

Kommentar zur Interphone-Studie

Zusammenfassung

Die Interphone-Studie ist eine international angelegte Studie über den möglichen Zusammenhang zwischen Handynutzung und dem Risiko, an einem Tumor im Kopfbereich zu erkranken. Die Studie wurde durch die EU, die Industrie und nationale Stellen der beteiligten 13 Länder finanziert und von der WHO koordiniert. Es handelt sich um die bislang aufwändigste Forschungsarbeit zum Thema.

Untersucht wurden insgesamt etwa 6500 Patienten, die an einem der folgenden 4 Tumoren erkrankten: Hirnhauttumor, Hirngewebstumor, Hörnervtumor oder Ohrspeicheldrüsentumor. Ihr Mobiltelefongebrauch in der Vergangenheit wurde verglichen mit der Handynutzung von etwa gleich vielen Kontrollpersonen. Diese litten nicht an Tumoren und waren bezüglich Alter, Geschlecht und anderen Faktoren vergleichbar mit den Tumorpatienten. Es interessierte, ob die Erkrankten das Telefon intensiver nutzten als die Kontrollen. Falls ja, könnte die Handynutzung als Hinweis auf eine Risikoerhöhung interpretiert werden.

Bisher liegen erst die Resultate aus Länderstudien vor. Die Gesamtanalyse aller Daten ist noch nicht publiziert worden. Die vorläufigen Hauptergebnisse: (i) Keine Risikoerhöhungen, wenn die Fälle insgesamt ausgewertet werden. (ii) Keine Risikoerhöhungen bei Nutzungszeiten von weniger als 10 Jahren. (iii) Bei Langzeitnutzung von mehr als 10 Jahren Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Hörnervtumoren sowie Hirngewebstumoren. Aufgrund der vergleichsweise kleinen Fallzahlen von Langzeitnutzern sind diese Ergebnisse aber statistisch nicht genügend aussagekräftig. Für gültige Aussagen muss die Gesamtanalyse mit deutlich mehr Fällen abgewartet werden. (iv) Dasselbe trifft auf die Befunde der seitengetrennten Analysen zu. In diesen Auswertungen wird der Ort der Tumoren im Verhältnis zum Ort (Seite) des üblichen Telefongebrauchs analysiert. Die Länderstudien geben Hinweise darauf, dass das Risiko auf der Seite, wo üblicherweise telefoniert wird, höher ist als auf der Gegenseite. Die meisten Ergebnisse sind allerdings auch hier statistisch nicht signifikant. Erst die Resultate der Gesamtanalyse dürften aussagekräftig sein. (v) Die Länderdaten zum (bösartigen) Ohrspeicheldrüsentumor sind wegen der wenigen Langzeitnutzer nicht interpretierbar.

1. Studienanlage

1.1 Fragestellung

In der Interphone-Studie geht es um die generelle Frage, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen Handynutzung und Häufigkeit von Krebserkrankungen im Kopfbereich existiert. Weil keine biologischen Wirkmechanismen bekannt sind, konnten keine konkreten Kausalhypothesen formuliert und im Studiendesign umgesetzt werden.

Zur Abklärung der generellen Fragestellung wurde die Untersuchung auf 2 Hirntumorarten (Hirnhauttumor, Hirngewebstumor), sowie den Hörnervtumor und den Ohrspeicheldrüsentumor eingeschränkt. Um einen möglichen Einfluss von Nutzungsintensität und Nutzungsdauer auf das Tumorrisiko zu erkennen ist die Handynutzung bei den Studienteilnehmenden detailliert abgefragt worden. Die Robustheit dieser subjektiven Angaben ist in Kontrollstudien mit objektiven Daten (Messungen, Angaben von Betreibern) abgeschätzt worden.

1.2 Forschungskonsortium

Geleitet und koordiniert wird die Interphone-Studie von der IARC, dem internationalen Krebsforschungszentrum der WHO in Lyon. Es beteiligten sich Forschungsteams aus 13 Ländern am Projekt. Jedes dieser Teams führte eine eigene Länderstudie durch. Die sog. gepoolte Auswertung aller Einzelstudien liegt noch nicht vor.

In der untenstehenden Tabelle sind die beteiligten Länder, die bisher publizierten Länderstudien (Name von Erstautor und Erscheinungsjahr), sowie die in den Publikationen berichteten Resultate der Tumorarten aufgelistet. G = Glioma

^{*} Forschungsstiftung Mobilkommunikation

[†] Institut für Feldtheorie und Höchstfrequenztechnik, ETH Zürich

[‡] Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich



(Hirngewebstumor), M = Meningeoma (Hirnhauttumor), AN = Akustikusneurinom (Hörnervtumor), PT = Parotistumor (Ohrspeicheldrüsentumor).

Land	Publikationen	Krebsarten
Australien	-	
Dänemark	Christensen 04, 05	G, M, AN
Deutschland	Schüz 06; Schlehofer 07	G, M, AN
Finnland	gepoolt	
Frankreich	Hours 07	G, M, AN
Grossbritannien	Hepworth 06	G
Israel	Sadetzki 07	PT
Italien	-	
Japan	Takebayashi 06, 08	AN, G, M
Kanada	-	
Neuseeland	-	
Norwegen	Klaeboe 07	G, M, AN
Schweden	Lönn 04, 05	G, M, AN

Einzelne Länder haben nur oder zusätzlich noch zusammen mit anderen Ländern publiziert:

Länder	Publikation	Krebsarten
Dänemark, Finnland, Grossbritannien, Norwegen, Schweden	Schoemaker 05	AN
Dänemark, Finnland, Grossbritannien, Norwegen, Schweden	Lahkola 07	G
Dänemark, Finnland, Grossbritannien, Norwegen, Schweden	Lahkola 08	M
Dänemark, Schweden	Lönn 06	PT

1.3 Finanzierung

Das Forschungsbudget betrug über 7 Millionen Euro. Im Rahmen des 5. Forschungsprogramms beteiligte sich die EU mit 3.85 Mio. Euro am Projekt. Die restlichen Mittel wurden von der Industrie (3.5 Mio. Euro) und von nationalen Stellen in den beteiligten Ländern aufgebracht. Die Industriemittel sind via Union internationale contre le cancer (UICC) mit Sitz in Genf an die Forschenden weitergegeben worden. Die UICC diente damit als firewall gegenüber den Geldgebern Mobile Manufacturers Forum (MMF) und GSM Association (GSMA). In den Verträgen sicherte die UICC den Interphone-Teams völlige Forschungsunabhängigkeit zu. Je nach Land betrug der finanzielle Anteil der UICC am Budget 25-50%.

1.4 Studiendesign

Die Fragestellung wurde mit einem breit angelegten epidemiologischen Ansatz angegangen. In der Epidemiologie wird mit Mitteln der Statistik nach Zusammenhängen zwischen Krankheiten und vermuteten Ursachen gesucht. Epidemiologische Studien setzen grosse Fallzahlen voraus. Bei kleinen Fallzahlen sind robuste statistische Aussagen über kleine Risikoerhöhungen häufig nicht möglich. Deshalb kam für die IARC nur ein internationaler Ansatz mit Beteiligung mehrerer Länder in Frage.

In einer Machbarkeitsstudie (1998-1999) wurden die wichtigsten methodische Fragen zur Festlegung des endgültigen Studiendesigns untersucht. Man entschied sich aufgrund der Machbarkeitsstudie für eine Fall-Kontroll Untersuchung (Protokoll: <http://www.iarc.fr/ENG/Units/INTERPHONEStudyProtocol.pdf>). In Fall-Kontroll-Studien sucht man gezielt Menschen mit einer spezifischen Krankheit (Interphone: Menschen mit Tumoren im Kopfbereich), befragt diese Personen bezüglich der interessierenden Faktoren (Interphone: Handygebrauch) und vergleicht dann die Antworten mit denjenigen einer Kontrollgruppe, welche möglichst die gleichen Merkmale (insbesondere hinsichtlich Alter und Geschlecht) wie die Fälle aufweist aber nicht an der Krankheit leidet. Was die Interphone-Forscher interessierte: telefonierten Menschen mit Tumoren in der Vergangenheit häufiger als Menschen ohne? Wenn ja, wäre das ein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Hirntumorrisiko und Handygebrauch.

Als Fälle ausgewählt wurden Personen, die an einem der 4 erwähnten Tumorarten litten. Um möglichst viele Nutzer von Mobiltelefonen unter den Fällen zu haben, wurden zusätzliche Selektionskriterien vorgegeben: die Fälle sollten aus städtischen Gebieten stammen (da ist die Infrastruktur am längsten in Betrieb), berufstätig und zwischen 30 und 60

Jahre alt sein (in dieser Bevölkerungsgruppe ist die Chance auf intensiven Telefongebrauch – v.a. 10 und mehr Jahre zurückliegend – am grössten). Die Fälle wurden mit Hilfe von nationalen Krebsregistern gesucht, kontaktiert und dann um Teilnahme an der Studie gebeten. Es wurden neu diagnostizierte Fälle im Zeitraum zwischen 2000 bis und mit 2004 (die Zeiträume variierten leicht zwischen den Ländern) eingeschlossen. In 7 Ländern sind die Vorgaben umgesetzt worden, in 6 Ländern wurden auch ländliche Gebiete miteinbezogen bzw. eine landesweit repräsentative Auswahl von Fällen getroffen. Die Anzahl Fälle war so berechnet worden, dass eine Veränderung des relativen Risikos von 1 auf 1.5 nachweisbar bleibt. Diese Risikoerhöhung bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit an einem Tumor zu erkranken wenn man ein Mobiltelefon benützt 50% höher ist als wenn man kein Handy benützt. Ein Faktor von 1.5 ist verglichen mit in der Epidemiologie üblichen Risikoerhönungen ein vergleichsweise tiefer Wert. Das Risiko an Lungenkrebs zu erkranken ist für starke Raucher beispielsweise 20 mal oder Faktor 20 höher als für Nichtraucher.

Als Kontrollen wurden Personen gesucht, welche in Alter, Geschlecht und bezüglich Wohnregion den Fällen entsprachen. Das Alter musste nicht exakt stimmen (5-Jahres Übereinstimmung genügte). Je nach Krebsart wurde zu jedem Fall eine, zwei oder drei Kontrollpersonen gesucht. Diese Vorgaben sind allerdings nicht von allen Ländern exakt angewendet worden.

1.5 Personen und Befragung

Aufgrund der erwähnten Vorgaben konnten rund 2800 Patienten mit einem Gliom (Tumor des Hirngewebes), 2400 Patienten mit einem Meningeom (Tumor der Hirnhaut), 1100 Patienten mit einem Akustikusneurinom (Tumor des Hörnerves) und rund 100 Patienten mit einem bösartigen Parotistumor (Tumor der Ohrspeicheldrüse) als Fälle rekrutiert werden. Für jede einzelne Tumorart wurde dann aus den etwa 8000 Kontrollpersonen jeweils eine etwa gleich grosse Gruppe ausgewählt, welche dieselben Merkmale (Alter, Geschlecht, Region) aufwies wie die Fälle. Bei den Hirntumoren konnte mit insgesamt 5200 Fällen die erhoffte Anzahl (ca. 7500) nicht erreicht werden. Beim Parotistumor konzentrierten sich die Auswertungen auf die bösartige Form, die wesentlich seltener auftritt als die gutartige Form (ca. 70-80% der Fälle sind gutartig).

Fälle und Kontrollen sind in etwa einstündigen Interviews befragt worden. Die Fälle wurden im Allgemeinen kurz nach der Erstdiagnose durch den Arzt, teilweise noch im Spital eingeschlossen. Der Fragebogen beinhaltete demographische Faktoren, Angaben zum Mobiltelefongebrauch, Angaben zur beruflichen Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern und anderen möglichen Risikofaktoren (ionisierende Strahlung, Rauchen und eventuelle familiäre Veranlagungen) sowie in den meisten Länderstudien auch Fragen zum Gebrauch anderer drahtloser Dienste einschliesslich DECT Telefone. Für die Fälle von Hörnervtumoren und deren Kontrollen wurden zusätzlich Fragen bezüglich Lärm und Gehörschädigungen gestellt.

Den Mobiltelefongebrauch erfasste man mit verschiedenen Fragen. Den Personen wurden Fotos von Handys gezeigt, um alle in der Vergangenheit benutzten Modell zu identifizieren. Sodann wurden sie zu ihrem Telefonverhalten befragt: Wie häufig und wie lange sie im Durchschnitt jeweils telefonieren bzw. in der Vergangenheit telefoniert hatten. Ob sie eher in städtischen oder in ländlichen Gebieten telefonierten, ob stationär oder unterwegs, ob mit Headset oder ohne, und ob eher links oder rechts am Kopf. Es wurde auch gefragt, ob, wann und wie sich diese Verhaltensweisen verändert haben.

Die Antworten dienten dazu, die Personen hinsichtlich der Mobiltelefonnutzung zu klassifizieren. Als regelmässige Nutzer galten Personen, die mindestens einmal in der Woche (während mindestens einem halben Jahr) telefonierten. Für diese Personen wurden aus den Antworten verschiedene Kennzahlen zur Nutzung des Mobiltelefons abgeleitet, u.a. die (kumulierte) Gesamttelefonierzeit, die durchschnittliche Telefonierzeit für ein Gespräch, oder die (kumulierte) Anzahl Gespräche. Die Definition eines regelmässigen Nutzers ist vergleichsweise wenig restriktiv. Das hat Vor- und Nachteile (siehe Abschnitt 3.1). Als Langzeitnutzer definiert wurden Personen, die seit mindestens 10 Jahren regelmässig ein Handy benutzen.

1.6 Auswertungen

Das Hauptinteresse galt einem möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der ausgewählten Krebsarten und dem Handygebrauch. In einzelnen Ländern wurde auch die Lateralität untersucht, d.h. eine Risikoabschätzung unter Berücksichtigung der Kopfseite von Tumoren und üblichem Handygebrauch. Zusammenhänge zwischen Tumoren und anderen in der Befragung erfassten Strahlungsquellen wie Schnurlostelefone wurden bislang erst wenige publiziert.

Die Studien in den teilnehmenden Ländern sind einzeln ausgewertet und meist, aber nicht systematisch, als Länderstudien publiziert worden. Zusätzlich werden die Daten aus den einzelnen Ländern in einer Gesamtanalyse

ausgewertet. Die grosse Fallzahl dieser Gesamtanalyse wird statistisch robustere Ergebnisse liefern als jede einzelne Länderstudie. Einzelne Metaanalysen wurden für verschiedene Untergruppen von Ländern bereits durchgeführt.

2. Hauptergebnisse

In den folgenden Grafiken werden die wichtigsten bislang vorliegenden Ergebnisse der Interphone-Studie zusammengefasst. Die Resultate der gepoolten Daten werden, sobald sie publiziert sind, in diesen Kommentar eingearbeitet. Die Grafiken sind folgendermassen geordnet: zunächst die Ergebnisse zu den einzelnen Tumorarten für regelmässige Nutzer, anschliessend die Teilresultate nur für Langzeitnutzer, zum Schluss die Befunde betreffend Lateralität für Langzeitnutzer. Bei der Lateralität wird der Ort von Tumoren im Verhältnis zum Ort des üblichen Telefongebrauchs analysiert.

Dargestellt sind die sog. Odds Ratios (OR; siehe Abschnitt 4.3). Die OR gibt an, wie gross die Wahrscheinlichkeit ist, unter dem betrachteten Risikofaktor zu erkranken, verglichen mit der Wahrscheinlichkeit ohne diesen Risikofaktor krank zu werden. Ist die OR grösser als 1, ist das ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko, ist sie kleiner als 1, liegen Hinweise auf einen protektiven Effekt (Schutz) vor. Wichtig ist allerdings nicht nur die „nackte“ OR-Zahl, sondern auch das Mass für die Unsicherheit dieser Zahl. Falls eine Studie nur mit wenigen Personen durchgeführt worden ist, dann ist die errechnete OR weniger zuverlässig als wenn eine sehr grosse Anzahl Personen berücksichtigt worden wäre. Die Unsicherheit wird durch das sog. Konfidenzintervall dargestellt, in den Abbildungen ein zweifarbiges Balken (rot und gelb) links und rechts der errechneten OR (links: Unterschätzung des Risikos, rechts: Überschätzung des Risikos).

Der Balken gibt das sog. 95% Konfidenzintervall an, d.h. Werte die ausserhalb liegen, sind mit 95% Wahrscheinlichkeit nicht zufällig entstanden. Wenn ein Balken also vollständig links oder rechts von 1 liegt, spricht man von einem statistisch signifikanten Resultat. Die Wahrscheinlichkeit, dass die OR von 1 abweicht beträgt dann 95%, oder: man irrt sich nur in einem von 20 Fällen. Der Befund ist also statistisch recht sicher. Grundsätzlich gilt demnach: je länger ein Balken, desto unsicherer die angegebene OR, je kürzer ein Balken, desto sicherer der Befund. Die Länge der Balken hängt direkt von der Anzahl Personen ab, die in den Studien ausgewertet wurden. Je grösser die Anzahl Fälle und Kontrollen, desto kürzer der Balken (das Konfidenzintervall) – und desto eher kann man eine auch kleine Verschiebung der OR statistisch erkennen.

Die Abbildungen weisen links die Erstautoren der Studien mit dem jeweiligen Erscheinungsjahr der Publikation auf. Die Skala für die OR ist logarithmisch dargestellt, nach rechts aufsteigend von 1 bis 10 (entspricht einer Risikoerhöhung), nach links absteigend von 1 bis 0.1 (Risikominderung bzw. schützender Effekt). Das 95% Konfidenzintervall ist wie oben beschrieben dargestellt. Zudem: Volle Farben bedeuten, dass mehr als 20 Fälle statistisch ausgewertet werden konnten, leicht abgeschattete Farben signalisieren 10-19 Fälle, die fahlsten Farben stehen für weniger als 10 ausgewertete Fälle.

2.1 Gesamtanalyse

*Die gepoolte Analyse liegt noch nicht vor.
Sobald die Ergebnisse publiziert sind, werden sie in diesem Abschnitt dargestellt.*

2.2 Länderanalysen

2.2.1 Regelmässige Nutzer

In den folgenden Abbildungen sind die Länderergebnisse für regelmässige Nutzer nach einzelnen Tumortypen dargestellt. Als „regelmässiger Nutzer“ sind Personen definiert, die mindestens einmal wöchentlich während mindestens einem halben Jahr mobil telefonierten. Insgesamt zeigt sich weder in einer einzelnen Länderstudie, noch für einen bestimmten Tumortyp eine signifikante Risikoerhöhung. 4 Studien zeigen signifikante protektive

(schützende) Effekte, insbesondere bei Gliomen. Diese Resultate sind biologisch schwer verständlich. Die Interphone-Autoren vermuten methodische Gründe dahinter (siehe Abschnitt 3.2): wenn sich unter den Kontrollen mehr Mobiltelefonnutzer (also mehr Exponierte) als unter den Fällen befinden, so kann das die OR unter 1 senken. Eine entsprechende Korrektur der Baseline würde die rapportierten OR generell anheben.

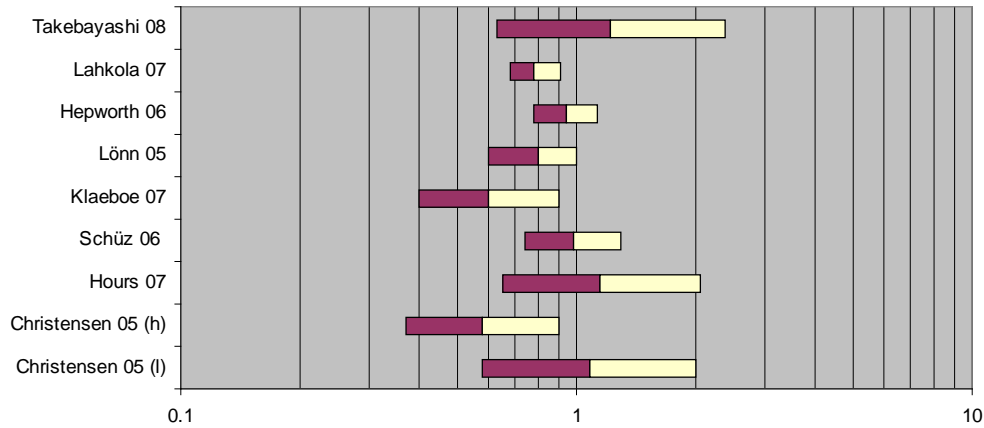


Fig. 1: Resultate zu Gliomen; (h) = „high“ (bösaartig), (l) = „low“ (noch gutartig)

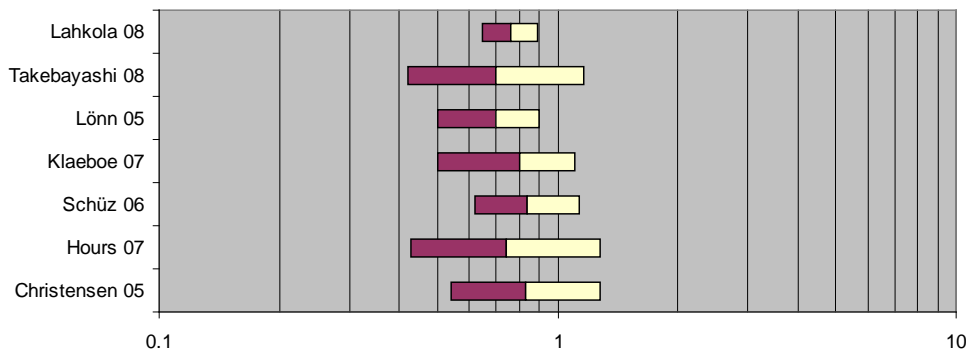


Fig. 2: Resultate zu Meningeomen

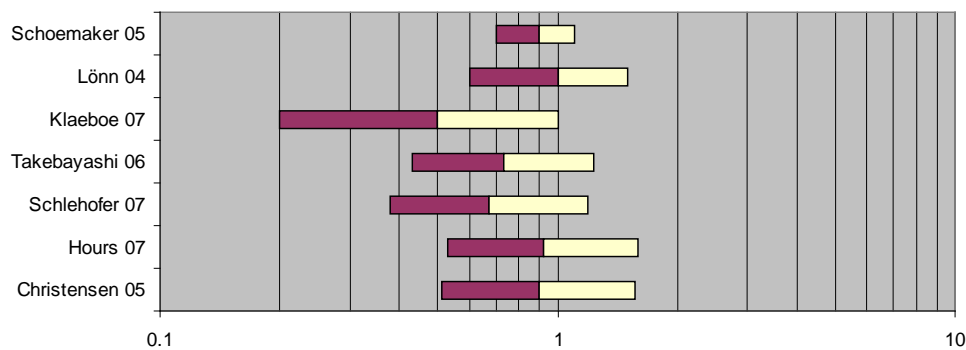


Fig. 3: Resultate zu Akustikusneurinomen

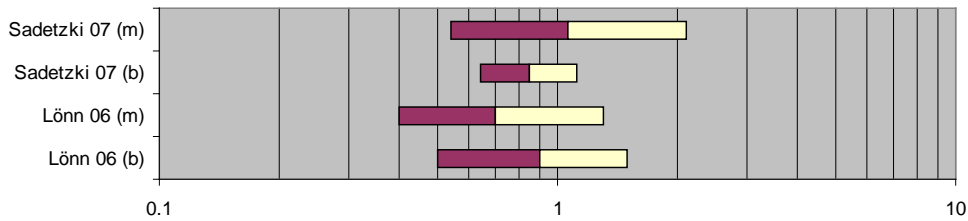


Fig. 4: Resultate zu Parotidtumoren; (m) = „malignant“ (böartig), (b) = „benign“ (gutartig)

2.2.2 Langzeitnutzer

In den nachfolgenden Grafiken sind die Resultate für Langzeitnutzer dargestellt. Als Langzeitnutzer gelten Personen, welche schon seit mehr als 10 Jahren regelmässig ein Mobiltelefon benutzen. Als „regelmässiger Nutzer“ gilt die oben erwähnte Definition. Es zeigte sich, dass es vergleichsweise wenige solche Langzeitnutzer gab. In manchen Länderstudien liegen, je nach Krebsart, die Fallzahlen unter 20, oder sogar unter 10. Dies erklärt die Tatsache, dass in den Länderauswertungen zur Langzeitnutzung keine statistisch signifikanten Resultate gefunden wurden. Im Gegensatz zu den Resultaten über alle regelmässigen Nutzer zeigen die Ergebnisse für die regelmässigen Langzeitnutzer in einigen Länderstudien und zu einigen Tumorarten (Gliome und Akustikusneurinome) Risikoerhöhungen, die aus den erwähnten Gründen allerdings statistisch nicht signifikant sind. Wiederum erkennt man verschiedene OR von unter 1, welche darauf hindeuten, dass sich in den betreffenden Länderstudien unter den Kontrollen mehr Exponierte befanden als unter den Fällen.

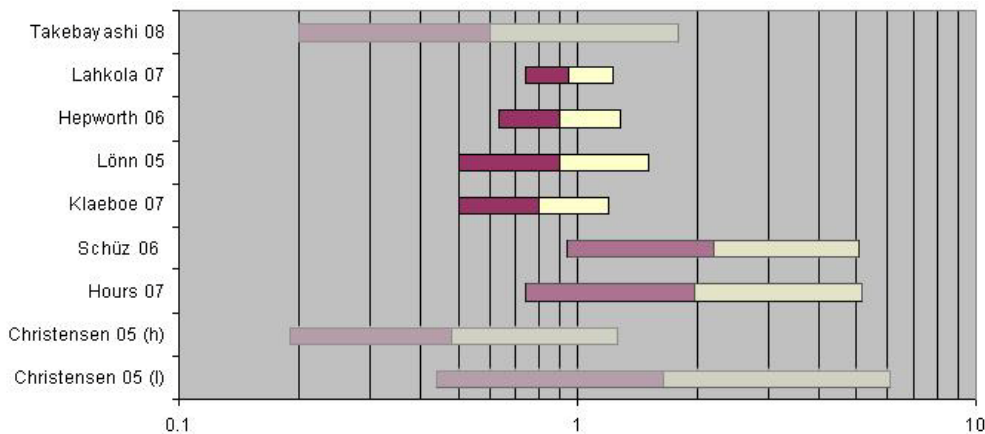


Fig. 5: Resultate zu Gliomen; (h) = „high“ (böartig), (l) = „low“ (noch gutartig); Takebayashi 08: >6.5 Jahre

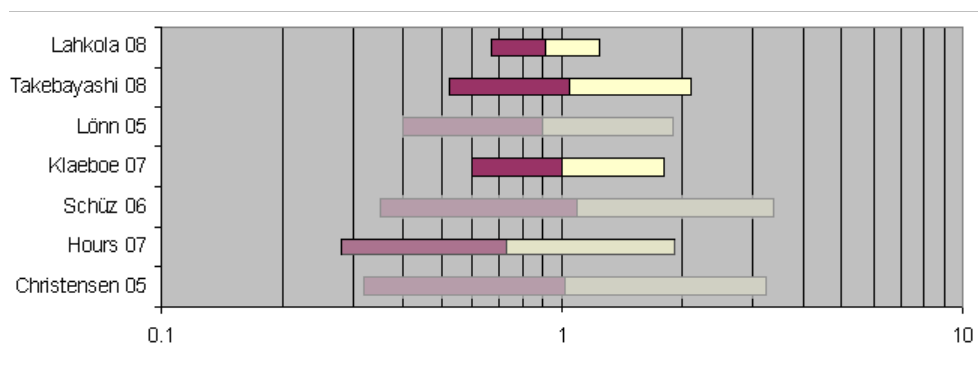


Fig. 6: Resultate zu Meningeomen; Takebayashi 08: >5.2 Jahre

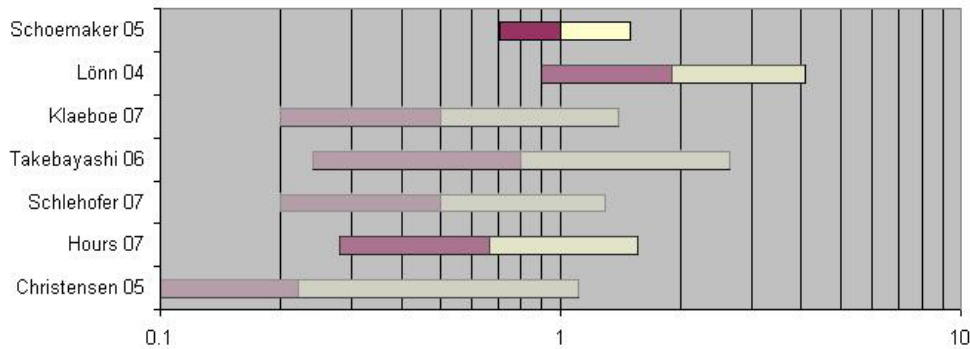


Fig. 7: Resultate zu Akustikusneurinomen

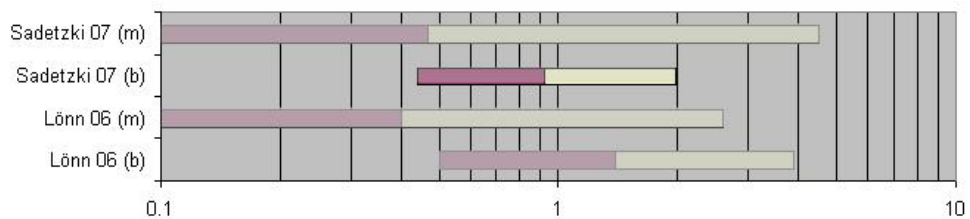


Fig. 8: Resultate zu Parotistumoren; (m) = „malignant“ (böartig), (b) = „benign“ (gutartig)

2.2.3 Lateralität

In den untenstehenden Grafiken sind die Resultate bei seitengetrennter Analyse der Daten für Langzeitnutzer dargestellt. „Ipsilateral“ bedeutet: Tumor auf derselben Kopfseite wie Telefonbenutzung; „kontralateral“: Tumor an gegenüberliegender Kopfseite von üblicher Telefonbenutzung. Zwei Studien zeigen signifikante Effekte (für Gliome bzw. für Akustikusneurinome). Die Daten lassen insgesamt eine Tendenz erkennen: Die OR ist für ipsilaterale Tumoren höher als für kontralaterale Tumoren und – mit Ausnahme einer Studie – grösser als 1. Für die Mehrheit der kontralateralen Tumoren zeigen die Daten eine protektive Wirkung. Die Interphone-Autoren geben keine eindeutige Erklärung für diesen Befund: sie vermuten, dass sowohl methodische Gründe verantwortlich sein können (siehe Abschnitt 3.2) als auch ein realer (kausaler) Zusammenhang.

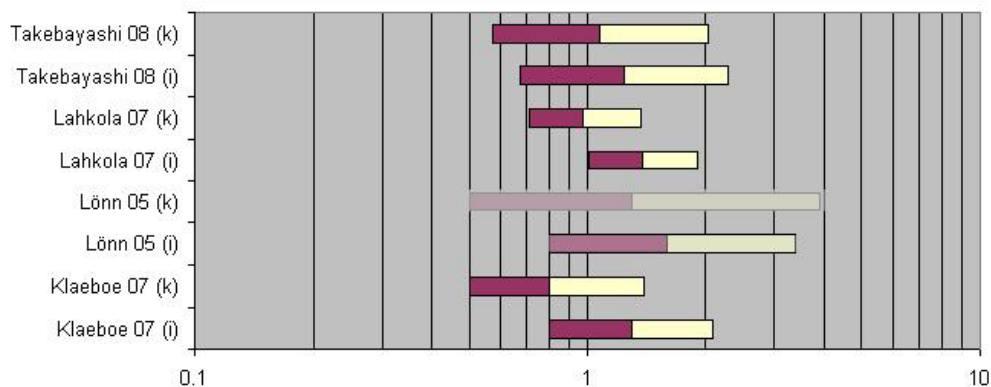


Fig. 9: Resultate zu Gliomen; (i) = ipsilateral, (k) = kontralateral; Takebayashi 08: alle regelmässigen Nutzer

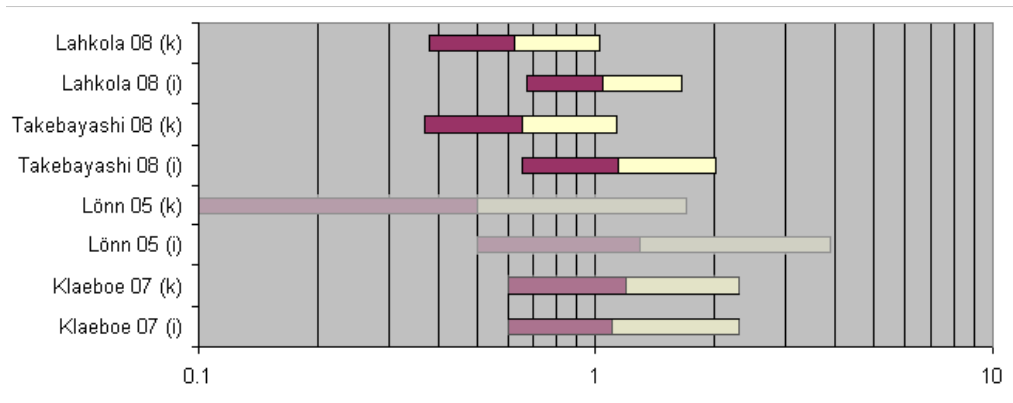


Fig. 10: Resultate zu Meningeomen; (i) = ipsilateral, (k) = kontralateral; Takebayashi 08: alle regelmässigen Nutzer

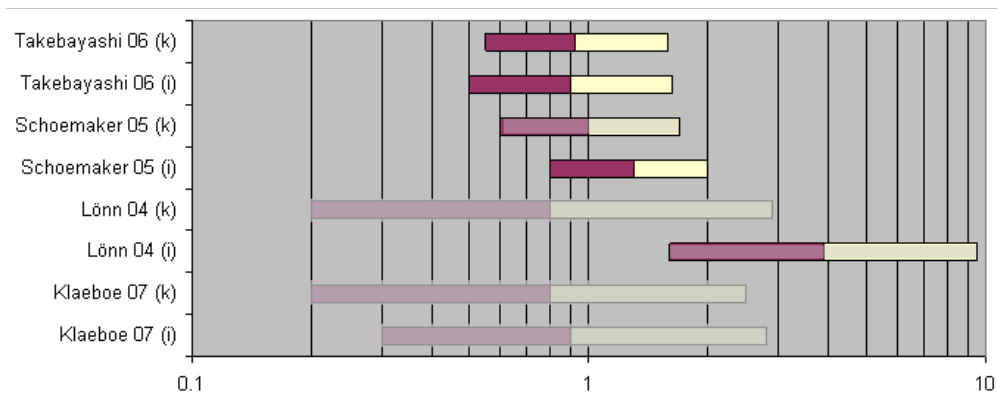


Fig. 11: Resultate zu Akustikusneurinomen; (i) = ipsilateral, (k) = kontralateral

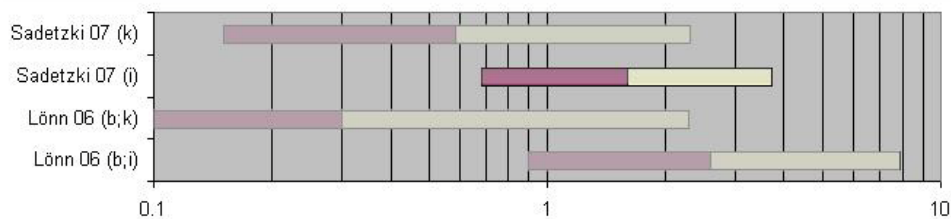


Fig. 12: Resultate zu Parotistumoren; (i) = ipsilateral, (k) = kontralateral; (b) = „benign“ (gutartig)

3. Würdigung

3.1 Allgemein

Die Interphone-Studie ist die bislang umfassendste Studie über den Zusammenhang zwischen Tumoren im Kopfbereich und Handynutzung. Der methodische Ansatz, in mehreren Ländern mit Basisvorgaben (gemeinsames Protokoll) Fall-Kontroll Studien durchzuführen und danach die Daten in einer Metaanalyse zusammenzufassen ist überzeugend. Durch die (noch ausstehenden) gepoolten Analysen steigt die statistische Aussagekraft der Ergebnisse. Viele bisherige Studien konnten aufgrund der knappen Fallzahlen, insbesondere zu Langzeitnutzern, keine aussagekräftigen Ergebnisse vorlegen.

Bei der Interpretation der Resultate gilt es auch folgende Punkte mitzubedenken:

(i) Bislang ist unbekannt wie nicht-ionisierende Strahlung (NIS) auf Hirntumore wirkt. Aus Laboruntersuchungen gibt es Hinweise, dass nicht alle Zelltypen sensitiv auf NIS reagieren. Es ist möglich, dass auch Tumorzellen unterschiedlich empfindlich sind. Wüsste man genaueres, so könnte man gezielt die möglicherweise kritischen Tumorentitäten untersuchen. Da dies jedoch nicht der Fall ist, musste die Interphone-Studie notwendigerweise eine vergleichsweise grosse Zahl unterschiedlicher Tumorarten berücksichtigen. Dadurch sinkt (bei gegebener Gesamtfallzahl) die durchschnittliche Anzahl Fälle pro Tumortyp, was den Nachweis einer kleinen Risikoerhöhung erschwert.

(ii) Falls man davon ausgeht, dass die Strahlungsintensität bei der Krebsentwicklung eine wichtige Rolle spielt, dann ist die seitengetrennte Analyse besonders wertvoll, denn diejenigen Tumoren, die auf der Telefonierseite liegen, erhalten deutlich höhere Dosen und zeigen wahrscheinlich eher einen Effekt – falls es einen solchen gibt – als die Tumoren, welche auf der anderen Kopfseite liegen. In beidseitigen Analysen wird deshalb ein mögliches Risiko statistisch unterschätzt. Bei einer angenommenen Verdoppelung des Risikos beträgt die Unterschätzung etwa 30% (OR statt 2 nur 1.5).

(iii) Wenig ist über die Latenzzeiten von Hirntumoren bekannt. Sie wird im Allgemeinen als lang, 10 Jahre und mehr, veranschlagt. Die Interphone-Studie hat vergleichsweise wenige Langzeitnutzer (10 und mehr Jahre) erfasst, insbesondere wenige mit GSM-Telefonen. Aus der Studie sind deshalb Aussagen zur Langzeitwirkung von GSM-Handys betreffend Tumoren im Kopfbereich nur beschränkt möglich.

(iv) Für die Auswertungen wurden die Nutzer in Expositionskategorien eingeteilt. Als „regelmässige Nutzer“ galten Personen, welche mindestens einmal wöchentlich während mindestens einem halben Jahr telefonierten. Das ist für heutige Verhältnisse eine tiefe Nutzungsintensität. Bei der Interphone-Studie handelt es sich jedoch um eine Untersuchung über die vergangene Nutzung. Es zeigte sich, dass das Kriterium vergleichsweise streng ist und etwa die Hälfte aller Fälle nicht zur Kategorie der regelmässigen Nutzer zählen. Hätte man ein strengeres Kriterium angenommen, wäre die Anzahl der Fälle für regelmässige Nutzung noch tiefer gelegen, mit den entsprechenden Auswirkungen auf die statistische Aussagekraft. Intensivere Nutzer und Langzeitnutzer sind jedoch als Subkategorien der regelmässigen Nutzer definiert und ausgewertet worden. Aufgrund der kleinen Fallzahlen sind diese Analysen jedoch mit grossen Unsicherheiten behaftet. Sodann stellt sich in diesem Zusammenhang das Problem der Mehrfachtests: Wenn mit verschiedenen Expositionsmassen getestet wird, muss das Signifikanzniveau angepasst werden. Rein statistisch gesehen ist bei 20 durchgeführten (unabhängigen) Tests ein signifikantes Resultat zu erwarten. Das liegt in der Natur der Teststatistik. Der Erhöhung der „Trefferquote“ bei Mehrfachtests muss deshalb durch Adjustierung (Erhöhung) des Signifikanzniveaus begegnet werden. Diese Korrektur wurde bisher nicht hinreichend berücksichtigt.

Neben diesen allgemeinen Punkten, sind für die Interpretation der Befunde, insbesondere betreffend ihre Robustheit, auch „handwerkliche“ Aspekte von Bedeutung. Sie werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

3.2 Zur Robustheit der Resultate

Um die Robustheit der Resultate abzuschätzen, wurden sog. *Validierungsstudien* durchgeführt. Von Interesse waren v.a. drei Bereiche: (i) wie robust ist die Einteilung der Personen in verschiedene Expositionskategorien? Wie gut stimmen die subjektiven Schätzungen der Handynutzung mit objektiven Daten der Betreiber überein? Und sind Angaben zur Nutzung des Mobiltelefons überhaupt gute Indikatoren für die effektive Strahlenbelastung? (ii) Repräsentieren die Teilnehmer in etwa das reale Nutzungsverhalten in den zwei untersuchten Bevölkerungsgruppen? Wenn nicht, hat das einen Einfluss auf die Verallgemeinerbarkeit bzw. Aussagekraft der Resultate? (iii) Welche anderen Faktoren, deren Verbreitung in der Bevölkerung per Zufall Ähnlichkeiten mit der Verbreitung der Mobiltelefonnutzung aufweist (sog. Confounders) könnten die Resultate beeinflussen?

(i) Wie gut erinnern sich Menschen an ihren früheren Mobiltelefongebrauch? Um das herauszufinden wurden in einigen Ländern von insgesamt etwa 700 Personen die *subjektiven Angaben zur Benutzung des Mobiltelefons* mit den objektiven Nutzungsdaten der Netzbetreiber verglichen. Bei einer Einteilung in 5 Nutzungsgruppen zeigte sich, dass sich bei 40% der Personen die subjektive und die objektive Einteilung deckten, d.h. die Fragebogen zu einer „korrekten“ Klassifizierung führten. Diese Zahlen decken sich mit Resultaten aus anderen Validierungsstudien. Vergleichbare Ergebnisse erbrachte auch eine Auswertung der Daten von speziellen Mobiltelefonen, welche die Sendeleistungen aufzeichneten. Auch diese Daten wichen teilweise sehr stark von den Angaben ab, welche die Personen drei Monate nach der Verwendung dieser Mobiltelefone über ihre damalige Handynutzung zu Protokoll

gaben. Die *grosse Variabilität* der Schätzgenauigkeit bei den Fällen wie bei den Kontrollen bedeutet, dass es schwierig ist, kleine Risiken statistisch nachzuweisen.

Zusätzlich zu den zufälligen Schätzfehlern zeigten sich in beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) auch noch systematische Effekte: die Häufigkeit der Gespräche wurde eher unterschätzt, die Dauer eher überschätzt, seltene Nutzer tendierten zu einer Unter-, intensive Nutzer eher zu einer Überschätzung ihres persönlichen Gebrauchs. Diese Effekte waren jedoch weniger bedeutsam als die oben erwähnten, zufallsverteilten Schätzfehler. Insgesamt bewirken alle erwähnten Ungenauigkeiten (sog. *recall-errors*), dass Personen in falsche Expositionsgruppen eingeteilt werden. Dadurch wird ein mögliches Risiko „verdünnt“, d.h. statistisch unterschätzt (die OR wird gegen 1 verschoben). In Simulationen haben die Interphone-Autoren festgestellt, dass die Unterschätzung bis zu 30% betragen kann.

Wenn erinnerungsbedingte Fehlzuweisungen nur die Fälle oder die Kontrollen betreffen und nicht, wie in der obigen Diskussion, alle Befragten gleichermassen, wird das Risiko je nach Art der Erinnerungsverzerrung, in die eine oder andere Richtung beeinflusst. Man spricht von einem *recall-bias*. Sorge bereitete in diesem Zusammenhang den Interphone-Autoren folgender Effekt: wenn eine Personen mit einem Hirntumor glaubt, dass das Handy den Tumor (mit-) verursacht haben könnte, ist es leicht möglich, dass diese Person ihren Telefongebrauch aus einer gewissen Voreingenommenheit heraus überschätzt. Das würde zu einer Erhöhung der OR führen. Entsprechende Beobachtungen wurden gemacht. Simulationen zeigten jedoch, dass dieser Effekt klein ist im Vergleich zur oben erwähnten generellen Schätzunsicherheit.

Eine weitere untersuchte Form von *recall-bias*: Fälle können dazu neigen, die Seite ihres üblichen Telefongebrauchs mit der Seite zu assoziieren, wo der Tumor diagnostiziert wurde. Das führt zu einer Risikoerhöhung für Ipsilateralität und zu einer Risikominderung bei Kontralateralität. Die Interphone-Autoren begründen die hohen OR für Ipsilateralität und die tieferen OR für Kontralateralität mit diesem methodischen Effekt. Sie erwähnen jedoch auch die Möglichkeit, dass es sich um einen kausalen Zusammenhang handeln könnte. Die tiefen OR unter 1 für Kontralateralität werden mit einer selektiven Teilnahmebereitschaft begründet (siehe unten).

Betrachten wir diesen Punkt (*recall-bias* versus Kausalität) etwas genauer. Zunächst: aufgrund der langen Latenzzeiten kann ein krebsauslösender Effekt, wenn es ihn gäbe, nicht in den Daten aufscheinen. Die Daten müssen deshalb im Hinblick auf promovierende (wachstumsfördernde) Effekte hin interpretiert werden. Tatsächlich zeigt sich eine Tendenz zu steigenden OR mit zunehmender Anzahl Jahre Telefonnutzung (Fig. 13-15).

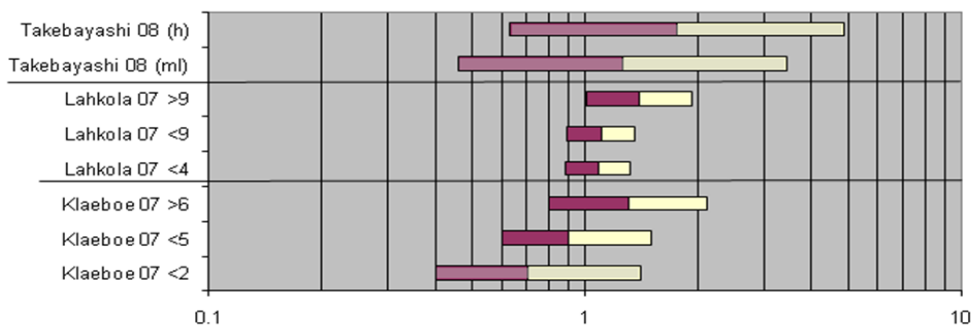


Fig. 13: Ipsilaterale Risikoschätzer für Gliomen nach Dauer (Jahre) der Nutzung (Takebayashi: SAR-basierte Expositionsjahre; h=high, ml=middle to low)

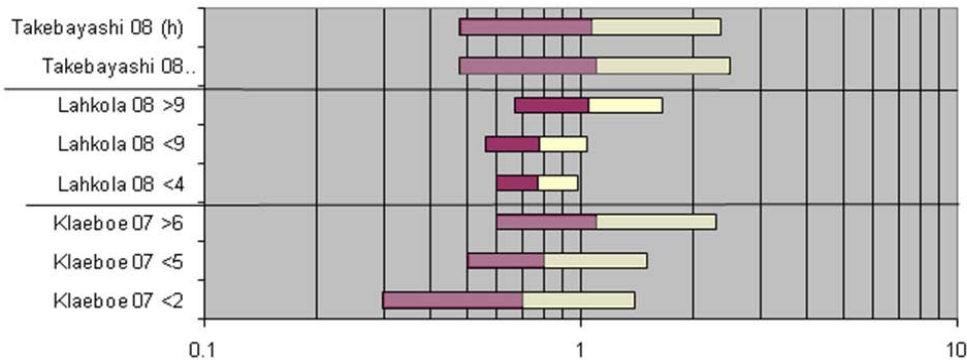


Fig. 14: Ipsilaterale Risikoschätzer für Meningeomen nach Dauer (Jahre) der Nutzung (Takebayashi: SAR-basierte Expositionsjahre; h=high, ml=middle to low)

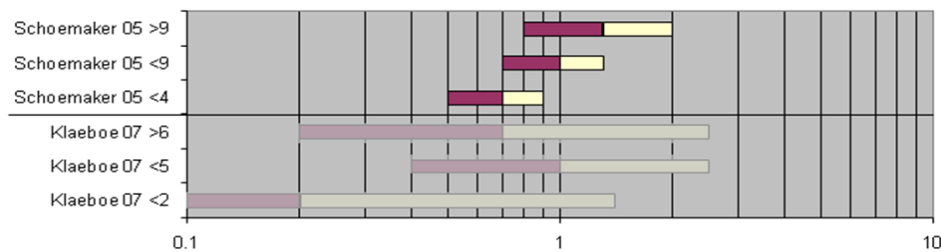


Fig. 15: Ipsilaterale Risikoschätzer für Akustikusneurinomen nach Dauer (Jahre) der Nutzung

Falls es sich hier tatsächlich um einen kausalen Effekt (eine promovierende Wirkung von EMF auf das Tumorwachstum) handelt, dann muss sich dieser Effekt früher oder später in steigenden Zahlen bei Neuerkrankungen niederschlagen. Entsprechende Abschätzungen legen nahe, dass bei einer Risikoverdoppelung und einer Latenzzeit von 6 Jahren 2005 über 15% mehr Neuerkrankungen vorliegen müssten als 1996. Verkürzt man die Latenzzeit und/oder geht man von einem höheren Risiko aus, so wäre der Wert höher und müsste aufgefallen sein. Nimmt man etwa die Angaben von Hardell (2005) für GSM-Telefone (RR=3.2 ab 5 Jahren Nutzungsdauer), so müssten 2005 weit über 30% mehr Menschen neu erkrankt sein als 1996. Tatsächlich sind die Inzidenzraten für Hirntumoren in den letzten 10 Jahren stabil. Wenn man von längern Latenzzeit als 6 Jahren und/oder tieferen Risiken ausgeht, werden die Auswirkungen in den Inzidenzstatistiken kaum erkennbar sein. Im Falle einer Latenzzeit von 8 Jahren und einer Risikoverdoppelung läge die Erhöhung der Neuerkrankungen bei 8%. Werte unter 10% sind aufgrund der natürlichen Schwankungen in den Statistiken schwer zu identifizieren.

Der Zusammenhang zwischen Mobiltelefonnutzung und Strahlungsbelastung wurde ebenfalls untersucht. Je stärker ein Handy sendet, desto mehr Strahlungsleistung wird von der telefonierenden Person absorbiert. Ein kurzes Gespräch mit hoher Sendeleistung kann deshalb mehr Energie im Körper deponieren als ein vergleichsweise längeres Gespräch, das mit weniger Sendeleistung auskommt. In Validierungsstudien wurden solche komplexen Zusammenhänge untersucht um zu prüfen, ob die erfragten Indikatoren, u.a. die Anzahl Gespräche und die durchschnittliche Gesprächsdauer, die *real absorbierte Strahlungsleistung* angemessen abbilden. Dabei wird von der Annahme ausgegangen, dass die absorbierte Leistung das relevante Mass zur Beurteilung der biologischen und gesundheitlichen Wirkungen von Handystrahlung ist. In einer Studie wurden 45 Personen gebeten, statt mit ihren normalen Mobiltelefonen während eines Monats mit Geräten zu telefonieren, welche die Sendeleistungen aufzeichneten (siehe oben). Diese Leistungsdaten wurden dann mit den objektiven Daten der Netzbetreiber (Anzahl und Dauer der Gespräche) und den subjektiven Angaben der Nutzer verglichen. Die Resultate zeigten, dass die Anzahl Gespräche ein brauchbarer Indikator für die kumulierte Leistung des Handys ist. Bei Einteilung der Nutzer in 2 Kategorien (starke Nutzer, Rest) konnte eine 70%-Übereinstimmung der subjektiven Angaben mit den kumulierten Leistungen nachgewiesen werden.

(ii) Wenn die Beteiligungsbereitschaft von Mobiltelefonnutzern zwischen Fällen und Kontrollen unterschiedlich ist, dann führt das zu einer Über- oder Untervertretung von exponierten Personen in einer der beiden Gruppen und damit zu Fehlern in der OR. In den Validierungsstudien wurde ein solcher sog. *selection-bias* festgestellt: unter den Kontrollen waren die telefonierende Personen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung übervertreten. Dadurch wird ein mögliches Risiko unterschätzt. Dass Personen ohne Handy weniger willig waren, an der Studie teilzunehmen als

Mobiltelefonbesitzer erklären die Interphone-Autoren damit, dass eine Person ohne Handy schnell einmal denkt, ihn oder sie gehe eine Mobiltelefonstudie nichts an. In etwa der Hälfte der Länder haben die Ethikkommissionen den Forschenden vorgeschrieben, den interessierten Personen offenzulegen, dass es in der Untersuchung um Mobiltelefonie geht. Es ist also wahrscheinlich, dass dieser Effekt gespielt hat. Nachbefragungen bei Personen, die eine Teilnahme verweigerten, haben die Vermutung bestätigt. Simulationen zu diesem Effekt haben gezeigt, dass dadurch die OR unter 1 fallen kann. Die Validierungsstudien haben zudem gezeigt, dass für die Gruppe der Langzeitnutzer ein mögliches kleines Risiko aufgrund des selection-bias übersehen werden könnte. Grundsätzlich würde eine Korrektur der Daten aufgrund des selection bias die rapportierten OR um den Faktor 1.1 anheben.

Ein weiterer erwähnter selection-bias: Personen mit schweren Leiden (fortgeschrittener Krankheitszustand) haben eher nicht an der Studie teilgenommen, bzw. konnten aus gesundheitlichen Gründen nicht daran teilnehmen. Falls es einen Zusammenhang zwischen Handynutzung und Tumoren gibt, dann führt eine solche selektive Beteiligung unter den Fällen zu einer Senkung des OR. Zur Bedeutung dieses Effekts liegen noch keine Zahlen vor.

(iii) Sodann gilt es noch die sog. *Confounder* zu bedenken. Confounder sind bekannte Ursachen einer Krankheit, die mit den als möglich erachteten Ursachen zufällig verknüpft sind. Beispiel: Die Erkrankungsrate von Krebs ist stark altersabhängig: je älter ein Mensch ist, desto grösser das Risiko an Krebs zu erkranken. Wenn diese Altersabhängigkeit nicht berücksichtigt wird, dann wird jeder Faktor, der mit dem Alter korreliert, in der statistischen Analyse als „Ursache“ von Krebs erscheinen. Um die Effekte von Alter, Geschlecht und Wohnort (Region) auszuschliessen, wurde in der Interphone-Studie darauf geachtet, dass Fälle und Kontrollen betreffend dieser Merkmale genau übereinstimmen. Weil der sozioökonomische Status (Einkommen, Bildung) sowohl mit dem Krebsrisiko als auch (zumindest vor dem Mobiltelefonboom) mit dem Handygebrauch verknüpft ist (Personen mit höheren Einkommen waren die ersten Käufer von Mobiltelefonen), wurde in den Auswertungen auch dieser Einfluss (meist über den Bildungsstand) berücksichtigt.

Andere Einflussfaktoren auf Tumorrisiken (etwa genetische Veranlagungen, Rauchen, berufliche Risiken, etc.) sind auch getestet worden und haben sich als wenig bedeutsam erwiesen. Wenn diese Confounders berücksichtigt wurden, änderten sich die OR nur unwesentlich (im Prozentbereich) und alle qualitativen Aussagen blieben erhalten.

(iv) Zuletzt ein Wort zur statistischen Aussagekraft (Power) der Interphone-Studien. In den Publikationen wird diesem Aspekt leider wenig Bedeutung beigemessen. Die Power gibt an, wie zuverlässig eine Risikoaussage ist, genauer: wie gross die „Versagerquote“ (Übersehen eines möglichen Risikos) ist. Als Konvention gilt, dass eine Studie eine Power von 80% (eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 20%) haben sollte. Zu beachten: Wenn statistisch signifikante Ergebnisse vorliegen, dann ist die Powerbetrachtung eher von untergeordneter Bedeutung; wenn hingegen keine signifikanten Ergebnisse vorliegen, dann sollte für die Interpretation die Power berücksichtigt werden. Erfüllt sie die Konvention, dann kann von einem „robusten“ Resultat gesprochen werden, d.h. der untersuchte Zusammenhang gilt als statistisch nicht nachgewiesen. Liegt die Power jedoch unter 80%, dann kann diese Aussage nicht gemacht werden, denn die Irrtumswahrscheinlichkeit ist so hoch, dass der Zusammenhang leicht übersehen werden konnte. Statistisch nicht-signifikante Resultate sollten bei tiefer Power mit grosser Vorsicht interpretiert werden.

Was die hier referierten Interphone-Ergebnisse anbetrifft: Die Power der Langzeit-Daten liegt fast durchwegs unter 50%.

4. Hintergrundinformationen

4.1 Tumoren im Kopfbereich

Ein Hirntumor ist eine Gewebswucherung im Gehirn. Der Anteil der Hirntumoren an allen Krebserkrankungen im Erwachsenenalter beträgt um 2-3%. Bei Kindern und Jugendlichen machen Tumoren, die ihren Ursprung direkt im Gehirn haben, bis ein Viertel aller Tumoren aus. Im Durchschnitt erkranken pro Jahr etwa 1 unter 10'000 erwachsenen Personen bzw. 1 unter 50'000 Kindern an einem Hirntumor. Ca. jeder 10. Hirntumorpatient ist ein Kind.

Grundsätzlich unterscheidet man zwei Tumorarten: *Primäre Tumoren*, die ihren Ursprung im Hirn bzw. Kopf haben, und *Metastasen* von Tumoren, deren primärer Entstehungsort in anderen Organen, insbesondere den Lungen, liegt. Primäre Tumoren sind für bis zu 2/3 aller Tumoren im Kopfbereich verantwortlich. Die häufigsten primären Wucherungen betreffen das Nervenstützgewebe (Gliome, etwa Astrozytome; ca. 50% aller primären Tumoren), die Hirnhaut (Meningeome; ca. 25%) und die Hypophyse (Hypophysenadenome; ca. 15%). Häufig ist im Kopfbereich auch der Hörnervtumor (Akustikusneurinom; etwa 5%). Metastasen von Tumoren aus anderen Organen sind für etwa 20-40% aller Hirntumoren verantwortlich (am häufigsten ist das Bronchialkarzinom, das über die Hälfte aller Hirnmetastasen stellt; stark vertreten sind auch Brustkrebs- und Hautkrebsmetastasen). Der Ohrspeicheldrüsentumor (Parotistumor), ist eine eher seltene Tumorerkrankung (1-3% aller Tumoren im Kopfbereich).

In der Interphone-Studie wurden folgende Tumoren berücksichtigt: Gliome, Meningeome, Akustikusneurinome und Parotistumoren.

Primäre Tumoren des Gehirns und Rückenmarks umfassen eine große Vielfalt verschiedener Tumorarten, die ihren Ursprung von unterschiedlichen Zellen des Nervensystems nehmen und sich im Hinblick auf ihr Wachstumsverhalten, das Ansprechen auf Behandlung und die Prognose erheblich unterscheiden. Wenig weiss man über die Ursachen von primären Hirntumoren. Genetische Vorbelastungen sind bekannt, ebenfalls ionisierende Strahlung. Schlüssige Hinweise auf Zusammenhänge mit Risikofaktoren wie Rauchen liegen bislang nicht vor. Wenig ist auch über Induktions- und Latenzzeiten von Hirntumoren bekannt. Die Induktionszeit erfasst die Dauer von der Exposition bis die Krankheit ausgelöst wird, die Latenzzeit erfasst die Dauer der Krankheit ab Beginn bis sie diagnostisch erkannt wird. Bei Hirntumoren wird im Allgemeinen von langen Latenzzeiten (10 und mehr Jahre) ausgegangen.

Die genaue Einstufung (Klassifikation) der unterschiedlichen Tumorarten sowie die Einschätzung ihrer biologischen Wertigkeit, d.h. die Unterscheidung zwischen gut- oder bösartig (Gradierung), erfolgt anhand von feingeweblichen Merkmalen, die an Schnittpräparaten des Tumorgewebes unter dem Mikroskop bestimmt werden. Der Spezialist richtet sich bei seiner Diagnosestellung nach international anerkannten Kriterien, die in der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebenen Klassifikation der Tumoren des Nervensystems zusammengefasst sind. Gemäß dieser WHO-Klassifikation wird jedem Tumor zusätzlich zur Artdiagnose ein WHO-"Grad" zugeordnet. Man unterscheidet insgesamt vier WHO-Grade. Der WHO-Grad I entspricht einem gutartigen, langsam wachsenden Tumor mit günstiger Prognose und guter Heilungschance durch eine operative Tumorentfernung. Im Gegensatz dazu wird der WHO-Grad IV für bösartige, sehr rasch wachsende Tumoren mit ungünstiger Prognose vergeben, die mit den gegenwärtig verfügbaren Behandlungsmethoden (Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie) zumeist nicht heilbar sind.

Prinzipiell können Gehirn- und Rückenmarkstumoren in jedem Lebensalter auftreten. Am häufigsten sind Menschen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr betroffen (vor allem bösartige Gliome und gutartige Meningeome). Ein zweiter, wesentlich kleinerer Häufigkeitsgipfel findet sich im Kindesalter. Bemerkenswert ist dabei, dass unter den verschiedenen Krebserkrankungen im Kindesalter die Tumoren des Gehirns (vor allem gutartige Gliome und bösartige Medulloblastome) nach dem Blutkrebs (Leukämie) an zweiter Stelle der Häufigkeitsstatistik stehen.

Die *Gliome* gehören zu den häufigsten Hirntumoren. Etwa die Hälfte aller primären Hirntumoren sind Gliome. Sie kommen in verschiedenen Artausprägungen und Gradierungen vor. Am häufigsten sind Astrozytome. Sie treten vorwiegend im mittleren Lebensalter auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem Astrozytom beträgt 65%. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 40%. Bei Glioblastomen beträgt das mittlere Alter bei Diagnosestellung 53 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt unter 2%. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Meningeome sind überwiegend gutartige, der harten Hirnhaut anhaftende Tumoren des Erwachsenenalters, die aus den Deckzellen der weichen Hirnhaut entstehen. Häufigkeit: etwa 25% aller primären Hirntumoren. Manifestationsalter: gehäuft ab dem 5. Lebensjahrzehnt. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer.

Das *Akustikusneurinom* ist ein gutartiger Tumor der Scheide des Hörnervs. Fast immer ist nur ein Hörnerv betroffen. Typische Symptome sind Hörminderung und Gleichgewichtsprobleme. Am häufigsten Betroffenen sind Personen (Männer und Frauen gleichermaßen) im 5. und 6. Lebensjahrzehnt. Unter 10% aller Tumoren im Kopfbereich sind Akustikusneurinome.

Beim seltenen *Parotistumor* handelt es sich um eine meist gutartige Geschwulst der Ohrspeicheldrüse in der Region zwischen Ohr und Kiefer. Es werden verschiedene Tumorarten unterschieden.

Hypophysenadenome sind meist gutartige Tumoren, die von Hormonzellen des Vorderlappens der Hirnanhangsdrüse ausgehen. 10-15% aller Tumoren im Kopfbereich sind Hypophysenadenome. Ihr Altersgipfel liegt bei 35-45 Jahren, mehr als die Hälfte ist hormonaktiv.

Glossar einiger wichtiger Begriffe:

- Adenom: gutartiges Geschwulst des Drüsengewebes
- Blastom: embryonale Tumore
- Papillom: gutartige Haut- oder Schleimhautwucherung
- Karzinom: bösartiger Tumor des Epithelgewebes
- Sarkom: bösartiger Tumor des Stützgewebes (Mesoderm)
- Neurinom/Schwannom: meist gutartiger Tumor der Nerven (genauer: Nervenscheiden; Beispiel: Hörnerv bzw. Akustikusneurinom)

4.2 Epidemiologie: Fall-Kontroll Studien

In epidemiologischen Studien wird die Verbreitung von Krankheiten und allgemein von Gesundheitsrisiken in der Bevölkerung untersucht. Es handelt sich meist um gross angelegte statistische Untersuchungen. Häufig interessiert, um wieviel höher ein bestimmtes Gesundheitsrisiko für eine bestimmte Risikogruppe ist im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt. Dabei muss beachtet werden, dass beispielsweise die Verdoppelung eines an sich sehr kleinen Erkrankungsrisikos in absoluten Zahlen betrachtet weniger bedeutsam ist als eine vielleicht nur sehr geringfügige Erhöhung des Risikos einer weit verbreiteten Krankheit.

Epidemiologische Studien müssen vorsichtig interpretiert werden. Einerseits sagen sie nicht direkt etwas aus über die Ursache einer Krankheit. Je mehr Ursachen in Frage kommen, desto aufwändiger muss eine epidemiologische Studie sein: um Aussagen zu einer interessierenden Ursache machen zu können, müssen alle möglichen anderen Ursachen mitberücksichtigt werden, damit durch entsprechende statistische Korrekturen das Risiko der interessierenden Ursache korrekt berechnet werden kann.

Sodann sind bei seltenen Krankheiten die Chancen gross, dass wenn nicht sehr viele Leute berücksichtigt werden können, nur wenige Fälle in die Auswertung einfließen. Die Resultate sind dann wenig robust und es können zufällige Zusammenhänge auftauchen, die bei grösseren Fallzahlen nicht beobachtet würden. Auch aus diesem Grund sollte man nie aus einer einzigen epidemiologischen Studie Schlüsse ziehen. Erst wenn mehrere voneinander unabhängig durchgeführte Untersuchungen in dieselbe Richtung weisen, können die Resultate als zuverlässig angesehen werden.

Es gibt drei epidemiologische Ansätze. In *Querschnittstudien* werden Stichproben aus der Bevölkerung genommen und es wird nach einem Zusammenhang zwischen Exposition – z.B. gegenüber einem Luftschadstoff, einer Chemikalie, oder einem anderen verdächtigen „Agens“ – und Krankheit, z.B. Krebs, gesucht. Die robusteste Art, das zu tun, besteht in einer Einzelbefragung von Personen. Weniger robust sind Analysen, welche nicht Einzelpersonen vergleichen sondern (statistische Merkmale von) Personengruppen.

Aussagekräftiger als Querschnittstudien sind analytische Ansätze, in denen Personen gezielt ausgewählt werden. In sog. *Kohorten-Studien* werden Personen aus Risikogruppen untersucht, die gegenüber einem Stoff, der verdächtigt wird, dass er die Gesundheit gefährdet, besonders exponiert sind, etwa aus bestimmten Berufsgruppen. Dann wird geprüft, ob die befürchteten gesundheitlichen Leiden bei diesen Personen häufiger auftreten als bei anderen Personen.

In sog. *Fall-Kontroll-Studien* wird genau umgekehrt vorgegangen. Personen die an einer Krankheit leiden – z.B. Krebs – werden gezielt ausgewählt (im Falle von Krebs aus dem Krebsregister) und es wird geprüft, ob diese Personen stärker exponiert waren als andere Personen. Diese Gruppe der „anderen Personen“ muss so ausgewählt sein, dass sie der Gruppe mit dem Leiden möglichst ähnlich ist (z.B. in Bezug auf die Demographie oder bestimmte Krankheitsneigungen). Die Interphone-Studie war eine solche Fall-Kontroll-Studie.

Die Daten der Fälle und der Kontrollen werden im Allgemeinen durch Befragungen, wenn immer möglich persönliche Interviews, erhoben. Das ist sehr aufwändig und teuer. Bei gravierenden Krankheiten wie Krebs ist es auch ethisch anspruchsvoll, muss man doch mit unter Umständen sehr kranken oder gar dem Tode nahe stehenden Personen sprechen. Weitere methodische Probleme von Fall-Kontroll-Studien sind im Abschnitt „Zur Robustheit der Resultate“ dargestellt.

4.3 Statistik: Odds Ratio

Wörtlich übersetzt: Quotenverhältnis oder das Verhältnis zwischen zwei Verhältniszahlen. Die Odds Ratio (OR) kommt in Fall-Kontroll-Studien zur Berechnung des Risikos zur Anwendung.

Konkret (vergleiche mit Tabelle 1): man bildet das Verhältnis zwischen erkrankten und nicht erkrankten Personen, einmal unter Berücksichtigung des Risikofaktors ($90/2910 = 0.03093$), einmal ohne diesen Risikofaktor ($10/6990 = 0.00143$). Setzt man diese zwei Zahlen ins Verhältnis zueinander, erhält man die Odds Ratio ($0.03093/0.00143 = 21.6$). Für Kettenraucher besteht ein über 20mal höheres Risiko an Lungenkrebs zu erkranken als für Nichtraucher.

	Kettenraucher	Nichtraucher	<i>Total</i>
Lungenkrebs	90	10	<i>100</i>
Kein Lungenkrebs	2910	6990	<i>9900</i>
<i>Total</i>	<i>3000</i>	<i>7000</i>	<i>10'000</i>

Tab. 1: Kreuztabelle zur Berechnung von OR und RR

Das sogenannte relative Risiko (RR) berechnet sich anders: Die Erkrankungswahrscheinlichkeit von Kettenrauchern beträgt $90/3000 = 0.03$, diejenige von Nichtrauchern $10/7000 = 0.0014$. Das relative Risiko ist der Quotient aus diesen zwei Zahlen. $RR = 21$. Um ein relatives Risiko berechnen zu können, muss man Zufallsstichproben aus der Bevölkerung ziehen. Gibt man, wie in Fall-Kontroll-Studien die Anzahl Fälle vor, so arbeitet man mit der Odds Ratio. Bei seltenen Krankheiten sind OR und RR fast identisch.

5. Publikationen

5.1 Interphone: Hauptpublikationen

- Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. (2002): Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. *Epidemiology*; 13: 356-359.
- Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. (2004): Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol*; 159: 277-283.
- Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Johansen C. (2005): Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. *Neurology*; 64: 1189-1195.
- Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, Swerdlow AJ, van Tongeren MJ, McKinney PA. (2006): Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *BMJ*; 332: 883-887.
- Hours M, Bernard M, Montestrucq L, Arslan M, et al. (2007): Téléphone mobile, risque de tumeurs cérébrales et du nerf vestibuloacoustique: l'étude cas-témoins INTERPHONE en France. (Cell phones and risk of brain and acoustic nerve tumours: the French INTERPHONE case-control study). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2007, doi: 10.1016/j.respe.2007.06.002.
- Klaeboe L, Blaasaas KG, Tynes T. (2007): Use of mobile phones in Norway and risk of intracranial tumours. *Eur J Cancer Prev*; 16(2): 158-64.
- Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, et al. (2007): Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. *Int J Cancer*; 120(8): 1769-75.
- Lahkola A, Salminen T, Raitanen J, Heinävaara S., Schoemaker MJ, Christensen HC, Feychting M, et al. (2008): Meningioma and mobile phone use – a collaborative case-control study in five North European countries. *Int J Epidemiol.*; online publication; doi: 10.1093/ije/dyn155.

- Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. (2004): Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma. *Epidemiology*; 15: 653-659.
- Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. (2005): Long-term cellular phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol*; 161: 526-535.
- Lönn S, Ahlbom A, Christensen HC, Johansen C, Schüz J, Edstrom S, Henriksson G, Lundgren J, Wennerberg J, Feychting M. (2006): Mobile phone use and risk of parotid gland tumor. *Am J Epidemiol*; 164: 637-643.
- Sadetzki S., Chetrit A., Jarus-Hakak A., et al. (2007): Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors – a nationwide case-control study; *Am J Epidemiol*; DOI: 10.1093/aje/kwm325.
- Schüz J, Böhler E, Berg G, Schlehofer B, Hettinger I, Schlaefer K, et al. (2006): Cellular phones, cordless phones, and the risk of glioma and meningioma (Interphone study group, Germany). *Am J Epidemiol*; 163: 512-520.
- Schlehofer B, Schlaefer K, Blettner M, Berg G, et al. (2007): Environmental risk factors for sporadic acoustic neuroma (Interphone Study Group, Germany). *Eur J Cancer* 43: 1741-1747.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, et al. (2005): Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries. *Br J Cancer*; 93: 842-848.
- Takebayashi T, Akiba S, Kikuchi Y, Taki M, Wake K, Watanabe S, Yamaguchi N. (2006): Mobile phone use and acoustic neuroma risk in Japan. *Occup Environ Med*; Aug 15 [Epub].
- Takebayashi T, Varsier N, Kikuchi Y, Wake K, Taki M, Watanabe S, Akiba S, Yamaguchi N. (2008): Mobile phone use, exposure to radiofrequency electromagnetic field, and brain tumor: a case-control study. *Br J Cancer*; 98: 652-659.

5.2 Interphone: Methodische Aspekte

- Berg G, Schüz J, Samkange-Zeeb F, Blettner M. (2005): Assessment of radiofrequency exposure from cellular telephone daily use in an epidemiological study: German validation study of the international case-control study of cancers of the brain—INTERPHONE Study. *J Exposure Anal Environ Epidemiol*; 15: 217-224.
- Cardis E, Kilkeny M. (1999): International case-control study of adult brain, head and neck tumours: results of the feasibility study. *Rad Prot Dos*; 83: 179-83.
- Cardis E, Kilkeny M. (2001): INTERPHONE – International case-control study of tumors of the brain and salivary glands; Protocol, rev.1; IARC International Report 01/002, Lyon.
- Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, and 44 others (2007): The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population. *Eur J Epidemiol*; DOI 10.1007/s10654-007-9152-z.
- Hartikka H et al. (2009): Mobile Phone Use and Location of Glioma: A Case-Case Analysis. *Bioelectromagnetics*, DOI 10.1002/bem.20471.
- Lahkola A, Salminen T, Auvinen A. (2005): Selection bias due to differential participation in a case-control study of mobile phone use and brain tumors. *Ann Epidemiol*; 15(5): 321-5.
- Schüz J, Johansen C. (2007): A comparison of self-reported cellular telephone use with subscriber data: Agreement between the two methods and implications for risk estimation. *Bioelectromagnetics*; 28: 130-136
- Vrijheid M, Cardis E, Armstrong BK, et al. (2006): Validation of Short-Term Recall of Mobile Phone Use for the Interphone Study. *Occup Environ Med*; 63: 237-243.
- Vrijheid M, Deltour I, Krewski D, Sanchez M, Cardis E. (2006): The effects of recall errors and of selection bias in epidemiologic studies of mobile phone use and cancer risk. *J Expo Sci Environ Epidemiol*; 16: 371-384.
- Vrijheid M. et al (2009): Quantifying the impact of selection bias caused by nonparticipation in a case-control study of mobile phone use. *Ann Epidemiol*; 19: 33-42.
- Vrijheid M. et al (2008): Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. *Ann Epidemiol*; 19: 33-42. *J Expo Sci Environ Epidemiol*; doi: 10.1038/jes.2008.27.

5.3 Publikationen mit Daten aus Interphone

- Berg G, Spallek J, Schuz J, Schlefor B, et al. (2006): Occupational exposure to radio frequency/microwave radiation and the risk of brain tumours: Interphone study group, Germany. *Am J Epidemiol* 164:538-548.

- Schüz J, Bohler E, Schlehofer B, Berg K, et al. (2006c): Radiofrequency electromagnetic fields emitted from base stations of DECT cordless phones and the risk of glioma and meningioma (Interphone study group, Germany). *Radiat Res* 166:116-119.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Auvinen A, Christensen HC, Feychting M, Johansen C, et al. (2007): Medical history, cigarette smoking and risk of acoustic neuroma: an international casecontrol study. *Int J Cancer*; 120(1): 103–10.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Hepworth SJ, McKinney PA, van Tongeren M, Muir KR. (2006): History of allergies and risk of glioma in adults. *Int J Cancer*; 119(9): 2165–72.

5.4 Ausgewählte andere Publikationen zum Thema

- Auvinen A., Toivoa T., and Tokolaa K. (2006): Epidemiological risk assessment of mobile phones and cancer: where can we improve? *Eur J Cancer Prev.*, 15: 516-523.
- Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A, Mild KH. (1999): Use of cellular telephones and the risk for brain tumors: A case-control study. *Int J Oncol*; 15: 113-6.
- Hardell L, Carlberg M, Mild KH. (2005): Use of cellular telephones and brain tumour risk in urban and rural areas. *Occup Environ Med*; 62: 390-4
- Hardell L, Carlberg M, Mild KH. (2006): Pooled analysis of two case-control studies on the use of cellular and cordless telephones and the risk of benign brain tumours diagnosed during 1997-2003. *Int J Oncol*; 28: 509-18.
- Hardell L, Carlberg M, Mild KH. (2006): Pooled analysis of two case-control studies on use of cellular and cordless telephones and the risk for malignant brain tumours diagnosed in 1997-2003. *Int Arch Occup Environ Health*; 79: 630-9.
- Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, et al. (2001): Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med*; 344: 79-786.
- Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Olsen JH. (2001): Cellular telephones and cancer—a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst*; 93: 203-207.
- Linet MS, Taggart T, Severson RK, Cerhan JR, Cozen W, Hartge P, Colt J. (2006): Cellular telephones and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*; 119:2382-2388
- Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, et al. (2000): Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA*; 284: 3001-3007.
- Muscat JE, Malkin MG, Shore RE, Thompson S, Neugut AI, Stellman SD, et al. (2002): Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. *Neurology*; 58: 1304-1306.
- Schüz J, Jacobsen R, Olsen JH, Boice jr. JD, McLaughlin JK, Johansen C. (2006): Cellular telephone use and cancer risk: update of a nationwide Danish cohort. *J Natl Cancer Inst*; 98: 1707-13.
- Stang A, Anastassiou G, Ahrens W, Broman K, Bornfeld N, Jöckel KH. (2001): The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. *Epidemiology*; 12: 7-12.
- Kan P, Simonsen SE, Lyon JL, Kestle JRW (2007): Cellular phone use and brain tumor: a meta-analysis. *J Neurooncol* DOI 10.1007/s11060-007-9432-1.