

Interphone-Studie Deutschland

Joachim Schüz, Brigitte Schlehofer, Gabriele Berg, Klaus Schlaefer, Maria Blettner

Durchführung:

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Studienleitung)

AG Umwelt-Epidemiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

AG Epidemiologie und Statistik, Fakultät für Public Health, Universität Bielefeld

Mit Ergänzungsunterstützung
des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit

Mainz, Bielefeld, Heidelberg, Oktober 2006

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
Leiterin: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Maria Blettner
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Erweiterungsstudie einer multinationalen epidemiologischen Studie
des möglichen Zusammenhangs zwischen hochfrequenter
elektromagnetischer Strahlung und dem Auftreten von Tumoren des
Kopf- und Halsbereiches (INTERPHONE)**

Kennzeichen: StSch 4365

Abschlussdatum: Dezember 2005

Autoren: HD Dr. Joachim Schüz
Dr. Brigitte Schlehofer
Juniorprof. Dr. Gabriele Berg
Klaus Schlaefer, MPH
Univ.-Prof. Dr. Maria Blettner

Anmerkung:

Dieser Bericht ist von den Auftragnehmern der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, der Universität Bielefeld und des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg im Auftrag des Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit im Rahmen des Vorhabens StSch 4365 erstellt worden. Die Verantwortung für den Inhalt liegt jedoch allein bei den Autoren. Der Eigentümer behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit Zustimmung des Auftraggebers zitiert, ganz oder teilweise vervielfältigt bzw. Dritten zugänglich gemacht werden.

Dieser Bericht gibt die Meinung und Auffassung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der Meinung der/des auftraggebenden Bundesministerin/Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit übereinstimmen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	4
1.1 Fragestellung	4
1.2 Wissenschaftlicher Kenntnisstand	4
2. Material und Methoden	9
2.1 Beschreibung der Feldphase	9
2.2 Diagnosekriterien	12
2.3 Statistische Auswertung	12
2.4 Beschreibung der „Activity Exposure Matrix“ für berufliche Expositionen mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern.....	14
2.5 Teilnehmeraten und demographische Verteilung der Studienteilnehmer	15
2.5 Teilnehmeraten und demographische Verteilung der Studienteilnehmer	16
3. Ergebnisse	19
3.1 Nutzung von Mobiltelefonen und Schnurlostelefonen und das Risiko, an einem Gliom oder Meningeom zu erkranken.....	19
3.2 Kommentar zur Erfassung der Handynutzung.....	22
3.3 Berufliche Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern und das Risiko, an einem Gliom oder Meningeom zu erkranken	24
3.4 Risikofaktoren für Akustikusneurinome	26
3.5 Validierungsstudien der Expositionserhebung.....	29
4. Zusammenfassung und Fazit der Interphone-Studie.....	30
Anhang 1: Verwendete Literatur.....	32
Anhang 2: Veröffentlichungen aus der deutschen Interphone-Studie	35
Anhang 3: Studienregion.....	36
Anhang 4: Struktur der Interphone-Studie und Danksagung.....	37

Korrespondenzadressen:

(für den Auftragnehmer) Dr. Joachim Schüz, Institute of Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Strandboulevarden 49, DK-2100 Copenhagen, e-mail: joachim@cancer.dk

(für den Auftraggeber) Dr. Gunde Ziegelberger, Bundesamt für Strahlenschutz, AG NIR, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Oberschleissheim, e-mail: gziegelberger@bfs.de

1. Einführung

1.1 Fragestellung

Gesundheitsschädigungen nicht-ionisierender elektromagnetischer Felder werden seit Jahrzehnten unter wissenschaftlichen Experten sowie in der Politik und Öffentlichkeit sehr kontrovers diskutiert. Bestehende Grenzwerte schützen vor bestätigten Effekten (ICNIRP, 1998). Dennoch wird intensiv danach geforscht, ob elektromagnetische Felder auch unterhalb dieser Grenzwerte Krankheiten verursachen oder fördern können. Aus der experimentellen Forschung haben sich nur wenige konsistente Hinweise auf Schädigungen von Organismen ergeben. Gesichert sind thermische Effekte, vor denen die Grenzwerte allerdings in ausreichendem Maße schützen.

Auch wenn nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand ein Krebsrisiko durch nicht-ionisierende Strahlung eher sehr klein sein dürfte, ist Forschungsbedarf vorhanden (Schüz, 2004). Ein Handlungsbedarf ergibt sich für eine weitere Erforschung des Feldes mit verbesserter Methodik und auf den Ergebnissen vorangegangener Untersuchungen, ebenso wie aufgrund der öffentlichen Besorgnis wegen der starken Zunahme der Exposition. Das digitale Mobilfunknetz in Deutschland zählt um die 65 Millionen Nutzer. Dies bedeutet, dass auch eventuelle schwache Effekte bezüglich Hirntumoren absolut zu einem wesentlichen Anstieg dieser Tumorform führen könnten. Die Notwendigkeit weitergehender Forschung wurde in internationalen Empfehlungen gesehen und wurde auch während eines internationalen Workshop in Heidelberg explizit gefordert (Blettner et al., 2000).

Mit hoher Priorität wurde vor allem eine von der WHO koordinierte internationale Fallkontroll-Studie vorgeschlagen, die in 13 Ländern nach einem einheitlichen Studienprotokoll durchgeführt wird (**Interphone-Studie**). Diese sollte bis 2006 klären, ob die Nutzung von Mobiltelefonen das Risiko erhöht, an einem Hirntumor oder einem Parotistumor zu erkranken. In die Studie sollten mehr als 7.000 Patienten mit einem Hirntumor aufgenommen werden, so dass selbst der Nachweis eines kleinen Risikos möglich sein würde. Zu den Ländern, in denen die Interphone-Studie durchgeführt wird, gehört auch Deutschland. Die Studienregion sind die Großräume Bielefeld, Heidelberg, Mainz und Mannheim. Die Ergebnisse der deutschen Studie werden in diesem Bericht beschrieben.

1.2 Wissenschaftlicher Kenntnisstand

Krebs und Mobiltelefone

Außer der Interphone-Studie wurden einige weitere Fallkontrollstudien zu Mobiltelefonen und einem möglichen Gehirntumorrisiko durchgeführt, davon zwei in den USA, eine in Finnland und eine Serie von Fallkontrollstudien in Schweden (von der gleichen Forschergruppe). In den amerikanischen sowie der ersten schwedischen Studie zeigte sich kein Zusammenhang (Hardell et al., 1999; Inskip et al., 2001; Muscat et al., 2000; Muscat et al., 2002). Somit stützen diese Studien nicht die Ergebnisse der finnischen Studie, in der sich bereits nach 1-2 Jahren Nutzung eines analogen (nicht pulsmodulierten) Mobiltelefons eine Risikoverdopplung für die Untergruppe der Gliome zeigte, nicht aber für andere Hirntumorentitäten (Auvinen et al., 2002). In den erweiterten schwedischen Studien wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko beobachtet, das vor allem die malignen Tumoren und die Akustikusneurinome betraf (die zusammengefassten Auswertungen sind in Hardell et al., 2006a und Hardell et al. 2006b publiziert). Ein fast vierfach erhöhtes Risiko zeigte sich hierbei nach einer mehr als fünfzehnjährigen Mobiltelefon-Nutzung für die Akustikusneurinome. Ein derart langer Expositionszeitraum konnte in allen anderen Studien nicht analysiert werden. Die schwedische Studie steht allerdings methodisch in der Kritik. Weil sie sich auf prävalente Krebsfälle bezog, waren viele der Patienten vor Studiendurchführung bereits verstorben. Ferner war die Durchführung der Befragung nicht optimal und eine Risikoüberschätzung als Artefakt durch das Antwortverhalten der Probanden ist

nicht auszuschließen. Die schwedische Studie wurde mehrfach in ähnlicher Form publiziert, darunter auch teils mit einigen Subgruppenanalysen. Hierbei kristallisierte sich unter anderem ein höheres Risiko für diejenigen Personen heraus, die in ländlichen Regionen leben (Hardell et al., 2005).

Die bisher eher vagen Erkenntnisse dieser abgeschlossenen Studien kommen nicht unerwartet. Da bereits früher vermutet wurde, dass Einzelstudien besonders für ausgewählte Tumortopographien oder -morphologien zum Nachweis eines (falls vorhandenen) eher kleinen Risikos nicht ausreichend wären, initiierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) frühzeitig eine internationale Fall-Kontroll-Studie mit einem einheitlichen Studienprotokoll, die Interphone-Studie (Cardis und Kilkenny, 1999), an der sich 13 Länder beteiligen.

Inzwischen wurden in sieben Einzelberichten Ergebnisse aus der Interphone-Studie veröffentlicht, davon drei zu Gliomen und/oder Meningeomen (Lönn et al., 2005; Christensen et al., 2005; Hepworth et al., 2006) sowie drei zu Akustikusneurinomen (Christensen et al., 2004; Lönn et al., 2004; Schoemaker et al., 2005) und eine zu Parotistumoren (Lönn et al., 2006). In keiner der Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem Gehirntumorrisiko und einer Nutzungsdauer eines Mobiltelefons von *weniger als 10 Jahren* beobachtet. Bei einer *längeren Nutzung* zeigte sich in keiner Studie ein erhöhtes Risiko für Meningeome (Lönn et al., 2005; Christensen et al., 2005). Bei den Gliomen wurde für die Gruppe der Langzeitanwender (10 Jahre und mehr) sowohl in Schweden (25 Gliompatienten mit Langzeitanwendung (Lönn et al., 2005)) als auch Dänemark (14 Gliompatienten (Christensen et al., 2005)) und Großbritannien (66 Gliompatienten (Hepworth et al., 2006)) kein erhöhtes Risiko beobachtet. Das Erkrankungsrisiko an einem Akustikusneurinom war in der schwedischen Studie (Lönn et al., 2004) für Langzeitnutzer erhöht, in der dänischen Studie (Christensen et al., 2004) erniedrigt, wobei die schwedische Studie in dieser Gruppe mehr Probanden aufwies. In beiden Studien wurde kein Zusammenhang mit einer kürzeren Nutzung als 10 Jahren beobachtet. Eine kürzlich veröffentlichte gemeinsame Auswertung von fünf Ländern der Interphone-Studie (Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland, Großbritannien) fand auf Basis von 678 Patienten mit einem Akustikusneurinom und 3553 Kontrollpersonen keinen Zusammenhang zwischen der Nutzung eines Mobiltelefons und dem Tumorrisiko (Schoemaker et al., 2005). Ein erhöhtes Risiko von 1,8 fand sich aber für Langzeitnutzer, die das Mobiltelefon vorwiegend an die später durch den Tumor betroffene Kopfseite hielten. Diesem Ergebnis liegt aber vor allem die bereits genannte schwedische Einzelstudie zugrunde, die alleine 9 der 23 betroffenen Patienten in dieser Gruppe beitrug und ein Risiko von 3,1 berichtet hatte. Es bleibt also offen, wie sich dieses Teilergebnis nach Einschluss aller an der Interphone-Studie beteiligten Länder und der Erhöhung der Fallzahl auf mehr als 1000 Patienten darstellt. Keinerlei Zusammenhang zeigte sich zwischen der Mobiltelefonnutzung und dem Risiko, an einem gutartigen oder bösartigen Parotistumor zu erkranken (Lönn et al., 2006).

Fasst man diese Erkenntnisse zusammen, so sprechen sie bisher eher gegen einen Zusammenhang zwischen einer Mobiltelefonnutzung und dem Risiko, an einem Gliom oder Meningeom zu erkranken. Auch wenn vor Abschluss der Gesamtstudie noch keine voreiligen Schlüsse bezüglich Langzeitanwendern mit häufiger Mobiltelefonnutzung gezogen werden sollten, so lassen die bereits vorliegenden Ergebnisse vermuten, dass auch in dieser Anwendergruppe zumindest keine deutliche Risikoerhöhung zu erwarten ist. Die Ergebnisse werden durch die Auswertung des gepoolten Datensatzes der internationalen Studie überprüft werden. Für die Akustikusneurinome ergibt sich aus den bisherigen Studien der Verdacht eines erhöhten Risikos unter Langzeitanwendern. Hier sind aber ebenfalls die internationalen Ergebnisse von Interphone abzuwarten. Bei den Langzeitanwendern mit einer Nutzungsdauer von über 10 Jahren haben viele zuerst ein Mobiltelefon mit analoger Technik (in Deutschland: C-Netz) verwendet, während die Kurzzeitnutzer praktisch ausschließlich direkt mit Mobiltelefonen nach digitaler Technik zu telefonieren begannen.

Zu anderen Tumorentitäten gibt es bisher nur Einzelstudien. Eine dänische, retrospektive Kohortenstudie ist auf Grund der großen Studienpopulation und ihrer Repräsentativität für die Bevölkerung besonders aussagekräftig (Johansen et al., 2001). Sie ergab in der Kohorte der Mobiltelefon-Besitzer erniedrigte Raten von solchen Krebserkrankungen, die bekannterweise mit Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum und ungesunder Ernährung assoziiert sind, z. B. Lungenkrebs, Speiseröhrenkrebs oder Magenkrebs. Insofern kann aus dieser Studie gefolgert werden, dass die Gruppe der frühen Mobiltelefon-Besitzer in Charakteristika wie Bildungsstand, Lebensstil (Rauchen, Ernährung etc.) und den gewählten beruflichen Tätigkeitsfeldern von der Allgemeinbevölkerung abweicht. Für die bezüglich der Mobiltelefon-Nutzung besonders interessierenden Diagnosen, d.h. Hirntumoren und Leukämien, lagen die beobachteten Inzidenzraten dicht bei den für die Allgemeinbevölkerung erwarteten Werten. Allerdings war die Fallzahl sehr gering. In einer deutschen Fallkontrollstudie wurde unter Mobiltelefon-Nutzern ein erhöhtes Risiko für Uveamelanome ermittelt (Stang et al., 2001). Die Exposition wurde allerdings nur indirekt erhoben. Eine Folgestudie läuft.

Die Aussagekraft der bisherigen Studien ist nicht ausreichend, um das Risiko bei Langzeitanwendern mit sehr häufigem Mobiltelefon-Gebrauch und potenziell langen Latenzzeiten zwischen Exposition und Erkrankung beurteilen zu können. Die größte Anzahl von Langzeitanwendern wird in der Interphone-Studie erwartet, da hier auch Länder beteiligt sind, in denen Mobiltelefone schon mehr als 10 Jahre lang intensiv genutzt werden. Auch die Aussagekraft von Interphone hat Einschränkungen: Aussagen werden nur zu den ausgewählten Diagnosen Gliom, Meningeom und Akustikusneurinom und zu einer möglichen Latenzzeit bis zu 15 Jahren möglich sein.

Berufliche Exposition mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern und Krebs

Die Frage, ob eine berufliche Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern in der Entstehung eines Gehirntumors eine Rolle spielt, ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Dabei ergibt sich vor allem die Frage, ob hierbei spezifische Frequenzbereiche eine Rolle spielen oder das gesamte Frequenzspektrum betrachtet werden muss. Die ansteigende Bedeutung dieser Diskussion erklärt sich durch die vermehrte Verbreitung des Mobilfunks in den letzten 15 Jahren. Im Jahr 1988 berichteten Milham et al. zunächst von einer nicht signifikant erhöhten standardisierten Mortalitätsrate von 1,39 (95% KI: 0,93-2,00) für Amateurfunker. In den folgenden Jahren wurden weitere ad-hoc Analysen zu dieser Fragestellung publiziert (Blettner und Schlehofer 1999). In der Tabelle 1.2.1 sind sieben Kohortenstudien und zwei Fall-Kontrollstudien zu dem Einfluss hochfrequenter elektromagnetischer Felder durch das Berufsumfeld dargestellt. Jedoch sind die Ergebnisse nicht einheitlich. Bis auf eine Studie (Szmigielski 1996) zeigen alle Kohortenstudien keinen signifikanten Einfluss der Exposition mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern auf die Entstehung von Gehirntumoren.

Die zwei Fall-Kontrollstudien kommen jedoch zu anderen Ergebnissen. Thomas et al. (1987) fand eine signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Entstehung von Gehirntumoren und Dauer der Exposition mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern. Die zweite Studie war eine eingebettete Fall-Kontrollstudie in der Kohortenstudie der männlichen Luftstreitkräfte der USA (Grayson 1996). Die Autoren fanden ein signifikant erhöhtes Risiko bei Personen, die jemals gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern exponiert waren, im Vergleich zu den Nichtexponierten. Allerdings gab es weder einen Trend in der Intensität noch in der Dauer der Exposition.

Zurzeit weisen experimentelle Studien darauf hin, dass hochfrequente elektromagnetische Felder in der Karzinogenese keine Rolle spielen. Ein promovierender Effekt dieser hochfrequenten elektromagnetischen Felder kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (Steward 2000). Daher ist es weiterhin von Bedeutung, dieser Fragestellung nachzugehen. Zudem hat bisher keine der

bereits vorliegenden Studien den Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern und gutartigen Gehirntumoren untersucht.

Tabelle 1.2.1: Ergebnisse der Kohorten- und Fall-Kontrollstudien zu der Entstehung von Gehirntumoren und der beruflichen Exposition der hochfrequenten elektromagnetischen Felder.

Design	Methode	Schät- zer	Gehirntumor Klassifikation	Fälle	Ergeb- nis	95% KI	Quelle
Mortalitäts- kohorte	Amateurfunker, n=67,829 Personen, follow up: 1979-1984; Exposition: Amateurfunkerlizenz	SMR	ICD 8 (191)	29	1,39	0,93, 2,00	Milham 1988
Inzidenz- kohorte	Norwegische Elektriker n=37,945 Männer, follow up: 1961-1985; Exposition: allgemeine Berufsbeschreibung	SIR	ICD 7 (193) *	119	1,09	0,90, 1,41	Tynes et al. 1992
Inzidenz- kohorte	Weibliche Radio und Telegrafearbeiterinnen n=2,619, follow up: 1961-1991; Exposition: Berufsgeschichte	SIR	ICD 7 (193) *	5	1,0	0,3, 2,3	Tynes et al. 1996
Kohorte	Militärpersonal n= 128,000, follow up: 1971-1985; Exposition: Berufsbeschreibungen	OER	Tumore des Nervensystems*	85	1,91	1,08, 3,47	Szmigielski 1996
Inzidenz- kohorte	Polizeioffiziere, n=22,197; Exposition: Berufsgeschichte	SIR	ICD 9 (191)	16	0,84	0,48, 1,36	Finkelstein 1998
Mortalitäts- kohorte	Angestellte bei Motorola n=195,775, follow up: 1950-1997; Exposition: Job Exposure Matrix anhand der Berufsgeschichte	SMR	Tumore des Nervensystems*	51	0,53	0,21, 1,09	Morgan et al. 2000
Mortalitäts- kohorte	US Marine-Personal, n=40,890 Männer, follow up: 1950-1997; Exposition: Alle wurden als exponiert betrachtet	SMR	ICD 9 (191.0-191.9)	88	0,71	0,51, 0,98	Groves et la. 2002
Eingebettete Fall- Kontrollstudie, Inzidenz	US Marine-Personal, 230 Fälle, 920 zugeordnete Kontrollen (Nach Geburtsjahr und Rasse); Exposition: Berufsgeschichte	OR	ICD 9 (191)	230	1,39	1,01, 1,90	Grayson 1996
Fall- Kontrollstudie, Mortalität	435 Fälle, 386 Kontrollen aus Todesbescheinigungen selektiert; Exposition: Berufsbeschreibungen	OR	Gliome, Meningeome Keine ICD gegeben	435	1,6	1,0, 2,4	Thomas et al. 1987

* beinhaltet maligne Tumore des Gehirns und anderer Teile des Nervensystems.

2. Material und Methoden

2.1 Beschreibung der Feldphase

Erstellen des Fragebogens / des CAPI

Die Fragebogeninhalte wurden von der Studienkoordination an der International Agency for Research on Cancer (IARC) erstellt, wobei Vorschläge aus den nationalen Studienzentren aufgegriffen wurden. Die englische Version wurde in das Deutsche übersetzt (und zur Überprüfung rückübersetzt) und im Rahmen einer internen Pilotstudie an Kollegen und Bekannten der Mitglieder der deutschen Interphone Studiengruppe getestet. Zusätzlich mussten für die Abfrage der Berufe und beruflichen Tätigkeiten umfangreiche Listen aus dem Englischen übersetzt, an die deutschen Gegebenheiten angepasst und erfasst werden. Der Fragebogen wurde dann als computergestütztes persönliches Interview (CAPI) programmiert.

Da das CAPI zu Beginn der Feldphase (15.10.2000) nicht zur Verfügung stand, wurde der Papier-Fragebogen der Pilotphase mit der endgültigen Version des englischen Fragebogens abgeglichen und gedruckt. Anhand dieser Version wurden die Interviewer an mehreren zentrumsbezogenen Terminen und einer zentralen Sitzung in Mainz geschult. Bis zur Fertigstellung des CAPI bildeten die Papier-Fragebögen die Grundlage der Interviews. Auf die sehr komplexe und umfangreiche Befragung der Tätigkeiten in den EMF-belasteten Berufen wurde zunächst verzichtet und nur die entsprechenden Screeningfragen gestellt. Nach Einführung des CAPI wurden die Teilnehmer mit Tätigkeiten in EMF-belasteten Berufen telefonisch nachinterviewt, wie es mit ihnen zuvor abgesprochen worden war.

Nach Fertigstellung des CAPI wurde dieses sorgfältig überprüft und ab März 2001 eingesetzt. Nachdem das CAPI in seiner endgültigen Version zur Verfügung stand, wurden die Interviewer erneut anhand dieses Interviewwerkzeuges intensiv geschult. Auch während der Feldphase wurden in den drei deutschen Zentren Besprechungen und Schulungen mit den Interviewern kontinuierlich abgehalten, um die Qualität der Interviews sicherzustellen und auf vorkommende Probleme einzugehen. Parallel zum CAPI wurde ein Ergänzungsfragebogen erstellt. Dieser enthielt Fragen für die speziellen Interessensbereiche des deutschen Studienzentrums, wie z.B. über die Nutzung von Schnurlostelefonen (insbesondere auch die Aufstellung der Basisstationen) oder Informationen zur Ableitung des sozioökonomischen Status des Teilnehmers.

Alle Interviews wurden bei Abgabe durch die Interviewer von den Dokumentaren der Studienzentren durchgesehen. Auftretende Fragen wurden mit den Interviewern geklärt. Abgeschlossene Interviews wurden studienzentrumszentral gespeichert.

Festlegung der Studienregion und der zu beteiligten Kliniken

Gehirntumoren zählen zu den seltenen Tumorformen. Nach Angaben des Krebsregisters Saarland beträgt die Inzidenz etwa 8 Tumorfälle pro Jahr auf 100.000 Einwohner. Um auf eine ausreichende Zahl von Patienten im Altersbereich von 30 bis 59 Jahren (ab November 2001 wurde der Altersbereich des deutschen Studienteils auf 69 Jahre erweitert um genügend Fälle für eine eigenständige deutsche Auswertung rekrutieren zu können) zu kommen, wurde ein multizentrische Studienregion geplant. Die zweite Bezugsgröße der Studienregion ist die Zahl der beteiligten Kliniken. Gehirntumoren werden in dafür spezialisierten Neurochirurgien operiert. Da dies die Therapie der Wahl ist, wurden die Patienten aus diesen Kliniken rekrutiert. In der in Frage kommenden Studienregion waren dies die Neurochirurgien der Universitäten Heidelberg (mit jeweils einer Neurochirurgie in Heidelberg und Mannheim) und Mainz, sowie die Neurochirurgie des Gilead-Krankenhauses in Bielefeld. In den umliegenden Neurochirurgien wurde vor Beginn der Feldphase überprüft, inwieweit Patienten aus der jeweiligen Studienregion sich dort behandeln lassen, was jedoch nur in geringem Ausmaß der Fall war, sodass diese Abwanderung der Fallpersonen in umliegende Kliniken vernachlässigt werden konnte.

Um die Kliniken herum wurden die Landkreise ausgewählt, die zu dem Einzugsbereich dieser Kliniken gehören. Nach speziellen Recherchen wurden drei Stadtkreise unterteilt, da in diesen die Einwohner auch an weiteren Neurochirurgien behandelt werden konnten (Darmstadt, Heilbronn und Wiesbaden zu je 50%). Insgesamt umfasste die Studienregion 6,6 Millionen Einwohner in den Bundesländern Baden-Württemberg, Hessen, Nordrhein-Westfalen und Rheinland-Pfalz. Die Studienregion beschreibt Anhang 3.

Mit den beteiligten Kliniken wurde Kontakt aufgenommen. Die Studie wurde ausführlich, z.T. im Rahmen von Klinikseminaren, vorgestellt. Sie stieß in allen Kliniken auf großes Interesse, die Unterstützung wurde zugesagt. Die praktische Durchführung der Patientenrekrutierung auf den Stationen wurde mit den entsprechenden ärztlichen Ansprechpartnern und mit dem Pflegepersonal besprochen. Der Ablauf zur Meldung der Tumorfälle an die Studienzentren wurde festgelegt.

Auswahl der Kontrollen

Die Interphone-Studie ist eine bevölkerungsbasierte Studie, d.h. die Kontrollen wurden durch eine zufällige Auswahl aus der gesamten Bevölkerung der Studienregion entsprechend dem Alter und Geschlecht der Fälle (Matchingkriterien) gezogen.

Mit den Ethikkommissionen der beteiligten Universitäten wurde Kontakt aufgenommen und die Zustimmung zu dieser Studie und den geplanten Abläufen beantragt. Diesen wurden die Studie sehr ausführlich dargestellt, vor allem wurden der Fragebogen zur Kenntnisnahme übersandt und das Verfahren zur Anonymisierung der Daten erläutert. Alle Ethikkommissionen gaben ihre Zustimmung zur Verfahrensweise dieser Studie. Der Datenschutzbeauftragte der koordinierenden Universitätsklinik Mainz wirkte dabei beratend mit.

Von jeder beteiligten Gemeinde musste die Zustimmung der Bürgermeister oder der mit diesen Fragen betrauten Personen eingeholt werden. Hilfreich war dabei eine Bescheinigung des Baden-Württembergischen Forschungsministeriums über das bestehende öffentliche Interesse am Ergebnis dieser Studie, die den Gemeinden in Kopie mitgeschickt wurden. Fragen von Seiten der Gemeinden wurden in Telefongesprächen oder schriftlich geklärt. Nach dieser Zustimmung wurden die mit der Verarbeitung der Bevölkerungsdaten betreuten Kommunalen Rechenzentren kontaktiert, mit der Bitte um eine nach unseren Angaben gestaltete Zufallsauswahl aus der Bevölkerung.

Vergleichsweise einfach war die zufällige Bevölkerungsauswahl in den Gemeinden, die ihre Daten in einem gemeinsamen kommunalen Rechenzentrum führten, da diese Rechenzentren bei den Datenstrukturen auf unsere Wünsche eingehen konnten. Arbeitsintensiver war oftmals die Verarbeitung der Daten aus den kleineren Gemeinde-eigenen Rechenzentren, da die vielfältigen gelieferten Datenformate in das notwendige Format für den gemeinsamen Datenpool umgesetzt werden musste. Bei der Ziehung der Zufallsstichproben über die Meldeämter wurde ein Datenpool gezogen, aus dem dann wiederum die individuellen Kontrollpersonen zufällig gezogen wurden (z.B. wurden bei der ersten Ziehung in Heidelberg 34.869 Personen von den Einwohnermeldeämtern gemeldet, aus denen 1.693 Personen gezogen und angeschrieben wurden). Grund dafür ist die Gebührenordnung, dass die Kosten pro Ziehung und nicht pro Anzahl Personen berechnet werden.

Zur studieninternen Verwaltung wurde MS-Access als Datenbank gewählt, um später die Anschreiben als MS-Word Serienbriefe erstellen zu können. Die Zufallsauswahl wurde mittels eines SAS-Programms durchgeführt. Zu diesem Zwecke wurde die MS-Access-Datenbank in eine SAS-Datenbank konvertiert. Aufgrund der Mobilität der Bevölkerung wurde bereits zu Studienbeginn festgelegt in der Mitte der Studienperiode den Datenpool neu zu erstellen. Aufgrund der teilweise hohen Gebühren der Rechenzentren waren die Kosten für die beiden Ziehungen beträchtlich.

Ablauf der Befragungen

Die Rekrutierungsprozedur wurde in allen drei deutschen Studienzentren identisch durchgeführt, entsprechend dem vorgegebenen internationalen Studienprotokoll.

Vor Beginn der Befragungen wurde der Ablauf der Befragungen genauestens festgelegt. Dazu wurde das von der IARC zur Verfügung gestellte Interviewer Manual in das Deutsche übersetzt und an die deutschen Verhältnisse angepasst.

Um einen Interviewerbias zu vermeiden, befragten alle Interviewer sowohl Fälle als auch Kontrollen. Dazu wurde ein Turnus erstellt, in dem die Interviewer entweder die Stationen in den Kliniken für die Fallinterviews besuchten oder Kontrollinterviews durchführten.

Befragungen der Fälle

Die dazu notwendige Logistik wurde in den einzelnen Zentren je nach den örtlichen Gegebenheiten erstellt. Im Prinzip wurde wie folgt vorgegangen: Die Interviewer besuchten die Stationen der Neurochirurgien i.d.R. zweimal die Woche. Hirntumorpatienten wurden aufgrund der OP-Pläne identifiziert, bzw. das Pflegepersonal wies die Interviewer auf neu aufgenommene Patienten hin. Somit wurden die Patienten aktiv rekrutiert. Nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt (generelles Einverständnis der Kontaktaufnahme und günstiger Interviewzeitpunkt vor oder nach der OP) wurden die Patienten angesprochen, über die Studie mündlich und schriftlich informiert und das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme eingeholt. Häufig konnte das Interview sofort durchgeführt werden. Ansonsten wurde eine Terminabsprache getroffen. In wenigen Einzelfällen wurden die Interviews nach Entlassung aus dem Krankenhaus bei den Patienten zu Hause durchgeführt.

Zusätzlich zu der oben beschriebenen Fallrekrutierung wurden regelmäßig die Pathologien der beteiligten Kliniken besucht, um anhand deren Unterlagen die Vollständigkeit der Patientenrekrutierung zu überprüfen.

Befragungen der Kontrollen

Nach dem zufälligen Ziehen von Kontrollpersonen aus dem Datenpool entsprechend den vorgegebenen Matching-Kriterien „Alter, Geschlecht und Studienregion“ wurden die ermittelten Kontrollpersonen von den Studienzentren schriftlich über das Ziel der Studie informiert und um eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme gebeten (ein frankierter Rückumschlag lag bei). Wenn diese erfolgte, wurden Name, Anschrift und Telefonnummer den Interviewern übermittelt. Die Interviewer nahmen Kontakt mit den Kontrollen auf und vereinbarten einen Interviewtermin. Auf Wunsch der Kontrollen erfolgte die Befragung fast immer in deren Wohnung. Dies hatte einen erheblichen Zeit- und damit auch Kostenaufwand zur Folge.

Für den Fall einer Nichtteilnahme wurden die Kontrollen gebeten, wenigstens den beiliegenden Kurzfragebogen zum Besitz eines Handys zu beantworten und zurückzuschicken. Blieb eine Rückantwort aus, wurden die Kontrollen noch einmal angeschrieben. Danach wurde versucht sie telefonisch zu erreichen. Falls kein Kontakt hergestellt werden konnte, wurde über das zuständige Einwohnermeldeamt die neue Adresse der Kontrolle recherchiert. Falls diese innerhalb der Studienregion lag, wurde die Kontrollperson mit neuer Adresse angeschrieben. Blieb der Kontakt aus, versuchten die Interviewer durch Anfahren der Adresse herauszufinden, ob die Kontrolle noch an dieser Adresse wohnhaft oder verzogen war. Ein weiteres Erinnerungsschreiben wurde mit handschriftlicher Notiz mit der Bitte um Kontaktaufnahme in den Briefkasten gelegt.

Erfassung dreidimensionaler Schädelkarten („Grids“)

Ein ergänzender Teil der Interphone-Studie ist die Tumorlokalisationsstudie, bei der die Ausdehnung und der mutmaßliche Ursprung von Gliomen und Meningeomen von Neuro-radiologen in dreidimensionalen Schädelkarten („Grids“) zentimetergenau (1 cm³) beschrieben werden. Die Grid-Koordinaten wurden mit den im Arztbrief angegebenen Tumorlokalisationen

abgeglichen. Bei der Auswertung kann dann ermittelt werden, ob Tumoren häufiger als erwartet in denjenigen Kopfreionen auftreten, in denen die meiste abgestrahlte Energie des Mobiltelefons absorbiert wird. Diese Auswertung wird im internationalen Kontext durchgeführt.

2.2 Diagnosekriterien

In die Interphonestudie wurden nur Patienten mit inzidenten primären Hirntumoren als „Fälle“ aufgenommen mit folgender Morphologie und Tumorlokalisationsklassifikation (ICD-O, vers.3): für Gliome Topographiecodes C71.0-C71.9 und Morphologiecodes 9380-83, 9390-93, 9400-01, 9410-11, 9420-21, 9440-42, 9450-51, 9460, 9480; für Meningeome Topographiecode C70.0 und Morphologiecodes 9530-39 und für Akustikusneurinome Topographiecodes C 72.4 / D33.3 und Morphologiecode 9560/0. Die deutsche Studiengruppe entschied sich, nur Patienten mit histologisch verifizierter Diagnose aufzunehmen, da andere Diagnosekriterien wie z.B. bildgebende Verfahren (MRT, CT) zu falsch positiven Ergebnissen kommen könnten. Zur Patientenrekrutierung wurde anfangs die Verdachtsdiagnose der behandelnden Ärzte herangezogen. Nachdem postoperativ die histologische Diagnose vorlag, wurden diejenigen Patienten aus der Falldatei herausgenommen, die den Diagnosekriterien nicht genügten.

Als Fallpersonen sollten in den drei Studienregionen alle Männer und Frauen im Alter von 30 bis 59 Jahren (in der nach dem ersten Rekrutierungsjahr erweiterten Studie bis 69 Jahre) mit den oben genannten Diagnosen ermittelt werden. Weitere Kriterien waren ein Hauptwohnsitz in der Studienregion seit mindestens 6 Monaten und die Fähigkeit in deutscher Sprache ein Interview durchführen zu können. Die Vollständigkeit der Patientenrekrutierung wurde mittels regelmäßiger Recherche in den für die Neurochirurgischen Kliniken jeweils zuständigen Pathologien überprüft. Patienten, die nicht während ihres Krankenhausaufenthaltes erfasst werden konnten, wurden mit unserer Unterstützung von den Kliniken angeschrieben und um eine Teilnahme an der Studie gebeten. Das Interview wurde in solchen Fällen – entsprechend dem Vorgehen bei den Kontrollen - zuhause durchgeführt.

Für Patienten, die physisch oder psychisch nicht in der Lage waren ein Interview durchzuführen, wurde versucht, einen nächsten Angehörigen zu gewinnen, das Interview in seinem Namen durchzuführen (Proxyinterview).

2.3 Statistische Auswertung

Als Hauptanalysemodell wurde *a priori* der Kenntnis der Daten ein logistisches Regressionsmodell für häufigkeits-gematchte Daten ausgewählt. In diesem Modell wurde für die Auswertungen zu den Gliomen und Meningeomen für Geschlecht und Studienzentrum (Bielefeld, Heidelberg/Mannheim, Mainz) stratifiziert und nach Alter (kontinuierlich), Stadt/Land (wohnhaft in einer Stadt mit mehr oder weniger als 100.000 Einwohnern) und sozioökonomischem Status (niedrig, mittel, hoch, in Anlehnung an Ahrens et al. (1998)) adjustiert. In manchen Berechnungsmodellen wurden die Adjustierungsvariablen modifiziert, weil weitere Confounder berücksichtigt werden mussten, z.B. Rauchen bei den beruflichen Auswertungen. Für die Auswertungen zu den Akustikusneurinomen wurde nur nach Geschlecht stratifiziert und für Alter, Studienzentrum, Stadt/Land und sozioökonomischem Status zusätzlich adjustiert. Zur Evaluation des Einflusses des ausgewählten Berechnungsmodells wurden alle Analysen auch unadjustiert und konditional für individuell 1:2-gematchte Daten ausgewertet, Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen aber nur berichtet, wenn sie vom Hauptmodell abwichen. Die Auswertungen wurden mit Proc Phreg in SAS 8 durchgeführt (Stokes et al., 1995). Berichtet werden Odds Ratios (OR) als Schätzer des relativen Risikos mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall.

Trotz der häufigkeits-gematchten Auswertung wurde eine individuelle *post-hoc* Zuordnung von zwei Kontrollen zu einem Fall durchgeführt, Matchkriterien waren Alter +/- 2 Jahre und gleiches Geschlecht. Post-hoc Zuordnung bedeutet in diesem Zusammenhang, dass Kontrollen gemäß der

tatsächlichen (d.h. empirisch beobachteten) erwarteten Alters- und Geschlechtsverteilung zufällig ausgewählt und einem Pool von Kontrollen zugeführt wurden, am Ende aber die Gesamtheit der teilnehmenden Kontrollen individuell einem Fall zugeordnet wurde. Hierzu wurde ein Computer-Algorithmus geschrieben, der unter Berücksichtigung der Matchkriterien zufällig zuordnete und dabei das Studienzentrum berücksichtigte sowie Kontrollen auswählte, die mit dem Interviewdatum möglichst dicht am Interviewdatum des zugeordneten Falles lagen. Im folgenden wurde jeder Kontrolle ein Referenzdatum gegeben, das dem Diagnosedatum des zugeordneten Falles entsprach. Der Expositionszeitraum der Kontrolle wurde dann am Referenzdatum zensiert, der des Falls am Diagnosedatum. Auf diese Weise wurde die Vergleichbarkeit der Expositionszeiträume sichergestellt. Dies wurde notwendig, weil aufgrund des Designs Kontrollen zwangsläufig später interviewt wurden als Fälle und es sich bei einigen Expositionen, z.B. insbesondere der Nutzung von Mobiltelefonen, um zeitlich stark variierende Expositionen handelte. Hätte man z.B. bei den Kontrollen den Expositionszeitraum bis zum Interviewtermin definiert, wäre die Exposition überschätzt worden und die Risikoschätzer in Richtung eines protektiven Effekts verfälscht worden.

Bei der Auswertung zu den Mobil- und Schnurlostelefonen wurden vorab folgende Metriken für die Hauptanalysen ausgewählt: regulärer Nutzer ja/nein (in der Definition des internationalen Studienprotokolls ist ein regulärer Mobiltelefon-Nutzer eine Person, die über einen Zeitraum von mindestens einem halben Jahr ein Gespräch pro Woche oder mehr geführt hat), Jahre seit der ersten regulären Nutzung, kumulative Nutzung in Anzahl Gesprächen und Anzahl Stunden (jeweils abzüglich Anzahl und Zeiten, die das Mobiltelefon mit einer Freisprecheinrichtung genutzt wurde), Nutzungsintensität (Dauer pro Tag), kumulative Nutzung mindestens fünf Jahre vor Diagnose/Referenzdatum, Nutzung eines Schnurlostelefon ja/nein (unterteilt bei der Arbeit und privat), Aufstellung der Basisstation des Schnurlostelefon in der Wohnung und Jahre seit einer möglichen Aufstellung der Basisstation in Bettnähe.

Die Auswertung zur beruflichen Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern erfolgte ähnlich wie bei den Mobil- und Schnurlostelefonen durch eine konditionale logistische Regression. Es fand eine stratifizierte Analyse nach Region und Geschlecht statt und als Adjustierungsvariablen wurden Sozioökonomischer Status, Stadt-Land-Unterschiede, Rauchverhalten und die Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen berücksichtigt. Eine Darstellung der einzelnen Auswertungsmodelle der beruflichen Exposition wird am Ende des Kapitels 2.4 (Beschreibung der „Activity Exposure Matrix“ für berufliche Expositionen mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern) aufgelistet.

Für die Auswertung der Lärmexposition wurde folgendermaßen vorgegangen: Ausgehend von der Eingangsfrage, ob der Teilnehmer in Beruf, Freizeit und Umgebung lärmbelastet ist bzw. war, wird bei einer positiven Beantwortung für diese drei Bereiche detailliert nach den Parametern des Lärms gefragt. In der Regel waren diese Lärmquellen beruflicher Art. Mit Hilfe der Berufshistorie, wurden für jeden Beruf die ausgeübte Tätigkeit, die Art der Lärmquelle und die Lärmcharakteristik (permanent, intermittierend oder explosiv) erfasst. Für die Berechnung des OR für ein Akustikusneurinom durch Lärmexposition wurden in einem multiplen Modell alle Angaben berücksichtigt (stratifiziert für Geschlecht und adjustiert für Alter, Studienzentrum und Stadt/Land). Als Referenzkategorie galten diejenigen Personen, die sich nicht als lärmexponiert betrachtet haben, bzw. diejenigen, die angaben, ständig im Beruf Lärmschutzvorrichtungen getragen zu haben.

Um die subjektiven Angaben der Studienteilnehmer zu validieren, wurden die im Berufskalender erfassten Berufstätigkeiten anhand vorliegender Literatur bzgl. ihrer Lärmexposition gemessen in Dezibel (dB(A)) eingeteilt. Diese Einteilung wiederum wurde von einem Lärmexperten des Hauptverbandes der Berufsgenossenschaften validiert. Die resultierende Einteilung basierte dann in erster Linie auf den Literaturangaben mit Lärmmessungen. Lagen Messwerte nicht vor, wurden die Angaben des Lärmexperten zu Grunde gelegt. Die Teilnehmer wurden anschließend

unter Berücksichtigung ihrer höchsten Lärmexposition, die sie in einem ihrer Berufe ausgesetzt waren, in drei Kategorien eingeteilt: < 80 dB(A), $80 - < 85$ dB(A) und ≥ 85 dB(A). Die Kategorien wurden entsprechend einer Empfehlung der Europäischen Richtlinie 2003/10/EG folgend eingeteilt. Hierbei müssen bei Expositionen ab 85 dB(A) vom Arbeitgeber Schutzvorrichtungen zur Verfügung gestellt werden, wobei eine neuere Empfehlung zur Prävention den Schwellenwert auf 80 dB(A) senken wird.

Der Vergleich beider Einteilungen zeigte eine gute Übereinstimmung bzgl. der beiden Risikoeinschätzungen einer Lärmexposition für ein Akustikusneurinom ($\kappa = 0,67$ (95%-Konfidenzintervall: 0,61 – 0,73) für die Übereinstimmung der subjektiven Lärmbelastung zur höchsten Lärmexposition (≥ 85 dB(A)) und der Einteilung nach dem Berufskalender. Die detaillierten Ergebnisse und ihre Diskussion werden in einer eigenen Publikation dargestellt werden.

2.4 Beschreibung der „Activity Exposure Matrix“ für berufliche Expositionen mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern

Die Methoden zur Bildung der „Activity Exposure Matrix“ für berufliche Expositionen mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern sind veröffentlicht und detailliert beschrieben in Berg et al. (2006); siehe Anhang 2. An dieser Stelle erfolgt eine Zusammenfassung der wichtigsten Methoden und Ergebnisse.

Die Bildung der Matrix erfolgte anhand eines detaillierten Fragebogens über berufliche Tätigkeiten in Bezug zu hochfrequenten elektromagnetischen Feldern, die durch das „Internationale Exposure Assessment Committee“ der Interphone-Studie im Vorfeld erarbeitet wurden. Zur Ermittlung der „Activity Exposure Matrix“ wurden folgende Berufsfragen aus dem Interview herangezogen: (1) Haben Sie industrielle Ausrüstungen benutzt, um Lebensmittel zu kochen, trocknen, sterilisieren oder zu pasteurisieren? (2) Haben Sie industrielle Ausrüstungen benutzt, um irgendwelche Materialien zu verkleben, versiegeln, verschweißen, schmelzen, trocknen oder zu härten. (3) Haben Sie mit Radar gearbeitet? (4) Haben Sie mit Rundfunk-, TV und Telekommunikationsantennen oder -masten gearbeitet? (5) Haben Sie in der Produktion von Halbleiterchips oder mikroelektronischen Geräten gearbeitet? (6) Haben Sie elektrische oder elektromagnetische Geräte bedient, um Krankheiten zu diagnostizieren zu behandeln, oder diese Geräte gewartet? (7) Haben Sie Funkgeräte genutzt? (8) Sind Sie Amateurfunker?

Falls diese Fragen bejaht wurden, erfolgten weitergehende Fragen zu den einzelnen durchgeführten Tätigkeiten. Diese einzelnen Tätigkeiten wurden dann hinsichtlich der Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern kategorisiert. Dabei basierte die Klassifizierung auf – soweit vorhanden - wissenschaftlicher Literatur und auf zwei Expertenbefragungen. Personen, die zwar die oben genannten Screening-Fragen nach Tätigkeit in EMF-exponierten Berufen mit „ja“ beantworteten, jedoch keine Tätigkeiten aufwiesen, in denen Sie hochfrequenten elektromagnetischen Feldern ausgesetzt waren, wurden als „nicht exponiert“ kodiert. Die anderen Aktivitäten wurden hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit der Exposition eingestuft als „wahrscheinlich“ oder als „sicher“ kodiert. Falls die Exposition als „sicher“ kodiert wurde und darüber hinaus in der Tätigkeit die elektromagnetischen Felder den Grenzwert der Allgemeinbevölkerung von 0,08 W/kg überschritt (ICNIRP, 1998), wurde die Aktivität als „hohe“ Exposition kodiert. Praktisch alle Tätigkeiten mit „sicherer“ Exposition waren auch mit einer „hohen“ Exposition verbunden, so dass die wenigen verbleibenden „sicheren“ Expositionen der Gruppe den „wahrscheinlichen“ Expositionen zugeordnet wurden. Zudem wurde eine Gruppe mit „unwahrscheinlichen“ Expositionen konstruiert. Dabei handelte es sich um Personen, die zwar prinzipiell mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern arbeiteten, diesen aber nicht direkt ausgesetzt waren. Als Beispiel seien hier Personen genannt, die mit Funkgeräten im Fahrzeug arbeiteten. Sobald die Funkantenne außerhalb der Fahrzeugkarosserie angebracht war, kann davon ausgegangen werden, dass die Personen im Fahrzeug nicht exponiert sind.

Im letzten Schritt wurden die einzelnen Aktivitäten wieder für die Personen zusammengetragen. Ein Ablaufschema dieses Prozesses in der Abbildung 2.4.1 dargestellt.

In der Auswertung wurden folgende Variablen der Exposition berücksichtigt:

Modell 1 – Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern (ja /nein);

Modell 2 – vier Kategorien: „Keine“ Exposition, „nicht wahrscheinliche“ Exposition, „wahrscheinliche“ Exposition und „hohe“ Exposition;

Modell 3 – drei Kategorien unter Berücksichtigung der Dauer der Exposition: keine „hohe“ Exposition, „hohe“ Exposition für weniger als zehn Jahre, „hohe“ Exposition für zehn Jahre und mehr.

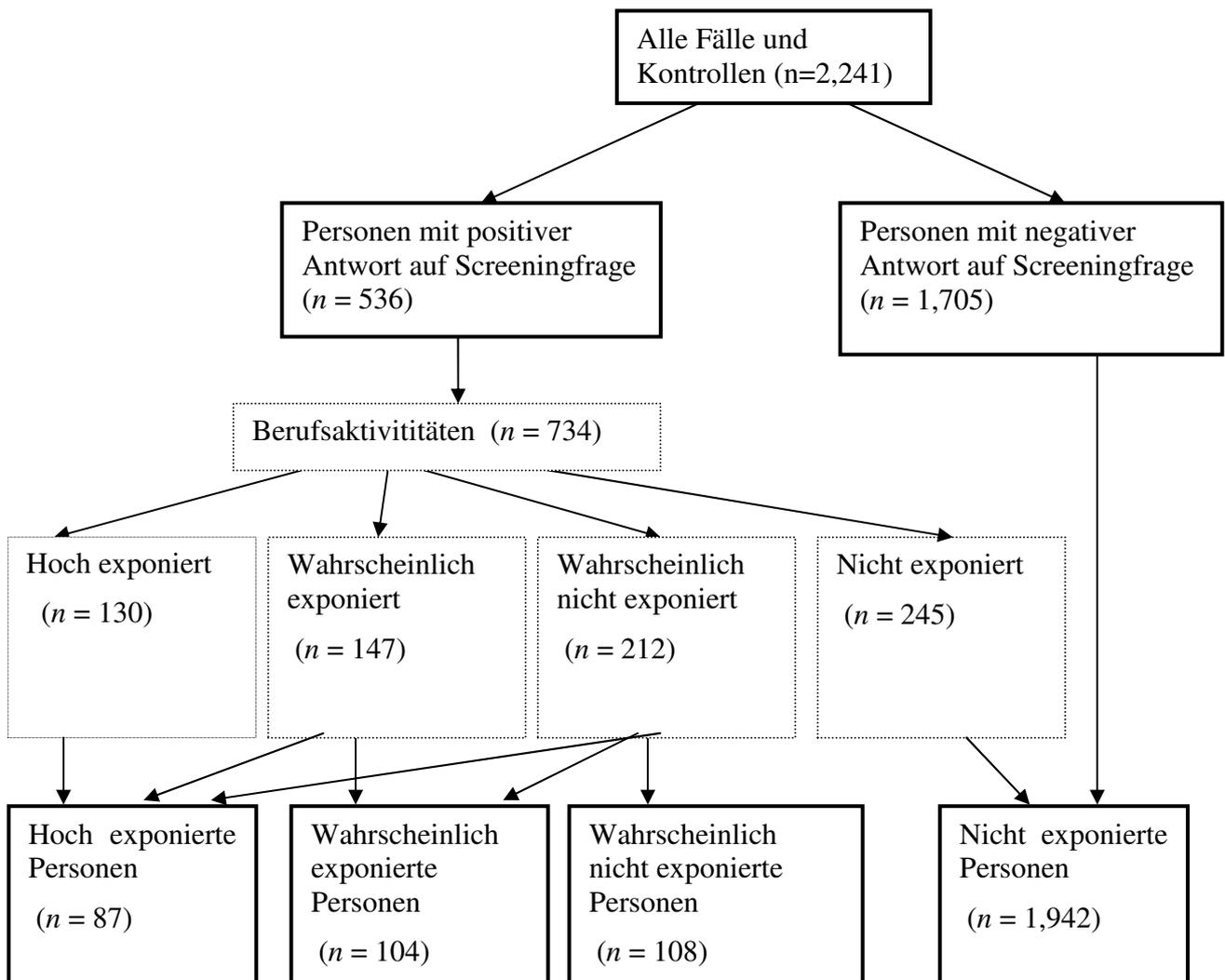


Abbildung 2.4.1: Flussdiagramm über die Struktur zu Bildung der “Activity exposure matrix“ für spezifische Aktivitäten in einzelnen Berufen. Daten der Deutschen INTERPHONE-Studie (Bielefeld, Heidelberg/Mannheim und Mainz) 2000-2003.

Kästchen mit durchgezogenen Linien markieren individuelle Daten, Kästchen mit gestrichelten Linien markieren Angaben zu einzelnen Aktivitäten (Mehrfachnennungen möglich).

2.5 Teilnahmeraten und demographische Verteilung der Studienteilnehmer

Teilnahmeraten

Die Feldphase in Deutschland wurde Mitte März 2004 abgeschlossen. Insgesamt wurden im dreijährigen Studienzeitraum 1298 Patienten identifiziert, von denen 1000 alle Einschlusskriterien erfüllten. Bei den 298 nicht berücksichtigten Patienten waren vor allem diagnosebezogene Ausschlussgründe ausschlaggebend (167 Patienten). Da für Deutschland beschlossen wurde, nur Patienten mit histologisch verifizierter Diagnose einzuschließen, wurden 22 Patienten mit fehlender Histologie nicht berücksichtigt. Weitere 26 Patienten konnten wegen fehlender Deutschkenntnisse das Interview nicht durchführen. Die restlichen 83 Patienten wurden wegen sonstiger Gründe nicht berücksichtigt, z.B. weil der Hauptwohnsitz außerhalb der Studienregion lag oder das Alter bei Diagnosestellung nach genauer Überprüfung nicht im Alterssegment von 30 bis 69 Jahren lag.

Insgesamt wurden 3202 potenzielle Kontrollen zufällig ausgewählt, von denen 385 ausgeschlossen wurden. Hauptgrund mit 217 Ausschlüssen war, dass sie bereits vor der Ziehung aus dem Studiengebiet verzogen waren, die Adresse in unserem Datenbestand aber noch nicht aktualisiert war. Wegen mangelnder Sprachkenntnisse mussten 110 Kontrollen ausgeschlossen werden. Die folgende Tabelle 2.5.1 zeigt die Teilnehmerzahlen der deutschen Studie.

Tabelle 2.5.1. Teilnahme bei Fällen und Kontrollen des deutschen Teils der Interphone-Studie

	Erfüllung der Einschluss- Kriterien	Teilnehmer	Nicht- Teilnehmer	Teilnahme- rate in %	Proxies*
Gliome	460	366	94	79,6	40
Meningeome	431	381	50	88,4	5
Kontrollen	2499	1535	914	62,7	6
Akustikusneurinome	109	97	12	89,0	1
Kontrollen	368	202	166	54,9	0

* das Interview wurde mit einem nahen Verwandten (meist Lebenspartner) geführt

Tabelle 2.5.1 zeigt eine sehr hohe Teilnahmerate unter den Patienten. Mehr als die Hälfte der Nicht-Teilnehmer unter den Patienten verstarben kurz nach Diagnosestellung oder waren zu krank, um an der Studie teilzunehmen (70 % der Nicht-Teilnehmer bei den Gliomen und 40 % bei den Meningeomen). Bei den Kontrollprobanden, bei denen die Teilnahmerate niedriger ausfiel, war der Hauptgrund für die Nicht-Teilnahme eine Teilnahmeverweigerung (93 %).

Generell soll an dieser Stelle die hohe Motivation der Patienten hervorgehoben werden, an der Studie teilzunehmen. Nur 4,8 % der angesprochenen Gliompatienten, 4,9 % der Meningeompatienten und 6,4 % der Akustikusneurinompatienten erteilten auf die Ansprache eine Absage. Dies ist auch unter dem Aspekt zu sehen, dass die meisten angesprochenen Patienten erst kürzlich von ihrer schweren Diagnose erfahren hatten. Der niedrigen Verweigerungsrate unter den Patienten steht eine mit 31,5 % deutliche höhere Rate unter den zufällig ausgewählten Kontrollen gegenüber. Zwar ist die Teilnahmerate unter Kontrollen in der Interphone-Studie höher als in vielen anderen krebsepidemiologischen Studien mit Probandenkontakt in Deutschland, dennoch liegt sie insgesamt nur bei etwa 60 % trotz des Aufwandes für die Überzeugung der Kontrollen zur Studienteilnahme (siehe Kapitel 2.1).

Das in der Studie angestrebte 1:2-Matching zwischen Fällen und Kontrollen wurde erreicht, jedem Patienten konnten zwei alters- und geschlechtsgleiche Kontrollen zugeordnet werden. Es wurden insgesamt 49 Kontrollpersonen mehr befragt (41 für die Hirntumoren, 8 für die

Akustikusneurinome) als für das 1:2-Matching notwendig gewesen wäre. Diese Teilnehmer wurden in der Analyse nicht berücksichtigt (siehe Statistische Auswertung).

Demographische Verteilung der Gehirntumorfälle und ihrer Kontrollen

Die folgenden Tabellen 2.5.2 und 2.5.3 zeigen die demographische Verteilung der Gehirntumorfälle und ihrer zugeordneten Kontrollen.

Tabelle 2.5.2: Demographische Verteilung für Gliompatienten, Meningeompatienten und ihre zugeordneten Kontrollen

	Gliome Fälle (n=366) %	Kontrollen (n=732) %	Meningeome Fälle (n=381) %	Kontrollen (n=762) %
Geschlecht				
Männlich	59,0	59,0	27,0	27,0
Weiblich	41,0	41,0	73,0	73,0
Altersgruppe*				
≤ 39 Jahre	16,4	16,7	10,2	10,1
40 – 49 Jahre	22,7	23,6	20,5	21,8
50 – 59 Jahre	30,9	28,6	34,9	34,0
≥ 60 Jahre	30,1	31,1	34,4	34,1
Studienzentrum				
Bielefeld	27,3	27,7	26,0	26,8
Heidelberg-Mannheim	48,9	47,7	50,7	48,4
Mainz	23,8	24,6	23,4	24,8
Sozioökonomischer Status				
Niedrig	7,1	4,8	9,7	7,1
Mittel	59,3	59,2	62,5	59,4
Hoch	33,6	36,1	27,8	33,5
Stadt/Land (Einw. ≥ 100,000)				
Nein	74,9	77,6	73,5	77,4
Ja	25,1	22,4	26,5	22,6
Rauchen				
Nie	46,2	41,1	50,4	48,8
Ex	26,2	28,7	25,5	26,5
Raucher	27,6	30,2	24,2	24,8

* bei der Altersverteilung ist zu berücksichtigen, dass der Rekrutierungszeitraum für die 60-69-Jährigen nur 2 Jahre, für die 30-59-Jährigen hingegen 3 Jahre lang war.

Tabelle 2.5.3: Demographische Verteilung für Akustikusneurinompatien und ihre zugeordneten Kontrollen

	Fälle (n=97)		Kontrollen (n=194)	
	n	%	n	%
Geschlecht				
Männer	51	52,6	102	52,6
Frauen	46	47,4	92	47,4
Altersklassen				
≤ 39 Jahre	22	21,7	41	21,1
40-49 Jahre	23	23,7	47	24,2
50-59 Jahre	25	25,8	48	24,7
≥ 60 Jahre	27	27,8	58	29,9
Sozialstatus				
Niedrig	6	6,2	8	4,1
Mittel	64	66,0	107	54,3
Hoch	27	27,8	79	40,7
Studienzentrum				
Bielefeld	14	14,4	27	13,9
Heidelberg/Mannheim	40	41,3	63	32,5
Mainz	43	44,3	104	53,6
Stadt/Land (EW < 100 000)				
Stadt	24	24,7	52	26,8
Land	73	75,3	142	73,2
Rauchen				
Nie	58	59,8	81	41,8
Ex-Raucher	27	27,8	59	30,4
Raucher	12	12,4	54	27,8

3. Ergebnisse

3.1 Nutzung von Mobiltelefonen und Schnurlostelefonen und das Risiko, an einem Gliom oder Meningeom zu erkranken

Diese Ergebnisse sind veröffentlicht und detailliert beschrieben in Schüz et al., 2006a, und Schüz et al., 2006b, siehe Anhang 2. An dieser Stelle erfolgt eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse.

Tabelle 3.1.1 zeigt die Ergebnisse der Risikoanalysen für Gliom- und Meningeom-Patienten. Insgesamt gesehen zeigen sich keine Hinweise auf erhöhte Tumorrisiken. Für die Gruppe der Meningeome liegen die Risikoschätzer in den meisten Auswertungen unterhalb von 1, in der mittleren Kategorie bei der Gesprächsdauer sogar statistisch signifikant. Das Gesamtbild für die Meningeome ist aber zu uneinheitlich, um dies als Hinweis auf einen protektiven Effekt zu bewerten.

Bei den Gliomen zeigt sich in der Gruppe der Langzeitnutzer ein auf nur wenigen Fällen und Kontrollen beruhender Schätzer für das relative Risiko von 2,2. Dieses Ergebnis ist deshalb bemerkenswert, weil es sich bei dieser Auswertung um die Berücksichtigung der längsten Latenzzeit handelt und ein Tumorrisiko möglicherweise erst nach vielen Jahren der Exposition entdeckt werden könnte. Da die bisher aus der Interphone-Gruppe veröffentlichten Ergebnisse aus Dänemark, Schweden und Großbritannien nicht im Einklang mit diesem Ergebnis stehen, sind vor einer abschließenden Bewertung die Ergebnisse der internationalen Auswertung abzuwarten.

Neben den Mobiltelefonen emittieren auch Schnurlostelefone hochfrequente elektromagnetische Felder. Die maximale Exposition durch Schnurlostelefone ist zwar ein Vielfaches geringer als beim Mobiltelefon, dafür werden Schnurlostelefone möglicherweise intensiver genutzt. Tabelle 3.1.2 zeigt die Ergebnisse für die Nutzung von Schnurlostelefonen. Insgesamt zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Nutzung eines Schnurlostelefons und dem Risiko, an einem Gliom oder Meningeom zu erkranken. Die Häufigkeit der Nutzung wurde nicht abgefragt. Alle Odds Ratios liegen unterhalb der Eins. Die Berücksichtigung von Schnurlos- und Mobiltelefon in einem gemeinsamen Modell zeigt kein erhöhtes Risiko für Nutzer über eine Dauer von mehr als 5 Jahren.

In einer Machbarkeitsstudie zu Interphone wurde in Deutschland untersucht, inwieweit Expositionen von Mobilfunk-Basisstationen in der Studie berücksichtigt werden können. Diese Exposition ist zwar deutlich geringer als die der Mobiltelefone, allerdings ist es eine unfreiwillige Exposition, die deshalb in der Bevölkerung zu Verunsicherung führt. Leider konnte für eine retrospektive Studie kein Expositionsschätzer entwickelt werden, der die Exposition mit hinreichender Genauigkeit widerspiegelt hätte; insbesondere die Distanz zur nächstgelegenen Basisstation erlaubte keine Aussage über die tatsächliche Exposition (Schüz und Mann, 2000; Blettner et al., 2000). Als Alternative wurde beschlossen, Basisstationen von DECT-Schnurlostelefonen in der Studie zu berücksichtigen. Diese führen, wenn in Bettnähe aufgestellt, zu Expositionen ähnlicher Intensitäten wie die Mobilfunk-Basisstationen (das nova-Institut in Hürth berichtete Leistungsflussdichten von 4 bis 170 mW/m² in bis zu 3 m Abstand von einer DECT Schnurlostelefon-Basisstation). Da bei dieser Technik unabhängig vom Gebrauch des Handgeräts Felder emittiert werden, kann während der Nacht von einer kontinuierlichen und relativ homogenen Exposition ausgegangen werden. Dementsprechend wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei einem Vorliegen eines Risikos bei niedriger aber kontinuierlicher Exposition gegenüber Mobilfunk-ähnlichen Feldern auch ein höheres Risiko bei einer Aufstellung einer DECT Basisstation in Bettnähe beobachtet werden müsste. Die Resultate zeigt Tabelle 3.1.3. Die Fallzahlen sind etwas geringer als in den vorherigen Tabellen, da einige Probanden keine Angaben zum Typ oder der genauen Aufstellung der Basisstation machen konnten.

Tabelle 3.1.1: Mobiltelefon-Nutzung in Bezug auf das Risiko, an einem Gliom oder Meningeom zu erkranken

	Gliom				Meningeom			
	F n	K n	OR [#]	95% KI	F n	K n	OR [#]	95% KI
Regelmäßiger Handy-Nutzer								
Nein	228	449	1,00		277	528		
Ja	138	283	0,98	0,74-1,29	104	234	0,84	0,62-1,13
Jahre seit der ersten regelmäßigen Handy-Nutzung*								
Nie, < 1 Jahr	232	454	1,00		284	548	1,00	
1-4 Jahre	82	187	0,87	0,63-1,20	73	164	0,86	0,62-1,20
≥ 5 Jahre	51	91	1,12	0,75-1,67	23	50	0,88	0,52-1,51
Jahre seit der ersten regelmäßigen Handy-Nutzung*								
Nie, < 1 Jahr	232	454	1,00		284	548	1,00	
1-4 Jahre	82	187	0,87	0,63-1,20	73	164	0,86	0,62-1,20
5-9 Jahre	39	80	0,97	0,63-1,50	18	41	0,84	0,47-1,51
≥ 10 Jahre	12	11	2,20	0,94-5,11	5	9	1,09	0,35-3,37
Kumulative Anzahl Handy-Telefonate †								
Nie regelmäßiger Nutzer	202	445	1,00		274	528	1,00	
≤ 1176	56	125	0,99	0,68-1,43	63	135	0,90	0,63-1,28
> 1176, ≤ 4350	24	81	0,66	0,40-1,08	16	47	0,64	0,35-1,17
> 4350	43	71	1,34	0,86-2,07	21	51	0,76	0,44-1,34
Kumulative Gesprächsdauer ‡								
Nie regelmäßiger Nutzer	202	445	1,00		274	528	1,00	
≤ 44 Stunden	61	132	1,02	0,71-1,45	61	130	0,91	0,64-1,29
> 44, ≤ 195 Stunden	27	68	0,86	0,52-1,41	14	56	0,47	0,25-0,87
> 195 Stunden	34	74	1,01	0,64-1,60	24	44	1,04	0,60-1,81
Kumulative Gesprächsdauer ≥ 5 Jahre vor Diagnosenstellung §								
Nie regelmäßiger Nutzer	202	445	1,00		274	528	1,00	
< 5 Jahre	80	191	0,92	0,66-1,27	78	184	0,81	0,59-1,12
≥ 5 Jahre, ≤ 34,5 Stunden	18	48	0,84	0,47-1,50	10	19	1,01	0,46-2,23
≥ 5 Jahre, > 34,5 Stunden	25	42	1,31	0,77-2,26	13	31	0,78	0,39-1,55

* fehlende Werte für einen Gliom-Fall und einen Meningeom-Fall

† fehlende Werte oder ausgeschlossene Proxy-Interviews für 41 Gliom-Fälle, 10 Gliom-Kontrollen, 7 Meningeom-Fälle und 1 Meningeom-Kontrolle

‡ fehlende Werte oder ausgeschlossene Proxy-Interviews für 42 Gliom-Fälle, 13 Gliom-Kontrollen, 8 Meningeom-Fälle und 4 Meningeom-Kontrollen

§ fehlende Werte oder ausgeschlossene Proxy-Interviews für 41 Gliom-Fälle, 6 Gliom-Kontrollen, 6 Meningeom-Fälle und 6 Meningeom-Kontrollen

Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI) aus logistischer Regression für häufigkeitsgematchte Datensätze, stratifiziert für Geschlecht und Studienzentrum und adjustiert für Alter, sozioökonomischem Status und Stadt/Land; Anzahl Fälle (F) und Kontrollen (K)

Tabelle 3.1.2: Nutzung eines schnurlosen Telefons in Bezug auf das Risiko, an einem Gliom oder Meningeom zu erkranken

	Gliome				Meningeome			
	F	K	OR [§]	95% KI	F	K	OR [§]	95% KI
	n	n			n	n		
Nutzer eines Schnurlos-Telefons*								
Nein	93	173	1,00		107	174	1,00	
Ja	270	557	0,93	0,69-1,25	272	585	0,77	0,58-1,03
Nutzer eines Schnurlos-Telefons*								
Nein	93	173	1,00		107	174	1,00	
Nur am Arbeitsplatz	6	12	0,98	0,35-2,72	8	15	0,86	0,35-2,11
Nur zu Hause	223	463	0,92	0,68-1,25	234	500	0,78	0,58-1,04
Zu Hause und Arbeitsplatz	41	82	0,97	0,61-1,53	30	70	0,73	0,44-1,20
Jahre seit der ersten Nutzung †								
Nein, < 1 Jahr	118	214	1,00		130	215	1,00	
1-4 Jahre	111	247	0,83	0,60-1,14	112	244	0,76	0,56-1,05
5+ Jahre	123	256	0,90	0,66-1,23	128	281	0,78	0,57-1,06
Jahre seit der ersten Nutzung (Schnurlos-Telefon und/oder Handy) ‡								
Nein, < 1 Jahr	81	156	1,00		96	175	1,00	
1-4 Jahre	123	256	0,95	0,67-1,35	133	256	0,97	0,69-1,35
5+ Jahre	147	305	0,97	0,69-1,37	140	309	0,86	0,62-1,19

* Missings: 3 Gliom-Fälle, 2 Gliom-Kontrollen, 2 Meningeom-Fälle, 3 Meningeom-Kontrollen

† Missings: 14 Gliom-Fälle, 15 Gliom-Kontrollen, 11 Meningeom-Fälle, 22 Meningeom-Kontrollen

‡ Missings: 15 Gliom-Fälle, 15 Gliom-Kontrollen, 12 Meningeom-Fälle, 22 Meningeom-Kontrollen

§ Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI) aus logistischer Regression für häufigkeitsgematchte Datensätze, stratifiziert für Geschlecht und Studienzentrum und adjustiert für Alter, Sozioökonomischer Status und Stadt/Land; Anzahl Fälle (F) und Kontrollen (K)

Tabelle 3.1.3: Aufstellung der Basisstation eines DECT-Schnurlostelefon und das Risiko, an einem Gliom oder Meningeom zu erkranken

	Gliom				Meningeom			
	F	K	OR [§]	95% KI	F	K	OR [§]	95% KI
	n	n			n	n		
Definitiv DECT*								
Nein	342	697	1.00		360	729	1.00	
Ja	3	13	0.50	0.14-1.76	5	10	1.09	0.37-3.23
Wahrscheinlich / definitiv DECT *								
Nein	342	705	1.00		364	735	1.00	
Ja	5	13	0.82	0.29-2.33	5	13	0.83	0.29-2.36
Jahre seit der ersten Aufstellung am Bett (wahrscheinlich / definitiv DECT)								
Nein, < 1 Jahr	342	705	1.00		364	735	1.00	
1-4 Jahre	3	7	0.95	0.24-3.70	1	6	0.33	0.04-2.80
5+ Jahre	2	6	0.68	0.14-3.40	4	7	1.29	0.37-4.48

* Die DECT Basisstation war ≤ 3 m am Probanden-Bett aufgestellt

§ Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI) aus logistischer Regression für häufigkeitsgematchte Datensätze, stratifiziert für Geschlecht und Studienzentrum und adjustiert für Alter, Sozioökonomischer Status und Stadt/Land; Anzahl Fälle (F) und Kontrollen (K)

Insgesamt zeigen sich keine erhöhten Risiken bei einer Aufstellung einer DECT Basisstation in Bettnähe. Bei der Zusammenfassung von definitiv und wahrscheinlich DECT sind die Odds Ratios für Gliome und Meningeome identisch. Die Unterteilung in definitiv war notwendig, da manche Probanden nicht direkt angeben konnte, ob ihr Schnurlostelefon ein DECT-Modell ist und dies über Angaben zum Gerät ermittelt wurde (mit einer gewissen Restunsicherheit). Insgesamt ist der Anteil Exponierter sehr gering. Nur wenige Personen haben die Basisstation in Bettnähe aufgestellt. Die Aussagekraft ist deshalb limitiert. Es gibt aber keinen Hinweis auf eine starke Risikoerhöhung durch die Exposition mit niedrigen hochfrequenten elektromagnetischen Feldern während der Nacht.

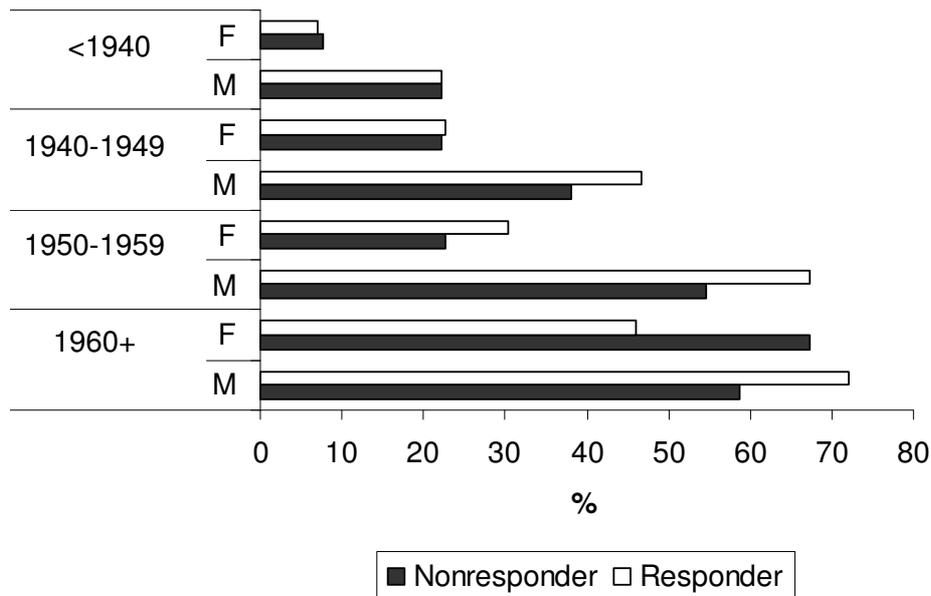
3.2 Kommentar zur Erfassung der Handynutzung

Stärken der deutschen Studie sind die kliniknahe prospektive Rekrutierung der Fälle, die zu einer hohen Responserate unter den Patienten geführt hat. Es wurde großer Wert darauf gelegt, dass die Interviews der Kontrollen zeitnah zu den Fallinterviews durchgeführt wurden, um diesbezügliche Einflüsse auf die Expositionserfassung möglichst gering zu halten. Wenngleich die Teilnahmerate der Kontrollpersonen geringer ausfiel als die der Fälle, so erreichte sie doch aufgrund des hohen Arbeitseinsatzes eine zufriedenstellende Größe. Die Expositionserhebung mit einem standardisierten, computergestützten persönlichen Interview ist als weiterer Vorteil hervorzuheben, da hierdurch die Interviewbedingungen für Fälle und Kontrollen trotz des unterschiedlichen Interviewortes gleich gehalten wurden und dies auch bei sehr detaillierter Befragung. Selbstverständlich wurden die Interviewer regelmäßig nachgeschult und über die gesamte Studiendauer supervidiert.

Als Limitierungen sind vor allem drei Aspekte zu nennen:

1. die Anzahl der Langzeitnutzer in Deutschland ist gering, so dass die Ergebnisse für diese aus ätiologischen Gesichtspunkten besonders interessante Gruppe auf kleinen Fallzahlen beruhen (fehlende Power);
2. die im Vergleich mit anderen Fall-Kontroll-Studien in Deutschland gute Responserate von mehr als 60% bei den Kontrollen bietet dennoch die Gefahr eines verzerrenden Einflusses selektiven Teilnahmeverhaltens auf die Risikoschätzer (Selection Bias);
3. gerade lange Zeit zurückliegende Expositionsfenster stellen eine hohe Anforderung an das Erinnerungsvermögen der Teilnehmer (Recall Bias).

Zur Bewertung des möglichen Einflusses von Recall Bias wurde eine **Validierungsstudie** durchgeführt. In dieser wurden Angaben der Interviews mit den Verkehrsdaten des jeweiligen Handys, die von den Netzbetreibern bezogen wurden, verglichen (siehe Kapitel 3.4). Zur Bewertung des möglichen Einflusses von Selection Bias wurde in der Studie ein Kurzfragebogen für Nicht-Teilnehmer eingesetzt. Das Ergebnis zeigt Grafik 3.2.1.



Grafik 3.2.1. Anteil Handy-Nutzer unter Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern in der Kontrollgruppe; unterteilt nach Geschlecht (F=Frauen, M=Männer) und Geburtskohorte

Unter den Nicht-Teilnehmern füllten 58 % der Kontrollen einen Kurzfragebogen aus, der zwei Fragen zur Handy-Nutzung beinhaltet. Bei den Männern zeigte sich, dass der Anteil Mobiltelefon-Nutzer unter den Studienteilnehmern höher war als unter den Nicht-Teilnehmern. Dies könnte die teilweise unterhalb von 1 liegenden Risikoschätzer erklären, weil dann die Prävalenz der Nutzer in der Kontrollgruppe überschätzt worden wäre. Bei den Frauen ist dieser Effekt nicht zu beobachten.

Fazit

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Interphone-Komponente in Deutschland keinen Zusammenhang zwischen dem Gehirntumorrisiko und einer Nutzung eines Mobiltelefons von weniger als 10 Jahren. Teilweise erniedrigte Risikoschätzer könnten auf eine Unterrepräsentation von Mobiltelefonnutzern in der Kontrollgruppe zurückzuführen sein. Für Langzeitnutzer von 10 Jahren und mehr bietet die deutsche Studie nur kleine Fallzahlen auf: für die Meningeome wurde kein Zusammenhang mit dem Tumorrisiko beobachtet, für die Gliome zeigte sich in dieser Gruppe eine Risikoverdopplung bei Langzeitnutzern, die jedoch im Bereich der Zufallsschwankung liegt. Da die Interphone-Komponenten in Dänemark, Schweden und Großbritannien diesen Zusammenhang nicht zeigen (aber alleine ebenfalls kleine Fallzahlen aufweisen), sind für diese Gruppe die Ergebnisse der internationalen Auswertung abzuwarten, bevor belastbare Schlussfolgerungen gezogen werden können. Eine Stärke der internationalen Studie wird es sein, dass nicht nur das Auftreten eines Tumors sondern auch dessen Lokalisation im Kopf mit der Mobilfunk-Nutzung korreliert werden kann. Unter der Hypothese eines kausalen Zusammenhangs würde man mehr Tumoren in den Gehirnarealen erwarten, in denen die Mobilfunk-Strahlung am stärksten absorbiert wird. In der deutschen Studie wurde in etwas größerer Form (basierend auf klinischen Angaben in den Arztbriefen) untersucht, ob temporal (also seitlich) gelegene Tumoren unter Mobiltelefon-Nutzern häufiger sind. Dies war nicht der Fall, aber auch hier sind die Ergebnisse der internationalen Auswertung abzuwerten, wenn eine feinere Unterteilung der unterschiedlichen Lagen der Tumoren vorgenommen werden kann.

3.3 Berufliche Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern und das Risiko, an einem Gliom oder Meningeom zu erkranken

Die Ergebnisse sind veröffentlicht und detailliert beschrieben in Berg et al., 2006, siehe Anhang 2. An dieser Stelle erfolgt eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse.

Insgesamt wurden 104 Personen als „wahrscheinlich“ beruflich gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern exponiert und 87 Personen als „hoch“ exponiert betrachtet. Das adjustierte Odds Ratio für die Gesamtexposition gegenüber beruflich bedingten hochfrequenten elektromagnetischen Feldern für Gliome (Tabelle 3.3.1) liegt bei 1,04 (95% KI: 0,68-1,61). Dabei ergibt sich für die „hoch“ exponierten Personen die weniger als zehn Jahre exponiert waren verglichen mit den „nicht hoch“ exponierten Personen ein Odds Ratio von 1,11 (95% KI: 0,48, 2,56). Bei einer „hohen“ Exposition von mehr als zehn Jahren verglichen mit „nicht hoch“ exponierten Personen liegt das Odds Ratio bei 1,39 (95% KI: 0,67-2,88).

Das Ergebnis der konditionalen logistischen Regression mit der Assoziation der Exposition gegenüber beruflich bedingten hochfrequenten elektromagnetischen Feldern und dem Entstehen von Meningeomen ergibt ähnliche Ergebnisse (Tabelle 3.3.2). Das adjustierte Odds Ratio für „hoch“ exponierte Personen verglichen mit den „nicht hoch“ exponierten Personen war 1,14 (95% KI: 0,37-3,48) für eine Exposition von weniger als zehn Jahren und 1,55 (95% KI: 0,52-4,62) für eine Exposition für zehn Jahre und mehr.

Tabelle 3.3.1: Odds Ratio (OR) der multiplen konditionalen logistischen Regression für die Assoziation zwischen der beruflich bedingten hochfrequenten elektromagnetischen Exposition und dem Auftreten von Gliomen

	Anzahl		Adjustiertes OR*	
	Fälle	Kontrollen	OR	95% KI
Gesamtexposition				
Nicht/nicht wahrscheinlich exponiert	328	653	1	
Wahrscheinlich/hoch exponiert	38	79	1.04	0.68-1.61
Wahrscheinlichkeit der Exposition				
Keine Exposition	308	607	1	
Nicht wahrscheinlich	20	46	0.84	0.48-1.46
wahrscheinlich	16	42	0.84	0.46-1.56
hoch	22	37	1.22	0.69-2.15
Dauer der hohen Exposition				
Nicht hoch exponiert	344	695	1	
Hoch exponiert < 10 Jahre	9	17	1.11	0.48-2.56
Hoch exponiert ≥ 10 Jahre	13	20	1.39	0.67-2.88

* Konditionale logistische Regression mit Häufigkeitsmatches für Region, Geschlecht und Adjustierung für den Sozioökonomischen Status, Stadt-Land-Unterschiede, ionisierende Strahlen, Rauchverhalten und Alter bei der Diagnose.

Tabelle 3.3.2: Odds Ratio der multiplen konditionalen logistischen Regression für die Assoziation zwischen der beruflich bedingten hochfrequenten elektromagnetischen Exposition und dem Auftreten von Meningeomen

	Anzahl		Adjustiertes OR*	
	Fälle	Kontrollen	OR	95% KI
Gesamtexposition				
Nicht/nicht wahrscheinlich exponiert	355	714	1	
Wahrscheinlich/hoch exponiert	26	48	1.12	0.66-1.87
Wahrscheinlichkeit der Exposition				
Keine Exposition	340	687	1	
Nicht wahrscheinlich	15	27	1.11	0.57-2.15
wahrscheinlich	15	31	1.01	0.52-1.93
hoch	11	17	1.34	0.61-2.96
Dauer der hohen Exposition				
Nicht hoch exponiert	370	745	1	
Hoch exponiert < 10 Jahre	5	9	1.14	0.37-3.48
Hoch exponiert ≥ 10 Jahre	6	8	1.55	0.52-4.62

* Konditionale logistische Regression mit Häufigkeitsmatches für Region, Geschlecht und Adjustierung für den Sozioökonomischen Status, Stadt-Land-Unterschiede, ionisierende Strahlen, Rauchverhalten und Alter bei der Diagnose.

Insgesamt ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern und der Entstehung von Gehirntumoren. Allerdings sollte der leichte Anstieg des Risikos für die „hoch“ exponierte Gruppe sowie der leichte Anstieg nach Berücksichtigung der Dauer der Exposition nicht außer Acht gelassen werden. Diese Ergebnisse sind jedoch wegen der kleinen Zahlen mit Vorsicht zu interpretieren.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den bisherigen Studien zum beruflichen Zusammenhang (siehe Tabelle 1.2.1). Im Gegensatz zu den bisherigen Kohorten-Studien erfolgte in der vorliegenden Studie die Expositionserfassung nicht aufgrund der Berufsbezeichnung, sondern aufgrund von umfangreichen spezifischen Fragen, die im Rahmen eines Computer-gestützten Interviews erfragt wurden. Dadurch konnten bestimmte individuelle Schutzfaktoren im Arbeitsprozess berücksichtigt werden. Speziell die Kategorie der „hoch“ Exponierten wurde ausgewählt um spezifische Expositionssituationen während der genannten Arbeitstätigkeit zu erfassen. Die Expositionserfassung konnte dadurch wesentlich sensitiver erfolgen und erlaubte einen spezifischen Ausschluss von „nicht“ exponierten Berufstätigkeiten.

In dieser Studie wurde zum ersten Mal ein Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern und der Entstehung von Meningeomen analysiert. Die Ergebnisse zwischen Meningeomen und Gliomen sind sehr ähnlich. Dabei handelt es sich bei den beiden Erkrankungen um unterschiedliche Tumorarten. Meningeome entstehen aus den Hirnhautzellen; Gliome entwickeln sich hingegen aus Nervenzellen. Meningeome werden meist mit einer längeren Latenzperiode assoziiert im Vergleich zu den Gliomen. Positive Assoziationen zwischen dem Zusammenhang der beruflichen Exposition und der Entstehung von Gliomen konnten bisher auch nur in zwei von sieben Kohortenstudien nachgewiesen werden (Breckenkamp et al. 2004). Daher sollte der quasi identische Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern und den der beiden Gehirntumorentitäten mit Vorsicht interpretiert werden. Einerseits mag sich ein möglicher promovierender Effekt der hochfrequenten elektromagnetischen Felder identisch auf beide Tumorentitäten auswirken. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein gemeinsamer Bias für die ähnlichen Ergebnisse verantwortlich ist. Die genaue Erfassung der „hohen“ Exposition ist ein Vorteil des vorliegenden Studiendesigns, da hierdurch die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht wird. Allerdings führt dieses Vorgehen dazu, dass die Fallzahl der

wirklich „hoch“ Exponierten erwartungsgemäß gering ist. Zur letztendlichen Bestätigung dieser Ergebnisse muss auf die internationalen gepoolten Ergebnisse der Interphone Studie gewartet werden.

3.4 Risikofaktoren für Akustikusneurinome

Die Ergebnisse sind veröffentlicht und detailliert beschrieben in Schlehofer et al. (submitted, 2006), siehe Anhang 2.

Das Akustikusneurinom (AKN), auch genannt vestibuläres Schwannom (ICD-O Version 3: Morphologie-Code 9560/0, ICD-10 codes D 33.3, C72.4 and C72.5; Topographie-Code 192.1) ist ein sehr seltener, gewöhnlich gutartiger Tumor mit einer weltweiten Inzidenzrate zwischen 1 und 20 / 1.000.000, in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Die beobachteten Inzidenzraten sind stark abhängig von der diagnostischen Methode, womit das leichte Ansteigen der Inzidenzraten während der letzten Jahre erklärt wird. Zwei verschiedene klinische Ausprägungen sind bekannt, eine erbliche Form, die meist bilateral auftritt und eine sporadische Form. Über die Ätiologie der sporadischen Form ist nicht viel bekannt. Neuere Studien untersuchen den Zusammenhang zwischen AKN und ionisierender Strahlung, Lärmexposition, und Handynutzung, aber auch den Einfluss medizinischer Risikofaktoren, wie allergische Erkrankungen (Asthma, Ekzeme oder Heuschnupfen). Im Rahmen der Interphone-Studie wurden diese Risikofaktoren ebenfalls erfasst, um den Zusammenhang an einer größeren Fallzahl zu untersuchen. Das deutsche Studienzentrum konnte 97 Patienten im Studienzeitraum rekrutieren. Die Auswertung berücksichtigte vor allem die Handynutzung, die Lärmexposition und den Zusammenhang zu allergischen Erkrankungen.

Die Bevölkerung nimmt die Lärmbelastung im Umfeld als eine der größten Beeinträchtigungen des Wohlbefindens war. Lärm ist als Ursache der Hörschädigung ein Problem des öffentlichen Gesundheitswesens und somit ernst zu nehmen. Sicher nachweisbar für Hörschäden sind Verletzungen des Trommelfells und/oder des Innenohrs, die von so genannten Knalltraumata herrühren. Nachgewiesen ist auch das Auftreten von Schwerhörigkeit durch chronische Lärmbelastungen im Beruf oder in der Freizeit bei Lautstärken über 90 dB(A). Die Schwierigkeit beim Nachweis von Lärmbelastung in retrospektiven epidemiologischen Studien liegt bei der hinreichend genauen Ermittlung des Lärms im Beruf und im privaten Bereich der Studienteilnehmer. Im Rahmen der Interphone-Studie, wurde in der Befragung auch die lebenslange Lärmexposition in Beruf und Freizeit erfasst (Methode der Auswertung siehe Kap. 2.3).

Es zeigte sich bei der Auswertung der deutschen Daten zu AKN (siehe Tabellen 3.4.1 bis 3.4.3), dass die Nutzung eines Handys keine Risikoerhöhung für ein AKN darstellte, allerdings beruhen die Berechnungen für Langzeit- und Viel-Nutzer auf kleinen Zahlen, sodass hier die Ergebnisse der internationalen Studie abzuwarten sind. Ebenso ist das Ergebnis für hohe Exposition im Beruf zu bewerten. Berufliche Lärmbelastung erwies sich jedoch als deutlicher Risikofaktor für AKN, insbesondere, wenn sie andauernd stattfand. Bei der Untersuchung des Einflusses allergischer Erkrankungen war Heuschnupfen mit einer AKN-Erkrankung deutlich assoziiert, nicht jedoch Asthma und Ekzeme.

Tabelle 3.4.1: Verteilung der nicht-ionisierenden Strahlen in Patienten und Kontrollen und das Risiko für AKN (n= 97 Fälle / n= 194 Kontrollen)

	Fälle		Kontrollen		OR ¹	95% KI ²
	n	%	n	%		
Regelmäßiger Handy -Nutzer						
Nein	68	70.1	120	61.9	1.00	-
Ja	29	29.9	74	38.1	0.67	0.38 – 1.19
Jahre seit der ersten regelmäßigen Handy-Nutzung						
Nie, <1 Jahr	69	71.1	121	62.4	1.00	-
1-4 Jahre	20	20.6	43	22.2	0.78	0.40 – 1.50
5-9 Jahre	8	8.3	27	13.9	0.53	0.22 – 1.27
10+ Jahre	0	0.0	3	1.5	-	-
Kumulative Anzahl der Handy-Telefonate ⁴						
Nie regelmäßiger Nutzer	67	69.8	120	61.9	1.00	-
≤ 1176	17	17.7	32	16.4	0.88	0.43 – 1.78
> 1176 - ≤ 4350	9	9.4	19	9.8	0.87	0.36 – 2.09
> 4350	3	3.1	23	11.9	0.22	0.06 – 0.80
Kumulative Gesprächsdauer (Stunden) ^{3, 4}						
Nie regelmäßiger Nutzer	67	70.5	120	62.2	1.00	-
≤ 44	16	16.8	27	14.0	1.04	0.51 – 2.16
> 44 - ≤ 195	7	7.4	21	10.9	0.58	0.22 – 1.48
> 195	5	5.3	25	12.9	0.35	0.12 – 1.01
Berufliche Exposition ^{5,6}						
Nicht oder nicht-hoch exponiert	90	92.8	184	94.9	1.00	-
Hoch exponiert	7	7.2	10	5.1	1.45	0.51 – 4.19

¹ Odds Ratio (OR) von konditionaler logistischer Regression für häufigkeitsgematchte Daten; adjustiert für SES, Stadt/Land, Alter bei Diagnose und Studienzentrum

² 95% Konfidenz Intervall (KI)

³ 1 Fall - Proxyinterview wurde ausgeschlossen

⁴ für 1 Fall und 1 Kontrollen fehlen Daten

⁵ Exposition wenigstens 2 Jahre vor Tumor Diagnose (bzw. Referenzdatum)

⁶ zusätzlich adjustiert für Rauchen

Tabelle 3.4.2: Lärmbelastung¹ und das Risiko für AKN (94 Fälle, 190 Kontrollen)

	Fälle		Kontrollen		OR ³	95% KI ⁴
	n	%	n	%		
Selbst-eingeschätzte Lärmbelastung^{2,5}						
Keine	48	51.1	122	64.2	1.00	-
Nur in der Freizeit	6	6.4	17	9.0	0.96	0.35 - 2.63
Im Beruf						
Andauernd	22	23.4	23	12.1	2.31	1.15 - 4.66
Intermittierend	9	9.6	22	11.6	1.01	0.42 - 2.43
Explosiv	2	2.1	2	1.1	2.49	0.32 - 19.32
Exponiert, aber Situation unklar	7	7.5	4	2.1	6.72	1.75 - 25.82

¹ Exposition wenigstens 2 Jahre vor Tumor Diagnose (bzw. Referenzdatum)

² 3 Fälle und 4 Kontrollen mit fehlenden Daten zur Lärmexposition wurden ausgeschlossen

³ Odds Ratio (OR) von konditionaler logistischer Regression für häufigkeitsgematchte Daten; adjustiert für SES, Stadt/Land, Alter bei Diagnose und Studienzentrum

⁴ 95% Konfidenz Intervall (KI)

⁵ Teilnehmer mit ständigem Gebrauch von Lärmschutz wurden als nicht-exponiert eingestuft (n=7)

Tabelle 3.4.3: Verteilung von Asthma, Heuschnupfen und Ekzeme¹ in Fällen und Kontrollen und das Risiko für AKN (n=97 Fälle / n=194 Kontrollen)

	Fälle				Kontrollen				OR ^{2,3}	95% KI ⁴
	ja		Nein		Ja		nein			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Asthma	9	9.3	88	90.7	13	6.7	181	93.3	1.06	0.40 - 2.82
Heuschnupfen ⁵	22	22.7	75	77.3	21	10.9	172	89.1	2.20	1.09 - 4.45
Ekzeme	16	16.5	81	83.5	25	12.9	169	87.1	1.11	0.51 - 2.38

¹ Exposition wenigstens 2 Jahre vor Tumor Diagnose (bzw. Referenzdatum)

² Referenzkat.: keine Allergien (61 Fälle und 143 Kontrollen)

³ Odds Ratio (OR) von multipler konditionaler logistischer Regression für häufigkeitsgematchte Daten; adjustiert für SES, Stadt/Land, Alter bei Diagnose und Studienzentrum

⁴ 95% Konfidenz Intervall (KI)

⁵ 1 Kontrolle mit unbekanntem Diagnosealter für Heuschnupfen wurde ausgeschlossen

3.5 Validierungsstudien der Expositionserhebung

Die Ergebnisse sind veröffentlicht und detailliert beschrieben in Samkange-Zeeb et al., 2004, und Berg et al., 2005, siehe Anhang 2. An dieser Stelle erfolgt eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse.

Das Ziel dieser Studie war es, die Fragebogenangaben über die Dauer und Häufigkeit der Handynutzung zu validieren und diese Angaben den durch die Handys genutzten Leistungen während des Gespräches, die durch die Nutzung software modifizierter Handys aufgezeichnet wurden, gegenüber zustellen.

Insgesamt nahmen 104 Personen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren in den Jahren 2000 und 2001 an dieser Validierungsstudie teil. Es handelte sich dabei um freiwillige Teilnehmer von Handynutzern, die einen Vertrag bei den beiden verbreitetsten Netzbetreibern hatten. Sie unterzeichneten eine Einwilligungserklärung, die den Netzbetreibern erlaubte, Datum und Dauer aller ein- und ausgehenden Gespräche der jeweiligen Handys aufzuzeichnen. Dabei wurden diese Daten prospektiv für einen Zeitraum von drei Monaten gesammelt. Des Weiteren wurden im gleichen Zeitraum an 58 von diesen Freiwilligen für einen Monat software modifizierte Handys verteilt. Diese Untergruppe nutzte diese Handys anstelle ihrer eigenen. Diese Geräte maßen die Leistung, die während jedes Telefongesprächs auftrat. Alle Teilnehmer wurden am Ende der Aufzeichnungsperiode persönlich interviewt. Wegen einiger Probleme während der Datenaufzeichnung mussten insgesamt 36 Personen aus der Analyse mit den Netzbetreiberdaten ausgeschlossen werden. Für die Analyse der software modifizierten Handys konnten nach Plausibilitätstest 45 Personen eingeschlossen werden. Zur Berechnung des Zusammenhangs zwischen den Informationen der Interviewten und den Angaben der Netzbetreiber wurde ein Spearman Rangkorrelation Koeffizient berechnet. Die Einflussfaktoren auf die Leistung während des Handygesprächs wurden mittels linearer Regression ermittelt.

Die Korrelation zwischen den Angaben aus dem Fragebogen und den Informationen der Netzbetreiber vor allem in Bezug auf die Anzahl der geführten Telefonate kann als gut bezeichnet werden. Die Korrelation lag bei $r = 0,62$ (95% KI: 0,45–0,75). Bezogen auf die Gesamtdauer der Gespräche war die Korrelation mit $r = 0,56$ (95% KI: 0,38–0,70) geringfügig niedriger.

Die software modifizierten Handys wurden im Mittel ca. 23 Tage genutzt. Insgesamt tätigten die 45 Personen 1.757 Telefongespräche in diesem Zeitraum. In dem bivariaten linearen Regressionsmodell mit der Zielgröße der aufsummierten Leistungsstärken der Handygespräche und der Einflussgröße der Fragebogenangaben zu der Anzahl der in diesem Zeitraum getätigten Gespräche konnten 25 % der Varianz beschrieben werden. Durch den Einschluss weiterer möglicher Störgrößen (Netz, Angaben zum Nutzungsverhalten, das verwendete Handymodell, Vertragsform, sowie Alter, Geschlecht und Schulbildung der Probanden) konnte die aufgeklärte Varianz nur geringfügig auf 28 % verbessert werden. Lediglich die Faktoren des Netzes, die Vertragsform sowie die unterschiedlichen verwendeten Handymodelle konnten als geringfügige Störgrößen identifiziert werden.

Durch die Validierungsstudie konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Gespräche aber auch die kumulative Dauer der Gespräche recht gut über den vorliegenden Fragebogen erfasst werden konnte. Allerdings sollte einschränkend erwähnt werden, dass die Validität sich lediglich auf den kurzfristig rückblickende Handynutzungsdaten bezieht. Es gibt derzeit noch keine Information darüber, wie gut lang zurückliegende Dauer und Häufigkeit der Handynutzung über einen Fragebogen erfasst werden können. Die Analyse über die aufsummierte Leistung in den jeweiligen Handygesprächen zeigte, dass die Leistung der Handys in Deutschland durch die im Fragebogen erfassten Angaben zum Nutzungsverhalten der Handys nicht beeinflusst wird. Dazu zählten die Nutzung des Handys in einem fahrenden Fahrzeug oder die Nutzung des Handys in ländlichen Gebieten (Samkange-Zeeb et al. 2004, Berg et al. 2005).

4. Zusammenfassung und Fazit der Interphone-Studie

Die deutsche Interphone-Studie ist ein Teil der von der WHO koordinierten internationalen Fallkontrollstudie, die in 13 Ländern nach einem einheitlichen Studienprotokoll durchgeführt wird. In der Studie soll geklärt werden, ob die Nutzung von Mobiltelefonen das Risiko erhöht, an einem Hirntumor oder einem Parotistumor zu erkranken. Die internationale Studie wird etwas mehr als 7000 Patienten umfassen; in die deutsche Studie eingeschlossen wurden insgesamt fast 850 Hirntumorfälle (Gliome, Meningeome, Akustikusneurinome) und 1737 Kontrollpersonen aus der Bevölkerung. Die deutsche Studie wurde entsprechend des Studienprotokolls der internationalen Studiengruppe durchgeführt. Allerdings wurden in Deutschland ab November 2001 auch Personen in die Studie aufgenommen, die zwischen 60 und 69 Jahren alt waren.

Neben der Hauptfragestellung, die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Nutzung von Mobiltelefonen und Schnurlostelefonen und dem Risiko, an einem Gliom oder Meningeom zu erkranken, wurden auch berufliche Risikofaktoren untersucht. Daneben wird eine gesonderte Auswertung von Risikofaktoren für Akustikusneurinome vorgenommen. In Deutschland wurden zusätzliche Studien durchgeführt, um die Qualität der Expositionserfassung zu validieren.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der deutschen Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Gehirntumorrisiko und einer Nutzung eines Mobiltelefons von weniger als zehn Jahren. Die Schätzungen für die relativen Risiken sind teilweise erniedrigt. Dies könnte auf einem Selektionsbias (Unterrepräsentation von Mobiltelefonnutzern in der Kontrollgruppe) beruhen. Für Langzeitnutzer von zehn Jahren und mehr bietet die deutsche Studie nur sehr kleine Fallzahlen: hier wird für Meningeome kein Zusammenhang mit dem Tumorrisiko beobachtet; für Gliome zeigt sich in dieser Gruppe eine Verdoppelung des Risikos, allerdings ist diese Risikoerhöhung nicht statistisch signifikant. Das erhöhte Gliomrisiko für Langzeitnutzer wird von den Interphone-Teilstudien aus Dänemark, Schweden und England nicht bestätigt, allerdings sind auch hier die Fallzahlen eher klein. Schlussfolgerungen für Langzeitnutzer können daher erst gezogen werden, wenn die Ergebnisse aus allen 13 Ländern vorliegen.

Für die berufliche Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern konnte ebenfalls kein Zusammenhang mit der Entstehung von Hirntumoren festgestellt werden. Auch hier wird lediglich bei Subgruppenanalysen hinsichtlich der Expositionshöhe und -dauer ein leichter Anstieg des Risikos für die hochexponierten Personen aber auch für Personen mit mehr als 10 Jahren Expositionsdauer gesehen.

Akustikusneurinome (AKN) sind eine seltene Tumorart. Im deutschen Studienzentrum wurden innerhalb der Studienzeit 97 Patienten rekrutiert. Verschiedene Risikofaktoren, die bisher im Zusammenhang mit AKN diskutiert werden, wurden erfasst und bewertet. Ein Zusammenhang mit der Mobiltelefonnutzung wurde nicht gefunden. Ergebnisse zu dem gefundenen Zusammenhang zwischen Lärmexposition und Akustikusneurinomen können durch andere Studien bestätigt werden.

Die Stärke der deutschen Studie ist die hohe Teilnehmerate der Fälle und die standardisierte Expositionserfassung. Die Teilnehmerate der Kontrollen liegt mit ca. 60 % zwar in einem Bereich, der als zufriedenstellend angesehen werden kann, allerdings kann die Gefahr eines Selektionsbias nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die statistische Power der Studie ist nicht ausreichend, stabile Aussagen zu Risiken bei Langzeitnutzern zu machen, da diese Gruppe relativ klein ist. Auch sind Fehlklassifikationen bei der Erfassung der Mobiltelefonnutzung, vor allem bei lange zurückliegenden Telefoniergewohnheiten nicht auszuschließen.

Bei der Gesamtbewertung der Ergebnisse ist darauf hinzuweisen, dass die Telefoniergewohnheiten sich in den letzten Jahren stark verändert haben: Immer mehr Menschen telefonieren immer länger mit dem Mobiltelefon. Andererseits sind die Mobiltelefone durch technische Entwicklungen heute strahlungsärmer als zu Beginn der Nutzung, so dass über den

Zeitraum der Studiendauer eine genaue Abschätzung der Exposition gegenüber hochfrequenten Strahlen schwierig ist. Aus epidemiologischer Sicht kann das Risiko einer langandauernden Nutzung auf Grund der vorliegenden Daten zur Zeit noch nicht abschließend beurteilt werden, weil die Epidemiologie den realen Bedingungen folgt: Die in Interphone eingeschlossenen Patienten sind zwischen Ende 2000 und 2003 erkrankt, gehören bei einer mehr als zehnjährigen Mobiltelefonnutzung deshalb zu den sehr frühen Nutzern und hier meist zu Nutzern der heute nicht mehr verfügbaren Mobiltelefone nach analoger Technologie. Nur mit der Zusammenfassung der Daten aller 13 Interphone-Länder wird die Gruppe der Langzeitnutzer groß genug, um statistisch abgesicherte Aussagen treffen zu können, was auch der Grund für die Konzeption einer derart großen Fallkontrollstudie war. Aus Sicht experimenteller Studien (Zell- und Tierstudien) gibt es bisher keine belastbaren Hinweise auf einen Zusammenhang mit hochfrequenten elektromagnetischen Feldern und der Entstehung oder Förderung des Krebsgeschehens.

Die Ergebnisse der internationalen Studie werden voraussichtlich Ende 2007/Anfang 2008 publiziert.

Anhang 1: Verwendete Literatur

- Ahrens W, Bellach B, Jöckel KH. Messung soziodemographischer Merkmale in der Epidemiologie. München: MMV Medizin Verlag, 1998.
- Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. *Epidemiology* 2002;13:356-9.
- Blettner M, Michaelis J, Wahrendorf J. Workshop on research into the health effects of cellular telephones. *Epidemiology* 2000; 11:609-11.
- Blettner M, Schlehofer B. Gibt es ein erhöhtes Risiko für Leukämie, Hirntumoren oder Brustkrebs nach Exposition gegenüber Hochfrequenzstrahlung? *Med.Klin.* 1999; 94: 150-9.
- Groves FD, Page WF, Gridley G et al. Cancer in Korean Navy technicians: mortality survey after 40 years. *Am J Epidemiol* 2002;155: 810-818.
- Breckenkamp J, Berg G, Blettner M. Biological effects on human health due to radiofrequency/microwave exposure: a synopsis of cohort studies. *Radiat Environ Biophys* 2003; 42: 141-154.
- Cardis E, Kilkenny M. International case-control study of adult brain, head and neck tumors: results of the feasibility study. *Radiat Protect Dosim* 1999;83:179-83.
- Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Boice JD Jr, McLaughlin JK, et al. Cellular telephones and risk for brain tumors: a population-based, incident case-control study. *Neurology* 2005;64:1189-95
- Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol* 2004;159:277-83.
- Elwood. A critical review of epidemiologic studies of radiofrequency exposure and human cancers. *Environmental Health perspective* 1999; 107 (suppl 1): 155-168.
- Finkelstein MM. Cancer Incidence among Ontario Police Officers. *Am J Ind Med* 1998; 34: 157-162.
- Grayson JK. Radiation exposure, socioeconomic status, and brain tumor risk in the US Air Force: A nested case control study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 480-6.
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. 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* 2006a; 28:509-18.
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. 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* 2006b; [Epub ahead of print]
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Use of cellular telephones and brain tumour risk in urban and rural areas. *Occup Environ Med* 2005; 62: 390-4.
- Hardell L, Hallquist A, Hansson Mild K, Carlberg M, Pahlson A, Lilja A. Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumors. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:1-10.
- Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A, Hansson Mild K. Use of cellular telephones and the risk for brain tumors: A case-control study. *Int J Oncol* 1999;15:113-6.
- Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, Swerdlow AJ, van Tongeren MJ, McKinney PA. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *BMJ* 2006; 332: 883-7.
- Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, et al. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med* 2001;344:79-86.

- International commission on non-ionizing radiation protection (ICNIRP): Guidelines for limiting exposure to time varying electric and electromagnetic fields (up to 300 GHz) *Health Phys* 1998; 74: 494-522.
- Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Olsen JH. Cellular telephones and cancer—a nationwide cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:203-7.
- Lönn S, Ahlbom A, Christensen HC, Johansen C, Schüz J, Edström S, Henriksson G, Lundgren J, Wennerberg J, Feychting M. Mobile Phone Use and Risk of Parotid Gland Tumor. *Am J Epidemiol* 2006; [Epub ahead of print]
- Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Long-term cellular phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol* 2005;161:526-35.
- Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma. *Epidemiology* 2004;15:653-9.
- Milham S. Increased Mortality in Amateur Radio Operators due to Lymphatic and Hemotopoietic Malignancies. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 50-54.
- Morgan RW, Kelsh MA, Zhao K, Exuzides KA, Heringer S, Negrete W. Radio frequency Exposure and Mortality from Cancer of the Brain and Lymphatic/Hemotopoietic Systems. *Epidemiology* 2000; 11: 118-127.
- Muscat JE, Malkin MG, Shore RE, Thompson S, Neugut AI, Stellman SD, et al. Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. *Neurology* 2002;58:1304-6.
- Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, et al. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 2000;284:3001-7.
- Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Ahlbom A, Auvinen A, Blaasaas KG, Cardis E, Christensen HC, Feychting M, Hepworth SJ, Johansen C, Klæboe L, Lonn S, McKinney PA, Muir K, Raitanen J, Salminen T, Thomsen J, Tynes T. Mobile phone use and risk of acoustic neuroma: results of the Interphone case-control study in five North European countries. *Br J Cancer* 2005; 93:842-8.
- Schüz J, Mann S. A discussion of potential exposure metrics for use in epidemiological studies on human exposure to radiowaves from mobile phone base stations. *J Exp Anal Env Epidemiol* 2000; 10: 600-5.
- Schüz J. Elektromagnetische Felder: Verbreitung, biologische Wirkungen und mögliche Assoziationen mit Erkrankungsrisiken. *Internist Prax* 2004, 44:439-62.
- Stang A, Anastassiou G, Ahrens W, Broman K, Bornfeld N, Jöckel KH.. The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. *Epidemiology* 2001;12:7-12.
- Steward W: Mobile phones and health. IEGMP. Ed. Clinton, Oxon: National radiological Protection Board, 2000.
- Stokes ME, Davis CS, Koch GG. Categorical Data Analysis using the SAS System. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1995.
- Szmigielski S. Cancer mortality in subjects occupationally exposed to high-frequency (radio frequency and microwaves) electromagnetic radiation. *Sci Total Environ* 1996; 180: 9-17.
- Thomas TL, Stolley PD, Stemhagen A, Fonham ETH, Bleecker ML, Stewart PA, Hoover RN. Brain tumor mortality risk among men with electrical and electronic jobs: a case control-study *J Nat Cancer Inst* 1987; 79: 233-8.
- Tynes T, Andersen A, Langmark F. Incidence of Cancer in Norwegian Workers Potentially Exposed to Electromagnetic Fields. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 81-88.

Tynes T, Hannevik M, Andersen A, Vistnes AI, Haldorsen T. Incidence of Breast Cancer in Norwegian Female Radio and Telegraph Operators. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 197-204.

Anhang 2: Veröffentlichungen aus der deutschen Interphone-Studie

Deutschland

Berg G, Spallek J, Schüz J, Schlehofer B, Böhler E, Schlaefer K, Hettinger I, Kunna-Grass K, Wahrendorf J, Blettner M. Occupational exposure of radio frequency and microwave radiation and the risk of brain tumors (Interphone Study Group, Germany). *Am J Epidemiol* 2006; 164: 538-48.

Berg G, Schüz J, Samkange-Zeeb F, Blettner M. The assessment of radio frequency exposure from cellular telephone daily use in an epidemiological study. German validation study of the international case control study of the brain – INTERPHONE-Study. *J Exp Analysis Environ Epidemiol* 2005;15:217-24.

Samkange-Zeeb F, Berg G, Blettner M. Validation of self reported cellular phone use. *J Exp Analysis Environ Epidemiol* 2004;14:245-8.

Schlehofer B, Schlaefer K, Blettner M, Berg G, Böhler E; Hettinger I, Kunna-Grass K, Wahrendorf J, Schüz J. Environmental risk factors for sporadic acoustic neuroma (Interphone Study Group Germany). *Eur J Cancer* 2007; in press.

Schüz J, Böhler E, Berg G, Schlehofer B, Hettinger I, Schlaefer K, Wahrendorf J, Kunna-Grass K, Blettner M. Cellular phones, cordless phones, and the risks of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Am J Epidemiol* 2006; 163: 512-20.

Schüz J, Böhler E, Schlehofer B, Berg G, Schlaefer K, Hettinger I, Kunna-Grass K, Wahrendorf J, Blettner M. Radiofrequency Electromagnetic Fields Emitted from Base Stations of DECT Cordless Phones and the Risk of Glioma and Meningioma (Interphone Study Group, Germany). *Radiat Res* 2006; 166: 116-9.

Internationale Publikationen mit deutschen Daten

Vrijheid M, Cardis E, Armstrong BK, Auvinen A, Berg G, Blaasaas KG, Brown J, Carroll M, Chetrit A, Christensen HC, Deltour I, Feychting M, Giles GG, Hepworth SJ, Hours M, Iavarone I, Johansen C, Klæboe L, Kurtio P, Lagorio S, Lönn S, McKinney PA, Montestrucq L, Parslow RC, Richardson L, Sadetzki S, Salminen T, Schüz J, Tynes T, Woodward A; Interphone Study Group. Validation of short term recall of mobile phone use for the Interphone study. *Occup Environ Med* 2006; 63: 237-43.

Internationale Publikationen mit deutscher Unterstützung

Christensen HC, Schüz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. *Am J Epidemiol* 2004;159:277-83.

Christensen HC, Schüz 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;64:1189-95

Lönn S, Ahlbom A, Christensen HC, Johansen C, Schüz J, Edström S, Henriksson G, Lundgren J, Wennerberg J, Feychting M. Mobile Phone Use and Risk of Parotid Gland Tumor. *Am J Epidemiol* 2006; 164:637-43.

Anhang 3: Studienregion

KREISE	BUNDESLAND	EINWOHNER
Alzey-Worms Bad Kreuznach Donnersberg Mainz-Stadt Mainz-Bingen Bad Dürkheim Frankenthal Germersheim Landau Rhein-Pfalz-Kreis Ludwigshafen Stadt Neustadt Speyer Südliche Weinstraße Worms	Rheinland-Pfalz	1.701.395
Darmstadt-Stadt (50%) Groß-Gerau Main-Taunus (50%) Rheingau-Taunus Wiesbaden-Stadt (50%) Bergstraße Darmstadt-Dieburg (50%) Odenwaldkreis	Hessen	1.265.252
Heidelberg-Stadt Heilbronn Land (50%) Heilbronn Stadt (50%) Karlsruhe Land Karlsruhe Stadt (50%) Mannheim-Stadt Neckar-Odenwald Rhein-Neckar	Baden-Württemberg	1.926.121
Bielefeld Gütersloh Herford Lippe Paderborn-Stadt Paderborn-Kreis	Nordrhein-Westfalen	1.735.484
Gesamte Studienregion		6.628.252

Anhang 4: Struktur der Interphone-Studie und Danksagung

Zentrum Mainz (Studienleitung)

- Verantwortlich: HD Dr. Joachim Schüz
- Mitarbeiterteam: Juniorprof. Dr. Eva Böhler, MPH
Marianne Brömmel
Univ.-Prof. Dr. Maria Blettner (ab Oktober 2004)
- Interviewerteam: Anita Becht, Nicco Cobello, Bodo Haupt, Hildegard Kaatsch, Anja Müller, Christian Petters, Petra Quetsch, Björn Schwartz, Ulrike Wolf
- Klinisches Team: Univ.-Prof. Dr. Axel Perneczky, Univ.-Prof. Dr. Nico Hopf, Dr. Dorothee Koch (Neurochirurgische Klinik und Poliklinik), Univ.-Prof. Dr. Wolf Mann, Univ.-Prof. Dr. Nickalaos Marangos (Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Poliklinik), PD Dr. Wibke Müller-Forell (Institut für Neuroradiologie), Univ.-Prof. Dr. Hans Hilmar Göbel (Abteilung für Neuropathologie))

Zentrum Heidelberg / Mannheim

- Verantwortlich: Dr. Brigitte Schlehofer
- Mitarbeiterteam: Dipl.-Vw. Klaus Schlaefer, MPH
Dipl. Ing. Iris Hettinger
Stephanie Estel
Univ.-Prof. Dr. Jürgen Wahrendorf
- Interviewerteam: Sunhild Buchinger, Hans Hohlbein, Renate Kania, Silvia Mühlensiepen, Eva Sievers
- Klinisches Team: Heidelberg: Univ.-Prof. Dr. Andreas Unterberg, Univ.-Prof. Dr. Stefan Kunze, Dr. Karsten Geletneky (Neurochirurgische Klinik), Univ.-Prof. Dr. Klaus Sator, Dr. Jochen Fiebach (Neuroradiologie), Univ.-Prof. Dr. Marika Kiessling (Neuropathologie);
Mannheim: Univ.-Prof. Dr. Peter Schmiedek, Dr. Jochen Tüttenberg (Neurochirurgische Klinik), Univ.-Prof. Dr. Christoph Groden, Dino Podlesek (Neuroradiologie), Univ.-Prof. Dr. Uwe Bleyl, Dr. Rainer Grobholz (Neuropathologie)

Zentrum Bielefeld

- Verantwortlich: Univ.-Prof. Dr. Maria Blettner (bis September 2004)
Juniorprof. Dr. Gabriele Berg, MSP (seit Oktober 2004)
- Mitarbeiterteam: Katharina Kunna-Grass, Ärztin
Melanie Kaiser (bis September 2004)
Anna Wilms (ab September 2004)
- Interviewerteam: Martina Meier, Thomas Linnert, Uta Hollensteiner, Marion Kersting
- Klinisches Team: Univ.-Prof. Dr. Falk Oppel (Neurochirurgie Gilead), Dr. Uwe Dietrich, (Neuroradiologie Gilead), Dr. Hans Volkmar (Neuropathologie Gilead)

Internationale Studiendurchführung

Die „Study Group“ setzt sich aus der Leiterin des Koordinationszentrums sowie den Studienleitungen in den einzelnen Ländern zusammen.

Koordination	International Agency for Research on Cancer, Lyon	Dr Elisabeth Cardis
Australien	University of Sydney	Dr Bruce Armstrong
Dänemark	Institute of Cancer Epidemiology, Kopenhagen	Dr Christoffer Johansen
Deutschland	Universität Mainz	Dr Joachim Schüz
Finnland	University of Tampere	Dr Anssi Auvinen
Frankreich	University of Lyon	Dr Martine Hours
Israel	Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer	Dr Siegal Sadetzki
Italien	Istituto Superiore di Sanito, Rom	Dr Susanna Lagorio
Japan	Tokyo Women's Medical University	Dr Naohito Yamaguchi
Kanada (Ost)	Institut Armand Frapier, Laval-de-Rapides	Dr Jack Siematicky
Kanada (West)	University of Ottawa	Dr Daniel Krewski
Leeds (GB1)	University of Leeds	Dr Patricia McKinney
London (GB2)	Institute of Cancer Research, London	Dr Anthony Swerdlow
Neuseeland	University of Auckland	Dr Alistair Woodward
Norwegen	Norwegisches Krebsregister, Oslo	Dr Tore Tynes
Schweden	Karolinska Institut, Stockholm	Dr Maria Feychting

Förderung (Originalbeschreibung)

We acknowledge funding from: the European Fifth Framework Program, “Quality of Life and Management of living Resources” (contract QLK4-CT-19999-01563); the “Deutsches Mobilfunkforschungsprogramm [German Mobile Phone Research Program]” of the German Federal Ministry for the Environment, Nuclear Safety, and Nature Protection; the Ministry for the Environment and Traffic of the state of Baden-Württemberg; the Ministry for the Environment of the state of North Rhine-Westphalia; the MAIFOR Program of the University of Mainz; and the International Union against Cancer (UICC). The UICC received funds for this purpose from the Mobile Manufacturers’ Forum and GSM Association. Provision of funds to the Interphone study investigators via the UICC was governed by agreements that guaranteed Interphone’s complete scientific independence.

These agreements are publicly available at: <http://www.iarc.fr/pageroot/UNITS/RCA4.html>.

Danksagung

Das Autorenteam dankt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der deutschen Interphone-Studie für die gute und erfolgreiche Zusammenarbeit und den hohen Arbeitseinsatz während einer langen und anstrengenden Feldphase. Wir danken allen unseren Interviewern für die sorgfältige und verantwortungsbewusste Durchführung der Interviews. Wir danken den Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik für Ihre Unterstützung und die gute Zusammenarbeit. Wir danken dem Team der International Agency for Research on Cancer für ihre Unterstützung.

Wir danken ferner folgenden Kolleginnen und Kollegen, die zwar nicht zum Studienteam gehörten, die aber dennoch einen großen Beitrag zum Erfolg der Studie geleistet haben. Im Koordinationszentrum der Universität Mainz sind dies Matthias Budinger, Christine Friedrichs und Univ.-Prof. Dr. Jörg Michaelis, an der Universität Bielefeld danken wir Jakob Spallek und Jörg Riedel für die äußerst sorgfältige und umfangreiche Mitarbeit an der Auswertung der beruflichen hochfrequenten elektromagnetischen Feldern, und am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg danken wir Angelika Lampe und Erika Stolte. Des Weiteren danken wir Herrn Dr. Markus Fischer von der Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik und Herrn Dr. Hauke Brüggemeier vom niedersächsischen Landesamt für Ökologie für die Mitarbeit in der Bildung der Activity Exposure Matrix und bei der Übersetzung des umfangreichen Fragebogens.

Besonders danken wir den vielen Patientinnen und Patienten unserer Studie, die in dieser für sie so schweren Zeit hoch motiviert an diesem Forschungsvorhaben teilgenommen haben. Wir danken auch ganz herzlich den zufällig ausgewählten Frauen und Männern aus der Bevölkerung, die sich die Zeit für das Interview genommen haben.