## Stellungnahme zu den Ergebnissen der MOBIKids-Studie

Von Michael Kundi, Hans-Peter Hutter, Peter Wallner und Hanns Moshammer (Abteilung für Umwelthygiene und Umweltmedizin, Zentrum für Public Health Med. Uni Wien)

M DIE ERGEBNISSE DER MOBIKIDS STUDIE (Environment International 2022) richtig zu interpretieren, muss man einige epidemiologische Grundtatsachen berücksichtigen.

Im Prinzip ist das Ziel von analytischen epidemiologischen Studien, das relative Risiko zu schätzen, das mit der Exposition gegenüber einem potenziellen Risikofaktor verbunden ist. Dabei fungiert bei Kohortenstudien das Inzidenzverhältnis (Rate Ratio) oder die Hazardratio und bei Fall-Kontroll-Studien die Odds-Ratio (Chancenverhältnis) als Maß für das relative Risiko. Das relative Risiko gibt das Erkrankungsrisiko von exponierten zu nichtexponierten Personen an und drückt aus, um wieviel häufiger jemand mit einer bestimmten Exposition (z.B. gegenüber einem Handy) im Vergleich zu einer weniger oder nicht-exponierten Person (der Referenzgruppe) mit der Erkrankung (z.B. einem Hirntumor) diagnostiziert wird.

Damit aber diese Maße (Inzidenzverhältnis, Hazardratio oder Odds-Ratio) als relatives Risiko interpretiert werden können, müssen bestimmte Voraussetzungen zutreffen. In der jeweiligen Untersuchung dürfen (1) keine Verzerrungen durch spezifische Unterschiede in den Untersuchungsgruppen auftreten und (2) Störeinflüsse durch andere Einflussfaktoren, die auf die Untersuchungsgruppen unterschiedlich einwirken, müssen ausgeschlossen werden können und die Referenzgruppe darf nicht ebenfalls exponiert sein (zumindest nicht in relevantem Ausmaß).

Bei der MOBIKids Studie zu Handynutzung und Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen konnte trotz größter Anstrengungen aller beteiligter Teams nicht verhindert werden, dass der Anteil der in die Studie aufgenommenen Fälle und Kontrollen unterschiedlich war. Um die Probleme der INTERPHONE Studie (Untersuchung von Langzeitfolgen der Handynutzung bei Erwachsenen[1]) zu vermeiden, haben wir Spitalskontrollen verwendet (Personen mit einer Blinddarmentzündung). Dennoch konnten wir keine ebenso hohe Teilnahmequote bei den Kontrollen wie bei den Hirntumorfällen erreichen. Auch die Erfassung der Mobiltelefonnutzung wurde verbessert und Schnurlostelefone wurden mitberücksichtigt. Aber durch die Tatsache, dass im Zeitraum der Datenerhebung Mobiltelefone auch unter Kindern bereits sehr weit verbreitet waren, konnten wir keine nicht-exponierte Referenzgruppe bilden und deshalb mussten wir Nutzer, die weniger als ein Jahr ein Mobiltelefon verwendeten, als Referenzkategorie definieren. Wegen der

möglichen Einflüsse von Selektion<sup>[2]</sup>, Erinnerungsfehlern<sup>[3]</sup> und Exposition der Referenzgruppe können, wie das auch in der Publikation<sup>[4]</sup> klar dargelegt wird, Verzerrungen **nicht ausgeschlossen** werden.

Aber mögliche Verzerrungen durch die angeführten Schwierigkeiten sind nicht das eigentliche Problem bei der Interpretation der Ergebnisse. Eine Voraussetzung für alle epidemiologischen Studientypen, damit die Schätzwerte als relatives Risiko korrekt interpretiert werden können, ist, dass die Exposition vor Beginn der Entwicklung der Erkrankung stattfand. Das ist jedoch bei kindlichen Hirntumoren und auch bei den meisten Hirntumoren im Erwachsenenalter, die bisher untersucht wurden, niemals der Fall.

Die Entwicklung kindlicher Hirntumore beginnt mit einer prämalignen Transformation bereits im Mutterleib, schicksalshaft oder durch Einflüsse während der Schwangerschaft. Das ist auch der Grund dafür, dass die Inzidenz in den ersten Lebensjahren so hoch ist. Manche sind bereits bei der Geburt ausgeprägt und werden im ersten Lebensjahr symptomatisch, andere, die ein langsameres Wachstum zeigen, treten mit der höchsten Inzidenz im 2. bis 4. Lebensjahr auf.

NEUROEPITHELIALE HIRNTUMORE 1,3 Frauen 1,1 Männer Inzidenz pro 100.000 1,0 Alle 0,9 0,8 0,7 0,6 0.5 0.4 10 14 16 18 20 Alter (Jahre)

ABB. 1 INZIDENZ PRO 100.000 PRIMÄRER NEUROEPITHELIALER HIRNTUMORE (ASTROZYTOME, GLIOBLASTOME, OLIGODENDROGLIOME, OLIGOASTROCYTOME, EPENDYMOME, CHOROID PLEXUS TUMORE, GLIOME NOS, ANDERE NEUROEPITHELIALE TUMORE) NACH GESCHLECHT. SPEZIALAUSWERTUNG VON CBTRUS (USA) FÜR DEN ZEITRAUM 2012–2016. STRICHLIERTE LINIE: GEGLÄTTETE TRENDLINIE.

Jedenfalls kann keine Rede davon sein, dass die Exposition gegenüber der Strahlung eines Mobiltelefons einen kindlichen Hirntumor auslösen kann, weil das im Widerspruch zur natürlichen Entwicklung dieser Tumore steht. Das kann auch niemals Gegenstand einer wissenschaftlichen Untersuchung sein. Was die MOBIKids Studie untersucht hat, ist der Einfluss, den eine Belastung mit hochfrequenter Mobilfunkstrahlung auf die Tumorentwicklung haben könnte.

Ein entsprechender Einfluss auf die Tumorentwicklung kann grundsätzlich sein:

- Progression bzw. Vorrückung der malignen Transformation zu höheren Malignitätsstufen bzw. Bösartigkeit des Tumors
- Beschleunigung des Tumorwachstums
- Anstoß zur Proliferation bzw. Vermehrung einer bisher inaktiven, ruhenden oder sogar schrumpfenden Zellgruppe (prämaligner Klon)

Nur letztere Möglichkeit würde zu einer echten Inzidenzerhöhung führen. Im ersten Fall würde es zu gar keiner Inzidenzerhöhung, sondern nur zu einer Verschiebung zu höheren Malignitätsgraden kommen. Wenn allerdings das Tumorwachstum beschleunigt wird, dann kommt es zu einer echten Veränderung der Inzidenz.

Aber in welcher Weise verändert sich die Inzidenz, wenn das Tumorwachstum beschleunigt wird? Es liegt auf der Hand, dass bei einer Beschleunigung des Tumorwachstums die klinischen Erscheinungen früher eintreten und daher der Tumor auch früher diagnostiziert wird. Im Durchschnitt liegen 1–2 Monate zwischen dem Auftreten der Symptome und der Diagnose, bei etwa 10 % kann es aber 1–2 Jahre dauern, bis die oft unspezifischen Symptome (z.B. Kopfschmerzen) zu einer Hirntumordiagnose führen<sup>[5]</sup>. Da die MOBIKids Studie ein sogenanntes Inzidenzsampling vorgenommen hat (d.h. dass

die Hirntumorfälle, sobald sie diagnostiziert wurden, in die Studie aufgenommen wurden), könnten die exponierten Fälle, falls die Exposition zu einer Beschleunigung des Tumorwachstums geführt hat, mit jüngerem Alter aufgenommen worden sein als die Nicht-Exponierten. Wenn also die Exposition diesen Effekt gehabt hat, dann führte das zu einer Verschiebung der Alters-Inzidenz-Kurve hin zu jüngerem Alter.

Abbildung 1 zeigt die Alters-Inzidenz-Kurve für den Altersbereich (10–24 Jahre) der in der MOBIKids Studie eingeschlossenen Fälle für neuroepitheliale Tumore (d.h. jener Indikationen, die der Auswertung<sup>[4]</sup> in erster Linie zugrunde liegen). Es ist offensichtlich, dass diese Gruppe von Hirntumoren über den

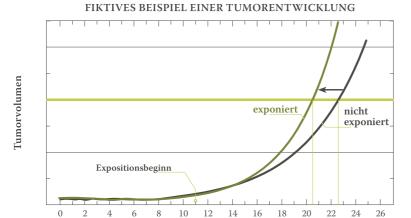


ABB. 2 FIKTIVES BEISPIEL EINER TUMORENTWICKLUNG. DIE GRÜNE HORIZONTALE LINIE KENNZEICHNET JENES TUMORVOLUMEN, DAS ZU EINER DIAGNOSE FÜHREN WÜRDE. DIE SCHWARZE LINIE ZEIGT DAS WACHSTUM, WIE ES OHNE EXPOSITION AUFTRETEN WÜRDE. ES WURDE IN DIESEM BEISPIEL ANGENOMMEN, DASS DIE EXPOSITION IM ALTER VON 11 JAHREN BEGINNT UND ZU EINER ERHÖHUNG DES TUMORWACHSTUMS UM 35 % FÜHRT. MAN ERKENNT (SCHWARZER PFEIL), DASS IN DIESEM FALL DIE DIAGNOSE BEREITS 2 JAHRE FRÜHER (STATT MIT 22,5 JAHREN BEREITS MIT 20,5 JAHREN) ERFOLGEN WÜRDE.

Alter (Jahre)

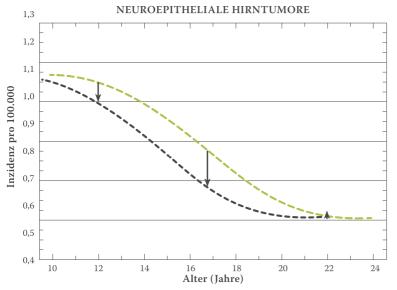


ABB. 3 ALTERS-INZIDENZ-KURVE NEUROEPITHELIALER HIRNTUMORE (BEOBACHTET (GRÜNE LINIE) UND UM 2 JAHRE VERSCHOBEN (SCHWARZE LINIE)). DIE FÜR DIE DREI IN DER MOBIKIDS STUDIE UNTERSUCHTEN ALTERSGRUPPEN BEOBACHTETE ODDS-RATIO EINER ≥10-JÄHRIGEN NUTZUNG EINES MOBILTELEFONS UND DEREN ERWARTUNGSWERT UNTER DER ANNAHME EINES DURCH DIE EXPOSITION BESCHLEUNIGTEN TUMORWACHSTUMS, DIE ZU EINER VERSCHIEBUNG DER INZIDENZKURVE UM 2 JAHRE FÜHRT.

gesamten Altersbereich einen abnehmenden Trend aufweist, wobei der stärkste Abfall zwischen 14 und 19 Jahren auftritt.

Was ist die Konsequenz eines solchen Effektes auf die Odds-Ratios¹? Es liegt auf der Hand, dass bei fallendem Trend die Odds-Ratios kleiner als 1 sein müssen, wenn ein Schadeffekt der Exposition im Sinne eines beschleunigten Tumorwachstums auftritt. Der formale Beweis kann<sup>[6]</sup> entnommen werden. Es ist aber auch intuitiv klar, dass bei einer fallenden Kurve eine Verschiebung nach links (d.h. zu jüngerem Alter)

dazu führt, dass jeder Punkt der verschobenen Kurve unter der der ursprünglichen liegt. Deshalb muss die Inzidenz der Exponierten für jedes Alter unter der der Nicht-Exponierten liegen und das Verhältnis dieser Inzidenzen muss demnach kleiner als 1 sein.

In Abbildung 2 wird anhand eines fiktiven Beispiels der Tumorentwicklung gezeigt, wie sich durch die Exposition, von der in dem Beispiel angenommen wurde, dass sie das Tumorwachstum um 35% erhöht, sich das Alter bei Diagnose verschiebt. Was man auch erkennen kann ist, dass sich einige Jahre überhaupt kein Unterschied erkennen lässt (in dem Beispiel etwa 5 Jahre). Das hängt damit zusammen, dass in frühen Phasen der Tumorentwicklung die Zellzahl noch zu klein ist, um einen deutlichen Effekt auf das Wachstum zu zeigen. Das ist auch der Grund, warum eine kurze Expositionszeit sich nur geringfügig auf die Odds-Ratio, d.h. die in einer epidemiologischen Studie messbaren Effekte, auswirken kann.

Wir können also annehmen, dass wir zum Nachweis eines Effekts der Handynutzung Expositionsdauern von etwa 10 Jahren und mehr benötigen. Abbildung 3 zeigt die beobachteten Odds-Ratios der drei Altersgruppen der MOBIKids Studie für die ≥ 10 Jahre Mobiltelefon-Nutzungsdauer und die aus einer angenommenen Verschiebung der Alters-Inzidenz-Kurve um 2 Jahre erwarteten Odds-Ratios. Die Wahl von 2 Jahren ist im Grunde willkürlich, aber man kann argumentieren, dass ein Einfluss auf die Wachstumsrate im Sinne einer Steigerung um 25–35 % realistisch ist. Eine solche Steigerung würde im untersuchten Altersbereich eine um 1,5 bis 3,5 Jahre frühere Diagnose herbeiführen. Bei einer stärkeren Verschiebung würden die Odds-Ratios noch deutlicher unter 1 liegen, bei einer weniger starken Verschiebung würden sie weniger stark unter 1 liegen. Unter 1 lägen sie jedoch mit Ausnahme der Altersgruppe 20-24 Jahre immer.

<sup>1</sup> Die Odds Ratio drückt aus, um wie viel größer die Chance ist, bei einem Erkrankungsfall die Exposition anzutreffen im Vergleich zu dieser Chance bei denen ohne die Erkrankung. Ein Wert von 1 bedeutet, dass diese Chancen gleich sind, ein Wert größer als 1 bedeutet, dass man häufiger einen Exponierten unter den Erkrankten als unter den Nicht-Erkrankten findet, ein Wert kleiner als 1 bedeutet umgekehrt, dass die Chance, einen Exponierten unter den Erkrankten zu finden, kleiner ist als bei den Nicht-Erkrankten.

TAB. 1 HAUPTERGEBNISSE DER MOBIKIDS STUDIE <sup>[4]</sup>. ODDS-RATIOS (OR) UND DEREN 95 % KONFIDENZINTERVALLE (KI) NACH ALTERSGRUPPEN. SIGNIFIKANTE ERGEBNISSE SIND HERVORGEHOBEN.

Alter	10–14 Jahre					15–19 Jahre					20–24 Jahre				
	Fälle	Kontr	OR	95% KI		Fälle	Kontr	OR	95% KI		Fälle	Kontr	OR	95 % KI	
Zeit seit erster Nutzung (Jahre)															
< 1 Jahr	70	182	1.00			9	18	1.00			2	5	1.00		
10+ Jahre	18	62	0.82	0.43	1.55	39	134	0.45	0.18	1.13	85	238	1.02	0.18	5.81
Linearer Trendtest	0.81					0.01					0.74				
Kumulative Zahl Gespräche (Quintile)															
keine,1.Q	110	307	1.00			60	138	1.00			34	98	1.00		
2.Q	51	124	1.04	0.68	1.59	48	119	0.94	0.57	1.54	42	92	1.55	0.87	2.78
3.Q	35	125	0.72	0.45	1.15	36	120	0.62	0.37	1.05	26	93	0.87	0.46	1.63
4.Q	40	124	0.88	0.56	1.38	45	119	0.78	0.46	1.30	29	92	0.92	0.49	1.72
5.Q	49	125	1.09	0.67	1.76	28	120	0.47	0.26	0.84	36	93	1.15	0.61	2.15
Linearer Trendtest	0.81					0.01					0.74				
Kumulative Dauer Gespräche (Quintile)															
keine,1.Q	115	307	1.00			61	138	1.00			50	98	1.00		
2.Q	52	124	1.04	0.68	1.57	45	119	0.79	0.48	1.30	30	92	0.77	0.43	1.38
3.Q	34	125	0.76	0.48	1.21	40	120	0.67	0.39	1.13	31	93	0.70	0.40	1.21
4.Q	42	124	0.90	0.58	1.42	32	119	0.52	0.30	0.91	28	92	0.57	0.32	1.03
5.Q	44	125	0.84	0.53	1.34	39	120	0.61	0.36	1.04	28	93	0.65	0.36	1.17
Linearer Trendtest	0.36					0.03					0.07				

Es ist also auf Basis der Ergebnisse der MOBIKids Studie, auch wenn das Unterschreiten der Odds-Ratio von 1 nur in einigen Fällen statistische Signifikanz erreicht (siehe Tab. 1), davon auszugehen, dass das als klarer Hinweis auf eine Schadwirkung der Exposition im Sinne einer Beschleunigung des Tumorwachstums zu werten ist. Insbesondere auch die Tatsache, dass die Reduktion der Odds-Ratio im Allgemeinen bei der mittleren Altersgruppe am stärksten ausgeprägt ist, und in dieser Gruppe auch statistisch signifikante Ergebnisse auftraten, was dem Verlauf der Alters-Inzidenzkurve entspricht, stärkt diese Interpretation.

Dass die MOBIKids-Ergebnisse mit der Annahme keines Risikos der Mobiltelefonexposition oder sogar generell von Funkstrahlung verbunden wäre, entbehrt also jeder Grundlage.

## Zusammenfassung

Der erste Schritt einer malignen Transformation bei der Entwicklung von Hirntumoren im Kinder- und Jugendalter geschieht in aller Regel bereits vor der Geburt. Eine nachgeburtliche Exposition kann diesen Schritt daher nicht beeinflussen. Änderungen im Auftreten von Hirntumoren in Abhängigkeit von der Nutzung von Mobiltelefonen können daher nur durch Beeinflussung späterer Schritte und in erster Linie durch eine Änderung der Geschwindigkeit des Tumorwachstums erklärt werden. Weil die Inzidenz der Hirntumore in dieser Altersgruppe mit zunehmendem Alter abfällt, bewirkt ein beschleunigtes Tumorwachstum und somit eine Diagnose in früherem Alter insgesamt eine Linksverschiebung der Alters-Inzidenzkurve und damit Odds-Ratios unter 1, wie sie in der MOBIKids Studie beobachtet wurden. Diese scheinbare Reduktion des Risikos darf daher nicht in diesem Sinn interpretiert, sondern muss als Schadwirkung der Exposition angesehen werden.

## Literatur

- [1] INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case-control study. International Journal of Epidemiology. 2010;39(3):675-94. Epub 2010/05/21. doi: 10.1093/ije/dyq079. PubMed PMID: 20483835.
- [2] Turner MC, Gracia-Lavedan E, Momoli F, Langer CE, Castaño-Vinyals G, Kundi M, et al. Nonparticipation Selection Bias in the MOBI-Kids Study. Epidemiology (Cambridge, Mass). 2019;30(1):145-153.
- [3] Goedhart G, van Wel L, Langer CE, de Llobet Viladoms P, Wiart J, Hours M, et al. Recall of mobile phone usage and laterality in young people: the multinational Mobi-Expo study. Environmental Research. 2018;165:150-7.
- [4] Castaño-Vinyals G, Sadetzki S, Vermeulen R, Momoli F, Kundi M, Merletti F, et al. Wireless phone use in childhood and adolescence and neuroepithelial brain tumours: Results from the international MOBI-Kids study. Environment International. 2022;160:107069.
- [5] Zumel-Marne A, Kundi M, Castaño-Vinyals G, Alguacil J, Petridou ET, Georgakis MK, et al. Clinical presentation of young people (10–24 years old) with brain tumors: results from the international MOBI-Kids study. Journal of Neurooncology. 2020;147(2):427-40.
- [6] Kundi M. Essential problems in the interpretation of epidemiologic evidence for an association between mobile phone use and brain tumours. Comptes Rendus Physique. 2010;11(9–10):556-63.