

Aktuelles aus der epidemiologischen Forschung

Otto Petrowicz



Bei den Jahrestagungen der Bioelectromagnetics Society (BEMS) und auch bei der European Bio-Electromagnetics Association (EBEA) finden Berichte über epidemiologische Untersuchungen von jeher besondere Beachtung und haben einen festen Platz in den Programmen als Plenarbeiträge, Vorträge und Posterpräsentationen. Auch in der kürzlich stattgefundenen gemeinsamen Jahrestagung der BEMS und EBEA, vom 20. bis 24. Juni 2005 in Dublin, waren Themen der Epidemiologie Gegenstand des Programms. Um es vorweg zu nehmen, die Aussagen, gerade zum Thema Mobiltelefone, sind sehr kontrovers und es erscheint – um einen objektiven Überblick zu geben – notwendig auf einige Grundlagen der Epidemiologie, ihre Stärken und Schwächen einzugehen.

Epidemiologie ist von der ursprünglichen Bedeutung die „Lehre von dem, was über das Volk kommt“. Sie ist die Wissenschaft, die sich mit dem Auftreten von Krankheiten und ihrer Determinanten in der menschlichen Bevölkerungen, besser in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen, beschäftigt. Im Vordergrund steht die Erforschung der Ursachen von Krankheiten, der Therapieansätze und der Möglichkeiten, rechtzeitig vorbeugende Maßnahmen zu finden und zu ergreifen. Gegenwärtig sind in der Umweltforschung epidemiologische Erhebungen und Analysen von großer Bedeutung und prägen das Bild von aktuellen Risikodiskussionen.

Im Allgemeinen werden in der Umweltforschung zwei Arten von epidemiologischen Studien unterschieden, nämlich Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien. In einer

Fall-Kontroll-Studie wird in der Vergangenheit (retrospektiv) nach Personen mit einer definierten Krankheit gesucht (Fälle) und einer sorgsam ausgesuchten Vergleichsgruppe („matched pairs“-Kontrollen) gegenüber gestellt, die diese Erkrankung nicht aufweisen. Beide Gruppen, Fälle und Kontrollen werden in einer nachträglich ermittelten Exposition verglichen, so dass sich folgendes Design ergibt:

		Erkrankung	
		Ja	Nein
Exposition	Ja	a	b
	Nein	c	d

Das gleiche Design hat auch die Kohortenstudie, nur dass diese in die Zukunft gerichtet ist (prospektiv) und in einem definierten Zeitraum Neuerkrankungsraten bei Exponierten oder Nicht-Exponierten vergleicht.

Bei der zuvor gezeigten Tabelle, die als Vierfeldertafel bezeichnet wird, mit Exposition und Erkrankung, jeweils vorhanden oder nicht vorhanden, kann man prospektiv anhand einer Kohortenstudie von einem Faktor, der Exposition, ausgehen und die Neuerkrankungsraten (Inzidenzraten) bei Exponierten und Nicht-Exponierten vergleichen. Das relative Risiko wird als Quotient zweier Inzidenzraten entsprechend nachfolgender Gleichung bestimmt.

$$\text{Relatives Risiko RR} = \frac{\text{Inzidenzrate bei Exponierten } a/(a+b)}{\text{Inzidenzrate bei Nicht-Exponierten } c/(c+d)}$$

Je größer das relative Risiko ist, um so eher lässt sich ein kausaler Zusammenhang zwischen der Exponiertheit (dem Risikofaktor) und der Krankheit postulieren.

Man kann auch retrospektiv anhand einer Fall-Kontroll-Studie von einer Krankheit ausgehen und das relative Risiko indirekt schätzen, indem man das

$$\text{Odds Ratio OR} = ad/bc$$

bildet. Dieses Odds Ratio, auch Chancen-Verhältnis („Kreuzprodukt“) genannt, ist eine gute Schätzung des relativen Risikos, wenn bei vergleichbaren Grup-

pen die Inzidenzraten niedrig sind, d. h. wenn die Erkrankungshäufigkeiten a und c klein sind und damit das Produkt ac klein ist.

Ein Faktor, in dem Fall eine Exposition, gilt als Risikofaktor, wenn RR bzw. OR größer als Eins ist. Doch ob es sich um ein tatsächlich vorhandenes Risiko handelt oder nur ein einer Zufälligkeit entsprungenes Risiko darstellt, lässt sich mit einem zweiten deskriptiven Merkmal einengen. Bei den meisten epidemiologischen Veröffentlichungen wird neben dem RR und OR auch der 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) angegeben. Er besagt, in welchem Bereich anhand der Stichprobe das RR und OR für die Grundgesamtheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % geschätzt wird. Angegeben wird eine untere und obere Vertrauensgrenze. Befindet sich bei RR oder OR > 1 der untere Vertrauensbereich zwischen 0 und 1, so kann dies als Hinweis gewertet werden, dass kein statistisch signifikantes Risiko vorliegt. Ist die untere Konfidenzintervallgrenze > 1, so ist ein statistisch signifikantes Risiko anzunehmen. Unabdingbar ist trotzdem eine statistische Analyse mit den dazu vorzusehenden Testprozeduren. Doch auch bei signifikanten Ergebnissen sollte man sich die Sache nicht zu einfach machen. Neben Zufälligkeiten, Fehleinschätzungen (Bias) und den unterschiedlichsten Einflussfaktoren ist eine wirkliche Relevanz der Signifikanz zu hinterfragen und eingehend zu diskutieren.

- Bias: Jede Abweichung der Ergebnisse vom wahren Parameter – dem der Grundgesamtheit – wird als Bias bezeichnet und kann aus einer Quelle oder mehreren herrühren, wie z. B. bei der Auswahl von Kontrollen, der mangelnden Erinnerung an vergangene Ereignisse, sprich der tatsächlichen Exposition (Recall Bias) usw.
- Einflussfaktoren (Confounders): Dies betrifft die Situation, in der ein Effekt von mehreren Faktoren nicht getrennt werden kann oder diese sogar die Hauptverantwortung für das besagte Risiko haben und nicht die im Vordergrund stehende Exposition.
- Zufall: Der Zufall spielt eine große Rolle und macht sich umso mehr bemerkbar, je mehr Endpunkte untersucht werden und statistisch signifikante Ergebnisse liefern. Man spricht hier vom Multiple Compari-

son Problem und es sind Prozeduren zwingend vorzusehen um den Einfluss des Zufalls zu minimieren.

Doch eine Reihe anderer Quellen der Falsch-Interpretation sind zu beachten wie z. B.

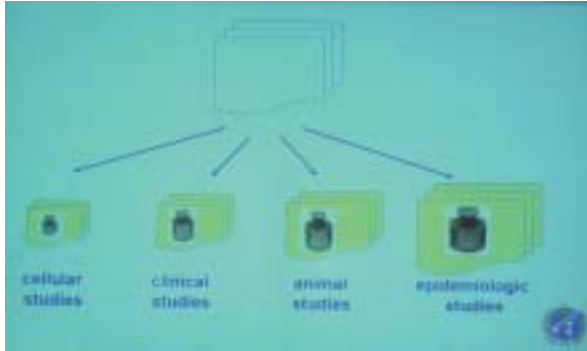
- Zeitabhängigkeiten: Dass in diesem Zeitraum der Beobachtung auch die Erkrankung auftreten kann, im besonderen Hinblick auf die Latenzzeit bei der Tumorentwicklung.
- Konsistenz: Dies beinhaltet die wiederholte Beobachtung eines Zusammenhangs in unterschiedlichen Populationen unter verschiedenen Umständen.
- Dosisabhängigkeit: Effekte sollten bei unterschiedlichen Konzentrationen der Exposition in einem linearen Zusammenhang stehen.
- Stärke eines Zusammenhangs: Ein starker Zusammenhang weist eher auf Kausalität hin als ein schwacher.
- Experimenteller Beweis: Die Annahme, dass ein Beweis vorliegt, ist genauesten Regeln unterworfen und kann sich nicht nur auf einen Befund stützen.
- Plausibilität: Befunde sollten plausibel sein und einen Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankungen erklären können. Nicht wie die Erklärung der weniger werdenden Geburten in Deutschland als Folge immer weniger Störche.

Beide Studienarten, retrospektive Fall-Kontroll-Studie oder prospektive Kohortenstudie, haben ihre Vor- und Nachteile, ihre spezifischen Fehlerquellen und ihre Stärken und Schwächen.

Die Fall-Kontroll-Studie ist schneller durchzuführen und effizienter als Kohortenstudien, insbesondere bei seltenen Krankheitsbildern oder langen Latenzzeiten. Die Daten liegen bereits aus der Vergangenheit vor. Bei den Kohortenstudien ist ein Zeitraum in der Zukunft vorzusehen, der je nach Fragestellung mehrere Jahre für die Datenerhebung zu umfassen hat.

Ein schwerwiegender Nachteil von Fall-Kontroll-Studien ist die Unsicherheit der vergangenen Exposition, die nachträglich nur schwer abzuschätzen ist (Exposure misclassification). Gerade der sog. Recall bias bereitet Probleme bei den neueren Studien über Hirntumore und Mobiltelefone.

In der jüngsten Vergangenheit hat man sich auf internationaler Ebene und in nationalen Fachgremien eingehend mit den epidemiologischen Untersuchungen auseinander gesetzt, um die Ursachen für die unzureichende statistische Stärke der Aussagen, trotz der großen Zahl von Studien, zu ergründen. Trotzdem hat die WHO/IACR bei der Wichtung von Versuchsansätzen den epidemiologischen Untersuchungen den Vorrang gegenüber anderen Untersuchungen mit experimentellem Charakter gegeben, entsprechend nachfolgender Folie, präsentiert von E. Vandeventer von der WHO, anlässlich einer bereits erwähnten Veranstaltung der EBEA-Veranstaltung in Budapest 2003³. Epidemiologische Untersuchungen in Umweltfragen und speziell im Zusammenhang mit niederfrequenter und hochfrequenter elektromagnetischer Feldexposition sind bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts selten und wurden erstmals im und nach dem 2. Weltkrieg durchgeführt¹. Ein Meilenstein in der Umweltepidemiologie und speziell über ELF-Feldexposition war die Veröffentlichung der Untersuchungen von Wertheimer & Leeper 1979² über mögliche Einflüsse niederfrequenter 50/60 Hz Magnetfelder von Hochspannungsleitungen auf die Entstehung von Leukämie im Kindesalter. Seit diesem Ereignis begannen Epidemiologen sich der Frage mehr und mehr anzunehmen. Waren z. B. bei der BEMS-Jahrestagung 1983 noch keine Vorträge und Poster über epidemiologische Themen zu finden, so haben sich in der Folgezeit in den 80-er und 90-er Jahren eine Vielzahl von Studien mit der Frage eines erhöhten Risikos von Kindern, die in der Nähe von Hochspannungsleitungen wohnen, an Leukämie zu erkranken, befasst. Durch größere Studiendimensionen mit mehr Fällen und Kontrollen, besserem Studiendesign, präziseren Expositionsabschätzungen und unter Berücksichtigung vieler möglicher Einflussfaktoren wurde versucht, diese initial von Wertheimer & Leeper gefundenen Ergebnisse zu bestätigen bzw. zu präzisieren. Nicht nur Leukämie im Kindesalter stand bei den Untersuchungen im Vordergrund, sondern eine Vielzahl von Krebslokalisationen bei normalen Bürgern und beruflich exponierten Personen. Immer mehr Geld wurde bereitgestellt und ausgegeben und sogar Länder übergreifend die Da-



Wichtung experimenteller Versuchsansätze, klinischer Studien und epidemiologischer Untersuchungen entsprechend der WHO/IARC.

ten zusammengefasst (Datenpooling), um härtere Fakten oder gar Beweise für die Hypothese der Auslösung und Förderung von Kinderleukämie durch ELF Magnetfelder zu finden. Doch auch diese enormen Anstrengungen konnten nicht die erhoffte Bestätigung liefern. Im Gegenteil, von Studie zu Studie sind die Ergebnisse unterschiedlich, teils kontrovers und überwiegend bei den Aussagen zu einem Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) in den Bereichen einer Erhöhung des OR, das aber aufgrund eines weit gespannten und die „1“ einschließenden 95 % Konfidenzintervalls nicht signifikant waren. Dort wo in Teilpopulationen statistisch signifikante Risiken errechnet wurden, waren die Ergebnisse von der einen zur anderen Studie kontrovers und bezogen sich auf unterschiedliche Krebslokalisationen, weshalb das Gesamturteil als Verdacht zu werten ist und nicht als Beweis (WHO/IARC-Beurteilung von 2001, Stufe 2b)³.

Das letzte große Ereignis mit epidemiologischem Hintergrund, ELF-Feldexposition und Kinderleukämie betreffend, war die Vorstellung der „Deutschlandstudie“, durchgeführt von der Universität Mainz. Auch deren Ergebnisse sind nicht dazu geeignet, eine sicherere Aussage zu den Zusammenhängen zwischen Kinderleukämie und ELF-50/60 Hz-Magnetfeldern herzustellen⁴. Aussage ist, dass ein erhöhtes Risiko aufgrund von 12 Fällen und 12 Kontrollen, exponiert während der Nacht, gefunden wurde, also eines sehr eingeschränkten Teils der Untersuchung.

Begründet durch die erst seit ca. 15 Jahren eingeführte mobile Kommunikation des GSM-Standards (900 und 1800 MHz) sind epidemiologische Untersuchungen noch nicht so häufig anzutreffen und konzentrieren sich auf die letzten 6 Jahre.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Studien zeigt die Tabelle auf Seite 33, die von M. Feychting anlässlich der 25. BEMS-Jahrestagung, 2003 in Maui, Hawaii präsentiert wurde⁵.

M. Feychting setzte sich eingehend mit den einzelnen Studien auseinander und bot abschließend folgende Zusammenfassung an:

- Die Arbeiten weisen auf kein erhöhtes Risiko für Gehirntumore im Zusammenhang mit einer Kurzzeitnutzung von Mobiltelefonen hin.
- Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Akustikus Neuromome sollten weiter verfolgt werden.
- Bisher gibt es keine Hinweise über Langzeiteffekte
- Es gibt bisher keine Daten über junge Mobiltelefonnutzer unter 18 Jahren, mit dem Hinweis eines exzessiven Gebrauchs von Mobiltelefonen durch Schulkinder.

Seit der BEMS 1994 Jahrestagung in Kopenhagen wird die Entwicklung auf dem Bereich der Epidemiologie vom Verfasser schwerpunktmäßig beobachtet. Sie ist fester Bestandteil der BEMS-Tagungen mit einer eigenen Sitzung und einer Reihe von Posterpräsentationen und ist ein Spiegelbild aktueller Entwicklungen auf dem Forschungsgebiet im Zusammenhang mit der Risikodiskussion niederfrequenter und hochfrequenter Feldexposition. In der jüngsten Vergangenheit sind Berichte über Untersuchungen im ELF-Bereich eher in den Hintergrund getreten und es dominieren Studien über den Gebrauch der Handapparate der mobilen Kommunikation und Machbarkeitsuntersuchungen zu Expositionen durch Basisstationen. Aktuell im Vordergrund steht ein internationales Projekt, die INTERPHONE-Studie, und erste Ergebnisse werfen ihre Schatten voraus.

Die INTERPHONE-Studie ist eine internationale Anstrengung, um herauszufinden, ob die Hochfrequenzstrahlung, die durch Mobiltelefone emittiert wird, kanzerogene Wirkungen entfalten kann. An der Fall-Kontrollstudie, die sich auf die allgemeine Bevölkerung



stützt und einen Beobachtungszeitraum vom 1. Sept. 2000 bis Ende 2003 hat, sind 13 Staaten beteiligt. Als Teilnehmer wirken fast alle Länder der EU mit, weiterhin Australien, Kanada, Israel, Japan, Neuseeland und Norwegen.

Bei der Auswahl der Fälle standen folgende Krebslokalisationen im Fokus:

- Gliome (Sammelbegriff für Tumore des ZNS unterschiedlicher Differenzierungen)
- Meningiome (Tumore der Meningen des Gehirns und des Rückenmarks)
- Akustikus Neurinome (Tumore am Gehörnerv)
- Speicheldrüsentumore (Ohrspeicheldrüse)

Das Design dieser groß angelegten Studie, wo mit gesamt ca. 7000 Fällen gerechnet wird, ist sehr komplex. Sie wurde von der WHO in Zusammenarbeit mit der IACR geplant und auch überwacht. Finanziert wird die Studie von der Europäischen Union, der UICC (International Union Against Cancer), den beteiligten Staaten und Forschungsförderungsorganisationen. Umfangreiche Informationen zu der INTERPHONE-Studie wurde von Elisabeth Cardis von der IACR bei der BEMS-Tagung 2003 in Maui, Hawaii geboten⁶. Wichtig zu erwähnen ist, dass die Studie so ausgelegt ist, dass Auswertungen auf nationaler Ebene möglich sind und auch eine zusammenfassende Analyse aller teilnehmenden Nationen. Ursprünglich sollten auf den nationalen Ebenen bereits 2003/04 erste Ergebnisse vorgelegt werden und das Endergebnis 2004/05. Tatsächlich wurden die ersten Auswertungsergebnis-

se zu Beginn 2005 von den Teilnehmerstaaten Dänemark und Schweden in die Öffentlichkeit gebracht bzw. publiziert^{7,8}.

Ein großer Vorteil, den die skandinavischen Teilnehmer haben, liegt in deren ausgezeichnetem Krebsregister, das seit vielen Jahrzehnten geführt wird. Aus diesem Grund gestaltet sich hier die Auswahl der Fälle weit einfacher als in den anderen Teilnehmerstaaten, die kein solches Register besitzen, oder das nur unzureichend die Studie unterstützen kann.

Die Ergebnisse der Dänischen Studie wurden von J. Schüz präsentiert mit letztlich gültigen Angaben über die einbezogenen Fälle und Kontrollen. Dies waren Fälle in einem Altersbereich zwischen 20 und 69 Jahren, aufgeteilt in 252 Gliome und 175 Meningiome. Die 822 Kontrollen wurden vom Bevölkerungsregister ausgesucht und den Fällen nach Alter und Geschlecht zugeordnet (Matching).

Unterschieden wurde nach

- gewöhnlichem Gebrauch, d.h. den Empfang oder die Durchführung wenigstens eines Gesprächs pro Woche in einem Zeitraum von sechs Monaten,
- dem zurückliegenden Zeitraum der ersten Nutzung des Mobiltelefons von 1-4, 5-9 und 10 und mehr Jahren,
- höchster Anzahl von Gesprächen in den Jahren der gesamten Mobilfunknutzung (> 8.921 Gesprächen) und
- höchste Dauer der geschätzten Nutzung (> 468 Stunden).

Autoren und Erscheinungsjahr	RR (95 % CI)	Anzahl exponierter Fälle	Beobachtungszeitraum
Hardell, 1999	0,8 (0,5 – 1,4)	34	> 5 Jahre
	1,2 (0,6 – 2,6)	16	> 10 Jahre
Muscat, 2000	0,7 (0,4 – 1,4)	17	≥ 4Jahre
Inscip, 2001	0,9 (0,5 – 1,6)	22	≥ 5 Jahre
Johansen, 2001	1,0 (0,7 – 1,6)	24	> 5 Jahre
Auvinen, 2002	1,5 (0,9 – 2,5)	18	> 2 Jahre
Hardell, 2002	1,1 (0,8 – 1,6)	120 *	> 5 Jahre
	1,3 (0,8 – 2,3)	46 *	> 10 Jahre

Beispiele Literaturlauswertung

*Studie beinhaltet auch Analogtelefone

Diese Angaben wurden im Rahmen von Interviews sowohl bei den Fällen als auch bei den Kontrollen erhoben.

Bei den Tumorarten wurden Gliome und Meningiome mit niedrigem und hohem Malignitätsgrad (Grading) unterschieden, weiterhin die örtlichen Lokalisationen des Tumorauftritts im nichtexponierten Bereich, dem Nahbereich und genau dem exponierten Bereich. Die Ergebnisse zeigten, dass kein Hinweis für einen Zusammenhang zwischen dem Gebrauch des Mobiltelefons und dem Risiko für Gliome und Meningiome, gleich welchen Gradings, gefunden wurden. Eine gegebenenfalls zu vermutende Tendenz für ein reduziertes Risiko für höhergradige Meningiome ohne statistische Signifikanz wurde mit Selection Bias, Recall Bias, Gedächtnisfehlleistungen (Falschschätzungen) und Zufall erklärt. Insgesamt zeigte sich bei temporalen (an der Schläfenseite) und parietalen (an den Kopfseiten) Gliomen keine Unterschiede zwischen Mobilfunknutzern und den in der allgemeinen Bevölkerung erwarteten Zahlen. Alle präsentierten OR-Angaben sind überwiegend < 1 oder $= 1$ mit unteren Konfidenzintervallgrenzen $\ll 1$. Als weiteres Ergebnis wurden bei Wenig- und Vielnutzern ebenfalls keine Hinweise auf eine durch das Telefonieren bedingte Tumorklassifikation festgestellt. Insgesamt wird von den Autoren geschlossen, dass die Ergebnisse keinen Zusammenhang zwischen dem mobilen Telefonieren und dem Risiko für Gliome oder Meningiome vermuten lassen.

Der zweite Beitrag zur INTERPHONE-Studie wurde von S. Lönn vom Karolinska Institutet vorgetragen und war eine Zusammenfassung der jüngsten Veröffentlichung der Arbeitsgruppe⁸. Die Ziele und das Design entsprachen den allgemeinen Vorgaben der INTERPHONE-Studie, um ein späteres Datenpooling aller teilnehmenden Nationen zu ermöglichen.

Bemerkenswert waren Angaben zu der Akzeptanz der mobilen Telefonie in Schweden, deren Anfänge bis 1987 zurückreichen. Nach langsamem Anstieg wurde für 2003 eine Verbreitung bei 92 -93 % der Bevölkerung angegeben. Dies ist – gemessen an der Einführung des Mobilfunks in anderen Ländern und besonders Deutschland (1992) ein langer Zeitraum, der dieser schwedischen Untersuchung besondere

Bedeutung verleiht. Die gleichen Krebslokalisationen wie in der Dänischen Studie standen im Vordergrund. Auf das Akustikus Neurinom wurde nicht eingegangen, sondern auf die einschlägige Publikation Bezug genommen⁹, deren Befunde bereits hinreichend unter Wissenschaftlern, in den Medien und der Bevölkerung diskutiert wurden. Die einbezogene Population umfasste 3,7 Millionen Bewohner der Gebiete Umeå, Stockholm, Göteborg und Lund. In die Analyse aufgenommen wurden 371 Fälle mit Gliomen und 273 Meningiomen bei Personen zwischen 20 und 69 Jahren, im Zeitraum von 2000 – 2002. 674 zufällig ausgewählte, nach Alter, Geschlecht und Wohnumgebung stratifizierte Kontrollen wurden diesen Fällen gegenüber gestellt. Informationen über die Nutzung der Mobiltelefone, andere relevante Einflussgrößen und Risikofaktoren wurden auf der Grundlage von Fragebögen und persönlichen Interviews gesammelt. Das relative Risiko RR wurde über das Chancen-Verhältnis OR geschätzt mit der zusätzlichen Angabe des 95 % CI.

Als Ergebnisse wurden für den normalen Gebrauch des Mobiltelefons ein RR von 0,8 (0,1 – 1) für Gliome abgeschätzt. Für Meningiome war dies 0,7 (0,5 – 0,9). Ähnliche Werte ergab die Analyse bei einer über 10 Jahre hinausgehenden Nutzungsdauer der Mobiltelefone. Bei mehr als 10 Jahren ist auch von einer Nutzung von Analogtelefonen auszugehen.

Ebenfalls kein erhöhtes Risiko wurde bei ipsilateralem (auf der gleichen Seite) Gebrauch des Telefons und Tumoren des Schläfenhirnlappens und den parietalen Gehirnbereichen ermittelt. Kein Einfluss auf das Risiko hatten die Häufigkeit und Dauer der Gespräche und die Jahre der Telefonnutzung.

Im Rahmen des Vortrags wurde auch auf eine schwedische Untersuchung eingegangen, deren Teilergebnisse die nachfolgende graphische Darstellung über die Inzidenz von Gliomen in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden in unterschiedlichen Altersbereichen zeigt (aus¹⁰). Die zusammenfassende Aussage der Arbeitsgruppe war, dass die Inzidenz intrazerebraler Tumore im Erwachsenenalter in den 4 nordischen Staaten über den Zeitraum von 15 Jahren stabil geblieben oder sogar gesunken sind. Die Erhö-



hung in den späten 70-er und beginnenden 80-er Jahren sind als Folge einer verbesserten Tumordiagnostik zu werten und waren in der höchsten Altersstufe am deutlichsten. Die Gesamtinzidenz blieb auch nach der Einführung und zunehmenden Verbreitung von Mobiltelefonen unverändert.

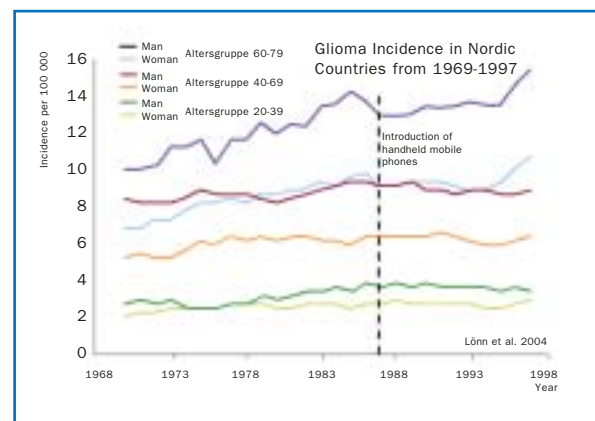
Direkt im Anschluss an die beiden Präsentationen der Dänischen und Schwedischen INTERPHONE-Studien wurde von einer ebenfalls schwedischen Gruppe eine ähnliche Arbeit präsentiert, jedoch mit anderen Ergebnissen. Es handelte sich auch um eine Fall-Kontroll-Studie an Patienten, bei denen zwischen 2000 und 2003 ein gutartiger Tumor (413 Fälle), ein Akustikus Neurinom (84 Fälle) oder ein Meningiom (305 Fälle) diagnostiziert wurde. Zusätzlich unterschieden wurden noch nach allen malignen Tumoren, allen Astrozytomen und hochgradigen Astrozytomen. Einbezogen wurden Männer und Frauen zwischen 20 und 80 Jahren aus der Gegend von Uppsala/Örebro und Linköping. Die mit 692 angegebene Zahl von Kontrollen waren aus der gleichen Gegend. Expositionsabschätzungen und Angaben zu Analogtelefonen, Digitalgeräten und schnurlosen Telefonen, von der Häufigkeit der Nutzung und zurückliegenden Gebrauchszeit wurden anhand eines 20-seitigen ausführlichen Fragebogens durchgeführt, ebenso zur Abfrage von Expositionen gegenüber anderen Umwelttoxinen und sozioökonomischen Daten der Patienten und Kontrollpersonen.

Das Muster der Analysen war sehr vielfältig und unterschied neben den genannten Tumorlokalisationen die drei Telefontechnologien sowohl jede für sich allein als auch in deren Kombinationen und die Lokalisation im Bezug auf die Telefonposition während der Gespräche. Insgesamt wurden eine Fülle von Angaben und Analyseergebnisse zu den einzelnen Situationen gegeben, einschließlich hochsignifikanter Zusammenhänge. Fast durchweg wurde ein erhöhtes Risiko mit OR >1 bis maximal bei 10 angegeben. Den Schwerpunkt des Risikos sah die Arbeitsgruppe bei einer Anwendungszeit >10 Jahre bei Analogtelefonen, aber auch bei den Digital- und schnurlosen Telefonen wurde ein erhöhtes Risiko mit zunehmender Anwendungsdauer ermittelt und diskutiert.

In den Schlussbemerkungen wies der Vortragende K. Hansson Mild, der in den Arbeitskreisen für seine Position, insbesondere gegenüber Mobilfunk, bekannt ist, auf die dringende Notwendigkeit einer Beachtung der Ergebnisse hin, mit Forderungen für eine tief greifende Vorsorgepolitik und einen besonnenen Umgang mit der Mobilfunktechnologie.

Erwartungsgemäß kam es im Anschluss an die Präsentation zu einer heftigen Diskussion. Eine Erhöhung des OR bei Mehrfachexposition durch digitalen Mobilfunk und schnurloses Telefon wurde als sehr fragwürdig angesehen, insbesondere weil schnurlose Telefone beide Technologien, analog (C1, C2) als auch digital (DECT), beinhalten, letzteres ähnlich der E-Netz Technologie. Auch die Ausgangsleistung der schnurlosen Telefone mit ungefähr 10 mW erweckt Zweifel an direkten Zusammenhängen zwischen den Tumorgeschehen und der schnurlosen Telefonie. Ein bedeutender Einwand war die Tumorentwicklung von Gliomen in den Nordischen Ländern, wie sie in der Abbildung (siehe unten) dokumentiert wurde, und die Frage stellt sich, wie das erhöhte Risiko und gleich bleibende Tumorzinzenzen zusammenpassen.

Der persönliche Eindruck, den diese Arbeit beim Verfasser des Berichts vermittelt, ist, dass bei dieser Arbeit der „Wunsch der Vater der Ergebnisse“ ist. Es ist hinreichend bekannt, dass man bei richtigen Fragestellungen Einfluss auf die Tendenzen der Ergebnisse hat und das insbesondere in der Epidemiologie¹¹. Nachdem weder in den Präsentationsfolien noch im Abstract ein Hinweis über die Beachtung multipler





Vergleichsprozeden erwähnt wurde, sind die „Signifikanzen“ in Frage zu stellen. Insgesamt wurden 97 Konstellationen analysiert. Bei der anzuwendenden Bonferroni-Prozedur ergibt sich damit eine Signifikanzschwelle von $0,05/97$, d.h. $p \gg 0,0005$.


Über dieses Thema wurde noch ein Poster einer anderen dänischen Arbeitsgruppe vorgestellt, welches eine Aktualisierung und Nacherhebung im Rahmen der retrospektiven Dänischen Kohortenstudie über Krebs und Erkrankungen des Zentralen Nervensystems (CNS) im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Mobiltelefonen zum Gegenstand hatte.

Ausgegangen wurde von 420.095 Mobiltelefonnutzern von 1987 bis 1995, die durch Listen der Netzkunden zweier Betreiber ermittelt wurden. Dem gegenüber gestellt wurden Angaben des Krebsregisters über auftretende Erkrankungen. In der Aktualisierung wurden die Untersuchungen um weitere 7 Jahre fortgeschrieben und seltene CNS-Erkrankungen wie Multiple Sklerose einbezogen. Das Ergebnis der ursprünglichen Studie ergab ein vermindertes Risiko bei allen Krebslokalisationen, was vermutlich Defiziten von Rauchen und Alkohol bedingten Karzinomen zuzu-

schreiben ist. Kein erhöhtes Risiko wurde bei den Krebsarten beobachtet, wo Zusammenhänge mit der Exposition durch Mobiltelefone vermutet wurden.

Einer der bedeutendsten Fehlerquellen zur Expositionsbeurteilung sind Angaben zum Telefonierverhalten, über Häufigkeit und Dauer von Gesprächen in der zurückliegenden Zeit von oft mehreren Jahren. Angaben der Patienten der Fallgruppe und der Kontrollpersonen, die über Interviews oder Fragebögen ermittelt werden, sind höchst unzuverlässig und Quelle der Fragwürdigkeit einiger Studien. Gerade mit dieser Frage versuchte ein weiterer Beitrag Hinweise zu geben, nämlich eine Korrelation zwischen dem Erinnerungsvermögen von Personen über die Häufigkeit und Länge von Telefonaten und den tatsächlichen Gegebenheiten anhand zurückliegender Rechnungen der Netzbetreiber aufzuzeigen.

Von 61 Personen, denen Angaben anhand von Rechnungen der Netzbetreiber zuzuordnen waren, wurden deren persönlichen Angaben gegenüber gestellt. Es zeigte sich, dass die Angaben eines großen Teils der Personen erheblich von den Rechnungsangaben abweichen. Unterschiede bis zu 50 % und mehr konnten



zugeordnet werden, wodurch naturgemäß die Angaben von Fall- und Kontrollpersonen bei retrospektiven Studien (Recall bias) stark anzuzweifeln sind und letztlich eine erhebliche Fehlerquelle bei der Zuordnung von Expositionsgrößen bedeutet.

Ein anderes Themengebiet ist die Exposition durch Basisstationen und damit zusammenhängende epidemiologische Untersuchungen. Auf diesem Gebiet gibt es zwar einige sehr fragwürdige Ansätze und bisher nicht in Betracht zu ziehende Veröffentlichungen. Tatsächlich tut sich die Wissenschaft mit dem Thema sehr schwer, um ein akzeptables Design und unabdingbare Voraussetzungen für eine Studie zu finden. In jüngster Zeit sind Machbarkeitsstudien unternommen worden, um nach Lösungen für wissenschaftliche Probleme zu suchen. Ein solcher Ansatz wurde von einer internationalen Arbeitsgruppe vorgestellt und Schwerpunkte zukünftiger Forschungsarbeit charakterisiert:

- Abschätzung der Exposition der einzubeziehenden Populationen durch die BS selbst aber auch durch andere Quellen.
- Kontrolle des Bias und anderer Einflussgrößen (Confounder).
- Im Vordergrund einer Untersuchung stehende Krankheitsbilder.
- Design einer internationalen Studie mit hohen Qualitätsansprüchen.
- Validierungsstudien im Vorfeld solcher Studien.

Es zeigt sich, dass noch viele Fragen offen sind und man weit davon entfernt ist, in einem internationalen Verbund eine Studie zu projektieren. Trotzdem gibt es Ansätze und bereits initiierte Studien, unter denen sich auch eine im Rahmen des Deutschen Mobilfunkprogramms des Bundesamts für Strahlenschutz begonnene Studie befindet.

Ein etwas anderes Thema, das nicht dem Ansatz epidemiologischer Studien entsprach oder Teilaspekte betraf, war die bereits länger zurückliegende und heftig diskutierte Untersuchung über den Sender Schwarzenburg in der Schweiz. Es handelte sich dabei um einen Kurzwellensender, der eher aufgrund starken politischen und Öffentlichkeitsdrucks als wegen wissenschaftlicher Fakten 1998 abgeschaltet wurde. Im

Rahmen dieser Abschaltung wurde eine Untersuchung an 54 Freiwilligen eine Woche vor und eine Woche nach der Abschaltung durchgeführt. Diese wurden wegen ihrer Schlafqualität befragt und täglich 5-mal einer Analyse ihres Melatoningehalts im Blut unterzogen. Als Ergebnis wurden Hinweise für Effekte auf die Schlafqualität und die Melatoninkonzentration im Zusammenhang mit der Kurzwellenexposition gefunden, die im Betrieb im Mittel 1,5 mA/m in den Schlafbereichen betrug. Nach der Abschaltung war die Feldstärke in diesem Frequenzbereich nicht mehr vorhanden. Hingewiesen wurde aber darauf, dass keine Verblindung möglich war. Eine weitere bedeutende Einflussgröße war, dass die Abschaltung genau mit der Zeitverschiebung von Sommer- auf Winterzeit zusammentraf.

Neben dem bereits vorgestellten Posterbeitrag zur Dänischen Kohortenstudie über Mobiltelefone und Krebs bzw. seltene CNS-Erkrankungen ist noch eine Präsentation erwähnenswert. Sie behandelt eine Evaluierung möglicher Fehleinschätzungen (Bias) bei epidemiologischen Studien im ELF-Bereich im Zusammenhang mit Leukämie im Kindesalter. Hier stehen zwei bedeutende Unsicherheitsfaktoren im Vordergrund:

- Mögliche Auswirkung des Selection-Bias auf der Basis von ELF-MF Messungen,
- Bias durch Missklassifizierung aufgrund der Berechnungen von ELF-MF.

Die Berechnungsmethode ist nur mit geringer Wahrscheinlichkeit an einer Erhöhung der beobachteten Risikoabschätzung beteiligt, hat aber einen Einfluss auf die statistische Power bei Analyseergebnissen. Demgegenüber können Messungen zu einer Überbewertung der Stärke eines Zusammenhangs führen, obwohl auch noch andere Faktoren hier eine Rolle spielen können.

Zwei Poster hatten Untersuchungen zum Hörverlust bei Kindern und jungen Erwachsenen durch RF-EM-Felder zum Gegenstand. Bei der ersten Arbeit wurden 25 Kinder auf freiwilliger Basis einbezogen, die in etwa 300 – 350 m Entfernung eines MW-Senders (1,062 kHz) in Dienstwohnungen des Betriebspersonals wohnten. 10 von ihnen leben dort schon seit ihrer Geburt. Bei 5 von den 25 Kindern wurden Hörde-

fizite ermittelt, wobei überwiegend das rechte Ohr betroffen war. Zwei Befunde waren jedoch minimal. Zusätzlich wurden das Hörvermögen der 10 Kinder, die seit ihrer Geburt an diesem Ort wohnen, mit Kontrollpersonen verglichen und keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt. Als ergänzende Information wurde die E-Feldstärke in den Wohnbereichen (0,48 – 2,86 V/m) und auf den Spielplätzen der Kinder mit maximal 12,75 V/m angegeben. Die zweite Arbeit hatte Untersuchungen über den Einfluss von GSM 900 und 1800 Felder auf die Hörreaktion des Hirnstamms (Auditory brainstem response ABR) und die Cochleare Schallaufnahme (Cochlear Microphony CM) zum Inhalt. Die Untersuchung wurde an 20 gesunden Freiwilligen mit 23 ± 3 Jahren durchgeführt. Die ABR-Potentiale wurden mit drei Ag – AgCl-Elektroden abgenommen. Drei Arten akustischer Stimuli wurden den Versuchspersonen durch einen Lautsprecher dargeboten und die Potentiale gemessen. Die Exposition nach Doppel-Blind-Ansatz entsprach dem GUARD-Protokoll, also einer 10-minütigen GSM 900-, GSM 1800- Situation. Als Ergebnis wurden keine signifikanten Unterschiede in der Latenzzeit der visuellen Potentiale bei der ABR-Antwort oder in der Latenzzeit des CM-Potentials vor und nach der Exposition gefunden.

Alle weiteren Posterbeiträge stehen mehr oder weniger im Zusammenhang mit epidemiologischen Fragestellungen und sind eher bei Dosimetrie anzusiedeln oder behandeln in vitro Untersuchungen. Hier lag wohl ein Fehler des Programmkomitees bei der Themenzuordnung vor. Auch die Gewohnheiten, Motivation und Risikoeinschätzungen von Solariennutzern in Ungarn ist nicht ein den Leserkreis interessierendes Thema.

Sehr fragwürdig erscheint auch ein Beitrag über transiente Hochfrequenzsignale, die der Stromversorgung überlagert sind und deren Einfluss auf den Glukosehaushalt und asthmatische Anfälle im Kindesalter. Untersucht wurden Kinder an einer Highschool vor und nach der Installation eines Filters zur Elimination der transienten HF-Anteile. Es wurde eine Verminderung der Blut-Glukosewerte und der Häufigkeit von Asthmaanfällen nach der Einführung eines Tiefpasses registriert. Das Design dieser Untersuchung ist

jedoch nicht überzeugend und es ist zu diskutieren, ob diese Studie und deren Ergebnisse wissenschaftlichen Kriterien entsprechen und als solche haltbar sind.

Ein klassisches Beispiel im Umgang mit signifikanten Ergebnissen wurde nochmals von der Arbeitsgruppe um K. Hansson Mild aus Schweden als Poster präsentiert. Das Thema war „Bedienpersonal von RF-Plastik-Schweißgeräten haben eine gestörte Herzschlagvariabilität“. Letztgenannte wird allgemein als Heart Rate Variability (HRV) bezeichnet. Die Arbeitsgruppe ging von zwei ungefähr gleich starken Gruppen aus, eine, die mit RF-Schweißgeräten arbeitet, die andere mit ähnlichen Tätigkeiten, aber ohne RF-Exposition. Doch gleich zu den Ergebnissen:

- Kein signifikanter Unterschied wurde bei der Analyse der HRV-Daten auf der Basis stündlicher Beobachtungszeiträume, bei der Gesamtleistung im Frequenzbereich 0,003 bis 0,4 Hz gefunden.
- Für die log-transformierte Gesamtleistung ergab sich aber eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,02$.
- Die Leistung zwischen 0,003 und 0,05 Hz (VLP) ergab ein $p = 0,03$.
- Im Bereich 0,05 Hz bis 0,15 Hz war $p = 0,05$ und
- im Frequenzintervall 0,15 – 0,4 Hz $p = 0,07$.

Die Autoren schlossen daraus, dass die Ergebnisse, im Zusammenhang mit den Gesamtunterschieden der Pulsrate, darauf hindeuten, dass eine relative Steigerung der parasympatischen kardialen Modulation in HF-exponierten Plastikschweißern im Gegensatz zu den Kontrollen besteht.

Aufgrund der angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten ist mit diesem Schluss jedoch sehr vorsichtig umzugehen. Anhand der angegebenen multiplen Vergleiche ist von $k = 5$ auszugehen und nach der Bonferroni-Prozedur $p = 0,05/k = 0,01$ läge in keinem Fall eine gesicherte statistische Signifikanz vor. Dieses und auch andere Beispiele bei Publikationen, Vorträgen und Postern auf dem Gebiet „Bioelectromagnetics“ zeigen, wie vordringlich ein Umdenken in der Anwendung statistischer Methoden begonnen werden muss. Hier ist der Wissenschaftler in der Verantwortung. Er hat die ethische Verpflichtung Sorge zu tragen, dass

- die Anwendung statistischer Methoden korrekt ist und dem gegenwärtigen Wissenstand entspricht,
- die Ergebnisinterpretationen nur zulässige Schlüsse mit allen Unwägbarkeiten berücksichtigen dürfen,
- keine Spekulationen mit Hilfe fragwürdiger und falsch interpretierter Ergebnisse zu untermauern und
- statistische Entscheidungen nicht als absolute Aussagen anzusehen sind, sondern als Wahrscheinlichkeiten mit den zu berücksichtigenden Unsicherheiten.

Wie bereits eingangs erwähnt wurde, war die Epidemiologie in der Vergangenheit die Wissenschaft, die sich mit dem Auftreten von Krankheiten und ihrer Determinanten in der menschlichen Bevölkerung, beschäftigte. Im Vordergrund stand eine „Epidemie“ und aus dieser folgend die Erforschung der Ursachen von Krankheiten, der Suche nach Therapieansätzen und der Möglichkeiten, rechtzeitig vorbeugende Maßnahmen zu finden und zu ergreifen.

Klassisches Beispiel ist die epidemiologische Arbeit mit dem Thema „Kindbettfieber“ von Ignaz Philipp Semmelweis, einem ungarischen Gynäkologen und Geburtshelfer, der damals in Wien tätig war und diese Untersuchung vor eineinhalb Jahrhunderten durchgeführt hat. 1847 machte Semmelweis eine Entdeckung, die die medizinischen Techniken, insbesondere die Chirurgie, revolutionierte. Ursache war, dass die Sterblichkeit an Kindbettfieber nach der Geburt in der Klinik weit höher war als bei Hebammen. In minutiöser Kleinarbeit fand er heraus, dass das Kindbettfieber nicht durch die Wöchnerin selbst oder durch die Umstände der Geburt bedingt war, sondern durch Fäulnisbakterien von Leichen, übertragen von Ärzten und Studenten, die vor der Geburtshilfe Untersuchungen an Leichen durchgeführt haben. Eine Abhilfe war schnell gefunden, Hygiene und Desinfektion. Semmelweis Thesen waren damals sehr umstritten und es dauerte noch Jahre, bis sie sich in der Gynäkologie und allgemein auch in der Chirurgie durchgesetzt haben.

Neuerdings ist der Anfang einer epidemiologischen Studie eine vorher ausgedachte Idee, dass von einem Agens oder einer Technologie eine gesundheitli-

che Gefährdung ausgehen kann. In der Folge wird versucht, eine darauf zurückzuführende mögliche Störung des ständig im Wechsel befindlichen und mit individueller Variabilität behafteten menschlichen Körpers zu ergründen. Dies stellt gegenüber dem früheren Verständnis eine invertierte Logik dar, nämlich die Suche nach einer Ursache ohne existierende Epidemie. Diese Vorgehensweise könnte auch mit der sprichwörtlichen Suche nach einer Krankheit für ein neu entwickeltes Medikament, oder einer Anwendung für eine geniale Ingenieurleistung verglichen werden. Hier besteht ein deutlicher intellektueller Formfehler in der Vorgehensweise. Sie endet oft in einer „statistisch signifikanten Korrelation“, doch diese Korrelation kann niemals die tatsächliche Ursache beweisen¹¹.

Prof. Dr.-Ing. Dr. med. habil. Otto Petrowicz ist wissenschaftlicher Koordinator EMVU an der TU München.

Fußnoten

- ¹ Petrowicz, O.; Friedrich, G.: Nachkriegsuntersuchungen über Gesundheitsrisiken durch exzessive militärische Mikrowellenstrahlung. Was können diese Untersuchungen zur heutigen Risikobeurteilung elektromagnetischer Felder beitragen? Biomed. Technik 43 (1998) Erg.-Bd, S. 220-222.
- ² N. Wertheimer, E. Leeper: 1979. Electrical wiring configurations and childhood cancer. Am. J. Epidemiology, 109, 273-284.
- ³ The role of weight of science in health policy and development of WHO recommendations - E. Vandeventer, WHO, Geneva: Plenarvortrag EBEA 2003, 13. – 15. Nov. 2003, Budapest, Ungarn.
- ⁴ A nationwide German population-based case control study on childhood leukemia and residential magnetic fields. J. Schüz, J.P. Grigat, B. Stormer, K. Brinkmann und J. Michaelis. Vortrag 3-1, BEMS 2001, 10. – 14. Juni 2001, St. Paul, Minnesota, USA.
- ⁵ Epidemiologic studies of mobile phone users. M. Feychting: Plenarvortrag BEMS 2003, 22. bis 27. Juni 2003, Hawaii, USA
- ⁶ RF exposure, mobile phones and cancer – methodological difficulties and future Prospects. E. Cardis, IARC: Plenarvortrag BEMS 2003, 22. bis 27. Juni 2003, Hawaii, USA
- ⁷ Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Johansen C. Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. Neurology. 2005 Apr 12;64(7):1189-95.
- ⁸ Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M; Swedish Interphone Study Group. Long-term mobile phone use and brain tumor risk. Am J Epidemiol. 2005 Mar 15;161(6):526-35.
- ⁹ Lönn S, Ahlbom A, Hall P, et al. Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma. Epidemiology 2004;15:653–9.
- ¹⁰ Lönn S, Klæboe L, Hall P, et al. Incidence trends of adult primary intracerebral tumors in four Nordic countries. Int J Cancer 2004;108:450–5.
- ¹¹ Gabor B. Levy: Inverted Epidemiology: A new shell game. Int. Laboratory, Sept. 1994.