

Handy & Co. Wie steht's mit der Gesundheit?

Wien, 12. November 2007

Wie gut sind wissenschaftliche Studien? Einige Fallbeispiele

Prof. Dr. Alexander Lerchl
Jacobs University Bremen

Forderungen an wissenschaftliche Studien

I. Experimentelle Studien

- Reproduzierbarkeit
- Verblindung
- Echte Scheinexposition
- Statistische Belastbarkeit
- Ausschluss von Co-Faktoren
- Gute Dosimetrie

Reproduzierbarkeit

- Alle Parameter in einem Experiment müssen so beschrieben werden, dass eine Replikation (Wiederholung) von anderen Forschern prinzipiell möglich ist.
- Positive Resultate gelten erst dann als anerkannt, wenn sie unabhängig reproduzierbar sind.

Reproduzierbarkeit

- Repacholi-Studie: Es konnten signifikante Effekte von 900 MHz auf die Tumorentwicklung von transgenen Mäusen gezeigt werden.

Reproduzierbarkeit

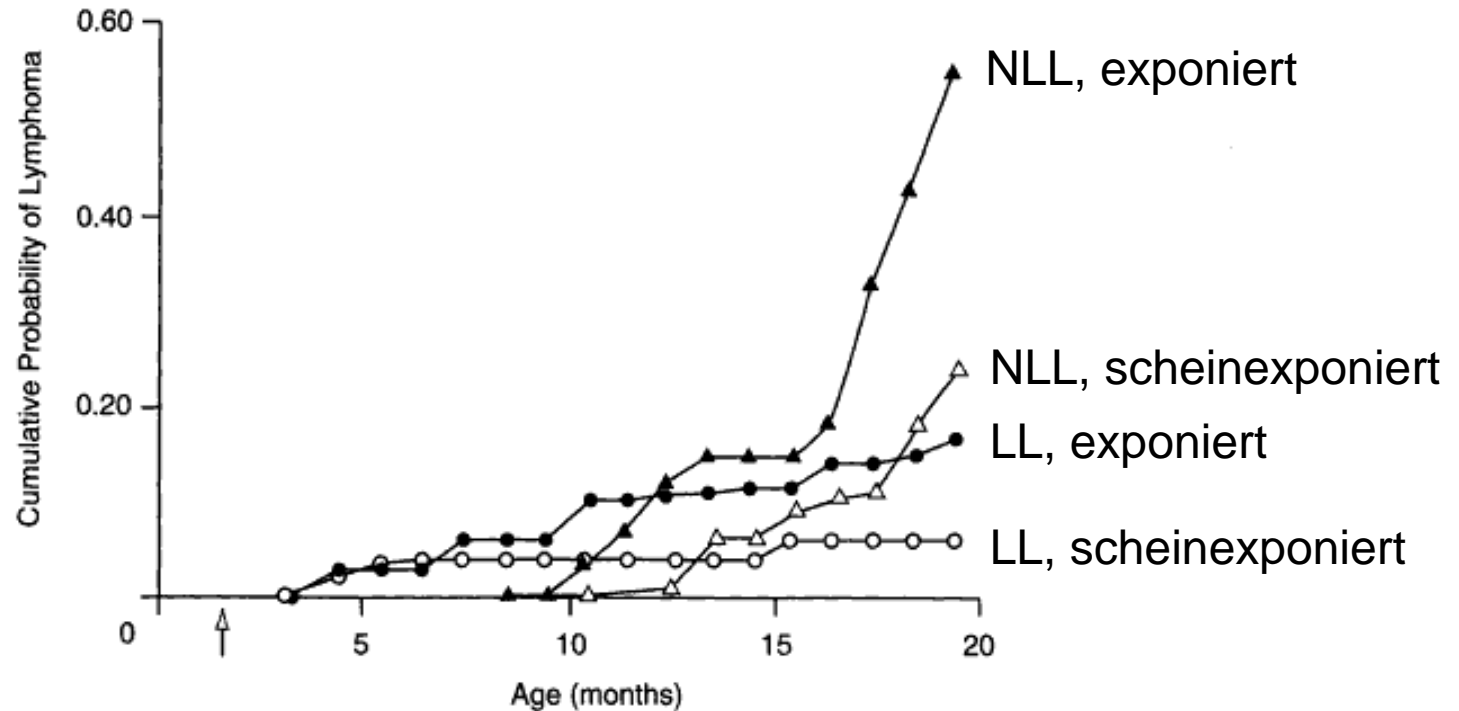


FIG. 4. Cumulative probability of development of lymphoma with age in $E\mu$ -*Pim1* mice. (●, ○) Lymphoblastic lymphoma and (▲, △) non-lymphoblastic lymphoma in RF-field-exposed (●, ▲) and sham-exposed (○, △) animals. The cumulative probability values were calculated by adjusting the crude incidence of lymphoma for losses of mice to other causes such as other tumors, renal disease, incidental injuries and undiagnosed terminal illness (see Table III).

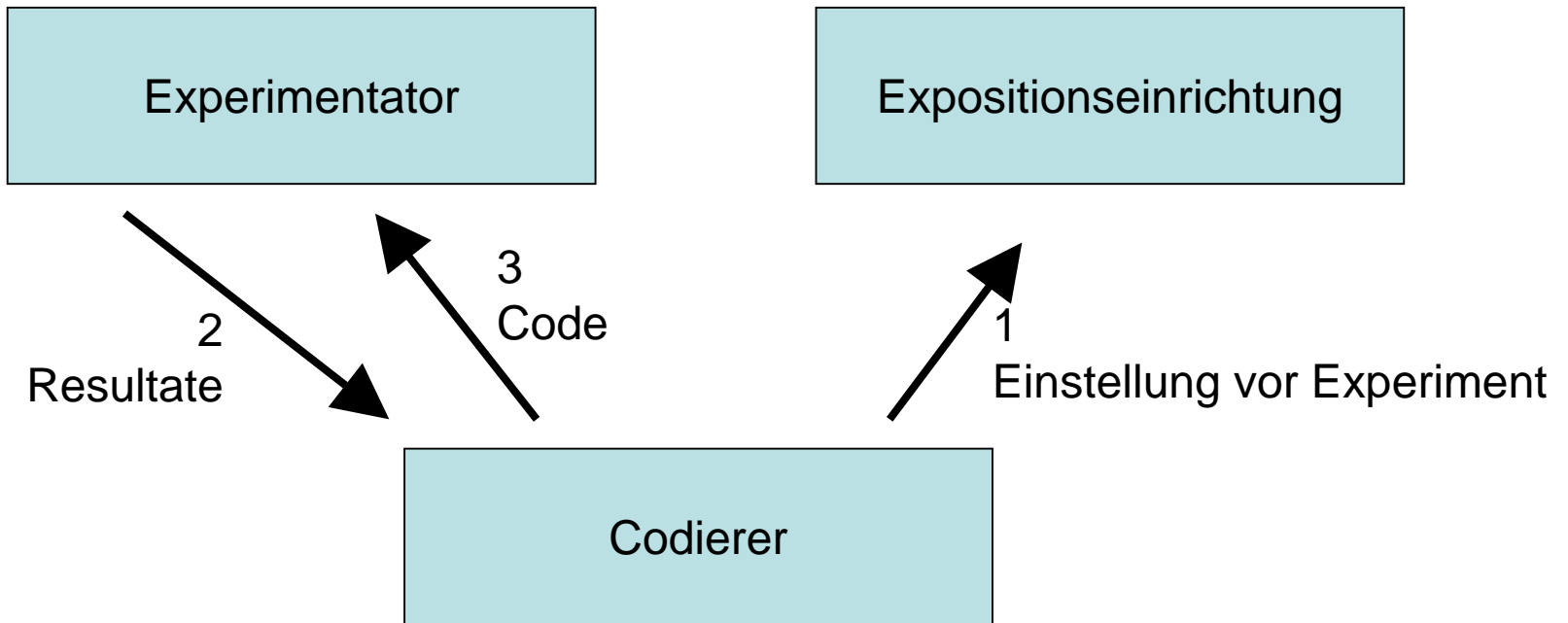
Reproduzierbarkeit

- In Replikationsstudien mit pim1-Mäusen konnten die ursprünglichen Resultate nicht bestätigt werden (Utteridge et al., Radiation Research 158: 357-364 (2002) und Oberto et al., Radiation Research 168: 316-326 (2007)).
- Mögliche Probleme in der Repacholi-Studie: extreme Variationen der SAR-Werte, niedrige Erkrankungsraten der scheinexponierten Tiere.

Verblindung

- Es muss sichergestellt sein, dass den an den Versuchen Beteiligten bis zum Ende der statistischen Auswertung nicht bekannt ist, welche Gruppe(n) exponiert bzw. schein-exponiert war.
- Verfahren: Codierte Exposition, Versand der experimentellen Daten vor Versand des Codes (z.B. mit Email).

Verblindung



Echte Scheinexposition

- Es müssen Expositionseinrichtungen und baugleiche Scheinexpositionseinrichtungen vorhanden sein, die ununterscheidbar sind.
- Möglichst alle Parameter (bis auf das Feld) müssen gleich sein: Schall (auch Ultra- und Infraschall!), Temperatur, Luftfeuchte, Licht, elektrische und magnetische Felder, Handling usw..

Echte Scheinexposition ? Verblindung ?

- During the treatment regimen animals were placed in individual Plexiglas cages and exposed to a RF/MW source (modified Micro-Chef Moulinex generator, 900 W, 2.45 GHz) in the far field, at the distance of 1.4 m from the MW generator.

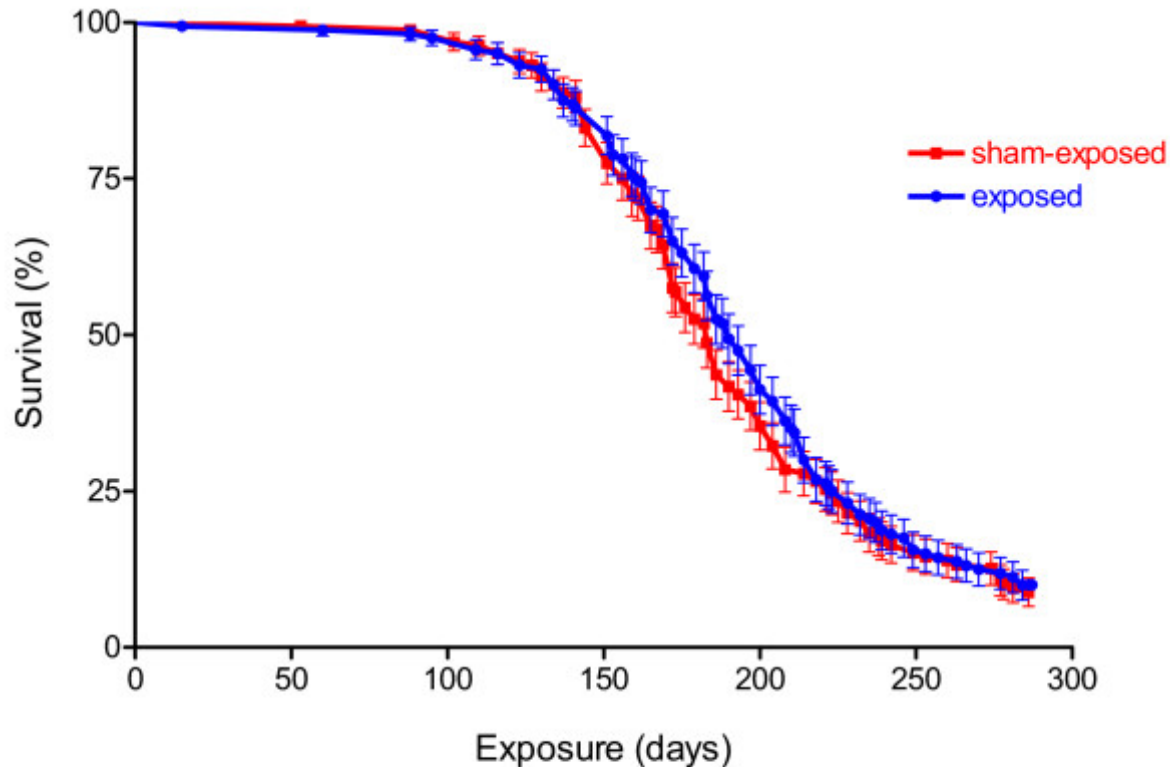
Trosic et al., Mutagenesis 19:361-364 (2004)

Statistische Belastbarkeit

- Sowohl positive (Schaden) als auch negative (kein Schaden) Ergebnisse müssen belastbar sein.
- Fehler erster Art (falscher Alarm) und zweiter Art (trügerische Sicherheit) werden so vermieden.
- Prüfung vor Experiment durch statistische Verfahren (Ermittlung der Gruppengröße bei bekannter Streuung und erwartetem Unterschied).

Statistische Belastbarkeit

n=160 Tiere / Gruppe



Survival rates in AKR/J mice exposed to 900 MHz electromagnetic fields. No significant differences in the survival proportion or mean survival time were seen between exposed and sham-exposed animals when average whole body specific absorption rates were 0.4 W/kg. Data are given as % of 160 animals \pm standard error of the mean.

Sommer *et al.* *BMC Cancer* 2004 **4**:77 doi:10.1186/1471-2407-4-77

Statistische Belastbarkeit

Reference	Year	Species	Frequency	Modulation / Pulse	SAR (W / kg)	Exposure per day	Exposure per week	Duration	Restrained	Blinded	Power analysis	n sufficient	Endpoints	Result	Sponsor
24	2000	rats	836.55 MHz±12.5 kHz	FM	1	3x2 h	7 d	734 d	+	+	+	+	s, <u>bt</u> , <u>cns</u>	-	Motorola
12	2001	mice	902 MHz	GSM / NMT	0.35 / 1.5	1.5 h	5 d	78 wks	+	-	-	+	s, h, <u>vt</u>	-	Nokia
13	2001	mice	1.5 GHz	TDMA	2 / 0.084	90 min	5 d	19 wks	+	-	-	+	<u>st</u> , ho	-	ARIB
25	2001	mice	<u>Ultrawideband</u>		0.01	2 min	1 d	12 wks	-	-	-	+	s, <u>mt</u> , <u>vt</u>	-	Gov.
26	2001	rats	860 MHz	CW / Pulse	1	6 h	5 d	22 mo	+	-	-	+	s, <u>bt</u> , <u>cns</u> , <u>vt</u>	-	Motorola
27	2002	rats	900 MHz	GSM	0.017 - 0.07	24 h	7 d	300+ d	-	-	-	(+)	s, <u>mt</u>	-	Telekom
8	2002	mice	898.4 MHz	GSM	0.25 - 4	60 min	5 d	104 wks	+	+	-	+	s, l	-	Motorola
15	2003	rats	900 MHz	GSM	0.1 - 3.5	2 h	5 d	9 wks	+	-	-	-	s, <u>mt</u>	in	France Telecom
6	2003	mice	849 MHz / 902.4 MHz	DAMPS/GSM	0.5	1.5 h	5 d	52 wks	+	-	-	(+)	s, c, <u>st</u> , m	-	Nokia
28	2003	rats	835 MHz / 847 MHz	FDMA / CDMA	1.3	4 h	5 d	730 d	+	-	-	+	s, <u>vt</u>	-	Motorola
29	2003	rats	1.6 GHz	Iridium	0.16 (fetus) etc	2 h	7 d	2 years	+	+	+	+	s, <u>bt</u> , l, <u>mt</u>	-	Motorola
30	2004	mice	900 MHz	GSM	0.40	24 h	7 d	10 mo	-	+	+	+	s, h, l	-	Gov.
14	2005	mice	849 MHz / 1763 MHz	CDMA	0.4	2 x 45 m	5 d	19 wks	-	+	-	+	<u>st</u> , c	-	Gov.
31	2006	rats	900 MHz	GSM	0.44, 1.33, 4.0	4 h	5 d	26 wks	+	+	-	+	s, <u>mt</u>	-	MMF, GSM
5	2007	mice	1960 MHz	UMTS	0.4	24 h	7 d	10 mo	-	+	+	+	s, h, l	-	Gov.
32	2007	mice	900 MHz / 1747 MHz	GSM / DCS	0.4, 1.33, 4.0	2 h	5 d	2 years	+	+	-	+	s, <u>vt</u> , l	-	Gov, MMF, GSM

in = inconclusive

(+) = ok for parametric comparison, not sufficient for survival analysis

Endpoints (excluding weights of whole animals and organs): s = survival time; bt = brain tumors; vt = various tumors; mt = mammary tumors; c = various chemical compounds; st = skin tumors; m = melatonin; h = hematology; ho = hormones; l = lymphoma

Sponsors: Gov. = Governmental agencies; MMF = Mobile Manufacturers Form; GSM = Global System for Mobile Communications Association

Was heißt eigentlich „signifikant“?

- „ $p < 0.05$ “ bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für einen zufälligen Befund 5% oder weniger beträgt.
- Wenn mehrere unabhängige Parameter untersucht werden, muss das Signifikanz-Niveau angepasst werden.
- Z.B. durch Bonferonni-Methode
- Beispiel: Blutuntersuchungen

Ausschluss von Co-Faktoren

- Die untersuchten Gruppen (Tiere / Zellen) müssen möglichst gleich sein und zeitgleich exponiert / scheinexponiert werden.
- Dadurch Vermeidung von Unterschieden:
 - Alter / Körpergröße / Zellzyklus
 - Umweltbedingungen (z.B. Jahreszeit)
 - SAR-Werte
 - etc.

Gute Dosimetrie

- Mit der Entwicklung immer besserer Verfahren können bei experimentellen Studien die SAR-Werte sehr genau berechnet und experimentell überprüft werden.
- = Standard für derartige Untersuchungen!

Forderungen an wissenschaftliche Studien

II. Epidemiologische Studien

- Statistische Belastbarkeit
- Ausschluss von Co-Faktoren
- Gute Abschätzung / Messung der Exposition
- Charakterisierung der Endpunkte
- Gematchte Kontrollen (Alter, Beruf, Geschlecht, etc.)

Zufällige Häufungen

erwartet im Durchschnitt: 1,6 Erkrankungen pro Gemeinde

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	1	0	0	1	0	0	1	3	1	1	1	0	4	0	0
2	2	1	2	3	1	1	1	2	4	0	0	1	1	0	0
3	1	1	1	0	2	1	0	0	2	1	1	0	0	1	0
4	0	0	0	0	1	0	4	1	1	1	1	1	1	2	1
5	0	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	4	0	1	1
6	1	3	2	2	1	0	0	1	1	1	2	2	1	0	1
7	1	0	0	3	0	2	1	1	0	1	2	1	1	0	1
8	1	2	1	0	1	2	0	3	0	2	4	0	2	2	0
9	0	0	1	2	1	1	2	1	2	1	1	3	1	3	5
10	0	1	1	1	0	3	1	0	1	0	0	0	4	0	0
11	2	1	1	1	0	3	1	0	0	2	1	1	0	2	1
12	2	2	1	0	5	1	0	1	1	4	2	1	0	1	1
13	0	0	0	1	1	2	1	1	1	0	0	1	1	1	0
14	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0
15	0	0	1	0	1	1	2	1	0	0	2	1	0	1	1

225 Gemeinden, je 5000 Personen (insgesamt 1,125 Mio; 20 erwartete Erkrankungen auf 100,000 Einwohner. Datei zum download auf www.mobilfunkdebatte.de

Zufällige Häufungen

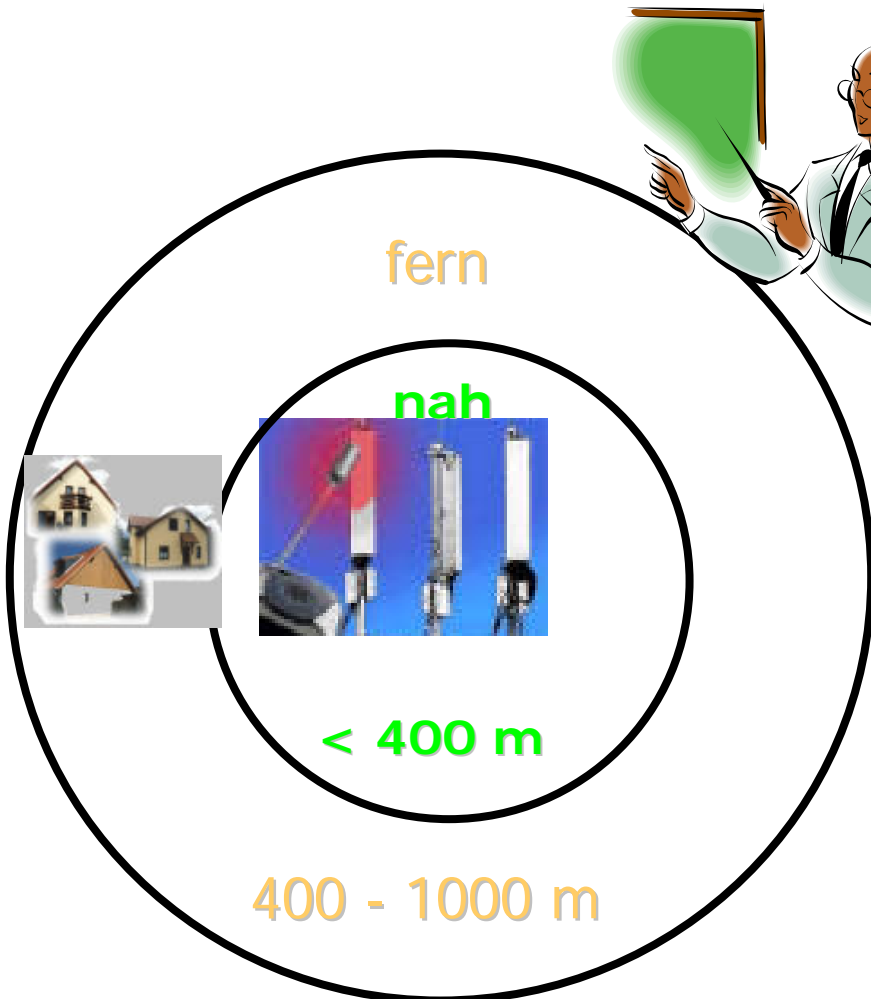
erwartet im Durchschnitt: 1,6 Erkrankungen pro Gemeinde

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	3	2	0	3	2	1	2	0	2	3	1	1	2	1	4
2	2	1	2	2	1	1	2	0	1	1	0	1	0	0	0
3	0	0	0	0	0	2	1	0	0	3	2	1	2	2	1
4	3	1	1	1	2	1	1	2	1	0	4	2	1	0	2
5	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	3
6	1	2	3	0	1	0	3	0	1	1	2	0	1	0	0
7	2	0	1	1	0	1	1	1	1	2	1	0	1	0	1
8	1	2	0	0	1	0	3	0	1	3	0	0	0	0	0
9	2	1	1	0	1	0	2	0	1	3	0	2	1	4	0
10	0	1	0	1	1	0	1	2	3	2	2	2	0	2	0
11	1	2	0	2	2	0	0	0	1	1	2	2	0	1	1
12	0	2	0	1	0	0	0	1	0	1	3	0	2	0	0
13	1	0	0	1	0	0	2	4	0	1	1	0	1	1	0
14	1	0	0	0	2	0	1	0	6	2	0	1	1	0	0
15	2	0	1	0	0	0	1	1	2	2	4	0	0	1	0

225 Gemeinden, je 5000 Personen; 20 erwartete Erkrankungen auf 100,000 Einwohner
www.mobilfunkdebatte.de

„Naila-Mobilfunkstudie“ 7-2004

Hausarztstudie



alle Krebsneuerkrankungen
nach 5 J. Senderbetriebszeit

– nah 4,1 % von 320

– fern 1,2 % von 617

→ Verdreifachung ($p < 0.01$)

? Auf 5.000 Personenjahre berechnet
bedeutet dies:

– 23 erwartet (Krebsregister)

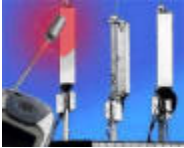
– beobachtet in der Studie: 22

→ insgesamt keine Erhöhung

„Naila-Mobilfunkstudie“

fern

nah



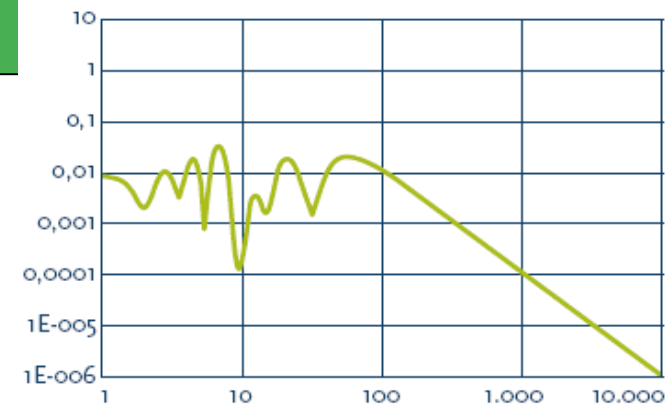
<400m

400-
1000m



Exposition?

- Fehlende individuelle Daten (ökologische Studie)
- Konkurrierende Expositionen?
- Strahlungsintensitäten nicht abnehmend mit Entfernung



Einflussfaktoren:
Risikofaktoren?
Störgrößen?
Confounder?

- Geschlecht
- Alter
- Ausbildung
- Ernährung
- Rauchen etc.

Definition: "Krebs"?

- Ein-/Ausschlusskriterien, Rezidive, Histologie, Verdachtsfälle, „Fremdbefunde“
- ? Alle Tumorlokalisationen eine gemeinsame strahlenbedingte Ursache

Zusammenfassung

- Gute wissenschaftliche Studien durchzuführen ist kein triviales Unterfangen.
- Experimentelle Studien müssen verblindet durchgeführt werden.
- Alle Parameter (mit Ausnahme der Exposition) sollten möglichst gleich sein.
- Positive Befunde müssen durch Replikationsstudien abgesichert werden.

Zusammenfassung II

- Statistische Verfahren müssen sorgfältig geplant werden (Signifikanzhäufungen!)
- Epidemiologische Studien müssen sorgfältig hinsichtlich gematchter Kontrollen, Wahl der Endpunkte, Abschätzung der Exposition und Ausschluss von Einflüssen durch Co-Faktoren geplant werden.