Epidemiologie Krebs

Gutachter:

Prof. Dr. Maria Blettner
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes-Gutenberg-Universität, 55101 Mainz

Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel
Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45147 Essen

Prof. Dr. Andreas Stang, MPH
Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Magdeburgerstr. 27, 06097 Halle (Saale)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	C-5
2	Auswahl relevanter Endpunkte für das Themenfeld „Epidemiologie Krebs“	C-5
3	A-priori Risiko-Bewertung vor 2000	C-5
4	Auswahl relevanter Expositionen für das Themenfeld „Epidemiologie Krebs“	C-5
5	Auswahl relevanter epidemiologischer Studientypen für das Themenfeld „Epidemiologie Krebs“	C-6
6	Generelle epidemiologisch-methodische Anmerkungen	C-6
7	Auswahl relevanter Literatur zur Risikobewertung	C-9
8	Ergebnisse der Bewertung	C-11
9	Gesamtbewertung	C-24
10	Ausblick	C-26
11	Anhang 1: Medline Search (PUBMED), 23. April, 2004	C-27
12	Anhang 2: Ergebnis der systematischen Literatursuche mittels Medline vom 23.04.2004	C-28
13	Anhang 3: Ausgeschlossene Publikationen der Liste des Anhang 2	C-33
14	Anhang 4: Epidemiologische Arbeiten der Literaturrecherche, die für das Gutachten relevant sind	C-34
15	Anhang 5: Zusätzliche Referenzen als Ergebnis der unsystematischen Literatursuche	C-36
16	Anhang 6: Literaturvorschläge von Seten internationaler Epidemiologen	C-37
17	Anhang 7: Endgültige Literaturliste für das Gutachten	C-39
18	Anhang 8: Sonstige Arbeiten	C-41
19	Anhang 9 Checkliste zur Bewertung der von den Gutachtern ausgewählten Studien	C-42

1 Einleitung

Das Forschungszentrum Jülich erteilte im Rahmen des Risiko-Dialog Projekts der *Programmgruppe Mensch, Umwelt, Technik* am 9.12.2003 den folgenden Gutachtern den Auftrag, ein Gutachten zu epidemiologischen Studien des Zeitraums 2000-2004 zu erstellen, welches den Zusammenhang zwischen Radiofrequenzstrahlung, wie sie von Mobiltelefonen emittiert wird, und Krebsrisiko behandelt. Das Forschungszentrum Jülich schlug hierbei folgendes schrittweise Vorgehen vor:

1. Auswahl relevanter Endpunkte
2. Erstellung einer a-priori Risikobewertung
3. Auswahl relevanter Literatur
4. Erstellung schriftliches Gutachten
5. Sitzung mit beratendem Experten
6. Herausarbeiten von Pro- & Kontra-Argumenten in der Risikodiskussion
7. Abschlusskolloquium

Die Sitzung mit dem beratenden Experten Prof. Dr. Dr. H. Raspe (Universität Lübeck) fand am 3.09.2004 in Hannover statt. Das Abschlusskolloquium fand am 3.11.2004 in Berlin statt.

2 Auswahl relevanter Endpunkte für das Themenfeld „Epidemiologie Krebs“

Es wurden jegliche Krebserkrankungen in das Gutachten eingeschlossen. Das heißt, es wurden gutartige als auch bösartige Tumoren jeder Lokalisation und Histologie berücksichtigt, sofern epidemiologische Studien hierzu gefunden wurden.

3 A-priori Risiko-Bewertung vor 2000

Bis Ende 1999 gab es nur eine epidemiologisch-analytische Studie (Hardell et al., Int J Oncol 1999), die insgesamt keinerlei Risikoassoziation zwischen Mobilfunkgebrauch und Hirntumorrisiko (Odds Ratio 0.98) zeigte. Erst die seitengetrennten Analysen unter Berücksichtigung der vorwiegenden Seite des Mobiltelefongebrauchs und der betroffenen Gehirn-Hälfte (Hirntumor) ergab für die ipsilateralen Analysen ein deutlich erhöhtes Hirntumorrisiko, was mathematisch aufgrund des insgesamt fehlenden Zusammenhangs zwangsläufig bedeutete, dass das Hirntumorrisiko auf der kontralateralen Seite einen protektiven Effekt hat. Aufgrund dieses Sachverhaltes wird diese Studie von den Gutachtern als Studie eingestuft, die keinen Zusammenhang zwischen Hirntumorrisiko und Mobilfunk zeigt.

4 Auswahl relevanter Expositionen für das Themenfeld „Epidemiologie Krebs“

Nach Gesprächen mit dem Forschungszentrum Jülich ergab sich, dass innerhalb des EMF-Spektrums im Rahmen des Gutachtens im engeren Sinne Radiofrequenzstrahlung interessiert, wie sie von Mobiltelefonen emittiert wird.

5 Auswahl relevanter epidemiologischer Studientypen für das Themenfeld „Epidemiologie Krebs“

Unter relevanten epidemiologischen Studien werden hier im engeren Sinne analytische Studien verstanden, die es erlauben, ein Zusammenhangsmaß zwischen Exposition und Outcome zu ermitteln. Hierzu werden gezählt:

- Kohortenstudien
- Fall-Kontroll-Studien
- Querschnittsstudien

Auch wenn ökologische Studien bzw. Inzidenztrendstudien ätiologische Hinweise ergeben können, werden diese Studien aufgrund ihrer eher vagen Evidenz nicht näher betrachtet.

6 Generelle epidemiologisch-methodische Anmerkungen

Im Gegensatz zu experimentellen Studien an Zellkulturen oder Tieren lassen sich bei epidemiologischen Beobachtungsstudien an Menschen mögliche Störfaktoren bzw. effektmodifizierende Faktoren oft nicht durch ein geeignetes Studienprotokoll von vornherein ausschalten. Von daher ist die Bewertung der Evidenzlage von epidemiologischen Studien an Menschen komplex. Im Folgenden sollen verschiedene methodische Aspekte angesprochen werden, die für die Bewertung der Evidenzlage relevant erscheinen bzw. die einen Einfluss auf die Studienergebnisse nehmen können.

6.1 Exposition von Interesse

Grundsätzlich lassen sich Mobilfunkexpositionen unterscheiden in Strahlung, wie sie vom Mobiltelefon emittiert wird und Strahlung, wie sie von Basisstationen emittiert wird. Weiterhin lassen sich Expositionen nach der Strahlencharakteristik unterteilen. Neben den analogen Techniken gibt es die digitale Technik, bei der die Radiofrequenzstrahlung (mit unterschiedlichen Frequenzen) in Form einer gepulsten Strahlung emittiert wird. Mobiltelefone unterscheiden sich weiterhin in ihrer Emissionscharakteristik; so gibt es beispielsweise Mobiltelefone mit ausziehbarer Antenne und Mobiltelefone mit integrierter, fester Antenne. Da es zu athermischen biologischen Effekten praktisch bisher keine wirklich überzeugenden Hypothesen zu einem kanzerogenen Effekt gibt, ist es schwierig zu beurteilen, in wieweit eher analoge oder digitale Mobilfunktechnik mit einem Krebsrisiko - wenn überhaupt - in dem Gutachten beleuchtet werden sollte. In Ermangelung einer klaren biologischen Hypothese erscheint es aber sinnvoll, Effektschätzungen (Odds Ratios, Relative Risiken, Risikodifferenzen) separat für analoge und digitale Mobiltelefone zu betrachten. Es erscheint weiterhin auch sinnvoll, Effektschätzungen für verschiedene Mobiltelefone (mit/ohne ausziehbare Antenne) zu betrachten.

6.2 Expositionserfassung

Zur Erfassung von Mobilfunkexpositionen können verschiedene Datenquellen, die sich im Detailgrad und im Ausmaß der Fehlklassifikation unterscheiden, verwendet werden. Hierzu zählen:

- Abrechnungsdaten von Netzbetreibern
- Persönliche Befragungen von Studienteilnehmern
- Einsatz von SAR-messenden Mobiltelefonen
- Expositions-Surrogate (z.B. Berufsgruppen, Berufstätigkeiten etc.)

6.3 Expositionsquantifikation

Es müssen verschiedene Quantifikationsansätze, die unterschiedliche biologische Modelle verfolgen, unterschieden werden. Hierzu gehören:

- kumulative Gesprächsdauern
- kumulative Gesprächsanzahlen
- Peak-Expositionen
- Regelmäßigkeit von Expositionen
- Jahre der regelmäßigen Exposition
- Jahre seit regelmäßiger Exposition

6.4 Kausale Modelle

In kausalen Modellen werden grundsätzlich Induktions- von Latenzzeiten unterschieden. Eine Induktionszeit beschreibt die Dauer, in der eine Exposition wirken muss, bevor sie einen Effekt auslösen kann. Die Latenzzeit beschreibt die Dauer zwischen Krankheitsinitiation und Krankheitsdetektion. So ist es beispielsweise bei langsam wachsenden Tumoren nicht sinnvoll anzunehmen, dass ein regelmäßiger Mobiltelefongebrauch, der erstmalig ein halbes Jahr vor der klinischen Krebsdiagnose auftrat, kausal als tumorinduzierender Faktor zu betrachten ist. Diese Exposition könnte lediglich als promotogener (kokarzinogener) Faktor in Frage kommen. Sofern man bei Auswertungen epidemiologischer Daten keine Spezifikationen zur Induktions- und Latenzzeit macht, führt dies dazu, dass in der statistischen Analyse Probanden, die erstmalig vor 3 Monaten oder 13 Jahren regelmäßig Mobiltelefone nutzten, als identisch exponiert behandelt werden.

6.5 Tumorentitäten

Würde Radiofrequenzstrahlung Krebs auslösen können, so wäre nicht anzunehmen, dass jedes Organ bzw. Gewebe in gleicher Weise davon betroffen wäre, weil a) nicht anzunehmen wäre, dass jedes Organ oder Gewebe per se eine gleiche Suszeptibilität aufweist und b) nicht jedes Organ oder Gewebe in gleicher Intensität gegenüber Mobilfunk exponiert wäre. Organe oder Gewebe, die eher exponiert sein können, sind u.a. Strukturen am Kopf (v.a. Kopfhaut und Cerebrum). Sofern Mobiltelefone online am Körper getragen werden, könnten auch andere Organe lokal exponiert sein. Weiterhin könnte theoretisch auch ein systemischer Effekt auftreten, der dafür sorgt, dass entfernt vom punctum maximum der Mobilfunk-Exposition ein Tumor über Blut- oder Lymphfaktoren induziert wird. Physikalische Untersuchungen zeigen, dass bei der geringen Energiemenge, wie sie von Mobiltelefonen emittiert wird, das Cerebrum praktisch nur an der Oberfläche relevant exponiert ist.

Mit Ausnahme der in dem Gutachten berücksichtigten Studie von Baumgardt-Elms et al. im Jahre 2002 (Untersuchung von Hodenkrebs-Risiken) schließen alle begutachteten Studien Krebserkrankungen im Kopfbereich ein (N. acusticus, N. facialis, Cerebrum, Choroidea).

6.6 Bias und Confounding

Je nach epidemiologischem Studien-Design und Qualität der Studiendurchführung können unterschiedliche Formen von Verzerrungen auftreten. Fall-Kontroll-Studien leiden häufig unter einer niedrigen Teilnehmerrate insbesondere bei den Kontrollen. Dieser sogenannte Nonresponse eröffnet die Möglichkeit eines **Selektionsbias**. Die

persönlichen Befragungen von Fällen (Personen, die an Krebs neu erkrankt sind) und Kontrollen können bei Fall-Kontroll-Studien zu einem **Recall-Bias** führen, wenn befragte Fälle Expositionsinformationen mit anderer Sensitivität und Spezifität geben als Kontrollen. Es besteht insbesondere die Befürchtung, dass Fälle mit höherer Wahrscheinlichkeit stattgefundene Expositionen nennen als Kontrollen. Dieser Recall-Bias führt i.d.R. zu einer differentiellen Fehlklassifikation. Diese Art der Fehlklassifikation kann zu einer Über- oder Unterschätzung eines wahren Zusammenhangs führen.

Bei Kohortenstudien besteht insbesondere die Gefahr des sog. **Loss-to-Follow-up**, bei dem Kohortenmitglieder in der Nachverfolgung verloren gehen können. Dieser Loss-to-follow-up muss nicht notwendigerweise zu einer Verzerrung von relativen Effektmaßen führen, solange die Wahrscheinlichkeit des Loss-to-Follow-up nicht mit dem Expositionsstatus assoziiert ist.

Sofern die Exposition von Interesse (Mobilfunkexposition) bei allen Studienteilnehmern in vergleichbarer Weise fehlerhaft erhoben wird (d.h. mit vergleichbarem Messfehler), führt die Schätzung von Effektmaßen bei dichotom erhobenen Expositionen zu einer Unterschätzung der wahren Effektstärke. Bei Expositionsmerkmalen, die kategoriell oder metrisch erhoben werden, muss diese sogenannte **nichtdifferentielle Fehlklassifikation** nicht notwendigerweise zu einer Unterschätzung einzelner Expositionskategorien führen.

Konfundierende Effekte (confounding) sind dann zu erwarten, wenn eine Exposition einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Mobiltelefongebrauchs hat, und die Exposition auch ohne Mobiltelefongebrauch einen Einfluß auf das Erkrankungsrisiko hat. Konfundierende Effekte können zu einer Unter- und Überschätzung von Effektmaßen führen.

6.7 Interpretation von Studienergebnissen

Die epidemiologische “Community“ ist bekanntermaßen in mindestens zwei Lager unterteilt. Das eine Lager besteht aus Epidemiologen, die Studienergebnisse anhand der **statistischen Signifikanz** einordnen. Studienergebnisse, die nicht statistisch signifikant sind, werden von diesen Epidemiologen häufig als unwesentlich eingestuft. Der p-Wert, anhand dessen eine statistische Signifikanz abgelesen wird, ist eine konfundierte Größe. Der p-Wert wird von der Effektgröße und der Studiengröße beeinflusst. Die isolierte Betrachtung eines p-Wertes zur Einordnung der Relevanz eines Befundes ist daher unbegründet.

Im frequentistischen Sinne argumentieren diese Epidemiologen weiterhin, dass die Durchführung zahlreicher Signifikanztests rein zufällig auffällige Resultate erzielen kann. Hierbei wird allerdings außer Acht gelassen, dass bei der Frage nach Mobilfunk und Krebs nicht isoliert eine Fragestellung beantwortet werden soll, sondern notwendigerweise eine Vielzahl von Fragestellungen. Beispielsweise würde der Leser einer epidemiologischen Studie neben einem Gesamtschätzer auch Effektschätzer getrennt für analoge und für digitale Mobilfunktechnik sehen wollen. Weiterhin würde der Leser Effektschätzer in Abhängigkeit der Dosis sehen wollen. Weitere Effektschätzer würden sich auf den Gebrauch von Mobiltelefonen mit und ohne Außenantenne beziehen. Diese Analysen sind für die Plausibilisierung der Studienergebnisse wichtig.

Das zweite Lager der Epidemiologen unterteilt Studienergebnisse nicht nach ihrer statistischen Signifikanz, sondern nach der **Präzision der Schätzung**. Je präziser ein Effekt geschätzt wird, desto wertvoller erscheint eine Studie. Die Präzision der Schätzung von relativen Effektmaßen (Odds Ratio, Relatives Risiko) lässt sich anhand der Konfidenzlimit-Ratio (Quotient aus oberem und unterem Konfidenzlimit) ermitteln. Studien werden nicht auf Basis des p-Wertes eingestuft.

Für die Beurteilung von epidemiologischen Studien zum Zusammenhang zwischen Mobilfunk und Krebs ist die Studiengröße von Relevanz. Sehr kleine Studien sind kaum in der Lage, eine präzise Effektschätzung zu gewährleisten. Dies führt i.d.R. zu sehr breiten Konfidenzintervallen, die einen stark präventiven wie auch risikoerhöhenden Effekt mit den Daten vereinbar erscheinen lassen, als auch zu sehr großen p-Werten.

6.8 Ereignismaß

Neben der Definition von Zielerkrankungen, die in epidemiologischen Studien untersucht werden sollen, muss die epidemiologische Messung der Zielerkrankung definiert werden. In Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien werden typischerweise – aber nicht notwendigerweise – nur neuerkrankte Personen (mit der Zielerkrankung, Inzidenz) als Ereignisse bzw. Fälle gezählt. Weniger methodisch akzeptabel ist der Einschluss von Personen, die an der Erkrankung verstorben sind (Mortalität). Im Gegensatz zur Inzidenz wird die Mortalität auch von der Dignität der Tumorerkrankung sowie den therapeutischen Maßnahmen beeinflusst, so dass epidemiologische Zusammenhangsmaße verzerrt werden können.

Selten wird auch die Prävalenz einer Erkrankung als Endpunkt in epidemiologischen Studien mit ätiologischem Fokus verwendet. Die Prävalenz einer Erkrankung hängt nicht nur von der Inzidenz ab, sondern u.a. auch von der Dauer einer Erkrankung, die von der Rekonvaleszenz-Rate und der Letalität einer Erkrankung abhängen. Fall-Kontroll-Studien mit prävalenten Fällen haben bei Erkrankungen mit relevanter Mortalität daher in der Regel Erkrankungsfälle mit „milderem“ Verlauf überrepräsentiert. Diese Erkrankungsfälle können sich hinsichtlich der Ätiologie systematisch von den schwereren, schneller zum Tode führenden Erkrankungen unterscheiden.

7 Auswahl relevanter Literatur zur Risikobewertung

7.1 Konsenserzielung: Zu bewertende Literatur ab Beginn des Jahres 2000

Die Literaturrecherche und Konsenserzielung zu den zu bewertenden Studien erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst einigten sich die Gutachter darauf, dass nur publizierte Studien eingeschlossen werden. Am 23. April 2004 erfolgte eine systematische Medline-Recherche (National Library of Medicine, Washington, DC), die sowohl Textword- als auch MeSH-orientiert erfolgte, durchgeführt. Die Syntax des Retrievals wird in Anhang 1 präsentiert.

Insgesamt wurden mit dieser Recherche 84 Publikationen identifiziert (s. Anhang 2), von denen thematisch und vom Studien-Design her 22 Studien von den Gutachtern als relevant eingestuft wurden. Anhang 3 gibt eine Übersicht, welche Studien des Anhangs 2 aus welchen Gründen von dem Gutachten ausgeschlossen wurden.

Eine weitere, den Gutachtern bekannte Studie (Hardell et al., Eur J Cancer Prev 2002), war über den Suchalgorithmus nicht auffindbar, weil dieser Artikel nicht konsequent von der NLM verschlagwortet wurde (MeSH: *Telephone, Microwaves/*adverse effects). Dieser Artikel wurde ergänzt, so dass die Liste der als relevant eingestuften Arbeiten 23 Publikationen beinhaltete (s. Anhang 4). Einige dieser 23 Publikationen sind Kommentare bzw. *Letters to the editor*, die in dem zu erstellenden Gutachten mit berücksichtigt werden.

In einem weiteren Schritt erfolgte von den Gutachtern eine unsystematische Literatursuche anhand von Textwörtern, Autorennamen und anderen. Diese Suche ergab acht weitere Studien (s. Anhang 5), von denen drei Studien als relevant eingestuft wurden. Die verbleibenden sechs Studien wurden aus folgenden Gründen als irrelevant vom Gutachten ausgeschlossen:

- Inzidenzstudien (Inskip et al., 2003; Howitz et al., 2000)
- EMF-Spektrum nicht Radiofrequenzstrahlung von Mobiltelefonen (Richter et al., 2002)
- Rein ökologische Studie (Cook et al., 2003)
- Krebserkrankung nicht Endpunkt der Studie (Santini et al. 2001)

In einem letzten Schritt wurden international bekannte Epidemiologen, die selber Studien zum Zusammenhang zwischen Handygebrauch und Krebserkrankungsrisiken durchgeführt haben, kontaktiert und um Ergänzung der Literaturliste gebeten. Zu diesen Epidemiologen zählten:

- Peter Inskip (NIH/NCI)
- Christopher Johansen (Danish Cancer Society)
- John Muscat (American Health Foundation)
- Lennart Hardell (Karolinska Institute)

Lediglich John Muscat hat sich auf die Anfrage nicht gemeldet. Anhang 6 listet die Referenzen, die von den o. g. Personen genannt wurden. Bei jeder Referenz wurde von den Gutachtern ein Kommentar vergeben, der erkennen lässt, ob die Publikation relevant war. Die endgültige Liste der 30 Publikationen, die im Rahmen des Gutachtens eingeschlossen werden, befindet sich in Anhang 7. Bei einem Beitrag von Lennart Hardell handelt es sich um einen Buchbeitrag, der dennoch in die Literaturliste eingeschlossen wird.

Weitere Verfahren der Literaturrecherche hätten folgende Schritte einschließen können:

a. Durchsicht der Literaturlisten von Review-Artikeln
b. Handsuche von Literatur anhand des Index Medicus
c. Verwendung eines Citation Tracking

Von allen drei Verfahren haben sich die Gutachter, die seit Jahren die Literatur zu Mobiltelefonen und Krebs verfolgen, keine bessere Ausbeute versprochen, weswegen diese Verfahren nicht angewendet wurden.

7.2 Konsenserzielung: Kriterien zur Beurteilung der Qualität der durchgeführten Studien

Die drei Gutachter einigten sich darauf, für die Bewertung der Originalarbeiten eine Checkliste zur Bewertung der einzelnen Arbeiten zu benutzen, diese wurde in Anlehnung an die „Checkliste zur Bewertung strahlenepidemiologischer Studien der Strahlenschutzkommission vom 12. April 2002“ modifiziert. Anhang 9 enthält die Checkliste. Sie wurde von 2 Gutachtern unabhängig voneinander ausgefüllt, es wurde dann eine gemeinsame Bewertung vorgenommen.

Bei unterschiedlichen Einstufungen von Studien bzw. Aspekten von Studien erfolgte zunächst ein Austausch der Gründe. Unterschiedliche Ansichten, die nach diesem Austausch weiter bestanden, werden im Gutachten an entsprechenden Stellen separat gekennzeichnet bzw. dargestellt.

8 Ergebnisse der Bewertung

Die Sichtung der 30 Arbeiten ergab folgende Einteilung:

Publikationstyp	Autoren
Case-only Studie	Ali Kahn et al. Koc et al.
Fall-Kontroll-Studien	Auvinen et al. Baumgardt-Elms et al. Christensen et al. De Roos et al. Hardell et al.[1] Inskip et al. Muscat et al. (insgesamt 2 mal) Stang et al. Warren et al.
Kohortenstudie (relevant)	Johansen et al. Johansen et al. (dänische Publikation)
Kohortenstudie (irrelevant)	Morgan et al.
Letters to the editor	Erman et al. Godward et al. Hardell et al. (insgesamt 4 mal) Hocking et al. Kundi et al.
Buchkapitel	Hansson Mild et al.

[1] insgesamt 7 peer-reviewed Publikationen, jedoch nur 3 verschiedene Studien

8.1 Originalarbeiten, die nicht weiter betrachtet werden

Ali Kahn et al. The anatomical distribution of cerbral gliomas in mobile phone users. Ir Med J 2003

Ali Kahn et al. untersuchten im Rahmen einer "case-only study" an 92 Patienten mit histologisch verifizierten unilateralen Hirntumoren den Zusammenhang zwischen Seitenlokalisation von Hirntumoren und Händigkeit (Links- bzw. Rechtshänder) unter der Annahme, dass im Falle eines risikoerhöhenden Effekts durch Mobilfunk eine Assoziation zwischen der Hirntumorseite und Händigkeit bei Mobiltelefonnutzern bestünde. Die Studie ist zur Bewertung der Fragestellung nicht relevant, da keine Informati-

onen über die Nutzung von Mobilfunk vorliegen, da keine Kontrollpersonen erhoben wurden.

Kliukiene et al. Follow-up of radio and telegraph operators with exposure to electromagnetic fields and risk of breast cancer. Eur J Cancer Prev 2003
In einer norwegischen Kohortenstudie an Frauen, die beruflich gegenüber Funk exponiert waren, untersuchten Kliukiene et al. den Zusammenhang zwischen beruflicher Radiofrequenzexposition und Brustkrebs im Rahmen einer gebetteten Fall-Kontroll-Studie. Mobilfunk wird in dieser Studie nicht untersucht.

Koc et al. Epidemiology and aetiological factors of male breast cancer: a ten years retrospective study in Eastern Turkey. Eur J Cancer Prev 2001
Es handelt sich um eine Beschreibung einer Fallserie von 11 Brustkrebsfällen bei Männern. EMF wird als ein Faktor erwähnt, aber es werden keine weiteren Analysen durchgeführt. Das Studiendesign erlaubt keine ätiologischen Rückschlüsse.

Morgan et al. Radiofrequency exposure and mortality from cancer of the brain and lymphatic/hematopoetic systems. Epidemiology 2000
Es handelt sich hierbei um eine Kohortenstudie von Beschäftigten der Firma Motorola mit dem Endpunkt „Tod durch Krebs“. Zu den theoretisch denkbaren Expositionsquellen der Kohortenmitglieder zählten: Funkgeräte, Kommunikationsgeräte für die Verteidigung und die Raumfahrt, Pager, Mobiltelefone und dazugehörige Antennensysteme. Auf der Basis einer „job exposure matrix (JEM)“ wurden die Berufstitel der Kohortenmitglieder in vier Radiofrequenz-Expositionsstufen unterteilt. Hardell et al. kritisieren in ihrem *Letter to the Editor* (Epidemiology 2001) zu Recht, dass eine Exposition gegenüber Mobilfunk nicht explizit erfasst wurde. Die Studie umfasst nahezu 200,000 Beschäftigte, die insgesamt über 2,7 Mill. Personenjahre beobachtet werden. Externe Vergleiche zeigten einen starken „healthy worker effect“, bei den internen Vergleichen wurde kein Zusammenhang zwischen den vier Expositionskategorien (background, niedrig, moderat, hoch) und der Häufigkeit an Hirntumoren, Tumoren des lymphatischen oder hämatopoetischen Systems festgestellt. Latenzzeitanalysen wurden nicht durchgeführt. Die sehr grobe Expositionsklassifizierung auf Basis von Berufstiteln erlaubt keine detaillierten Schlussfolgerungen für die Frage, ob Mobiltelefongebrauch mit einem erhöhten Krebsmortalitätsrisiko einhergeht. Der Endpunkt „Tod durch Hirntumor bzw. hämatopoetisches/lymphatisches Malignom“ führt zu einer Selektion zugunsten maligner, schnell-wachsender Hirntumoren und zugunsten schwerer, d.h. prognostisch ungünstiger Verlaufsformen.

8.2 Originalarbeiten, die als relevant eingestuft werden

Nach Streichung von Doppelpublikationen, *letters,* Reviewarbeiten und solchen, die nicht Mobilfunk untersuchen, verbleiben 14 Original-Arbeiten, die neue Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen Mobilfunk und Krebs liefern. Die 7 Publikationen von Hardell et al. können nicht einzeln bewertet werden, da es sich zum Teil um identische Republikationen (Med Gen Med 2000; Eur J Cancer Prev 2001) oder Auswertungsvariationen derselben Studie (Eur J Cancer Prev 2002; Int J Oncol 2003) handelt.

Es verbleiben die folgenden 14 Originalarbeiten für den Review-Prozess:

	Publikation	Krebsart	Studientyp
1	De Roos et al., Epidemiology 2001	Neuroblastome	FK
2	Stang et al., Epidemiology 2001	Uvealmelanome	FK
3	Baumgardt-Elms et al., Cancer Causes Control 2002	Hodentumoren	FK
4	Warren et al., Laryngoscope 2003	Nervus facialis Tumoren	FK
5	Auvinen et al., Epidemiology 2002	Hirntumoren	FK
6	Muscat et al., JAMA 2000	Hirntumoren	FK
7	Muscat et al., Neurology 2002	Akustikusneurinome	FK
8	Hardell et al., Eur J Cancer Prev 2001	Hirntumoren	FK
9	Hardell et al., Eur J Cancer Prev 2002	Hirntumoren	FK
10	Hardell et al., Int J Rad Biol 2002	Hirntumoren	FK
11	Hardell et al., Neuroepidemiology 2003	Akustikusneurinome	FK
12	Inskip et al., New Engl J Med 2001	Hirntumoren & Akustikus-neurinome	FK
13	Christensen et al., Am J Epidemiol 2004	Akustikusneurinome	FK
14	Johansen et al., J Natl Cancer Inst 2001	Krebs insgesamt	KOH

FK: Fall-Kontroll-Studie; KOH: Kohortenstudie

8.3 Fall-Kontroll-Studien

1) De Roos et al. Parental occupational exposures to electromagnetic fields and radiation and the incidence of neuroblastoma in offspring. Epidemiology 2001

In der Studie von De Roos et al. wird im Rahmen einer der weltweit größten Fall-Kontroll-Studien zu Risikofaktoren des Neuroblastoms, ein frühkindlicher Tumor des Zentralnervensystems, untersucht, ob zwischen der elterlichen beruflichen Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern bzw. Strahlung und dem Risiko von Neuroblastomen bei den Nachfahren ein Zusammenhang besteht.

Im Rahmen von Telefoninterviews wurden neben der Berufsbiographie anhand einer 47-Punkte enthaltenden EMF-Expositionsliste diverse Quellen elektromagnetischer Strahlung am Arbeitsplatz der Väter und Mütter von 504 Kindern mit Neuroblastom und 504 Kontrollkindern erhoben. Angaben zu EMF-Expositionen wurden mit Hilfe eines Experten (Industrial Hygienist) eingestuft und rekodiert. Zu den EMF-Expositionen von Interesse zählten unter anderem Expositionen gegenüber „cellular phones“.

Bei den Müttern zeigte sich ein erhöhtes Odds Ratio von 1.8 (95%CI 0.5-6.0) bei beruflicher Exposition gegenüber Mobilfunk in den letzten 2 Jahren vor der Schwangerschaft. Analysen auf Basis der rekodierten Angaben zeigten für Probanden, die vom Experten als "probable exposure to cellular phones" eingestuft wurden, ein OR von 2.1 (95%CI 0.4-11.0). Aufgrund der Eigenangaben zu beruflichen Expositionen wurden außerdem größere Expositionsgruppen gebildet. Für die Exposition "radiofrequency radiation" zeigte sich bei den Müttern ein OR von 2.8 (0.9-8.7). Bei den Vätern zeigte sich hingegen keine Risikoerhöhung.

Obwohl die Studie von De Roos eine der größten Studien zur Ätiologie des Neuroblastoms ist, weist sie Mängel auf. Insbesondere bei weiblichen Studienteilnehmern ist die berufliche Exposition gegenüber Mobilfunk sehr niedrig, so dass die Effektschätzer sehr unpräzise ausfallen.

Die Erhebung der Mobiltelefonbenutzung erfolgte wenig detailliert und bezog sich nur auf den Arbeitsplatz, so dass sich gezielte Dosis-Wirkungsanalysen nicht durchführen ließen. Der auffällige mütterliche Befund ist allerdings nicht simpel durch Confounding (privater Gebrauch von Mobiltelefonen) erklärbar, da eine Grundvoraussetzung des Confoundings ist, dass der Confounder per se einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko hat. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich in einer der größten Fall-Kontroll-Studien zur Ätiologie des Neuroblastoms ein auffälliger Befund hinsichtlich der beruflichen Exposition gegenüber Mobiltelefonen in den 2 Jahren vor der Schwangerschaft zeigt. Die geringen Expositionsprävalenzen, die damit verbundene unpräzise Schätzung der Effekte, das wenig detaillierte Expositionserhebungskonzept, führen allerdings zu dem Schluss, dass diese Studie nur als erster Hinweis für einen möglichen Zusammenhang zwischen Mobiltelefonexposition und Neuroblastomrisiko verstanden werden kann.

2) Stang et al. The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. Epidemiology 2001

In dieser Publikation werden die Ergebnisse zweier deutscher Fall-Kontroll-Studien zum Aderhautmelanom dargestellt. Neben der Präsentation der Ergebnisse für jede einzelne Studie erfolgte ein Daten-Pooling der beiden Studien. In der bevölkerungsbasierenden Studie wurden insgesamt 37 neuerkrankte Aderhautmelanom-Patienten als Fälle eingeschlossen. In der krankenhausbasierten Studie wurden 81 neuerkrankte Aderhautmelanom-Patienten eingeschlossen.

In den Studien wurden zahlreiche Expositionen von Interesse mit Hilfe von standardisierten Interviews erfasst. Der EMF-Expositionsteil bestand aus dem gleichen Fragebogenteil wie der Fragebogen, der bei Baumgardt-Elms et al. (2002) eingesetzt wurde. Hierzu gehörten Fragekomplexe zu (1) Bildschirmarbeitsplätze, (2) Komplexe elektrische Anlagen, (3) Hochspannungen, (4) Elektrische Maschinen, (5) Radiofrequenzgeräten einschl. Funkgeräten, Mobilfunk, sowie (6) Radar.

Die Fragen zu Radiofrequenzgeräten inklusive Funkgeräten und Mobiltelefonen wurden nur erfragt, wenn Probanden angaben, mindestens für ein halbes Jahr regelmäßig gegenüber solchen Geräten am Arbeitsplatz exponiert gewesen zu sein. Die Klartextangaben zu den Geräten wurden von zwei Autoren unabhängig und unter Verblindung des Fall-Kontroll-Status eingestuft in "möglicherweise Mobilfunk-exponiert", "wahrscheinlich Mobilfunk-exponiert".

In beiden Fall-Kontroll-Studien, die unter unterschiedlichen Limitationen leiden, zeigte sich ein erhöhtes Odds Ratio bei Probanden, die gegenüber Mobilfunk als "wahrscheinlich exponiert" eingestuft wurden. Der gepoolte Schätzer für diese Expositionskatergorie betrug 4.2 (95%CI 1.2-14.5).

Der Befund dieser Analyse wird als auffällig, aber nicht als starker Hinweis für einen Zusammenhang zwischen Mobilfunk und Aderhautmelanom-Risiko gewertet, da die

Studie aufgrund der kleinen Fallzahl nur unpräzise Effektschätzungen erlaubte und die Expositionserfassung zu wenig detailliert war.

> **DISSENZ**: Frau Prof. Blettner argumentiert, dass diese Studie nicht als Handystudie geplant war und somit die Ergebnisse, insbesondere aufgrund der Schwächen, nicht so ernst genommen werden können wie Ergebnisse von Studien, die explizit zur Beantwortung von Gesundheitsgefahren durch Mobilfunk geplant wurden. Prof. Stang und Prof. Jöckel entgegnen, dass diese Studie einen Fragebogenteil zu elektromagnetischen Feldern inklusive Radiofrequenzstrahlen enthielt, weil es für Hodentumoren (Radar) und Aderhautmelanome (Elektriker als Berufsgruppe mit teilweise erhöhten Risiken) schwache Anhalte aus der Literatur für einen Zusammenhang gab. Während der bereits laufenden bevölkerungsbasierenden Fall-Kontroll-Studie wurde aufgrund des hohen Fallaufkommens im Referenzzentrum für Augentumoren, Universitätsklinikum Essen, eine weitere krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie geplant und durchgeführt. Eine Fallzahlkalkulation für die krankenhausbasierte Studie zeigte, dass bei 80 Fällen und 320 Kontrollen (1:4 Matching) bei einer Expositionsprävalenz von 10% in der Kontrollgruppe eine Odds Ratio von 3.0 und mehr aufdeckbar würde (s. Stang et al. 2000). Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass sich der auffällige Befund für Radiofrequenzstrahlung in beiden Studien zeigte. Die Studien wurden als hypothesen-generierende Studien durchgeführt. Eine Folgestudie in Deutschland (RIFA-Studie) wird im nächsten Jahr abgeschlossen sein.

3) Baumgardt-Elms et al. Testicular cancer and electromagnetic fields (EMF) in the workplace: results of a population-based case-control study in Germany. Cancer Causes Control 2002

Bei der Studie von Baumgardt-Elms und Koautoren handelt es sich um eine bevölkerungsbasierende Fall-Kontroll-Studie zu Hodentumoren mit 269 Fällen und 797 Kontrollen. Es wurden im Wesentlichen fünf EMF-Kategorien mittels eines standardisierten Face-to-face Interviews abgefragt. Hierzu gehörten Fragekomplexe zu (1) Bildschirmarbeitsplätze, (2) Komplexe elektrische Anlagen, (3) Hochspannungen, (4) Elektr. Maschinen, (5) Radiofrequenzgeräten einschl. Funkgeräten, Mobilfunk, sowie (6) Radar.

Für Dosis-Wirkungsanalysen wurde ein kumulativer Expositions-Score auf Basis der Angaben der Komplexe 1-6 gebildet. Radarexposition wird bereits schon länger in der epidemiologischen Literatur als möglicher Risikofaktor für Hodenkrebs diskutiert. Für diese Exposition erfolgte außerdem ein Experten-Rating, bei dem neben dem Fragenkomplex zum Radar die korrespondierenden Berufsphasen-Informationen berücksichtigt wurden.

Die Exposition „Radiofrequenzgeräte“ zeigte keinen Effekt - die relativen Risiken liegen alle in der Nähe von 1, eher darunter, so dass die Autoren auf eine weitere detailliertere Expositionseinstufung für diesen EMF-Bereich verzichteten. Die Studie kann weder als „evidence of no effect“ noch als „no evidence of effect“ eingestuft werden.

4) Warren et al. Cellular telephone use and risk of intratemporal facial nerve tumor. Laryngoscope (2003)113(4)663-7

Bei der Studie von Warren et al. handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie zu Tumoren des Nervus facialis, speziell des intratemporalen Teils des Nervus facialis (ITN), wobei nur 18 Fälle in die Studie eingeschlossen wurden. Zu den Fällen wurden unter Berücksichtigung der Matching-Faktoren Alter, Geschlecht und Ethnizität zwei Kontrollgruppen mit je 12 Patienten mit gutartigen Erkrankungen rekrutiert. Weiterhin wurde eine Gruppe von Patienten mit Akustikusneurinom zu den ITN-Fällen gematcht.

Die Gruppe der Patienten mit Akustikusneurinom stellt eine denkbar schlechte Kontrollgruppe für die Studienfragestellung dar, da für diese möglicherweise ein Zusammenhang mit der Mobilfunknutzung bestehen könnte. Desweiteren ist die statistische Auswertung der Studie undurchsichtig, beispielsweise ist nicht ersichtlich, welche Fallgruppen mit welchen Kontrollgruppen statistisch verglichen wurden. Die kleine Fallzahl und damit sehr geringe statistische Macht (Power) dieser Studie führt dazu, dass die Studie praktisch keine Aussagekraft besitzt.

5) Auvinen et al. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telefone users. Epidemiology 2002

Die registerbasierende Studie von Auvinen et al. schließt 398 Fälle mit Hirntumoren (198 Gliome, 129 Meningeome und 72 andere oder unspezifizierte Hirntumoren) und 34 Fälle mit Speicheldrüsenkrebs im Alter von 20-69 Jahren aus Finnland ein. Alle Fälle erkrankten im Jahre 1996 neu und wurden über das nationale Krebsregister Finnlands identifiziert. Eine Kontaktierung und Befragung der Erkrankten bzw. der bevölkerungsbasierenden Kontrollgruppe erfolgte nicht. Stattdessen wurden mit Hilfe eines Record-Linkage Expositionssurrogate erfasst, in dem Informationen zu Mobilfunkverträgen (Beginn, Ende des Vertrages, analoges oder digitales Handy) der großen finnischen Netzbetreiber eingeholt wurden.

Es wurden OR berechnet, wobei sowohl eine binäre (Exponiert ja/nein) als auch eine Einteilung nach Dauer des Vertrages verwendet wurde. Eine Evaluation eines potentiellen Confoundings erfolgte mit Hilfe von Finnischen Census-Daten unter Berücksichtigung der Stadtgröße, der Sozialschicht und beruflicher Daten (Arbeiten als Landwirt bzw. berufliche Exposition gegenüber EMF). Einige der ca. 60 dargestellten OR sind negativ, einige positiv. Für das dichotome Expositionsmerkmal "jemals/niemals Mobilfunkvertrag für analoges Mobiltelefon gehabt" zeigt sich für die Fall-Gruppe der Gliome ein OR von 2.1 (95%CI 1.3-3.4). Die Schätzung dieser Odds Ratio beruht auf 26 exponierten Gliomfällen und 68 exponierten Kontrollen. Auch wenn die Dosis-Wirkungsanalyse mit Hilfe des Surrogatmarkers "Dauer des Mobilfunkvertrages" keine streng monotone Beziehung zeigt, so ist die OR von 2.4 (95%CI 1.2-5.1) für Personen mit Mobilfunkvertrag von analogen Mobiltelefonen von 1-2 Jahren auffällig. Insgesamt werden für analoge Mobiltelefone eher höhere Werte beobachtet, als für digitale. Latenzzeiten wurden nicht berücksichtigt.

Das Studiendesign hat zwei wesentliche Vorteile gegenüber herkömmlichen Fall-Kontroll-Studien. Die Fall-Erfassung über das Krebsregister Finnlands ist als nahezu vollzählig einzuschätzen, da das finnische Register seit Jahrzehnten eines der vollzähligsten Register der Welt ist. Die Expositionserfassung ausschließlich über Netzbetreiber schaltet zwei übliche systematische Fehlerquellen von Fall-Kontroll-Studien

nahezu aus: Nonresponse-Bias und Recall-Bias. Auf der anderen Seite ist die Expositionserfassung eine wesentliche Limitation, da das Vorliegen eines Mobilfunkvertrages nicht zwingend eine Exposition gegenüber Mobilfunk bedeuten muss. Umgekehrt kann auch aus dem Fehlen eines Vertrages nicht zwingend geschlossen werden, dass keine Exposition vorliegt; wohl aber ist über den Subscriber-Ansatz eine Unterteilung in „Vielbenutzer (Subscriber)“ und „Nicht-Vielbenutzer“ (Nicht-Subscriber) mit nicht all zu großer Fehlklassifikation möglich.

Für die jemals/niemals-Analysen würde diese nichtdifferentielle Fehlklassifikation allerdings bedeuten, dass die gefundene OR von 2.1 (95%CI 1.3-3.4) eher eine Unterschätzung des wahren Zusammenhangs darstellt. Wir glauben daher, dass die Studienergebnisse als auffällig einzustufen sind. Die unzureichende Expositionserfassung erlaubt allerdings keine spezifischen Aussagen.

> **DISSENZ:** Frau Prof. Blettner ist der Auffassung, dass bei der aus ihrer Sicht sehr großen Anzahl von präsentierten Effektschätzern in der Publikation von Auvinen et al. eine Datenexploration betrieben wurde, die es im nachhinein schwer macht zu beurteilen, ob ein Zusammenhang zwischen Mobilfunkexposition und Krebs bestünde. Weiterhin ist sie der Auffassung, dass die Expositionserfassung zu spärlich sei, um detaillierte Aussagen über den o.g. Zusammenhang machen zu können. Dies würden Auvinen et al. in der Diskussion ihres Papers selbst sagen.
>
> Prof. Stang stimmt zu, dass die Expositionserfassung wenig detailliert ist, weist aber darauf hin, dass die ever/never-Auswertungen aufgrund der nichtdifferentiellen Fehlklassifikation der Exposition zu Unterschätzungen von Zusammenhängen führt (Gliome und analoge Mobiltelefone: OR=2.1, 95%CI 1.3-3.4). Frau Prof. Blettner entgegnet, dass Prof. Stang sich zu sehr auf diesen auffälligen Befund stürze, nicht jedoch auf die vielen unauffälligen Befunde. Prof. Stang macht deutlich, dass Auvinen et al. lege artis ihre Daten hinsichtlich Art der Mobiltelefone (analog/digital), Dauer der Subskription und Tumortyp ausgewertet haben. Im Gegensatz zu anderen Publikationen, die negative Befunde nicht präsentieren, präsentieren Auvinen et al. nicht nur positive Befunde, sondern auch ihre Null-Results.

6) Muscat et al. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. JAMA 2000

Muscat et al. untersuchten im Rahmen einer multizentrischen krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studie in Neuengland, USA, an insgesamt 469 histologisch verifizierten Hirntumorfällen und 422 Krankenhauskontrollen den Zusammenhang zwischen Mobilfunk und Hirntumorrisiko. Expositionen wurden im Rahmen von standardisierten Interviews erhoben. Hierzu gehörten das verwendete Mobilfunkgerät, Verwendungsmodalitäten (handheld, Tasche, Auto), Anzahl Jahre Gebrauch, Stunden/Monat, Jahr des ersten Gebrauchs, Hersteller und Höhe der Monatsabrechnungen der Netzbetreiber. Die Expositionserhebung erlaubte eine Quantifizierung der Exposition. Eine interne Plausibilisierung der Häufigkeitsangaben zum Mobilfunk erfolgte durch die Berechnung der Korrelation zwischen Häufigkeit der Nutzung und Höhe der monatlichen Rechnung an die Netzbetreiber (Pearson’s r: 0.58). Die mittlere Gebrauchsdauer von Mobiltelefonen betrug 2.8 Jahre bei Fällen und 2.7 Jahre bei Kontrollen. Etwa 88% aller Mobilfunkbenutzer verwendeten analoge Mobilfunkgeräte.

Mit Ausnahme einer histologischen Subgruppe von Hirntumoren bestanden keine Assoziationen zwischen Mobiltelefongebrauch und Hirntumorrisiko. Bei der Exploration dieses „Null Results“ bestand für die histologische Subgruppe der 35 neuroepitheliomatösen Tumoren (ICD-9-CM: M9490-9523) ein erhöhtes Risiko: OR=2.1 (0.9-4.7). Zu den neuroepitheliomatösen Tumoren in dieser Studie zählten 18 Gangliogliome, 11 Ganglioglioblastome, 4 Neurozytome und 2 Neuroepitheliome. Die Autoren räumen selbst ein, dass die Klassifizierung solcher Hirntumoren Schwierigkeiten bereitet. So fanden sie selbst, dass bei der Nachbegutachtung zweier Patienten mit Gangliogliomen ein weiterer Neuropathologe diese Tumoren als Gliome einordnete.

Kundi (N Engl J Med 2001) kritisiert in einem *Letter to the Editor*, dass Muscat et al. keine Latenzzeiten in ihren Analysen berücksichtigten und somit z.T. die Temporalität (Ursache vor der Wirkung) bei Ever/Never-Analysen nicht eingehalten ist. Beispielsweise könnten betreuende Ärzte schon einige Zeit vor der Behandlung von Hirntumoren ihren Patienten empfehlen, ein Handy für Notfälle anzuschaffen. Weiterhin kritisiert Kundi, dass für einige Hirntumoren das Intervall zwischen maligner Transformation und ersten klinischen Zeichen und Diagnose 10 oder gar 20 Jahre dauern kann.

Zusammenfassend kann die Studie von Muscat et al. als eine negative Studie bezeichnet werden. Insgesamt zeigt sich kein Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von Mobiltelefonen und Hirntumorrisiko. Diese Aussage beschränkt sich allerdings auf die analoge Mobilfunktechnik, da zum Zeitpunkt der Studiendurchführung kaum Personen mit digitalem Mobiltelefon vorkamen. Weiterhin beschränkt sich diese Aussage auf mittlere kumulative Expositionsdauern von 2-3 Jahren. Langzeitexpositionen, wie sie in Zukunft zu erwarten sind, kamen in der Studie praktisch nicht vor. Der spezielle Befund für neuroepitheliomatöse Tumoren kann lediglich als vager Anfangsverdacht gewertet werden.

7) Muscat et al. Handheld cellular telephones and risk of acoustic neuroma. Neurology 2002

Diese krankenhausbasierte Fall-Kontroll-Studie war in der o.g. Studie von Muscat et al. eingebettet. Bei dem Substudienteil der Akustikusneurinome haben sich allerdings nur die New Yorker Krankenhäuser beteiligt. Es wurden 90 Fälle mit histologisch verifiziertem Akustikusneurinom und 86 Kontrollen in die Studie eingeschlossen. Die Exposition wurde mit Hilfe eines Interviews erfasst. Personen, die zwischen 3-6 Jahre lang Mobilfunk nutzen, hatten ein Odds Ratio von 1.7 (95%CI 0.5-5.1). Wie schon weiter oben beschrieben, betrifft die Mobilfunkexposition in dieser Studie vorwiegend die analoge Technik. Die multiplen Adjustierungen in der Schätzung von ORs erscheint etwas undurchsichtig. Es wurde nur für einen Teil der Matchingfaktoren adjustiert (nicht allerdings für „Race“) und zusätzlich wurde für Berufe und den Zeitpunkt des Interviews adjustiert. Das Fehlen der Adjustierung für den Matching-Faktor „Race“ kann insbesondere dann zu einem *Bias toward the Null* führen, wenn der Zusammenhang zwischen „Race“ und Mobiltelefongebrauch in der Studienbasis stark ist. Die krude Odds Ratio für Personen, die zwischen 3-6 Jahre lang Mobilfunk nutzen, beträgt 1.9. Die Studienergebnisse sind insbesondere aufgrund der kleinen Studiengröße wenig informativ. Die statistische Power zur Detektion eines OR von 2.0 (alpha=0.05, 90 Fälle, 87 Kontrollen, Prävalenz Kontrollgruppe: 7%, zweiseitiger Test) beträgt 51%.

8-11) Hardell et al., 1999-2003

Die Arbeitsgruppe Hardell et al. publizierte von 1999-2003 zahlreiche Arbeiten zum Thema Hirntumoren und Mobilfunk. Zur Übersicht werden die Publikationen zunächst den verschiedenen Studien tabellarisch zugeordnet. Bei den Studien von Hardell ist nicht klar, inwieweit sich die Studienpopulationen (insbesondere der Kontrollen) überlappen. Mündliche Kommunikation mit den Autoren (Vorträge) lassen eine Überlappung wahrscheinlich erscheinen.

Tabelle: Übersicht zu den verschiedenen Fall-Kontroll-Studien von Hardell et al.

Fall-Kontroll-Studie Nr. 1
• Maligne Hirntumoren Region Uppsala Orebro 1994-96, maligne Hirntumoren Region Stockholm 1995-96, benigne Hirntumoren Region Stockholm 1996 => Postalische Befragung: 209 Fälle, 425 Bevölkerungskontrollen
Hardell et al., Int J Oncol 1999
Hardell et al., Med Gen Med 2000*
Hardell et al., Eur J Cancer Prev 2001*
Fall-Kontroll-Studie Nr. 2
• Maligne und benigne Hirntumoren der Regionen Uppsala Orebro, Linköping und Göteborg, 1997-2000 => Teilnehmer: 1429 Fälle und 1470 Bevölkerungskontrollen
Hardell et al., Eur J Cancer Prev 2002
Hardell et al., Int J Oncol 2003
Hardell et al., Neuroepidemiology 2003 (Subgruppen-Analyse: Akustikusneurinome)
Fall-Kontroll-Studie Nr. 3 (Prävalente Fälle)
• Prävalente Fälle von malignen und benignen Hirntumoren der Regionen Uppsala Orebro, Linköping und Göteborg, 1997-2000 => 649 prävalente Fälle und 649 Bevölkerungskontrollen
Hardell et al., Int J Rad Biol 2002

* praktisch identische Publikationen

8) Hardell et al., Fall-Kontroll-Studie Nr. 1

In dieser bevölkerungsbasierenden Fall-Kontroll-Studie wurden insgesamt 270 Patienten mit benignen und malignen Hirntumoren im Zeitraum 1994-1996 erfasst. Bei 37 Patienten verweigerte der behandelnde Arzt aufgrund des schlechten Zustandes der Patienten den Einschluss in die Studie, weitere 16 Patienten verweigerten selber die Teilnahme. Bei weiteren Qualitätssicherungsmaßnahmen wurden 8 weitere Fälle ausgeschlossen, da diese laut Pathologie-Bericht nicht geeignet waren. Somit verblieb ein Fallkollektiv von insgesamt 209 Fällen, von denen bei 196 Fällen ein Pathologie-Bericht verfügbar war. Zweidrittel der 196 Fälle hatten einen malignen Hirntumor und 1/3 einen benignen Hirntumor. Zu den interviewten Fällen wurden gematcht für Alter, Geschlecht und Region 439 Kontrollen interviewt, von denen 14 Kontrollen ausgeschlossen wurden, da die korrespondierenden Fälle (Qualitätssicherung: laut Pathologie-Bericht) nachträglich als nicht geeignet eingestuft wurden. Die Expositionen wurden über einen postalischen Fragebogen erfasst, wobei teilweise auch Telefoninterviews durchgeführt wurden, wenn die Fragebögen unleserlich oder widersprüchlich ausgefüllt wurden.

Insgesamt zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Mobiltelefongebrauch und Hirntumorrisiko (INT J ONCOL 1999: OR=0.98, 95%CI 0.69-1.41). Erst die seitengetrennten Analysen unter Berücksichtigung der genauen Lokalisation der Tumoren und der Händigkeit der Nutzer von Mobiltelefonen zeigten einen risikoerhöhenden Befund bei temporaler Lokalisation der Hirntumoren auf der rechten Seite bei Rechtshändern (INT J ONCOL 1999: OR=3.03, 95%CI 0.88-10.4). Ein solcher Befund im Zusammenhang mit dem Null-Befund für die Gesamtanalyse bedeutet mathematisch, dass der Mobilfunkgebrauch kontralateral einen risikovermindernden (präventiven) Effekt auf das Hirntumorerkrankungsrisiko haben müsste, was pathophysiologisch wenig plausibel erscheint (Rothman, Lancet 2000).

9-10) Hardell et al., Fall-Kontroll-Studie Nr. 2

Bei dieser bevölkerungsbasierenden Fall-Kontroll-Studie erfassten Hardell et al. alle neuerkrankten Hirntumorpatienten (maligne und benigne Tumoren) im Zeitraum 1997-2000 in den Regionen Uppsala Orebro, Linköping und Göteborg. Nach Protokoll wurden 1713 lebenden und 540 verstorbene Hirntumorfälle erfasst. Von den lebenden Fällen lehnten bei 35 Fällen die behandelnden Ärzte aufgrund des schlechten Zustands der Patienten den Einschluss in die Studie ab. Weiterhin lehnten 188 Patienten ihre Teilnahme ab. Außerdem wurden 2 Patienten wegen unbekannter Adresse und 59 Patienten aufgrund ihres Gesundheitszustandes nicht eingeschlossen. Insgesamt verblieben damit 1429 interviewte Fälle im Auswertungskollektiv. Während Hardell et al. in EUR J CANCER PREV 2002 das Studienkollektiv mittels konditionaler logistischer Regression mit 1303 matched pairs auswertet, werten sie in INT J ONCOL 2003 diesen Datensatz mittels unkonditionaler logistischer Regression unter Adjustierung für die Matching-Faktoren aus. Hierbei kommt es zum Einschluss von 1429 Fallinterviews und 1470 Kontrollinterviews. Die Effektschätzer dieser beiden Publikationen weichen dennoch nur wenig voneinander ab. Die Expositionserhebung erfolgte wiederum mittels postalischer Versendung von Fragebögen und Nachbesserung der Fragebögen mit Hilfe von Telefoninterviews. Im Unterschied zur Fall-Kontroll-Studie Nr. 1 zeigt sich bei Studie Nr. 2 ein leichtgradig erhöhtes Odds Ratio für die Gesamtanalyse von analogen Mobiltelefonen von OR=1.3 (95%CI 1.1-2.9). Bei einer Annahme einer Tumorinduktionszeit von > 10 Jahren ergab sich eine OR von 1.8 (1.1-2.9). Für analoge Mobiltelefone bestand bei den Lateralitätsanalysen (temporale Tumoren, analoge Technik, Latenzzeit > 1 Jahr, ipsilateraler Mobiltelefongebrauch) eine OR von 2.5 (1.3-4.9). Das höchste OR wurde für Akustikusneurinome bei analoger Mobilfunktechnik beobachtet: OR=3.5 (1.8-6.8). Es zeigten sich auch erhöhte Odds Ratios für schnurlose Telefone, die allerdings aufgrund der kleinen Zahl Exponierter nur sehr unpräzise schätzbar waren.

Insgesamt zeigen sich keine erhöhten Odds Ratios für digitale Mobiltelefone, die allerdings auf sehr kleinen Zahlen beruhen. Erst die weiteren explorativen Analysen (nach Lokalisation bzw. Händigkeit) zeigen erhöhte Odds Ratios, die aber i.d.R. auf sehr kleinen Zahlen beruhen. Beispielsweise beträgt die Odds Ratio bei den Lateralitätsanalysen (temporale Tumoren, digitale Technik, Latenzzeit > 5 Jahre, Mobiltelefongebrauch) bei fünf exponierten Fällen und einer exponierten Kontrolle 5.0 (95%CI 0.6-42.8).

Die Studie besticht durch eine ungewöhnlich hohe Responseproportion bei den Kontrollen (91%), die bereits von schwedischen Epidemiologen in Zweifel gezogen wurde. Insgesamt werden in den Tabellen knapp 230 Odds Ratios mit 95% Konfidenzin-

tervallen präsentiert. Bei der Analyse nach Tumorlokalisation finden sich höhere Risiken bei temporalen Hirntumoren, allerdings nur bei analoger Mobilfunktechnik.

In der Sonderauswertung zu Akustikusneurinomen (NEUROEPIDEMIOLOGY 2003) beschränkten Hardell et al. den Datensatz auf 159 befragte Akustikusneurinom-Fälle und 159 korrespondierende Kontrollen. Das Studien-Design ist in dieser Publikation nicht verständlich und wird nur klarer, wenn man die Originalarbeiten aus dem Jahre 2002 heranzieht. Hardell et al. finden erhöhte Odds Ratios bei Gebrauch von analogen und zum Teil auch bei digitalen und schnurlosen Mobiltelefonen auch ohne Berücksichtigung der Hirntumorlokalisation und Händigkeit der Nutzer. Die Analysen zu digitalen Mobiltelefonen und schnurlosen Telefonen beruhen auf sehr wenigen exponierten Personen und sind daher extrem unpräzise. Dosis-Wirkungsbeziehungen wurden nicht untersucht. Der Versuch von Hardell et al. empirische Induktions/Latenzzeiten zu ermitteln, ist störanfällig, da die maximale Induktions/Latenzzeit für digitale Mobiltelefone durch die erst kürzliche Einführung nach sozusagen oben begrenzt ist. So zeigen sich in seinen Daten mediane Latenzzeiten von 8 Jahren für analoge Techniken und 3 Jahre für digitale Mobiltelefone.

Obwohl die Fall-Kontroll-Studie Nr. 2 in der Zwischenzeit die größte Datensammlung zur Untersuchung des Hirntumorrisikos bei der Nutzung von Mobilfunk darstellt, bestehen Zweifel an der Validität der Befunde bzw. Interpretationen. Diese Zweifel stammen unter anderem daher, dass die Responseproportion in der Bevölkerungskontrollgruppe mit 90% und mehr als unrealistisch erscheint. Weiterhin hat sich die Hardell-Gruppe insbesondere nach der ersten Fall-Kontroll-Studie als „immun“ gegenüber Gegenargumenten erwiesen. Die erste Studie hatte für die Gesamtanalyse ein klares Null-Resultat erzielt. Nur die seitengetrennte Analyse ergab einen auffälligen Befund, der bedeutet, dass der Mobilfunkgebrauch kontralateral einen risikovermindernden (präventiven) Effekt auf das Hirntumorerkrankungsrisiko haben müsste, was pathophysiologisch wenig plausibel erscheint. Der unbegründete Wechsel des statistischen Auswerte-Designs (konditionale logistische Regression mit 1:1 Matching, unkonditionale logistische Regression mit variabler Matching-Ratio), die unzähligen Subgruppen-Analysen und die methodisch teilweise zu knappen Darstellungen bewegen die Gutachter, die Studienergebnisse von Hardell et al. mit Vorsicht zu betrachten. Eine unabhängige Replikation der Ergebnisse, wie sie von der *Interphone-Studie* kommen könnten, bleibt abzuwarten.

11) Hardell et al., Fall-Kontroll-Studie Nr. 3 (Prävalente Fälle)

Scheinbar als Abfallprodukt haben Hardell et al. während der Feldphase der Fall-Kontroll-Studie Nr. 2 im Zeitraum 1997-2000 parallel auch prävalente, lebende Hirntumorfälle derselben Studienregion in einer weiteren Fall-Kontroll-Studie mit wohl vergleichbarer Expositionserhebung erfasst (INT J RADIAT BIOL 2002). In wieweit für dieses Kollektiv unabhängige Kontrollen gewonnen wurden, wird in der Publikation nicht explizit angesprochen. Die Analysen beziehen sich auf 649 prävalente Hirntumorfälle und 1:1 gematchte Bevölkerungskontrollen.

Zu der Zusammensetzung der Hirntumoren in diesem Kollektiv gibt es uneindeutige Beschreibungen. In der Einleitung und Methodik wird von „malignant brain tumours“ gesprochen. Im Ergebnisteil schreiben die Autoren: „Of the 588 patients with a malignant brain tumour,…”. Bedeutet dies, dass von den 649 eingeschlossenen Fällen nicht alle einen malignen Hirntumor hatten? Insgesamt zeigen sich keine erhöhten

Risiken für Hirntumoren in den Analysen. Erst die explorativen Analysen hinsichtlich der Tumorlokalisation und Händigkeit zeigen auffällig erhöhte Odds Ratios insbesondere bei analoger Mobilfunktechnik. Die höchste Odds Ratio bestand für die histologische Subgruppe der Astrozytome bei ipsilateralem Gebrauch analoger Mobiltelefone (OR=2.50, 95%CI 1.28-4.89 für 900 MHz ever). Der Einschluss von prävalenten Fällen eröffnet die Gefahr des sogenannten „length-biased samplings“, wenn die Exposition von Interesse einen Einfluss auf die Prognose hat. Zu Recht weisen Hardell et al. zwar darauf hin, dass hierzu im Zusammenhang mit Mobilfunk aus der Literatur nichts bekannt ist, was allerdings nicht zu der Schlussfolgerung führen kann, dass diese Gefahr nicht besteht.

12) Inskip et al. Cellular-telephone use and brain tumors. New Engl J Med 2001
489 maligne und 293 benigne Hirntumoren wurden in die krankenhaus-basierende Fall-Kontroll-Studie eingeschlossen. Kontrollpatienten wurden wegen verschiedener gutartiger Erkrankungen im selben Krankenhaus behandelt. Die Exposition wurde im computer-assistierten persönlichen Interview erfasst, allerdings wird keine Unterscheidung zwischen analogen und digitalen Mobiltelefonen vorgenommen. Auffallend ist die unterschiedliche Altersverteilung bei Fällen und Kontrollen, obwohl für das Alter in 10-Jahresklassen gematcht wurde. Die Auswertung betrachtet diverse Subgruppen nach durchschnittlicher Nutzung des Mobilfunks, wobei die Kategorisierung ungewöhnlich ist. Außerdem sind die Subgruppen sehr klein. Bei der Auswertung wird eine Vielzahl von (potentiellen) Risikofaktoren in die Modellbildung mit einbezogen, die zum Teil entweder keine Confounder sind (z.B. Interview-Datum), oder untereinander assoziiert sind („education“ und „annual household income“). Dadurch werden die Ergebnisse unnötig unpräziser und möglicherweise verzerrt. Insgesamt wurde kein erhöhtes OR beobachtet. Die Latenzzeit wurde nicht berücksichtigt. Die höchste detektierte OR fand sich bei Patienten mit Akustikusneurinom und einem regelmäßigen Handygebrauch von 5 Jahren und mehr (OR=1.9, 95%CI 0.6-5.9).

Die Belastbarkeit ist eingeschränkt, da zu viele Subgruppen betrachtet werden, keine Daten über die analoge und digitale Nutzung vorliegen und keine Latenzzeit berücksichtigt wurde. Außerdem wurde die Studie zu kurz nach der Verbreitung von Handy’s durchgeführt, so dass der Anteil der Personen mit längerer Exposition gering ist. Die Studie gibt aber keinen Hinweis auf eine Gefährdung durch Benutzung von analogen Handys über wenige Jahre.

13) Christensen et al. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. Am J Epidemiol 2004
Die Studie schließt 106 inzidente Akustikusneurinom-Fälle (AN) und 212 Kontrollen ein und ist ein Teil der internationalen *Interphone-Studie*. Ziel der Studie war explizit die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Mobilfunk und AN. Die Exposition wurde mittels Interview erfasst (CAPI), ein Teil der Confounder (Sozialstatus) konnte über Record-linkage erfasst werden. Subgruppenanalysen wurden nach Jahren der Nutzung und nach kumulativen Stunden durchgeführt. Die Zahl der Fälle ist in einigen Untergruppen niedrig. Insgesamt wird ein OR von 0,9 beobachtet, für keine der untersuchten Gruppen, bei denen eine Dosis-Wirkungsanalyse untersucht wurde, konnte ein Trend beobachtet werden. Bemerkenswert ist, dass ein OR von 0,26 für die Personen gefunden wurde, deren erster Vertrag ein analoges Telefon beinhaltet. Dies sind vermutlich auch die Personen, die schon sehr lange mit mobilen Telefonen telefonieren. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls der ever/never-

Analyse für Mobilfunk mit einem Wert von 1.57 spricht dagegen, dass Mobilfunkgebrauch mit einem deutlich erhöhten Risiko für Akustikusneurinome einhergeht.

8.4 Kohortenstudien

14) Johansen et al. Cellular telephones and cancer – a nationwide cohort study. J Natl Cancer Inst 2001

Es handelt sich um eine extrem große retrospektive Kohortenstudie, bei der ca. 420,000 Personen (dies entspricht etwa 10% der dänischen Bevölkerung), die einen Handyvertrag haben, eingeschlossen wurden. Die Krebsinzidenz der Kohorte wird mit der Krebsinzidenz der Allgemeinbevölkerung verglichen. Die Daten dieser Studie wurden auch in dänischer Sprache publiziert (Ugeskr Laeger 2002). Da die Gutachter nicht der dänischen Sprache mächtig waren, erfolgte lediglich der Vergleich der tabellarischen Ergebnisse der dänischen Publikation mit der Publikation im J Natl Cancer Inst 2001. Die Tabellen stimmen komplett hinsichtlich des Zahlenmaterials überein. Die Studie wird in mehreren „Letters“ kommentiert (Godward, et al. (2001), Hocking et al. (2000); Hardell et al. (2001)). Anhand der Netzbetreiber Dänemarks wurden alle Mobilfunknutzer der Jahre 1982-1995 retrospektiv erfasst und anschließend mit dem Nationalen Krebsregister Dänemarks abgeglichen. Die Exposition (Radiofrequenzstrahlung durch Mobiltelefone) wurde hierbei nur mit Hilfe von Proxy-Maßen ermittelt. Je Mobiltelefonnutzer wurden die Subscriptionsdaten (Technik des Mobiltelefons: analog/digital, Dauer der Subscription (allerdings nur für digitale Mobiltelefone, Alter bei erster Subscription) erfasst. Der zu erwartende nichtdifferentielle Expositionsklassifikationsfehler sollte bei dichotomen Expositionsmerkmalen für die Effektschätzung zu einem „Bias towards the null“ geführt haben.

Etwa 20% der identifizierten „Subscriber“ mussten aus der Kohorte ausgeschlossen werden, da die Subscription über eine Firma stattfand („corporate customers“) und damit eine Identifikation von Einzelpersonen nicht möglich war. Mobiltelefonnutzer dieses Teilkollektives hätten möglicherweise stark exponierte Personen sein können. Dieser Ausschluss wurde von Hocking (J Natl Cancer Inst 2001) kritisiert. Johansen et al. erläutern in ihrem Reply hierzu, dass methodischerseits das Segment der potentiellen „Viel-Nutzer“ nicht eingeschlossen werden konnte, es allerdings nicht zu einem relevanten Bias bei der Effektschätzung mit Hilfe der Allgemeinbevölkerungsdaten kommen könnte.

Es besteht ein Healthy-worker-Effekt für Krebs als Gesamtgruppe (ICD7: 140-205), der von den Autoren auf einen Selektionsbias bei Mobiltelefonnutzern zurückgeführt wird. In der Expositionsperiode 1985-1995 war aufgrund der hohen Kosten des Mobiltelefonierens die Wahrscheinlichkeit eines Mobiltelefongebrauchs in der höheren sozialen Schicht höher als in der niedrigeren sozialen Schicht. Die höhere soziale Schicht weist niedrigere Prävalenzen des Rauchens und des erhöhten Alkoholkonsums (als auch weiterer Risikofaktoren von Krebserkrankungen) auf, so dass ein Rauchen und Alkoholkonsum möglicherweise die Ergebnisse konfundiert hatten. Hierfür spricht das besonders stark erniedrigte relative Risiko für Malignome der Lunge (Männer RR=0.65, 95%CI 0.58-0.73). Für Hirntumoren sind die Faktoren „Sozialschicht“, „Rauchen“ und „Alkoholkonsum“ keine relevanten Risikofaktoren, so dass ein Confounding durch diese Faktoren als unwahrscheinlich angesehen wird. Die Studie zeigt kein erhöhtes Risiko für Hirntumoren (bei 154 eingeschlossenen Fällen).

Die Belastbarkeit der Studie ist eingeschränkt, da die Expositionsdaten unzureichend sind und ein Vergleich mit der dänischen Allgemeinbevölkerung als problematisch anzusehen ist, da ein Großteil der Bevölkerung als „exponiert“ betrachtet werden muss. Dieses Argument wurde u.a. auch von Godward et al. (J Natl Cancer Inst 2001) vorgebracht. Die Expositions-Kontamination der Nichtexponierten Gruppe in der Kohorte (Allgemeinbevölkerung) führt zu einer Unterschätzung eines Zusammenhangs zwischen Mobiltelefonexposition und Krebsrisiko. In ihrem Reply führen Johansen et al. weitere Analysen an, die zeigen, dass diese Kontamination nur einen geringen Effekt haben kann, solange die Anzahl der Krebserkrankungen in der Kohorte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung klein ist. Sie ermittelten, dass nur etwa 1% aller Krebserkrankungen in Dänemark im Follow-up Zeitraum innerhalb der Kohorte auftrat. Hinzu kommt, dass die mediane Follow-up Zeit 3.1 Jahre betrug und somit nur Mobilfunk-Effekte mit kurzer Latenzzeit untersucht werden konnten. Die Subscriptionsdauer von digitalen Mobiltelefonen betrug bei 92% der Kohortenmitglieder weniger als 3 Jahre, so dass keine hohen kumulativen Expositionsdosen angesammelt wurden. Weiterhin kritisieren Hardell et al. zu Recht in ihrem Letter, dass Johansen et al. keine separaten OR für analoge und digitale Mobiltelefone präsentieren.

9 Gesamtbewertung

Eine Gesamtbewertung der vorliegenden Studienergebnisse ist aufgrund diverser Faktoren nicht einfach. Die folgende Abbildung gibt eine Übersicht zu Faktoren, die einen Einfluss auf die Bewertung der Krebsrisiken haben können.

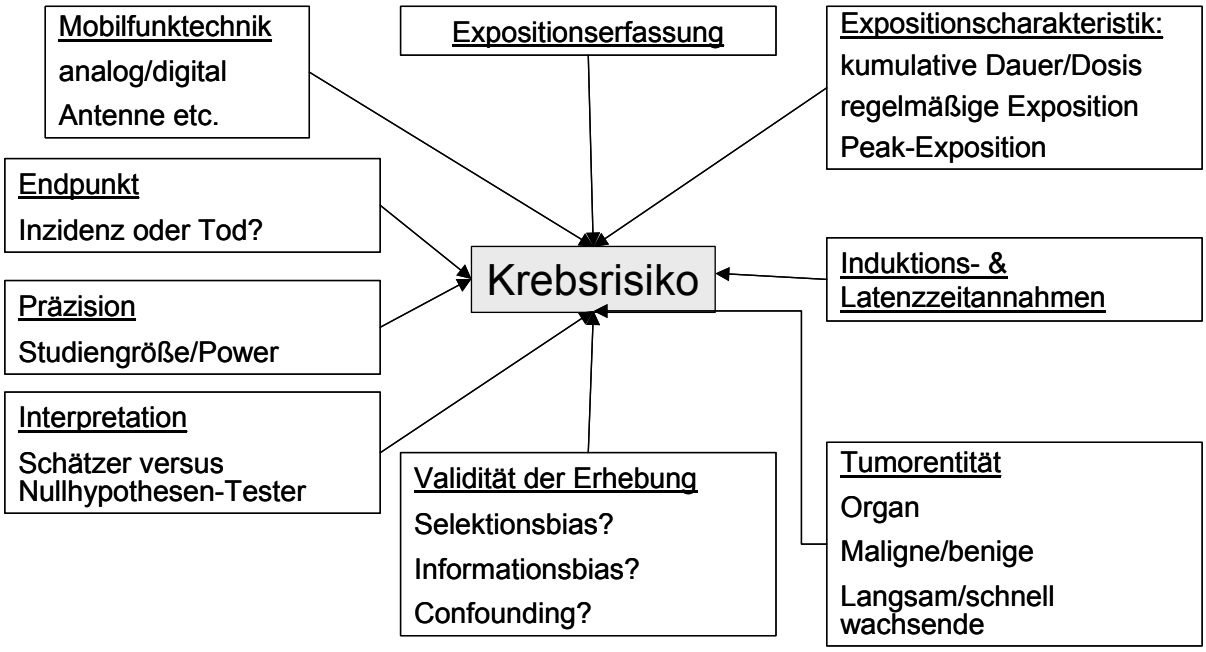

Abbildung Einflussfaktoren bei der Bewertung epidemiologischer Studien zum Mobilfunkgebrauch und Krebsrisiken

9.1 Hirntumoren

Die registerbasierte Studie von **Auvinen et al.** in Finnland zu Hirntumoren ist aufgrund ihrer methodischen Besonderheiten (kein Selektionsbias, kein Recall-Bias) als

auffällige Studie zu bewerten. Es zeigt sich eine OR von 2.4 (95%CI 1.2-5.1) für jemals/niemals-Verwendung analoger Mobiltelefone.

Die Arbeiten von **Hardell et al.** sind schwer interpretierbar, da viele methodische Details unklar bleiben und offensichtlich in dieser Gruppe so geforscht wird, dass die apriori Hypothese eines Zusammenhangs zwischen Mobiltelefongebrauch und Hirntumorrisiko kaum eine Chance hat, falsifiziert zu werden. Die Studie von 1999 (Int J Oncol) muss als Null-Result gewertet werden, während die zwei weiteren Fall-Kontroll-Studien auffällige Befunde zumindest für analoge Mobiltelefone in der Gesamtgruppe der Tumoren und in der Gruppe der Akustikusneurinome liefern.

Muscat et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen Mobiltelefongebrauch und Hirntumorrisiko. Diese Aussage beschränkt sich allerdings auf die analoge Mobilfunktechnik, da zum Zeitpunkt der Studiendurchführung kaum Personen mit digitalem Mobiltelefon vorkamen. Weiterhin beschränkt sich diese Aussage auf mittlere kumulative Expositionsdauern von 2-3 Jahren. Langzeitexpositionen, wie sie in Zukunft zu erwarten sind, kamen in der Studie praktisch nicht vor. Der spezielle Befund für neuroepitheliomatöse Tumoren kann lediglich als vager Anfangsverdacht gewertet werden. Die separaten Auswertungen für Akustikusneurinome sind aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen als nicht-informativ zu werten.

Die Kohortenstudie von **Johansen et al.** zu Hirntumoren ist als Null-Result nur für Expositionen gegenüber digitalem Mobilfunk mit einer Subscription-Dauer von wenigen Jahren (92% unter 3 Jahren) zu verstehen.

Die Studie von **Inskip et al.** zu Hirntumoren ist nur bedingt als Null-Result zu verstehen. Es wurden keinerlei Latenzzeiten unterstellt. Die Studie gibt aber keinen Hinweis auf eine Gefährdung durch Benutzung von analogen Handys über wenige Jahre.

9.2 Akustikusneurinome

Christensen et al. fanden im Rahmen der Interphone-Study ein klares Null-Result für den Zusammenhang zwischen Mobiltelefonen und **Akustikusneurinom**-Risiko.

Muscat et al.'s separate Auswertungen für Akustikusneurinome sind aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen als kaum informativ zu werten, da die Effektschätzungen sehr unpräzise sind.

Hardell et al. finden einen Zusammenhang zwischen Mobilfunkexposition und Akustikusneurinom-Risiko. Die Publikationen von Hardell et al. sind aber aus methodischen Gründen angreifbar und daher schwer bewertbar.

9.3 Vereinzelte Studien zu anderen Tumoren

Die Studie von **De Roos et al.** zum Zusammenhang der mütterlichen beruflichen Exposition gegenüber Mobilfunk und dem Risiko von Neuroblastomen bei den eigenen Kindern erscheint auffällig, ist aber aufgrund der sehr unpräzisen Schätzung des Effekts (zu wenig exponierte Studienteilnehmer) mit großer Unsicherheit behaftet. De Roos et al. fanden ein OR von 1.8 (95%CI 0.5-6.0) bei Müttern, die in den zwei Jahren vor der Schwangerschaft beruflich gegenüber Mobiltelefonen exponiert waren.

Die Seltenheit des Neuroblastoms wird es allerdings mit sich bringen, dass eine weitere große epidemiologische Studie kaum zu erwarten ist.

Ähnlich ist die Uvealmelanom-Studie von **Stang et al.** zu positionieren, die aufgrund der wenig detaillierten Expositionserhebung und der kleinen Studiengröße zunächst nur als auffällig deklariert werden kann. Es zeigte sich ein OR von 4.2 (95%CI 1.2-14.5) für Personen, die wahrscheinlich gegenüber Mobiltelefonen am Arbeitsplatz für mindestens ein halbes Jahr exponiert waren. Eine Folgestudie (RIFA-Studie), wie sie von Stang et al. mit dem Erhebungsinstrument der INTERPHONE-Studie zur Zeit unternommen wird, wird zukünftig die Fragestellung genauer bearbeiten.

Die Hodentumor-Fall-Kontroll-Studie von **Baumgardt-Elms et al.** ist vom Ergebnis her zwar eine Studie, die keinen Zusammenhang zwischen Hodentumorrisiko und Mobilfunk herstellt. Allerdings ist die Expositionserfassung zu wenig detailliert, als dass die Studie als „Evidenz für keinen Effekt“ gewertet werden könnte.

Die Studie von **Warren et al.** zu intratemporalen Tumoren des Nervus facialis ist methodisch als mangelhaft zu bewerten.

10 Ausblick

Die in der Zeit von 2000-2004 publizierten Studien haben neue Informationen zur Frage, ob Mobilfunk mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert ist, beigesteuert. Die in der Abbildung angesprochenen Punkte machen aber eine Gesamtbewertung nicht einfach. Es lässt sich aus Sicht der Gutachter zumindest folgern, dass Personen, die lediglich Kurzzeitexpositionen (d.h. wenige Jahre) gegenüber digitalen Mobiltelefonen aufweisen, keine erhöhten Hirntumorrisiken haben. Dies bedeutet allerdings nicht logisch zwingend, dass Langzeitexpositionen bzw. Expositionen gegenüber demnächst höheren Mobilfunkfrequenzen (UMTS) mit keinem Krebsrisiko assoziiert sind. Hinsichtlich der Frage des Hirntumor- und Akustikusneurinom-Risikos müssen aus Sicht der Gutachter die Ergebnisse der multinationalen INTERPHONE Fall-Kontroll-Studie abgewartet werden. Ebenso sind die Ergebnisse der RIFA-Studie zum Aderhautmelanom abzuwarten.

Wenn man aus dem neuen Kenntnisstand überhaupt hinsichtlich Vorsorgemaßnahmen etwas ableiten kann, so würden die Gutachter gemäß dem Vorsorgeprinzip zumindest empfehlen, unnötig langes Telefonieren mit Mobiltelefonen, insbesondere bei großen Entfernungen zu Basisstationen bzw. in bewegten Fahrzeugen ohne Außenantennen, zu vermeiden. Beim Telefonieren im Auto sollte nach Möglichkeit eine Freisprechanlage verwendet werden.

11 Anhang 1: Medline Search (PUBMED), 23. April, 2004

	Query	References
#1	Search (("case-control studies"[MeSH Terms] OR "cohort studies"[MeSH Terms]) OR "cross-sectional studies"[MeSH Terms]) AND ("2000"[PDat]: "2004"[PDat]))	205353
#2	Search (neoplasms [MESH] OR cancer) AND ("2000"[PDat]: "2004"[PDat])	285673
#3	Search #1 AND #2	41846
#4	Search (radio waves/*adverse effects [MESH] or electromagnetic fields/*adverse effects [MESH] or *cellular phone) AND ("2000"[PDat]: "2004"[PDat])	953
#5	Search (cellular phone[title] OR cellular phones[title] OR cellular telephone[title]OR cellular telephones[title] OR mobile phone[title] OR mobile phones[title]) AND ("2000"[PDat]: "2004"[PDat])	236
#6	Search #4 OR #5	1039
#7	Search #3 AND #6	84

12 Anhang 2: Ergebnis der systematischen Literatursuche mittels Medline vom 23.04.2004

1: Ahlbom A, Feychting M. [Two new studies on health risks connected to cellphones. But we still know too little] Lakartidningen. 2001 Jan 31;98(5):410-1. Swedish. No abstract available. PMID: 11229080 [PubMed - indexed for MEDLINE]

2: Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, Linet M, McBride M, Michaelis J, Olsen JH, Tynes T, Verkasalo PK. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. Br J Cancer. 2000 Sep;83(5):692-8. PMID: 10944614 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3: Aldrich TE, Andrews KW, Liboff AR. Brain cancer risk and electromagnetic fields (EMFs): assessing the geomagnetic component. Arch Environ Health. 2001 Jul-Aug;56(4):314-9. PMID: 11572274 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4: Ali Kahn A, O'Brien DF, Kelly P, Phillips JP, Rawluk D, Bolger C, Pidgeon CN. The anatomical distribution of cerebral gliomas in mobile phone users. Ir Med J. 2003 Sep;96(8):240-2. PMID: 14653376 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5: Armstrong BG, Deadman J, McBride ML. The determinants of Canadian children's personal exposures to magnetic fields. Bioelectromagnetics. 2001 Apr;22(3):161-9. PMID: 11255211 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users. Epidemiology. 2002 May;13(3):356-9. PMID: 11964939 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7: Banks RS, Thomas W, Mandel JS, Kaune WT, Wacholder S, Tarone RE, Linet MS. Temporal trends and misclassification in residential 60 Hz magnetic field measurements. Bioelectromagnetics. 2002 Apr;23(3):196-205. PMID: 11891749 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8: Baumgardt-Elms C, Ahrens W, Bromen K, Boikat U, Stang A, Jahn I, Stegmaier C, Jockel KH. Testicular cancer and electromagnetic fields (EMF) in the workplace: results of a population-based case-control study in Germany. Cancer Causes Control. 2002 Dec;13(10):895-902. PMID: 12588085 [PubMed - indexed for MEDLINE]

9: Bethwaite P, Cook A, Kennedy J, Pearce N. Acute leukemia in electrical workers: a New Zealand case-control study. Cancer Causes Control. 2001 Oct;12(8):683-9. PMID: 11562108 [PubMed - indexed for MEDLINE]

10: Bianchi N, Crosignani P, Rovelli A, Tittarelli A, Carnelli CA, Rossitto F, Vanelli U, Porro E, Berrino F. Overhead electricity power lines and childhood leukemia: a registry-based, case-control study. Tumori. 2000 May-Jun;86(3):195-8. PMID: 10939597 [PubMed - indexed for MEDLINE]

11: Bjork J, Albin M, Welinder H, Tinnerberg H, Mauritzson N, Kauppinen T, Stromberg U, Johansson B, Billstrom R, Mikoczy Z, Ahlgren T, Nilsson PG, Mitelman F, Hagmar L. Are occupational, hobby, or lifestyle exposures associated with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia? Occup Environ Med. 2001 Nov;58(11):722-7. PMID: 11600728 [PubMed - indexed for MEDLINE]

12: Charles LE, Loomis D, Shy CM, Newman B, Millikan R, Nylander-French LA, Couper D. Electromagnetic fields, polychlorinated biphenyls, and prostate cancer mortality in electric utility workers. Am J Epidemiol. 2003 Apr 15;157(8):683-91. PMID: 12697572 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13: Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. Am J Epidemiol. 2004 Feb 1;159(3):277-83. PMID: 14742288 [PubMed - indexed for MEDLINE]

14: Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Residential magnetic fields and the risk of breast cancer. Am J Epidemiol. 2002 Mar 1;155(5):446-54. PMID: 11867356 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15: De Roos AJ, Teschke K, Savitz DA, Poole C, Grufferman S, Pollock BH, Olshan AF. Parental occupational exposures to electromagnetic fields and radiation and the incidence of neuroblastoma in offspring. Epidemiology. 2001 Sep;12(5):508-17. PMID: 11505168 [PubMed - indexed for MEDLINE]

16: Ebi KL, Kheifets LI, Pearson RL, Wachtel H. Description of a new computer wire coding method and its application to evaluate potential control selection bias in the Savitz et al. childhood cancer study. Bioelectromagnetics. 2000 Jul;21(5):346-53. PMID: 10899770 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17: Erman M, Celik I, Kars A. Cellular telephones and brain tumors. N Engl J Med. 2001 Apr 26;344(17):1331; author reply 1332. No abstract available. PMID: 11336024 [PubMed - indexed for MEDLINE]

18: Fabbro-Peray P, Daures JP, Rossi JF. Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. Cancer Causes Control. 2001 Apr;12(3):201-12. PMID: 11405325 [PubMed - indexed for MEDLINE]

19: Feychting M, Floderus B, Ahlbom A. Parental occupational exposure to magnetic fields and childhood cancer (Sweden). Cancer Causes Control. 2000 Feb;11(2):151-6. PMID: 10710199 [PubMed - indexed for MEDLINE]

20: Forssen UM, Feychting M, Rutqvist LE, Floderus B, Ahlbom A. Occupational and residential magnetic field exposure and breast cancer in females. Epidemiology. 2000 Jan;11(1):24-9. PMID: 10615839 [PubMed - indexed for MEDLINE]

21: Godward S, Sandhu M, Skinner J, McCann J. Re: cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Jun 6;93(11):878; author reply 878-9. No abstract available. PMID: 11390542 [PubMed - indexed for MEDLINE]

22: Greenland S. Generalized conjugate priors for Bayesian analysis of risk and survival regressions. Biometrics. 2003 Mar;59(1):92-9. PMID: 12762445 [PubMed - indexed for MEDLINE]

23: Greenland S. Estimation of population attributable fractions from fitted incidence ratios and exposure survey data, with an application to electromagnetic fields and childhood leukemia. Biometrics. 2001 Mar;57(1):182-8. PMID: 11252596 [PubMed - indexed for MEDLINE]

24: Greenland S, Schwartzbaum JA, Finkle WD. Problems due to small samples and sparse data in conditional logistic regression analysis. Am J Epidemiol. 2000 Mar 1;151(5):531-9. Review. PMID: 10707923 [PubMed - indexed for MEDLINE]

25: Grigor'ev IuG, Shafirkin AV, Nikitina VN, Vasin AL. [The remote effects of chronic exposure to ionizing radiation and electromagnetic fields with respect to hygienic standardization] Radiats Biol Radioecol. 2003 Sep-Oct;43(5):565-78. Review. Russian. PMID: 14658292 [PubMed - indexed for MEDLINE]

26: Hakansson N, Floderus B, Gustavsson P, Johansen C, Olsen JH. Cancer incidence and magnetic field exposure in industries using resistance welding in Sweden. Occup Environ Med. 2002 Jul;59(7):481-6. PMID: 12107298 [PubMed - indexed for MEDLINE]

27: Haldorsen T, Reitan JB, Tveten U. Cancer incidence among Norwegian airline pilots. Scand J Work Environ Health. 2000 Apr;26(2):106-11. PMID: 10817375 [PubMed - indexed for MEDLINE]

28: Hanley JA, Theriault G. Simpson's paradox in meta-analysis. Epidemiology. 2000 Sep;11(5):613-4. No abstract available. PMID: 10955419 [PubMed - indexed for MEDLINE]

29: Hardell L, Mild KH, Carlberg M. Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumours. Int J Oncol. 2003 Feb;22(2):399-407. PMID: 12527940 [PubMed - indexed for MEDLINE]

30: Hardell L, Mild KH, Carlberg M. Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumours. Int J Radiat Biol. 2002 Oct;78(10):931-6. PMID: 12465658 [PubMed - indexed for MEDLINE]

31: Hardell L, Mild KH, Pahlson A, Hallquist A. Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours. Eur J Cancer Prev. 2001 Dec;10(6):523-9. PMID: 11916351 [PubMed - indexed for MEDLINE]

32: Hardell L, Mild KH. Re: Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Jun 20;93(12):952-3. No abstract available. PMID: 11416122 [PubMed - indexed for MEDLINE]

33: Hardell L, Mild KH, Hallquist A. [Mobile telephones and the risk of brain tumor--the principle of precaution should be practiced] Lakartidningen. 2000 Sep 6;97(36):3908-9. Swedish. No abstract available. PMID: 11036342 [PubMed - indexed for MEDLINE]

34: Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A. Case-control study on radiology work, medical x-ray investigations, and use of cellular telephones as risk factors for brain tumors. MedGenMed. 2000 May 4;2(2):E2. PMID: 11104448 [PubMed - indexed for MEDLINE]

35: Harrington JM, Nichols L, Sorahan T, van Tongeren M. Leukaemia mortality in relation to magnetic field exposure: findings from a study of United Kingdom electricity generation and transmission workers, 1973-97. Occup Environ Med. 2001 May;58(5):307-14. PMID: 11303079 [PubMed - indexed for MEDLINE]

36: Hatch EE, Kleinerman RA, Linet MS, Tarone RE, Kaune WT, Auvinen A, Baris D, Robison LL, Wacholder S. Do confounding or selection factors of residential wiring codes and magnetic fields distort findings of electromagnetic fields studies? Epidemiology. 2000 Mar;11(2):189-98. PMID: 11021619 [PubMed - indexed for MEDLINE]

37: Hocking B. Re: cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Jun 6;93(11):877-8; author reply 878-9. No abstract available. PMID: 11390540 [PubMed - indexed for MEDLINE]

38: Infante-Rivard C, Deadman JE. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. Epidemiology. 2003 Jul;14(4):437-41. PMID: 12843769 [PubMed - indexed for MEDLINE]

39: Infante-Rivard C, Jacques L. Empirical study of parental recall bias. Am J Epidemiol. 2000 Sep 1;152(5):480-6. PMID: 10981463 [PubMed - indexed for MEDLINE]

40: Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Linet MS. Cellular-telephone use and brain tumors. N Engl J Med. 2001 Jan 11;344(2):79-86. PMID: 11150357 [PubMed - indexed for MEDLINE]

41: Jaffa KC. Pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Epidemiology. 2001 Jul;12(4):472-4. No abstract available. PMID: 11416787 [PubMed - indexed for MEDLINE]

42: Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Olsen JH. [Use of cellular telephones and risk of cancer. A Danish cohort study] Ugeskr Laeger. 2002 Mar 18;164(12):1668-73. Danish. PMID: 11924290 [PubMed - indexed for MEDLINE]

43: Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Christensen HC, Olsen JH. Mobile phones and malignant melanoma of the eye. Br J Cancer. 2002 Feb 1;86(3):348-9. PMID: 11875697 [PubMed - indexed for MEDLINE]

44: Johansen C, Boice J Jr, McLaughlin J, Olsen J. Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Feb 7;93(3):203-7. PMID: 11158188 [PubMed - indexed for MEDLINE]

45: Kaune WT, Dovan T, Kavet RI, Savitz DA, Neutra RR. Study of high- and low-current-configuration homes from the 1988 Denver Childhood Cancer Study. Bioelectromagnetics. 2002 Apr;23(3):177-88. PMID: 11891747 [PubMed - indexed for MEDLINE]

46: Kleinerman RA, Kaune WT, Hatch EE, Wacholder S, Linet MS, Robison LL, Niwa S, Tarone RE. Are children living near high-voltage power lines at increased risk of acute lymphoblastic leukemia? Am J Epidemiol. 2000 Mar 1;151(5):512-5. PMID: 10707920 [PubMed - indexed for MEDLINE]

47: Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Follow-up of radio and telegraph operators with exposure to electromagnetic fields and risk of breast cancer. Eur J Cancer Prev. 2003 Aug;12(4):301-7. PMID: 12883383 [PubMed - indexed for MEDLINE]

48: Koc M, Polat P. Epidemiology and aetiological factors of male breast cancer: a ten years retrospective study in eastern Turkey. Eur J Cancer Prev. 2001 Dec;10(6):531-4. PMID: 11916352 [PubMed - indexed for MEDLINE]

49: Kundi M. Cellular telephones and brain tumors. N Engl J Med. 2001 Apr 26;344(17):1331-2. No abstract available. PMID: 11336023 [PubMed - indexed for MEDLINE]

50: Langholz B. Factors that explain the power line configuration wiring code-childhood leukemia association: what would they look like? Bioelectromagnetics. 2001;Suppl 5:S19-31. PMID: 11170115 [PubMed - indexed for MEDLINE]

51: Leeper E, Wertheimer N. Potential motion related bias in the worn dosimeter measurements of two childhood leukemia studies. Bioelectromagnetics. 2002 Jul;23(5):390-7. PMID: 12111758 [PubMed - indexed for MEDLINE]

52: Li CY, Sung FC. Association between occupational exposure to power frequency electromagnetic fields and amyotrophic lateral sclerosis: a review. Am J Ind Med. 2003 Feb;43(2):212-20. Review. PMID: 12541277 [PubMed - indexed for MEDLINE]

53: London SJ, Pogoda JM, Hwang KL, Langholz B, Monroe KR, Kolonel LN, Kaune WT, Peters JM, Henderson BE. Residential magnetic field exposure and breast cancer risk: a nested case-control study from a multiethnic cohort in Los Angeles County, California. Am J Epidemiol. 2003 Nov 15;158(10):969-80. PMID: 14607805 [PubMed - indexed for MEDLINE]

54: McElroy JA, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Kanarek MS, Remington PL. Endometrial cancer incidence in relation to electric blanket use. Am J Epidemiol. 2002 Aug 1;156(3):262-7. PMID: 12142261 [PubMed - indexed for MEDLINE]

55: McElroy JA, Newcomb PA, Remington PL, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Baron JA, Stampfer MJ, Willett WC. Electric blanket or mattress cover use and breast cancer incidence in women 50-79 years of age. Epidemiology. 2001 Nov;12(6):613-7. PMID: 11679786 [PubMed - indexed for MEDLINE]

56: Minder CE, Pfluger DH. Leukemia, brain tumors, and exposure to extremely low frequency electromagnetic fields in Swiss railway employees. Am J Epidemiol. 2001 May 1;153(9):825-35. PMID: 11323311 [PubMed - indexed for MEDLINE]

57: Monfrecola G, Moffa G, Procaccini EM. Non-ionizing electromagnetic radiations, emitted by a cellular phone, modify cutaneous blood flow. Dermatology. 2003;207(1):10-4. PMID: 12835541 [PubMed - indexed for MEDLINE]

58: Morgan RW, Kelsh MA, Zhao K, Exuzides KA, Heringer S, Negrete W. Radiofrequency exposure and mortality from cancer of the brain and lymphatic/hematopoietic systems. Epidemiology. 2000 Mar;11(2):118-27. PMID: 11021607 [PubMed - indexed for MEDLINE]

59: Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, Neugut AI, Wynder EL. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. JAMA. 2000 Dec 20;284(23):3001-7. Erratum in: JAMA 2001 Mar 14;286(10):1293. PMID: 11122586 [PubMed - indexed for MEDLINE]

60: Navas-Acien A, Pollan M, Gustavsson P, Floderus B, Plato N, Dosemeci M. Interactive effect of chemical substances and occupational electromagnetic field exposure on the risk of gliomas and meningiomas in Swedish men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002 Dec;11(12):1678-83. PMID: 12496061 [PubMed - indexed for MEDLINE]

61: Oppenheimer M, Preston-Martin S. Adult onset acute myelogenous leukemia and electromagnetic fields in Los Angeles County: bed-heating and occupational exposures. Bioelectromagnetics. 2002 Sep;23(6):411-5. PMID: 12210558 [PubMed - indexed for MEDLINE]

62: Pollan M, Gustavsson P, Floderus B. Breast cancer, occupation, and exposure to electromagnetic fields among Swedish men. Am J Ind Med. 2001 Mar;39(3):276-85. PMID: 11241560 [PubMed - indexed for MEDLINE]

63: Reynolds P, Elkin E, Scalf R, Von Behren J, Neutra RR. A case-control pilot study of traffic exposures and early childhood leukemia using a geographic information system. Bioelectromagnetics. 2001;Suppl 5:S58-68. PMID: 11170118 [PubMed - indexed for MEDLINE]

64: Roelandts R. Cellular phones and the skin. Dermatology. 2003;207(1):3-5. No abstract available. PMID: 12845240 [PubMed - indexed for MEDLINE]

65: Schoenfeld ER, O'Leary ES, Henderson K, Grimson R, Kabat GC, Ahnn S, Kaune WT, Gammon MD, Leske MC; EBCLIS Group. Electromagnetic fields and breast cancer on Long Island: a case-control study. Am J Epidemiol. 2003 Jul 1;158(1):47-58. PMID: 12835286 [PubMed - indexed for MEDLINE]

66: Schuz J, Grigat JP, Brinkmann K, Michaelis J. Residential magnetic fields as a risk factor for childhood acute leukaemia: results from a German population-based case-control study. Int J Cancer. 2001 Mar 1;91(5):728-35. PMID: 11267988 [PubMed - indexed for MEDLINE]

67: Skinner J, Mee TJ, Blackwell RP, Maslanyj MP, Simpson J, Allen SG, Day NE, Cheng KK, Gilman E, Williams D, Cartwright R, Craft A, Birch JM, Eden OB, McKinney PA, Deacon J, Peto J, Beral V, Roman E, Elwood P, Alexander FE, Mott M, Chilvers CE, Muir K, Doll R, Taylor CM, Greaves M, Goodhead D, Fry FA, Adams G, Law G; United Kingdom Childhood Cancer Study Investigators. Exposure to power frequency electric fields and the risk of childhood cancer in the UK. Br J Cancer. 2002 Nov 18;87(11):1257-66. PMID: 12439715 [PubMed - indexed for MEDLINE]

68: Soderberg KC, Naumburg E, Anger G, Cnattingius S, Ekbom A, Feychting M. Childhood leukemia and magnetic fields in infant incubators. Epidemiology. 2002 Jan;13(1):45-9. PMID: 11805585 [PubMed - indexed for MEDLINE]

69: Sorahan T, Nichols L, van Tongeren M, Harrington JM. Occupational exposure to magnetic fields relative to mortality from brain tumours: updated and revised findings from a study of United Kingdom electricity generation and transmission workers, 1973-97. Occup Environ Med. 2001 Oct;58(10):626-30. PMID: 11555682 [PubMed - indexed for MEDLINE]

70: Stang A, Anastassiou G, Ahrens W, Bromen K, Bornfeld N, Jockel KH. The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. Epidemiology. 2001 Jan;12(1):7-12. PMID: 11138823 [PubMed - indexed for MEDLINE]

71: Szadkowska-Stanczyk I, Zmyslony M. [Occupational exposure to electromagnetic fields and its health effects in electric energy workers] Med Pr. 2000;51(6):637-52. Review. Polish. PMID: 11288692 [PubMed - indexed for MEDLINE]

72: Tikhonova GI, Rubtsova NB, Novokhatskaia EA, Tikhonov AV. [Remote effects of occupational and non-occupational exposure to electromagnetic fields of power-line frequency. Epidemiological

studies] Radiats Biol Radioecol. 2003 Sep-Oct;43(5):555-8. Russian. PMID: 14658290 [PubMed - indexed for MEDLINE]

73: Tuschl H, Neubauer G, Schmid G, Weber E, Winker N. Occupational exposure to static, ELF, VF and VLF magnetic fields and immune parameters. Int J Occup Med Environ Health. 2000;13(1):39-50. PMID: 10846844 [PubMed - indexed for MEDLINE]

74: Tynes T, Haldorsen T. Residential and occupational exposure to 50 Hz magnetic fields and hematological cancers in Norway. Cancer Causes Control. 2003 Oct;14(8):715-20. PMID: 14674735 [PubMed - indexed for MEDLINE]

75: Tynes T, Klaeboe L, Haldorsen T. Residential and occupational exposure to 50 Hz magnetic fields and malignant melanoma: a population based study.Occup Environ Med. 2003 May;60(5):343-7. PMID: 12709519 [PubMed - indexed for MEDLINE]

76: Van Wijngaarden E, Nylander-French LA, Millikan RC, Savitz DA, Loomis D. Population-based case-control study of occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer.Ann Epidemiol. 2001 Jul;11(5):297-303. PMID: 11399443 [PubMed - indexed for MEDLINE]

77: Villeneuve PJ, Agnew DA, Johnson KC, Mao Y; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Brain cancer and occupational exposure to magnetic fields among men: results from a Canadian population-based case-control study.Int J Epidemiol. 2002 Feb;31(1):210-7. PMID: 11914323 [PubMed - indexed for MEDLINE]

78: Villeneuve PJ, Agnew DA, Miller AB, Corey PN, Purdham JT. Leukemia in electric utility workers: the evaluation of alternative indices of exposure to 60 Hz electric and magnetic fields. Am J Ind Med. 2000 Jun;37(6):607-17. PMID: 10797504 [PubMed - indexed for MEDLINE]

79: Villeneuve PJ, Agnew DA, Miller AB, Corey PN. Non-Hodgkin's lymphoma among electric utility workers in Ontario: the evaluation of alternate indices of exposure to 60 Hz electric and magnetic fields. Occup Environ Med. 2000 Apr;57(4):249-57. PMID: 10810111 [PubMed - indexed for MEDLINE]

80: Wartenberg D. The potential impact of bias in studies of residential exposure to magnetic fields and childhood leukemia. Bioelectromagnetics. 2001;Suppl 5:S32-47. Review. PMID: 11170116 [PubMed - indexed for MEDLINE]

81: Willett EV, McKinney PA, Fear NT, Cartwright RA, Roman E. Occupational exposure to electromagnetic fields and acute leukaemia: analysis of a case-control study. Occup Environ Med. 2003 Aug;60(8):577-83. PMID: 12883018 [PubMed - indexed for MEDLINE]

82: Zheng T, Holford TR, Mayne ST, Owens PH, Zhang B, Boyle P, Carter D, Ward B, Zhang Y, Zahm SH. Exposure to electromagnetic fields from use of electric blankets and other in-home electrical appliances and breast cancer risk. Am J Epidemiol. 2000 Jun 1;151(11):1103-11. PMID: 10873135 [PubMed - indexed for MEDLINE]

83: Zhu K, Hunter S, Payne-Wilks K, Roland CL, Forbes DS. Use of electric bedding devices and risk of breast cancer in African-American women. Am J Epidemiol. 2003 Oct 15;158(8):798-806. PMID: 14561670 [PubMed - indexed for MEDLINE]

84: [No authors listed] Childhood cancer and residential proximity to power lines. UK Childhood Cancer Study Investigators. Br J Cancer. 2000 Dec;83(11):1573-80. PMID: 11076671 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13 Anhang 3: Ausgeschlossene Publikationen der Liste des Anhang 2

Ausschlussgrund	**Quelle***
EMF-Exposition nicht Radiofrequenzstrahlung	2, 3, 7, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 26, 27, 35, 36, 38, 41, 45, 46, 50, 52-56, 60-63, 65-69, 72, 74-79, 81-84
Epidemiologische Methodenartikel, Reviews, Editorials	1, 5, 22-25, 28, 33, 39, 51, 64, 71, 80
Endpunkt nicht Krebs	57, 73

*Nummer der Quelle aus Anhang 2

14 Anhang 4

Epidemiologische Arbeiten (n=23) der Literaturrecherche (aus Anhang 2), die für das Gutachten relevant sind

4: Ali Kahn A, O'Brien DF, Kelly P, Phillips JP, Rawluk D, Bolger C, Pidgeon CN. The anatomical distribution of cerebral gliomas in mobile phone users. Ir Med J. 2003 Sep;96(8):240-2. PMID: 14653376 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users.Epidemiology. 2002 May;13(3):356-9. PMID: 11964939 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8: Baumgardt-Elms C, Ahrens W, Bromen K, Boikat U, Stang A, Jahn I, Stegmaier C, Jockel KH. Testicular cancer and electromagnetic fields (EMF) in the workplace: results of a population-based case-control study in Germany. Cancer Causes Control. 2002 Dec;13(10):895-902. PMID: 12588085 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13: Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. Am J Epidemiol. 2004 Feb 1;159(3):277-83. PMID: 14742288 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15: De Roos AJ, Teschke K, Savitz DA, Poole C, Grufferman S, Pollock BH, Olshan AF. Parental occupational exposures to electromagnetic fields and radiation and the incidence of neuroblastoma in offspring. Epidemiology. 2001 Sep;12(5):508-17. PMID: 11505168 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17: Erman M, Celik I, Kars A. Cellular telephones and brain tumors. N Engl J Med. 2001 Apr 26;344(17):1331; author reply 1332. No abstract available. PMID: 11336024 [PubMed - indexed for MEDLINE]

21: Godward S, Sandhu M, Skinner J, McCann J. Re: cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Jun 6;93(11):878; author reply 878-9. No abstract available. PMID: 11390542 [PubMed - indexed for MEDLINE]

29: Hardell L, Mild KH, Carlberg M. Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumours. Int J Oncol. 2003 Feb;22(2):399-407. PMID: 12527940 [PubMed - indexed for MEDLINE]

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;11:377-386 (ausserhalb Medline Retrieval ergänzt)

30: Hardell L, Mild KH, Carlberg M. Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumours. Int J Radiat Biol. 2002 Oct;78(10):931-6. PMID: 12465658 [PubMed - indexed for MEDLINE]

31: Hardell L, Mild KH, Pahlson A, Hallquist A. Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours. Eur J Cancer Prev. 2001 Dec;10(6):523-9. PMID: 11916351 [PubMed - indexed for MEDLINE]

32: Hardell L, Mild KH. Re: Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Jun 20;93(12):952-3. No abstract available. PMID: 11416122 [PubMed - indexed for MEDLINE]

34: Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A. Case-control study on radiology work, medical x-ray investigations, and use of cellular telephones as risk factors for brain tumors. MedGenMed. 2000 May 4;2(2):E2. PMID: 11104448 [PubMed - indexed for MEDLINE]

37: Hocking B. Re: cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Jun 6;93(11):877-8; author reply 878-9. No abstract available. PMID: 11390540 [PubMed - indexed for MEDLINE]

40: Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Linet MS. Cellular-telephone use and brain tumors. N Engl J Med. 2001 Jan 11;344(2):79-86. PMID: 11150357 [PubMed - indexed for MEDLINE]

42: Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Olsen JH. [Use of cellular telephones and risk of cancer. A Danish cohort study] Ugeskr Laeger. 2002 Mar 18;164(12):1668-73. Danish. PMID: 11924290 [PubMed - indexed for MEDLINE]

44: Johansen C, Boice J Jr, McLaughlin J, Olsen J. Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Feb 7;93(3):203-7. PMID: 11158188 [PubMed - indexed for MEDLINE]

47: Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Follow-up of radio and telegraph operators with exposure to electromagnetic fields and risk of breast cancer. Eur J Cancer Prev. 2003 Aug;12(4):301-7. PMID: 12883383 [PubMed - indexed for MEDLINE]

48: Koc M, Polat P. Epidemiology and aetiological factors of male breast cancer: a ten years retrospective study in eastern Turkey.Eur J Cancer Prev. 2001 Dec;10(6):531-4. PMID: 11916352 [PubMed - indexed for MEDLINE]

49: Kundi M. Cellular telephones and brain tumors. N Engl J Med. 2001 Apr 26;344(17):1331-2. No abstract available. PMID: 11336023 [PubMed - indexed for MEDLINE]

58: Morgan RW, Kelsh MA, Zhao K, Exuzides KA, Heringer S, Negrete W. Radiofrequency exposure and mortality from cancer of the brain and lymphatic/hematopoietic systems. Epidemiology. 2000 Mar;11(2):118-27. PMID: 11021607 [PubMed - indexed for MEDLINE]

59: Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, Neugut AI, Wynder EL. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. JAMA. 2000 Dec 20;284(23):3001-7. Erratum in: JAMA 2001 Mar 14;286(10):1293. PMID: 11122586 [PubMed - indexed for MEDLINE]

70: Stang A, Anastassiou G, Ahrens W, Bromen K, Bornfeld N, Jockel KH. The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. Epidemiology. 2001 Jan;12(1):7-12. PMID: 11138823 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15 Anhang 5:

Zusätzliche Referenzen als Ergebnis der unsystematischen Literatursuche

Inskip PD, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974-1998. Cancer Causes Control. 2003 Apr;14(3):251-7 => Inzidenzstudie

Warren HG, Prevatt AA, Daly KA, Antonelli PJ. Cellular telephone use and risk of intratemporal facial nerve tumor. Laryngoscope. 2003 Apr;113(4):663-7. => Fall-Kontroll-Studie

Howitz MF, Johansen C, Tos M, Charabi S, Olsen JH. Incidence of vestibular schwannoma in Denmark, 1977-1995. Am J Otol. 2000 Sep;21(5):690-4. => Inzidenzstudie

Richter ED, Berman T, Levy O. Brain cancer with induction periods of less than 10 years in young military radar workers. Arch Environ Health. 2002 Jul-Aug;57(4):270-2. => EMF: Radar

Cook A, Woodward A, Pearce N, Marshall C. Cellular telephone use and time trends for brain, head and neck tumours. N Z Med J. 2003 Jun 6;116(1175):U457. => Rein ökologische Studie

Santini R, Seigne M, Bonhomme-Faivre L, Bouffet S, Defrasne E, Sage M. Symptoms reported by mobile cellular telephone users] Pathol Biol (Paris). 2001 Apr;49(3):222-6. French. => Endpunkt nicht Krebs

Hardell L, Hansson Mild K, Sandstrom M, Carlberg M, Hallquist A, Pahlson A. Vestibular schwannoma, tinnitus and cellular telephones. Neuroepidemiology. 2003 Mar-Apr;22(2):124-9. Review. => Inzidenzstudie und Ergebnisse einer Fall-Kontroll-Studie, relevant

Muscat JE, Malkin MG, Shore RG et al. Handheld cellular telephones and the risk of acoustic neuroma. Neurology 2002;58:1304-1306 => relevant

16 Anhang 6

Literaturvorschläge von Seiten internationaler Epidemiologen

JM Elwood Bioelectromagnetics Supplement 6:S63-S73 (2003) => Review Artikel

LN Heynick et al. Bioelectromagnetics Supplement 6:S74-S100 (2003) => Review Artikel

FD Groves et al. Am J Epidemiol 2002;155:810-818 => Radar-Exposition, nicht passend

Rongen et al. Bioelectromagnetics 2004;25:142-144. => Diskussion von Empfehlungen im Kindesalter, nicht passend

M Parascandola. Science 2002;298:? (Oct 11) => Diskussion eines Gerichtsurteils in Maryland zum Zusammenhang Handy und Brain Cancer, nicht passend

M Parascandola. Science 2001;294:1440-2 => Diskussion der Evidenz im Zusammenhang mit einem Gerichtsurteil, nicht passend

Johansen C, Boice JD, McLaughlin JK, Olsen JH. Correspondence. Journal of The National Cancer Institute 2001; 93 (11): 878 - 879. (lediglich Comment)

Johansen C, Boice JD, McLaughlin JK, Olsen JH. Correspondence. Journal of The National Cancer Institute 2001; 93 (12): 952 - 953.(lediglich Comment)

Howitz M, Johansen C, Tos M, Charabi S, Olsen JH. Incidence of Vestibular Schwannomas in Denmark 1977 - 1994. American Journal of Otology 2000; 21:690 - 694. => Inzidenzstudie, s.o.

Christensen HC, Kosteljanetz M, Johansen C. Incidence of gliomas and meningiomas in Denmark, 1943 - 1997. Neurosurgery 2003; 52: 1327 - 1334. => Inzidenzstudie, s.o.

Lönn S, Klaeboe L, Hall P, Mathiesen T, Auvinen A, Christensen HC, Johansen C, Salminen T, Tynes T, Feychting M. Incidence trends of adult primary intracerebral tumors in four Nordic countries. International Journal of Cancer 2004; 108: 450 - 455. => Inzidenzstudie, nicht passend

Hardell L, Näsman Å, Påhlson A, Halllquist A. Case-control study on radiology work, medical x-ray investigations, and use of cellular telephones as risk factors for brain tumors. Medscape General Medicine 2000. => bereits erfasst

Hardell L. Cellular phones as risk factors for brain tumors. Medscape General Medicine, Available December 1, 2000
at:http://www.medscape.com/Medscape/GeneralMedicine/journal2/mgm1201.hard.htm => kein Login für Zugang

Hardell L, Hansson Mild K, Hallquist A. Radiofrequency exposure and the risk for brain tumors. Epidemiology 2001;12:135. => zu ergänzen

Hansson Mild K, Hardell L. Epidemiological study on the use of cellular telephones and the risk for brain tumors.In: Wireless Phones and Health II. State of the Science. Carlo GL, Thibodeau PM (eds). Kluwer Academic Publishers, Boston 2001, pp 199-202. => zu ergänzen

Hardell L, Hansson Mild K. Cellular telephones and risk of brain tumours. Lancet 2001;357:960-961. => Kommentar, zur Sicherheit ergänzen

Hardell L, Hansson Mild K. Handled cellular telephones and brain cancer risk. JAMA 2001;285:1838. => Kommentar, zur Sicherheit ergänzen

Hardell L, Hansson Mild K. Re: Cellular telephones and cancer - a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst 2001;93:952. => bereits vorliegend

Hardell L, Hansson Mild K, Påhlson A, Hallquist A. Ionising radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours. Eur J Cancer Prevention 2001;10:523-529. => bereits vorliegend

Hardell L, Hallquist A, Hansson Mild K, Carlberg M, Påhlson A, Lilja A. Cellular and cordless telephones and the risk for brain tumors. Eur J Cancer Prev 2002;11:377-386.

Hardell L, Hansson Mild K, Carlberg M. Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumours. Int J Radiat Biol 2002;78:931-936. => bereits vorliegend

Hardell L, Hansson Mild K, Carlberg M. Further aspects on cellular telephones and brain cancer. Int J Oncology 2003; 22: 399-407. => bereits vorliegend

Hardell L, Hansson Mild, K, Carlberg M, Hallquist A, Påhlson A. Vestibular schwannoma, tinnitus and cellular telephones. Neuroepidemiology 2003; 22: 124-129. => Fall-Kontroll-Auswertung für Akustikusneurinome => zu ergänzen

Hansson Mild K, Hardell L, Kundi M, Mattsson MO. Mobile telephones and cancer: Is there really no evidence of an association? (Review). Int J Molecular Medicine 2003; 12: 67-72. => Review Article

Hansson Mild K, Mattsson M-O, Hardell L. Magnetic fields in incubators a risk factor in IVF/ICSI fertilization? Electromagnetic Biology and Medicine 2003; 22(1): 51-53. => Thematisch nicht Endpunkt Krebs

Hardell L, Hansson Mild K, Johansson B. Cellular and cordless telephones and basal cell carcinoma: a case report. Arch Env Health 2003;58(6):380-382. => Case Report, keine Epi-Studie

Hardell L. From phenoxyacetic acids to cellular telephones: Is there historic evidence of the precautionary principle in cancer prevention? Int J Health Services 2004;4:25-37. => Commentary

Kundi M, Hansson Mild K, Hardell L, Mattsson MO. Mobile telephones and cancer - A review of epidemiological evidence. J of Toxicology and Env Health. In press. => Review

Hardell L, Hansson Mild K, Carlberg M, Hallquist A. Cellular and cordless telephones and the assiciation with brain tumors in different age groups. Arch Env Health, accepted.

Hardell L, Hallquist A, Hansson Mild K, Carlberg M, Gertzén H, Schildt EB, Dahlqvist Å. No association between the use of cellular telephones and salivary gland tumours. Occupational Environmental Health, in press.

17 Anhang 7

Endgültige Literaturliste (n=30) für das Gutachten

4: Ali Kahn A, O'Brien DF, Kelly P, Phillips JP, Rawluk D, Bolger C, Pidgeon CN. The anatomical distribution of cerebral gliomas in mobile phone users. Ir Med J. 2003 Sep;96(8):240-2. PMID: 14653376 [PubMed - indexed for MEDLINE]

6: Auvinen A, Hietanen M, Luukkonen R, Koskela RS. Brain tumors and salivary gland cancers among cellular telephone users.Epidemiology. 2002 May;13(3):356-9. PMID: 11964939 [PubMed - indexed for MEDLINE]

8: Baumgardt-Elms C, Ahrens W, Bromen K, Boikat U, Stang A, Jahn I, Stegmaier C, Jockel KH. Testicular cancer and electromagnetic fields (EMF) in the workplace: results of a population-based case-control study in Germany. Cancer Causes Control. 2002 Dec;13(10):895-902. PMID: 12588085 [PubMed - indexed for MEDLINE]

13: Christensen HC, Schuz J, Kosteljanetz M, Poulsen HS, Thomsen J, Johansen C. Cellular telephone use and risk of acoustic neuroma. Am J Epidemiol. 2004 Feb 1;159(3):277-83. PMID: 14742288 [PubMed - indexed for MEDLINE]

15: De Roos AJ, Teschke K, Savitz DA, Poole C, Grufferman S, Pollock BH, Olshan AF. Parental occupational exposures to electromagnetic fields and radiation and the incidence of neuroblastoma in offspring. Epidemiology. 2001 Sep;12(5):508-17. PMID: 11505168 [PubMed - indexed for MEDLINE]

17: Erman M, Celik I, Kars A. Cellular telephones and brain tumors. N Engl J Med. 2001 Apr 26;344(17):1331; author reply 1332. No abstract available. PMID: 11336024 [PubMed - indexed for MEDLINE]

21: Godward S, Sandhu M, Skinner J, McCann J. Re: cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Jun 6;93(11):878; author reply 878-9. No abstract available. PMID: 11390542 [PubMed - indexed for MEDLINE]

29: Hardell L, Mild KH, Carlberg M. Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumours. Int J Oncol. 2003 Feb;22(2):399-407. PMID: 12527940 [PubMed - indexed for MEDLINE]

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;11:377-386 (ausserhalb Medline Retrieval ergänzt)

Hardell L, Hansson Mild, K, Carlberg M, Hallquist A, Påhlson A. Vestibular schwannoma, tinnitus and cellular telephones. Neuroepidemiology 2003; 22: 124-129. => Fall-Kontroll-Auswertung für Akustikusneurinome (anhand von e-mail Korrespondenz von L. Hardell erhalten)

30: Hardell L, Mild KH, Carlberg M. Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumours. Int J Radiat Biol. 2002 Oct;78(10):931-6. PMID: 12465658 [PubMed - indexed for MEDLINE]

31: Hardell L, Mild KH, Pahlson A, Hallquist A. Ionizing radiation, cellular telephones and the risk for brain tumours. Eur J Cancer Prev. 2001 Dec;10(6):523-9. PMID: 11916351 [PubMed - indexed for MEDLINE]

32: Hardell L, Mild KH. Re: Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Jun 20;93(12):952-3. No abstract available. PMID: 11416122 [PubMed - indexed for MEDLINE]

34: Hardell L, Nasman A, Pahlson A, Hallquist A. Case-control study on radiology work, medical x-ray investigations, and use of cellular telephones as risk factors for brain tumors. MedGenMed. 2000 May 4;2(2):E2. PMID: 11104448 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Hardell L, Hansson Mild K, Hallquist A. Radiofrequency exposure and the risk for brain tumors. Epidemiology 2001;12:135.

Hansson Mild K, Hardell L. Epidemiological study on the use of cellular telephones and the risk for brain tumors.In: Wireless Phones and Health II. State of the Science. Carlo GL, Thibodeau PM (eds). Kluwer Academic Publishers, Boston 2001, pp 199-202.

Hardell L, Hansson Mild K. Cellular telephones and risk of brain tumours. Lancet 2001;357:960-961.

Hardell L, Hansson Mild K. Handheld cellular telephones and brain cancer risk. JAMA 2001;285:1838.

37: Hocking B. Re: cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Jun 6;93(11):877-8; author reply 878-9. No abstract available. PMID: 11390540 [PubMed - indexed for MEDLINE]

40: Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, Fine HA, Black PM, Loeffler JS, Linet MS. Cellular-telephone use and brain tumors. N Engl J Med. 2001 Jan 11;344(2):79-86. PMID: 11150357 [PubMed - indexed for MEDLINE]

42: Johansen C, Boice JD Jr, McLaughlin JK, Olsen JH. [Use of cellular telephones and risk of cancer. A Danish cohort study] Ugeskr Laeger. 2002 Mar 18;164(12):1668-73. Danish. PMID: 11924290 [PubMed - indexed for MEDLINE]

44: Johansen C, Boice J Jr, McLaughlin J, Olsen J. Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst. 2001 Feb 7;93(3):203-7. PMID: 11158188 [PubMed - indexed for MEDLINE]

47: Kliukiene J, Tynes T, Andersen A. Follow-up of radio and telegraph operators with exposure to electromagnetic fields and risk of breast cancer. Eur J Cancer Prev. 2003 Aug;12(4):301-7. PMID: 12883383 [PubMed - indexed for MEDLINE]

48: Koc M, Polat P. Epidemiology and aetiological factors of male breast cancer: a ten years retrospective study in eastern Turkey.Eur J Cancer Prev. 2001 Dec;10(6):531-4. PMID: 11916352 [PubMed - indexed for MEDLINE]

49: Kundi M. Cellular telephones and brain tumors. N Engl J Med. 2001 Apr 26;344(17):1331-2. No abstract available. PMID: 11336023 [PubMed - indexed for MEDLINE]

58: Morgan RW, Kelsh MA, Zhao K, Exuzides KA, Heringer S, Negrete W. Radiofrequency exposure and mortality from cancer of the brain and lymphatic/hematopoietic systems. Epidemiology. 2000 Mar;11(2):118-27. PMID: 11021607 [PubMed - indexed for MEDLINE]

59: Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, Neugut AI, Wynder EL. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. JAMA. 2000 Dec 20;284(23):3001-7. Erratum in: JAMA 2001 Mar 14;286(10):1293. PMID: 11122586 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Muscat JE, Malkin MG, Shore RG et al. Handheld cellular telephones and the risk of acoustic neuroma. Neurology 2002;58:1304-1306

70: Stang A, Anastassiou G, Ahrens W, Bromen K, Bornfeld N, Jockel KH. The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. Epidemiology. 2001 Jan;12(1):7-12. PMID: 11138823 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Warren HG, Prevatt AA, Daly KA, Antonelli PJ. Cellular telephone use and risk of intratemporal facial nerve tumor. Laryngoscope. 2003 Apr;113(4):663-7.

18 Anhang 8

Sonstige Arbeiten:

Rothman, K.J. (2000): Epidemiological evidence on health risks of cellular telephones. Lancet, 356, 1837-1840.

Hardell, L., Näsman, A., Pahlson, A., Hallquist, A. & Mild, K.H. (1999): Correspondence re: Use of cellular phones and the risk of brain tumours: A case-control study. International Journal of Oncology, 15, 1045-1047.

Hardell, L. (2001): Radiofrequency Exposure and the Risk for Brain Tumors. Epidemiology, 12, 135-135.

Stang, A., Ahrens, W., Anastassiou, G., Bornfeld, N. & Jockel, K.H. (2000): Methodological aspects and problems of a hospital-based case-control study on uveal melanoma. A case study. Stud Health Technol Inform, 77, 111-113.

19 Anhang 9 Checkliste zur Bewertung der von den Gutachtern ausgewählten Studien

Modifiziert nach „Kriterien zur Bewertung strahlenepidemiologischer Studien. Checkliste (Strahlenschutzkommission, 2003)“
Titel:
Autoren:
Publ.:

A Fragestellung

Nummer	Frage	Antwort		
		Ja	nein	Bemerkung
A1	Wie heißt die Fragestellung/ Forschungshypothese			
A2	Ist RF-Exposition als Forschungshypothese explizit formuliert?			
A3	Ist die Exposition gegenüber Mobilfunk als Forschungshypothese exakt formuliert?			
Bemerkungen:				

B Studienplan

Nummer	Frage	Antwort		
		Ja	nein	Kommentar
B1	Welche Krankheiten wurden untersucht (hier: welche Krebslokalisation)?			
B2	Welches diagnostische Verfahren wurde zur Definition der Krankheit verwendet?			
B3	Liegen Angaben über die diagnostischen Sicherheiten aus einer Validierungsstudie vor?			
B4	Wird im Zusammenhang mit der Erhebung der Zielvariablen ein Informationsbias vermutet?			
	Von den Autoren?			
	Von den Gutachtern?			
B5	Welche Exposition gegenüber HR wurde genau untersucht?			
	Nutzung von Mobiltelefonen?			
	Berufliche Expositionen im HF-Bereich?			
	Sonstige, welche?			
B6	Welches Erhebungs- und/oder Messverfahren wurde zur Definition bzw. Quantifizierung der Nutzung von Mobiltelefonen verwendet?			
B7	Wurden ermittelt: quantitative:			
	Expositions-/Dosiswerte?			
	Häufigkeit der Nutzung?			
	Messungen der Strahlung?			

B8	Wurden diese Verfahren validiert?			
B9	Wurden relevante Confounder genannt?			
B10	Falls ja, welche?			
B11	Wie wurden die Confounder definiert bzw. quantifiziert?			
B12	Welche weiteren Risikofaktoren/Confounder/Effekt-modifikation sind notwendig, wurden aber nicht in die Untersuchung aufgenommen?			
	Nach Meinung der Autoren:			
	Nach Meinung der Gutachter:			
B13	Welcher Studientyp wurde verwendet			
	Primäranalyse			
	Multi-Center-Studie			
	Gepoolte Analyse			
	Kohortenstudie Prospektive Kohorte Retrospektive Kohorte Andere			
	Fall-Kontroll-Studie Bevölkerungsbasierend Hospital-basierend Andere			
	Querschnittsstudie			
	Sonstiger Studientyp		welcher?	
B14	Was war die Zielpopulation?			
B15	Aus welcher Population wurde die Untersuchungsgesamtheit entnommen (Auswahlpopulation)?			
B16	Wurde ein Selektionsbias auf Grund des Auswahlverfahrens vermutet?			
	Von den Autoren?			
	Von den Gutachtern?			
B17	Kontroll-/Referenz-/Vergleichspopulation			
B18	Welche Kontrollauswahl wurde vorgenommen?			
B19	Wie groß ist die Teilnehmerrate in den relevanten Gruppen?			
	Fälle			
	Kontrollen			
	Kohorte (Follow-up)			
	Anderes Design			
B20	Liegt ein Detailbericht über den Response vor?			
B21	Wurde die Studienpopulation demographisch beschrieben?			
B22	Wurde eine Begründung für den Studienumfang gegeben?			

D Auswertung

Nummer	Frage	Antwort		
		Ja	nein	weiß nicht
D1	Welches generelle Auswertemodell wurde verwendet?			
D2	Wurden Zwischen- bzw. Vorauswertungen vorgenommen und wurden diese bei der Auswertung angemessen berücksichtigt?			
D3	Wurden Confounder berücksichtigt?			
D4	Wie wurden fehlende Werte (missing values) behandelt?			
D5	Hat die Auswertung grobe Mängel?			
	wenn ja, welche			
D6	Wurde bei der Bewertung von statistischen Tests ggf. das Problem des multiplen Testens beachtet?			

E Interpretation

Nummer	Frage	Antwort		
		Ja	nein	weiß nicht
E2	Wurde ein möglicher Selektionsbias vermutet?			
	Von den Autoren			
	Von den Gutachtern			
E3	Wurde ein möglicher Informationsbias vermutet?			
	Von den Autoren?			
	Von den Gutachtern?			
E4	Wurden mögliche Confoundings nicht ausreichend beachtet?			
	Nach Angaben der Autoren			
	Nach Meinung der Gutachter			
E6	Wurde von den Autoren eine konkrete Schlussfolgerung gezogen oder eine Empfehlung für weitere Vorgehensweisen gegeben?			
E7	Welche?			

F Zusammenfassung der Ergebnisse

F1	Wie groß ist das OR/RR für Mobiltelefon-Nutzung und der Zielvariable?			
F2	Ist diese Größe statistisch signifikant?			
F3	Wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung untersucht?			
	Falls ja, wurde eine solche Beziehung gefunden?			
F4	Generelle Kommentare/Anmerkungen			