

Die Nutzung von Mobil- und Schnurlostelefonen und das Risiko für Hirntumoren – eine Fall-Kontrollstudie

Dr. Lennart Hardell & Mitarbeiter, Abteilung Onkologie, Universitätsklinik Örebro, Schweden

Ziel

Die begonnene Studie untersucht, ob die Nutzung von Mobil- und Schnurlostelefonen in Verbindung steht mit einem erhöhten Risiko für Hirntumore bei Männern und Frauen, die zum Zeitpunkt ihrer Diagnose zwischen 18 und 75 Jahren alt waren. Sie leben alle in Schweden und wurden zwischen 2007 und 2009 diagnostiziert. Besonders erforscht wird die Langzeitnutzung (>10 Jahre) sowie das Risiko in den verschiedenen Altersgruppen, getrennt nach Männern und Frauen.

Hintergrund

Die Verwendung kabelloser Kommunikationstechnologien hat im letzten Jahrzehnt stark zugenommen, und zwar sowohl in verschiedensten Berufen als auch in der Freizeit. Dies gilt besonders für die Nutzung von Mobil- und Schnurlostelefonen (DECT). Technologische Errungenschaften haben die Entwicklung vorangetrieben, gleichzeitig sind jedoch die möglichen gesundheitlichen Risiken nicht umfassend untersucht worden, insbesondere das Risiko für Hirntumore.

Der gültige Grenzwert von 2 W/kg (SAR) für Mikrowellen von Mobiltelefonen, denen wir ausgesetzt sind, basiert auf einer thermischen Wirkung (Erhitzung) im hochfrequenten Bereich zwischen 400 und 1200 MHz. Eine Reihe von Studien zeigt jedoch athermische Wirkungen (also keine Erhitzung), die von Mikrowellen ausgehen, z.B. Studien zur Hirn-Blut-Schranke (Salford et al. 2003; Töre et al. 2001; Nittby 2008), zu Veränderungen bei der Eiweißkonfiguration und beim Hitzeschock-Protein (de Pomerai et al. 2000; French et al. 2000; Kwee et al. 2001; Leszczynski et al. 2002) und zur Mikronuklei-Produktion in Lymphozyten (Garaj-Vrhovac et al. 1992; Zotti-Martelli et al. 2000; Tice et al. 2002). Das Forschungsprojekt REFLEX zeigte biologische Wirkungen hochfrequenter Strahlung bereits bei 0,3 W/kg, also unterhalb des aktuellen Grenzwertes von 2 W/kg (REFLEX 2004). Athermische biologische Wirkungen finden wir auch in weiteren Publikationen (Belyaev 2005, Sage & Carpenter 2007; Hardell & Sage 2008). Erst kürzlich wurde publiziert, dass unter hochfrequenter Strahlung der Glukosestoffwechsel in Teilen des Hirns (Stirn- und Scheitellappen) zunahm und nicht mit einer thermischen Wirkung erklärt werden konnte (Volkow et al. 2011), wie auch in einem Leitartikel diskutiert (Lai & Hardell 2011).

Die nordeuropäischen Länder waren mit die ersten, die Mobiltelefone nutzten. Das analoge Telefonsystem NMT 450 wurde bereits 1981 eingeführt. Zuerst wurde es überwiegend mit Außenantenne in Fahrzeugen verwendet, seit 1984 aber auch als tragbares Gerät genutzt. Das System NMT 450 gibt es seit Januar 2008 nicht mehr. Zwischen 1986 und 2000 wurde dann das System NMT 900 verwendet. Das digitale System GSM 900/1800 MHz wurde 1991 eingeführt und ist in Schweden seit den späten 90-er Jahren am weitesten verbreitet. Die dritte Generation (3G) von Mobiltelefonen, die im Bereich 1900 bis 2100 MHz arbeitet, wurde 2003 in Schweden eingeführt. Und jetzt ist die vierte Generation (4G) auf dem Markt.

Schnurlose Telefone werden in Schweden seit 1988 verwendet, und zwar zuerst ein analoges System mit einem Frequenzbereich von 800 bis 900 MHz. Seit Anfang der 90-er Jahre wird das digitale System DECT mit der Frequenz 1900 MHz verwendet. Die Hochfrequenz-Bestrahlung der DECT-Telefone bewegt sich in derselben Größenordnung wie die der GSM-Mobiltelefone (Redmayne et al. 2010).

In zwei großen Fall-Kontrollstudien fanden wir ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Gliome (bösartiger Hirntumor) und Akustikusneurinome (Tumor der Gehörnerven) bei Nutzung von Mobil- und Schnurlostelefonen (Hardell et al. 2006a und 2006b). Bei einer Langzeitnutzung von mehr als zehn Jahren war das Risiko am größten. Das erhöhte Risiko für Akustikusneurinome wurde schon bei geringerer Nutzungsdauer festgestellt, wie auch gerade in einer japanischen Studie gezeigt (Sato et al. 2011). Beim Meningiom, dem häufigsten gutartigen Hirntumor, fanden wir kein erhöhtes Risiko. Wir haben auch die Nutzung kabelloser Telefone und das Risiko für andere Tumore, z.B. der Speicheldrüse, Hodenkrebs und Lymphom (Nicht-Hodgkin-Lymphom) untersucht. Wir fanden einen Zusammenhang mit dem Nicht-Hodgkin-Lymphom der Haut, aber keine klaren Zusammenhänge mit anderen Tumorarten. Die Ergebnisse aller unserer Studien haben wir zusammengefasst und veröffentlicht (Hardell et al. 2009).

Wir haben unsere Untersuchungen aus der Zeit von 1997 bis 2003 nochmals analysiert und dabei das Auftreten von Hirntumoren besonders beachtet (Hardell & Carlberg 2009; Hardell et al. 2011). Aufgeschlüsselt nach Jahr

und Alter nahmen im Zeitraum von 2000 bis 2007 die Astrozytomen zu, und zwar bei Personen älter als 19 Jahre. Dies wurde beobachtet, obwohl die Meldungen an das schwedische Krebsregister unzureichend waren (Barlow et al. 2009). Interessanterweise gab es ein erhöhtes Risiko für Astrozytome und Akustikusneurinome bei Personen, die Mobil- oder Schnurlostelefone schon vor ihrem 20. Geburtstag benutzten. In einer weiteren Studie an Patienten, die an Gliomen starben, zeigte die Nutzung von Mobiltelefonen ebenso ein erhöhtes Risiko (Hardell et al. 2010a). Kontrollgruppe waren in diesem Fall Personen, die an anderen Krankheiten gestorben waren. Bei beiden Gruppen wurden die Angehörigen befragt und unsere Fragen zur Strahlenbelastung waren in beiden Gruppen identisch.

Eine Anzahl von Untersuchungen, zusammengefasst in der Interphone-Studie, wurde von der WHO verwendet und die Ergebnisse für Gliome und Meningiome wurden publiziert. Summierte sich die Nutzung des Mobiltelefons auf 1640 Stunden oder mehr, so ergab sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Gliome mit einem Chancenverhältnis von 1,40 und einem 95%-Konfidenzintervall von 1,03 - 1,89. Wurde das Mobiltelefon auf derselben Seite genutzt, auf der sich der Tumor entwickelt hatte, so stieg das Risiko auf 1,96 und das 95%-Konfidenzintervall auf 1,22 - 3,16 und dies im Bereich des Hirns, wo die höchste Belastung der Mikrowellenstrahlung des Mobiltelefons auftrat. Ferner zeigte sich das größte Risiko im Schläfenlappen, einem Bereich, dem das Mobiltelefon bei Gesprächen am nächsten kommt. Es wurde interessant, als wir unsere Daten nochmals mit den Kriterien der Interphone-Studie analysierten (dieselben Altersgruppen, Verwendung von DECT-Telefonen bei ansonsten nicht-exponierten, dieselbe Klassifizierung der kumulierten Nutzungsdauer und der Latenzzeit). Die Ergebnisse waren ähnlich wie von Interphone publiziert (Hardell et al. 2010b). Diese Ergebnisse wurden von zwei der Interphone-Autoren, Cardis und Sadetzki, im Jahr 2011 nochmals kommentiert.

In unseren früheren Untersuchungen fanden wir kein einheitliches Muster für ein erhöhtes Risiko für Meningiome. Das entspricht in etwa der Interphone-Studie. Wir berichteten über ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Akustikusneurome. Dazu wurden die Ergebnisse der Interphone-Studie bisher nicht publiziert, obwohl sie bereits 2004 abgeschlossen wurde.

Arbeitsplan

Fälle: Unsere Studie deckt das gesamte Land Schweden ab. Alle Fälle mit Hirntumor wurden zwischen 2007 und 2009 (im Raum Göteborg zwischen 2008 und 2009) diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose lebten alle Patienten noch, und sowohl die gutartigen als auch bösartigen Tumore wurden mit 193,0 entsprechend dem *International Code of Diseases* (ICD) bewertet. Es wurden Männer und Frauen zwischen 18 und 75 Jahren berücksichtigt. Das schwedische Krebsregister informierte uns über alle neuen Fälle. Der behandelnde Arzt des entsprechenden Patienten wurde von uns um Erlaubnis gebeten, den Patienten in unsere Studie aufzunehmen. **Kontrolle:** Für den jeweiligen ‚Fall‘ wurde eine Person aus dem schwedischen Melderegister identifiziert und als Kontrolle verwendet. Geschlecht und Alter stimmten jeweils überein.

Exposition: Alle ‚Fälle‘ und Kontrollen erhielten per Post einen Fragebogen. Wurde dieser Fragebogen nicht vollständig beantwortet, folgte eine ergänzende, telefonische Befragung durch einen geschulten Interviewer. Die Fragen betrafen die Nutzung von Mobil- und Schnurlostelefonen. Festgelegt wurden das Jahr der erstmaligen Nutzung und die durchschnittliche Nutzung pro Tag in Minuten, welches Ohr überwiegend genutzt wird (oder ob beide gleich genutzt werden), die Nutzung im Fahrzeug mit Außenantenne, die Nutzung einer Sprechgarnitur (Headset), die Anzahl der verwendeten Mobiltelefone seit Erstnutzung, usw. Weitere Fragen betrafen u.a. die langjährige Berufstätigkeit und die Belastung durch Chemikalien, nichtionisierende Strahlung, Röntgenstrahlen, Rauchen, usw.

Alle Fragebögen erhielten eine Identifikationsnummer, aus der nicht hervorging, ob es sich um einen ‚Fall‘ oder eine Kontrolle handelt. Die Tumorart entnahmen wir dem Krebsregister und den Berichten zur Gewebeuntersuchung. Es wurde jeder Fall um Kopien der Computertomografie (CT) oder der Magnetresonanztomografie (MRI) gebeten, um die anatomische Lage des Hirntumors zu bestimmen.

Statistische Analyse: Für die Berechnung des Risikos wird die absolute logistische Regressionsanalyse mit Chancenverhältnis und 95%-Konfidenzintervall durchgeführt. Die Anpassung erfolgt nach Alter, Geschlecht, Jahr der Diagnose und sozio-ökonomischen Index. Die Nutzung des Mobil- und/oder Schnurlostelefonen wird verglichen mit der Nicht-Nutzung. Eine besondere Analyse erfahren der kumulierte Gebrauch während der gesamten Nutzung, die Anzahl der Nutzungsjahre und das Alter bei Erstnutzung eines kabellosen Telefons. Die unterschiedlichen Arten von Hirntumoren, wie Gliome, Akustikusneurome und Meningiome werden extra analysiert. Auch weitere Expositionen werden analysiert werden. Der Umfang der Studie wird mit 80% Wahrscheinlichkeit ein Risiko von 1,3 beim 95%-Signifikanzniveau ergeben.

Geschlecht: Frauen und Männer nehmen an der Studie teil, wobei Meningiome vermehrt bei Frauen und Gliome ein wenig mehr bei Männern auftreten. Dieser Unterschied wird ausführlich analysiert werden. Im

deutschen Teil der Interphone-Studie zeigte die Nutzung von Mobiltelefonen bei Frauen ein etwas höheres Risiko für Gliome als bei Männern (Schüz et al. 2006). Auch dies wird analysiert werden.

Aktueller Stand der Studie

- aus dem Krebsregister gemeldet	2571 Patienten
- vor Befragung verstorben	551 Patienten
- ausgeschlossen wegen falscher Diagnose, fehlender Anschrift	213 Patienten
- zu krank für eine Teilnahme	67 Patienten
- „nein“ des behandelnden Arztes	85 Patienten
- „ja“ des behandelnden Arztes	1655 Patienten

<u>Fragebogen</u>	<u>Fälle</u>	<u>Kontrollen</u>
insgesamt verschickt	1655	1655
beantwortet	1459 (88%)	1414 (85%)
Beteiligung verweigert	196	241

Alle Teilnehmer der Studie (Fälle und Kontrollen) haben den Fragebogen beantwortet. Auch alle ergänzenden Telefonbefragungen wurden durchgeführt. Der Fragebogen besteht aus 11 Seiten. Die erste Seite beschreibt das Arbeitsleben jeweils mit der Art der Tätigkeit und damit zugebrachten Jahre. Alle Tätigkeiten werden entsprechend der Nordischen Klassifikation (NYK) und des sozio-ökonomischen Index für die verschiedenen Berufssparten kodiert.

Verschiedene Expositionen werden in Gruppen von 32 Fragen bewertet. Jede Frage ist unterteilt in weitere Fragen, so dass mehr als 100 für die statistische Analyse kodiert werden können. Fragen betreffen u.a. den Gebrauch von Computern und kabelloser Kommunikation (WLAN), die Belastung durch elektromagnetische Felder, ionisierende Strahlung, Röntgenstrahlen, Lösungsmittel, Herbizide, andere Chemikalien sowie Erbkrankheiten, das Wohnen in der Nähe von Müllverbrennungsanlagen, Radio- und Fernsehsendern und Basisstationen, Rauchen, usw. Besondere Fragen gelten der Nutzung von Mobil- und Schnurlostelefonen. Die Exposition wird für die kumulierte Belastung in Tagen, für den Belastungszeitraum in Jahren und für die Belastungsart z.B. von Chemikalien, usw. quantifiziert. Hinsichtlich kabelloser Telefone werden der Typus, die Anzahl der Jahre seit Erstnutzung, die kumulierte Nutzung in Stunden, das überwiegend für Gespräche verwendete Ohr, usw., kodiert.

Kopien der CT- und MRI-Bilder für alle ‚Fälle‘ werden von den verschiedenen radiologischen Abteilungen in Schweden erbeten. Berichte von Gewebeuntersuchungen werden für all jene ‚Fälle‘ angefordert, bei denen der Typ des Hirntumors unklar ist. Dies alles natürlich nur mit Erlaubnis des Patienten.

Ausgehend von unseren früheren Studien werden für jeden Fragebogen etwa 20 Minuten für die Kodierung und 10 Minuten für die Eingabe in eine Datenbank gebraucht. Das ergibt insgesamt etwa 1400 Arbeitsstunden oder insgesamt 9 Monate. Dem folgt eine genaue Prüfung der Daten auf offensichtliche Tippfehler. Danach folgt die statistische Analyse mit insgesamt vier Monaten inklusive Qualitätskontrolle der Datenbank.

Eine Reihe von Publikationen ist geplant:

1. Das Risiko für Gliome und die Nutzung kabelloser Telefone
2. Das Risiko für Meningiome und die Nutzung kabelloser Telefone
3. Das Risiko für Akustikusneurome und die Nutzung kabelloser Telefone
4. Das Risiko für Gliome: Berufliche und andere Exposition
5. Das Risiko für Meningiome: Berufliche und andere Exposition
6. Das Risiko für Akustikusneurome: Berufliche und andere Exposition
7. Besondere Aspekte der Nutzung von Mobil- und Schnurlostelefonen und das Risiko für Hirntumore

Bedeutung der Studie

Es ist äußerst wichtig, das Risiko für Hirntumore in Verbindung mit der Nutzung von Mobil- und Schnurlostelefonen noch genauer zu untersuchen. Dies ist die umfangreiche Studie einer einzigen Arbeitsgruppe. Sie wird uns Informationen liefern zu den verschiedenen Arten von Hirntumoren, zu der Langzeitnutzung von kabellosen Telefonen und auch zu den Risiken in verschiedenen Altersgruppen. Eine Reihe von Wirkungen wie z.B. eine mögliche Interaktion der hochfrequenten Strahlung mit anderen Faktoren wird ebenso untersucht.

Benötigte Mittel

Forschungssekretärin für 9 Monate, monatlich 3.790 Euro = 34.110 Euro / Statistiker für 4 Monate, monatlich 4.194 Euro = 16.776 Euro / mit Sozialabgaben insgesamt: 50.886 Euro

Literatur

- Barlow L, Westergren K, Holmberg L, and Talbäck M: The completeness of the Swedish Cancer Register – a sample survey for year 1998. *Acta Oncologica* 2009;48: 27-33.
- Belyaev I. Non-thermal biological effects of microwaves. *Microwave Review* 2005;13-29.
- Cardis E and the Interphone Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol.* 2010;39(3):675-694.
- Cardis E, Sadetzki S. Indications of possible brain-tumour risk in mobile-phone studies: should we be concerned? *Occup Environ Med.* 2011;68(3):169-71.
- de Pomerai D, et al. Non- thermal heat-shock response to microwaves. *Nature* 2000;405: 417-418.
- French PW, Penny R, Laurence JA, McKenzie DR. Mobile phones, heat shock proteins and cancer. *Differentiation* 2000;67: 93-7.
- Garaj-Vrhovac A, et al. The correlation between the frequency of micronuclei and specific chromosome aberrations in human lymphocytes exposed to microwave radiation in vitro. *Mutation Research* 1992;281:181-6.
- Hardell L, Sage C. Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2008;62:104-109.
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of two case-control studies on the use of cellular and cordless telephones and the risk of benign brain tumours diagnosed during 1997-2003. *Int J Oncol* 2006a; 28(2):509-518.
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of two case-control studies on use of cellular and cordless telephones and the risk of malignant brain tumours diagnosed during 1997-2003. *Int Arch Env Health.* 2006b, 79:630-639.
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Epidemiological evidence for an association between use of wireless phones and tumor diseases. *Pathophysiology* 2009a;16:113-122.
- Hardell L, Carlberg M. Mobile phones, cordless phones and the risk for brain tumours. *Int J Oncol* 2009b;35:5-17.
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Mobile phone use and the risk for malignant brain tumors: A case-control study on deceased cases and controls. *Neuroepidemiology* 2010a;35:109-114.
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Re-analysis of risk for glioma in relation to mobile telephone use: comparison with the results of the Interphone international case-control study. *Int J Epidemiol.* 2010b Dec 17. [Epub ahead of print]
- Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of case-control studies on malignant brain tumours and the use of mobile and cordless phones including living and deceased subjects. *Int J Oncol.* 2011;38(5):1465-1474.
- Kwee S, Raskmark P, Velizarov S. Changes in cellular proteins due to environmental non-ionizing radiation. I. Heat shock proteins. *Electro- and Magnetobiology* 2001;20:141-152.
- Lai H, Hardell L. Cell phone radiofrequency radiation exposure and brain glucose metabolism *JAMA.* 2011;305(8):828-829.
- Leszczynski D, Joenväärä S, Reivinen J, Kuokka R. Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: Molecular mechanism for cancer- and blood-brain barrier-related effects. *Differentiation* 2002;70:120-129.
- Nittby H. Effects och mobile phone radiation upon mammalian brain. Department of Clinical Sciences, Division of Neurosurgery, Lund University, Academic dissertation Lund 2008.
- Redmayne M, Inyang I, Dimitriadis C, Benke G, Abramson MJ. Cordless telephone use: implications for mobile phone research. *J Environ Monit* 2010; 12: 809-812.
- REFLEX 2004. (http://www.itis.ehtz.ch/downloads/REFLEX_Final%20Report_171104.pdf).
- Sage C, Carpenter D (eds). *BioInitiative Report: A Rationale for a Biologically-based Public Exposure Standard for Electromagnetic Fields (ELF and RF).* 2007. <http://www.bioinitiative.org/>
- Salford LG, Brun AE, Eberhardt JL, Malmgren L, Persson BR. Nerve cell damage in mammalian brain after exposure to microwaves from GSM mobile phones. *Env Health Perspect* 2003;111:881-883.
- Sato Y, Akiba S, Kubo O, Yamaguchi N. A case-control study of mobile phone use and acoustic neuroma in Japan. *Bioelectromagnetics.* 2011;32(2):85-93.
- Tice RR, Hook GG, Donner M, McRee D, Guy AW. Genotoxicity of radiofrequency signals. I. Investigation of DNA damage and micronuclei induction in cultured human blood cells. *Bioelectromagnetics* 2002;23: 113-116.
- Töre F, Duloc PE, Haro E, Veyret B, Aubineau P. Two-hour exposure to 2-W/kg, 900 MHz GSM microwaves induces plasma protein extravasation in rat brain and dura mater. *EBEA Proceedings, 6-8 September, Helsinki, Finland, pp 43-45, 2001.*
- Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, et al. Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *JAMA.* 2011;305(8):808-813
- Zotti-Martelli L, Peccatori M, Scarpato R, Migliore L. Induction of micronuclei in human lymphocytes exposed in vitro to microwave radiation. *Mut Res* 2000;472:51-58.