetfeldbelastung in epidemiologischen Studien**

Beim Vergleich der Erkrankungsrisiken in Bevölkerungsgruppen mit unterschiedlich starker Magnetfeldbelastung kommen verschiedene Expositionsmasse zur Anwendung. Qualitative Masse für die Exposition durch elektrische Leitungen ausserhalb des Hauses sind der Abstand von der nächsten Freileitung und der so genannte Verkabelungscode (engl.: wire code), der die Anzahl und Belastbarkeit der Stromleitungen in der Umgebung beschreibt. Neuere Studien beruhen häufig auf Berechnungen oder Messungen der magnetischen Feldstärke. Bei den Messungen handelt es sich teilweise um Kurzzeit- oder Punktmessungen an einer oder mehreren Stellen der Wohnung. Da unklar ist, wie gut diese Einzelmessungen die Langzeitbelastung der Personen charakterisieren, werden auch Messungen über 24 oder 48 Stunden durchgeführt, bei denen die Messgeräte in Schlaf- oder Wohnräumen aufgestellt sind oder von den Studienteilnehmern getragen werden.

In vielen arbeitsmedizinischen Studien wurde die Exposition von Berufsbezeichnungen abgeleitet. Dabei galten zum Beispiel Elektriker, Elektroniker, Kraftwerksangestellte und Schweisser als stärker exponiert als andere Berufsgruppen. In einigen Untersuchungen erfolgten Feldstärkemessungen an Geräten oder am Arbeitsplatz, teilweise unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Expositionsdauer. Aus diesen Informationen entwickelte man Berufsbelastungs-Matrizen, die eine Einteilung der Berufsbezeichnungen in verschiedene Expositionskategorien ermöglichen. Allerdings ist davon auszugehen, dass die Magnetfeldbelastung auch innerhalb einer Berufsgruppe – je nach Aufgabengebiet und Tätigkeit – sehr stark variiert. Dadurch sind Fehlklassifizierungen zumindest in Studien ohne individuelle Messungen kaum vermeidbar. Zudem liegen oft wenige Informationen über Begleitexpositionen wie Strahlungsarten mit anderen Frequenzen oder Lösungsmittel und andere Chemikalien vor.

Eine weitere Schwierigkeit ist, dass der relevante Expositionszeitraum kaum beurteilbar ist. Es ist nicht bekannt, von welcher Latenzzeit zwischen der Einwirkung der Exposition und dem Auftreten einer Krebserkrankung ausgegangen werden muss, falls niederfrequente Felder Krebs auslösen oder die Entwicklung einer bereits induzierten Erkrankung beschleunigen.

Ebenfalls unbekannt ist, welche physikalische Eigenschaft der Felder für biologische Effekte entscheidend ist. In Frage kommen neben der magnetischen Feldstärke auch die induzierten Ströme, die Frequenz, die Signalform oder die Polarisation des Felds. Weitere offene Fragen sind, ob man von einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung ausgehen kann, und welches Dosismass relevant sein könnte: zeitliche Mittelwerte, Maximalwerte, Zeitanteile oberhalb von Schwellenwerten, die kumulierte Dosis, Intensitätsschwankungen oder andere Parameter.

Studien zu Krebsrisiken im Zusammenhang mit der Benutzung von elektrischen Geräten beruhen meistens auf Teilnehmerangaben. Dabei bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Selbsteinschätzung, deren Korrektheit sich insbesondere auch zwischen gesunden und erkrankten Personen unterscheiden kann. Möglicherweise beeinflusst die Erkrankung die Erinnerung oder auch das Verhalten im Umgang mit elektrischen Geräten.

2 > Methodik

2.1 Ausgangslage

Der vorliegende Bericht führt die Übersichtsarbeit der WHO weiter, in der Studien bis Ende 2005, in Einzelfällen auch aus dem Jahr 2006 enthalten sind (WHO 2007). Die Schlussfolgerungen der WHO zu den verschiedenen Krebsrisiken bei Kindern und Erwachsenen werden kurz zusammengefasst und danach die Ergebnisse der seither bis August 2008 erschienenen Studien dargestellt und bewertet. Einzelne Studien aus dem Publikationszeitraum von 2002 bis 2005 werden aufgeführt, wenn sie Originaldaten enthalten und in der WHO-Übersichtsarbeit nicht berücksichtigt wurden. Der vorliegende Bericht umfasst zusätzlich Zell- und Tierstudien, in denen Auswirkungen eines Magnetfeldes auf krebsrelevante biologische Endpunkte untersucht wurden. Ergänzend wird auch die Krebsentwicklung im Tiermodell herangezogen. Sowohl im WHO-Bericht als auch in den neueren Studien wurde hauptsächlich die Exposition gegenüber niederfrequenten Magnetfeldern untersucht. Elektrische Felder wurden nur in einzelnen Studien evaluiert.

2.2 Humanstudien

2.2.1 Kriterien für die Auswahl der Humanstudien

Der epidemiologische Teil des Berichts beinhaltet Studien am Menschen zum Zusammenhang zwischen niederfrequenten Feldern (10 Hz bis 100 kHz) und dem Risiko von Krebserkrankungen bei Kindern oder Erwachsenen. In den meisten Studien wurden Magnetfelder mit der Netzstromfrequenz von 50 oder 60 Hz untersucht. Eine Voraussetzung für die Aufnahme der Studien in den Bericht war, dass sie unterschiedlich stark exponierte Bevölkerungsgruppen miteinander verglichen und einen quantitativen Schätzwert für relative Risiken angaben. Ebenfalls berücksichtigt wurden Metaanalysen, in denen die Daten von mehreren Einzelstudien zur selben Fragestellung kombiniert und daraus Gesamtrisikoschätzer berechnet wurden. Die Arbeiten mussten in einer wissenschaftlichen Zeitschrift mit Peer-Review-Verfahren auf englisch, französisch, italienisch, spanisch oder deutsch publiziert worden sein. Als Hintergrundinformation dienen Übersichtsarbeiten ohne neue Risikoschätzer, ebenso Studien zu technischen und methodischen Aspekten wie Expositionsabschätzung, Messverfahren, Studiendesign und statistische Auswertung.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen wurden nur berücksichtigt, wenn sie auf Personen mit beruflicher Exposition gegenüber niederfrequenten Feldern fokussiert waren und die Exposition in mehrere Kategorien unterteilt wurde.

Keinen Eingang in den Bericht fanden Erfahrungsberichte, Fallbeschreibungen, hypothetische Abhandlungen sowie Untersuchungen, die nur als Leserbriefe oder Kongressbeiträge in Form von Referaten, Postern oder Abstracts veröffentlicht wurden. Ebenfalls nicht berücksichtigt sind Publikationen in osteuropäischen oder asiatischen Sprachen. Studien zu therapeutischen Anwendungen von elektrischen oder magnetischen Feldern, zu Störungen elektrischer Geräte oder zur Risikowahrnehmung sind nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.

Die Literatursuche erfolgte in den Datenbanken PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), ISI Web of Knowledge (<http://apps.isiknowledge.com>), EMBASE (<http://www.embase.com>) sowie in den auf elektromagnetische Felder spezialisierten Datenbanken der Universität Basel (<http://www.elmar.unibas.ch>) und der Universität Aachen (<http://www.emf-portal.org>). Dabei wurden unter anderem folgende Stichworte einzeln und in Kombination verwendet: «magnetic fields», «electric fields», «electromagnetic fields», «low-frequency», «extremely-low frequency», «power lines», «electric appliances», «exposure», «leuk(a)emia», «brain tumo(u)r», «breast cancer», «cancer». Zusätzlich wurden Fachzeitschriften gezielt durchsucht, die in den genannten Datenbanken nicht oder nur teilweise erfasst sind. Die Vollständigkeit der Literaturrecherche wurde mit der Suchfunktion «related articles» sowie in Übersichtsarbeiten und Expertenberichten überprüft. Stichdatum für das Ende des Publikationszeitraums war der 31. August 2008.

2.2.2 Kriterien für die Bewertung der Humanstudien

Die epidemiologischen Studien von 2006 bis August 2008 werden zunächst einzeln mit Angaben zu wichtigen Charakteristika wie Studiendesign, Kollektiv, Zielgrößen und statistischen Analysen dargestellt. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Studienmethoden, die Auswahl der Teilnehmer, die statistische Auswertung und auf die Berücksichtigung von (das Ergebnis) verzerrenden Einflüssen und die Beschränkung der Aussagekraft durch die angewendeten Studienmethoden gelegt.

In der Epidemiologie unterscheidet man zwischen systematischen und nichtsystematischen Fehlern. Ein systematischer Fehler liegt dann vor, wenn Einflussfaktoren, die sowohl mit der Exposition als auch mit dem untersuchten Gesundheitseffekt zusammenhängen, zu einer Verzerrung der Studienresultate führen. Beispiele für solche systematischen Fehler sind Störgrößen, Selektionsbias und Informationsbias. Erläuterungen zu diesen Begriffen finden sich im Glossar. Ein anderer systematischer Fehler ist der Publikationsbias, der besagt, dass Studien, die einen Zusammenhang zwischen Exposition und Endpunkt ergeben haben, mit grösserer Wahrscheinlichkeit publiziert werden. Die Beachtung von systematischen Fehlern ist in erster Linie für Studien relevant, in denen eine statistische Assoziation beobachtet wurde.

Nichtsystematische Fehler entstehen zum Beispiel durch die ungenaue Erfassung der Exposition, wenn die Fehlklassifizierung zufällig und unabhängig vom untersuchten Effekt ist. Diese Fehler führen eher zu einer Unterschätzung des Zusammenhangs oder zu grösserer statistischer Unsicherheit. Damit verringern sie die Wahrscheinlichkeit,

einen vorhandenen Effekt nachzuweisen. Sie sind vor allem bei Studien im Auge zu behalten, die keine Assoziation zwischen Exposition und Gesundheitseffekt ergeben haben.

Eine statistische Assoziation kann auch zufällig zustande kommen, ohne dass eine kausale Beziehung vorliegen muss. Solche falsch-positiven Befunde gilt es durch entsprechende statistische Absicherung zu erkennen. Gemäss Konvention wird ein Ergebnis erst dann als überzufällig, d. h. statistisch signifikant betrachtet, wenn es durch reinen Zufall mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 5 % zustande käme. Wenn an dem erhobenen Datenmaterial sehr viele statistische Tests durchgeführt werden, ist wahr-scheinlichkeitstheoretisch mit einzelnen, zufällig signifikanten Ergebnissen, zu rechnen. Statistische Signifikanz alleine sagt daher nichts über Kausalität aus.

Die methodische Qualität einer Studie beeinflusst massgeblich die Aussagekraft der Resultate. Deshalb ist sie auch für ihren Beitrag zur Gesamtevidenz ausschlaggebend. Wenn in einer Publikation wesentliche Informationen zur Methodik fehlen oder der Einfluss von Fehlern weder bei der statistischen Auswertung, noch in der Diskussion berücksichtigt wurde, können die Ergebnisse nicht zur Beurteilung der Gesamtevidenz herangezogen werden.

2.2.3 Spezifische Hinweise zur Beurteilung der Kausalität

In epidemiologischen Studien wird mit Hilfe von statistischen Verfahren nach Zusammenhängen zwischen einer Exposition und einem Gesundheitseffekt gesucht. Wird ein solcher statistischer Zusammenhang gefunden – man spricht häufig auch von einer Assoziation – bedeutet dies jedoch noch nicht zwingend, dass dieser Zusammenhang kausal ist.

Für die Beurteilung der Kausalität bei einer statistisch festgestellten Assoziation hat Hill 1965 einen Satz von Kriterien erarbeitet, welche auch in der vorliegenden Bewertung verwendet werden. Sie sind nachstehend im Sinn einer Checkliste in Frageform formuliert. Obwohl mit Ausnahme von Punkt 1 diese Kriterien für eine Kausalität nicht zwingend erfüllt sein müssen, nimmt die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zu, je mehr dieser Kriterien erfüllt sind bzw. je mehr Fragen mit ja beantwortet werden können. Die Kriterien lauten:

1. Ist die zeitliche Abfolge von Ursache und Wirkung korrekt?
2. Hat die Beziehung Dosis-Wirkungscharakter (je stärker die Dosis, desto grösser die Wirkung)?
3. Wie viel höher ist das Risiko bei Exposition im Vergleich mit nicht-exponierten (Stärke der Assoziation)?
4. Wurde dieselbe Assoziation mehrfach und für dieselben Belastungsarten gefunden (Konsistenz)?
5. Wurde jeweils dasselbe Muster von Effekten gefunden (Spezifität)?
6. Ist die Wirkung biologisch plausibel?
7. Ist der Befund mit bereits bekannten Fakten verträglich (Kohärenz)?

8. Kann der Effekt im Experiment überprüft werden?
 9. Gibt es ähnliche, analoge Effekte (Analogie)?

Die Beantwortung dieser Fragen hängt natürlich vom Stand der Forschung ab. Schon Hill bemerkte, dass es nicht möglich ist, harte Kriterien für einen Kausalitätsbeweis zu definieren. Eine unabdingbare Voraussetzung ist nur die zeitlich logische Abfolge von Ursache und Wirkung. Alle anderen Punkte können zur Evidenz beitragen.

2.2.4 Schema zur Beurteilung der Evidenz für kanzerogene Wirkungen in Humanstudien

Der Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber niederfrequenten Feldern und dem Risiko von Krebserkrankungen kann am Menschen nur in epidemiologischen, nicht in experimentellen Studien untersucht werden. Da es im Vergleich zu anderen Umweltbelastungen zu dieser Fragestellung wenig epidemiologische Untersuchungen gibt, muss man bei der Beurteilung der Evidenz auch die Anzahl der vorhandenen Studien in Betracht ziehen. Wenn nur einzelne Studien zu einer Zielgröße vorliegen, kann die Evidenz auch dann nicht beurteilt werden, wenn sie in ihrer Aussage übereinstimmen.

Die IARC beurteilt die Kanzerogenität von Substanzen oder Agenzien anhand der Ergebnisse von Humanstudien sowie von Tier- und Zellstudien. Der erste Schritt besteht dabei in der Beurteilung der Evidenzlage aus Studien am Menschen. Diese Klassifikation wurde für den vorliegenden Bericht übernommen (IARC 2008):

- > **Ausreichende Evidenz:** In Studien, in denen Zufall, Bias und Confounding mit zufriedenstellender Sicherheit ausgeschlossen werden können, wurde ein positiver Zusammenhang beobachtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Exposition und Krebs beim Menschen wird als etabliert betrachtet.
- > **Begrenzte Evidenz:** Eine kausale Interpretation des beobachteten Zusammenhangs ist glaubhaft, aber Zufall, Bias oder Confounding können nicht mit zufriedenstellender Sicherheit ausgeschlossen werden.
- > **Unzureichende Evidenz:** Die verfügbaren Studien lassen wegen ungenügender Qualität, Konsistenz oder statistischer Aussagekraft keine Schlussfolgerung bezüglich des Vorhandenseins oder der Abwesenheit eines kausalen Zusammenhangs zu oder es sind keine Angaben über Krebs beim Menschen verfügbar.
- > **Evidenz für Abwesenheit³:** Mehrere adäquate Studien, die das ganze für Menschen relevante Belastungsspektrum abdecken, zeigen übereinstimmend bei keinem Expositionsniveau einen positiven Zusammenhang zwischen der Exposition und Krebs. Die Klassierung «Evidenz für Abwesenheit» gilt zwangsläufig nur für diejenigen Tumorlokalisationen, Expositionsbedingungen und Beobachtungsdauern, die in den verfügbaren Untersuchungen abgedeckt wurden. Ausserdem kann ein sehr niedriges Risiko bei den untersuchten Belastungsintensitäten nie ganz ausgeschlossen werden.

³ Es ist zu beachten, dass die Nicht-Existenz eines Effekts formal wissenschaftlich nicht beweisbar ist. Eine Klassierung «Evidenz für Abwesenheit» kann deshalb nie endgültig sein. Sowohl IARC (2002) als auch EMF-NET (EMF-NET 2004) bringen dies in der englischen Originalformulierung «Evidence suggesting lack of carcinogenicity» bzw. «Evidence suggesting lack of effects» zum Ausdruck.

Im vorliegenden Bericht erfolgt die Evidenzbeurteilung im Wesentlichen gemäss den Kriterien der IARC. Da es im Vergleich zu anderen Umweltbelastungen aber nur wenig epidemiologische Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen niederfrequenten Magnetfeldern und Krebs gibt, musste auch die Anzahl der vorhandenen Studien bei der Beurteilung der Evidenz berücksichtigt werden. Wenn nur einzelne Studien zu einer Zielgrösse vorliegen, ist die Evidenz zur Beurteilung des Zusammenhangs auch dann unzureichend, wenn sie in ihrer Aussage übereinstimmen.

2.3 Zell- und Tierstudien

2.3.1 Kriterien für die Auswahl der Zell- und Tierstudien

In Kapitel 4 werden Zell- und Tierstudien zusammengefasst, in denen Auswirkungen der Exposition durch Magnetfelder mit Frequenzen von 50 und 60 Hz auf einen krebsrelevanten biologischen Endpunkt untersucht wurden. Als krebsrelevant gelten biologische Indikatoren wie Genotoxizität (Mutagenität), Veränderung der Wachstumskontrolle (Zellproliferation und Apoptose), deregulierte Genexpression und verminderte Immunkompetenz. Ergänzend wird die Krebsentwicklung im Tiermodell herangezogen. Der vorliegende Bericht umfasst Studien, welche zwischen Januar 2004 und August 2008 veröffentlicht und nicht bereits im WHO-Bericht 2007 erfasst wurden. Berücksichtigt wurden nur Studien, die nach einem Begutachtungsverfahren («peer review») in der einschlägigen Fachliteratur publiziert wurden. Übersichtsarbeiten dienten als Hintergrundinformation, ebenso wie Ergebnisse von Studien zu technischen und methodischen Aspekten der Forschung (etwa zu Expositionsabschätzung, Messverfahren, Studienaufbau, Auswertungsmethoden). Studien zu therapeutischen Anwendungen von niederfrequenten Magnetfeldern sind nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.

Die Literaturrecherche erfolgte in der PubMed-Datenbank, unter (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), welche frei «online» zugänglich ist und über 19 Millionen vorwiegend wissenschaftlich begutachtete Veröffentlichungen aus dem ganzen «Life-Science» Bereich abdeckt. Dabei wurde nach folgenden Stichworten gesucht: magnetic field*, electromagnetic field*, extremely low frequency field*, low frequency, 50 Hz, 60 Hz, ELF, cell*, animal*, rat*, mouse, cancer, tumor, lymphoma, carcinoma, carcinogen, apoptos*, genotoxic*, tumor suppressor, SCE, translocation. Die für den Zeitraum von Januar 2004 bis August 2008 gefundenen Publikationen wurden anhand der unter Kapitel 2.3.2 geschilderten Kriterien weiter eingegrenzt⁴.

⁴ Eine vollständige Erfassung aller krebsrelevanten Zell- und Tierstudien, die im Zusammenhang mit niederfrequenten Magnetfeldern stehen, ist bei diesem Suchverfahren nicht mit Sicherheit gewährleistet, da die PubMed-Datenbank möglicherweise nicht sämtliche relevanten Studien referenziert.

2.3.2 Qualitätsanforderungen an Zell- und Tierstudien

Grundsätzlich müssen Zell- oder Tierstudien zu Magnetfeldern spezifische Qualitätskriterien erfüllen, damit sie als zuverlässig gelten können. Folgenden Punkten wurde bei der Auswahl und Evaluation der Studien besondere Beachtung geschenkt:

- > verblindete Versuchsanordnung
- > definierte und kontrollierte Expositions- und Kulturbedingungen (Frequenz, magnetische Flussdichte, Temperatur, CO₂ etc.)
- > adäquate Dosimetrie
- > Einschluss einer Scheinexposition als negative Kontrolle
- > präzise Dokumentation aller angewandten Methoden (Zellkultivierung, Tierhaltung, Exposition und nachfolgende Tests)
- > statistisch aussagekräftige Stichprobengröße

Im Kapitel 4 sind alle aufgrund der vorgegebenen Kriterien eingeschlossenen Publikationen, geordnet nach krebsrelevanten Endpunkten, zusammengefasst und erläutert. Die zentralen Befunde gemäss Angaben der Autoren sind in Stichworten dargestellt und tabellarisch zusammengestellt, wobei der jeweils beobachtete Zusammenhang mit der Exposition entweder mit + (positiv) oder – (negativ) gekennzeichnet ist. Es handelt sich um einen positiven Zusammenhang, wenn die Exposition zu einem häufigeren oder stärkeren Auftreten des betrachteten biologischen Endpunktes führt, um einen negativen, wenn der biologische Endpunkt seltener oder schwächer ausgeprägt ist. In Untersuchungen mit Co-Exposition, bei denen neben dem Magnetfeld noch ein weiteres Agens (chemisch oder physikalisch) appliziert wurde, gilt als Referenz die Exposition mit dem betreffenden zweiten Agens allein. Ein positiver Zusammenhang bedeutet in diesem Fall, dass das Magnetfeld bei Co-Exposition eine zusätzliche Wirkung entfaltet. In den Tabellen wird zwischen statistisch signifikanten Befunden und Zusammenhängen ohne statistische Signifikanz unterschieden.

2.3.3 Schema zur Beurteilung der Evidenz für das Auftreten zellulärer Effekte

Anders als epidemiologische oder Tierstudien messen Zellexperimente nicht direkt das Auftreten von Krebs. Vielmehr dienen sie der Ermittlung von Wirkmechanismen eines Agens durch den Nachweis von spezifischen krebsrelevanten Veränderungen in Zellen oder Geweben. Die IARC (IARC 2008) nutzt in der Gesamtbewertung des kanzerogenen Potentials Ergebnisse aus Zellexperimenten ergänzend zu den humanepidemiologischen und tierexperimentellen Resultaten, sieht jedoch keine formale Klassierung der Befunde nach ihrer Nachweisstärke (Evidenz) oder ihrer Relevanz für das Krebsgeschehen vor. Da zellbiologische Untersuchungen je nach Versuchsanordnung zu nicht übereinstimmenden Ergebnissen führen können und bezüglich der Methodik nicht einheitlich sind, ist auch für solche Befunde ein Klassierungsschema nützlich, welches die Evidenz für das Vorhandensein eines zellulären Endpunktes umschreibt. Ein solches Schema wurde, in Verallgemeinerung der IARC-Klassierung für Human- und Tierstudien, im Rahmen des EU-Forschungsprogramms EMF-NET erarbeitet (EMF-NET 2004). Dieses 4-stufige Schema wird vorliegend übernommen.

- > **Ausreichende Evidenz:** Die Evidenz wird als ausreichend betrachtet, wenn ein positiver Zusammenhang zwischen der Exposition und der untersuchten Wirkung beobachtet wurde, wenn dieser Befund in mehreren von einander unabhängigen Studien oder mit verschiedenen Untersuchungsprotokollen repliziert wurde und wenn zwischen Exposition und Wirkung eine konsistente Beziehung besteht. Andere Einflussfaktoren können zudem mit zufriedenstellender Sicherheit ausgeschlossen werden.
- > **Begrenzte Evidenz:** Wenn die Evidenz für den Effekt nur auf wenigen Studien beruht, oder wenn ungeklärte Fragen hinsichtlich Studienkonzept, Durchführung oder Interpretation der Studien bestehen, oder wenn andere Einflussfaktoren nicht mit zufriedenstellender Sicherheit ausgeschlossen werden können.
- > **Unzureichende Evidenz:** Wenn die verfügbaren Studien wegen ungenügender Qualität, Konsistenz oder statistischer Aussagekraft keine eindeutigen Schlussfolgerungen zulassen.
- > **Evidenz für Abwesenheit³:** Wenn in mehreren Studien von unabhängigen Forschern mit unterschiedlichen Protokollen an mindestens zwei Spezies oder zwei Zelltypen und bezogen auf einen ausreichenden Bereich von Feldintensitäten keine Effekte beobachtet wurden.

Diese Kategorien umschreiben die Evidenz dafür, dass ein bestimmter zellulärer Effekt durch ein niederfrequentes Magnetfeld ausgelöst oder verstärkt werden kann. Obwohl sich die vorliegende Analyse auf Studien mit krebsrelevanten Endpunkten konzentriert, bezieht sich die Evidenzbewertung rein auf den beobachteten Effekt im Zellmodell und nicht auf ein mögliches Krebsrisiko im lebenden Organismus. Demnach müssen Effekte in Zellstudien generell als Hinweis, nicht aber als Beweis für eine krebsfördernde Wirkung beim Menschen betrachtet werden.

2.3.4 Schema zur Beurteilung der Evidenz für kanzerogene Wirkungen im Tierversuch

Es werden die von der IARC (IARC 2008) verwendeten Evidenzstufen und Kriterien verwendet:

- > **Ausreichende Evidenz:** Ein kausaler Zusammenhang zwischen einem Agens oder einer Mischung und der erhöhten Inzidenz von bösartigen Tumoren oder einer Kombination von gut- und bösartigen Tumoren ist nachgewiesen a) bei mindestens zwei Tierarten oder b) in mindestens zwei unabhängigen Untersuchungen an einer Tierart, die zu unterschiedlichen Zeiten oder in verschiedenen Laboratorien oder mit verschiedenen Untersuchungsprotokollen durchgeführt wurden. Ausnahmsweise kann eine einzelne Untersuchung an einer Tierart ausreichende Evidenz für Kanzerogenität begründen, wenn bösartige Neubildungen bezüglich Häufigkeit, Lokalisation, Tumortyp oder Erkrankungsalter ein ungewöhnliches Ausmass zeigen.
- > **Begrenzte Evidenz:** Die Befunde legen eine kanzerogene Wirkung nahe, reichen aber für eine abschliessende Bewertung nicht aus, insbesondere weil a) der Zusammenhang auf einem einzigen Experiment beruht oder b) offene Fragen hinsichtlich Studienkonzept, Durchführung oder Interpretation der Studie nicht beantwortet sind oder c) weil das Agens oder die Mischung nur die Inzidenz von gutartigen Tumoren

erhöht oder von Läsionen mit unklarem neoplastischem Potential oder von Neubildungen, die in gewissen Tierstämmen spontan mit grosser Häufigkeit auftreten.

- > **Unzureichende Evidenz:** Die Untersuchungen erlauben wegen bedeutender Einschränkung qualitativer oder quantitativer Art keine Schlussfolgerungen, weder für noch gegen eine kanzerogene Wirkung oder es sind keine Ergebnisse zu Krebs bei Versuchstieren verfügbar.
- > **Evidenz für Abwesenheit³:** Adäquate Studien an mindestens zwei Tierarten zeigen, dass das Agens oder die Mischung im Rahmen der Testbedingungen nicht kanzerogen ist. Die Klassierung «Evidenz für Abwesenheit» gilt zwangsläufig nur für die untersuchten Tierarten, Tumorlokalisationen und Expositionsniveaus.

Diese Kategorien umschreiben die Evidenz dafür, dass im Tiermodell die Tumorentstehung oder Tumorpromotion durch ein niederfrequentes Magnetfeld ausgelöst oder verstärkt werden kann. Die Übertragbarkeit auf den Menschen ist auf Grund biologischer und physiologischer Unterschiede limitiert.

2.4 Methodik für die Gesamtbewertung der Kanzerogenität beim Menschen

Die IARC fasst als letzten Schritt in der Bewertung die Evidenz aus epidemiologischen und tierexperimentellen Studien zu einer qualitativen Gesamtbeurteilung zusammen. Dabei dienen Ergebnisse von Zelluntersuchungen als ergänzende Informationen, vor allem zur Identifikation eines biologischen Wirkungsmechanismus. Wenn ein Wirkungsmechanismus etabliert wurde, wird zudem die Wahrscheinlichkeit beurteilt, dass dieser Mechanismus für Menschen relevant ist. Die Zuordnung zu einer Kategorie der Kanzerogenität erfolgt aufgrund der schlimmst möglichen Auswirkung. Die fünf Kategorien sind:

- > Kategorie 1: kanzerogen für Menschen
- > Kategorie 2A: wahrscheinlich kanzerogen für Menschen
- > Kategorie 2B: möglicherweise kanzerogen für Menschen
- > Kategorie 3: nicht klassifizierbar bezüglich der Kanzerogenität für Menschen
- > Kategorie 4: wahrscheinlich nicht kanzerogen für Menschen

Für die Zuordnung eines Agens zu einer der fünf Kanzerogenitätskategorien definiert die IARC die folgenden Kriterien und Ausnahmeregelungen (IARC 2002). Diese sind schematisch in Tab. 1 visualisiert. Die grossen farbigen Felder bezeichnen den Regelfall, die kleinen Felder Ausnahmen von der Regel.

Kategorie 1 wird verwendet, wenn ausreichende Evidenz für Kanzerogenität bei Menschen vorliegt. Ausnahmsweise kann ein Agens (eine Mischung) in diese Kategorie eingeordnet werden, wenn die Evidenz für Kanzerogenität bei Menschen weniger als ausreichend ist, aber eine ausreichende Evidenz für Kanzerogenität bei Versuchstieren besteht und wenn bei exponierten Menschen eine starke Evidenz vorliegt, dass die Wirkung des Agens (der Mischung) über einen relevanten Mechanismus der Kanzerogenität entsteht.

Kriterien für Kategorie 1

Kategorie 2A kommt zur Anwendung, wenn begrenzte Evidenz für Kanzerogenität bei Menschen und ausreichende Evidenz für Kanzerogenität bei Versuchstieren vorliegt. In manchen Fällen kann ein Agens (eine Mischung) in diese Kategorie eingeordnet werden, wenn *unzureichende* Evidenz für Kanzerogenität bei Menschen besteht, aber *ausreichende* Evidenz für Kanzerogenität bei Versuchstieren und wenn starke Evidenz dafür vorliegt, dass die Kanzerogenese über einen Mechanismus entsteht, der auch auf Menschen zutrifft. Ausnahmsweise kann ein Agens, eine Mischung oder eine Exposition auch lediglich auf der Basis von begrenzter Evidenz für Kanzerogenität beim Menschen in diese Kategorie eingeordnet werden.

Kriterien für Kategorie 2A

Kategorie 2B kommt zur Anwendung, wenn für ein Agens, eine Mischung oder eine Exposition begrenzte Evidenz für Kanzerogenität bei Menschen besteht und weniger als ausreichende Evidenz für Kanzerogenität bei Versuchstieren. Die Kategorie kann auch dann verwendet werden, wenn unzureichende Evidenz für Kanzerogenität bei Menschen besteht, aber ausreichende Evidenz für Kanzerogenität bei Versuchstieren. In manchen Fällen kann ein Agens, eine Mischung oder eine Exposition in diese Kategorie eingeordnet werden, wenn die Evidenz für Kanzerogenität beim Menschen unzureichend ist, aber begrenzte Evidenz bei Versuchstieren besteht und unterstützende Evidenz von anderen, relevanten Daten vorliegt.

Kriterien für Kategorie 2B

Kategorie 3 wird hauptsächlich für Agenzien, Mischungen oder Expositionen verwendet, für welche die Evidenz für Kanzerogenität bei Menschen unzureichend ist und bei Versuchstieren unzureichend oder begrenzt. Ausnahmsweise können auch Agenzien (Mischungen) in diese Kategorie eingeordnet werden, für welche die Evidenz für Kanzerogenität beim Menschen unzureichend ist, aber ausreichende Evidenz bei Versuchstieren vorliegt und wenn starke Evidenz dafür besteht, dass der Mechanismus der Kanzerogenität bei Versuchstieren nicht auf Menschen zutrifft. Ausserdem werden Agenzien, Mischungen oder Expositionen, die unter keine andere Kategorie fallen, dieser Kategorie zugeordnet.

Kriterien für Kategorie 3

Kategorie 4 wird für Agenzien oder Mischungen verwendet, für die Evidenz für Abwesenheit von Kanzerogenität bei Menschen und Versuchstieren besteht. In manchen Fällen können auch Agenzien oder Mischungen in diese Kategorie eingeordnet werden, wenn unzureichende Evidenz für Kanzerogenität beim Menschen besteht, aber Evidenz für Abwesenheit von Kanzerogenität bei Versuchstieren und wenn diese Evidenz konsistent und stark durch ein breites Spektrum von anderen, relevanten Daten unterstützt wird.

Kriterien für Kategorie 4

Die IARC hat niederfrequente Magnetfelder im Jahr 2002 als «möglicherweise kanzerogen für den Menschen», Kategorie 2B, eingestuft, gestützt auf **begrenzte** Evidenz für ein erhöhtes Leukämierisiko bei Kindern aufgrund epidemiologischer Studien und **unzureichender** Evidenz aus dem Tierversuch.

Tab. 1 > Kategorien der Kanzerogenität eines Agens für Menschen. Schematische Darstellung der Klassierung durch die IARC (abgeleitet aus der Präambel der IARC-Monographie 2002).

Erläuterungen siehe Text. Lesehilfe: Begrenzte Evidenz für eine kanzerogene Wirkung aus Humanstudien und ebenfalls begrenzte Evidenz aus Tierstudien führt in der Regel zu einer Klassierung 2B (möglicherweise kanzerogen für den Menschen), in Ausnahmefällen auch zur Klasse 2A (wahrscheinlich kanzerogen für den Menschen).

Evidenz für kanzerogene Wirkung

aus Tierstudien	aus Humanstudien			Evidenz für Abwesenheit
	ausreichend	begrenzt	unzureichend	
ausreichend				
begrenzt				
unzureichend				
Evidenz für Abwesenheit				

Bedeutung der Farben

Kategorie	Bezeichnung	
1	kanzerogen für Menschen	
2A	wahrscheinlich kanzerogen für Menschen	
2B	möglicherweise kanzerogen für Menschen	
3	nicht klassifizierbar bezüglich der Kanzerogenität für Menschen	
4	wahrscheinlich nicht kanzerogen für Menschen	

3 > Humanstudien

3.1 Krebserkrankungen bei Kindern

3.1.1 Leukämien und Lymphome

Leukämien und Lymphome sind bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems, die auch als hämatologische Malignome bezeichnet werden. Die Blutbildung findet im Knochenmark statt, wobei aus pluripotenten Stammzellen Vorläuferzellen entstehen, die sich zu reifen Blutzellen entwickeln. Bei den Vorläuferzellen der weissen Blutzellen (Leukozyten) unterscheidet man myeloische und lymphatische Zellen. Beide Zellgruppen dienen der Abwehr von Krankheitserregern, haben aber unterschiedliche Aufgaben innerhalb des Immunsystems.

Leukämien entstehen durch eine maligne Transformation der frühen Vorläuferzellen. Je nach Zelltyp und Verlauf der Erkrankung werden sie in myeloische und lymphatische, sowie in akute und chronische Leukämien unterteilt. Zu einem malignen Lymphom kommt es, wenn die Transformation Lymphozyten betrifft, die sich bereits nicht mehr im Knochenmark befinden, sondern im lymphatischen Gewebe der Lymphknoten, der Tonsillen, der Milz oder anderer Organe. Eine Sonderform des Lymphoms ist das so genannten Hodgkin-Lymphom, alle anderen Formen werden als Non-Hodgkin-Lymphome bezeichnet.

Krebserkrankungen bei Kindern sind in industrialisierten Ländern sehr selten, sie machen weniger als 1 % aller Krebsdiagnosen aus. Mit ungefähr einem Drittel sind Leukämien aber die häufigste bösartige Erkrankung im Kindesalter. Das Schweizer Kinderkrebsregister verzeichnete zwischen 1995 und 2004 pro Jahr durchschnittlich 174 neue Krebserkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren, davon waren 55 Leukämien (Michel et al. 2008). Ungefähr 80 % der Kinder erkrankten an einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), bei circa 15 % handelte es sich um eine akute myeloische Leukämie (AML). Chronische Leukämien kommen im Kindesalter nicht vor. Maligne Lymphome werden pro Jahr bei ungefähr 20 Kindern diagnostiziert. Knapp die Hälfte dieser Erkrankungen sind Non-Hodgkin-Lymphome und ungefähr 38 % Hodgkin-Lymphome (Michel et al. 2008).

Die Ursachen der hämatologischen Malignome im Kindesalter sind unklar. Bekannt ist, dass bestimmte genetische Erkrankungen wie die Trisomie 21 (Down-Syndrom) ein erhöhtes Leukämierisiko mit sich bringen. Insgesamt lässt sich aber nur ein kleiner Teil der Erkrankungen auf Erbkrankheiten zurückführen (Kheifets und Shimkhada 2005). Umweltfaktoren, die das Leukämierisiko wahrscheinlich erhöhen, sind Röntgenstrahlen, Zytostatika-Therapien und bestimmte Chemikalien, speziell Benzol. Ebenfalls diskutiert werden negative Einflüsse durch Infektionen, Pestizide, ein zu hohes Geburtsgewicht, Ernährungsfaktoren, Alter und Lebensstil der Eltern sowie die Exposition gegenüber nichtionisierender Strahlung (Lightfoot 2005, Rössig und Juergens 2008).

In den epidemiologischen Studien zur Magnetfeldexposition wurde fast ausschliesslich der Zusammenhang mit dem Leukämierisiko untersucht, nur vereinzelt betrafen sie auch das Lymphomrisiko. Daher sind auch die Aussagen der IARC und der WHO auf das Leukämierisiko fokussiert.

Die Einstufung der niederfrequenten Magnetfelder durch die IARC als «möglicherweise kanzerogen für Menschen» im Jahr 2002 basierte hauptsächlich auf der wiederholt beobachteten Assoziation mit dem Leukämierisiko bei Kindern. Die gemeinsame Auswertung der epidemiologischen Studien hatte ein ungefähr verdoppeltes Risiko für Kinder mit zeitlich gemittelten Magnetfeldbelastungen über 0,3 bis 0,4 μT ergeben. Seit dieser Einstufung waren bis zur Erarbeitung des WHO-Berichts 2007 nur zwei weitere epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen häuslicher Magnetfeldexposition und dem Leukämierisiko bei Kindern erschienen (Draper et al. 2005, Kabuto et al. 2006). Die Ergebnisse dieser beiden Studien änderten nichts an der Beurteilung der Kanzerogenität (WHO 2007).

Aussagen des WHO-Berichts
2007

Bis Ende August 2008 liegen insgesamt elf Publikationen zum Leukämierisiko oder zum Krankheitsverlauf bei leukämiekranken Kindern vor, die nicht im WHO-Bericht enthalten sind. Sieben Studien betrafen die häusliche Magnetfeldexposition, eine untersuchte die Exposition der Kinder durch die Behandlung in Brutkästen. Drei Arbeiten evaluierten die Magnetfeldexposition der Eltern im Beruf. Nur eine Untersuchung schloss auch Kinder mit Lymphomerkrankungen ein, die Auswertungen erfolgten aber nicht getrennt. Tab. 2 gibt einen Überblick über die Expositionsparameter der neuen Studien.

Neue Publikationen: Übersicht

Tab. 2 > Expositionsparameter der neuen Studien zum Leukämierisiko bei Kindern

	Häusliche Magnetfeldbelastung durch externe Stromleitungen	Abschätzung nach Entfernung von Stromleitungen	Messung der Magnetfeldbelastung	Magnetfeldbelastung der Eltern im Beruf	Magnetfeldbelastung durch elektrische Geräte
Söderberg 2002			Punktmessung		x (Brutkasten)
Infante-Rivard & Deadman 2003				x (elektr. Geräte am Arbeitsplatz)	
McKinney 2003				x (hoch- und niederfrequent)	
Mizoue 2004	x	x (bezogen auf ganze Stadtbezirke)			
Foliart 2006	x		Personendosimeter (24 Std.)		
Feizi 2007	x	x			
Mejia-Arangure 2007	x	x	Punktmessung		
Pearce 2007				x (EMF und andere Strahlung)	
Schüz 2007	x		24- oder 48-Std.-Messung		
Svendsen 2007	x		24-Std.-Messung		
Mezei 2008b	x	x			

a) Häusliche Magnetfeldexposition durch externe Stromleitungen

Resultate

In einer geographischen Studie untersuchten Mizoue et al. 2004 das Risiko hämatologischer Malignome von Kindern, die in verschiedenen Bezirken einer Stadt im Südwesten Japans wohnten. Für jeden Bezirk wurde der Flächenanteil in der Nähe einer Hochspannungsleitung ermittelt. Der Vergleich der Erkrankungszahlen ergab für Bezirke, in denen mehr als 50 % der Fläche maximal 300 m von einer Hochspannungsleitung entfernt war, ein Erkrankungsrisiko von 2,2 (95 %-Konfidenzintervall (CI): 0,5–9,0), basierend auf drei von 14 Fällen. Eine grössere, bereits im WHO-Bericht 2007 diskutierte Nachfolgestudie mit individuellen Expositionsmessungen in den Schlafzimmern der Kinder zeigte bei Belastungen über 0,4 μT ein Leukämierisiko von 2,6 (95 %-CI: 0,8–9,6), es bestanden aber sehr niedrige Antwort- und hohe Ausfallraten (Kabuto et al. 2006).

In einer kleinen Fall-Kontrollstudie aus dem Jahr 2007 im Nordwesten Irans untersuchten Feizi und Arabi 60 Kinder unter 15 Jahren, bei denen zwischen 1998 und 2004 in der Universitätskinderklinik der Provinzhauptstadt Tabriz eine akute Leukämie diagnostiziert worden war. Die 59 Kontrollkinder wurden unter den ambulanten Patienten der Klinik mit nichtmalignen hämatologischen oder chirurgischen Erkrankungen zufällig ausgewählt. Sie entsprachen den Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ethnie, Sozialstatus und Stadtbezirk. Die Magnetfeldbelastung am Wohnort wurde anhand der Entfernung zur nächsten Hochspannungsleitung und technischer Parameter der Leitungen berechnet. Die Distanz zu den Wohnungen variierte in der Fallgruppe von 63 bis 880 m und in der Kontrollgruppe von 100 bis 1100 m. Für Patienten, die weniger als 500 m von einer Hochspannungsleitung entfernt wohnten, ergaben die Berechnungen eine mittlere Magnetfeldexposition von 0,6 μT , für Kontrollkinder mit der gleichen Entfernung von 0,35 μT . In Regionen mit einer Magnetfeldbelastung über 0,45 μT lebten 25 % der Patienten und 8,5 % der Kontrollkinder. Daraus ergab sich eine statistisch signifikant erhöhte Odds Ratio von 3,6 (95 %-CI: 1,11–12,39). Für das Leukämierisiko der Kinder in Distanzen unter 500 m wurde eine Odds Ratio von 8,67 (95 %-CI: 1,74–58,4) errechnet.

In der knappen Publikation fehlen Angaben zu den demographischen Charakteristika und zur Verteilung der Exposition im Gesamtkollektiv. Die statistische Auswertung bestand aus der Berechnung von rohen Odds Ratios für zwei Expositionskategorien. Wegen der geringen Anzahl an exponierten Kontrollkindern ist die statistische Unsicherheit der Resultate sehr gross.

Mejia-Arangure et al. 2007 untersuchten im Rahmen einer Fall-Kontrollstudie in Mexico City Kinder mit Down-Syndrom. Bei diesen Kindern besteht generell ein stark erhöhtes Leukämierisiko. Von 1995 bis 2003 wurden 42 Kinder mit akuter Leukämie sowie 124 nicht an Leukämie erkrankte Kinder rekrutiert. Die Daten der leukämiekranken Kinder stammten von vier öffentlichen Kliniken der Stadt, die Angaben zu den Kontrollkindern von zwei Einrichtungen für Kinder mit Down-Syndrom. Die Messung der Magnetfeldbelastung erfolgte am Eingang der Wohnung und dauerte mindestens fünf Minuten. Zusätzlich wurde die Distanz zu den umliegenden Freileitungen abgeschätzt, um die Wohnungen einer von drei Verkabelungscode-Kategorien (nach Kaune

und Savitz) zuzuordnen. Die statistische Auswertung erfolgte unter Korrektur für Geschlecht, Alter und Geburtsgewicht des Kindes, Alter der Mutter (> 35 J.), Sozialstatus, Häufung von Krebserkrankungen in der Familie sowie für Wohnregion und Verkehrsdichte. Für Kinder mit Magnetfeldexpositionen über 0,1 μT ergab sich im Vergleich zur Referenzgruppe (< 0,1 μT) kein erhöhtes Leukämierisiko (OR: 1,2, 95 %-CI: 0,52–2,8). Nach Unterteilung der Messwerte in vier Kategorien zeigte sich in der obersten Belastungsgruppe (> 0,6 μT) bei zehn Leukämiepatienten und 13 Kontrollkindern ein statistisch signifikant erhöhtes Leukämierisiko (OR: 3,7, 95 %-CI: 1,05–13,1). Bei Verwendung der Verkabelungscode-Kategorien ergaben sich nicht signifikant erhöhte Risiken mit sehr breiten Konfidenzintervallen (vgl. Tab. 3). Die Autoren sehen Hinweise auf ein erhöhtes Leukämierisiko bei Kindern mit Down-Syndrom, die Magnetfeldbelastungen über 0,6 μT haben. Wegen der geringen Fallzahlen sind die Resultate für die einzelnen Belastungskategorien statistisch unsicher. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung wurde nicht beobachtet.

Die Publikation von Schüz et al. 2007 enthält die gemeinsame Auswertung der Ergebnisse von vier Fall-Kontrollstudien aus Deutschland, Grossbritannien, Kanada und USA zum Leukämierisiko bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren. Ziel war der Vergleich zwischen nächtlicher Magnetfeldbelastung und der 24- oder 48-Stunden-Messung. Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 1842 Kindern mit Leukämie (90,6 % ALL) und 3099 Kontrollkindern. Die Studien fanden zwischen 1988 und 1996 statt, die Teilnahmeraten lagen in beiden Gruppen zwischen 50 und 65 %. Die Auswertung basierte auf dem geometrischen Mittelwert oder dem Median der Ganztagesmessungen und der nächtlichen Exposition von 22 Uhr bis 6 Uhr. In Anlehnung an frühere Studien wurden die Expositionskategorien bei < 0,1 μT , 0,1 bis < 0,2 μT , 0,2 bis < 0,4 μT und $\geq 0,4 \mu\text{T}$ festgelegt. Für die nächtliche Magnetfeldbelastung ergaben sich aus allen vier Studien gemeinsam unter Berücksichtigung von Geschlecht, Altersgruppe und Sozialstatus in den drei exponierten Kategorien erhöhte Odds Ratios von 1,11 (95 %-CI: 0,91–1,36), 1,37 (95 %-CI: 0,99–1,90) und 1,93 (95 %-CI: 1,11–3,35). Ein ähnliches Muster bestand bezüglich der 24- oder 48-Stunden-Messwerte: die entsprechenden Odds Ratios lagen bei 1,09 (95 %-CI: 0,89–1,32), 1,20 (95 %-CI: 0,89–1,63) und 1,98 (95 %-CI: 1,18–3,35). Die separate Auswertung der Daten aus den einzelnen Ländern zeigte, dass das Leukämierisiko in Deutschland und in den USA stärker mit der nächtlichen Exposition assoziiert war. In Grossbritannien bestand kein Unterschied zwischen den beiden Expositionsparametern, und in Kanada bestand ein etwas deutlicherer Zusammenhang mit der 24-Stunden-Messung. Insgesamt sehen die Autoren in den Ergebnissen keine Unterstützung der Hypothese, dass das Leukämierisiko stärker mit der nächtlichen Magnetfeldexposition assoziiert ist als mit der Ganztagesbelastung. Demnach scheint die Exposition während der Nacht keine grössere biologische Relevanz zu haben.

Mezei et al. 2008b untersuchten in einer erneuten Analyse der kanadischen Fall-Kontrollstudie zum Leukämierisiko bei Kindern mit häuslicher Magnetfeldbelastung von McBride et al. 1999, wie sich die selektive Beteiligung von weniger stark belasteten Kontrollfamilien auf die Risikoschätzer ausgewirkt hat. Dazu überprüften sie die Magnetfeldexposition der Kontrollfamilien, welche die Teilnahme an der Gesamtstudie verweigert hatten. Die Fallgruppe bestand aus 340 Kindern im Alter von 0 bis 14 Jah-

ren aus vier Provinzen Kanadas, bei denen zwischen 1990 und 1995 eine Leukämie diagnostiziert worden war. Für die neue Auswertung bildeten die Autoren eine Kontrollgruppe aus 187 Kindern, die an der Originalstudie teilgenommen hatten, sowie 153 Kindern, welche die Teilnahme abgelehnt hatten, und 153 Kindern, die als Ersatz angefragt worden waren und teilgenommen hatten. Da sich die Magnetfeldexposition ohne Mitwirkung der Teilnehmenden nur mit Verkabelungscodes abschätzen lässt, wurde für das ganze Kollektiv die Distanz von der nächsten Stromleitung neu ausgemessen und die Belastung gemäss den fünf Kategorien nach Wertheimer-Leeper sowie den drei Kategorien nach Kaune-Savitz beurteilt. Der Vergleich ergab, dass Kinder, die an der Originalstudie nicht teilgenommen hatten, tendenziell häufiger zur höchsten Belastungskategorie gehörten. Eine höhere Belastung bestand öfter in Wohnquartieren mit niedrigerem Sozialstatus, und Kinder, die nicht an der Studie teilgenommen hatten, lebten häufiger in solchen Quartieren. Mit der ursprünglichen Expositionsbeurteilung lagen die Odds Ratios für das Leukämierisiko in den beiden oberen Kategorien nach Wertheimer-Leeper im Vergleich zu den drei geringer belasteten Kategorien bei 0,8 (95 %-CI: 0,6–1,11) und 1,7 (95 %-CI: 1,0–3,0). Nach der neuen Expositionsschätzung betragen die entsprechenden Odds Ratios 1,1 (95 %-CI: 0,7–1,5) und 1,6 (95 %-CI: 1,0–2,6). Bei Verwendung der Nichtteilnehmer als Kontrollen ergaben sich Odds Ratios von 1,1 (95 %-CI: 0,7–1,5) und 1,3 (95 %-CI: 0,8–2,1). Die Autoren folgern, dass eine leichte Verzerrung durch selektive Auswahl von besser gestellten und weniger exponierten Kontrollkindern für die am stärksten belastete Kategorie nicht auszuschliessen ist. Sie weisen aber darauf hin, dass dies nicht den ganzen beobachteten Zusammenhang zwischen Magnetfeldbelastung und Leukämie bei Kindern erklären kann.

In der amerikanischen Kohortenstudie von Foliart et al. 2006 wurde der Einfluss der Magnetfeldexposition auf den Krankheitsverlauf bei Kindern mit ALL untersucht. Primärer Endpunkt war das Überleben ohne erneutes Krankheitsereignis, eine weitere Zielgrösse war das Überleben des Kindes überhaupt. Die Studienpopulation bestand aus Kindern im Alter von 1 bis 15 Jahren, bei denen in den vorangegangenen 12 Wochen eine ALL diagnostiziert worden war. Der Rekrutierungszeitraum dauerte von 1996 bis 2001, die Beobachtungszeit bis Dezember 2004. Die Magnetfeldbelastung der Kinder über 24 Stunden wurde wenige Wochen nach der Diagnose mittels Personendosimeter von den Familien selbst gemessen. Als Expositions-kategorien wurden $< 0,1 \mu\text{T}$, 0,1 bis $0,19 \mu\text{T}$, 0,2 bis $0,29 \mu\text{T}$ und $\geq 0,3 \mu\text{T}$ festgelegt. Die multivariate Analyse basierte auf 361 Kindern mit ALL der B-Vorläuferzellen. In dieser Gruppe traten 70 Ereignisse von Therapieversagen und 28 Todesfälle auf. Eine durchschnittliche Magnetfeldbelastung von über $0,3 \mu\text{T}$ hatten 18 Kinder, zur Referenzgruppe ($< 0,1 \mu\text{T}$) gehörten 235 Kinder. Da auf die oberste Expositions-kategorie fünf Krankheitsrückfälle entfielen, ergab sich eine Hazard Ratio von 1,92 (95 %-CI: 0,75–4,90). Basierend auf vier Todesfällen betrug das relative Sterberisiko in der obersten Expositions-kategorie 4,53 (95 %-CI: 1,49–13,76). Die Autoren interpretieren ihre Resultate als Hinweis auf einen ungünstigeren Krankheitsverlauf bei Kindern mit durchschnittlichen Magnetfeldbelastungen über $0,3 \mu\text{T}$. Sie weisen aber auf die kleinen Fallzahlen und die damit verbundene statistische Unsicherheit hin.

Ausgehend von den Resultaten dieser Studie führten Svendsen et al. 2007 eine Kohortenstudie mit Daten von drei Fall-Kontrollstudien aus verschiedenen Regionen Deutschlands durch. Die drei Studien waren in Niedersachsen, Berlin bzw. im ganzen Gebiet der ehemaligen Bundesrepublik durchgeführt worden. Das gepoolte Studienkollektiv bestand aus 595 Kindern unter 15 Jahren, die an ALL erkrankt waren. Die Daten zum Krankheitsverlauf stammten vom Deutschen Kinderkrebsregister. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung im Februar 2006 lag der Median der Beobachtungsdauer bei 9,5 Jahren, die Magnetfeldexposition war von November 1997 bis Dezember 1999 in 24-Stunden-Messungen in den Schlafzimmern der Kinder erfasst worden. Gemäss dem Median dieser Messwerte wurden die Expositionskategorien $<0,1 \mu\text{T}$, $0,1$ bis $0,2 \mu\text{T}$ und $>0,2 \mu\text{T}$ gebildet. Die statistischen Analysen unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Diagnosejahr ergaben ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Sterberisiko für Kinder in der mittleren Expositionskategorie (Hazard Ratio: 2,6, 95 %-CI: 1,3–5,2), basierend auf neun Todesfällen. In der Kategorie über $0,2 \mu\text{T}$ ereigneten sich vier Todesfälle, das relative Sterberisiko lag bei 1,6 (95 %-CI: 0,6–4,4). Die nach Risikogruppen stratifizierte Auswertung ergab erhöhte Sterberisiken von 2,8 (95 %-CI: 1,2–6,2) und 3,0 (95 %-CI: 0,9–9,8) für die mittlere und die höchste Expositionskategorie (7 resp. 3 Todesfälle). Wenn die gleichen Belastungskategorien wie in der amerikanischen Studie verwendet wurden, entfielen auf die beiden oberen Kategorien ($0,2$ bis $0,3 \mu\text{T}$ und $>0,3 \mu\text{T}$) nur noch jeweils ein Rück- oder Todesfall, daher waren die Risikoschätzer sehr instabil. Es zeigte sich aber ein ähnlicher Trend (vgl. Tab. 3). Demographische Faktoren wie Sozialstatus und Wohnregion hatten keinen Einfluss auf die Resultate. Die Magnetfeldmessungen bezogen sich auf das Haus, in dem die Kinder vor der Leukämiediagnose am längsten gewohnt hatten, über die Belastung danach lagen keine Informationen vor.

b) Exposition durch Brutkästen

Söderberg et al. 2002 untersuchten in einer Fall-Kontrollstudie, ob die Magnetfeldexposition in Brutkästen das Leukämierisiko beeinflusst. Aus dem nationalen Krebsregister wählten sie 726 Kinder aus, die zwischen 1973 und 1989 in Schweden geboren waren und bei denen bis Ende 1989 eine Leukämiediagnose gestellt worden war. Die Daten von 726 Kontrollkindern mit entsprechendem Geburtsmonat und Geschlecht stammten aus dem Geburtenregister. Informationen über den Aufenthalt in einem Brutkasten wurden den Spitalakten entnommen, die Art der verwendeten Geräte in den Kliniken erfragt. Es konnte nicht eruiert werden, in welchem Brutkasten die einzelnen Kinder behandelt worden waren. Daher basierte die Expositionsabschätzung auf Mittelwerten der in den Geräten gemessenen Magnetfeldstärke und der Aufenthaltsdauer des Kindes. Daraus ergaben sich Werte zwischen $0,3$ und $4,36 \mu\text{T}$ für die einzelnen Kinder, der Durchschnitt lag bei $1,07 \mu\text{T}$. Aufsummiert über die Behandlungsdauer variierten die individuellen Belastungen zwischen $0,3$ und $613,58 \mu\text{T}$ -Stunden (Mittelwert: $52,16 \mu\text{T}$ -Stunden). Die Auswertung von 619 Fall-Kontroll-Paaren mit vollständigen Angaben zeigte, dass leukämiekranken Kinder nicht häufiger in Inkubatoren behandelt worden waren als Kinder ohne Leukämie (RR: 1,0, 95 %-CI: 0,7–1,4). Es bestanden auch keine erhöhten Erkrankungsrisiken bei mittleren Magnetfeldbelastungen über $0,6 \mu\text{T}$, weder für alle Leukämien zusammen, noch spezifisch für die ALL (beide RRs: 0,9, 95 %-CI: 0,5–1,7, basierend auf 593 Fall-Kontroll-Paaren mit 21 resp.

19 exponierten Fällen). Auch bei Berücksichtigung der Behandlungsdauer waren die Leukämierisiken nicht signifikant erhöht. Die Auswertungen für AML waren auf Grund der kleinen Anzahl exponierter Kinder nicht aussagekräftig. Andere Faktoren, die mit dem Leukämierisiko und der Brutkastenbehandlung zusammenhängen könnten, z. B. Röntgenuntersuchungen in der Schwangerschaft, hatten keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Da die Belastung der Kinder in dieser Studie nicht individuell gemessen wurde, bestehen Unsicherheiten bezüglich der Expositionsklassifizierung. Zu dieser Fragestellung existiert nur eine frühere Studie. Deren Resultate hatten auf eine Assoziation zwischen Brutkastenbehandlung und AML-Risiko hingewiesen, es lagen aber keine Informationen über die Magnetfeldbelastung vor (Cnattingius et al. 1995).

c) Berufliche Magnetfeldbelastung der Eltern

In der Fall-Kontrollstudie von Infante-Rivard und Deadman 2003 wurde der Zusammenhang zwischen der beruflichen Magnetfeldexposition schwangerer Frauen und dem Leukämierisiko ihrer Kinder evaluiert. Die Autoren registrierten zwischen 1980 und 1990 insgesamt 491 Kinder in der kanadischen Provinz Québec, bei denen im Alter von 0 bis 9 Jahren eine ALL diagnostiziert worden war. Aus dem staatlichen Kindergeldregister wählten die Autoren die selbe Anzahl Kontrollkinder aus und ordneten sie Patienten mit entsprechendem Geschlecht, Wohnort und Alter zu. Zur Berechnung der beruflichen Magnetfeldexposition der Mutter während der Schwangerschaft wurde die magnetische Flussdichte jedes Geräts am Arbeitsplatz mit der Verwendungsdauer multipliziert und ein zeitgewichteter Durchschnittswert pro Woche gebildet. Die Befragung der Mütter erfolgte in Telefoninterviews und betraf ihre Tätigkeiten während der Schwangerschaft und zwei Jahre vorher, sowie andere Faktoren, die das Leukämierisiko des Kindes beeinflusst haben könnten. Die Regressionsanalyse ergab, dass Kinder von Müttern, die in ihrem Beruf einer höheren Magnetfeldbelastung ausgesetzt waren, verglichen mit Kindern der am wenigsten exponierten Mütter ein mässig erhöhtes Leukämierisiko hatten. Für die Gruppe mit der höchsten kumulativen Exposition ($> 47,7 \mu\text{T-Tage}$) ergab sich im Vergleich zu den am wenigsten exponierten Frauen eine statistisch signifikant erhöhte Odds Ratio von 1,6 (95 %-CI: 1,0–2,5). Das Gleiche galt für Frauen mit durchschnittlicher Exposition über $0,2 \mu\text{T}$ oder Maximalwerten über $0,4 \mu\text{T}$. Die entsprechenden Odds Ratios lagen bei 1,4 (95 %-CI: 1,0–2,2) und 2,4 (95 %-CI: 1,3–4,2). Zu den am stärksten exponierten Frauen gehörten Nähmaschinenarbeiterinnen und Elektronikerinnen. Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen auf ein erhöhtes Leukämierisiko bei Kindern, deren Mütter einen Beruf mit sehr hoher Magnetfeldexposition ausüben.

Im Rahmen der grossen «United Kingdom Childhood Cancer Study» untersuchten McKinney et al. 2003, ob sich Umweltbelastungen am Arbeitsplatz der Eltern auf das Krebsrisiko der Kinder auswirken. Die Fall-Kontrollstudie fand verschiedene Zusammenhänge mit der beruflichen Belastung der Väter, unter anderem auch eine schwache Beziehung mit elektromagnetischer Strahlung. Da nicht zwischen hoch- und niederfrequenten Feldern unterschieden wurde, werden die Ergebnisse nicht in Tab. 3 aufgeführt.

Die Fall-Kontrollstudie von Pearce et al. 2007 war auf Nordengland beschränkt und evaluierte die Berufsexposition der Väter gegenüber elektromagnetischer oder anderer

Strahlung anhand der Berufsbezeichnung. Die Fallgruppe bestand aus 4727 Personen, bei denen zwischen 1968 und 2000 im Alter von 0 bis 25 Jahren eine Krebserkrankung festgestellt worden war. Davon waren 1007 Personen an Leukämie erkrankt. Eine Kontrollgruppe basierte auf dem selben Krebsregister wie die Fälle, die zweite auf dem regionalen Geburtenregister. Die Auswertungen ergaben signifikant erhöhte Leukämierisiken für Kinder von Vätern mit beruflicher Strahlenexposition in der Grössenordnung von 30 bis 50 %. Von den 744 Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie hatten 51 beruflich exponierte Väter, davon arbeiteten 34 als Elektriker. Für diese Untergruppe mit überwiegend nichtionisierender Strahlenbelastung lagen die Odds Ratios bei 1,59 (95 %-CI: 1,12–2,26) resp. 1,92 (95 %-CI: 1,36–2,72). Da bei den allgemeinen Vergleichen keine Differenzierung zwischen ionisierender und nichtionisierender Strahlung möglich war, werden nur die Resultate für die Kinder von Elektrikern in Tab. 3 aufgeführt.

Die seit dem WHO-Bericht publizierten Resultate von drei Fall-Kontrollstudien und einer gemeinsamen Analyse von vier früheren Studien bestätigen die Beobachtung eines erhöhten Leukämierisikos bei Kindern in der Umgebung von Stromleitungen. Die Expositionsschwelle lag in der selben Grössenordnung wie in den früheren Studien ($>0,4 \mu\text{T}$), und es wurden keine anderen Einflussfaktoren identifiziert, welche die beobachtete Assoziation erklären könnten. Die beiden Kohortenstudien zum Krankheitsverlauf wiesen auf eine ungünstigere Prognose von leukämiekranken Kindern mit stärkeren Magnetfeldbelastungen hin.

Bewertung

Insgesamt ist die Aussagekraft der Resultate durch die kleinen Fallzahlen in den oberen Expositionskategorien immer noch eingeschränkt. Zudem ist unklar, wie gut einmalige Messungen die Langzeitexposition der Kinder repräsentieren.

In einer Publikation von Kheifets et al. 2006 werden verschiedene Annahmen zum Anteil der Exponierten und zur Erhöhung des Leukämierisikos gemacht. Wenn man annimmt, dass auch in der Schweiz der Anteil der dauerhaft über $0,3$ bis $0,4 \mu\text{T}$ exponierten Kinder zwischen $<1\%$ und 4% liegt, und dass die beobachtete Assoziation kausal sei und sich das Risiko für eine Leukämie bei dieser Belastung verdoppeln würde, wären 1 bis 2 der jährlich insgesamt etwa 60 Leukämiefälle bei Kindern unter 15 Jahren der Magnetfeldbelastung zuzuschreiben. Es gibt in der Schweiz keine Untersuchungen zur Messung der langfristigen Belastung der Bevölkerung in der Nähe von Einrichtungen der Stromversorgung, oder der Anzahl der dort exponierten Kinder.

In den Studien zur beruflichen Magnetfeldbelastung der Eltern bestanden teilweise statistisch signifikante Assoziationen. Sie untersuchten aber unterschiedliche Expositionsparameter und Zielgrössen, so dass sie wenig zur Gesamtbeurteilung beitragen können.

Es besteht weiterhin eine **begrenzte Evidenz** für einen Zusammenhang zwischen der häuslichen Magnetfeldexposition durch Stromleitungen und dem Leukämierisiko bei Kindern. In Bezug auf vorgeburtliche Magnetfeldbelastungen, auf die Brutkastenbehandlung und die Exposition durch elektrische Haushaltsgeräte ist die Datenlage für eine Beurteilung **unzureichend**.

Tab. 3 > Übersicht über neue Studien zu Leukämien und Lymphomen bei Kindern

	Studientyp Region/Land	Zielgrösse Kollektiv Alter bei Diagnose	Expositionsabschätzung und Kategorien	Stärke der Assoziation (95 %-Konfidenzintervall)
Söderberg 2002	Fall-Kontrollstudie Schweden	Leukämie-Erkrankungen 619 Fälle 619 Kontrollen 0 bis 16 Jahre	Magnetfeldexposition durch Aufenthalt im Brutkasten durchschnittliche Exposition > 0,6 μ T Behandlungsdauer > 30 Stunden durchschnittliche Exposition > 0,6 μ T Behandlungsdauer > 30 Stunden	Alle Leukämien RR: 0,9 (0,5–1,7) RR: 1,2 (0,6–2,1) ALL RR: 0,9 (0,5–1,7) RR: 1,1 (0,5–2,1)
Infante-Rivard & Deadman 2003	Fall-Kontrollstudie Québec	ALL-Erkrankungen 491 Fälle 491 Kontrollen 0 bis 9 Jahre	Berufliche Magnetfeldexposition der Mutter kumulative Exposition > 90. Perzentil (> 47,7 μ T-Tage) durchschnittliche Exposition > 90. Perzentil (> 0,20 μ T) maximale Exposition > 0,4 μ T	ALL OR: 1,6 (1,0–2,5) OR: 1,4 (1,0–2,2) OR: 2,4 (1,3–4,2)
Mizoue 2004	Geographische Studie Japan	Hämatologische Malignome 14 Fälle (11 ALL, 2 AML, 1 NHL) 0 bis 14 Jahre	Wohnung in einem Bezirk mit bis zu 50 % der Fläche in < 300 m Entfernung von einer Hochspannungsleitung mehr als 50 % der Fläche in < 300 m Entfernung von einer Hochspannungsleitung	Leukämie/Lymphom RR: 1,6 (0,5–5,1) RR: 2,2 (0,5–9,0)
Foliart 2006	Kohortenstudie USA	Krankheitsereignisse resp. Todesfälle bei Kindern mit ALL 361 Fälle 0 bis 15 Jahre	24-Stunden-Magnetfeldmessung mittels Personendosimeter 0,1–0,19 μ T 0,2–0,29 μ T \geq 0,30 μ T 0,1–0,19 μ T 0,2–0,29 μ T \geq 0,30 μ T	neues Krankheitsereignis HR: 1,25 (0,72–2,19) HR: 1,32 (0,47–3,71) HR: 1,92 (0,75–4,90) Todesfall HR: 1,16 (0,47–2,84) HR: 0,85 (0,11–6,40) HR: 4,53 (1,49–13,76)
Feizi 2007	Fall-Kontrollstudie Tabriz, Iran	Leukämie-Erkrankungen 60 Fälle 59 Kontrollen 0 bis 14 Jahre	Exposition in der Wohnung Distanz zur Hochspannungsleitung < 500 m vs. > 500 m Magnetfeldberechnung: > 0,45 vs. < 0,45 μ T	ALL oder AML OR: 8,67 (1,74–58,4) OR: 3,60 (1,11–12,39)
Mejia-Arangure 2007	Fall-Kontrollstudie Mexico City	Leukämie-Erkrankungen bei Kindern mit Down-Syndrom 42 Fälle 124 Kontrollen 0 bis 15 Jahre	Exposition in der Wohnung (Kurzzeitmessung am Eingang) > 0,1 μ T 0,1–0,39 μ T 0,40–0,59 μ T > 0,6 μ T Verkabelungscode (Kaune-Savitz): mittel hoch	Akute Leukämie OR: 1,2 (0,52–2,8) OR: 0,94 (0,37–2,4) OR: 0,88 (0,15–5,1) OR: 3,7 (1,05–13,1) OR: 5,8 (0,92–37) OR: 4,1 (0,66–25)
Pearce 2007	Registerbasierte Fall-Kontrollstudie Nordengland	Leukämie-Erkrankungen 1007 Fälle, davon 744 lymphatische Leukämie 42 118 resp. 95 099 Kontrollen 0 bis 25 Jahre	Berufliche Exposition des Vaters Tätigkeit als Elektriker vs. 1. Kontrollgruppe Tätigkeit als Elektriker vs. 2. Kontrollgruppe	Lymphatische Leukämie OR: 1,59 (1,12–2,26) OR: 1,92 (1,36–2,72)
Schüz 2007	4 Fall-Kontrollstudien Kanada, Deutschland, Grossbritannien, USA	Leukämie-Erkrankungen 1842 Fälle, davon 1668 ALL 3099 Kontrollen 0 bis 14 Jahre	Magnetfeldexposition in der Wohnung (geometrisches Mittel oder Median) während der Nacht: 0,1–< 0,2 μ T 0,2–< 0,4 μ T > 0,4 μ T 24-/48-Stundenmessung: 0,1–< 0,2 μ T 0,2–< 0,4 μ T > 0,4 μ T	Alle Leukämien gepoolte OR: 1,11 (0,91–1,36) 1,37 (0,99–1,90) 1,93 (1,11–3,35) 1,09 (0,89–1,32) 1,20 (0,89–1,63) 1,98 (1,18–3,35)

	Studientyp Region/Land	Zielgrösse Kollektiv Alter bei Diagnose	Expositionsabschätzung und Kategorien	Stärke der Assoziation (95 %-Konfidenzintervall)
Svendsen 2007	Kohortenstudie Deutschland	Krankheitsereignisse resp. Todesfälle bei 595 Kindern mit ALL 0 bis 14 Jahre mediane Beobachtungszeit: 9,5 Jahre	Magnetfeldexposition im Kinderzimmer 24-Stundenmessung 0,1–<0,2 μ T > 0,2 μ T Kategorien wie Foliart 2006 (460 Fälle): 0,1–0,2 μ T 0,2–0,3 μ T \geq 0,3 μ T 0,1–0,2 μ T 0,2–0,3 μ T \geq 0,3 μ T	Todesfall HR: 2,6 (1,3–5,2) HR: 1,6 (0,6–4,4) Todesfall HR: 3,1 (1,3–7,3) HR: 2,7 (0,4–20,2) HR: 2,8 (0,4–20,6) neues Krankheitsereignis HR: 2,2 (1,0–4,5) HR: 1,5 (0,2–11,2) HR: 1,4 (0,2–9,9)
Mezei 2008b	Reanalyse einer Fall-Kontrollstudie Kanada	Leukämie-Erkrankungen 340 Fälle Kontrollgruppen: 187 Kontrollkinder aus Original- studie 153 Nichtteilnehmer 153 Ersatzkontrollen	Verkabelungscode (Wertheimer-Leeper): mit Original-Kontrollkindern: hohe Exposition sehr hohe Exposition mit Nichtteilnehmern: hohe Exposition sehr hohe Exposition	Leukämie OR: 1,1 (0,7–1,5) OR: 1,6 (1,0–2,6) OR: 1,1 (0,7–1,5) OR: 1,3 (0,8–2,1)

Abkürzungen: ALL: akute lymphatische Leukämie, AML: akute myeloische Leukämie, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom, OR: Odds Ratio, HR: Hazard Ratio. Erläuterungen im Glossar.

3.1.2 Hirntumoren und andere Krebserkrankungen bei Kindern

Mit 20 bis 25 % sind die Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) nach den Leukämien die zweitgrösste Gruppe der Krebserkrankungen im Kindesalter. Neben den Hirntumoren gehören zu dieser Kategorie auch die Tumoren des Rückenmarks, die bei Kindern allerdings sehr selten vorkommen. In der Schweiz erkranken jährlich etwa 37 Kinder unter 15 Jahren an einem ZNS-Tumor; das entspricht einer Jahresinzidenz von etwa drei Erkrankungen auf 100 000 Kinder (Michel et al. 2008). Wegen der niedrigen Fallzahlen werden Hirntumoren in epidemiologischen Studien oft als eine Einheit zusammengefasst. Es handelt sich aber um eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren, die von verschiedenen Ursprungsgeweben ausgehen und die sich auch hinsichtlich ihrer Malignität unterscheiden. Ungefähr die Hälfte aller Hirntumoren im Kindesalter sind so genannten Gliome, die nicht von den Nervenfasern selbst ausgehen, sondern von den dazwischen liegenden Zellen (Sinzig et al. 2008). Bei den meisten Gliomen handelt es sich um Astrozytome, die wiederum nach ihrem Malignitätsgrad unterteilt werden. Andere häufigere Hirntumortypen bei Kindern sind Medulloblastome, Ependymome und neuroektodermale Tumore. Die Ursachen der Hirntumoren sind noch weitgehend unbekannt, vermutlich handelt es sich um eine Kombination von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen. Erbkrankheiten mit erhöhtem Tumorrisiko wie die Neurofibromatose oder die tuberöse Sklerose verursachen maximal 5 % der Hirntumorerkrankungen im Kindesalter (McKinney 2005). Ein etablierter Risikofaktor ist hoch dosierte Röntgenstrahlung, diskutiert werden N-Nitrosoverbindungen in Nahrungsmitteln, Pestizide, Luftschadstoffe und vorgeburtliche Expositionen durch Belastungen der Eltern am Arbeitsplatz.

Andere Krebserkrankungen kommen bei Kindern noch seltener vor als Leukämien, Lymphome und Hirntumoren. Bösartige Knochentumoren, Neuroblastome, Weichteil-

sarkome und Nierentumoren machen jeweils ungefähr 5 bis 6 % aller Krebsdiagnosen im Kindesalter aus (Michel et al. 2008).

Zum Risiko von Hirntumoren bei Kindern wurden im WHO-Bericht keine Studien präsentiert, die nach der Beurteilung der IARC veröffentlicht worden waren. In den Ergebnissen der vorliegenden Studien sahen die Autoren keinen einheitlichen Zusammenhang mit der Exposition gegenüber niederfrequenten Feldern. Allerdings beruhten die Studien auf kleineren Fallzahlen und waren qualitativ schlechter als die Leukämie-studien, so dass die Evidenzlage insgesamt unzureichend war. Als Forschungsbedarf mit hoher Priorität empfahlen die WHO-Autoren eine gemeinsame Auswertung der bisher vorliegenden Studien zum Hirntumorrisiko bei Kindern. Zum Risiko anderer Krebserkrankungen wurden ebenfalls keine neuen Resultate präsentiert und die Evidenzlage als unzureichend beurteilt.

Aussagen des WHO-Berichts
2007

Die von den WHO-Autoren empfohlene Metaanalyse zum Hirntumorrisiko bei Kindern wurde in der Zwischenzeit durchgeführt (Mezei et al. 2008a). Neue Originalstudien sind in den letzten Jahren nur vereinzelt erschienen. Die Metaanalyse enthält zwei neuere Arbeiten, von denen eine bisher lediglich als Konferenzbeitrag publiziert wurde. Die andere ist die oben erwähnte Studie aus England, die in erster Linie das Leukämierisiko bei Kindern in der Umgebung von Hochspannungsleitungen untersuchte (Draper et al. 2005). Für das Risiko von Hirntumoren und anderen Krebserkrankungen ergab sie keinen Zusammenhang. Seit dem WHO-Bericht liegen zu diesen Krankheitsrisiken nur Ergebnisse von den bereits erwähnten Studien zur beruflichen Exposition der Eltern vor (McKinney et al. 2003, Pearce et al. 2007).

Neue Publikationen: Übersicht

a) Häusliche Magnetfeldbelastung durch Stromleitungen

Resultate

In ihrer Metaanalyse werteten Mezei et al. 2008a die Resultate von zwölf Fall-Kontrollstudien und einer Kohortenstudie zum Hirntumorrisiko bei Kindern unter 20 Jahren aus. Die Studien stammten aus den Jahren 1979 bis 2007 und evaluierten die Magnetfeldbelastung anhand der Distanz oder anhand von Messwerten oder anderer Indikatoren. In der Metaanalyse wurde für jeden Expositionsindikator ein durchschnittlicher Effektschätzer berechnet. Aus den fünf Studien, die das Hirntumorrisiko von Kindern im Umkreis von 50 oder 100 m um eine Hochspannungsleitung herum evaluierten, ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko, der mittlere Effektschätzer lag bei 0,88 (95 %-CI: 0,57–1,37). Auch die drei Studien, in denen die Belastung über Verkabelungscodes definiert war, zeigten keine Assoziation mit dem Hirntumorrisiko. Sie resultierten in einem kombinierten Effektschätzer von 1,08 (95 %-CI: 0,60–1,98) für hohe Belastung und von 0,83 (95 %-CI: 0,51–1,36) für sehr hohe Belastung. Drei weitere Studien mit Punktmessungen ergaben für mittlere Magnetfeldexpositionen von mehr als 0,2 μT eine leicht erhöhte, statistisch nicht signifikante Odds Ratio von 1,13 (95 %-CI: 0,61–2,10). Studien mit Berechnung der langfristigen Magnetfeldexposition aufgrund von Messwerten und Expositionsjahren zeigten ein ähnliches Ergebnis mit einem kombinierten Effektschätzer von 1,14 (95 %-CI: 0,65–2,00). Fünf Studien beinhalteten Auswertungen für Familien mit Expositionen von mehr als 0,3 oder 0,4 μT . Für diese Belastungskategorie lag der mittlere Effektschätzer bei 1,68 (95 %-CI: 0,83–3,43). Es bestand kein Hinweis auf eine selektive Veröffentlichung von Studien mit signifikanten Resultaten. Gemäss den Autoren weisen die Ergebnisse der Metaanalyse ins-

gesamt nicht auf einen Zusammenhang zwischen häuslicher Magnetfeldexposition und Hirntumorrisiko bei Kindern hin. Für Kinder in Expositions-kategorien über 0,3 oder 0,4 μT kann ein mässig erhöhtes Hirntumorrisiko aber nicht ausgeschlossen werden.

b) Berufliche Magnetfeldexposition der Eltern

Die bereits im Leukämie-Kapitel erwähnte Studie von McKinney et al. 2003 evaluierte verschiedene Umweltbelastungen am Arbeitsplatz der Eltern. Für die Exposition der Eltern gegenüber hoch- oder niederfrequenten elektromagnetischen Feldern zeigte sich kein Zusammenhang mit dem Risiko von Hirntumoren oder anderen Krebserkrankungen bei den Kindern. Auch in der Untersuchung von Pearce et al. 2007 bestand kein erhöhtes Hirntumorrisiko für Kinder, deren Väter in exponierten Berufen (ionisierende oder nichtionisierende Strahlung) gearbeitet hatten. Für andere Krebserkrankungen ergaben sich vereinzelt Zusammenhänge, die aber auf sehr kleinen Fallzahlen und zahlreichen statistischen Tests beruhten. Die Resultate dieser Studien werden nicht in Tab. 4 aufgenommen, weil die verschiedenen Strahlungsarten nicht differenziert wurden.

Da Hirntumoren im Kindesalter noch seltener sind als Leukämien, ist die epidemiologische Untersuchung noch schwieriger. Die Metaanalyse der vorliegenden Studien zeigt für Kinder mit Magnetfeldbelastungen bis ca. 0,2 μT kein erhöhtes Risiko, an einem Hirntumor zu erkranken (Mezei et al. 2008a). Für Kinder mit Expositionen über 0,3 oder 0,4 μT ergab sich allerdings ein erhöhtes Risiko in der selben Grössenordnung wie bei der Leukämie, wenn auch statistisch nicht signifikant (1,68, 95 %-CI: 0,83–3,43). Wegen der kleineren Fallzahlen und der damit verbundenen statistischen Unsicherheit ist es sinnvoll, die beobachtete Assoziation an grösseren oder stärker exponierten Kollektiven zu überprüfen. Zu den übrigen Krebserkrankungen bei Kindern liegen nur einzelne Studienresultate vor.

Bewertung

Insgesamt ist die Evidenzlage noch **unzureichend**, um einen Zusammenhang zwischen niederfrequenten Magnetfeldern und dem Risiko von Hirntumoren oder anderen Krebserkrankungen bei Kindern zu beurteilen.

Tab. 4 > Neue Studie zu Hirntumoren bei Kindern

	Studientyp Region/Land	Zielgrösse Kollektiv Alter bei Diagnose	Expositionsabschätzung und Kategorien	Stärke der Assoziation (95 %-Konfidenzintervall)
Mezei 2008a	Metaanalyse	Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) 12 Fall-Kontrollstudien und eine Kohortenstudie (1979 bis 2007) 0 bis 20 Jahre	Distanz zur Hochspannungsleitung < 50 (100) m Punktmessung: > 0,2 μT Verkabelungscode: hohe Exposition sehr hohe Exposition Langzeitbelastung: > 0,2 μT > 0,3 oder 0,4 μT	ZNS-Tumoren (gepoolte Odds Ratio) 0,88 (0,57–1,37) 1,13 (0,61–2,10) 1,08 (0,60–1,98) 0,83 (0,51–1,36) 1,14 (0,78–1,67) 1,68 (0,83–3,43)

3.2 Krebserkrankungen bei Erwachsenen

Laut dem Nationalen Gesundheitsbericht des Schweizerischen Gesundheitsobservatoriums aus dem Jahr 2008 erkrankten in der Schweiz jährlich ungefähr 34 000 Personen neu an Krebs. Pro Jahr sterben etwa 8500 Männer und 6900 Frauen an einer Krebserkrankung, damit ist insgesamt rund ein Viertel aller Todesfälle auf Krebsleiden zurückzuführen (Meyer 2009). Der wichtigste Risikofaktor für Krebserkrankungen ist das Alter, wie die starke Altersabhängigkeit der Inzidenz zeigt. Unter den modifizierbaren Risikofaktoren nehmen das Zigarettenrauchen und das Ernährungs- und Bewegungsverhalten in Kombination mit zunehmendem Übergewicht eine zentrale Rolle ein. Durch berufsbedingte Expositionen entstehen schätzungsweise 5 bis 8 % aller Krebsfälle.

Der WHO-Bericht enthielt Studien zur Magnetfeldbelastung am Arbeitsplatz und in der Wohnung sowie zur Verwendung elektrischer Geräte. Die meisten Studien aus den Jahren nach der IARC-Monographie betrafen das Brustkrebsrisiko. Ebenfalls untersucht worden waren Leukämien, Lymphome und Hirntumoren, zu anderen Krebserkrankungen lagen nur einzelne Studien vor.

Aussagen des WHO-Berichts
2007

Die neueren Studien zum Brustkrebs hatten insgesamt keinen Zusammenhang mit der Magnetfeldexposition ergeben. Da diese Untersuchungen grössere Teilnehmergruppen einschlossen als die früheren und weniger anfällig für methodische Verzerrungen waren, erachteten die WHO-Autoren die Evidenzlage inzwischen als ausreichend, um niederfrequente Magnetfelder mit einiger Sicherheit als nicht ursächlich für Brustkrebs anzusehen (Evidenz für Abwesenheit eines Kausalzusammenhangs).

Hinsichtlich Leukämien und Hirntumoren bei Erwachsenen hatte die IARC den Kenntnisstand als unzureichend eingestuft. Da auch die seither publizierten Studienergebnisse keine Neu Beurteilung des Zusammenhangs erlaubten, empfahl die WHO eine Aktualisierung der bestehenden Metaanalysen, insbesondere für Personen mit beruflicher Exposition. Die Evidenz für Assoziationen mit anderen Krebserkrankungen beurteilten sie ebenfalls als unzureichend.

Seit dem WHO-Bericht liegen bis Ende August 2008 insgesamt 16 neue Studien zum Krebsrisiko bei Erwachsenen vor. Einige Arbeiten waren auf einzelne Tumoren fokussiert, andere untersuchten mehrere Krebsrisiken. Die von der WHO empfohlenen Metaanalysen zu Leukämien und Hirntumoren wurden von Kheifets et al. 2008 publiziert. Die meisten Studien evaluierten die berufliche Magnetfeldexposition, nur vier Untersuchungen betrafen die häusliche Belastung und eine die Verwendung elektrischer Geräte. Elektrische Felder wurden in keiner Studie untersucht. Einen Überblick über die Zielgrössen und Expositionsparameter der seit dem WHO-Bericht veröffentlichten Arbeiten gibt Tab. 5.

Neue Publikationen: Übersicht

Tab. 5 > Expositionsparameter der neuen Studien zum Krebsrisiko bei Erwachsenen

	Berufliche Exposition	Häusliche Exposition	Elektrische Geräte	Bahnstrom	Berufsbelastungsmatrix, Kategorien	Berechnung der Magnetfelder	Messung der Magnetfelder
Brustkrebs							
Davis und Mirick 2007		x					x
Johansen 2007	x				x		
McElroy 2007	x				x		
Peplonska 2007	x				x		
Ray 2007	x				x		
Leukämien und Lymphome							
Johansen 2007	x				x		
Karipidis 2007a,c	x				x	x	
Lowenthal 2007		x					
Röösli 2007a	x			x	x	x	x
Kheifets 2008	x				x		
Hirntumoren							
Klaeboe 2005	x	x			x	x	
Forssen 2006	x				x		x
Johansen 2007	x				x		
Karipidis 2007b, d	x				x	x	
Röösli 2007a	x			x	x	x	x
Kheifets 2008	x				x		
Andere Krebserkrankungen							
Baumgardt-Elms 2005		x					
Hakansson 2005	x				x		
Lope 2006	x				x		x
Abel 2007			x				
Krebs allgemein							
Fazzo 2005		x				x	x

3.2.1 Brustkrebs

Seit dem WHO-Bericht sind sechs Publikationen zum Brustkrebsrisiko erschienen. Zwei Studien waren auf die berufliche EMF-Exposition fokussiert (McElroy et al. 2007, Johansen et al. 2007), eine Arbeit betraf die häusliche Magnetfeldbelastung (Davis und Mirick 2007). In zwei weiteren arbeitsmedizinischen Studien wurden diverse Expositionen untersucht (Peplonska et al. 2007, Ray et al. 2007). Ihre Ergebnisse werden berücksichtigt, weil Risikoschätzer für mehrere Kategorien der EMF-Belastung berechnet wurden. Eine Fallreihenauswertung aus Israel zur Verwendung

elektrischer Geräte wird wegen gravierender methodischer Mängel nur kurz dargestellt, aber nicht in die Tabellen aufgenommen (Beniashvili et al. 2005).

Weltweit ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Die höchsten Inzidenzraten mit jährlich 50 bis 90 Erkrankungen pro 100 000 Frauen bestehen in einigen industrialisierten Regionen wie Nordamerika, Australien sowie Nord- und Westeuropa (IARC 2008). Als ursächlich werden neben genetischen Faktoren zahlreiche umweltbedingte und lebensstilabhängige Risikofaktoren diskutiert. Dazu gehören die Einnahme von Hormontabletten, Ernährungsgewohnheiten und der Alkoholkonsum. Andere Forschungsbereiche sind die Anzahl an Schwangerschaften einer Frau, das Stillverhalten und das Menarche- oder Menopausenalter. Auf solche Risikofaktoren lässt sich aber nur ungefähr die Hälfte der Variabilität in den Erkrankungsraten zurückführen (McElroy et al. 2007). Eine Hypothese in Bezug auf niederfrequente Magnetfelder ist, dass es durch die Exposition zu einer Abnahme der Melatoninproduktion in der Hirnanhangdrüse kommen könnte und dadurch zu einer Steigerung des Brustkrebsrisikos. Die Magnetfeldbelastung könnte aber auch eine verstärkte Proliferation der Krebszellen oder eine mangelhafte Zelldifferenzierung verursachen.

a) Berufliche Magnetfeldexposition

Resultate

Eine amerikanische Forschergruppe führte eine multizentrische Fall-Kontrollstudie durch, um die Ergebnisse einer zehn Jahre früher durchgeführten eigenen Studie zu überprüfen (McElroy et al. 2007). In der früheren Studie (Coogan et al. 1996) war bei Frauen mit der höchsten beruflichen Magnetfeldexposition ein mässig erhöhtes Brustkrebsrisiko beobachtet worden (Odds Ratio: 1,43, 95 %-CI: 0,99–2,09). Für die aktuelle Studie befragten die Autoren 6429 Brustkrebspatientinnen im Alter von 20 bis 69 Jahren, die in Massachusetts, New Hampshire oder Wisconsin wohnten (Teilnahmerate: 80 %). Die 7683 Kontrollpersonen wurden aus Listen von Führerscheininhaberinnen (<65 J.) und aus Verzeichnissen der Krankenversicherung für Ältere (>65 J.) zufällig ausgewählt (Teilnahmerate: 76 %). Die Befragung fand zwischen 1997 und 2001 statt und beinhaltete neben der Berufshistorie zahlreiche andere Risikofaktoren. Die Einstufung der Magnetfeldexposition in vier Kategorien berücksichtigte die Berufsbezeichnung, die Branche und die Aufgaben am Arbeitsplatz. Aus der adjustierten logistischen Regression ergab sich für gering Exponierte eine Odds Ratio von 1,05 (95 %-CI: 0,97–1,13), für mässig Exponierte von 1,11 (95 %-CI: 0,99–1,39) und für stark Exponierte von 1,17 (95 %-CI: 0,90–1,53). Zur obersten Belastungskategorie gehörten 115 Patientinnen und 127 Kontrollpersonen, und es bestand eine Dosis-Wirkungsbeziehung (p-Trend: 0,03). Wenn prä- und postmenopausale Teilnehmerinnen getrennt ausgewertet wurden, war die Dosis-Wirkungsbeziehung nur in der Gruppe der postmenopausalen Frauen nachweisbar (p-Trend: 0,02, vgl. Tab. 6). Aufgrund dieser Ergebnisse halten die Autoren einen leichten Anstieg des Brustkrebsrisikos bei Frauen mit beruflicher Magnetfeldexposition für möglich. Sie empfehlen Verbesserungen bei der Expositionserfassung.

Die Publikation von Johansen et al. 2007 enthält eine Verlaufsauswertung zu Leukämien, Hirntumoren und Brustkrebs im Rahmen einer Kohortenstudie an Elektrizitätswerksangestellten in Dänemark. Es wurden 32475 Personen identifiziert, die im

20. Jahrhundert mindestens drei Monate lang in einem der 99 dänischen Elektrizitätswerke gearbeitet hatten. Neben den demographischen Angaben lagen Informationen zum Arbeitsbeginn, zu den Aufgaben und Tätigkeiten am Arbeitsplatz und zur Berufshistorie vor. Für 475 Kombinationen von Berufen und Arbeitsbereichen wurde die durchschnittliche Magnetfeldbelastung abgeschätzt und drei Kategorien gebildet: Hintergrundbelastung ($<0,099 \mu\text{T}$), mittlere ($0,1$ bis $0,99 \mu\text{T}$) und hohe Belastung ($>1,0 \mu\text{T}$). Über die persönlichen Identifizierungsnummern liessen sich die Kohortendaten mit dem dänischen Bevölkerungsregister und dem Krebsregister verknüpfen. Zur Auswertung kamen Daten von 22 335 Männern und 5774 Frauen, die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei 22,8 Jahren. Zwischen 1968 und 2003 wurde bei 188 Frauen eine Brustkrebsdiagnose gestellt. Die Poisson-Regression ergab keinen Risikoanstieg bei stärkerer Magnetfeldexposition: Die relativen Risiken für die mittlere und die oberste Belastungskategorie betragen 0,77 (95 %-CI: 0,56–1,07) und 1,04 (95 %-CI: 0,32–3,34). Bei Männern war die Anzahl an Brustkrebserkrankungen zu gering, um eine Auswertung zu ermöglichen. Die Ergebnisse zum Leukämie- und zum Hirntumorrisiko werden in den entsprechenden Kapiteln dieses Berichts referiert.

Eine Untersuchung aus Polen evaluierte das Brustkrebsrisiko bei Frauen in verschiedenen Berufen und Industriebranchen (Peplonska et al. 2007). Die Erkrankungszahlen stammten von Spitälern in den Regionen Warschau und Lodz sowie von regionalen Krebsregistern. Die Berufshistorie und andere Risikofaktoren wurden in Interviews erfragt. Der statistische Vergleich von 2275 Patientinnen und 2424 Kontrollpersonen aus dem nationalen Bevölkerungsregister ergab signifikant erhöhte Risikoschätzer für zahlreiche Berufe, unter anderem für Berufsgruppen mit höherer Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern. Auch die zusätzliche Auswertung unter Verwendung einer amerikanischen Berufsbelastungsmatrix zeigte einen signifikanten Risikoanstieg bei zunehmender Exposition (p -Trend: $<0,05$): Die Odds Ratios lagen bei 1,2 (95 %-CI: 1,0–1,5) in der gering exponierten Gruppe, bei 1,2 (95 %-CI: 0,9–1,5) in der mittleren Kategorie und bei 1,5 (95 %-CI: 1,1–2,0) in der am stärksten belasteten Gruppe. Die oberste Expositionskategorie bestand fast ausschliesslich aus Maschinenführerinnen in der Textil- und Einrichtungsindustrie. Für andere Berufe mit potenziell stärkerer EMF-Belastung wurden keine erhöhten Risiken beobachtet, unter anderem für Computerarbeiterinnen, Zahnärztinnen und Telefonistinnen.

Auch in einer Fall-Kohortenstudie an Textilarbeiterinnen in Shanghai wurden viele verschiedene Berufsexpositionen evaluiert, im Vordergrund standen Baumwollstaub und Endotoxine (Ray et al. 2007). Die Auswertungen umfassten 1709 Brustkrebspatientinnen und 3155 Kontrollpersonen aus der selben Kohorte. Die Berufsangaben stammten vom Arbeitgeber, die Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern wurde mit Hilfe einer Belastungsmatrix ermittelt. Es zeigte sich kein Anstieg des Brustkrebsrisikos in Abhängigkeit von der Dauer der Berufstätigkeit in einem exponierten Beruf (p -Trend: 0,10). Der höchste Risikoschätzer trat bei zehn- bis zwanzigjähriger Berufstätigkeit auf und betrug 1,09 (95 %-CI: 0,91–1,30).

b) Häusliche Magnetfeldexposition

In einer Vertiefung ihrer Fall-Kontrollstudie in der Region Seattle (USA) untersuchten Davis und Mirick 2007, ob sich bei Frauen, welche den Melatoninspiegel senkende Medikamente einnahmen, ein Zusammenhang zwischen häuslicher Magnetfeldexposition und Brustkrebsrisiko beobachten liess. Eine frühere Auswertung in diesem Kollektiv hatte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei stärkerer Magnetfeldbelastung ergeben (Davis et al. 2002). Für die aktuelle Analyse wurden 558 Brustkrebspatientinnen und 588 Kontrollpersonen zwischen März 2000 und Dezember 2001 erneut kontaktiert und nach der Medikamenteneinnahme zehn Jahre vor der Diagnose resp. dem Referenzdatum gefragt. Erfasst wurde die Einnahme von Kalziumkanal- oder Betablockern, von Psychopharmaka, Steroiden und nichtsteroidalen Antirheumatika. Die Teilnahmeraten betragen 75 % in der Fallgruppe und 83 % in der Kontrollgruppe. Die Magnetfeldbelastung (40 bis 800 Hz) war im Schlafzimmer über 48 Stunden gemessen und ein Durchschnitt für die Nachtstunden berechnet worden. Das logistische Regressionsmodell enthielt verschiedene Risikofaktoren für Brustkrebs und verglich das Erkrankungsrisiko in den Medikationsgruppen bei Anstieg der mittleren Magnetfeldbelastung um $0,1 \mu\text{T}$. In keiner der vier Gruppen zeigte sich eine Risikozunahme, die Odds Ratios lagen zwischen 0,58 und 1,07. Es war auch kein Zusammenhang mit der Dauer der Medikamenteneinnahme zu beobachten. In der sehr kleinen Gruppe von Frauen mit Expositionen über $0,3$ oder $0,4 \mu\text{T}$ zeigte sich ebenfalls kein Risikoanstieg (Odds Ratios nicht angegeben).

c) Verwendung elektrischer Geräte

Eine Fallreihenauswertung aus Israel an Klinikakten von 1473 Patientinnen mit bösartigen Brusttumoren betraf die Verwendung von Computern, Fernsehern und anderen Geräten zu Hause oder am Arbeitsplatz (Beniashvili et al. 2005). Die Autoren unterteilten die Frauen nach dem Zeitpunkt ihrer Biopsie in zwei Gruppen: von 1978 bis 1990 und von 1991 bis 2003. Der Vergleich des Anteils an Frauen, die gemäss Patientenakten mehr als drei Stunden pro Tag exponiert waren, ergab keine Korrelation mit der Anzahl der Brustkrebserkrankungen. Diese Auswertung wird nicht in den Tabellen aufgeführt, weil sie keine Kontrollgruppe enthielt und bezüglich Expositionsabschätzung und Statistik grundlegende Mängel bestehen, die keine Schlussfolgerungen erlauben.

Die Studien zum Brustkrebs zeigen zwar insgesamt wenig statistisch signifikante Zusammenhänge, einige ältere und einige neuere Untersuchungen ergaben aber tendenziell höhere Risiken bei Frauen mit stärkerer beruflicher Magnetfeldbelastung. Da gerade für Berufe, die überwiegend von Frauen ausgeübt werden, wenig Messwerte vorliegen, ist die Klassifizierung der Exposition mit grossen Unsicherheiten verbunden. In früheren Studien wurden Beschäftigungen in der Textilindustrie oft als stark belastet taxiert; in einer neuen Studie mit Messungen waren aber Kassiererinnen sowie Angestellte im Detailhandel und im Service hoch exponiert (Lope et al. 2006, vgl. Kapitel 3.2.4).

Bewertung

Die inkonsistenten Resultate und Nullergebnisse der bisherigen Studien sind auch unter diesem Gesichtspunkt kritisch zu betrachten. Insgesamt wird die Evidenz, in Abweichung von der Einschätzung der WHO (Evidenz für Abwesenheit eines kausalen Zusammenhangs), weiterhin als **unzureichend** eingestuft.

Tab. 6 > Übersicht über neue Studien zum Brustkrebs

	Studientyp Region/Land	Zielgröße Kollektiv	Expositionsabschätzung und Kategorien	Stärke der Assoziation (95 %-Konfidenzintervall)
McElroy 2007	Fall-Kontrollstudie USA, 3 Staaten	Brustkrebs 6213 Patientinnen 7390 Kontrollen prämenopausal: 2419 Patientinnen 2864 Kontrollen postmenopausal: 3366 Patientinnen 4026 Kontrollen	Berufsbelastungsmatrix niedrig mittel hoch niedrig mittel hoch niedrig mittel hoch	OR: 1,05 (0,97–1,13) OR: 1,11 (0,99–1,39) OR: 1,17 (0,90–1,53) p-Trend: 0,03 OR: 0,98 (0,87–1,10) OR: 1,13 (0,92–1,38) OR: 1,15 (0,79–1,70) p-Trend: 0,36 OR: 1,12 (1,02–1,24) OR: 1,17 (0,99–1,39) OR: 1,21 (0,81–1,82) p-Trend: 0,02
Johansen 2007	Kohortenstudie an Elektrizitätswerksange- stellten Dänemark	Brustkrebs Kohorte: 5774 Frauen, 188 Erkrankungen	Berufsbelastungsmatrix mittel (0,1 bis 0,99 μ T) hoch (> 1,0 μ T)	RR: 0,77 (0,56–1,07) RR: 1,04 (0,32–3,34)
Davis und Mirick 2007	Fall-Kontrollstudie Seattle (USA)	Brustkrebs bei Frauen mit Medikamenteneinnahme 558 Patientinnen 588 Kontrollen	Magnetfeldexposition im Schlafzimmer (48-Stunden, 40 bis 800 Hz) Anstieg des Mittelwerts um 0,1 μ T	ORs für Gruppen mit unterschiedlicher Medikation und Einnahmedauer: 0,58 (0,21–1,64) bis 1,07 (0,94–1,22)
Peplonska 2007	Fall-Kontrollstudie Polen	Brustkrebs 2275 Patientinnen 2424 Kontrollen	Berufsbelastungsmatrix niedrig mittel hoch	OR: 1,2 (1,0–1,5) OR: 1,2 (0,9–1,5) OR: 1,5 (1,1–2,0) p-Trend: 0,05
Ray 2007	Fall-Kohortenstudie Shanghai	Brustkrebs 1709 Patientinnen 3155 Kontrollen	Tätigkeit in einem exponierten Beruf (EMF allgemein) < 5 Jahre 5–10 Jahre 10–20 Jahre > 20 Jahre	OR: 0,97 (0,73–1,28) OR: 1,02 (0,77–1,34) OR: 1,09 (0,91–1,30) OR: 0,86 (0,74–1,01) p-Trend: 0,10

Abkürzungen: OR: Odds Ratio, RR: relatives Risiko. Erläuterungen im Glossar.

3.2.2 Leukämien und Lymphome

Zum Risiko von hämatologischen Malignomen bei Erwachsenen liegen seit dem WHO-Bericht sechs neue Publikationen vor. Bis auf eine Studie betreffen alle die berufliche Magnetfeldexposition. Die Veröffentlichung von (Kheifets et al. 2008) enthält die von der WHO empfohlene aktualisierte Metaanalyse. Zwei Publikationen beziehen sich auf die selbe Studie, enthalten aber Auswertungen mit verschiedenen Berufsbelastungsmatrizen (Karipidis 2007a,c).

Hämatologische Malignome sind auch im Erwachsenenalter insgesamt selten, die Häufigkeit der einzelnen Krankheiten unterscheidet sich aber von derjenigen bei Kindern. In westlichen Industrienationen ist die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) mit 30 % die häufigste Leukämieform bei Erwachsenen (Michl 2005). Ihre Jahresinzidenz liegt bei durchschnittlich ungefähr drei Neuerkrankungen pro 100 000 Personen und steigt in der Altersgruppe der über 80-Jährigen auf bis zu 30 pro 100 000 an. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Die akute lymphatische Leukämie (ALL) macht bei Erwachsenen etwa 20 % aller Leukämien aus und betrifft pro Jahr etwa eine von 100 000 Personen. Etwas häufiger ist die akute myeloische Leukämie (AML), deren Inzidenz bei jährlich zwei bis drei Neuerkrankungen pro 100 000 Personen liegt. Eine ähnliche Häufigkeit hat das Hodgkin-Lymphom. In der heterogenen Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) ist von Erkrankungsraten zwischen fünf und zehn pro 100 000 Personen auszugehen. Als myelodysplastische Syndrome bezeichnet man Erkrankungen, bei denen es durch klonale Expansion einer neoplastischen Stammzelle zur Verdrängung der normalen Blutzellbildung im Knochenmark und zu einem Mangel an peripheren Blutzellen kommt. Myelodysplastische Syndrome sind je nach Altersgruppe bei vier bis 20 von 100 000 Personen zu erwarten. Für die diversen Krebserkrankungen des blutbildenden Systems werden sehr unterschiedliche Risikofaktoren diskutiert. Als etablierte Risikofaktoren für Leukämie gelten hoch dosierte ionisierende Strahlung, Chemotherapeutika und berufliche Benzolexposition. Eine Besonderheit der Lymphome ist, dass bei bestimmten Formen Zusammenhänge mit infektiösen Erregern bestehen, unter anderem mit dem Epstein-Barr-Virus und mit HIV/AIDS.

a) Berufliche Magnetfeldexposition

Resultate

Eine australische Fall-Kontrollstudie untersuchte im Rahmen des internationalen Forschungsprogramms SEARCH (Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans) Zusammenhänge zwischen zahlreichen beruflichen Expositionen und verschiedenen Krebserkrankungen. Zur Strahlenbelastung und dem Risiko von Non-Hodgkin-Lymphomen wurden fast gleichzeitig zwei Publikationen veröffentlicht. Eine Auswertung beschränkte sich auf niederfrequente Magnetfelder und verwendete eine für diesen Zweck entwickelte Berufsbelastungsmatrix der Universität Washington (Karipidis et al. 2007a). Der zweite Bericht enthält Auswertungen zur ionisierenden Strahlung, zur UV-Strahlung sowie zu hoch- und niederfrequenten Feldern (Karipidis et al. 2007c). An beiden Studien beteiligten sich 694 Personen, die zwischen Januar 2000 und August 2001 im zentralen Krebsregister von New South Wales mit einer Neuerkrankung an NHL registriert wurden (41,8 % Frauen, Teilnehmerate: 85 %). Die 694 Kontrollpersonen (42,8 % Frauen, Teilnehmerate: 61 %) wurden aus obligatorischen Wählerverzeichnissen so ausgesucht, dass die Verteilung von Alter, Geschlecht und Wohnregion mit der Fallgruppe übereinstimmte. In Fragebögen und Interviews wurden detaillierte Angaben zum Beruf und zu möglichen Risikofaktoren gesammelt.

Die Belastungsmatrix der ersten Studie basierte auf Magnetfeldmessungen in verschiedenen Berufskohorten und wurde schon in früheren Studien verwendet (Karipidis et al. 2007a). Der darin angegebene geometrische Mittelwert pro Arbeitstag wurde mit der Anstellungsdauer multipliziert und für jeden Teilnehmer über die Berufslaufbahn

aufsummiert. Es wurden vier gleich grosse Gruppen gebildet (Quartile), als Referenz diente das unterste Viertel. Die logistische Regression ergab eine statistisch signifikante Zunahme des NHL-Risikos bei stärkerer Magnetfeldexposition (p-Trend: 0,006). In der obersten Kategorie ($>9,85 \mu\text{T-Jahre}$) lag die Odds Ratio bei 1,48 (95 %-CI: 1,02–2,16), nach Korrektur für Lösungsmittel, Holzstaub und Pestizide bei 1,33 (95 %-CI: 0,90–1,96). Wenn nur die Exposition fünf Jahre vor der Diagnose berücksichtigt wurde, verstärkte sich der Zusammenhang (vgl. Tab. 7).

Die zweite Auswertung (Karipidis et al. 2007c) basierte auf der Berufsbelastungsmatrix FINJEM des Finnish Institute of Occupational Health. Der Anteil exponierter Arbeiter in jedem Beruf wurde mit dem Jahresmittelwert des Expositionslevels sowie mit der jeweiligen Tätigkeitsdauer multipliziert. Die exponierten Personen wurden in drei gleich grosse Gruppen (Tertile) unterteilt, als Referenzgruppe dienten die Nichtexponierten. Das logistische Regressionsmodell zeigte keine signifikant erhöhten NHL-Risiken in Abhängigkeit von der Magnetfeldbelastung. Die höchste Odds Ratio ergab sich für die am stärksten belastete Kategorie (3,1 bis $160 \mu\text{T-Jahre}$), sie lag bei 1,25 (95 %-CI: 0,91–1,72) und nach Korrektur für Belastungen mit Pestiziden, Holzstaub und Lösungsmitteln bei 1,17 (95 %-CI: 0,84–1,62).

Die Autoren sehen in der auf niederfrequente Magnetfelder fokussierten Studie Evidenz für einen schwachen Zusammenhang zwischen Exposition und NHL-Risiko, in der allgemeineren Auswertung nicht. Gründe für die unterschiedliche Einteilung der Expositions-kategorien werden nicht angegeben. In der ersten Auswertung hatten 170 Patienten und 177 Kontrollpersonen eine kumulative Exposition unter $3,9 \mu\text{T-Jahren}$ und dienten als Referenzgruppe. In der zweiten Studie lag der Trennpunkt für die oberste Belastungskategorie bei $3,1 \mu\text{T-Jahren}$, und 547 Patienten und 575 Kontrollpersonen wiesen eine niedrigere Exposition auf. Dass in der zweiten Auswertung kein Zusammenhang beobachtet wurde, könnte auf einen Risikoanstieg bei stärkerer Belastung hinweisen. Die beiden Studien zeigen die Problematik der Beurteilung der Arbeitsplatzexposition, vor allem wenn es um die Ermittlung allfälliger Schwellenwerte geht.

In der Publikation von Rööslı et al. 2007a werden Ergebnisse der Schweizerischen Kohortenstudie an Bahnangestellten präsentiert. Eine frühere Auswertung in dieser Berufskohorte hatte einen Zusammenhang zwischen der Magnetfeldbelastung und dem Leukämierisiko ergeben (Minder und Pfluger 2001). Für die neue Analyse wurde der Beobachtungszeitraum um neun Jahre verlängert: von Januar 1994 bis Dezember 2002. Das Studienkollektiv umfasste alle Männer, die zwischen 1972 und 2002 als aktive oder pensionierte Mitarbeiter im Personal- oder Pensionskassenverzeichnis der Schweizerischen Bundesbahnen registriert waren. Insgesamt bestand die Kohorte aus 20 141 Lokführern, Rangierloführern, Zugbegleitern und Stationspersonal. Der Beobachtungszeitraum umfasste 464 129 Personen-Jahre. Mittels Wahrscheinlichkeitsverfahren wurden die anonymisierten Daten der Sterbeurkunden den Bahnangestellten zugeordnet und die Todesursachen verglichen. Primäre Zielgrössen waren die Sterblichkeit an bösartigen Tumoren des blutbildenden und lymphatischen Systems sowie an Gehirntumoren (vgl. Kapitel 3.2.3). Die Exposition gegenüber Magnetfeldern des Eisenbahnstroms mit einer Frequenz von 16,7 Hz wurde in zwei Messphasen

(1993/1994 und 2003/2004) sowie anhand von Modellierungen ermittelt. Mit einer medianen Lebenszeitbelastung von 120 μT -Jahren waren Lokführer am stärksten exponiert. Rangierlokführer hatten eine mediane Lebenszeitbelastung von 42 μT -Jahren und Zugbegleiter von 13 μT -Jahren. Als Referenzgruppe diente das Stationspersonal mit 6 μT -Jahren. An einer Tumorerkrankung starben im Beobachtungszeitraum 1756 Männer, davon 162 an einer Leukämie oder einem Lymphom. Der Vergleich zwischen den Berufsgruppen mittels Cox-Proportional-Hazard-Modellen unter Berücksichtigung des Alters und der Zeitperiode ergab für Lokführer eine statistisch nicht signifikant erhöhte Leukämierblichkeit (Hazard Ratio: 1,43, 95 %-CI: 0,74–2,77). Bei separater Analyse der beiden Leukämietypen bestand nur für die myeloische Leukämie ein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 4,74, 95 %-CI: 1,04–21,60) und eine Dosis-Wirkungsbeziehung (p-Trend: 0,035), nicht für die lymphatische Leukämie. Ein ähnliches Muster zeigte sich für Hodgkin-Lymphome: Der Risikoschätzer lag bei 3,29 (95 %-CI: 0,69–15,63), und es war eine Zunahme in Abhängigkeit von der Magnetfeldbelastung zu beobachten (p-Trend: 0,062). Für Non-Hodgkin-Lymphome ergab sich kein Zusammenhang mit der Magnetfeldexposition. Die Auswertungen zum Anstieg der Lebenszeitbelastung um 10 μT -Jahre bestätigten diese Resultate. Die Autoren sehen in den Ergebnissen Hinweise auf eine Assoziation zwischen der beruflichen Exposition durch Magnetfelder des Eisenbahnstroms und dem Risiko von myeloischen Leukämien und Hodgkin-Lymphomen. Einige Auswertungen basieren auf kleinen Fallzahlen, und es konnten abgesehen von Alter und Zeitperiode keine weiteren Einflussfaktoren berücksichtigt werden.

Die Verlaufsauswertung der dänischen Kohortenstudie an 32475 Elektrizitätswerksangestellten von Johansen et al. 2007 evaluierte neben dem Brustkrebsrisiko auch das Leukämierisiko (vgl. Kapitel 3.2.1). Zwischen 1968 und 2003 wurde im Gesamtkollektiv von 22335 Männern und 5774 Frauen bei 70 Männern eine Leukämiediagnose gestellt. Der statistische Vergleich mittels Poisson-Regression ergab keinen Risikoanstieg in Abhängigkeit von der Magnetfeldbelastung: Die relativen Risiken für die mittlere (0,1 bis 0,99 μT) und die höchste Belastungskategorie (> 1,0 μT) betragen 0,97 (95 %-CI: 0,51–1,85) und 1,04 (95 %-CI: 0,53–2,04). Bei Frauen war die Anzahl an Leukämie-Erkrankungen für eine statistische Auswertung zu niedrig.

Die Metaanalyse von Kheifets et al. 2008 basierte auf 21 Studien zum Leukämierisiko aus dem Publikationszeitraum von 1993 bis 2007 und 35 früher publizierten Arbeiten. Die Magnetfeldexposition am Arbeitsplatz wurde in den Studien entweder anhand einer Berufsbelastungsmatrix geschätzt oder von Experten eingestuft. Die Informationen zum Beruf stammten aus Befragungen oder von Firmenangaben, teilweise beruhten sie auf Angaben von Sterbekarten oder Volkszählungen. Für die Gesamtauswertung der Studienresultate wurden vier Expositions-kategorien definiert: bis 25. Perzentile: nicht exponiert, 25. bis 75. Perzentile: niedrig exponiert, 75. bis 90. Perzentile: mittelgradig exponiert und über 90. Perzentile: stark exponiert. Die Auswertungen basierten auf den korrigierten relativen Risiken der einzelnen Studien, wenn möglich auf dem Risikoschätzer für die am höchsten belastete Kategorie. Die Metaanalyse der 21 jüngeren Arbeiten ergab ein statistisch signifikant erhöhtes Leukämierisiko von 1,13 (95 %-CI: 1,07–1,19), zusammen mit den früheren Studien von 1,16 (95 %-CI: 1,11–1,22), wobei die Heterogenität der Studien gering war. Die Erkrankungsrisiken waren vor

allem für lymphatische Leukämien erhöht (vgl. Tab. 7). Die sieben Studien, die vier Expositionskategorien unterschieden, zeigten nur für die oberste Kategorie ein erhöhtes Risiko (1,36, 95 %-CI: 0,86–2,16). Es gab keine Hinweise auf eine Veröffentlichungsverzerrung, und die Resultate änderten sich weder bei anderer Gewichtung der Studien, noch wenn einzelne Studien weggelassen wurden, oder in weiteren Sensitivitätsanalysen.

Die Autoren sehen in den Resultaten keine Unterstützung der Hypothese einer kausalen Beziehung zwischen beruflicher Magnetfeldbelastung und Erkrankungsrisiko, weil eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung fehlt und die neueren Studien mit verbesserter Methodik eher niedrigere Effektschätzer ergeben haben als die älteren Studien. In der Publikation wird nicht angegeben, welche Belastungskategorien oder Trennpunkte in den einzelnen Studien verwendet wurden. Dadurch kann weder über eine mögliche Schwelle etwas ausgesagt werden, noch lässt sich die Exposition der früheren Studien mit derjenigen in den neueren Publikationen vergleichen. Auch der Vergleich der Effektschätzer ist daher fragwürdig.

b) Häusliche Magnetfeldexposition

Lowenthal et al. 2007 werteten Daten einer alten Fall-Kontrollstudie über Leukämie in Tasmanien in Bezug auf die Nähe der Wohnungen zu Stromleitungen aus, da sämtliche Adressen der Teilnehmer von Geburt bis zur Diagnose vorhanden waren. Die Angaben wurden mit geographischen Karten der Stromversorgung verknüpft und die gesamte Wohndauer in der Nähe einer Freileitung (88, 110 oder 220 kV) berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels logistischer Regression unter Berücksichtigung des Sozialstatus, der Tätigkeit in Berufen mit möglicherweise erhöhtem Risiko (Farmer, Giesser, Bergarbeiter, Coiffeure) und der Anzahl der Wohnadressen. Die Analyse der Daten von 768 erwachsenen Fall-Kontroll-Paaren ergab eine statistisch nicht signifikante Assoziation: Für Entfernungen unter 50 m lag das relative Erkrankungsrisiko bei 2,06 (95 %-CI: 0,87–4,91), für 51 bis 300 m betrug es 1,30 (95 %-CI: 0,88–1,91). Wenn alle Personen im Umkreis von 300 m zusammen genommen wurden, ergab sich im Vergleich zu weiter entfernt Wohnenden ein Risikoschätzer von 1,4 (95 %-CI: 0,98–2,00). Bei getrennter Auswertung der Krankheitsgruppen lag er für lymphoproliferative Erkrankungen (Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphom, Multiples Myelom, akute und chronische lymphatische Leukämie) bei 1,33 (95 %-CI: 0,89–1,99) und für myeloproliferative Erkrankungen (akute und chronische myeloische Leukämie, chronische myeloproliferative Krankheiten) bei 1,67 (95 %-CI: 0,77–3,61). In Subgruppenanalysen bestand ein signifikanter Zusammenhang für Personen, die im Alter von 0 bis 15 Jahren maximal 300 Meter von einer Freileitung entfernt gewohnt hatten (OR: 3,23, 95 %-CI: 1,26–8,29).

Die Autoren sehen in den Resultaten Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von lympho- oder myeloproliferativen Erkrankungen bei Erwachsenen, die in der Nähe von Freileitungen wohnen. Es wurden verschiedene Kategorien für den Expositionszeitraum und das Alter bei Exposition gebildet. Daher besteht die Gefahr der Selektion signifikanter Resultate. In der Publikation fehlen Informationen über die demographischen Charakteristika und die Fallzahlen in den Subgruppenanalysen.

Die Interpretation der Studien zum Leukämie- und Lymphomrisiko wird durch die kaum vergleichbaren Belastungskategorien und die unterschiedlichen Zielgrößen erschwert. Besonders deutlich zeigt sich die Problematik in der australischen Studie, die mit zwei verschiedenen Berufsbelastungsmatrizen unterschiedliche Resultate ergab (Karipidis 2007a,c). Bei Studien, in denen für bestimmte Berufsgruppen eine Assoziation mit der Magnetfeldexposition beobachtet wurde, z. B. für «Elektroberufe», stellt sich generell die Frage nach zusätzlichen Risikofaktoren.

Bewertung

Die höchsten beruflichen Magnetfeldbelastungen konnten in der Schweizer Eisenbahnerstudie untersucht werden (Röösli et al. 2007a). Das Risiko für myeloische Leukämie und etwas weniger stark auch das Risiko für Hodgkin-Lymphome war mit der Magnetfeldbelastung assoziiert. In der Metaanalyse von Kheifets et al. 2008 bestand auch unter Einbezug der neueren Studien mit niedrigeren Effektschätzern ein statistisch signifikanter Anstieg des Leukämierisikos um 16 % bei Personen mit hohen beruflichen Magnetfeldbelastungen. Aufgrund dieser Resultate lässt sich ein schwacher Zusammenhang nicht ausschliessen. Allerdings könnte auch eine Kombination von Selektionseffekt, Fehlklassifizierung und Verzerrung durch nicht berücksichtigte weitere Einflussfaktoren die Ergebnisse erklären.

Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen niederfrequenten Magnetfeldern und dem Leukämie- und Lymphomrisiko bei Erwachsenen wird daher weiterhin als **unzureichend** beurteilt.

Tab. 7 > Übersicht über neue Studien zu Leukämien und Lymphomen bei Erwachsenen

	Studientyp Region/Land	Zielgrösse Kollektiv	Expositionsabschätzung Kategorien	Stärke der Assoziation (95 %-Konfidenzintervall)	
Karipidis 2007a	Fall-Kontrollstudie Australien	Non-Hodgkin-Lymphom 694 Fälle 694 Kontrollen	Berufsbelastungsmatrix (USA, μ T-Jahre) < 3,92 3,92 bis < 6,31 6,31 bis < 9,85 > 9,85 fünf Jahre vor Diagnose: < 3,36 3,36 bis < 5,63 5,63 bis < 9,11 > 9,11	Non-Hodgkin-Lymphom Referenz OR: 0,81 (0,58–1,13) OR: 1,34 (0,94–1,92) OR: 1,48 (1,02–2,16) p-Trend: 0,006 Referenz OR: 0,94 (0,67–1,32) OR: 1,61 (1,12–2,33) OR: 1,59 (1,07–2,36) p-Trend: 0,003	adjustiert f. Holzstaub, Pestizide, Lösungsmittel 0,80 (0,57–1,11) 1,29 (0,90–1,86) 1,33 (0,90–1,96) p-Trend: 0,034 0,92 (0,66–1,29) 1,53 (1,06–2,22) 1,43 (0,96–2,14) p-Trend: 0,018
Karipidis 2007c	Fall-Kontrollstudie Australien	Non-Hodgkin-Lymphom 694 Fälle 694 Kontrollen	Berufsbelastungsmatrix (FINJEM, μ T-Jahre) 0 > 0 bis < 0,5 0,5 bis < 3,1 3,1 bis 160,4	Non-Hodgkin-Lymphom Referenz OR: 0,94 (0,70–1,25) OR: 0,84 (0,63–1,13) OR: 1,25 (0,91–1,72) p-Trend: 0,52	

	Studientyp Region/Land	Zielgrösse Kollektiv	Expositionsabschätzung Kategorien	Stärke der Assoziation (95 %-Konfidenzintervall)
Rööslü 2007a	Kohortenstudie an Bahnangestellten Schweiz	Leukämien und Lymphome (Mortalität) 20 141 Männer 162 Todesfälle	Berufsgruppen: mediane Lebens- zeitbelastung (μT-Jahre) Stationspersonal (6) Zugbegleiter (13) Rangierlokführer (42) Lokführer (120) Zugbegleiter Rangierlokführer Lokführer (Flachland) Zugbegleiter Rangierlokführer Lokführer Zugbegleiter Rangierlokführer Lokführer	Leukämie Referenz HR: 1,07 (0,54–2,11) HR: 1,49 (0,57–3,92) HR: 1,43 (0,74–2,77) p-Trend: 0,280 Lymphatische Leukämie HR: 0,58 (0,26–1,34) HR: 1,27 (0,40–4,02) HR: 0,68 (0,28–1,62) p-Trend: 0,263 Myeloische Leukämie HR: 3,07 (0,65–14,57) HR: 3,08 (0,43–22,05) HR: 4,74 (1,04–21,6) p-Trend: 0,035 Hodgkin-Lymphom HR: 1,51 (0,27–8,32) HR: 1,50 (0,13–16,78) HR: 3,29 (0,69–15,63) p-Trend: 0,062
Johansen 2007	Kohortenstudie an Elektrizitätswerksange- stellten, Dänemark	Leukämie 22 335 Männer 70 Fälle	Berufsbelastungsmatrix mittel (0,1 bis 0,99 μ T) hoch (> 1,0 μ T)	Leukämie RR: 0,79 (0,51–1,85) RR: 1,04 (0,53–2,04)
Kheifets 2008	Metaanalyse	Leukämie	Berufliche Magnetfeldexposition > 90. Perzentil, komb. RRs	Leukämie neue Studien: 1,13 (1,07–1,19) alle Studien: 1,16 (1,11–1,22) akute lymphatische Leukämie neue Studien: 1,38 (1,07–1,78) alle Studien: 1,37 (1,11–1,69) chronisch lymphatische Leukämie neue Studien: 1,18 (1,02–1,37) alle Studien: 1,35 (1,10–1,65) akute myeloische Leukämie neue Studien: 1,09 (0,98–1,21) alle Studien: 1,23 (1,08–1,41) chronisch myeloische Leukämie neue Studien: 1,11 (0,94–1,31) alle Studien: 1,22 (0,98–1,52)
Lowenthal 2007	Fall-Kontrollstudie Tasmanien	Myelo- oder lymphopro- liferative Erkrankungen 768 Fälle 768 Kontrollen	Distanz zwischen Wohnung und Freileitung > 300 m 51 bis 300 m 0 bis 50 m < 300 m < 300 m < 300 m Wohndauer pro Jahr 51 bis 300 m 0 bis 50 m	Erkrankungsrisiko gesamt Referenz OR: 1,30 (0,88–1,91) OR: 2,06 (0,87–4,91) Erkrankungsrisiko gesamt OR: 1,4 (0,98–2,00) Lymphoproliferative Erkrankungen OR: 1,33 (0,89–1,99) Myeloproliferative Erkrankungen OR: 1,67 (0,77–3,61) Erkrankungsrisiko gesamt OR: 1,01 (0,98–1,04) OR: 1,07 (0,99–1,17)

Abkürzungen: OR: Odds Ratio, HR: Hazard Ratio, RR: Relatives Risiko. Erläuterungen im Glossar

3.2.3 Hirntumoren

Zum Hirntumorrisiko bei Erwachsenen liegen seit dem WHO-Bericht Ergebnisse von fünf Originalstudien und von der aktualisierten Metaanalyse vor (Kheifets et al. 2008). In allen Auswertungen ging es um die berufliche Magnetfeldexposition, eine Studie aus Norwegen untersuchte zusätzlich die häusliche Belastung (Klaeboe et al. 2005). Die Daten der australischen Fall-Kontrollstudie wurden wie beim Lymphomrisiko mit zwei unterschiedlichen Berufsbelastungsmatrizen analysiert und in zwei Publikationen veröffentlicht (Karipidis et al. 2007b,d).

Mit ungefähr 1,3 bis 1,7 % machen Hirntumoren insgesamt nur einen kleinen Anteil an allen Krebserkrankungen aus. Die Erforschung der Ursachen wird durch die geringen Fallzahlen erschwert. Daher werden die Hirntumoren oft gemeinsam ausgewertet, obwohl es sich um eine sehr heterogene Gruppe handelt. Häufig werden auch bösartige und gutartige Tumortypen zusammengefasst, teilweise in Kombination mit den Tumoren der Hirnnerven. Gemäss Krebsstatistik der Schweiz ist von durchschnittlich 276 Hirntumorerkrankungen bei Männern und 201 bei Frauen pro Jahr auszugehen (VSKR 2007). Eine Auswertung des schweizerischen Todesursachenregisters zwischen 1969 und 2002 ergab eine jährliche Hirntumor-Sterblichkeitsrate von 3,7 bis 6,7 pro 100 000 Männer und von 2,5 bis 4,4 pro 100 000 Frauen (Rösli et al. 2007b). In beiden Statistiken sind Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter enthalten.

Risikofaktoren für Hirntumoren bei Erwachsenen sind hoch dosierte Röntgenstrahlen und seltene Erbkrankheiten wie die Neurofibromatose oder die tuberöse Sklerose. Sie verursachen aber nur einen kleinen Teil der Erkrankungsfälle (Connelly und Malkin 2007). Diskutiert werden unter anderem Pestizide, Benzol, Mineralöl, Arsen, Blei und N-Nitrosoverbindungen (im Tabakrauch).

a) Berufliche Magnetfeldexposition

Eine norwegische Forschergruppe untersuchte in einer Fall-Kontrollstudie, die in eine landesweite Kohortenstudie eingebettet war, neben anderen Krebsrisiken auch das Hirntumorrisiko in Abhängigkeit von der beruflichen Magnetfeldbelastung (Klaeboe et al. 2005). Aufgenommen wurden alle Personen über 16 Jahre, die zwischen 1986 und 1996 mindestens ein Jahr lang innerhalb von definierten Korridoren in der Nähe von Hochspannungsleitungen gewohnt hatten. Aus den Angaben der Teilnehmer wurde die Magnetfeldbelastung am Arbeitsplatz ermittelt. Als Vergleichsmass diente die Anzahl an Wochenstunden, für welche die Magnetfeldbelastung auf mehr als 0,1 μT geschätzt wurde (Kategorie 1: weniger als vier Stunden, Kategorie 2: vier bis 24 Stunden, Kategorie 3: mehr als 24 Stunden). Die Kategorien wurden für alle Berufe einer Person zusammengezählt und mit der Anzahl der Jahre multipliziert. Als Referenz galt das unterste Drittel der Kontrollgruppe. Um alle Hirntumor-Erkrankungen zwischen 1980 und 1996 zu identifizieren, wurden die Adress- und Personendaten mit dem nationalen Krebsregister verknüpft. Für jeden Patienten wurden aus der selben Kohorte zwei bezüglich Alter, Geschlecht und Gemeinde passende Kontrollpersonen zufällig ausgewählt. Die Auswertung von 454 Patienten mit Hirntumoren und 908 Kontrollpersonen (jeweils 49 % Frauen) mittels konditionaler logistischer Regression unter Be-

Resultate

rücksichtigung von Ausbildungsniveau und Wohnungstyp zeigte keinen Risikoanstieg bei höheren Magnetfeldbelastungen am Arbeitsplatz. Das galt auch für verschiedene Tumorsubgruppen (vgl. Tab. 8). Als Erklärungsansatz für die abnehmenden Effektschätzer bei steigender Exposition diskutieren die Autoren die wenig differenzierte Klassifizierung.

Im Rahmen einer grossen schwedischen Fall-Kontrollstudie evaluierten Forssen et al. 2006 das Risiko, an einem Akustikusneurinom (=Tumor des achten Hirnnervs im Gehörgang) zu erkranken. Die Studienpopulation umfasste alle Personen, die zwischen 1987 und 1999 in Schweden als berufstätig gemeldet waren. Informationen zum Berufscode und zum sozioökonomischen Status stammten aus den Volkszählungen von 1975, 1980, 1985 und 1990. Anhand des nationalen Krebsregisters wurden 391 Männer und 402 Frauen mit Akustikusneurinom identifiziert. Als Kontrollgruppe dienten 101 762 Personen, die aus dem Bevölkerungsregister zufällig ausgewählt und nach Alter und Geschlecht stratifiziert wurden. Die berufliche Magnetfeldexposition wurde für Männer und Frauen mit zwei verschiedenen Belastungsmatrizen ermittelt, die auf Messungen basierten. Expositionsmasse waren der zeitgewichtete Durchschnittswert, die Maximalwerte und die Variabilität der Magnetfeldbelastung während des Tages. Verglichen wurden zunächst Personen, die in Berufen mit Expositionen über $0,25 \mu\text{T}$ gearbeitet hatten, mit Personen, die in keiner Volkszählung eine berufliche Magnetfeldbelastung über $0,12 \mu\text{T}$ gehabt hatten. Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Sozialstatus und Referenzjahr ergab die logistische Regression eine Odds Ratio von 0,71 (95 %-CI: 0,49–1,02). Für Personen, die gemäss Berufsangabe in zwei Volkszählungen eine durchschnittliche Belastung von mehr als $0,25 \mu\text{T}$ hatten, lag der Risikoschätzer bei 1,37 (95 %-CI: 0,93–2,02). Bei beruflicher Exposition über $0,25 \mu\text{T}$ in drei bzw. allen vier Volkszählungen betragen die Odds Ratios 1,03 (95 %-CI: 0,62–1,69) bzw. 0,83 (95 %-CI: 0,44–1,55). Da sich auch für die Maximalwerte und die Variabilität des Magnetfeldes keine signifikant erhöhten Risikoschätzer ergaben, sahen die Autoren keine Anhaltspunkte für eine Assoziation. Wegen der wenig detaillierten Angaben zur Berufstätigkeit ist eine Fehlklassifizierung der Exposition möglich, die zu einer Unterschätzung des Effekts führen könnte.

In der Verlaufsauswertung der dänischen Kohortenstudie an 32 475 Elektrizitätswerksangestellten in Dänemark von Johansen et al. 2007 erkrankten zwischen 1968 und 2003 insgesamt 85 Männer und 25 Frauen an einem Hirntumor. Der statistische Vergleich mittels Poisson-Regression ergab für Männer keinen Zusammenhang mit der Magnetfeldbelastung: In der mittleren und der höchsten Belastungskategorie betragen die relativen Risiken 0,80 (95 %-CI: 0,47–1,37) und 0,69 (95 %-CI: 0,38–1,25). Für Frauen bestand in der Gruppe mit mässiggradiger Exposition ein nicht signifikant erhöhtes Hirntumorrisiko (1,37, 95 %-CI: 0,51–3,69), bei den stark Exponierten traten im Beobachtungszeitraum keine Hirntumoren auf.

In der australischen Fall-Kontrollstudie wurde das Gliomrisiko auf zwei Arten untersucht. Eine der beiden Auswertungen war auf niederfrequente Magnetfelder fokussiert und verglich drei Belastungsparameter: Einschätzung der Teilnehmer, Expertenbeurteilung und Berufsbelastungsmatrix (Karipidis et al. 2007d). Der zweite Bericht enthält Auswertungen zur ionisierenden Strahlung, zur UV-Strahlung sowie zur hoch- und niederfrequenten nichtionisierenden Strahlung (Karipidis et al. 2007b). Beide Studien

basierten auf Personen im Alter von 20 bis 70 Jahren, die im australischen Bundesstaat Victoria wohnten und bei denen zwischen Juli 1987 und Dezember 1991 ein Gliom diagnostiziert worden war. Die Diagnosedaten stammten von 14 neurochirurgischen Kliniken in Melbourne. Die Kontrollpersonen wurden aus obligatorischen Wählerverzeichnissen der selben Wohnregionen zufällig ausgesucht, so dass die Verteilung von Alter und Geschlecht mit der Fallgruppe übereinstimmte. Zur Auswertung kamen Daten von 414 Gliompatienten (250 Männer, 164 Frauen) und 421 Kontrollpersonen (252 Männer, 169 Frauen). In Fragebögen und Interviews wurden detaillierte Angaben zum Beruf und zu möglichen Risikofaktoren gesammelt.

Die Belastungsmatrix der ersten Studie stammte von der Universität Washington und basierte auf Magnetfeldmessungen in verschiedenen Berufskohorten (Karipidis et al. 2007d). Der darin angegebene geometrische Mittelwert pro Arbeitstag wurde mit der Anstellungsdauer multipliziert und für jeden Teilnehmer über die Berufslaufbahn aufsummiert. Es wurden vier gleich grosse Gruppen gebildet, als Referenz diente das unterste Quartil. In der Expertenschätzung galten Berufe mit einem zeitgewichteten Mittelwert von mehr als $0,2 \mu\text{T}$ für einen achtstündigen Arbeitstag als exponiert. Die Exponierten wurden gemäss der Expositionsdauer (Anzahl Jahre über $0,2 \mu\text{T}$) in drei gleich grosse Gruppen unterteilt und mit allen weniger stark Exponierten verglichen. Beide Auswertungen erfolgten mittels logistischer Regression unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Sozialstatus. Basierend auf der Berufsbelastungsmatrix resultierten verminderte Gliomrisiken für alle exponierten Gruppen (vgl. Tab. 8). Aus der Expertenbeurteilung ergab sich für die oberste Expositionskategorie ein nicht signifikant erhöhtes Gliomrisiko mit einer Odds Ratio von 1,4 (95 %-CI: 0,85–2,27). Bei separater Analyse der Tumortypen ergab diese Auswertung 1,07 (95 %-CI: 0,47–2,41) für niedriggradige Gliome und 1,51 (95 %-CI: 0,90–2,53) für hochgradige Gliome, die Dauer der Belastung über $0,2 \mu\text{T}$ war nicht mit dem Gliomrisiko assoziiert.

In der zweiten Studie (Karipidis et al. 2007b) basierte die Expositionsabschätzung auf der Berufsbelastungsmatrix FINJEM des Finnish Institute of Occupational Health. Der Anteil exponierter Arbeiter in jedem Beruf wurde mit dem Jahresmittelwert des Expositions-niveaus sowie mit der jeweiligen Dauer der Tätigkeit multipliziert. Als Referenzgruppe dienten die Nichtexponierten, und die exponierten Teilnehmer wurden in Tertile unterteilt. Die logistische Regression zeigte keine erhöhten Gliomrisiken in Abhängigkeit von der Magnetfeldexposition, die meisten Odds Ratios lagen unter eins (vgl. Tab. 8). Insgesamt sahen die Autoren in den Ergebnissen keinen Hinweis auf eine Assoziation zwischen beruflicher Magnetfeldexposition und Gliomrisiko. Die verminderten Risiken führten sie auf Schwächen in der Expositionsschätzung zurück. Wie bei den Auswertungen zum Lymphom sind die auf den beiden Belastungsmatrizen basierenden Ergebnisse aufgrund der sehr unterschiedlichen Expositionsverteilung nicht vergleichbar.

Die Schweizerische Kohortenstudie analysierte neben dem Leukämie- auch das Hirntumorrisiko bei Bahnangestellten (Rösli et al. 2007a). Das Studienkollektiv bestand aus 20 141 Männern, die zwischen 1972 und 2002 als Lokführer, Rangierloführer, Zugbegleiter oder Stationsvorsteher gearbeitet hatten. Die Exposition gegenüber 16,7 Hz-Magnetfeldern des Eisenbahnstroms wurde in zwei Messphasen (1993/1994 und 2003/2004) sowie anhand von Modellierungen ermittelt. Der Median der Lebens-

zeitbelastung lag für Lokführer bei 120 μT -Jahren; damit waren die Berufsgruppe mit der höchsten Belastung. Rangierlokführer hatten eine mediane Lebenszeitbelastung von 42 μT -Jahren und Zugbegleiter von 13 μT -Jahren. Als Referenzgruppe diente das Stationspersonal mit 6 μT -Jahren. An einer Krebserkrankung starben im Beobachtungszeitraum 1756 Männer, davon 38 an einem Hirntumor. Die Auswertungen zum Hirntumorrisiko mittels Cox-Proportional-Hazard-Modellen unter Berücksichtigung des Alters und der Zeitperiode ergaben wenig Unterschiede zwischen den Berufsgruppen und keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Magnetfeldbelastung (vgl. Tab. 8).

Die Metaanalyse von Kheifets et al. 2008 basiert auf 20 Studien aus dem Publikationszeitraum von 1993 bis 2007 und 27 früheren Untersuchungen. Sie enthält die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien von Klæboe et al. 2005, Johansen et al. 2007 und Karipidis et al. 2007d. Die Informationen zum Beruf stammten aus Befragungen oder von Firmenangaben, teilweise beruhten sie auf Angaben von Sterbekarten oder Volkszählungen. Die Magnetfeldexposition wurde in den Originalstudien mittels Berufsbelastungsmatrix oder Expertenbeurteilung eingestuft. Für die Gesamtauswertung wurden vier Expositions-kategorien definiert: bis 25. Perzentile: nicht exponiert, 25. bis 75. Perzentile: niedrig exponiert, 75. bis 90. Perzentile: mittelgradig exponiert und über 90. Perzentile: stark exponiert. Die statistischen Auswertungen basierten auf den korrigierten relativen Risiken der einzelnen Studien, wenn möglich auf dem Risikoschätzer für die am höchsten belastete Kategorie. Die Metaanalyse der 20 Arbeiten von 1993 bis 2007 ergab ein kombiniertes Hirntumorrisiko von 1,10 (95 %-CI: 0,99–1,23) bei beruflicher Exposition über der 90. Perzentile. Aus den älteren Studien bis 1993 war ein Risikoschätzer von 1,21 (95 %-CI: 1,11–1,33) errechnet worden. Für den gesamten Publikationszeitraum ergab sich ein gepooltes Risiko von 1,14 (95 %-CI: 1,07–1,22). Auch für die Subgruppe der Gliome war das relative Risiko statistisch signifikant erhöht: Der Risikoschätzer für die neuen Studien lag bei 1,16 (95 %-CI: 1,09–1,25) und für alle Studien zusammen bei 1,18 (95 %-CI: 1,1–1,26). Von acht Studien, in denen eine Dosis-Wirkungsfunktion untersucht werden konnte, zeigte nur eine konsistent ein höheres Risiko bei stärkerer Magnetfeldbelastung. Die Autoren sehen wie bei der Leukämie in den Resultaten keine Unterstützung der Hypothese einer kausalen Beziehung zwischen beruflicher Magnetfeldbelastung und dem Hirntumorrisiko, weil eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung fehlt und die neueren Studien mit verbesserter Methodik eher niedrigere Effektschätzer ergeben haben als die älteren Studien.

Da die Belastungskategorien in den einzelnen Studien nicht quantifiziert werden, lässt sich nichts über eine mögliche Schwelle aussagen, und die Exposition der früheren Studien kann nicht mit derjenigen der neueren Publikationen verglichen werden.

b) Häusliche Magnetfeldexposition

In der oben erwähnten norwegischen Fall-Kontrollstudie an Personen, die in der Nähe von Stromleitungen wohnten, berechneten Klæboe et al. 2005 die Magnetfeldexposition am Wohnort bis zum Zeitpunkt der Diagnose als zeitgewichteten Mittelwert (TWA) unter Berücksichtigung verschiedener technischer Parameter, der Expositionsdauer und der Entfernung zum Haus. Die Belastung wurde in drei Kategorien mit Trennpunkten von 0,05 und 0,2 μT eingeteilt. Circa 90 % der 454 Hirntumorpatienten und 908 Kon-

trollpersonen hatten Mittelwerte unter 0,05 μT . Für Personen mit durchschnittlichen Belastungen zwischen 0,05 und 0,19 μT ergab sich eine Odds Ratio von 1,6 (95 %-CI: 0,9–2,7), für die höchste Belastungskategorie von 1,3 (95 %-CI: 0,7–2,3). Bezüglich der Magnetfeldexposition fünf Jahre vor der Diagnose ergab sich ein signifikant erhöhter Risikoschätzer in der obersten Belastungskategorie (1,6, 95 %-CI: 1,0–2,5). Laut den Autoren weisen die Resultate insgesamt auf ein nicht signifikant erhöhtes Hirntumorrisiko bei höherer Magnetfeldexposition in der Wohnung hin. Eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung zeigte sich nicht.

Die Resultate der aktuellen Studien sind uneinheitlich, ergeben aber insgesamt wenig Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der beruflichen Magnetfeldexposition und dem Hirntumorrisiko. Wegen der teilweise signifikanten Assoziationen in früheren Arbeiten besteht in der Metaanalyse dennoch eine signifikante Erhöhung des Hirntumorrisikos um 18 % und des Gliomrisikos um 14 % (Kheifets et al. 2008). Die stark exponierten Lok- und Rangierlokfürer in der Schweizer Studie hatten kein erhöhtes Risiko, an einem Hirntumor zu erkranken (Rööslü et al. 2007a).

Insgesamt lassen weder die früheren, noch die neueren Ergebnisse eine einheitliche Dosis-Wirkungsbeziehung oder ein Muster in Bezug auf bestimmte Subtypen der Hirntumoren erkennen. Zudem bestehen in vielen Studien Unsicherheiten in der Expositionserfassung. Die Evidenzlage ist daher weiterhin **unzureichend**, um den Zusammenhang zu beurteilen. Das gilt auch für die häusliche Magnetfeldbelastung und die Verwendung elektrischer Haushaltsgeräte. Zu diesen beiden Expositionsformen liegen nur einzelne Studien vor.

Bewertung

Tab. 8 > Übersicht über neue Studien zu Hirntumoren bei Erwachsenen

	Studientyp Region/Land	Zielgrösse Kollektiv	Expositionsabschätzung und Kategorien	Stärke der Assoziation (95 %-Konfidenzintervall)
Klaeboe 2005	Eingebettete Fall-Kontrollstudie Norwegen	Hirntumor 454 Fälle 908 Kontrollen	Kumulative berufliche Exposition > 0,1 μT 18 bis 30 Kategorie-Jahre ≥ 31	Hirntumor OR: 0,8 (0,5–1,2) OR: 0,6 (0,3–0,9) p-Trend: 0,03
			18 bis 30 Kategorie-Jahre ≥ 31	Gliom OR: 1,1 (0,6–2,2) OR: 0,8 (0,4–1,7) p-Trend: 0,39
			Häusliche Magnetfeldexposition (TWA) 0,05 bis 0,19 μT $\geq 0,20 \mu\text{T}$	Hirntumor OR: 1,6 (0,9–2,7) OR: 1,3 (0,7–2,3) p-Trend: 0,95
			0,05 bis 0,19 μT $\geq 0,20 \mu\text{T}$	Gliom OR: 1,5 (0,7–3,1) OR: 1,3 (0,5–3,4) p-Trend: 0,72
			0,05 bis 0,19 μT $\geq 0,20 \mu\text{T}$	Meningeom OR: 3,0 (1,0–9,2) OR: 1,2 (0,4–4,2) p-Trend: 0,63

	Studientyp Region/Land	Zielgrösse Kollektiv	Expositionsabschätzung und Kategorien	Stärke der Assoziation (95 %-Konfidenzintervall)
Forssen 2006	Fall-Kontrollstudie Schweden	Akustikusneurinom 793 Fälle 101 762 Kontrollen	Berufsexpositionsmatrix < 0,12 μT jemals > 0,25 μT > 0,25 μT in zwei Volkszählungen > 0,25 μT in drei Volkszählungen > 0,25 μT in vier Volkszählungen	Akustikusneurinom Referenz OR: 0,71 (0,49–1,02) OR: 1,37 (0,93–2,02) OR: 1,03 (0,62–1,69) OR: 0,83 (0,44–1,55)
Johansen 2007	Kohortenstudie an Elektrizitätswerksangestellten Dänemark	Hirntumor 22 335 Männer 85 Fälle 5774 Frauen 25 Fälle	Berufsbelastungsmatrix, 3 Kategorien mittel (0,1 bis 0,99 μT) hoch (> 1,0 μT) mittel (0,1 bis 0,99 μT) hoch (> 1,0 μT)	Hirntumor bei Männern RR: 0,80 (0,47–1,37) RR: 0,69 (0,38–1,25) Hirntumor bei Frauen RR: 1,37 (0,51–3,69) –
Karipidis 2007d	Fall-Kontrollstudie Australien	Gliom 414 Fälle 421 Kontrollen	Tätigkeit in Beruf > 0,2 μT 0 Jahre > 0 bis < 4 Jahre 6 bis < 13 Jahre > 13 Jahre Berufsbelastungsmatrix (USA) 0 bis < 3,5 μT -Jahre 3,5 bis < 6 μT -Jahre 6 bis < 11 μT -Jahre > 11 μT -Jahre	Gliom Referenz OR: 1,01 (0,64–1,60) OR: 1,17 (0,72–1,90) OR: 1,40 (0,85–2,27) p-Trend: 0,18 Referenz OR: 0,70 (0,47–1,04) OR: 0,60 (0,38–0,93) OR: 0,72 (0,44–1,19) p-Trend: 0,18
Karipidis 2007b	Fall-Kontrollstudie Australien	Gliom 414 Fälle 421 Kontrollen	Berufsbelastungsmatrix FINJEM 0 μT -Jahre > 0 bis < 0,75 μT -Jahre 0,75 bis < 2,5 μT -Jahre > 2,5 μT -Jahre	Gliom Referenz OR: 0,76 (0,52–1,11) OR: 0,80 (0,55–1,17) OR: 0,79 (0,53–1,18) p-Trend: 0,20
Röösli 2007a	Kohortenstudie an Bahnangestellten Schweiz	Hirntumor (Mortalität) 20 141 Männer 38 Todesfälle	Mediane Lebenszeitbelastung (μT -Jahre) Stationsvorsteher (6) Zugbegleiter (13) Rangierlokfürer (42) Lokführer im Flachland (116,5) Lokführer in alpinen Regionen (141,7)	Hirntumor Referenz HR: 1,28 (0,58–2,86) HR: 1,54 (0,52–4,54) HR: 0,64 (0,23–1,79) – p-Trend: 0,130
Kheifets 2008	Metaanalyse zur beruflichen Magnetfeldexposition	Hirntumor 20 Studien bis 1993 und 27 Studien bis 2007	Berufliche Magnetfeldexposition > 90. Perzentil	Hirntumor (komb. RR) neue Studien: 1,10 (0,99–1,23) alle Studien: 1,14 (1,07–1,22) Gliom (komb. RR): neue Studien: 1,16 (1,09–1,25) alle Studien: 1,18 (1,10–1,26)

Abkürzungen: OR: Odds Ratio, HR: Hazard Ratio, RR: Relatives Risiko, TWA: zeitlich gewichteter Mittelwert. Erläuterungen im Glossar

3.2.4 Weitere Krebserkrankungen

Zu vier Krebserkrankungen ist seit dem WHO-Bericht jeweils nur eine Publikation erschienen. Das gilt für Tumoren der Schilddrüse, der endokrinen Drüsen allgemein, der Gebärmutter und des Hodens. Zwei Arbeiten untersuchten beruflich exponierte Personen, eine Auswertung betraf die häusliche Exposition durch Stromleitungen und die vierte die Verwendung von elektrischen Heizdecken.

a) Berufliche Magnetfeldexposition

Resultate

Eine schwedische Fall-Kontrollstudie zum Risiko für Tumoren der endokrinen (=hormonproduzierenden) Drüsen basierte auf einer Kohorte von 537 692 Männern und 180 529 Frauen, die zwischen 1985 und 1994 in Industriezweigen mit hoher Magnetfeldexposition gearbeitet hatten (Hakansson et al. 2005). Evaluiert wurde das Tumorrisko bei Schweißern. Zur Auswertung kamen Daten von 140 Krebspatienten, davon waren 67 an einem Nebenschilddrüsentumor erkrankt, 36 an einem Tumor der Hirnanhangdrüse, 29 an einem Nebennierentumor und acht an einem anderen Tumor der endokrinen Drüsen (Teilnahmerate: 80 %). Die 1306 Kontrollpersonen wurden passend nach Alter und Geschlecht der Patienten ausgesucht (Teilnahmerate: 77 %). In Fragebögen wurde die Tätigkeit als Schweißer und die Belastung durch chemische Lösungsmittel erfasst. Messungen an 13 zufällig ausgewählten Schweißern ergaben eine mittlere Magnetfeldbelastung von 1,90 μT pro Arbeitsschicht und einen durchschnittlichen Maximalwert von 142 μT . Mittels bedingter logistischer Regression wurden die Tumorrisiken in Abhängigkeit von der Anzahl der exponierten Wochenstunden unter Korrektur für Geschlecht, Geburtsjahr, Lösungsmittelexposition und Aufnahmejahr in die Studie berechnet. Personen, die jemals als Schweißer tätig gewesen waren, hatten ein signifikant höheres Risiko für Tumoren der endokrinen Drüsen (OR: 2,1, 95 %-CI: 1,3–3,5). In der Subgruppenanalyse zeigte sich dieser Zusammenhang nur für Bogenschweißern (OR: 2,9, 95 %-CI: 1,6–5,3), nicht für Widerstandsschweißer (OR: 1,1, 95 %-CI: 0,5–2,4). In der Gruppe der Bogenschweißern waren auch die einzelnen Odds Ratios für Tumoren der Nebenniere und der Nebenschilddrüsen signifikant erhöht (3,4, 95 %-CI: 1,0–12,2 respektive 4,3, 95 %-CI: 1,7–10,6). Die Auswertung der exponierten Wochenstunden ergab eine Dosis-Wirkungsbeziehung für das Bogenschweissen (vgl. Tab. 9). Diese Beobachtung ist gemäss den Autoren unerwartet, weil Bogenschweißer generell eine geringere Magnetfeldbelastung haben als Widerstandsschweißer. Allerdings ist beim Bogenschweissen die Kopf- und Halsregion eventuell stärker exponiert. Der beobachtete Zusammenhang war unabhängig von der Lösungsmittelexposition, ein Einfluss anderer beruflicher Expositionen (z. B. Nickel- und Chromdämpfe, UV-Strahlung) konnte nicht evaluiert werden.

Lope et al. 2006 führten eine registerbasierte Kohortenstudie zum Risiko von bösartigen Schilddrüsentumoren bei beruflicher Magnetfeldbelastung durch. Die historische Kohorte umfasste alle Frauen und Männer über 24 Jahren, die in den Volkszählungen von 1960 und 1970 in Schweden als berufstätig gemeldet waren, insgesamt fast drei Millionen Personen. Informationen zu Krebserkrankungen, zu Berufen, Branchen, Wohnorten und demographischen Charakteristika stammten aus dem schwedischen Krebs-Umwelt-Register. Zwischen 1971 und 1989 wurden bei Männern 1103 Erkrank-

kungen an Schilddrüsenkrebs registriert, bei Frauen 1496 Erkrankungen. Die Expositionsschätzung erfolgte anhand von geschlechtsspezifischen Berufsbelastungsmatrizen, die auf Messungen beruhten. Zur Unterteilung in vier Expositionskategorien diente der arithmetische Mittelwert der individuellen Arbeitstagbelastung, die Trennwerte wurden auf 0,15, 0,25 und 0,35 μT festgelegt. Durchschnittliche Belastungen über 0,35 μT bestanden unter anderem bei Schweißern, Metallarbeitern und Lokführern, aber auch bei Kassiererinnen im Detailhandel, Serviceangestellten und Köchinnen. Die Anzahl der Erkrankungen an Schilddrüsenkrebs wurde für Frauen und Männer getrennt unter Berücksichtigung des Alters, der Wohnregion und der Zeitperiode mit den zu erwartenden Erkrankungszahlen verglichen. Die Poisson-Regression ergab für Männer in der höchsten Kategorie (155 Fälle) eine nicht erhöhte Odds Ratio von 1,06 (95 %-CI: 0,85–1,33). Für Frauen lagen die Risikoschätzer bei ansteigender Magnetfeldbelastung sogar unter eins: bei 0,64 (95 %-CI: 0,42–0,97) in der obersten Kategorie (23 Fälle) und bei 0,78 (95 %-CI: 0,62–0,98) für 85 Frauen, die mehr als 50 % ihrer täglichen Arbeitszeit Magnetfeldern von über 0,2 μT exponiert waren.

b) Häusliche Magnetfeldexposition

In einer Fall-Kontrollstudie zum Hodenkrebsrisiko evaluierten Baumgardt-Elms et al. 2005 in Deutschland neben anderen Risikofaktoren auch die Magnetfeldexposition am Wohnort. Die Auswertungen zur Magnetfeldbelastung beschränkten sich auf die Stadt Hamburg und umfassten 145 Männer zwischen 15 und 69 Jahren, bei denen zwischen Juli 1995 und Juni 1997 Hodenkrebs oder ein extragonadaler Keimzelltumor diagnostiziert worden war. Als Kontrollpersonen wurden 313 Männer mit passendem Alter aus dem Einwohnermelderegister zufällig ausgewählt. Es wurden alle Adressen identifiziert, an denen die Teilnehmer im Laufe ihres Lebens in Hamburg gewohnt hatten (50 % waren dort geboren). Die Adressen wurden geokodiert und die kürzeste orthogonale Entfernung zu einer Hochspannungsleitung (110 und 380 kV) ermittelt. In Modell A galten alle Personen als exponiert, die irgendwann weniger als 100 m von einer Hochspannungsleitung entfernt gewohnt hatten. Für die Expositionsschätzung in Modell B wurde ein Quotient aus Wohndauer (in Tagen) und Distanz von der nächsten Hochspannungsleitung innerhalb von 250 m gebildet und aufsummiert. Als stark exponiert galten Personen, deren Magnetfeldbelastung über dem Median der exponierten Kontrollpersonen lag. Nach der Definition in Modell A waren 6,9 % der Patienten und 5,8 % der Kontrollpersonen exponiert, die logistische Regression ergab nach Korrektur für den Sozialstatus der jeweiligen Wohnregion ein statistisch nicht signifikant erhöhtes Hodenkrebsrisiko von 1,5 (95 %-CI: 0,66–3,43). Das zweite Modell resultierte in einer adjustierten Odds Ratio von 1,8 (95 %-CI: 0,91–3,38) für die höchste Expositionskategorie, in der sich 12,4 % der Patienten und 7,7 % der Kontrollen befanden. Wenn die Teilnehmer unter und über 40 Jahren getrennt ausgewertet wurden, zeigten sich nur für jüngere Männer ein erhöhter Risikoschätzer (vgl. Tab. 9). In einer Sensitivitätsanalyse lag die Odds Ratio auch für Distanzen von 100 bis 250 m bei 1,5 (95 %-CI: 0,83–2,55).

c) Verwendung elektrischer Geräte

Gegenstand einer Querschnittserhebung im Rahmen der amerikanischen Kohortenstudie «Women's Health Initiative» (WHI) war der Zusammenhang zwischen der Verwendung von Heizdecken und dem Risiko, an Gebärmutterkrebs (Endometriumkarzinom) zu erkranken (Abel et al. 2007). Die Gesamtpopulation der WHI-Studie bestand aus 93 676 postmenopausalen Frauen im Alter von 50 bis 79 Jahren, die zwischen 1993 und 1998 an 40 Zentren im ganzen Gebiet der USA rekrutiert worden waren. Die Auswertung zum Heizdeckengebrauch beschränkte sich auf Frauen über 55 Jahren. Die Angaben zur Erkrankung an Gebärmutterkrebs stammten von den Teilnehmerinnen selbst und wurden bei der Eingangsbefragung erhoben. Die Analyse umfasste Daten von 1510 Frauen mit Gebärmutterkrebs und 44 770 Frauen ohne diese Erkrankung. Die Benutzung von elektrischen Heizdecken gaben 887 Patientinnen (59 %) und 24 760 Kontrollpersonen (55 %) an. Mittels logistischer Regression ergab sich für Frauen, die jemals elektrische Heizdecken benutzt hatten, ein statistisch signifikant um 15 % erhöhtes Erkrankungsrisiko (OR: 1,15, 95 %-CI: 1,03–1,27). Nach Korrektur für signifikante Einflussfaktoren, unter anderem für Alter, Bildungsniveau, Anzahl Kinder, Hormonbehandlung, Body Mass Index, Alter bei Menopause und Ethnie, zeigte sich ein Risikoanstieg bei längerer Gebrauchsdauer: Für die Gruppe der Frauen (238 Patientinnen), die über 20 Jahre lang elektrische Heizdecken verwendet hatten, lag das Tumorrisiko bei 1,36 (95 %-CI: 1,16–1,59). Die Autoren weisen darauf hin, dass aus den Angaben der Teilnehmerinnen nicht ersichtlich war, ob oder wie lange sie vor der Erkrankung elektrische Heizdecken benutzt hatten. Weitere Einschränkungen ergeben sich durch die Verwendung von Teilnehmerangaben zur Diagnose und zur Exposition.

Die Ergebnisse dieser Studien zu unterschiedlichen Krebserkrankungen und Expositionsarten erlauben keine Beurteilung der zugrunde liegenden Assoziationen. Die Evidenz wird weiterhin als **unzureichend** eingestuft.

Bewertung

Tab. 9 > Über neue Studien zu weiteren Krebserkrankungen

	Studientyp Region/Land	Zielgrösse Kollektiv	Expositionsabschätzung und Kategorien	Stärke der Assoziation (95 %-Konfidenzintervall)
Hakansson 2005	Fall-Kontrollstudie Schweden	Tumoren der endokrinen Drüsen 149 Fälle 1306 Kontrollen	Tätigkeit als Schweißer jemals vs. nie Stunden pro Woche: > 0 bis 10 > 10 bis 30 > 30 bis 40	Tumoren der endokrinen Drüsen alle Schweißer: 2,1 (1,3–3,5) Widerstandsschweißen: 1,1 (0,5–2,4) Bogenschweißen: 2,9 (1,6–5,3) alle Schweißer: OR: 1,9 (0,8–4,4) OR: 1,9 (0,8–4,6) OR: 2,5 (1,2–5,5) p-Trend: 0,01
Lope 2006	Kohortenstudie Schweden	Schilddrüsenkrebs Kohorte: 2 992 166 Personen; Erkrankung bei 1 103 Männern und 1 496 Frauen	Berufsbelastungsmatrix arithmetisches Mittel (μ T) 0,15–0,25 0,25–0,35 > 0,35 0,15–0,25 0,25–0,35 > 0,35	Schilddrüsenkrebs Männer: OR: 1,14 (0,94–1,38) OR: 1,09 (0,90–1,33) OR: 1,06 (0,85–1,33) Frauen: OR: 0,98 (0,86–1,12) OR: 1,99 (0,83–1,19) OR: 1,64 (0,42–0,97)
Baumgardt-Elms 2005	Fall-Kontrollstudie Hamburg	Hodenkrebs 145 Fälle 313 Kontrollen	Häusliche Magnetfeldbelastung Nächste Hochspannungsleitung innerhalb von 100 m Summe der Quotienten aus Wohndauer (in Tagen) und Distanz, Korridor: 250 m niedrig (> 0 bis < 26) hoch (> 26 bis 4791)	Hodenkrebs OR: 1,5 (0,66–3,43) Alter < 40 J.: 1,5 (0,58–3,75) Alter > 40 J.: 0,8 (0,15–4,14) OR: 1,4 (0,69–2,92) OR: 1,8 (0,91–3,38)
Abel 2007	Querschnittsstudie USA	Gebärmutterkrebs 1510 Fälle 44 770 Kontrollen	Verwendung von Heizdecken jemals vs. nie Verwendungsdauer (Jahre) 1–4 5–9 10–19 > 20	Gebärmutterkrebs (Endometrium) OR: 1,15 (1,03–1,27) adjustiert: OR: 1,03 (0,87–1,20) OR: 1,03 (0,87–1,22) OR: 1,14 (0,96–1,35) OR: 1,36 (1,16–1,59)

Abkürzungen: OR: Odds Ratio. Erläuterungen im Glossar

3.2.5 Häufigkeit von Krebs allgemein und Krebsentstehung

a) Berufliche Magnetfeldexposition

Resultate

Die Publikation von Milham und Morgan 2008 betrifft die Untersuchung einer Häufung von Krebserkrankungen bei Lehrern in einer kalifornischen Schule. Bis zum Jahr 2007 erkrankten 16 von 137 Lehrern und Lehrerinnen, die zwischen 1988 und 2005 an der Schule gearbeitet hatten, an einer Krebserkrankung. Bei zwei Personen bestanden jeweils zwei Tumoren. Aus Daten des kalifornischen Krebsregisters von 1988 bis 1999 wurden die in der Bevölkerung erwarteten Krebserkrankungsraten berechnet. Im Juni 2006 wurden in den Klassenräumen Messungen durchgeführt, die neben 60-Hz-Magnetfeldern auch kurzfristige, hochfrequente Spannungsspitzen erfassten. Dabei kam ein neu entwickeltes Messgerät zur Anwendung, das die durchschnittliche Ände-

rungsrate dieser Spannungsspitzen an Stromanschlüssen registrierte (Graham/Stetzer-Gerät). Die Auswertung ergab keinen Zusammenhang zwischen der Magnetfeldbelastung in den Klassenräumen und der Krebsinzidenz, aber eine Assoziation mit den hochfrequenten Spannungsspitzen. Allerdings bestand ein signifikant erhöhtes Krebsrisiko sowohl bei Lehrern, die in Räumen mit hoher Belastung durch Spannungsspitzen gearbeitet hatten, als auch bei Lehrern, die nie in einem solchen Raum unterrichtet hatten.

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um die Abklärung einer beobachteten lokalen Häufung von Krebserkrankungen. Die Arbeit erfüllt die Anforderungen an eine wissenschaftlichen Studie nicht, weil die Studienanlage und die statistischen Methoden unzureichend sind, und das neue Expositionsmass nicht validiert ist.

Eine Laborstudie von Erdal et al. 2005 evaluierte genetische Veränderungen bei Personen mit beruflicher Magnetfeldexposition. Untersucht wurden Blutproben von 31 Männern im Alter von dreissig bis vierzig Jahren, die seit zehn bis zwanzig Jahren in einem Umspannwerk (380 kV) in der Türkei arbeiteten und ungefähr 200 m davon entfernt wohnten. Als Vergleichsgruppe dienten 30 Männer aus der gleichen Altersgruppe, die nicht in der Elektroindustrie arbeiteten und an anderen Orten lebten. Die Analyse der Blutproben mittels Polymerasen-Kettenreaktion ergab bei zwei Elektroarbeitern in einer von zwei Untersuchungen Veränderungen eines Tumorsuppressor-Gens für die zyklinabhängige Kinasehemmung, die auf eine Punktmutation oder einen Polymorphismus hinweisen könnten. Die Autoren sehen keinen Hinweis auf einen Anstieg des Krebsrisikos bei langfristiger Magnetfeldexposition.

Auch diese Untersuchung erfüllt die Anforderungen an eine wissenschaftliche Studie nicht. Unter anderem wurden keine individuellen Risikofaktoren berücksichtigt, die zu genetischen Veränderungen führen können.

b) Häusliche Magnetfeldexposition

In einer kleinen Registerkohortenstudie untersuchten Fazzo et al. 2005 die ursachenspezifische Mortalität in der Umgebung einer Freileitung in einem Stadtteil von Rom. Anhand des Sterberegisters erfassten die Autoren die Todesursachen in einer Population von 357 Personen, die maximal 100 m von der Freileitung mit 60 kV entfernt wohnten. Die häusliche Magnetfeldbelastung wurde mit Hilfe eines Simulationsmodells abgeschätzt, und in einigen Wohnungen wurden Validierungsmessungen durchgeführt. Anhand dieser Messungen wurden drei Regionen in unterschiedlichen Entfernungen von der Freileitung und verschiedener Exposition gebildet. Zwischen 1986 und 2003 starben 40 Personen, bei 16 von ihnen waren bösartige Tumoren die Todesursache. Der Vergleich mit der erwarteten Anzahl an Todesfällen ergab insgesamt kein erhöhtes Sterberisiko, in der Untergruppe der bösartigen Tumoren bestand eine nicht signifikant Erhöhung von 1,34 (95 %-CI: 0,82–2,18). Auch für einzelne Tumorarten und für die drei Belastungskategorien wurden standardisierte Mortalitätsverhältnisse berechnet. In der Region innerhalb von 28 m waren die Effektschätzer für bösartige Tumoren allgemein und für Tumoren des Verdauungstrakts erhöht, die Fallzahlen waren aber sehr klein und die Vertrauensintervalle entsprechend breit. Aufgrund der

statistischen Unsicherheit, und weil in den Analysen keine individuellen Risikofaktoren berücksichtigt wurden, ist die Aussagekraft der Ergebnisse beschränkt. Unter anderem traten zwei der beobachteten vier Fälle von Pankreaskarzinom in der selben Familie auf und könnten auf eine erbliche Veranlagung zurückzuführen sein.

3.3 Bewertung des Krebsrisikos aufgrund der Humanstudien

Auch die neuen epidemiologischen Studien bis August 2008 haben bei **Kindern** in der Umgebung von Stromleitungen häufiger **Leukämien** beobachtet. Es bestehen aber weiterhin Unsicherheiten, die in erster Linie auf die Fehlklassifizierung der Exposition und kleine Fallzahlen in den stärker belasteten Kategorien zurückzuführen sind. Unklar ist auch, wie gut einmalige Messungen die Langzeitexposition der Kinder repräsentieren. Wie in Tab. 10 dargestellt, muss die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen häuslicher Magnetfeldexposition durch Stromleitungen und dem Leukämierisiko bei Kindern daher weiterhin als **begrenzt** beurteilt werden.

In Bezug auf vorgeburtliche Magnetfeldbelastungen, auf die Brutkastenbehandlung und die Exposition durch elektrische Haushaltsgeräte reicht die Datenlage nicht aus, um mögliche Assoziationen zu beurteilen.

Da Hirntumoren im Kindesalter noch seltener sind als Leukämien, ist die Untersuchung von Zusammenhängen mit Umweltbelastungen entsprechend schwieriger. In der Metaanalyse der vorliegenden Studienresultate zeigte sich für Kinder mit Magnetfeldbelastungen bis ca. $0,2 \mu\text{T}$ kein erhöhtes Risiko, an einem Hirntumor zu erkranken. Für Kinder mit Expositionen über $0,3$ oder $0,4 \mu\text{T}$ lag der Risikoschätzer allerdings ungefähr in der selben Grössenordnung wie derjenige für die Leukämie, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Wegen der kleineren Fallzahlen ist die statistische Unsicherheit erheblich grösser. Daher erscheint eine Überprüfung an grösseren oder stärker exponierten Kollektiven mit Erfassung der individuellen Langzeitexposition empfehlenswert. Zum jetzigen Zeitpunkt wird die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen niederfrequenten Magnetfeldern und dem Hirntumorrisiko bei Kindern als **unzureichend** beurteilt. Auch für die übrigen Krebserkrankungen im Kindesalter erlaubt die Datenlage noch keine Beurteilung.

Die Studien zum Krebsrisiko bei Erwachsenen betrafen überwiegend Personen mit beruflicher Magnetfeldbelastung. Auch in diesen Untersuchungen ist die Klassifizierung der Exposition schwierig, weil oft keine individuellen Messwerte vorliegen und die Magnetfeldbelastung auch innerhalb der Berufsgruppen stark variiert. Besonders wenig Messungen existieren für Berufe, die hauptsächlich von Frauen ausgeübt werden. Unter diesem Gesichtspunkt müssen gerade die inkonsistenten Resultate und Nullergebnisse der neueren Studien zum Brustkrebs kritisch betrachtet werden und es sollte noch nicht auf Abwesenheit eines Zusammenhangs geschlossen werden, wie dies die WHO befunden hat (WHO 2007). In Abweichung von der Einschätzung des WHO-Berichts wird daher die Evidenz für alle Krebsarten im Zusammenhang mit beruflicher

Exposition von Erwachsenen als noch **unzureichend** erachtet, um eine Aussage für oder gegen einen kausalen Zusammenhang zu erlauben.

In den Studien zum Risiko von Leukämien und Lymphomen bei Erwachsenen erschweren die kaum vergleichbaren Expositionskategorien und die unterschiedliche Gruppierung der Erkrankungen die Interpretation der Resultate. Ein schwacher Zusammenhang mit der Magnetfeldbelastung ist auch aufgrund der neueren Studien nicht auszuschliessen. Allerdings könnte eine Kombination aus Selektionseffekt, Fehlklassifizierung und Verzerrung durch nicht berücksichtigte weitere Einflussfaktoren die Ergebnisse ebenfalls erklären. In Bezug auf Hirntumoren weisen die vorliegenden Studien insgesamt nicht auf ein erhöhtes Risiko durch berufliche Magnetfeldbelastungen hin, eine endgültige Beurteilung ist aber auch hier noch nicht möglich. Zu allen anderen Krebserkrankungen liegen für jegliche Aussage zu wenig Studien vor. Insgesamt wird die Evidenz für alle Krebsrisiken bei Erwachsenen als **unzureichend** klassifiziert.

Da niederfrequente Felder in unserer heutigen Umwelt ubiquitär sind und sich die Belastung sowohl in der häuslichen Umgebung als auch am Arbeitsplatz laufend verändert, ist die Erfassung und Kategorisierung der Exposition komplex. Unter anderem hat der Beitrag von Stromleitungen zur Gesamtbelastung wegen der zunehmenden Exposition durch elektrische Geräte aller Art abgenommen. In weiteren Studien zu Auswirkungen auf die Gesundheit müsste die individuelle Magnetfeldexposition im Beruf und am Wohnort erfasst werden, am besten in Langzeitmessungen über mehrere Tage oder Wochen. Auch über die durchschnittliche Belastung der Bevölkerung an verschiedenen Aufenthaltsorten ist zu wenig bekannt. Hier wäre ein Forschungsschwerpunkt zu setzen.

Tab. 10 > Zusammenfassung der Evidenz für niederfrequente Magnetfelder und Krebs aufgrund der Humanstudien

	Erkrankung		Expositionsquellen
	Kinder	Erwachsene	
Ausreichende Evidenz			
Begrenzte Evidenz	Leukämien/Lymphome		Stromleitungen
Unzureichende Evidenz	Leukämien/Lymphome		Brutkästen, elektrische Geräte, berufliche Exposition der Eltern
	Hirntumoren und andere Krebserkrankungen		Stromleitungen, elektrische Geräte, berufliche Exposition der Eltern
		Brustkrebs Leukämien/Lymphome Hirntumoren andere Krebserkrankungen	Berufliche Exposition, Stromleitungen, elektrische Geräte
Evidenz für Abwesenheit			

4 > Zell- und Tierstudien

4.1 Aussagekraft von Zell- und Tierstudien bezüglich Krebs beim Menschen

Zell- und Tierstudien dienen der experimentellen Erforschung der Entstehung von Krebs. Zellstudien, oft auch als *in vitro* Studien bezeichnet, werden an Zellkulturen unter kontrollierten Bedingungen im Labor durchgeführt. In der Krebsforschung geben solche Studien Aufschluss über zellbiologische und molekulare Eigenschaften und Veränderungen, welche bei der Transformation von gesunden Körperzellen zu Krebszellen eine Rolle spielen. Experimente an lebenden Tieren, sogenannte *in vivo* Studien, untersuchen die Entstehung, das Wachstum und die Metastasierung von Tumoren in einem Gesamtorganismus.

Auswirkungen von Magnetfeldern auf Zellen und Tiere werden mit verschiedenen Methoden untersucht, wobei die Versuchsanordnung meist vergleichend ist, d. h. Auswirkungen werden als Unterschied zwischen «exponiert» und «nicht-exponiert» gemessen und dargestellt. Studien mit Zellkulturen werden unter eng definierten Kultur- und Expositionsbedingungen durchgeführt, so dass allfällige zelluläre und molekulare Veränderungen eindeutig der Exposition zugeschrieben werden können (*in vitro* exponiert und analysiert). In Tierstudien hingegen wird das lebende Tier (*in vivo*) exponiert, und die Effekte nachträglich entweder in isolierten Gewebezellen (*in vivo* exponiert – *ex vivo* analysiert) oder direkt in Gewebeproben untersucht (*in vivo* exponiert und analysiert). Zellstudien eignen sich besonders zur Abklärung des Potentials eines Agens, krebserrelevante zelluläre Veränderungen herbeizuführen, während Tierversuche sich für die Untersuchung der Erkrankung selbst oder deren Vorstufen anbieten (Krankheitsmodell).

Krebszellen entwickeln sich aus normalen Körperzellen durch Zelltransformation. Die Verwandlung einer gesunden Zelle in eine Krebszelle ereignet sich meist über eine schrittweise genetische Veränderung, welche schliesslich «entartete» Zellen hervorbringt, die sich aufgrund erworbener Eigenschaften unkontrolliert vermehren und verschiedene Gewebe unseres Körpers besiedeln können. Der Ursprung der Tumorbildung liegt daher in der Instabilität des Genoms, d. h. des auf dem Erbmolekül DNS (Desoxyribonukleinsäure) kodierten genetischen Bauplans unseres Körpers. Chemische Substanzen oder physikalische Einflüsse führen laufend zur Schädigung der DNS in unseren Zellen, was zum Beispiel in Form von DNS-Strangbrüchen beobachtet werden kann und generell als Gentoxizität bezeichnet wird. Solche Schäden sind allerdings meist nur von kurzer Dauer. Sie werden effizient durch zelluläre Reparatursysteme behoben, so dass es nur sehr selten, aufgrund ausbleibender oder fehlerhafter Reparatur, zu einer bleibenden Veränderung der genetischen Information, einer so genannten Mutation kommt. Ein Anzeichen für solche bleibenden genetischen Veränderungen können zytogenetische Befunde wie etwa Chromosomenaberrationen, Schwesterchro-

matidenaustauschreaktionen oder Mikrokernbildung sein, wobei diese nur die markantesten genetischen Ereignisse widerspiegeln. Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidenaustauschreaktionen oder Mikrokernbildung sind daher gravierender einzustufen als DNS-Strangbrüche, da letztere nicht unbedingt zu irreversiblen genetischen Mutationen führen.

Kommt es durch eine genetische Mutation zur nachhaltigen Veränderung der Wachstumskontrolle einer Zelle, kann dies die Tumorentwicklung begünstigen oder beschleunigen. Es ist deshalb naheliegend, dass DNS-schädigende Einflüsse, welche die Mutationsrate erhöhen, auch die Wahrscheinlichkeit der Initiation und der Promotion von Krebs erhöhen.

Im Zellexperiment wird unter kontrollierten Bedingungen im Labor das Auftreten von krebsrelevanten genetischen oder zellbiologischen Veränderungen in Abhängigkeit der Exposition gemessen. Krebsrelevante Endpunkte im Zellexperiment können im Wesentlichen in vier Gruppen zusammengefasst werden; Genotoxizität/Mutagenität, Wachstumskontrolle, Genexpression und Immunkompetenz. Erhöhte Mutationsraten, Verlust der Wachstumskontrolle, Veränderung der Expression spezifischer Gene sowie verminderte Immunkompetenz sind eng mit frühen Phasen der Krebsentwicklung (Kanzerogenese) verknüpft und können deshalb als Indikatoren betrachtet werden.

Zellstudien können in erster Linie Wirkungsmechanismen ergründen, d. h. biologische Effekte über die Darstellung von Ursache-Wirkungsbeziehungen erklärbar und verständlich machen. Inwieweit allerdings aufgrund von *in vitro*-Effekten auf ein Krebsrisiko für Menschen geschlossen werden kann, bleibt im Einzelfall abzuklären. Wird zum Beispiel Mutagenität eines Agens in der Zellkultur festgestellt, so ist die Wahrscheinlichkeit einer krebsfördernden Wirkung beim Menschen gross, handelt es sich aber lediglich um einen vorübergehenden Effekt auf das Zellwachstum oder die Genexpression, so bleibt die Krebsrelevanz eher unklar. Molekularbiologische Untersuchungen sind begrenzt auf die Analyse einzelner Teilaspekte, das Gesamtbild des komplexen Zusammenspiels bei der Krebsentstehung kann daher durch Untersuchungen an Zellkulturen allein nicht erfasst werden.

Studien im Tiermodell untersuchen in der Regel die Tumorbildung als Endpunkt. Bezüglich Aussagekraft für die Krebsentstehung beim Menschen sind aber auch solche Studien limitiert, da Mensch und Tiermodell sich in wesentlichen biologischen und physiologischen Prozessen unterscheiden. In der Regel werden bei Untersuchungen mit Tiermodellen meist hohe Dosen eines potentiellen Karzinogens eingesetzt, die nicht mit den realen Expositionsbedingungen beim Menschen vergleichbar sind. Zudem variieren bestimmte Wirkungen tumorpromovierender Substanzen bereits innerhalb einer Spezies enorm. So verursachen einige Kanzerogene in einem Mäusestamm reproduzierbar Tumore, in einem anderen aber nicht. Tierstudien können also ähnlich wie Zellstudien Hinweise, aber keine Beweise für die kanzerogene Wirkung eines Agens beim Menschen liefern.

4.2 **Aussagen des WHO-Berichts zur Evidenz aus *in vitro*- und *in vivo* Studien zur Krebsentwicklung**

Gemäss Einstufung der IARC aus dem Jahr 2002 (IARC 2002) sind niederfrequente (extremely low frequency, ELF) Magnetfelder «möglicherweise kanzerogen für den Menschen». Im Jahr 2007 kam die WHO in ihrem Bericht (WHO 2007) bezüglich *in vitro* und *in vivo* Studien zu folgenden Schlussfolgerungen (Übersetzung aus dem englischen Originaltext):

In vitro Studien:

Studien zur Exposition von Zellen durch ELF-Magnetfelder haben bei Intensitäten unterhalb von 50 mT im Allgemeinen keine Evidenz für Genotoxizität hervorgebracht. Als Ausnahme müssen aktuelle Studien angesehen werden, die schon bei Feldstärken ab 35 μ T auf DNS-Schädigungen hinweisen. Diese Arbeiten sind allerdings noch in Überprüfung, und ihre Resultate nicht vollständig verstanden. Zudem mehren sich die Hinweise, dass ELF-Magnetfelder die Wirkung von DNS-schädigenden Agenzien beeinflussen könnten.

Es gibt keine eindeutigen Hinweise für die Aktivierung von Genen, die im Zusammenhang mit der Kontrolle des Zellzyklus stehen. Allerdings fehlen Studien, welche Veränderungen der Genexpression systematisch über das ganze Genom analysiert haben.

Viele weitere Zellstudien haben inkonsistente oder nicht schlüssige Resultate ergeben. Dazu gehören zum Beispiel die Studien zur Zellproliferation, Apoptose, Kalzium-Signalübertragung, Expression von Hitzeschockproteinen und zu bösartigen Transformationen.

In vivo Studien:

Es gibt derzeit kein adäquates Tiermodell für die häufigste Form der Leukämie bei Kindern, die akute lymphoblastische Leukämie. Drei grosse unabhängige Studien an Ratten lieferten keine Evidenz dafür, dass ELF-Magnetfelder die Inzidenz von spontanen Brusttumoren beeinflusst. Die meisten Studien mit Nagetiermodellen zeigen keine Auswirkungen von ELF-Magnetfeldern auf die Entwicklung von Leukämien oder Lymphomen. Mehrere gross angelegte Langzeitstudien an Nagetieren haben keinerlei konsistente Erhöhung irgend einer Art von Krebs gezeigt. Dies gilt für Tumoren des blutbildenden Systems sowie für Brust-, Hirn- und Hauttumoren.

Die Auswirkungen von ELF-Magnetfeldern auf chemisch induzierte Brusttumoren bei Ratten wurden in einer beachtlichen Anzahl von Studien untersucht. Dass die Ergebnisse dieser Studien nicht einheitlich waren, könnte teilweise oder vollständig auf Unterschiede im Versuchsprotokoll oder auf die Verwendung unterschiedlicher Tierstämme zurückzuführen sein. Die meisten Studien zu Auswirkungen der Exposition gegenüber ELF-Magnetfeldern auf chemisch oder durch Strahlung induzierte Leukämie- oder Lymphom-Modelle waren negativ. Die Untersuchungen zu präneoplasti-

schen Leberläsionen, zu chemisch induzierten Hauttumoren und zu Hirntumoren haben überwiegend negative Resultate ergeben. In einer Studie wurde eine Beschleunigung der UV-induzierten Hauttumorgenese durch ELF-Magnetfelder beobachtet.

Zwei Forschergruppen haben nach der ELF-Magnetfeld-Exposition *in vivo* eine Zunahme an DNS-Strangbrüchen im Hirngewebe festgestellt. Andere Gruppen fanden jedoch mit einer Vielzahl von verschiedenen Nagetier-Modellen zur Gentoxizität keine Hinweise auf gentoxische Effekte. Die Ergebnisse der Studien zu anderen krebsrelevanten, nicht gentoxischen Wirkungen sind nicht schlüssig.

Insgesamt gibt es keine Evidenz dafür, dass eine Exposition gegenüber ELF-Magnetfeldern allein Tumore verursacht. Die Evidenz, dass die Exposition gegenüber ELF-Magnetfeldern in Kombination mit Kanzerogenen die Tumorentstehung fördern kann, ist **unzureichend**.

4.3 Neue Publikationen: Übersicht

Im Publikationszeitraum von Januar 2004 bis August 2008 wurden 38 Publikationen identifiziert, in denen Auswirkungen von Magnetfeldern der Frequenzen 50 oder 60 Hz auf krebsrelevante Endpunkte (Gentoxizität/Mutagenität, Wachstumskontrolle, Genexpression, Immunkompetenz) in Zell- oder Tierstudien untersucht wurden (Ausnahme: Zwirski-Korczala et al. 2005: 180–195 Hz). Üblicherweise wurde eine magnetische Flussdichte von 0,1 mT oder 1 mT verwendet, Werte also, die dem gesetzlich vorgeschriebenen Immissionsgrenzwert von 0,1 mT für 50 Hz-Magnetfelder entsprechen oder zehnmals höher sind. Bei den erfassten Studien handelt es sich fast ausschliesslich um Analysen auf der Zellebene. Fünf Studien analysierten die Wirkung von Magnetfeldern am Tier selbst. Gentoxizität/Mutagenität wurde in 13 Studien, Veränderungen der Wachstumskontrolle in 14 Studien und der Einfluss auf die Genexpression in 5 Studien untersucht. Eine Studie befasste sich mit dem biologischen Endpunkt Immunkompetenz. In den folgenden Abschnitten und Tabellen sind die Studien nach diesen Endpunkten gruppiert. Die Bewertung zu den einzelnen biologischen Endpunkten bezieht sich sowohl auf die neu erfassten Publikationen als auch auf die von der WHO bereits berücksichtigten.

4.4 Gentoxizität/Mutagenität

Die DNS ist das Trägermolekül der genetischen Information und als vollständige Kopie unseres Genoms in praktisch allen Zellen unseres Körpers enthalten. Gentoxische Agenzien bewirken eine chemische Schädigung der DNS, welche teils repariert wird, teils aber auch zu Mutationen führen kann. Um gentoxische Effekte durch Magnetfelder zu untersuchen, werden Zellen in Kultur einem Magnetfeld ausgesetzt und anschliessend einem Gentoxizitätstest oder einem Mutagenitätstest unterzogen. Zur Untersuchung von synergistischen Wirkungen wird die Zellkultur gegenüber dem Magnetfeld und einem chemischen oder physikalischen Agens, das bekannterweise

gentoxisch oder mutagen wirkt, co-exponiert. Gentoxizität – ohne Unterscheidung zwischen reversiblen und bleibenden Veränderungen – wird in der Regel anhand des Auftretens von Einzel- und Doppelstrangbrüchen in der DNS mit Hilfe des sogenannten Kometen-Tests oder ähnlicher Verfahren analysiert, Mutagenität anhand von Veränderungen der Chromosomenanzahl (Aneuploidien) und/oder der Chromosomenstruktur (Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidenaustauschreaktionen, Mikrokerne). Hierbei kommen in der Regel Chromosomenfärbungen (z. B. Giemsa-Färbung) und mikroskopische Auswertung zur Anwendung.

In vitro exponiert

Resultate

Luceri et al. 2005 untersuchten die gentoxische Wirkung von Magnetfeldern in peripheren Blutlymphozyten des Menschen und in Hefezellen mittels Kometen-Tests. Weder bei den Blutzellen noch bei den Hefen beobachteten sie eine Zunahme an DNS-Strangbrüchen oder oxidierten DNS-Basen nach einer 18-stündigen Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 0,001 mT–0,1 mT). In DNA-Microarray-Analysen wurde ausserdem kein Einfluss der Magnetfeldexposition auf die Genexpression festgestellt. Die Autoren kommen zum Schluss, dass Magnetfelder bei den beiden untersuchten eukaryotischen Zellsystemen keinen DNS-Schaden hervorrufen und die Genexpression nicht beeinträchtigen.

Ivancsits et al. 2005 untersuchten den Einfluss von Magnetfeldern auf unterschiedliche Säugerzellen. Sie stellten mit Hilfe des Kometen-Tests ein vermehrtes Auftreten von DNS-Strangbrüchen während 24 Stunden durch eine intermittierende Exposition gegenüber Magnetfeldern (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT; 5 Min. an/10 Min. aus) fest. Dieser Effekt war zellspezifisch: während humane Lymphozyten, Monozyten und Skelettmuskelzellen keine DNS-Strangbrüche nach Exposition zeigten, beobachteten die Autoren bei humanen Fibroblasten, humanen Melanozyten und Rattengranulosazellen ein vermehrtes Auftreten. Die Replikationsstudie von **Scarfi et al. 2005**, die bereits im WHO-Bericht erwähnt wurde, konnte diese Befunde bei den humanen Fibroblasten allerdings nicht bestätigen.

Moretti et al. 2005 studierten die Wirkung eines Magnetfeldes auf Jurkat-Zellen (humane lymphoblastoide T-Zellen) in Anwesenheit von Benzol oder Benzol-Metaboliten. Eine einstündige Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT) allein erzeugte keinen messbaren gentoxischen Effekt im Kometen-Test. In Anwesenheit von Hydroquinon oder 1,2,4-Trihydroxybenzol (in Antibiotika enthalten) jedoch, zeigte sich unter dem Einfluss des Magnetfeldes eine verstärkte gentoxische Aktivität. Bei Co-Exposition mit Benzol und Catechol hingegen wurde keine Verstärkung gentoxischer Effekte festgestellt. Die Autoren vermuten, dass Magnetfelder mit der gentoxischen Aktivität von gewissen Antibiotika interferieren können. Sie weisen darauf hin, dass die Bevölkerung im Alltag Kombinationen von Magnetfeldbelastungen und gentoxischen Substanzen ausgesetzt ist.

Belyaev et al. 2005 testeten den Einfluss eines Magnetfeldes auf Lymphozyten von gesunden Blutspendern und Testpersonen mit Hypersensibilität gegenüber elektromagnetischen Feldern. Ein zweistündiges Wechselfeld (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte:

0,015 mT) in Kombination mit einem statischen Feld (Flussdichte: 43,5 μ T) veränderte die Chromatin-Konformation bei den exponierten Zellen. Mittels Fluoreszenzmikroskopie wurde eine verminderte Anzahl von 53 BP1-Foci (Tumor-Suppressor p52-bindendem Protein 1 (erzeugt Foci als Reaktion auf DNS-Schaden)) identifiziert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Lymphozyten von hypersensiblen und gesunden Testpersonen. Die Autoren sind der Meinung, dass eine 50 Hz-Magnetfeldexposition in Lymphozyten eine Antwort auslöst, die der Hitzeschockreaktion ähnlich ist.

Villarini et al. 2006 untersuchten gentoxische Wirkungen von Magnetfeldern an humanen Lymphozyten in An- und Abwesenheit von chemischen Mutagenen. Im Vergleich zu nicht-exponierten Kontrollzellen wurde bei einer zweistündigen Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 3 mT) allein keine statistisch signifikante Zunahme an DNS-Strangbrüchen festgestellt (Kometen-Test). Es zeigte sich aber eine veränderte Gentoxizität der bekannten Mutagene MNNG (N-Methyl-N-Nitro-N-Nitroguanidin) und 4-NQO (4-Nitrochinolin-N-Oxid) in Anwesenheit eines Magnetfeldes gleicher Dauer und Flussdichte: Die mit MNNG behandelten Zellen zeigten eine signifikant erhöhte Anzahl an DNS-Strangbrüchen, während die Anzahl an DNS-Strangbrüchen bei den mit 4-NQO behandelten Zellen unter der Magnetfeldexposition abnahm (Kometen-Test). Die Autoren führen die unterschiedlichen Interaktionen mit den untersuchten Mutagenen darauf zurück, dass das Magnetfeld die metabolische Aktivierung der beiden Mutagene über die Glutathion-Synthese unterschiedlich beeinflusst.

Hone et al. 2006 untersuchten bei humanen Lymphozyten während des Zellzyklus (S-Phase und G2-Phase) mit Hilfe der Chromosomenanalyse mutagene Wirkungen einer Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 0,23 mT, 0,47 mT, 0,7 mT). Die Magnetfeldexposition induzierte keine Chromatiden-Schäden und erhöhte die Frequenz an Chromosomenaberrationen nicht. Auch bei Zellen, die mit Gammastrahlung (1 Gy) behandelt wurden, führte die Magnetfeldexposition nicht zu zusätzlichen Chromosomenaberrationen. Die Autoren kommen zum Schluss, dass eine Magnetfeldexposition die biologischen Effekte eines bekannten Mutagens bei humanen Lymphozyten nicht verstärken kann.

Frahm et al. 2006 untersuchten die Wirkung eines Magnetfeldes auf bestimmte Zellfunktionen und immunologische Parameter von Makrophagen der Maus. Die Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT) führte bereits nach 45 Minuten zu einer Zunahme der Phagozytoseaktivität und zu einer verstärkten Bildung freier Radikale. Nach einer 24-stündigen Magnetfeldexposition zeigte sich eine erhöhte Interleukin-1 β -Freisetzung im ELISA-Test. Es bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Bildung von Mikrokernen oder der mitotischen Aktivität. Die Autoren sind der Meinung, dass eine 50 Hz-Magnetfeldexposition die physiologischen Funktionen immun-relevanter Zellen aktivieren kann.

Mairs et al. 2007 untersuchten, ob eine Magnetfeldexposition eine mutagene Wirkung auf humane Gliomzellen hat. Nach einer 12-stündigen Exposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT) zeigte sich in den exponierten Zellen im Vergleich zu den nicht-exponierten Kontrollen ein statistisch signifikanter Anstieg an genetischen Verände-

rungen in repetitiven DNS Sequenzen (Mikrosatelliten-Analyse). Bei gleichzeitiger Behandlung der Zellen mit Gamma-Strahlung (0,3 und 3 Gy) und einem Magnetfeld konnte eine im Vergleich mit Gamma-Strahlung allein gesteigerte Mutagenität festgestellt werden (Allel-Grösse, Verlust des heterozygoten Zustandes, Ungleichgewicht der Allele). Die Autoren sehen in ihren Resultaten Hinweise darauf, dass eine 50 Hz-Magnetfeldexposition allein fähig ist, mutagen zu wirken. Zudem schliessen sie, dass die Mutagenität ionisierender Strahlung durch ein Magnetfeld erhöht wird.

Wahab et al. 2007 studierten das klastogene Potenzial eines Magnetfeldes auf periphere Blut-Lymphozyten des Menschen. Unter allen experimentellen Bedingungen (Frequenz: 50 Hz; Flussdichte: 1 μ T oder 1 mT; sinus- oder rechteckförmig; kontinuierlich oder intermittierend [4 Sek. an/4 Sek. aus] während 72 Stunden) konnte nach Magnetfeldexposition ein Anstieg der Schwesterchromatidenaustauschreaktionen festgestellt werden. Dabei wurden Unterschiede bei verschiedenen Expositionssignalen beobachtet: Kontinuierliche Strahlung erzeugte eine grössere Anzahl an Schwesterchromatidenaustauschreaktionen als intermittierende, Rechtecksignale zeigten eine kleinere Anzahl an Schwesterchromatidenaustauschreaktionen als Sinuswellen. Um die erhöhte Häufigkeit der Schwesterchromatidenaustauschreaktionen zu erklären, postulieren die Autoren die DNS-Replikationsgabel (DNS-Region, in welcher sich die beiden Elternstränge voneinander getrennt haben, um als Matrize für die DNS-Synthese zu dienen) als physikalischen Angriffspunkt von Magnetfeldern.

Falone et al. 2007 untersuchten, ob ein Magnetfeld einen Einfluss auf die oxidative Homöostase menschlicher Nervenzellen (Neuroblastomzellen) hat. Nach einer 96-stündigen Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT) konnten weder genotoxische Effekte in Form von DNS-Strangbrüchen (Kometen-Test) noch zytotoxische Effekte nachgewiesen werden. Eine gleichzeitige Behandlung der Neuroblastomzellen mit H_2O_2 und dem Magnetfeld führte im Vergleich zur Kontrolle, die nur mit H_2O_2 behandelt worden war, zu einer signifikanten Zunahme an DNS-Strangbrüchen. Zudem erhöhte sich bei der Magnetfeldexposition die Expression antioxidativer Enzyme (PCR-Technik) und die reduzierte Form des Glutathions stieg signifikant an (Antioxidans). Da die Toleranz gegenüber dem oxidativen Angriff mit H_2O_2 in Anwesenheit eines Magnetfeldes vermindert war, folgern die Autoren, dass das Magnetfeld die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber einem Oxidationsmittel erhöht.

In vivo exponiert

McNamee et al. 2005 studierten DNS-Schäden (Kometen-Test) bei Gehirnzellen oder Kleinhirn-Homogenaten adulter Ratten, adulter Mäuse oder unreifer Mäuse durch ein Magnetfeld. Nach einer zweistündigen *in vivo*-Exposition (Frequenz: 60 Hz; Flussdichte: 0,1 mT, 1 mT, 2 mT), wurden die Tiere getötet und es wurden aus der rechten und linken Hemisphäre Gehirnzellen isoliert (Gehirn- und Kleinhirn-Homogenate). Die Zellen wurden sofort, nach 2 Stunden oder nach 4 Stunden auf eine DNS-Schädigung getestet. Infolge der Magnetfeldexposition konnte keine Zunahme an DNS-Einzelstrangbrüchen in den Homogenaten festgestellt werden. Die Autoren sehen daher frühere Befunde von Lai und Singh (1997a,b, 1998, 2004) einer Dosis-Wirkungs-

beziehung oder einer zeitabhängigen Beziehung zwischen der Magnetfeldexposition und einer DNS-Schädigung nicht bestätigt.

Udroiu et al. 2006 untersuchten mit Hilfe der Immunfluoreszenz bei adulten und neugeborenen Mäusen klastogene und aneugene Eigenschaften einer *in vivo* Magnetfeldexposition. Bei den neugeborenen Mäusen, die intrauterin während 21 Tagen einem Magnetfeld (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 0,65 mT) ausgesetzt wurden, konnte in den untersuchten Leber- und Blutzellen eine signifikante Zunahme der Mikrokernfrequenz (aneugener Effekt) festgestellt werden. Bei den adulten Tieren wurden hingegen keine signifikanten Veränderungen durch die Magnetfeldexposition beobachtet. Die Autoren vermuten auf Grund ihrer Ergebnisse, dass bei den neugeborenen Mäusen die Sensibilität gegenüber der Exposition höher ist als bei den adulten Tieren. Insbesondere in der Embryonalphase der Tiere scheint die Empfindlichkeit gegenüber der Magnetfeldexposition erhöht zu sein.

Erdal et al. 2007 untersuchten an Knochenmarkszellen von Ratten genotoxische und zytotoxische Wirkungen nach einer *in vivo* Magnetfeldexposition. Die Tiere wurden entweder während vier Stunden oder in einem Langzeitversuch während 45 Tagen einem Magnetfeld (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT) ausgesetzt. Die Auswertungen ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Anzahl der Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen von exponierten und von nicht-exponierten Ratten. Innerhalb der exponierten Gruppe wurde in den Knochenmarkszellen der Tiere mit Langzeit-Magnetfeldexposition im Vergleich zu den Tieren mit nur 4-stündiger Exposition eine statistisch signifikant höhere Mikrokernrate beobachtet. Der Mitoseindex der Knochenmarkszellen exponierter Tiere (kurz- oder langzeitexponiert) war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Gleichzeitig wurde in den Zellen von exponierten Ratten eine Abnahme der Zellproliferation festgestellt. Die Autoren kommen aufgrund ihrer Ergebnisse zum Schluss, dass eine Magnetfeldexposition sowohl genotoxisch als auch zytotoxisch auf die Knochenmarkszellen von Säugetieren wirken kann. Sie weisen aber auch auf die widersprüchlichen Ergebnisse verschiedener Autoren hin, die nur durch weitere zytogenetische Untersuchungen unter verschiedenen experimentellen Bedingungen geklärt werden könnten.

Im Bereich der Genotoxizität und Mutagenität zeigten sechs Studien positive, fünf Studien negative und eine weitere sowohl positive wie auch negative Befunde. Zu den positiven Befunden gehören die Zunahme von DNS-Strangbrüchen bei exponierten menschlichen Fibroblasten und Melanozyten sowie bei Granulosazellen der Ratte (Ivancsits et al. 2005) und eine erhöhte Bildung von Mikrokernen bei Knochenzellen von Ratten (Erdal et al. 2007). Diese Beobachtungen deuten auf eine genotoxische beziehungsweise mutagene Wirkung der Magnetfeldexposition in gewissen menschlichen und tierischen Zellen hin. Mutagene Effekte in Form von Chromosomenaberrationen wurden in diesen Studien entweder nicht untersucht oder nicht beobachtet. Hinweise auf eine mutagene oder klastogene Wirkung der Magnetfeldexposition lieferten hingegen Studien mit menschlichen Gliomzellen (Mairs et al. 2007) und mit peripheren Blut-Lymphozyten (Wahab et al. 2007), die letztgenannte bereits bei einer sehr niedrigen magnetischen Flussdichte. Positive Resultate lieferten insbesondere auch Studien, welche Interaktionen einer Magnetfeldexposition mit bekannten genotoxischen oder

Bewertung

mutagenen Agenzien untersuchten. Diese deuten darauf hin, dass eine Magnetfeldexposition die gentoxische (Moretti et al. 2005, Villarini et al. 2006) und möglicherweise auch mutagene (Falone et al. 2007, Mairs et al. 2007) Wirkung gewisser DNS-schädigender Agenzien verstärkt.

Insgesamt ergeben sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Magnetfeldexposition und gentoxischen/mutagenen Effekten in gewissen Zelltypen. Nach wie vor ist die Reproduzierbarkeit der Effekte, insbesondere für DNS-Strangbrüche, unbefriedigend, so dass keine abschliessende Beurteilung möglich ist. Die Evidenz für eine gentoxische oder mutagene Wirkung, ohne Co-Exposition, wird als **unzureichend** beurteilt. In den verfügbaren Studien mehren sich jedoch die Hinweise auf eine Potenzierung der Wirkung eines gentoxischen oder mutagenen Agens in Anwesenheit von Magnetfeldern und daher wird die Evidenz als **begrenzt** eingestuft.

Tab. 11 > Übersicht über Studien zur Gentoxizität/Mutagenität

Erstautor	Jahr	Biologisches System	Magnetfeld			Effekt des Magnetfeldes	
			Hz	mT	Dauer	signifikanter Effekt	kein oder nicht signifikanter Effekt
In vitro exponiert:							
Luceri	2005	Humane Lymphozyten Hefe	50	0,001 –0,1	18 Std.		DNS-Strangbrüche Genexpression
Ivancsits	2005	Humane Lymphozyten Humane Monozyten Humane Skelettmuskelzellen Humane Fibroblasten Humane Melanozyten Granulosazellen von Ratten	50	1	24 Std.	+ DNS-Strangbrüche + DNS-Strangbrüche + DNS-Strangbrüche	DNS-Strangbrüche DNS-Strangbrüche DNS-Strangbrüche
Moretti	2005	Jurkat-Zellen	50	1	1 Std.	Bei Co-Exposition mit Hydroquinon oder 1,2,4-Trihydroxybenzol: + DNS-Strangbrüche	DNS-Strangbrüche Bei Co-Exposition mit Benzol und Catechol: DNS-Strangbrüche
Belyaev	2005	Humane Lymphozyten von elektrosensiblen und nicht sensiblen Personen	50	0,015	2 Std.	Veränderte Chromatin-Konformation - 53BP1-Foci	
Villarini	2006	Humane Leukozyten	50	3	2 Std.	Bei Co-Exposition mit MNNG: + DNS-Strangbrüche Bei Co-Exposition mit 4-NQO: - DNS-Strangbrüche	DNS-Strangbrüche
Hone	2006	Humane Lymphozyten	50	0,23–0,7	Dauer des Zell- zyklus		Chromatiden-Schäden Chromosomenaberrationen Bei Co-Exposition mit Gamma-Strahlen: Chromatiden-Schäden und Chromoso- menaberrationen
Frahm	2006	Makrophagen der Maus	50	1	45 Min. 24 Std.	+ Phagozytenaktivität + reaktive Sauerstoffspezies + Interleukin-1 β -Freisetzung	Mikrokernfrequenz Mitotische Aktivität
Mairs	2007	Humane Gliomzellen	50	1	12 Std.	+ Mutation Bei Co-Exposition mit mit Gammastrahlen: + Mutationen	
Wahab	2007	Humane Lymphozyten	50	0,001; 1	72 Std.	+ Schwesterchromatidenausstausch- reaktionen	
Falone	2007	Humane Neuroblastomzellen	50	1	96 Std.	Bei Co-Exposition mit H ₂ O ₂ : + DNS-Strangbrüche + Reduzierte Form des Glutathions + Genexpression antioxidativer Enzyme	DNS-Strangbrüche Zellwachstum, Zellzyklus und Zellebendigkeit
In vivo exponiert:							
McNamee	2005	Gehirnzellen von Ratten und Mäusen	60	0,1; 1; 2	2 Std.		DNS-Strangbrüche
Udroiu	2006	Erythrozyten von neugeborenen Mäusen	50	0,65	21 Tg.	+ Mikrokernfrequenz	
Erdal	2007	Knochenmarks-Zellen von Ratten	50	1	45 Tg.	+ Mikrokernrate - Mitoseindex - Zellproliferation	Chromosomenaberrationen

4.5 Wachstumskontrolle

Im gesunden Gewebe werden die Zellvermehrung (Zellproliferation) sowie der Abbau (Zelltod) von nutzlosen Zellen durch ein komplexes Netzwerk aus signalübertragenden und interpretierenden Systemen im Gleichgewicht gehalten. Dabei spielen Synthese und Aktivität von Botenstoffen (Wachstumsfaktoren, Zellteilungsfaktoren, Überlebensfaktoren, Todesfaktoren) und deren Rezeptoren eine kritische Rolle. Das physiologisch kontrollierte Absterben von Zellen nach einem genetischen Programm bezeichnet man auch als Apoptose. Zu einer Krebserkrankung kann es nun kommen, wenn das natürliche Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und Apoptose gestört ist. In menschlichen Krebszellen ist zum Beispiel sehr oft das Apoptose-Programm gestört, d. h. die Tumorzellen reagieren nicht auf die Zelltodsignale und teilen sich ungehindert weiter. Ein wesentlicher Grund dafür sind genetische Mutationen in denjenigen Genen (z. B. TP53), deren Produkte für die Auslösung der Apoptose wichtig sind. Sowohl Zellproliferation als auch Apoptose werden in der Regel mittels Durchflusszytometrie gemessen. Dabei werden die einzelnen Zellen einer Kultur nach spezifischen Kriterien (DNS-Menge, Zelloberflächenproteine, Struktur etc.) sichtbar gemacht, gezählt und sortiert. Das Durchflusszytometer ermöglicht so, die Anzahl Zellen in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus, aber auch in den verschiedenen Stadien der Apoptose zu bestimmen. Da der intrazelluläre und der extrazelluläre Kalzium-Spiegel Zellfunktionen wie Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Apoptose beeinflusst, werden hier Studien, die Veränderungen des Kalzium-Spiegels untersuchen, ebenfalls im Zusammenhang mit der Karzinogenese gesehen.

4.5.1 Zellproliferation

In vitro exponiert

Resultate

Lange et al. 2004 studierten die Wirkung einer Magnetfeldexposition allein oder in Kombination mit ionisierenden Strahlen auf den Zellzyklus und auf die Expression relevanter Zellzyklus-Regulationsproteine in menschlichen Fruchtwasserzellen (amniotische Zellen). Die Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT) während 30 Stunden hatte keinen Einfluss auf die Zellzyklus-Verteilung in den untersuchten Zellen (Durchflusszytometrie). Auch die kombinierte Exposition aus Magnetfeld und ionisierender Strahlung führte im Vergleich zur ionisierenden Strahlung allein nicht zu zusätzlichen signifikanten Veränderungen des Zellzyklus. Weitere Untersuchungen mittels Immunoblotting ergaben eine Veränderung der Expression einer Proteinkinase und ihrer Inhibitorgene nach der Exposition gegenüber dem Magnetfeld. Die Co-Exposition mit ionisierender Strahlung beeinträchtigte die Proteinexpression nicht zusätzlich. Die Autoren schliessen aus diesen Resultaten, dass eine 50-Hz-Magnetfeldexposition allein die Expression zentraler Komponenten der Zellzyklusregulation ($p16^{\text{INK4a}}$ und $p21^{\text{CIP1}}$) beeinflussen kann. Die Co-Exposition mit ionisierender Strahlung jedoch beeinträchtigt weder den Zellzyklus noch die Expression oder die Aktivität der Regulatorproteine zusätzlich. Die Autoren vermuten daher, dass das Magnetfeld die Wirkung der ionisierenden Strahlung nicht modifiziert.

Capri et al. 2004 untersuchten die Wirkung von Magnetfeldern auf die Zellproliferation, den Zellzyklus und die Zellaktivierung in Mitogen-stimulierten humanen Lymphozyten. Nach einer 6 Tage dauernden Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 0,05 mT, 2,5 mT) konnte mittels Durchflusszytometrie weder bei stimulierten, noch bei nicht stimulierten Lymphozyten ein Einfluss auf die Zellproliferation festgestellt werden. Bei den stimulierten Lymphozyten zeigte sich auch kein Effekt auf den Zellzyklus. Phänotypisch unterschieden sich die exponierten Zellen nicht von den nicht-exponierten Zellen. Die Autoren folgern aufgrund ihrer Ergebnisse, dass weder die Zellzyklusaktivierung noch die Proliferation der Lymphozyten durch das 50 Hz-Magnetfeld beeinträchtigt werden.

Girgert et al. 2005 untersuchten mittels Kalorimetrie die Wirkung einer Magnetfeldexposition auf die wachstumshemmende Wirkung von Tamoxifen bei Östrogenrezeptor-positiven menschlichen Brustkrebszellen. Bei den unterschiedlichen Magnetfeldexpositionen (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 200 nT, 1,2 μ T, 10 μ T, 100 μ T) verschoben sich die Dosis-Wirkungskurven des wachstumshemmenden Effektes von Tamoxifen zu höheren Konzentrationen, d. h. die Wachstumshemmung stellte sich erst bei höheren Tamoxifen-Konzentrationen ein. Am ausgeprägtesten war dieser Effekt bei einer magnetischen Flussdichte von 1,2 μ T. Die Autoren sehen in ihrer Arbeit Hinweise darauf, dass die krebshemmende Wirkung von Tamoxifen durch das Magnetfeld abgeschwächt werden kann. Sie weisen darauf hin, dass magnetische Felder möglicherweise zur Tamoxifen-Resistenz beitragen.

Zwirska-Korczała et al. 2005 studierten den Einfluss eines Magnetfeldes auf die Zellproliferation, die antioxidative Enzymaktivität und die Malondialdehyd-Konzentration in Vorläuferzellen von Fettzellen der Maus. Eine an 2 Tagen für jeweils 36 Minuten andauernde Magnetfeldexposition (Frequenz: 180–195 Hz, Flussdichte: 120 μ T) induzierte keine Veränderung der Zellproliferation in den untersuchten Zellen nach einer Inkubationszeit von 24 oder 48 Stunden. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden war die Aktivität der Superoxidismutasen-Enzyme in der exponierten Zellgruppe vermindert, während die Katalase-Aktivität und die Malondialdehyd-Konzentration erhöht waren. Keine signifikanten Unterschiede zwischen exponierten und nicht-exponierten Zellen wurden bei der Aktivität der Glutathionperoxidase und der Glutathionreduktase festgestellt. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die Magnetfeldexposition die antioxidativen Enzymaktivitäten beeinflusst und die Lipidperoxidation in den Vorläuferzellen der Mäusefettzellen erhöht.

Pica et al. 2006 untersuchten *in vitro* Wirkungen von Magnetfeldern auf die Latenzzeit und die Replikation des Kaposi-Sarkom assoziierten Herpesvirus (KSHV) sowie auf das Zellwachstum KSHV-infizierter Zellen. Eine Magnetfeldexposition während 72 Stunden (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT) beeinträchtigte das Wachstum und die Lebensfähigkeit von KSHV-infizierten Zellen (mit oder ohne TPA-Stimulation) nicht. Die Menge an viraler DNS unterschied sich in exponierten Kulturen unstimulierter Zellen nicht von den Kontrollen. Bei den TPA-stimulierten Zellen fand man allerdings nach 72 Stunden Magnetfeldexposition einen erhöhten Gesamtgehalt an KSHV-DNS. Dies scheint nach Ansicht der Autoren mit einer fehlerhaften Reifung von Viruspartikeln unter Magnetfeldexposition assoziiert zu sein. Die Autoren folgern aus ihren

Ergebnissen, dass ein Magnetfeld das Wachstum, die Lebensfähigkeit und die Latenzzeit der KSHV im Wirtsorganismus nicht beeinflusst, wahrscheinlich aber die Produktion reifer Viruspartikel beeinträchtigen kann.

Santini et al. 2006 untersuchten den Einfluss einer 2-tägigen Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT) auf die Zellschädigung und Veränderungen der invasiven Eigenschaften von menschlichen MG-63 Zellen (Osteosarkom-Zelllinie). Die Zellen wurden unter Kulturbedingungen gezüchtet, welche die dreidimensionale Struktur von Tumoren imitieren. Diese dreidimensionalen Tumor-Sphäroiden bieten ein realistischeres experimentelles Modell für Tumoren als Monolayer-Zellkulturen. In Bezug auf Oberflächenmorphologie, Wachstum und Aktivitätsparameter (Laktatdehydrogenase-Ausschüttung) wurden keine durch das Magnetfeld induzierten Veränderungen in den Zellen festgestellt. Hingegen zeigte sich, dass die exponierten Zellen signifikant häufiger eine künstliche Modellmembran zu durchdringen vermögen. Dies ist gleichbedeutend mit einem erhöhten invasiven Potenzial dieser Tumorzellen. Die mit Hilfe der Immunoblot-Analyse untersuchten Proteine Fibronectin und CD44 (Hyaluronan), die bei der Zelladhäsion und Invasion eine wichtige Rolle spielen, waren nicht direkt an den beobachteten Veränderungen des Invasionspotenzials beteiligt. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die Magnetfeldexposition bei den Sphäroiden zu einer Zunahme der invasiven Eigenschaften führt. Sie empfehlen, dass weitere Zelladhäsionsmoleküle, die beim invasiven Prozess eine entscheidende Rolle spielen, untersucht werden müssen.

Huang et al. 2006 untersuchten die Wirkung einer Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 20 mT) auf die Zellproliferation, die Ionenkonzentration und die Osmolarität bei menschlichen Knochenmark-Leukämiezellen und hepatozellulären Karzinomzellen. In beiden Zelllinien wurde im Laufe einer 4-tägigen Magnetfeldexposition eine Abnahme der Zellproliferation beobachtet. Gleichzeitig war ein Anstieg der Ionenkonzentration und der Osmolarität im Medium der Zellen festzustellen. Die jeweiligen Zunahmen korrelierten mit der Abnahme der Zelldichte. Die Autoren kommen auf Grund ihrer Ergebnisse zum Schluss, dass eine Magnetfeldexposition die Zellproliferation, die Ionen-Konzentration und die Osmolarität von HL-60- und SK-HEP-1-Zellen zu verändern vermag. Zusätzlich wurde in der Arbeit ein theoretisches Zellmodell entworfen, dessen Voraussagen mit den experimentellen Daten übereinstimmten. Die Autoren glauben, dass die *in vitro* Hemmung des Zellwachstums durch Magnetfelder auf die Änderung der Ionen-Konzentration und der Osmolarität zurückzuführen sind.

McCreary et al. 2006 studierten die Wirkung der Magnetfeldexposition auf den freien Kalziumgehalt im Zytosol von Jurkat-Zellen (humane lymphoblastoide T-Zellen) in verschiedenen Phasen des Zellzyklus. Die Dynamik des freien Kalzium-Gehalts im Zytosol wurde entweder unter praktisch feldfreien Bedingungen (inklusive Abschirmung des Erdmagnetfeldes) oder bei einem Wechselfeld (Frequenz: 60 Hz, Flussdichte: 100 μ T) in Kombination mit einem statischen Feld (Flussdichte: 78,1 μ T) gemessen. Die kombinierte AC/DC-Expositionsbedingung entspricht der von verschiedenen Resonanztheorien vorhergesagten Resonanzbedingung für das Kalzium-Ion. Zur Stimulierung einer Kalziumreaktion bei Jurkat-Zellen verwendet man natürliche Antikörper Anti-CD3, Mitogen, welche die Membranrezeptoren der Zelle anregen. Die

Dynamik des freien Kalziums im Zytosol wurde vor, während und nach der anti-CD3-Verabreichung gemessen. Der freie Kalziumgehalt erhöhte sich im Zytosol nach der Zugabe des Antikörpers unter Exposition gegenüber dem kombinierten AC/DC-Magnetfeld. Die Wirkung des Magnetfeldes war im Wesentlichen unabhängig von der Zellzyklusphase, in der sich die Jurkat-Zellen befanden. Die Ergebnisse deuten demnach darauf hin, dass die Kombination eines statischen Feldes mit einem Wechselmagnetfeld die Dynamik des freien Kalziums im Zytosol beeinflusst, dies unabhängig von der Zellzyklusphase in dem sich die Jurkat-Zellen befinden. Da Kalzium eine entscheidende Rolle in der Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose der Zelle spielt, sind die Autoren der Meinung, dass weitere Arbeiten erforderlich sind, um Veränderung des Kalziumgehalts im Zytosol auf Grund von Magnetfeldern zu studieren. Bei der Wertung dieser Studie müssen methodische Vorbehalte erhoben werden, da die zwei dargestellten experimentellen Serien bezüglich der Rolle des Zellzyklus inkonsistent sind.

Ke et al. 2008 untersuchten mit verschiedenen molekular- und zellbiologischen Methoden die Wirkung einer Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 0,4 mT) auf den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) in Hamsterzellen. Bei einer Expositionsdauer von 15 Minuten beobachteten sie eine signifikante Zunahme des Clusterings von EGF-Rezeptormolekülen. Dies ist der erste Schritt in der Weiterleitung eines Signals durch die Zellmembran, der üblicherweise durch einen Wachstumsfaktor ausgelöst wird. Auch ein Folgeschritt in dieser Signalkaskade, die Aktivierung des Ras-Proteins im Zytoplasma, wurde durch das Magnetfeld ausgelöst. Die Aktivierung der Ras-Proteine kann eine proliferierende Wirkung auf die Zellen haben. Bei einer Überlagerung zweier Magnetfelder (50 Hz-Wechselfeld plus Rauschen der Bandbreite 30–90 Hz) traten die beiden Effekte nicht mehr auf. Diese Ergebnisse zeigen, dass a) ein 50 Hz Magnetfeld befähigt ist, den Signalweg, der normalerweise durch einen Wachstumsfaktor aktiviert wird, direkt zu beeinflussen und b) dass nur ein zeitlich und räumlich kohärentes Magnetfeld diesen Effekt auslösen kann. Dies lässt die Autoren vermuten, dass die Wechselwirkung zwischen dem Magnetfeld und der Zelle an Membranrezeptoren stattfindet. Diese Arbeit unterstützt die Hypothese, dass Zellen fähig sind, zwischen externen Feldern und endogenen, thermisch bedingten, inkohärenten Störfeldern zu unterscheiden, sogar dann, wenn die exogenen Felder um Größenordnungen schwächer sind als die endogenen.

4.5.2 Apoptose

In vitro exponiert

Resultate

Ding et al. 2004 untersuchten, ob der durch Wasserstoffperoxid (H_2O_2) induzierten Zelltod bei menschlichen Leukämiezellen durch Magnetfelder beeinflusst wird. Dazu wurden humane HL-60 Leukämiezellen gleichzeitig mit einem Magnetfeld (Frequenz: 60 Hz, Flussdichte: 5 mT) und H_2O_2 behandelt. Bei den kombiniert exponierten Zellen war die Anzahl an apoptotischen und nekrotischen Zellen im Vergleich zu den Zellen, die nur mit H_2O_2 behandelt wurden, nach einer 24-stündigen Exposition signifikant erhöht. Ebenso war die Anzahl lebender Zellen im Vergleich zur alleinigen

Behandlung mit H_2O_2 signifikant verringert. Die Expression von Bax und Bcl-2 sowie die Aktivierung der Capase-3 (Proteine, die am apoptotischen Prozess beteiligt sind) unterschied sich nicht zwischen H_2O_2 -exponierten und H_2O_2 /Magnetfeld co-exponierten Zellen. Die Capase-7-Aktivität hingegen war höher in denjenigen Zellen, welche gleichzeitig H_2O_2 und dem Magnetfeld ausgesetzt wurden, dies nach einer Magnetfeldexposition von 2 bis 8 Stunden. Als Konsequenz kam es in den Magnetfeld-exponierten Zellen zu einer früheren Spaltung von PARP (in apoptotischen Zellen wird PARP durch Capasen gespalten). Aufgrund dieser Ergebnisse kommen die Autoren zum Schluss, dass Magnetfelder den durch H_2O_2 induzierten Zelltod bei Leukämiezellen fördern, obwohl sie allein keine Apoptose oder Nekrose induzieren können.

Santini et al. 2005 untersuchten, ob hochauflösende NMR (nuclear magnetic resonance)-Technologie sich eignen würde, um kleinste Veränderung von Makromolekülen (Polypeptiden, Zuckern oder mobilen Lipiden) 24 Stunden nach der Magnetfeldexposition in den Zellen zu detektieren. Eine zweistündige Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT und 5 mT) induzierte bei humanen erythroleukämischen Zelllinien (Zellen der selten auftretende Form der akuten myeloischen Leukämie (AML)) ein verändertes NMR-Spektrum bei zahlreichen Metaboliten. Diese Veränderungen deuten auf ein prä-apoptisches Verhalten der Zellen hin. Die Autoren kommen zum Schluss, dass die NMR-Technik zur Untersuchung der Wirkungen von Magnetfeldern auf Zellen sehr nützlich sein kann. Insbesondere erlaube sie, frühe, mit konventionellen Methoden nur schwer erkennbare Apoptosestadien zu detektieren.

Kroupová et al. 2006 untersuchten mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie die Wirkung einer 96 Stunden andauernden Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 2 mT) auf das Zytoskelett und das Chromatin humaner Lungenkarzinom-Zellen. Unter dem Fluoreszenzmikroskop zeigten sich bei den exponierten Zellen im Vergleich zu den Kontrollzellen eine geringfügige Veränderung der F-Aktin-Anordnung, der Verteilung der Mitochondrien und eine leichte nukleäre Chromatinkondensation. Keine signifikante Veränderung wurde bei der Chromatin-Anordnung in der Zentromer-Region festgestellt. Die Autoren sind der Ansicht, dass die Magnetfeldexposition zwar keinen Einfluss auf die höher geordnete Chromatinstruktur hat, aber zu Veränderungen des Zytoskeletts führt.

Palumbo et al. 2006 untersuchten spektrofluorimetrisch die Apoptose und die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies in humanen T-Leukämiezellen (Jurkat-Zellen). Nach einstündiger Exposition gegenüber einem intermittierenden Magnetfeld (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT; 5 Min. an/10 Min. aus) war sowohl die spontane als auch die induzierte Apoptose der exponierten Zellen im Vergleich zu den nicht-exponierten Zellen schwach, aber statistisch signifikant erniedrigt. Die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies hingegen wurde durch das Magnetfeld nicht beeinflusst. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die Magnetfeldexposition die Apoptose von T-Leukämiezellen hemmen kann, dass dieser Effekt aber nicht von einer Veränderung der reaktiven Sauerstoffspezies begleitet wird.

De Nicola et al. 2006 studierten an menschlichen Leukämiezellen die Wirkung statischer und sinusförmiger Magnetfelder auf die intrazelluläre Reduktions-Oxidations (Redox)-Balance. Das statische Magnetfeld (Flussdichte: 0,6 mT) verursachte einen signifikanten Anstieg an reaktiven Sauerstoffspezies. Gleichzeitig kam es während

einer 2 Stunden andauernden Exposition zu einem signifikanten Abfall des intrazellulären Glutathion-Gehalts, der über 72 Stunden andauerte. Bei Wechselfeldern (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 0,07–0,1 mT) wurde ab einem Schwellenwert von 0,09 mT nach 2 Stunden eine Verminderung des intrazellulären Glutathion-Gehalts und eine anti-apoptotische Wirkung festgestellt. Der Schwellenwert für die anti-apoptotische Wirkung stimmte mit demjenigen überein, oberhalb dessen auch ein Ungleichgewicht der Reduktions-Oxidations-Reaktionen induziert wird. Das Magnetfeld beeinflusste die Apoptose in den Zellen, denen künstlich Glutathion entzogen wurde, nicht. Sinusförmige und statische Magnetfelder scheinen eine ähnliche Wirkung auf die Apoptose auszuüben. Allerdings unterscheiden sie sich deutlich in den Schwellenwerten: 0,6 mT (statisches Magnetfeld), 0,09 mT (sinusförmiges Magnetfeld). Nach Ansicht der Autoren deuten die Daten darauf hin, dass die anti-apoptotische Wirkung der Magnetfelder mit der Verschiebung des Redox-Gleichgewichts der Zelle im Zusammenhang steht. Sie sind weiter der Meinung, dass die Redox-Reaktionen von Zellen auf Langzeitexpositionen durch Magnetfelder untersucht werden sollten. Sie begründen dies damit, dass ein Ungleichgewicht des Glutathiongehalts bei vielen Erkrankungen eine entscheidende Rolle spielt: für Krebserkrankungen sowie für neurodegenerative und kardiovaskuläre Krankheiten.

Positive Befunde zum Einfluss der Magnetfeldexposition auf die Zellproliferation ergaben Studien, bei denen menschliche Krebszellen als Modell verwendet wurden (Girgert et al. 2005, Huang et al. 2006, McCreary et al. 2006). Zu den positiven Befunden gehören zum Beispiel die Beeinträchtigung der krebshemmenden Wirkung von Tamoxifen bei menschlichen Brustkrebszellen (Girgert et al. 2005) und die Hemmung der Zellproliferation in Knochenmarks-Leukämiezellen (Huang et al. 2006). Die Bedeutung von Proliferationsstudien mit Krebszellen in Kultur ist allerdings schwer zu beurteilen, weil diese Zellen in der Regel bereits erheblich dereguliert sind. Ein positiver Effekt ist also nicht unbedingt übertragbar auf die Situation von Zellen im lebenden Organismus. Nicht auszuschliessen ist aufgrund solcher Befunde jedoch eine krebspromovierende Wirkung. Bemerkenswert sind die Hinweise aus der Studie von Ke et al. 2008, wo ein kohärentes Magnetfeld in der Lage ist, ein EGF Rezeptor-Clustering in der Zelle auszulösen, ein zeitlich inkohärentes Feld gleicher Intensität jedoch nicht.

Bewertung

Alle fünf neuen Untersuchungen zu Apoptose-relevanten Aspekten führten zu positiven Befunden (Ding et al. 2004, Santini et al. 2005, Kroupová et al. 2006, Palumbo et al. 2006, De Nicola et al. 2006). Auch hier wurden ausschliesslich Krebszellen als Modell (humane Leukämiezellen oder Lungen-Karzinomzellen) eingesetzt. Insgesamt deuten die Resultate darauf hin, dass eine Magnetfeldexposition apoptotische Prozesse in Tumorzellen beeinflussen kann. Es wurden sowohl anti-apoptotische Effekte als auch apoptose-stimulierende Effekte gefunden.

Insgesamt wird die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen niederfrequenten Magnetfeldern und dem Zellwachstum in Krebszellen als **begrenzt** beurteilt. Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Magnetfeldexposition und dem Zellwachstum bei gesunden Zellen wird als **unzureichend** eingestuft.

Tab. 12 > Übersicht über Studien zur Zellproliferation

Erstautor	Jahr	Biologisches System	Magnetfeld			Effekt des Magnetfeldes	
			Hz	mT	Dauer	signifikanter Effekt	kein oder nicht signifikanter Effekt
In vitro exponiert:							
Lange	2004	Humane Fruchtwasserzellen	50	1	30 Std.	Veränderte Protein- und Genexpression	Zellzyklus Bei Co-Exposition mit ionisierender Strahlung: Zellzyklus, Proteinexpression
Capri	2004	Humane Lymphozyten	50	0,05; 2,5	6 Tage		Zellproliferation Zellzyklus
Girgert	2005	Humane Brustkrebs-Zellen	50	0,0012	7 Tage	- Krebshemmende Wirkung von Tamoxifen	
Zwirska-Korczala	2005	Präadipozyten-Zellen der Maus	180–195	0,12	2 Tage (jeweils 36 Min.)	- Superoxiddismutase-Aktivität + Katalase-Aktivität + Malondialdehyd-Konzentration	Zellproliferation Gluthathionreduktase und -peroxidase
Pica	2006	Herpesvirus (KSHV)	50	1	72 Std.	+ Synthese von KSHV-DNS	Wachstum und Lebensfähigkeit KSHV-infizierter Zellen
Santini	2006	Humane Leukämiezellen	50	1	2 Tage	+ invasive Eigenschaften	Enzymaktivität und Proteingehalt
Huang	2006	humane Leukämiezellen (HL-60) und Karzinomzellen (SK-Hep-1)	50	20	4 Tage	- Zellproliferation + Ionenkonzentration und Osmolarität - Zelldichte	
McCreary	2006	Jurkat-Zellen	60	0,1 (SMF0,078)	1 Std.	+ Gehalt von freiem Ca ²⁺ im Zytosol	
Ke	2008	Lungenzellen vom Hamster	50 50 +Rauschfeld	0,4	30 Min.	+ EGF-Rezeptor Clustering/ + RAS-Protein	EGF-Rezeptor Clustering RAS-Protein

Tab. 13 > Übersicht über Studien zur Apoptose

Erstautor	Jahr	Biologisches System	Magnetfeld			Effekt des Magnetfeldes	
			Hz	mT	Dauer	signifikanter Effekt	kein oder nicht signifikanter Effekt
In vitro exponiert:							
Ding	2004	Humane Leukämiezellen	60	5	24 Std. 2–8 Std.	Bei Co-Exposition mit H ₂ O ₂ : + Apoptose/Nekrose - Anzahl lebender Zelle + Capase-7 Aktivität	Apoptose/Nekrose Proteinexpression von Bax und Bcl-2 und Capase-3 Aktivität Bei Co-Exposition mit H ₂ O ₂ : Proteinexpression von Bax und Bcl-2 und Capase-3 Aktivität
Santini	2005	Humane erythroleukämische Zelllinie	50	1; 5	2 Std. (48 Std.)	+ Vorstufen zur Apoptose	
Kroupová	2006	Lungen-Karzinomzellen	50	2	96 Std.	Veränderung des F-Aktin Verteilung der Mitochondrien Nukleäre Chromatinkondensation	Chromatiden-Anordnung im Zentromer
Palumbo	2006	Humane Leukämiezellen	50	1	1 Std.	- Apoptose	Reaktive Sauerstoffspezies
De Nicola	2006	Humane Leukämiezellen	50 (SMF)	0,09 0,6	2 Std.	- Apoptose - Gluthathion	

4.6 Genexpression

Als Genexpression bezeichnet man die Bildung eines von einem Gen codierten Genproduktes; dabei handelt es sich um RNS-Moleküle (Transkription) oder Proteine (Transkription > Translation). Die Expression von Genen unterliegt strenger Regulation auf mehreren Ebenen. Je nach Wachstums- und Umgebungsbedingungen, aber auch je nach Zelltyp können spezifische Gene aktiv bzw. inaktiv sein. Das Muster der exprimierten Gene einer Zelle reflektiert also einerseits deren Wachstumszustand und auf der anderen Seite deren Spezialisierung und Funktion. Solche Genexpressionsmuster können heutzutage über das ganze Genom mit Hilfe der sogenannten «Mikroarray»-Technologie ermittelt werden. DNA-Mikroarrays weisen typischerweise die mRNS-Mengen (Transkripte) einer grossen Anzahl bekannter Gene eines Genoms nach, während die Immunoblot-Technik in sehr viel kleinerem Rahmen Aussagen zur Menge der produzierten Proteine machen kann.

In vitro exponiert

Resultate

Bodega et al. 2005 studierten die Wirkung einer akuten oder chronischen Magnetfeldexposition auf den Gehalt an Stress- und Zytoskelettproteinen bei Astroglia-Zellen von Ratten (in Kultur). Eine einstündige Magnetfeldexposition (statisches Feld, Wechselfeld der Frequenz: 60 Hz oder beide Felder kombiniert, Flussdichte: 1 mT) hatte keinen Einfluss auf die Expression der getesteten Stress- und Zytoskelettproteine (in Immunoblot-Analysen). Eine Magnetfeldexposition über 11 Tage zeigte ausserdem keinen Effekt auf die Zellproliferation. Die Autoren kommen zum Schluss, dass eine Magnetfeldexposition keinen signifikanten Einfluss auf den Gehalt an Stress- und Zytoskelettproteinen oder auf die Proliferation kultivierter Astroglia-Zellen hat.

Nikolova et al. 2005 untersuchten die Wirkung von Magnetfeldern auf den Transkriptgehalt (Menge an m-RNS), die Gentoxizität, Proliferation, Apoptose, Zytotoxizität und Mitochondrienfunktion von embryonalen Stammzellen der Maus. Bei einer intermittierenden (5 Min. an / 30 Min. aus), 6–48 stündigen Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz mit Oberschwingungen bis 1250 Hz [relative Amplituden gemäss einer technischen Norm der IEC für elektrische Leitungen], Flussdichte: 2 mT) wurden die Expression von Zellzyklus-, Apoptose- und Zelltyp-spezifischen Genen sowie die Zellproliferation, die Apoptose und die zytogenetischen Charakteristika in neuronalen Vorläuferzellen der Maus getestet. Die Zellen wurden *in vitro* aus embryonalen Stammzellen der Maus deriviert. Die intermittierende Magnetfeldexposition induzierte in diesen Zellen keine gentoxischen oder mutagenen Effekte. Es zeigte sich jedoch eine Zunahme der m-RNS Synthese von Genen, die mit der Apoptose in Verbindung stehen (bcl-2 und bax) und von GADD45-Genen, die den Zellzyklus regulieren. Es konnten keine Einflüsse auf die Mitochondrien-Funktion, die Apoptose oder die Zellproliferation beobachtet werden. Die Autoren sehen in den Resultaten einen Hinweis darauf, dass Magnetfelder bei neuronalen Vorläuferzellen die Genexpression verändern können. Sie sehen in diesen Reaktionen jedoch keine Beeinträchtigung der physiologischen Funktionen der Zelle.

Kanitz et al. 2007 untersuchten Wirkungen von Magnetfeldern auf die Proteinkomposition in humanen Gliomzellen in An- bzw. Abwesenheit eines Wachstumsfaktors. Durch eine Magnetfeldexposition (Frequenz: 60 Hz, Flussdichte: 1,2 μ T) während 3 Stunden veränderte sich die Menge von 10 Proteinen in den Gliomzellen. Die gleichzeitige Behandlung der Zellen mit dem Magnetfeld und einem Wachstumsfaktor führte zu einer Zunahme der Expression von 4 Proteinen und zu einer Abnahme der Expression von 2 Proteinen im Vergleich zu den Zellen, die nur mit dem Wachstumsfaktor behandelt worden waren. Zu den unter Exposition verändert exprimierten Proteinen gehörten Proteine des Zellskeletts, der Zellmembran, der Zell- und Muskelbewegung (Aktin) und des zellulären Energiehaushalts (Kreatinkinase). Die Autoren folgern aus den Ergebnissen, dass die unterschiedlich exprimierten Proteine als biologische Marker dienen könnten, um Effekte der Magnetfelder zu untersuchen. Bemerkenswert ist, dass diese Effekte bei einer niedrigen magnetischen Flussdichte von 1,2 μ T auftreten.

Gottwald et al. 2007 untersuchten die Wirkung einer Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT) auf die Expression des Hitzeschockfaktors (HSP72) in drei verschiedenen Zelllinien (humane Leukämie- und Herz-Zellen, Myoblastenzellen der Ratte). Alle drei Zelllinien reagierten auf eine 15-minütige Magnetfeldexposition mit einem vorübergehenden Anstieg des HSP72 m-RNS Levels, wobei der Zeitverlauf (Zu- und Abnahme des m-RNS Levels während 31 Stunden nach Exposition) bei allen ähnlich war. Die Menge des HSP72-Proteins veränderte sich allerdings nach Exposition nicht. Aufgrund dieser Ergebnisse kommen die Autoren zum Schluss, dass zwar das HSP72-Gen aktiviert, die anschließende Proteinsynthese dadurch jedoch nicht beeinflusst wird. Sie sehen bereits in der Aktivierung des betreffenden Gens eine Magnetfeld-induzierte Stressantwort der Zelle.

Girgert et al. 2008 studierten die Expression von aktivierenden und hemmenden Co-Faktoren der Oestrogenrezeptoren in humanen Brustkrebszellen nach Magnetfeldexposition. Magnetfeldexpositionen während 24–96 Stunden (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1,2 μ T) führten zu einer Erhöhung der Transkripte der aktivierenden Co-Faktoren bei gleichzeitiger Verminderung der Transkripte hemmender Co-Faktoren. Diese Ergebnisse der RNS-Analyse wurden durch eine Proteinanalyse bestätigt. Eine derart veränderte Expression von Co-Aktivatoren und Co-Repressoren der Oestrogenrezeptoren könnte die Wirkung des Anti-Oestrogens und Krebshemmers Tamoxifen beeinflussen. Die Autoren folgern, dass dieser Effekt die in einer Vorläuferstudie tatsächlich beobachtete Verminderung der Wirksamkeit von Tamoxifen (Girgert et al. 2005) und die daraus resultierende verstärkte Zellproliferation unter Magnetfeldexposition erklären könnte.

Von fünf durchgeführten Studien kommen vier zu einem positiven Befund. Die Ergebnisse sind vielfältig, liegen bisher allerdings nur als unbestätigte Einzelbefunde vor. Es wurden Einflüsse auf die Expression von Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Genen (Nikolova et al. 2005), aber auch von Zellstruktur- und Stressfaktoren (Kanitz et al. 2007, Gottwald et al. 2007) in menschlichen und tierischen Zellen festgestellt. Kanitz et al. 2007 und Girgert et al. 2008 fanden Effekte bereits bei tiefen magnetischen Flussdichten von 1,2 μ T, dies allerdings bei Krebszellen, die ohnehin schon erheblich dereguliert sind. Die Evidenz für eine Beeinflussung der Genexpression

Bewertung

durch Magnetfelder muss angesichts der Heterogenität der untersuchten Systeme und der noch fehlenden Bestätigung durch Replikationsstudien als **unzureichend** eingestuft werden. Unabhängig vom Grad der vorliegenden Evidenz ist anzumerken, dass Genexpressionsanalysen in der Regel der Hypothesenbildung zu biologischen Signalkaskaden und Wirkungsmechanismen dienen und für sich allein keine Aussage über Risiken für die Gesundheit erlauben. Ohne zusätzliche Studien, die schrittweise die ganze Kaskade der Krebsentwicklung abtasten, bleibt die Bedeutung einer vorübergehenden Deregulierung der Genexpression für die Tumorbildung unklar.

Tab. 14 > Übersicht über Studien zur Veränderung der Genexpression

Erstautor	Jahr	Biologisches System	Magnetfeld			Effekt des Magnetfeldes	
			Hz	mT	Dauer	signifikanter Effekt	kein oder nicht signifikanter Effekt
In vitro exponiert:							
Bodega	2005	Astroglia-Zellen von Ratten	60	1	1 Stunde, 11 Tage		Stressproteine Zytoskelettproteine Zellproliferation
Nikolova	2005	Embryonale Stammzellen der Maus	50 + Oberwellen	2	48 Stunden	+ Expression von Apoptoseverbundenen und Zellzyklusregulierenden Genen	Gentoxizität/Mutagenität Apoptose Zellproliferation Mitochondrien-Funktion
Kanitz	2007	Humane Gliom-Zellen	60	0,0012	3 Stunden	Veränderte Proteinexpression Co-Exposition mit Wachstumsfaktor: Veränderte Proteinexpression	
Gottwald	2007	humane Leukämiezellen; humane Girardi-Zellen; Myoblastenzellen der Ratte	50	1	15 Minuten	+ Genexpression von Hsp72	Proteinexpression von Hsp72
Gigert	2008	Humane Brustkrebs-Zellen	50	0,0012	96 Stunden	+/- Genexpression von Co-Faktoren der Oestrogenrezeptoren	

4.7

Immunkompetenz

Das Immunsystem ist in der Lage, körpereigene von fremden Zellen zu unterscheiden, und ist für die Abwehr des Fremden zuständig. Die Erkennung von eigenen und fremden Zellen erfolgt dabei über strukturelle Merkmale der Zelloberfläche. Werden fremde Zellen erkannt, bilden sich als Reaktion Antikörper, welche phasenweise unterschiedliche Abwehrmassnahmen in Gang setzen. Auch Tumorzellen werden in der Regel aufgrund veränderter Oberflächenstrukturen durch das Immunsystem erkannt und beseitigt. Dabei spielen Helferzellen (produzieren Zytokine, die z. B. das körpereigene Interferon freisetzen), Suppressorzellen (Unterdrückerzellen) und natürliche Killerzellen (werden durch das Interleukin aus den Helferzellen aktiviert) des Immunsystems eine wichtige Rolle. Die Zusammensetzung und Aktivität dieser Immunzellen bestimmt somit die Kompetenz bzw. Inkompetenz des Systems, Krebszellen zu beseitigen. Verminderte Immunkompetenz kann erhöhtes Krebsrisiko bedeuten. Sie wird anhand von Konzentrations- und Aktivitätsmessungen solcher Immunzellen ermittelt.

In vivo exponiert

Canseven et al. 2006 studierten die Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) von männlichen Meerschweinchen. Dazu wurden nach einer 5-tägigen Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 2 mT) die in der Milz vorhandenen NK-Zellen einem *in vitro* Aktivitätstest unterzogen. Die NK-Zellen der exponierten Tiere wiesen im Vergleich zu denjenigen scheinexponierter Tiere eine statistisch signifikant verminderte Aktivität auf. Frühere Daten hatten eine Abnahme der Zink-Konzentration im Plasma unter derselben Magnetfeldexposition gezeigt. Die Autoren folgern, dass ein 50 Hz-Magnetfeld die Aktivität der NK-Zellen unterdrücken kann und dass dieser Vorgang mit einer Abnahme der Zinkkonzentration im Plasma korreliert.

Resultate

In Bezug auf die Immunkompetenz kann aufgrund dieser einen Studie keine neue Beurteilung vorgenommen werden. Insgesamt wird die Evidenz für eine Beeinflussung der Immunkompetenz durch Magnetfelder als **unzureichend** klassifiziert.

Bewertung

4.8 Krebsentwicklung im Tiermodell

In Tierexperimenten werden in der Regel genetisch (nahezu identische) Labormäuse oder -ratten verwendet, wobei die minimale Anzahl je nach dem zu bestimmenden Endpunkt mit Hilfe statistischer Verfahren ermittelt wird. Vor der Exposition werden die Tiere an die Laborbedingungen gewöhnt. In dieser Eingewöhnungsphase werden Laboranalysen durchgeführt (Blutproben, Gewebeproben, Gewicht etc.), die den Gesundheitszustand der Tiere festhalten. Die Tiere werden anschliessend über Stunden, Tage, Wochen oder Monate in einer Expositionskammer exponiert. Als Negativkontrollen werden Tiere mitgeführt, die bis auf die Exposition gleich behandelt werden (Scheinexposition). Die eigentlichen Untersuchungen am Tier werden sowohl während als auch nach der Exposition/Scheinexposition durchgeführt. Einerseits werden den Tieren Zellen entnommen und – gleich wie bei Zellexperimenten – auf Veränderungen krebserrelevanter Endpunkte (DNS-Strangbrüche, Chromosomenaberrationen, Mikrokerne Schwesterchromatidenaustauschreaktionen) untersucht. Tumorentstehung und Tumorwachstum andererseits werden entweder am Tier selbst oder im entsprechenden Gewebe studiert. Mit Hilfe solcher Studien können auch Wirkungen von Langzeitexpositionen geprüft werden. Die Krebsentwicklung im Tier wird in der Regel durch bekannte genotoxische Chemikalien, ionisierende Strahlung oder durch Injektion von Tumorzellen induziert. Da die Entstehung der Tumoren (Brust- und Lebertumoren) also künstlich herbeigeführt wird, erlauben solche Ansätze lediglich, die Effekte auf die Tumorpromotion, also das Tumorwachstum zu untersuchen. Dasselbe gilt auch für transgene Mausmodelle, in welchen die Krebsinitiation durch die künstliche Aktivierung von Onkogenen bzw. Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen kontrolliert werden kann. Geeignete transgene Tiermodelle stehen allerdings der Forschung bisher nur für wenige Krebserkrankungen zur Verfügung.

In vivo exponiert

Fedrowitz et al. 2005 versuchten herauszufinden, weshalb andere Forschungsgruppen ihre früheren Beobachtungen an DMBA-Ratten nicht bestätigen konnten. Die Autoren hatten in früheren Untersuchungen unter dem Einfluss eines niederfrequenten Magnetfeldes eine erhöhte Proliferation von Brustdrüsenzellen sowie bei Vorbehandlung mit dem chemischen Kanzerogen DMBA eine verstärkende Wirkung des Magnetfeldes auf die Entwicklung von Brustkrebs festgestellt. Sie wiederholten die Untersuchung zur Proliferation der Brustdrüsenzellen mit demjenigen Rattenstamm, den sie in den Vorläuferexperimenten eingesetzt hatten, und mit 7 weiteren Rattenstämmen aus verschiedenen Zuchten. Die Tiere wurden während 2 Wochen exponiert (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 0,1 mT), anschliessend wurde mit Hilfe einer BrdU-Markierung die Zellproliferation gemessen. Als Positivkontrolle diente bei 3 Stämmen eine Gruppe, denen das chemische Kanzerogen DMBA verabreicht wurde. Von den 8 untersuchten Rattenstämmen reagierten nur 2 auf das Magnetfeld mit einer signifikanten Erhöhung der Proliferation der Brustdrüsenzellen: derjenige Stamm, der schon in den früheren Untersuchungen verwendet worden war, sowie die «Fischer 344-Ratte». Bei letzterer war die Erhöhung der Proliferation durch das Magnetfeld vergleichbar wie diejenige durch DMBA. Zusätzlich untersucht wurde in diesem Stamm die Anzahl terminaler Endknospen. Diese war signifikant erhöht. Die Autoren kommen zum Schluss, dass selbst sehr ähnliche Rattenstämme infolge unterschiedlichen genetischen Hintergrunds auf Magnetfelder völlig unterschiedlich reagieren. Sie betrachten diesen Umstand als Ursache für die widersprüchlichen Ergebnisse verschiedenen Forschungsgruppen. Wegweisend ist der Befund, dass die F344-Ratten ebenfalls mit einer verstärkten Proliferation auf das Magnetfeld reagieren. Den Autoren zufolge ist dieser Inzuchtstamm genetisch sehr homogen und eignet sich daher, um in Folgeuntersuchungen die relevanten genetischen Faktoren zu identifizieren, die die proliferierende Wirkung des Magnetfeldes vermitteln.

Sommer et al. 2006 untersuchten die Wirkung einer chronischen Magnetfeldexposition (12 Stunden oder 24 Stunden, 7 Tage die Woche für 32 Wochen) auf die Entwicklung von Lymphomen in einem Mäusestamm (ab 12. Lebenswoche), der genetisch für diese Erkrankung prädisponiert ist (AKR/J Stamm). Die Magnetfeldexposition (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 1 mT) beeinflusste weder die Überlebenszeit, noch das Körpergewicht, noch die Lymphom-Entwicklung oder relevante hämatologische Parameter. Die Autoren sehen in ihren Resultaten die Hypothese, dass eine 50 Hz-Magnetfeldexposition hämatopoetische Erkrankungen begünstigt, nicht bestätigt.

Chung et al. 2008 untersuchten an F344-Ratten, ob Magnetfelder die Entwicklung von Hirntumoren, die durch Ethylnitrososoharnstoff (ENU) induziert wurden, beeinflussen. Eine über Wochen andauernde Magnetfeldexposition (Frequenz: 60 Hz, Flussdichten: 5 μ T, 83,3 μ T und 500 μ T) von 21 Stunden pro Tag zeigte weder einen Effekt auf die Tumorzinzidenz noch auf die Tumorentwicklung. Untersucht wurden sowohl histopathologische als auch immunologisch-molekulare Tumorparameter, sowie die Lebensspanne der Tiere. Die Autoren folgern, dass unter den von ihnen gewählten Untersuchungsbedingungen die Entwicklung von Hirntumoren bei Ratten durch Magnetfelder nicht begünstigt wird. Sie schliessen jedoch nicht aus, dass unter anderen Expositionsbedingungen ein solcher Effekt möglich wäre.

Resultate

Fedrowitz et al. 2008 führten ihre früheren Untersuchungen (Fedrowitz et al. 2005) mit der dort als Magnetfeld-empfindlich identifizierten Ratte F344 weiter. Sie testeten, ob sich die dort beobachtete, erhöhte Proliferationsrate von Brustdrüsenzellen auch in einer erhöhten Inzidenz von Brustdrüsentumoren niederschlägt. Dazu verabreichten sie den weiblichen Ratten das chemische Kanzerogen DMBA und exponierten sie während 26 Wochen in einem Magnetfeld (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 0,1 mT). Im Vergleich zu den nur mit DMBA behandelten Tieren setzte die Entwicklung von Brustdrüsentumoren früher ein und die Inzidenz war nach 15- bis 25-wöchiger Exposition signifikant erhöht. Nach Ansicht der Autoren ist die F344-Ratte, die genetisch nahezu einheitlich ist und in der Krebsforschung häufig verwendet wird, ein vielversprechendes biologisches Modell, um die relevanten genetischen Faktoren und Wirkungsmechanismen, die der beobachteten krebsfördernden Wirkung des Magnetfeldes zu Grunde liegen, zu identifizieren.

Negishi et al. 2008 untersuchten, ob ein zirkular polarisiertes Magnetfeld (Frequenz: 50 Hz, Flussdichte: 7 μ T, 70 μ T, 350 μ T) die Entwicklung DMBA-induzierter maligner Lymphome bzw. lymphatischer Leukämie bei Mäusen beeinflusst. Eine über Wochen andauernde Magnetfeldexposition zeigte bei den exponierten Mäusen keine signifikant erhöhten Lymphomraten. Weder morphologische noch histopathologische Untersuchungen lieferten Befunde für eine Förderung von Tumoren des blutbildenden Systems durch Magnetfelder. Die Autoren sind daher der Meinung, dass Magnetfelder keinen signifikanten Risikofaktor für Tumoren des blutbildenden Systems darstellen.

Studien an lebenden Tieren zeigten keine Zunahme der Hirntumor- und Lymphomrate oder von Neoplasien des blutbildenden Systems unter Magnetfeldexposition (Chung et al. 2008, Sommer et al. 2006, Negishi et al. 2008). Eine Zunahme des Wachstums von chemisch induzierten Mammatumoren wurde von einer Forschungsgruppe gefunden (Fedrowitz et al. 2008). Dieser Einzelbefund weist auf eine tumorpromovierende Wirkung des Magnetfeldes hin.

Bewertung

Wie bereits die im WHO-Bericht (WHO 2007) berücksichtigten Tierstudien liefern auch die neuen keine Hinweise dafür, dass eine Magnetfeldexposition allein Tumoren verursachen kann. Die bisherige Evidenzlage spricht somit nach wie vor für eine Abwesenheit einer direkten kanzerogenen Wirkung im Tiermodell. Hingegen gibt es einen Hinweis, dass ein Magnetfeld in Kombination mit einem chemischen Kanzerogen die Tumorentstehung begünstigen kann. Die Evidenz für eine solche co-karzinogene Wirkung von Magnetfeldern muss angesichts der sehr limitierten Datenbasis zur Zeit allerdings als **unzureichend** beurteilt werden.

Wegweisend für die zukünftige Forschung in diesem Bereich könnte die Erkenntnis sein, dass verschiedene Rattenstämme, ja sogar gleiche Stämme aus unterschiedlichen Zuchten, auf ein Magnetfeld völlig unterschiedlich reagieren. Im Proliferationsexperiment von Fedrowitz et al. 2005 reagierten von 8 untersuchten Rattenstämmen nur 2 mit einer erhöhten Proliferationsrate. Der genetische Hintergrund scheint daher für die Empfindlichkeit entscheidend zu sein, was auch die in der Vergangenheit widersprüchlichen Ergebnisse verschiedener Autoren erklären könnte.

Tab. 15 > Übersicht über Studien zur Krebsentwicklung im Tiermodell

Erstautor	Jahr	Biologisches System	Magnetfeld			Effekt des Magnetfeldes	
			Hz	mT	Dauer	signifikanter Effekt	kein oder nicht signifikanter Effekt
In vivo exponiert:							
Fedrowitz	2005	Ratten (verschiedene Stämme)	50	0,1	2 Wochen	+ Proliferation von Brustdrüsenzellen	
Sommer	2006	AKR/J-Mäuse	50	1	32 Wochen		Lymphom-Entwicklung Überlebenszeit Hämatologische Parameter Körpergewicht
Chung	2008	F344-Ratten (+ ENU)	60	0,5	28–38 Wochen		Inzidenz und Entwicklung von Hirntumoren
Fedrowitz	2008	F344-Ratten (+ DMBA)	50	0,1	26 Wochen	+ Inzidenz von Brustdrüsentumoren	
Negishi	2008	Mäuse (+ DMBA)	50	0,35	30 Wochen		Tumore des blutbildenden Systems

4.9

Bewertung der Zell- und Tierstudien

Der vorliegende Bericht berücksichtigt 38 zwischen Januar 2004 und August 2008 veröffentlichte und im WHO-Bericht 2007 noch nicht erfasste Zell- und Tierstudien, in denen Endpunkte untersucht wurden, die mit der Entstehung oder dem Wachstum von Tumoren in Verbindung stehen. In Tab. 16 sind, basierend auf dem WHO-Bericht und den neuen Studien, die Evidenzen für das Auftreten der untersuchten Effekte unter dem Einfluss eines niederfrequenten Magnetfeldes zusammengestellt. Bei keinem Endpunkt wird die Evidenz beim heutigen Stand des Wissens als **ausreichend** eingestuft, für wenige Endpunkte liegt **begrenzte**, für die meisten **unzureichende** Evidenz vor. Wenn niederfrequente Magnetfelder tatsächlich beim Krebsgeschehen eine Rolle spielen, dann vielleicht weniger als alleinverursachendes Agens, sondern in Kombination mit anderen kanzerogenen Agenzien.

Ausser der Evidenz für das Auftreten eines Effekts ist bei Zell- und Tierstudien auch dessen Bedeutung für das Krebsgeschehen beim Menschen zu beurteilen. Eine vorübergehende Beeinträchtigung der Wachstumskontrolle oder der Genexpression beispielsweise, selbst wenn sie ausreichend nachgewiesen wäre, bedeutet nicht automatisch eine Erhöhung des Krebsrisikos für den Menschen. Erst wenn verschiedene Endpunkte entlang der Kaskade, die vom zellulären Primäreignis zur Tumorbildung führt, ein konsistentes Bild ergeben, wird man eine krebsauslösende oder krebsfördernde Wirkung eines Agens bejahen. Kritisch wäre insbesondere der Nachweis einer mutagenen Wirkung. Dazu liegen bisher erst wenige und widersprüchliche Ergebnisse vor. Selbst wenn im Tierversuch die Krebsrate ansteigt oder das Tumorstadium beschleunigt wird, bleibt zu klären inwiefern dieses Ergebnis auf den Menschen übertragbar ist.

Für die Risikoabschätzung von Bedeutung ist schliesslich auch die Intensität der magnetischen Flussdichte, der die untersuchten biologischen Systeme ausgesetzt wurden. Aus Tab. 16 ergibt sich, dass diejenigen Effekte, denen im vorliegenden Bericht

die stärkste Evidenz attestiert wird (**begrenzte Evidenz**), bei magnetischen Flussdichten beobachtet wurden, die vorwiegend über dem Immissionsgrenzwert liegen. Solche Immissionen kommen in der zugänglichen Umwelt in der Regel nicht vor. Daneben gibt es durchaus auch positive Befunde bei Expositionen im Bereich des Immissionsgrenzwertes oder weit darunter. Für die betreffenden Effekte wird die Evidenz allerdings als **unzureichend** eingestuft. Trotzdem ist es angebracht, gerade solchen vorläufigen Niedrigdosiswirkungen in Folgeuntersuchungen weiter nachzugehen. Sollte sich nämlich die Evidenz verstärken und dem Effekt eine Relevanz für das Krebsgeschehen zugesprochen werden, dann würden solche Effekte bei den heutigen Alltagsbelastungen am ehesten relevant.

Tab. 16 > Zusammenfassung der Evidenz für das Auftreten von möglicherweise krebserregenden Effekten in Zell- und Tierstudien bei Exposition gegenüber einem niederfrequenten Magnetfeld

	Biologischer Effekt		Magnetische Flussdichte
	Zellexperimente	Tierexperimente	
Ausreichende Evidenz			
Begrenzte Evidenz	Potenzierung der Wirkung eines genotoxischen oder mutagenen Agens Zellwachstum in Tumorzellen (Veränderung der Zellproliferation [+/-], apoptotischer Effekt (+/-))		1 mT–3 mT 0,09 mT–20 mT
Unzureichende Evidenz	genotoxische oder mutagene Wirkung (+) Veränderung des Zellwachstums (+/-) bei gesunden Zellen Veränderung (-) der Immunkompetenz Veränderung (+/-) der Genexpression	Inzidenz von Tumoren bei Co-Exposition mit einem bekannten Kanzerogen	0,1 mT 1 µT–1 mT 0,05 mT–2,5 mT 2 mT 1,2 µT–2 mT
Evidenz für Abwesenheit		Inzidenz von Tumoren	0,35 mT–1 mT

5 > Gesamtbewertung

Die neuen epidemiologischen Studien fügen sich ins bisherige Bild ein. Die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen der häuslichen Magnetfeldexposition durch Einrichtungen der Stromversorgung und dem Leukämierisiko von Kindern wird nach wie vor als **begrenzt** eingestuft. Die Hinweise auf einen allfälligen Zusammenhang beziehen sich auf einen Langzeitmittelwert der magnetischen Flussdichte von mehr als 0,3 bis 0,4 μT . Für alle übrigen Krebsarten und Expositionen ist die Evidenz **unzureichend**. Im Hinblick auf die Untersuchung von Langzeiteffekten müssen dringend Studien zur Erfassung der individuellen Magnetfeldbelastung aus allen Quellen durchgeführt werden.

Bei den tierexperimentellen Studien wird die Evidenz für eine tumorpromovierende Wirkung von Magnetfeldern als **unzureichend** eingestuft. Für eine direkte kanzerogene Wirkung des Magnetfeldes, ohne Co-Exposition mit anderen Kanzerogenen, gibt es keine Hinweise (**Evidenz für Abwesenheit**).

Aus den Zellstudien ergibt sich für die meisten untersuchten Endpunkte **unzureichende** Evidenz für einen Einfluss des Magnetfeldes. Ausnahmen bilden die Beeinflussung der Wachstumskontrolle in Tumorzellen sowie die Verstärkung der gentoxischen Wirkung von chemischen oder physikalischen Agenzien durch ein Magnetfeld. Für diese beiden Effekte liegt **begrenzte** Evidenz vor.

In Anwendung des Kriterienrasters der IARC (Kapitel 2.4) folgt bei

- > **begrenzter** Evidenz aus Humanstudien und
- > **unzureichender** Evidenz aus Tierstudien

in der Regel eine Klassierung in die Kategorie 2B: möglicherweise kanzerogen für Menschen. Diese Klassierung stimmt mit derjenigen der IARC aus dem Jahr 2002 (IARC 2002) und der WHO (WHO 2007) überein. Die Ergebnisse der Zellstudien geben keinen Anlass, diese Klassierung zu verschärfen.

Die Klassierung von niederfrequenten Magnetfeldern als «möglicherweise kanzerogen für Menschen» begründet einen Verdacht, aber keinen Nachweis einer kanzerogenen Wirkung. Es handelt sich im Evidenzschema der IARC um die schwächste Stufe für einen positiven Zusammenhang, schwächer als «wahrscheinlich kanzerogen für Menschen» und deutlich schwächer als «kanzerogen für Menschen».

Weder einzeln noch in ihrer Gesamtheit stellen die in diesem Bericht beurteilten wissenschaftlichen Studien eine ausreichende Basis dar, um die Immissionsgrenzwerte der NISV zu verschärfen. Diese sind aufgrund ausreichend belegter Wirkungszusammen-

hänge, nicht auf Verdacht hin festzulegen. Hingegen besteht durchaus Anlass, im Sinne der Vorsorge die Exposition gegenüber niederfrequenten Magnetfeldern zu verringern.

Die Erfassung der Belastung ist in Bevölkerungsstudien schwierig, weil niederfrequente Magnetfelder in unserer heutigen Umwelt überall vorkommen. Zudem verändert sich die Belastung sowohl in der häuslichen Umgebung als auch am Arbeitsplatz laufend. In weiteren Studien zu Auswirkungen auf die Gesundheit müsste die individuelle Magnetfeldbelastung im Beruf und am Wohnort erfasst werden, am besten in Langzeitmessungen über mehrere Tage oder Wochen. Auch über die durchschnittliche Belastung der Bevölkerung an verschiedenen Aufenthaltsorten ist zu wenig bekannt. Hier wäre ein Forschungsschwerpunkt zu setzen.

Im Bereich der Zellstudien wäre es primär wünschenswert, wenn die Forschung die Frage nach genotoxischen und insbesondere mutagenen Effekten im Zusammenhang mit niederfrequenten Magnetfeldern in verschiedenen Zelltypen und unter verschiedenen Expositionsbedingungen klären könnte, da die Tumorbildung genetische Veränderungen bei Zellen voraussetzt.

> Verzeichnisse

Tabellen

Tab. 1 Kategorien der Kanzerogenität eines Agens für Menschen. Schematische Darstellung der Klassierung durch die IARC (abgeleitet aus der Präambel der IARC-Monographie 2002).	45
Tab. 2 Expositionsparameter der neuen Studien zum Leukämierisiko bei Kindern	47
Tab. 3 Übersicht über neue Studien zu Leukämien und Lymphomen bei Kindern	54
Tab. 4 Neue Studie zu Hirntumoren bei Kindern	57
Tab. 5 Expositionsparameter der neuen Studien zum Krebsrisiko bei Erwachsenen	59
Tab. 6 Übersicht über neue Studien zum Brustkrebs	63
Tab. 7 Übersicht über neue Studien zu Leukämien und Lymphomen bei Erwachsenen	68
Tab. 8 Übersicht über neue Studien zu Hirntumoren bei Erwachsenen	74
Tab. 9 Über neue Studien zu weiteren Krebserkrankungen	79
Tab. 10 Zusammenfassung der Evidenz für niederfrequente Magnetfelder und Krebs aufgrund der Humanstudien	82
Tab. 11 Übersicht über Studien zur Gentoxizität/Mutagenität	92
Tab. 12 Übersicht über Studien zur Zellproliferation	99
Tab. 13 Übersicht über Studien zur Apoptose	99
Tab. 14 Übersicht über Studien zur Veränderung der Genexpression	102

Tab. 15 Übersicht über Studien zur Krebsentwicklung im Tiermodell	106
---	-----

Tab. 16 Zusammenfassung der Evidenz für das Auftreten von möglicherweise krebsrelevanten Effekten in Zell- und Tierstudien bei Exposition gegenüber einem niederfrequenten Magnetfeld	107
--	-----

Glossar

ALL
akute lymphatische Leukämie

AML
akute myeloische Leukämie

Aneugener Effekt
Die Zellteilung und der mitotische Spindelapparat werden so beeinflusst,
dass ganze Chromosomen verloren gehen oder überzählig
hinzukommen. Dies führt zu einer Abweichung der Chromosomenzahl
von der Norm (Aneuploidie).

Aneuploidie
Eine Genommutation, bei der einzelne Chromosomen zusätzlich zum
üblichen Chromosomensatz vorhanden sind oder fehlen.

Apoptose
Natürlicher programmierter Zelltod.

Assoziation
Ein in epidemiologischen Studien festgestellter Zusammenhang
zwischen einer Exposition und dem Auftreten biologischer Wirkungen.
Eine Assoziation gilt als statistisch signifikant, wenn die
Wahrscheinlichkeit, dass sie durch Zufall entstanden ist, unter 5 % liegt.
Auch eine statistisch signifikante Assoziation bedeutet jedoch nicht
notwendigerweise, dass der Zusammenhang zwischen der Exposition
und der biologischen Wirkung kausal ist. Ob einer statistischen
Assoziation ein kausaler Zusammenhang zugrunde liegt, wird anhand
zusätzlicher Kriterien beurteilt.

Bias
Verzerrung der Resultate durch systematische Fehler in der Anlage oder
in der Erhebungsmethode von epidemiologischen Studien. Siehe auch
Selektionsbias, Informationsbias, Publikationsbias.

Chromatin

Material, aus dem die Chromosomen bestehen. Es handelt sich um einen Komplex aus DNS und Proteinen (u.a. Histonen).

Chromosom

Mikroskopisch unterscheidbare Einheit der DNS.

Chromosomenaberration

Abweichung von der normalen Chromosomenzahl oder Chromosomenstruktur.

CI

Confidence interval, siehe Konfidenzintervall

Confounder

siehe Störgröße

DMBA

Dimethylbenz(alpha)anthrazen. Eine Substanz, die im Tiermodell Brusttumore induziert.

DNS

Desoxyribonukleinsäure – chemische Substanz, welche als Träger der Erbinformation dient.

Durchflusszytometrie

Ermöglicht das Zählen und die Analyse von physikalischen und molekularen Eigenschaften von Zellen in einem Flüssigkeitsstrom. Damit können Aussagen über die Zellmorphologie, den Zellzustand und Zellzyklus gemacht werden.»

Effektschätzer

siehe Risikoschätzer

ELISA

Enzyme linked immunosorbent assay: ein immunologisches Nachweisverfahren, das auf einer enzymatischen Farbreaktion basiert.

ELF

Extremely low frequency. Frequenzbereich zwischen > 0 Hz und 100 kHz; (WHO 2007).

EMF

Elektromagnetisches Feld

Epidemiologie

Wissenschaftszweig, der sich mit der Verteilung von Krankheiten in der Bevölkerung und deren physikalischen, chemischen, psychischen und sozialen Einflussfaktoren befasst.

FPG-Färbetechnik

Fluoreszenz-plus-Giemsa-Färbung. Das übliche Verfahren zur Differenzierung von Schwesterchromatiden. Nach der Anfärbung der Schwesterchromatiden können kleinste strukturelle Unterschiede mit dem Fluoreszenzmikroskop nachgewiesen werden.

Frequenz

Anzahl der Schwingungen eines elektromagnetischen Wechselfeldes pro Sekunde

Gene

Erbfaktoren

Genexpression

Bildung eines von einem Gen kodierten Genproduktes, vor allem von Proteinen oder RNS-Molekülen. Die Genexpression umfasst die Transkription und gegebenenfalls die Translation sowie deren Regulationsmechanismen.

Genregulation

Die Steuerung der Expression von Genen.

Gentoxizität

Zusammenfassende Bezeichnung für Schädigungen der Erbsubstanz durch chemische oder physikalische Agenzien. Solche Schädigungen können reversibel oder dauerhaft sein. Schäden sind reversibel, wenn sie durch Reparaturmechanismen korrigiert werden. Bei dauerhaften Schäden spricht man von einer Mutation.

Giemsa-Färbung

Die Giemsa-Färbung dient dazu, verschiedene Zelltypen voneinander zu unterscheiden. Die Zellkerne erscheinen purpurrot, das Zytoplasma meist bläulich.

Hazard Ratio (HR)

Mass für das relative Risiko in Überlebensanalysen

Hochfrequent

Frequenzbereich zwischen 100 kHz und 300 GHz

IARC

International Agency for Research on Cancer (Internationale Agentur für Krebsforschung), eine Unterorganisation der Weltgesundheitsorganisation WHO

ICNIRP

International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (Internationale Kommission für den Schutz vor nichtionisierender Strahlung)

Immunzellen

Blutzellen, die an Abwehrreaktionen gegen Krankheitserreger und Schadstoffe beteiligt sind.

Immunoblot-Technik

Analyseverfahren zum spezifischen Nachweis einzelner Proteine. Die Proteine werden auf eine Trägermembran übertragen, wo sie mit Hilfe unterschiedlicher Reaktionen nachgewiesen werden. Die Übertragung kann mittels Diffusion, Kapillarwirkung oder Elektrophorese erfolgen.

Informationsbias

Die Qualität der erhobenen Information unterscheidet sich zwischen der Untersuchungs- und der Kontrollgruppe. Ein systematischer Fehler kann beispielsweise auftreten, wenn sich Patienten aufgrund der Auseinandersetzung mit ihrer Krankheit besser an vergangene Expositionen erinnern als Gesunde (Recall Bias).

Initiation

Die erste Phase des mehrstufigen Tumorprozesses. Die Initiation setzt eine Mutation voraus.

Invasive Eigenschaften

Die Fähigkeit von Zellen in einen Gewebeverband einzudringen. Kann im Zellexperiment mit Hilfe einer künstlichen Membran simuliert werden (Invasionskammer).

In vivo

Bezeichnung für die Exposition eines lebenden Tieres oder Menschen

In vitro

Bezeichnung für die Exposition von Zellen in Zellkultur

Inzidenz

Häufigkeit des Auftretens einer Krankheit in einem bestimmten Zeitraum

Kalorimetrie

Messung von Wärmemengen, die mit biologischen, chemischen oder physikalischen Vorgängen einhergehen.

Kanzerogenese

Prozess der Entstehung und Entwicklung bösartiger Tumoren.

Kanzerogenität

Eigenschaft von Stoffen, Tumore hervorzurufen.

Kometen-Test

Elektrophoretische Nachweismethode, mit der DNS-Schädigungen in einzelnen Zellen festgestellt werden. Die Zellen werden dazu in Agarose eingebettet, lysiert und einem elektrischen Feld ausgesetzt. Die negativ geladene DNS wandert zum Pluspol, wobei die Agarose die DNS-Bruchstücke nach ihrer Grösse auftrennt. Unter dem Mikroskop erscheinen schliesslich die mit einem Fluoreszenzfarbstoff markierten Zellkerne mit einem mehr oder weniger grossen Schweif aus DNS-Bruchstücken. Die Grösse des Schweifs ist abhängig vom Grad der DNS-Schädigung.

Konfidenzintervall

Auch: Vertrauensintervall. Das Konfidenzintervall ist ein Mass für die Genauigkeit der statistischen Schätzung. Es gibt den Bereich an, in dem der gesuchte Wert mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit liegt. Wenn nicht anders deklariert, wird das 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

Leukämiezellen

Bösartig veränderte hämatopoetische oder lymphatische Zellen, die zu Leukämie (Blutkrebs) führen. Normale Blutzellen werden verdrängt und es kommt zur Beeinträchtigung des Immunsystems und zur Infiltration atypischer Zellen in verschiedene Organe.

Lymphozyten

Spezifische Abwehrzellen (Immunzellen) des menschlichen Körpers. Lymphozyten gehören zu den weissen Blutkörperchen (Leukozyten).

Mikroarray-Analyse (c-DNS)

Ein Verfahren zur Analyse der Genexpression. In einem einzigen Experiment kann die Aktivität einiger tausend Gene gemessen werden.

Mikrokerne

Bruchstücke von Chromosomen. Mikrokerne können in Zellen durch schädliche Einwirkungen entstehen. Die Schädigung erfolgt entweder durch Fragmentierung der Chromosomen (klastogene Wirkung) oder durch eine Funktionsstörung des Spindelapparats.

Mikrosatelliten-Analyse

Technik zum Nachweis von kurzen Gensequenzen.

Mitoseindex

Anteil von sich teilenden Zellen an der gesamten Zellpopulation. Dient als quantitatives Mass für die Zellproliferation in Zellkulturen oder (Tumor-) Geweben.

Mutagenität

Die Fähigkeit eines chemischen oder physikalischen Agens, irreversible Schädigungen der DNS auszulösen.

mRNS

Als mRNS (vom englischen *messenger* RNS), auch Boten-Ribonukleinsäure, wird das RNS-Transkript eines zu einem Gen gehörigen Teilabschnitts der DNS bezeichnet.

Neuroblastomzellen

Das Neuroblastom ist ein maligner Tumor des autonomen Nervensystems und gehört zu den embryonalen Tumoren. Neuroblastome bestehen aus unreifen Zellelementen, so genannten Neuroblastenzellen.

Niederfrequent

Frequenzbereich bis maximal 100 kHz

NISV

Schweizerische Verordnung über den Schutz vor nichtionisierender Strahlung

NHL

Non-Hodgkin-Lymphom

Odds

Quotient aus der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt und der Wahrscheinlichkeit, dass es nicht eintritt.

Odds Ratio (OR)

Mass für das relative Risiko in Fall-Kontrollstudien. Wird berechnet als Quotient aus der Odds in der Gruppe der Exponierten und der Odds in der Gruppe der Nichtexponierten.

Peer-Review

Verfahren zur Beurteilung der Qualität von wissenschaftlichen Arbeiten vor der Publikation durch unabhängige Gutachter mit dem Ziel der Qualitätssicherung der wissenschaftlichen Berichterstattung.

Phänotypisch

Vom Erscheinungsbild her.

Prävalenz

Häufigkeit einer Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt

Progression

Durch Initiation und Promotion entstehen zunächst gutartige Tumoren. Deren Umwandlung in bösartige Geschwülste wird als Progression bezeichnet. Die Wachstumsautonomie und das Metastasierungspotenzial des Tumors nehmen dabei zu. Dieser Prozess wird durch weitere Mutationen und andere Vorgänge begünstigt und dauert Monate bis Jahre.

Promotion

Die zweite Phase des mehrstufigen Tumorprozesses. Das Zellwachstum wird stimuliert (z. B. durch Eingriffe in Signalketten). Der Promotor selber bewirkt keine bleibende Veränderung der Zelle. Seine Wirkung ist meist reversibel und muss über Wochen oder Monate anhalten, damit aus einer initiierten Zelle ein Mikrotumor (präneoplastischer Herd) entsteht.

Proteinkinasen

Enzyme, die den Transfer einer Phosphatgruppe von einem Spendermolekül auf eine Aminosäure katalysieren. Sie werden daher auch als Phosphoryltransferasen bezeichnet.

Publikationsbias

Es ist anzunehmen, dass Studien, in denen ein Expositionseffekt beobachtet wurde, mit einer grösseren Wahrscheinlichkeit publiziert werden als solche, die keinen Effekt nachweisen.

Risikoschätzer

Mass für den statistischen Zusammenhang in epidemiologischen Studien, z. B.: Relatives Risiko, Odds Ratio.

RNS

Ribonukleinsäure. Eine Nukleinsäure, die als unmittelbare komplementär-einsträngige Abschrift der DNS zusammen mit den Ribosomen für die Proteinsynthese verantwortlich ist.

RR

Relatives Risiko oder Rate Ratio: Verhältnis der Ereignisrate in einem bestimmten Kollektiv im Vergleich zu einem Referenzkollektiv.

Selektionsbias

Ein Selektionsbias ist insbesondere in Fall-Kontrollstudien relevant. Er entsteht, wenn bei der Auswahl von Patienten und Kontrollpersonen ein systematischer Unterschied in Bezug auf die Exposition vorliegt.

Signifikanz

Statistisches Mass für die Irrtumswahrscheinlichkeit, ausgedrückt als p-Wert.

SIR

Standardized incidence rate ratio: Verhältnis der Inzidenzrate eines bestimmten Kollektivs zur Inzidenzrate eines Referenzkollektivs unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht.

SMR

Standardized mortality rate ratio: Verhältnis der Mortalitätsrate eines bestimmten Kollektivs zur Mortalitätsrate eines Referenzkollektivs unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht.

Störgrösse

Engl: confounder. Ein Faktor, der sowohl mit der Exposition als auch mit dem untersuchten Gesundheitseffekt korreliert ist. Zum Beispiel beobachtet man eine statistische Assoziation zwischen Alkoholkonsum und dem Auftreten von Lungenkrebs. Dieser Zusammenhang ist jedoch darauf zurückzuführen, dass häufiges Rauchen – der kausale Faktor für Lungenkrebs – meistens gleichzeitig mit einem höheren Alkoholkonsum einhergeht. Wird in der Analyse für die Störgrösse Rauchen kontrolliert, verschwindet die Assoziation zwischen Alkohol und Lungenkrebs.

Synergistisch/synergetisch

Eine Kombination von Einflussgrössen zeigt eine stärkere Wirkung als die Summe der Einzelwirkungen (potenzierend, zusammenwirkend).

Tamoxifen

Selektiver Östrogenrezeptor-Modulator, der als Medikament zur Therapie von Mammakarzinomen (Brustkrebs) eingesetzt wird. Er gehört zur Substanzgruppe der Östrogen-Antagonisten.

TPA

Tetradecanoylphorbolacetat. Stimuliert das Zellwachstum in Kultur und wird in der Tumorforschung als Promotor verwendet.

Transformation

Übergang zu unkontrolliertem klonalem Wachstum einer Zelle.

Transkription

Die Synthese von RNS anhand der DNS-Vorlage.

Translation

Die Synthese von Proteinen anhand der auf den RNS-Molekülen kopierten genetischen Informationen.

Schwesterchromatidenaustauschreaktion (SCE)

Spezielle Variante einer Chromosomenmutation, zum Teil als Folge einer missglückten DNS-Reparatur. Schwesterchromatidenaustausch kommt zustande, wenn die beiden Hälften eines Chromosoms (die Schwesterchromatiden) so geschädigt werden, dass die DNS-Stränge aufbrechen und auf dem jeweils falschen «Arm» des Chromosoms wieder in den Strang eingefügt werden.

WHO

World Health Organisation: Weltgesundheitsorganisation

Zelldifferenzierung

Strukturelle sowie funktionelle Spezialisierung von Zellen

Zellproliferation

Mass für die Teilungsgeschwindigkeit einer Zelle (auch: Zellteilung, Zellvermehrung)

Zellzyklus

Beschreibt den zyklischen Ablauf von einer Zellteilung zur nächsten in eukaryotischen Zellen.

Zytotoxisch

Die Fähigkeit eines Agens, Gewebezellen zu schädigen. Diese Schädigung kann auch durch Zellen des Immunsystems geschehen; solche Zellen nennt man zytotoxische Zellen (zytotoxische T-Zellen, natürliche Killerzellen).

ZNS

Zentralnervensystem: Gehirn und Rückenmark; in Abgrenzung zum peripheren Nervensystem

Literatur

Abel E.L., Hendrix S.L., McNealey G.S., O'Leary E.S., Mossavar-Rahmani Y., Johnson S.R., Kruger M. 2007: Use of electric blankets and association with prevalence of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev*: 16 (3), 243–250.

BAG 2006: Nichtionisierende Strahlung und Gesundheitsschutz in der Schweiz – Überblick. Handlungsbedarf und Empfehlungen. Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit. Bern, April 2006.

Baumgardt-Elms C., Schumann M., Ahrens W., Bromen K., Stang A., Jahn I., Stegmaier C., Jockel K.H. 2005: Residential exposure to overhead high-voltage lines and the risk of testicular cancer: results of a population-based case-control study in Hamburg (Germany). *Int Arch Occup Environ Health*: 78 (1), 20–26.

Belyaev I., Hillert L., Protopopova M., Tamm C., Malogren L., Persson B., Selivanova G., Harms-Ringdahl M. 2005: 915 MHz microwaves and 50 Hz magnetic field affect chromatin conformation and 53BP1 foci in human lymphocytes from hypersensitive and healthy persons. *Bioelectromagnetics*; 26 (3), 173–184.

Beniashvili D., Avinoach'ım I., Baasov D., Zusman I. 2005: The role of household electromagnetic fields in the development of mammary tumors in women: clinical case-record observations. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*: 11 (1), CR10–13.

Bodega G., Forcada I., Suárez I., Fenández B. 2005: Acute and chronic effects of exposure to a 1 mT magnetic field on the cytoskeleton, stress proteins, and proliferation of astroglial cells in culture. *Environ Res.*: 98 (3), 355–362.

Canseven A., Seyhan N., Mirshahidin, Imir T. 2006: Suppression of Natural Killer Cell Activity on *Candida Stellatoidea* by a 50 Hz Magnetic Field. *Electromagnetic Biology and Medicine*: 25 (2), 79–85.

Capri M., Mesica P., Remondini D., Carosella S., Pasi S., Castellani G., Franceschi C., Bersani F. 2004: 50 Hz sinusoidal magnetic fields do not affect human lymphocytes activation and proliferation in vitro. *Phys. Biol.*: 1 (3–4), 211–219.

Chung M., Kim Y., Ha C., Myung S. 2008: Lack of a Co-promotion effect of 60 Hz rotating magnetic fields on N-ethyl-N-nitrosourea induced neurogenetic tumors in F344 rats. *Bioelectromagnetics*: 29 (7), 539–548.

Cnattingius S., Zack M.M., Ekblom A., Gunnarskog J., Kreuger A., Linet M., Adami H.-O. 1995: Prenatal and Neonatal Risk Factors for Childhood Lymphatic Leukemia. *J. Natl. Cancer Inst.*: 87 (12), 908–914.

Connelly J.M., Malkin M.G. 2007: Environmental risk factors for brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*: 7 (3), 208–214.

Coogan P.F., Clapp R.W., Newcomb P.A., Wenzl T.B., Bogdan G., Mittendorf R., Baron J.A., Longnecker M.P. 1996: Occupational exposure to 60-hertz magnetic fields and risk of breast cancer in women. *Epidemiology*: 7 (5), 459–464.

Davis S., Mirick D.K., Stevens R.G. 2002: Residential magnetic fields and the risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*: 155 (5), 446–454.

Davis S., Mirick D.K. 2007: Residential magnetic fields, medication use, and the risk of breast cancer. *Epidemiology*: 18 (2), 266–269.

De Nicola M., Cordisco S., Cerella C., Albertini M.C., D'Alesso M., Accorsi A., Bergamaschi A., Magrini A., Ghibelli L. 2006: Magnetic fields protect from apoptosis via redox alteration. *Ann NY. Acad. Sci.*: 1090, 59–68.

- Ding G., Nakahara T., Hirose H., Koyama S., Takashima Y., Miyakoshi J. 2004: Extremely low frequency magnetic fields and the promotion of H₂O₂-induced cell death in HL-60 cells. *Int J Radiat Biol*: 80 (4), 317–324.
- Draper G., Vincent T., Kroll M.E., Swanson J. 2005: Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *BMJ*: 330 (7503), 1290–1294.
- EMF-NET 2004: Effects of Exposure to Electromagnetic Fields: From Science to Public Health and Safer Workplace. Project no. SSPE-CT-2004–502173.
- Erdal N., Erdal M.E., Gurgul S. 2005: Lack of effect of extremely low frequency electromagnetic fields on cyclin-dependent kinase 4 inhibitor gene p18(INK4C) in electric energy workers. *Arch Med Res*: 36 (2), 120–123.
- Erdal N., Gürgül S., Çelik A. 2007: Cytogenetic effects of extremely low frequency magnetic field on Wistar rat bone marrow. *Mutat Res*: 630 (1–2), 69–77.
- Falone S., Grossi M., Cinque B., D'Angelo B., Tettamanti E., Cimini A., di Ilio C., Amicarelli F. 2007: Fifty hertz extremely low-frequency electromagnetic field causes changes in redox and differentiative status in neuroblastoma cells. *Int J Biochem Cell Biol*: 39 (11), 2093–2106.
- Fazzo L., Grignoli M., Iavarone I., Polichetti A., De Santis M., Fano V., Forastiere F., Palange S., Pasetto R., Vanacore N., Comba P. 2005: [Preliminary study of cause-specific mortality of a population exposed to 50 Hz magnetic fields, in a district of Rome municipality]. *Epidemiol Prev*: 29 (5–6), 243–252.
- Fedrowitz M., Löscher 2005: Power frequency magnetic fields increase cell proliferation in mammary gland of female Fischer 344 rats but not various other rat strains or substrains. *Oncology*: 69 (6), 486–498.
- Fedrowitz M., Löscher M. 2008: Exposure of Fischer 344 rats to a weak power frequency magnetic field facilitates mammary tumorigenesis in DMBA model of breast cancer. *Carcinogenesis*: 29 (1), 186–193.
- Feizi A.A., Arabi M.A. 2007: Acute childhood leukemias and exposure to magnetic fields generated by high voltage overhead power lines – a risk factor in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*: 8 (1), 69–72.
- Foliart D.E., Pollock B.H., Mezei G., Iriye R., Silva J.M., Ebi K.L., Kheifets L., Link M.P., Kavet R. 2006: Magnetic field exposure and long-term survival among children with leukaemia. *Br J Cancer*: 94 (1), 161–164.
- Forssen U.M., Lonn S., Ahlborn A., Savitz D.A., Feychting M. 2006: Occupational magnetic field exposure and the risk of acoustic neuroma. *Am J Ind Med*: 49 (2), 112–118.
- Frahm J., Lantow M., Lupke M., Weiss DG., Simko M. 2006: Alteration in cellular functions in mouse macrophages after exposure to 50 Hz magnetic fields. *J Cell Biochem*: 99 (1), 168–177.
- Girgert R., Schwimming H., Korner W., Gründker C., Hanf V. 2005: Induction of tamoxifen resistance in breast cancer cells by ELF electromagnetic fields. *Biochemical and Biophysical Research Communication*: 336 (4), 1144–1149.
- Girgert R., Gründker C., Emons G., Hanf V. 2008: Electromagnetic fields alter the expression of estrogen receptor cofactors in breast cancer. *Bioelectromagnetics*: 29 (3), 169–176.
- Gottwald E., Sonntag W., Lahni B., Weibezahn K. 2007: Expression of HSP72 after ELF-EMF exposure in three cell lines. *Bioelectromagnetics*: 28 (7), 509–518.
- Hakansson N., Stenlund C., Gustavsson P., Johansen C., Floderus B. 2005: Arc and resistance welding and tumours of the endocrine glands: a Swedish case-control study with focus on extremely low frequency magnetic fields. *Occup Environ Med*: 62 (5), 304–308.
- Hill A.B. 1965: The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* (58), 295–300.
- Hone P., Lloyd D., Szluinska M., Edwards A. 2006: Chromatid damage in human lymphocytes is not affected by 50 Hz electromagnetic fields. *Radiat Prot Dosimetry*: 121 (3), 321–324.
- Huang L., Dong L., Chen Y., Qi H., Xiao D. 2006: Effects of sinusoidal magnetic field observed on cell proliferation, ion concentration and osmolarity into human cancer cell lines. *Electromagnetic Biology and Medicine*: 25 (2), 113–126.
- IARC 2002: Non-ionizing radiation, Part 1: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 80. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- IARC 2008: World Cancer Report 2008. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- ICNIRP 1998: Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Physics*: 74 (4), 494–522.
- Infante-Rivard C., Deadman J.E. 2003: Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiology*: 14 (4), 437–441.
- Ivancsits S., Pilger A., Jahn O., Rudiger HW. 2005: Cell type-specific genotoxic effects of intermittent extremely low-frequency electromagnetic fields. *Mutat Res*: 583 (2), 184–188.

- Johansen C., Raaschou Nielsen O., Olsen J.H., Schüz J. 2007: Risk for leukaemia and brain and breast cancer among Danish utility workers: a second follow-up. *Occup Environ Med*: 64 (11), 782–784.
- Kabuto M., Nitta H., Yamamoto S., Yamaguchi N., Akiba S., Honda Y., Hagihara J., Isaka K., Saito T., Ojima T., Nakamura Y., Mizoue T., Ito S., Eboshida A., Yamazaki S., Sokejima S., Kurokawa Y., Kubo O. 2006: Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: A case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *Int J Cancer*: 119 (3), 643–650.
- Kanitz M.H., Witzmann F.A., Lotz W.G., Conover R.E., Savager Jr. 2007: Investigation of protein expression in magnetic field-treated human glioma cells. *Bioelectromagnetics*: 28 (7), 546–552.
- Karipidis K., Benke G., Sim M., Fritschi L., Yost M., Armstrong B., Hughes A.M., Grulich A., Vajdic C.M., Kaldor J., Krickler A. 2007a: Occupational exposure to power frequency magnetic fields and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Occup Environ Med*: 64 (1), 25–29.
- Karipidis K.K., Benke G., Sim M.R., Kauppinen T., Giles G. 2007b: Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of glioma. *Occup Med (Lond)*: 57 (7), 518–524.
- Karipidis K.K., Benke G., Sim M.R., Kauppinen T., Krickler A., Hughes A.M., Grulich A.E., Vajdic C.M., Kaldor J., Armstrong B., Fritschi L. 2007c: Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int Arch Occup Environ Health*: 80 (8), 663–670.
- Karipidis K.K., Benke G., Sim M.R., Yost M., Giles G. 2007d: Occupational exposure to low frequency magnetic fields and the risk of low grade and high grade glioma. *Cancer Causes Control*: 18 (3), 305–313.
- Ke X., Sun W., Lu D., Fu D., Chiang H. 2008: 50-Hz magnetic field induces EGF-receptor clustering and activates RAS. *Int. J. Radiat. Biol.*: 84 (5), 413–420.
- Kheifets L., Shimkhada R. 2005: Childhood leukemia and EMF: review of the epidemiologic evidence. *Bioelectromagnetics*: Suppl 7, S51–59.
- Kheifets L., Afifi A.A., Shimkhada R. 2006: Public health impact of extremely low-frequency electromagnetic fields. *Environ Health Perspect*: 114 (10), 1532–1537.
- Kheifets L., Monroe J., Vergara X., Mezei G., Afifi A.A. 2008: Occupational electromagnetic fields and leukemia and brain cancer: an update to two meta-analyses. *J Occup Environ Med*: 50 (6), 677–688.
- Klaeboe L., Blaasaas K.G., Haldorsen T., Tynes T. 2005: Residential and occupational exposure to 50-Hz magnetic fields and brain tumours in Norway: a population-based study. *Int J Cancer*: 115 (1), 137–141.
- Kroupová J., Bartova E., Fojt L., Strasak L., Kozubek S., Vetterl V. 2006: Low-frequency magnetic field effect on cytoskeleton and chromatin. *Biochemistry*: 70 (1), 96–100.
- Lai H., Singh P. 1997a: Acute exposure to a 60 Hz magnetic field increases DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics*: 18 (2), 156–165.
- Lai H., Singh P. 1997b: Melatonin and N-tert-butyl- α -phenylnitron block 60-Hz magnetic field-induced DNA single and double strand breaks in rat brain cells. *J. Pineal Res.*: 22 (3), 152–162.
- Lai H., Singh P. 2004: Magnetic-Field-Induced DNA Strand Breaks in Brain Cells of the Rat. *Environ. Health Perspect.*: 112 (6), 687–694.
- Lange S., Viergutz T., Simkò M. 2004: Modifications in cell cycle kinetics and in expression of G1 phase-regulating proteins in human amniotic cells after exposure to electromagnetic fields and ionizing radiation. *Cell Prolif.*: 37 (5), 337–349.
- Lightfoot T. 2005: Aetiology of childhood leukemia. *Bioelectromagnetics*: Suppl 7, S5-S11.
- Lope V., Perez-Gomez B., Aragonés N., Lopez-Abente G., Gustavsson P., Floderus B., Dosemeci M., Silva A., Pollan M. 2006: Occupational exposure to ionizing radiation and electromagnetic fields in relation to the risk of thyroid cancer in Sweden. *Scand J Work Environ Health*: 32 (4), 276–284.
- Lowenthal R.M., Tuck D.M., Bray I.C. 2007: Residential exposure to electric power transmission lines and risk of lymphoproliferative and myeloproliferative disorders: a case-control study. *Intern Med J*: 37 (9), 614–619.
- Luceri C., De Filippo C., Giovannelli L., Blangiardo M., Cavalieri D., Aglietti F., Pampaloni M., Andreuccetti D., Pieri L., Bambi F., Biggeri A., Dolara P. 2005: Extremely low-frequency electromagnetic fields do not affect DNA damage and gene expression profiles of yeast and human lymphocytes. *Radiat Res*: 164 (3), 277–285.
- Mairs R.J., Hughes K., Fitzsimmons S., Prise K.M., Livingstone A., Wilson L., Baig N., Clark A.M., Timpson A., Patel G., Folkard M., Angerson W.J., Boyd M. 2007: Microsatellite analysis for determination of the mutagenicity of extremely low-frequency electromagnetic fields and ionising radiation in vitro. *Mutat Res*: 626 (1–2), 34–41.
- McBride M.L., Gallagher R.P., Theriault G., Armstrong B.G., Tamaro S., Spinelli J.J., Deadman J.E., Fincham S., Robson D., Choi W. 1999: Power-frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada. *Am J Epidemiol*: 149 (9), 831–842.
- McCreary C.R., Dixon S.J., Fraher L.J., Carson J.J., Prato F.S. 2006: Real-time measurement of cytosolic free calcium concentration in Jurkat cells during ELF magnetic field exposure and evaluation of the role of cell cycle. *Bioelectromagnetics*: 27 (5), 354–364.

- McElroy J.A., Egan K.M., Titus-Ernstoff L., Anderson H.A., Trentham-Dietz A., Hampton J.M., Newcomb P.A. 2007: Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in the United States. *J Occup Environ Med*: 49 (3), 266–274.
- McKinney P.A., Fear N.T., Stockton D. 2003: Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Occup Environ Med*: 60 (12), 901–909.
- McKinney P.A. 2005: Central nervous system tumours in children: epidemiology and risk factors. *Bioelectromagnetics: Suppl 7*, S60–68.
- Mc Namee J.P., Bellier P.V., Chauhan V., Gajda G.B., Lemay E., Thansandote A. 2005: Evaluating DNA damage in rodent brain after acute 60 Hz magnetic-field exposure. *Radiat Res*: 164 (6), 791–797.
- Mejia-Arangure J.M., Fajardo-Gutierrez A., Perez-Saldivar M.L., Gorodezky C., Martinez-Avalos A., Romero-Guzman L., Campo-Martinez M.A., Flores-Lujano J., Salamanca-Gomez F., Velasquez-Perez L. 2007: Magnetic fields and acute leukemia in children with Down syndrome. *Epidemiology*: 18 (1), 158–161.
- Meyer K. (Hrsg.) 2009: *Gesundheit in der Schweiz – Nationaler Gesundheitsbericht 2008*. Verlag Hans Huber, Bern.
- Mezei G., Gadallah M., Kheifets L. 2008a: Residential magnetic field exposure and childhood brain cancer: a meta-analysis. *Epidemiology*: 19 (3), 424–430.
- Mezei G., Spinelli J.J., Wong P., Borugian M., McBride M.L. 2008b: Assessment of selection bias in the Canadian case-control study of residential magnetic field exposure and childhood leukemia. *Am J Epidemiol*: 167 (12), 1504–1510.
- Michel G., von der Weid N.X., Zwahlen M., Redmond S., Strippoli M.P., Kuehni C.E. 2008: Incidence of childhood cancer in Switzerland: the Swiss Childhood Cancer Registry. *Pediatr Blood Cancer*: 50 (1), 46–51.
- Michl M. 2005: *Hämatologie*. Urban Fischer, München.
- Milham S., Morgan L.L. 2008: A new electromagnetic exposure metric: high frequency voltage transients associated with increased cancer incidence in teachers in a California school. *Am J Ind Med*: 51 (8), 579–586.
- Minder C.E., Pfluger D.H. 2001: Leukemia, brain tumors, and exposure to extremely low frequency electromagnetic fields in Swiss railway employees. *American journal of epidemiology*: 153 (9), 825–835.
- Mizoue T., Onoe Y., Moritake H., Okamura J., Sokejima S., Nitta H. 2004: Residential proximity to high-voltage power lines and risk of childhood hematological malignancies. *J Epidemiol*: 14 (4), 118–123.
- Moretti M., Villarini M., Simonucci S., Fatigoni C., Scassellati-Sforzolini G., Monarca S., Pasquini R., Angelucci M., Strappini M. 2005: Effects of co-exposure to extremely low frequency (ELF) magnetic fields and benzene or benzene metabolites determined in vitro by alkine comet assay. *Toxicol Lett*: 157(2), 119–128.
- Negishi T., Imai S., Shibuya K., Nishimura I., Shigemitsu T. 2008: Lack of promotion effects of 50 Hz magnetic fields on 7,12-dimethylbenzaanthracene-induced malignant lymphoma/lymphatic leukemia in mice. *Bioelectromagnetics*: 29 (1), 29–38.
- Nikolova T., Czyz J., Rolletschek A., Blyszczuk P., Fuchs J., Jovtchev G., Schuderer J., Kuster N., Wobus A.M. 2005: Electromagnetic fields affect transcript levels of apoptosis-related genes in embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. *FASEB J*: 19 (12), 1686–1688.
- NISV 2000: *Verordnung über den Schutz vor nichtionisierender Strahlung*. Bern 2000.
- Palumbo R., Capasso D., Brescia F., Mita P., Sarti M., Bersani F., Scarfi M.R. 2006: Effects on apoptosis and oxidative stress on Jurkat cells exposed to 50 Hz electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*: 27 (2), 159–162.
- Pearce M.S., Hammal D.M., Dorak M.T., McNally R.J., Parker L. 2007: Paternal occupational exposure to electro-magnetic fields as a risk factor for cancer in children and young adults: a case-control study from the North of England. *Pediatr Blood Cancer*: 49 (3), 280–286.
- Peplonska B., Stewart P., Szeszenia-Dabrowska N., Rusiecki J., Garcia-Closas M., Lissowska J., Bardin-Mikolajczak A., Zatonski W., Gromiec J., Brzezniak S., Brinton L.A., Blair A. 2007: Occupation and breast cancer risk in Polish women: a population-based case-control study. *Am J Ind Med*: 50 (2), 97–111.
- Pica F., Serafino A., Dovizia M., Donia D., Frascetti M., Sinibaldi-Salimei P., Giganti M., Volpi A. 2006: Effect of extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMF) on Kaposi's sarcoma-associated herpes virus in BCBL-1 cells. *Bioelectromagnetics*: 27 (3), 226–232.
- PSI-Bericht 1995: *Belastung der Schweizer Bevölkerung durch 50 Hz Magnetfelder*. Paul Scherrer Institut, Villigen, 1995.
- Ray R.M., Gao D.L., Li W., Wernli K.J., Astrakianakis G., Seixas N.S., Camp J.E., Fitzgibbons E.D., Feng Z., Thomas D.B., Checkoway H. 2007: Occupational exposures and breast cancer among women textile workers in Shanghai. *Epidemiology*: 18 (3), 383–392.
- Röösli M., Lörtscher M., Egger M., Pfluger D., Schreier N., Lörtscher E., Locher P., Spoerri A., Minder C. 2007a: *Leukaemia, Brain Tumours and Exposure to Extremely Low Frequency Magnetic Fields: Cohort Study of Swiss Railway Employees*. *Occup Environ Med*: 64 (8), 553–559.

Rössli M., Michel G., Kuehni C.E., Spoerri A. 2007b: Cellular telephone use and time trends in brain tumour mortality in Switzerland from 1969 to 2002: *Eur J Cancer Prev*: 16 (1), 77–82.

Rössig C., Juergens H. 2008: Aetiology of childhood acute leukaemias: current status of knowledge. *Radiat Prot Dosimetry*: 132 (2), 114–118.

Santini M.T., Ferrante A., Romano R., Rainaldi G., Motta A., Donelli G., Vecchia P., Indovina P.L. 2005: A 700 MHz 1H-NMR study reveals apoptosis-like behavior in human K562 erythroleukemic cells exposed to a 50 Hz sinusoidal magnetic field. *Int J Radiat Biol*: 81 (2), 97–113.

Santini M.T., Rainaldi G., Ferrante A., Indovina P., Donelli G., Indovina P.L. 2006: A 50 Hz sinusoidal magnetic field does not damage MG-63 three-dimensional tumor spheroids but induces changes in their invasive properties. *Bioelectromagnetics*: 27 (2), 132–141.

Scarfi M.R., Sannino A., Perrotta A., Sarti M., Mesirca P., Bersani F. 2005: Evaluation of genotoxic effects in human fibroblasts after intermittent exposure to 50 Hz electromagnetic fields: a confirmatory study. *Radiat. Res.*: 164 (3), 270–276.

Schüz J., Grigat J.P., Stormer B., Rippin G., Brinkmann K., Michaelis J. 2000: Extremely low frequency magnetic fields in residences in Germany. Distribution of measurements, comparison of two methods for assessing exposure, and predictors for the occurrence of magnetic fields above background level. *Radiat Environ Biophys*: 39 (4), 233–240.

Schüz J., Svendsen A.L., Linet M.S., McBride M.L., Roman E., Feychting M., Kheifets L., Lightfoot T., Mezei G., Simpson J., Ahlbom A. 2007: Nighttime exposure to electromagnetic fields and childhood leukemia: an extended pooled analysis. *Am J Epidemiol*: 166 (3), 263–269.

Singh N., Lai H. 1998: 60 Hz magnetic field exposure induces DNA crosslinks in rat brain cells. *Mutat. Res.*: 400 (1–2), 313–320.

Sinzig M., Gasser J., Jauk B., Hausegger K.A. 2008: Hirntumoren im Kindesalter. *Radiologe*: 48 (10), 946–954.

Söderberg K.C., Naumburg E., Anger G., Cnattingius S., Ekbohm A., Feychting M. 2002: Childhood leukemia and magnetic fields in infant incubators. *Epidemiology*: 13 (1), 45–49.

Sommer A.M., Lerchl A. 2006: 50 Hz magnetic fields of 1 mT do not promote lymphoma development in AKR/J mice. *Radiat. Res.*: 165 (3), 343–349.

Svendsen A.L., Weihkopf T., Kaatsch P., Schüz J. 2007: Exposure to magnetic fields and survival after diagnosis of childhood leukemia: a German cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*: 16 (6), 1167–1171.

Udroiu I., Christaldi M., Ieradi L.A., Bedini A., Giuliani L., Tanzarella C. 2006: Clonogenicity and aneuploidy in newborn and adult mice exposed to 50 Hz magnetic fields. *Int J Radiat Biol*: 82 (8), 561–567.

Villarini M., Moretti M., Scassellati-Sforzolini G., Boccioli B., Pasquini R. 2006: 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.

VSKR 2007: Switzerland – Statistics of Cancer Incidence, 1986–2005: Vereinigung schweizerischer Krebsregister, Genf.

Wahab M.A., Podd J.V., Raply B.I., Rowland R.E. 2007: Elevated sister chromatid exchange frequencies in dividing human peripheral blood lymphocytes exposed to 50 Hz magnetic fields. *Bioelectromagnetics*: 28 (4), 281–288.

WHO 2007: Environmental Health Criteria, Vol. 238. Extremely low frequency fields. World Health Organization, Geneva.

Zwirska-Korczała K., Jochem J., Adamczyk-Sowa M., Sowa P., Polaniak R., Birkner E., Latocha M., Pilc K., Suchanek R. 2005: Effect of extremely low frequency electromagnetic fields on cell proliferation, antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in 3T3-L1 preadipocytes – an in vitro study. *J Physiol Pharmacol*: 56 (6), 101–108.