



^b
**UNIVERSITÄT
BERN**

Erarbeitung einer Methodik für das Monitoring von Tumoren im Rahmen des NIS-Gesundheitsmonitorings

Christian Kreis und Ben D. Spycher

15. Dezember 2023

Im Auftrag des Bundesamtes für Umwelt BAFU

Impressum

Auftraggeber: Bundesamt für Umwelt BAFU

Kontakt: Dr. Maurane Riesen

Auftragnehmer: Institut für Sozial- und Präventivmedizin ISPM, Universität Bern

Autoren: PD Dr. Ben D. Spycher, Dr. Christian Kreis

Hinweis: Der vorliegende Bericht wurde vom Bundesamt für Umwelt in Auftrag gegeben und finanziert. Für den Inhalt ist allein der Auftragnehmer verantwortlich.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	6
Zusammenfassung	7
Résumé	10
Summary	13
1 Einleitung	16
1.1 Ausgangslage	16
1.2 Problemstellung	16
1.3 Projektmandat und -ziele	17
1.4 Gewählte Vorgehensweise	17
1.5 Aufbau des Berichts	18
2 Literaturübersicht	20
2.1 Trendanalysen der Entwicklung der Mobiltelefonie und der ZNS-Tumorinzidenz	20
2.1.1 Auswertung ökologischer Trendanalysen durch die IARC von 2011	20
2.1.2 Daten und Methodik	20
2.1.3 Ergebnisse und Konklusionen	22
2.2 Stärken und Einschränkungen bisheriger Trendanalysen	23
3 Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone	24
3.1 Registrierte Nutzerinnen und Nutzer von Mobilfunknetzdiensten	24
3.2 Stichprobenerhebungen der Wohnbevölkerung	25
3.3 Modellierung der Entwicklung der Nutzung von Mobiltelefonen	25
3.3.1 Daten	25
3.3.2 Modellierung	26
3.3.3 Ergebnisse	28
3.4 Berechnung der Exposition durch Mobiltelefone in einer nationale Kohorte	28
4 Entwicklung der Inzidenz von ZNS-Tumoren in der Schweiz	32
4.1 Daten und Datenqualität der Nationalen Krebsregistrierungsstelle	32
4.2 Langfristige Entwicklung der Inzidenz der ZNS-Tumoren	33
5 Simulation der Krebsinzidenz	35
5.1 Mängel einfacher Simulationsmodelle	35
5.2 Das TSCE Modell der Krebsentstehung	35
5.3 Hazard-Funktion von Gliomen und Akustikusneurinomen für das Basis-Risiko	37
5.4 Simulationsszenarien	38
5.5 Simulationen der Krebsinzidenz in einer nationalen Kohorte	39
6 Methoden der Trendanalyse zur Erkennung von Trendänderungen	43
6.1 Auswahl der Methoden	43
6.1.1 CUSUM	43
6.1.2 SaTScan	44
6.1.3 Joinpoint Regressionsanalyse	44
6.2 Simulationsanordnung für ein prospektives Monitoring	45

6.3	Kalibrierung der Tests zur Trendanalyse	45
6.4	Vergleichsmass der Testmethoden	46
6.5	Ergebnisse	47
6.5.1	Eignung der Methoden zur Erkennung eines Risikoanstiegs	47
6.5.2	Eignung der Methoden zur Erkennung des Zeitpunkts einer Trendänderung	51
6.5.3	Optimale Frequenz eines Tumor-Monitoring	54
7	Trendanalyse der Inzidenz von Gliomen und Akustikusneurinomen	58
7.1	Empirische Trends der Inzidenz von Gliomen und Akustikusneurinomen	58
7.2	Annahmen betreffend kontrafaktischer Trends und Trendbereinigung	59
7.3	Trendanalyse der trendbereinigten Tumor-Inzidenz	60
7.3.1	Gliome	60
7.3.2	Akustikusneurinome	62
8	Simulierte Fall-Kontroll-Studien	64
8.1	Vorgehensweise	64
8.2	Ergebnisse	64
9	Diskussion und Schlussfolgerungen	68
9.1	Erkenntnisse der Trendanalysen	68
9.2	Stärken und Schwächen des verwendeten Ansatzes	68
9.3	Empfohlene Ausgestaltung eines Tumor-Monitoring	69
9.4	Überlegungen zu möglichen Studiendesigns	71
9.5	Schlussfolgerungen	73
	Literatur	74
A	Charakteristika ökologischer Trendanalysen zwischen der Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone und dem Risiko von ZNS-Tumoren	78
B	Modellierung der Prävalenz der Nutzung von Mobiltelefonen	105
C	Herleitung der verwendeten Formeln	109
C.1	Wahrscheinlichkeit der erstmaligen Benutzung eines Mobiltelefons	109
C.2	Herleitung der Hazard-Funktion unter Gamma-verteilten Latenzzeiten	110
D	Auswirkungen der Exposition auf die TSCE Modell Hazard-Funktion	112
E	Simulationen der Krebsinzidenz	117
F	Simulierte Fall-Kontroll-Studien für mittlere Latenzzeiten von 5 und 20 Jahren	131

Abkürzungen

2G	2. Generation der Mobilfunktechnologie (GSM)
3G	3. Generation der Mobilfunktechnologie (UMTS)
4G	4. Generation der Mobilfunktechnologie (LTE)
Abb.	Abbildung
BAFU	Bundesamt für Umwelt
BAKOM	Bundesamt für Kommunikation
BFS	Bundesamtes für Statistik
GSM	2. Generation der Mobilfunktechnologie "2G" (<i>Global System for Mobile Communication</i>)
HF-EMF	Hochfrequentes elektromagnetisches Feld
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision</i>)
ICD-O-3	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe (<i>International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition</i>)
ISPM	Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern
LTE	4. Generation der Mobilfunktechnologie "4G" (<i>Long Term Evolution</i>)
MSCE	Mehrstufiges biologisches Modell der Krebsentstehung (<i>Multi-Stage Clonal Expansion Model</i>)
NICER	Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung
NIS	Nichtionisierende Strahlung
NF-MF	Niederfrequentes Magnetfeld
NKRS	Nationale Krebsregistrierungsstelle
NMT	Nordic Mobile Telephone "Natel C" (<i>Nordisk MobilTelefoni</i>)
PJ	Personenjahre
RR	relatives Risiko
SAR	spezifische Absorptionsrate
Tab.	Tabelle
TSCE	Zweistufiges biologisches Modell der Krebsentstehung (<i>Two-Stage Clonal Expansion Model</i>)
UMTS	3. Generation der Mobilfunktechnologie "3G" (<i>Universal Mobile Telecommunications System</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation der Vereinten Nationen (<i>World Health Organization</i>)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Ausgangslage und Projektmandat

Im Jahre 2011 klassifizierte die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) hochfrequente elektromagnetische Felder (HF-EMF) im Frequenzbereich 30 kHz–300 GHz, wie sie bei der Nutzung von Mobiltelefonen oder schnurlosen Festnetztelefonen entstehen, als möglicherweise krebserregend für den Menschen (“possibly carcinogenic to humans”; Gruppe 2B). Angesichts der heute nahezu vollständigen Exposition der Bevölkerung gegenüber HF-EMF durch die Nutzung von Mobiltelefonen wäre bereits ein minimaler Risikoanstieg von Public Health Relevanz und erscheint ein Monitoring möglicher Gesundheitsfolgen erstrebenswert.

Im Juni 2022 beauftragte das Bundesamt für Umwelt (BAFU) das Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) der Universität Bern, eine Methodik für ein Monitoring der Tumorinzidenz zu erarbeiten. Dazu sollten gestützt auf die Literatur geeignete Methoden für Trendanalysen der Exposition gegenüber HF-EMF und der Inzidenz von ZNS-Tumoren ausgewählt und in Simulationsanalysen von Krebsregisterdaten auf deren Eignung geprüft werden, eine expositionsbedingte Trendänderung in der Inzidenz zu erkennen. Daneben sollte das ISPM Überlegungen zu möglichen epidemiologischen Studien anstellen, um wichtige Fragen zu langfristigen Gesundheitsfolgen der Exposition gegenüber HF-EMF zu beantworten.

Literaturübersicht

Die von der IARC 2011 einberufene Working Group stützte sich bei der Auswertung der epidemiologischen Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber HF-EMF und der Inzidenz von ZNS-Tumoren vor allem auf Fall-Kontroll-Studien. Die IARC Working Group wertete auch 14 ökologische Trendanalysen in verschiedenen Ländern aus, welche keine Hinweise auf einen solchen Zusammenhang ergaben, mass diesen Studien aber nur eine begrenzte Aussagekraft zu.

In der Literaturübersicht werteten wir die seit der Auswertung der IARC erschienen Trendanalysen eines Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone und der Inzidenz von ZNS-Tumoren aus. Diese jüngeren Studien analysierten längere Beobachtungszeiträume und wandten verbesserte Trendanalysemethoden an, lieferten aber ebenfalls keine Hinweise auf einen Zusammenhang. Allerdings entbehren die zur Simulation von Tumorinzidenz-Trends verwendeten Modelle einer biologischen Grundlage.

Exposition der Schweizer Bevölkerung gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone

Für die retrospektive Abschätzung der Verbreitung von Mobiltelefonen in der Schweiz standen uns die Statistiken des Bundesamt für Kommunikation (BAKOM) zur Anzahl der registrierten Nutzungsverträge sowie die Ergebnisse mehrerer repräsentativer Umfragen zur Nutzung von Mobiltelefonen zur Verfügung. Die zeitliche Entwicklung der Nutzung von Mobiltelefonen modellierten wir mit einem logistischen Regressionsmodell mit zweidimensionaler (Alter x Kalenderjahr) Spline-Glättung, mit welchem wir die Prävalenz der Mobiltelefonnutzung in der Bevölkerung nach Alters- und Kalenderjahr 1989-2020 schätzten. Darauf basierend berechneten wir die Anzahl Nutzerinnen und Nutzer nach Altersjahr und nach kumulativen Jahren der Nutzung für eine nationale Kohorte der Schweizer Bevölkerung. Um die simulierten Szenarien in die Zukunft projizieren zu können, führten wir die Berechnungen ab dem Jahr 2020 für eine hypothetische Kohorte bis 2050 fort.

Krebsregisterdaten und Simulationen der Inzidenz von ZNS-Tumoren

Von der Nationalen Krebsregistrierungsstelle (NKRS) erhielten wir anonymisierte Daten zur ZNS-Tumorinzidenz für den Zeitraum 1981-2019. Für die Simulationen der Krebsinzidenz verwendeten wir das *Two-Stage Clonal Expansion* (TSCE) Modell, welches den biologischen Prozess der Krebsentstehung über drei Phasen der Initialisierung, Promotion (klonale Expansion) und malignen Transformation modelliert. Mittels des

TSCE Modells schätzten wir basierend auf der Krebsinzidenz 1981-1995 (Basisperiode) die altersspezifische Hazard-Funktion für die beiden Tumorarten der Gliome und der Akustikusneurinome. Basierend auf diesen Hazard-Funktionen für die Basisperiode ohne HF-EMF Exposition berechneten wir durch Veränderung der geschätzten TSCE Modellparameter für die Rate der klonalen Expansion oder der malignen Transformation einerseits sowie der Latenzzeit zwischen der Entwicklung der ersten mutierten Krebszelle bis zur klinischen Diagnose eines Tumors andererseits neue Hazard-Funktionen bei Nutzung eines Mobiltelefons für verschiedene Szenarien von Expositions-Wirkungszusammenhängen. Durch Kombination der Anzahl der exponierten und nicht-exponierten Personen in der nationalen Kohorte und den entsprechenden Hazard-Funktionen des TSCE Modells berechneten wir die Intensitäten eines unterliegenden Poisson-Zufallsprozesses, anhand dessen wir für jedes Szenario 500 Simulationen der Tumorzinzidenz für die Jahre 1980-2050 generierten.

Methoden der Trendanalysen

Wir haben Methoden ermittelt, die in der Fachliteratur zur Identifizierung von Trendänderungen in Krebsinzidenzdaten Anwendung fanden. Hierbei flossen die Joinpoint-Regressionsanalyse, die Temporal Scan Statistic (SaTScan) sowie die CUSUM-Methodik in unsere Betrachtungen ein. Im Rahmen eines prospektiven Trendmonitorings haben wir zwischen 2020 und 2050 jährlich die simulierten Inzidenzzahlen von 1981 bis zum aktuellen Überwachungsjahr analysiert. Um die Vergleichbarkeit der Methoden zu gewährleisten, wurde die Fehlalarmrate bei sämtlichen Ansätzen auf gleichem Niveau ($\leq 1\%$) gehalten. Über den Verlauf von 500 Simulationen hinweg hat sich SaTScan als die effektivste der drei Methoden erwiesen, Risikoanstiege zeitnah und zuverlässig zu erkennen. Einzig bei den selteneren Akustikusneurinomen, geringeren Effektstärken und längeren Latenzzeiten wurde der simulierte Risikoanstieg nicht mehr konsequent erkannt. Die Reduzierung der Überwachungsfrequenz auf alle 3 Jahre führte zu leichten Verzögerungen bei den ersten Alarmen, welche bei den schwerer erkennbaren Trendänderungen im Durchschnitt etwa 1 Jahr betrug.

Trendanalysen der Tumorzinzidenzen

Basierend auf der erarbeiteten Methodik für ein Tumor-Monitoring führten wir eine erstmalige Trendanalyse der empirischen Inzidenzraten für Gliome und Akustikusneurinome durch. Nach Bereinigung des in den Inzidenzraten vor Einsetzen der Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone vorhandenen Trends war für Gliome keine Trendänderung erkennbar. Für Akustikusneurinome zeigte SaTScan eine über den vorbestehenden Trend hinausgehende Zunahme der Inzidenzen an, was auf häufigere Zufallsdiagnosen dieses seltenen Tumortyps bedingt durch den zunehmenden Einsatz von bildgebenden Verfahren aufgrund anderer Indikationen zurückzuführen sein könnte.

Simulierte Fall-Kontroll-Studien und mögliche andere Studiendesigns

Wir untersuchten auch, ob höchsten methodischen Ansprüchen genügende epidemiologische Studien in der Lage wären, die den Simulationen zugrunde liegenden Expositions-Wirkungszusammenhänge effektiv zu erkennen. Dazu simulierten wir Fall-Kontroll-Studien, die jeweils 80 % aller während eines 5-Jahres-Zeitraums (2006-2010, 2016-2020, 2026-2030) aufgetretenen Fälle umfassten. Unsere Ergebnisse zeigten, dass die statistische Teststärke (Power) dieser Studien nur für die häufiger auftretenden Gliome und bei starken Expositions-Wirkungszusammenhängen mit kürzeren Latenzzeiten ausreichend ($\approx 80\%$) war. Auffällig war die Abnahme der Teststärke zwischen den Zeiträumen 2016-2020 und 2026-2030.

Schlussfolgerungen und Überlegungen

Das mechanische TSCE Modell wurde erfolgreich für die Simulation von Expositions-Wirkungsszenarien und deren Auswirkungen auf die Tumorzinzidenz genutzt. Im Methodenvergleich erwiesen sich SaTScan und die

CUSUM Methodik als sensitiv genug, um selbst einen geringen Anstieg des Erkrankungsrisikos in den Krebsinzidenzzahlen langfristig zu erkennen. Die Methode ist fortgeschritten, kosteneffizient und weitgehend automatisierbar, und wir empfehlen, sie alle 2-3 Jahre zu aktualisieren.

Die klassischen epidemiologischen Studiendesigns sind aufgrund logistischer Herausforderungen und erheblicher Risiken für Bias nicht vielversprechend für die Untersuchung der Gesundheitsfolgen von NIS. Wir empfehlen, sich auf die Sammlung von Routine-Daten zu konzentrieren, um registerbasierte Studien zu ermöglichen. Simulationen können dazu genutzt werden, zukünftige Studiendesigns zur Erforschung möglicher kausaler Verbindung zwischen NIS und Gesundheitseffekten zu optimieren.

Résumé

Contexte et mandat du projet

En 2011, le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé les champs électromagnétiques de radiofréquences (CEM-RF) dans la plage de fréquences de 30 kHz à 300 GHz, tels qu'ils sont générés par l'utilisation de téléphones mobiles ou de téléphones sans fil, comme peut-être cancérigènes pour l'homme ("possibly carcinogenic to humans"; Groupe 2B). Étant donné l'exposition quasi complète de la population aux CEM-RF due à l'utilisation généralisée des téléphones mobiles aujourd'hui, même une légère augmentation du risque revêt une importance en matière de santé publique. Surveiller les éventuels effets sur la santé semble donc légitime.

En juin 2022, l'Office fédéral de l'environnement (OFEV) a mandaté l'Institut de médecine sociale et préventive (ISPM) de l'Université de Berne pour élaborer une méthodologie de surveillance de l'incidence des tumeurs. Cela impliquait la sélection de méthodes appropriées basées sur la littérature pour les analyses de tendance de l'exposition aux CEM-RF et de l'incidence des tumeurs du système nerveux central (SNC), ainsi que l'utilisation d'analyses de simulation des données des registres du cancer pour évaluer leur aptitude à détecter les variations de l'incidence liées à l'exposition. De plus, l'ISPM avait pour mission d'envisager des études épidémiologiques potentielles qui pourraient répondre à des questions importantes sur les effets à long terme de l'exposition aux CEM-RF sur la santé.

Revue de la littérature

Le Groupe de travail réuni par le CIRC en 2011 s'est principalement appuyé sur des études cas-témoins lors de l'évaluation des preuves épidémiologiques concernant l'association entre l'exposition aux CEM-RF et l'incidence des tumeurs du système nerveux central (SNC). Le Groupe de travail du CIRC a également examiné 14 analyses de tendances écologiques menées dans différents pays, qui n'ont pas trouvé d'éléments de preuve soutenant une telle association, mais n'a donné que peu de poids à ces études.

Dans notre revue de la littérature, nous avons évalué les analyses de tendance plus récentes concernant un lien entre l'exposition aux CEM-RF due à l'utilisation de téléphones mobiles et l'incidence des tumeurs du SNC publiées après l'évaluation du CIRC. Ces nouvelles études ont analysé des périodes d'observation plus longues et appliqué des méthodes d'analyse des tendances améliorées, mais elles n'ont pas non plus fourni de preuves convaincantes d'une association. Cependant, il convient de noter que les modèles utilisés pour simuler des tendances hypothétiques dans l'incidence des tumeurs n'incluaient pas d'aspect biologique dans les calculs.

Exposition de la population suisse aux CEM-RF via les téléphones mobiles

Pour estimer rétrospectivement la prévalence de l'utilisation des téléphones mobiles en Suisse, nous avons utilisé les données sur le nombre de contrats de téléphonie mobile enregistrés par l'Office fédéral de la communication (OFCOM) ainsi que les résultats de plusieurs enquêtes représentatives sur l'utilisation des téléphones mobiles. Nous avons modélisé l'évolution temporelle de l'utilisation des téléphones mobiles à l'aide d'un modèle de régression logistique avec un lissage spline bidimensionnel (âge x année calendaire) et estimé la prévalence de l'utilisation des téléphones mobiles dans la population par âge et année calendaire de 1989 à 2020. Sur la base de ce modèle, nous avons calculé le nombre d'utilisateurs par âge et années cumulatives d'utilisation pour une cohorte nationale de la population suisse. Pour projeter les scénarios simulés dans le futur, nous avons pris notre modèle pour l'année 2020 et l'avons étendu pour une cohorte hypothétique jusqu'en 2050.

Données du registre du cancer et simulations de l'incidence des tumeurs du SNC

Nous avons obtenu des données anonymisées sur l'incidence des tumeurs du système nerveux central (SNC) auprès de l'Organe national d'enregistrement du cancer (ONEC) pour la période de 1981 à 2019. Pour simuler l'incidence du cancer, nous avons utilisé le modèle Two-Stage Clonal Expansion (TSCE), qui modélise le processus biologique du développement du cancer à travers trois phases : initiation, promotion (expansion clonale) et transformation maligne. En utilisant le modèle TSCE, nous avons estimé des fonctions de risque spécifiques à l'âge pour les gliomes et les neurinomes acoustiques en se basant sur les données d'incidence du cancer de 1981 à 1995 (période de référence). En utilisant ces fonctions de risque pour la période de référence sans exposition aux CEM-RF, nous avons calculé de nouvelles fonctions de risque pour l'utilisation d'un téléphone mobile dans divers scénarios de relations de cause à effet en modifiant les paramètres estimés du modèle TSCE pour le taux d'expansion clonale ou de transformation maligne d'une part, et la période de latence entre le développement de la première cellule cancéreuse mutée et le diagnostic clinique d'une tumeur d'autre part. En combinant le nombre d'individus exposés et non exposés dans la cohorte nationale avec les fonctions de risque correspondantes du modèle TSCE, nous avons calculé les intensités d'un processus aléatoire de Poisson sous-jacent. En fonction de ces intensités, nous avons généré 500 simulations de l'incidence des tumeurs pour chaque scénario pour les années 1980-2050.

Méthodes d'analyse de tendance

Nous avons identifié des méthodes dans la littérature scientifique qui sont utilisées pour détecter les changements de tendance dans les données d'incidence du cancer. Nous avons inclus dans nos évaluations l'analyse de régression Joinpoint, la Temporal Scan Statistic (SaTScan) et la méthode CUSUM. Dans le cadre de la surveillance prospective des tendances d'incidence, nous avons analysé les chiffres d'incidence simulés de 1981 jusqu'à l'année de surveillance actuelle chaque année entre 2020 et 2050. Afin de rendre les méthodes comparables, nous avons fixé le taux de fausses alertes au même niveau ($\leq 1\%$) pour toutes les approches. Sur les 500 simulations, SaTScan s'est avéré être la méthode la plus efficace des trois pour détecter rapidement et de manière fiable les augmentations de risque. C'est seulement pour les cas de neurinomes acoustiques rares, de tailles d'effets très faibles et de temps de latences longs qu'une augmentation simulée du risque n'était plus reconnue de manière conséquente. La réduction de la fréquence de surveillance à une surveillance tous les 3 ans a entraîné de légères retards dans les premières alertes, avec une moyenne d'environ 1 an pour les changements de tendance plus difficiles à détecter.

Analyses de tendance de l'incidence des tumeurs

Sur la base de la méthodologie élaborée pour le monitoring des tumeurs, nous avons réalisé une première analyse de tendance des incidences empiriques des gliomes et des neurinomes acoustiques. Après ajustement de la tendance présente dans les taux d'incidence bien avant le début de l'exposition aux CEM HF émis par les téléphones portables, aucun changement de tendance n'a pu être constaté pour les gliomes. Pour les neurinomes acoustiques, SaTScan a montré une augmentation de l'incidence supérieure à la tendance actuelle, qui pourrait s'expliquer toutefois par un diagnostic fortuit plus fréquent de ce type de tumeur rare en raison de l'utilisation accrue de la neuro-imagerie pour des indications non liées.

Études cas-témoins simulées et autres designs d'études possibles

Nous avons également étudié si des études épidémiologiques répondant aux normes méthodologiques les plus élevées seraient en mesure de détecter efficacement les relations entre l'exposition et les résultats sous-jacents aux simulations. À cette fin, nous avons simulé des cas-témoins qui prenaient en compte 80% des cas survenus au cours d'une période de 5 ans (2006-2010, 2016-2020, 2026-2030). Nos résultats ont montré que

la puissance statistique de ces études n'était suffisante (=80%) que pour les gliomes les plus courants, les grandes relations de cause à effet avec des temps de latence courts. Il est à noter qu'il y a eu une diminution de la puissance statistique entre les périodes 2016-2020 et 2026-2030.

Conclusions et considérations

Le modèle mécanique TSCE a été utilisé avec succès pour simuler des scénarios d'exposition-résultat et leurs effets sur l'incidence des tumeurs. Dans la comparaison des méthodes, SaTScan et la méthodologie CUSUM se sont avérés suffisamment sensibles pour détecter même une légère augmentation du risque de maladie dans les taux d'incidence du cancer à long terme. La méthode est bien développée, rentable et peut être largement automatisée, et nous recommandons de la mettre à jour tous les 2-3 ans.

Les conceptions d'études épidémiologiques classiques ne sont pas prometteuses pour enquêter sur les conséquences sanitaires du RNI en raison de défis logistiques et de risques de biais importants. Nous recommandons de se concentrer sur la collecte de données de routine pour permettre des études basées sur des registres. Les simulations peuvent être utilisées pour optimiser les futurs designs d'études afin d'explorer une éventuelle relation de causalité entre le RNI et les effets sur la santé.

Summary

Background and Project Mandate

In 2011, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified radiofrequency electromagnetic fields (RF-EMF) in the frequency range of 30 kHz to 300 GHz, as generated by the use of mobile phones or cordless telephones, as “possibly carcinogenic to human” (Group 2B). Given the nearly complete exposure of the population to RF-EMF through the use of mobile phones today, even a minimal increase in risk would be of public health relevance, and monitoring potential health effects appears desirable.

In June 2022, the Federal Office for the Environment (FOEN) commissioned the Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM) of the University of Bern to develop a methodology for monitoring tumor incidence. This involved selecting appropriate methods based on the literature for trend analyses of exposure to RF-EMF and the incidence of central nervous system (CNS) tumors, and using simulation analyses of cancer registry data to evaluate their suitability to detect exposure-related changes in incidence. In addition, ISPM was tasked with considering possible epidemiological studies that could answer important questions about the long-term health effects of RF-EMF exposure.

Literature Review

The Working Group convened by IARC in 2011 primarily relied on case-control studies when evaluating the epidemiological evidence regarding the association between exposure to RF-EMF and the incidence of CNS tumors. The IARC Working Group also examined 14 ecological trend analyses conducted in various countries, which found little evidence of such an association, but considered the evidence base from these studies to be of limited value.

In our literature review, we assessed the more recent trend analyses of a link between exposure to RF-EMF through the use of mobile phones and the incidence of CNS tumors published in the wake of IARC's evaluation. These newer studies analyzed longer observation periods and applied improved trend analysis methods, but provided little evidence of an association either. However, the models used for simulating hypothetical trends in tumor incidence were not grounded in a biological model.

Exposure of the Swiss Population to RF-EMF Through Mobile Phones

For the retrospective estimation of the prevalence of mobile phone use in Switzerland, we used data on the number of mobile phone contracts registered by the Federal Office of Communications (OFCOM) as well as the results from several representative surveys on mobile phone use. We modeled the temporal evolution of mobile phone use using a logistic regression model with a two-dimensional (age x calendar year) spline smoothing, and estimated the prevalence of mobile phone use in the population by age and calendar year from 1989 to 2020. Based on this model, we calculated the number of users by age and cumulative years of phone use for a national cohort of the Swiss population. To project the simulated scenarios into the future, we took our modelling for the year 2020 and extended it for a hypothetical cohort until 2050.

Cancer Registry Data and Simulations of CNS Tumor Incidence

We obtained anonymized data on CNS tumor incidence from the National Agency for Cancer Registration (NACR) for the period of 1981-2019. For simulating cancer incidence, we used the Two-Stage Clonal Expansion (TSCE) model, which models the biological process of cancer development through three phases: initiation, promotion (clonal expansion), and malignant transformation. Using the TSCE model, we estimated age-specific hazard functions for both gliomas and acoustic neuromas based on cancer incidence data from 1981-1995 (the baseline period). Using these hazard functions for the baseline period without RF-EMF exposure, we calculated

new hazard functions for when using a mobile phone for various exposure-outcome scenarios by modifying the estimated TSCE model parameters for the rate of clonal expansion and malignant conversion on the one hand and the latency period between the development of the first mutated cancer cell and the clinical diagnosis of a tumor on the other. By combining the number of exposed and unexposed individuals in the national cohort with the corresponding hazard functions from the TSCE model, we calculated the intensities of an underlying Poisson random process. Based on these intensities, we generated 500 simulations of tumor incidence for each scenario for the years 1980-2050.

Methods of Trend Analyses

We identified methods from the scientific literature that are used to detect trend changes in cancer incidence data. We included in our evaluations the Joinpoint regression analysis, the Temporal Scan Statistic (SaTScan), and the CUSUM method. Monitoring incidence trends prospectively, we analyzed the simulated incidence numbers from 1981 up to the current surveillance year annually between 2020 and 2050. In order to make the methods comparable, we set the false alarm rate at the same level ($\leq 1\%$) for all approaches. Over the 500 simulations, SaTScan emerged as the most effective of the three methods for identifying increases in risk promptly and reliably. Only when faced with the less common acoustic neuromas, smaller effect sizes, and longer latency periods, was it less consistent in detecting the simulated risk increases. Lowering the frequency of monitoring to every 3 years, resulted in slight delays in the first alarms, averaging about 1 year for trend changes that were more challenging to detect.

Trend Analyses of Cancer Incidence

Based on the developed methodology for tumor monitoring, we performed the first trend analysis of empirical incidence rates for gliomas and acoustic neuromas. After adjusting for the trend present in the incidence rates before the onset of exposure to RF-EMF from cell phones, no change in trend was discernible for gliomas. For acoustic neuromas, SaTScan showed an increase in incidence rates beyond the pre-existing trend, but this could be explained by the more frequent incidental diagnosis of this rare tumor type due to increased use of neuroimaging for unrelated indications.

Simulated Case-Control Studies and Other Possible Study Designs

We also investigated whether epidemiological studies meeting the highest methodological standards would be able to effectively detect the exposure-outcome relationships underlying the simulations. To this end, we simulated case-control studies that each included 80% of all the cases that occurred during a 5-year period (2006-2010, 2016-2020, 2026-2030). Our results showed that the statistical power of these studies was sufficient ($\approx 80\%$) only for the more common gliomas for strong exposure-outcome effect relationships and with shorter latency periods. Notably, there was a decrease in statistical power between the time periods 2016-2020 and 2026-2030.

Conclusions and Considerations

The mechanical TSCE model has been successfully used for simulating exposure-outcome scenarios and their effects on tumor incidence. In the comparison of methods, SaTScan and the CUSUM methodology proved to be sensitive enough to detect even a slight increase in disease risk in cancer incidence rates in the long run. The method is well-developed, cost-effective, and can be automated to a large extent, and we recommend updating it every 2-3 years.

Classical epidemiological study designs are not promising for investigating the health consequences of NIR due to logistical challenges and significant bias risks. We recommend focusing on the collection of routine

data to enable register-based studies. Simulations can be used to optimize future study designs for exploring potential causal relationship between NIR and health effects.

1 Einleitung

1.1 Ausgangslage

Die rasche Ausbreitung der Mobiltelefonie seit den 1990er Jahren und die damit verbundene Exposition weiterer Teile der Bevölkerung gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern (HF-EMF) ging einher mit Befürchtungen möglicher gesundheitlicher Auswirkungen, insbesondere eines Risikoanstiegs für Hirntumore und führte zu einer regen Forschungstätigkeit [24].

Im Jahr 2011 klassifizierte die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) HF-EMF im Frequenzbereich 30 kHz–300 GHz, wie sie bei der Nutzung von Mobiltelefonen oder schnurlosen Festnetztelefonen entstehen, als möglicherweise krebserregend für den Menschen (“possibly carcinogenic to humans”; Group 2B) [2]. Die Working Group der IARC gelangte nach Auswertung der Literatur zum Schluss, dass es begrenzte Evidenz aus epidemiologischen Studien für einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Mobilfunktelefonen und Gliomen und Akustikusneurinomen gibt, während die geringe Evidenz zu Meningiomen keine Rückschlüsse zulässt [2, 24].

Die IARC Working Group stützte sich bei ihrer Auswertung der epidemiologischen Forschung hauptsächlich auf zwei Fall-Kontroll-Studien, namentlich die internationale INTERPHONE Studie [53] und eine gepoolte Analyse zweier Studien aus Schweden [20]. Die IARC Working Group wertete daneben auch 14 ökologische Trendanalysen aus, welche einen möglichen Zusammenhang zwischen dem zunehmenden Gebrauch von Mobiltelefonen und der Krebsinzidenz in verschiedenen Ländern oder Regionen untersuchten. Diese Trendanalysen ergaben keinerlei Hinweise für einen Zusammenhang [24]. Die Working Group erachtete die Aussagekraft dieser Studien jedoch als begrenzt, weil diese Studien nur kurze Beobachtungszeiträume bis Anfang der 2000er Jahre untersuchten und ein Anstieg eines Krebsrisikos erst ein oder mehrere Jahrzehnte nach der Einführung von Mobiltelefonen auftreten kann [2, 24].

Eine jüngere systematische Auswertung der Eignung verschiedener Studiendesigns für die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Nutzung von Mobiltelefonen und Tumoren des Gehirns oder der Speicheldrüsen gelangte zum Schluss, dass ökologische Trendanalysen aufgrund der weiten Verbreitung von Mobiltelefonen während den vergangenen Jahrzehnten, der Verfügbarkeit von hochwertigen Krebsregisterdaten über lange Zeiträume und der begrenzten Anzahl an konkurrierenden Umweltrisikofaktoren wertvoll sind [44]. Falls ein kausaler Zusammenhang zwischen der Mobiltelefonnutzung und dem Risiko von Hirntumoren besteht, müsste sich dies aufgrund des weit verbreiteten Gebrauchs von Mobiltelefonen in den nationalen Inzidenzstatistiken niederschlagen. Dies wäre einzig nicht zu erwarten, falls sich der Zusammenhang nur auf vereinzelte Krebsarten bezieht, nur für die höchsten Nutzerkategorien zutrifft oder sich erst mit langer Verzögerung manifestiert [27].

Die Exposition gegenüber HF-EMF durch die Nutzung der Mobiltelefonie betrifft heute praktisch 100 % der Bevölkerung über 15 Jahre. Angesichts dieser nahezu vollständigen Exposition der Bevölkerung wäre bei einem kausalen Zusammenhang mit möglichen Gesundheitsfolgen bereits ein minimaler Risikoanstieg von Public Health Relevanz. Ein Monitoring von möglichen Gesundheitsfolgen erweist sich damit als gesundheitspolitisch erstrebenswert.

1.2 Problemstellung

Das Bundesamt für Umwelt (BAFU) beauftragte 2019 das Schweizerische Tropen- und Public Health-Institut (SwissTPH) mit einer Machbarkeitsstudie betreffend ein Monitoring möglicher Gesundheitsfolgen der Exposition gegenüber HF-EMF [15]. Das SwissTPH prüfte für mehrere Arten möglicher Gesundheitsfolgen die Voraussetzungen für ein Monitoring anhand der Datenlage und den zu erwartenden methodischen Hürden und gab für jeden Bereich Empfehlungen für eine konkrete Umsetzung ab. Ein im Bericht behandelter Bereich möglicher Gesundheitsfolgen betraf Tumore im Kopfbereich, insbesondere ZNS-Tumore, als Folge der Exposition

gegenüber HF-EMF durch die verbreitete Nutzung von Mobiltelefonen.

1.3 Projektmandat und -ziele

Im Juni 2022 beauftragte das BAFU das Institut für Sozial- und Präventivmedizin der Universität Bern (ISPM) mit der Erarbeitung einer Methodik für ein Monitoring der Tumorinzidenz im Rahmen des NIS-Gesundheitsmonitorings. Das ISPM soll hierzu geeignete statistische Methoden und Modelle für Trendanalysen der Exposition gegenüber HF-EMF und der Inzidenz von Tumoren im Kopfbereich, insbesondere ZNS-Tumoren, auswählen und abschätzen, in welchem Zeitabstand diese Analysen zukünftig aktualisiert werden sollten. Hierzu sollen Simulationsanalysen basierend auf retrospektiven Daten der kantonalen Krebsregister durchgeführt werden, um die Tauglichkeit der ausgewählten Verfahren zu prüfen, eine mögliche expositionsbedingte Trendwende in der Inzidenz auch tatsächlich zu erkennen. In einem zweiten Schritt soll mittels der ausgewählten Verfahren basierend auf den retrospektiven Krebsregisterdaten eine erste Trendanalyse der empirischen Inzidenzzahlen durchgeführt werden. Daneben soll das ISPM auch Überlegungen anstellen, ob andere bevölkerungsbasierte Studien mit vorhandenen oder im Rahmen des NIS-Expositionsmonitorings anfallenden Daten durchgeführt werden können, und welche prospektiven Studien die wichtigen Fragen zu langfristigen Gesundheitsauswirkung von NIS beantworten können.

Das vorgeschlagene Vorgehen beinhaltet zunächst eine Literaturrecherche zwecks Übersicht über die methodischen Ansätze für Trendanalysen sowie für die Modellierung der Krebsentstehung als Folge der Exposition gegenüber Umwelteinflüssen. Basierend auf dieser Literaturübersicht erfolgt eine Methodenauswahl, wobei nebst der Eignung für ein Monitoring auch die Sparsamkeit in der Parametrisierung und Modellflexibilität sowie die Möglichkeit, Abweichungen zwischen erwarteter und beobachteter Inzidenz zu quantifizieren, in die Auswertung einfließen.

Zur Abschätzung der Exposition gegenüber HF-EMF der Schweizer Bevölkerung soll ein simples, plausibles Szenario zur Mobiltelefonnutzung der Bevölkerung seit Mitte der 1990er Jahre entworfen werden. Die Tumorinzidenz wird anhand anonymisierter Daten von der NKRS und dem KiKR zu den häufigsten Diagnosekategorien von ZNS-Tumoren wie Gliomen und Meningeomen bestimmt.

Basierend auf dieser Datengrundlage sollen Simulationsstudien durchgeführt werden. In einer ersten Phase wird die Eignung der ausgewählten Methoden geprüft, Inzidenztrends, die aufgrund unterschiedlicher Annahmen eines Expositions-Wirkungszusammenhangs simuliert werden sollen, von einem konstantem Trend zu unterscheiden. In einer zweiten Phase werden die dafür geeigneten Methoden verwendet, um die Vereinbarkeit der für die Schweiz beobachteten Inzidenztrends mit möglichen Kombinationen von Expositions-Wirkungszusammenhängen und Latenzzeiten zu überprüfen.

1.4 Gewählte Vorgehensweise

Bei der Erarbeitung einer Methodik für ein Tumor-Monitoring gingen wir in folgenden Schritten vor. Für jeden Schritt fassen wir die strategischen Einschätzungen und Entscheide kurz zusammen:

- Für die Literaturübersicht haben wir die seit der IARC Review von 2011 neu erschienenen Trendanalysen eines Zusammenhangs zwischen der Nutzung von Mobiltelefonen und der Inzidenz von ZNS-Tumoren evaluiert. Dabei richteten wir unser Augenmerk auf die in diesen Studien verwendeten Daten zur Bestimmung der Exposition und der angewandten Methodik, eine Trendänderung in der Entwicklung der Krebsinzidenzen zu erkennen.
- Für eine Übersicht über die in der Literatur verwendeten Simulationsmodelle zur Modellierung der Krebsentstehung als Folge einer Exposition gegenüber Umwelteinflüssen führte der Berner Medizin-Student Lorenz Leuenberger im Rahmen seines MD-Projekts am ISPM eine Scoping Review durch [32]. Für diese Arbeit screenete Lorenz Leuenberger über 4'600 Abstracts, durchforstete 485 Volltexte und wertete

schliesslich 251 Publikationen aus. Aufgrund dieser Auswertungen entschieden wir, für die Simulationen der Krebsentstehung den Ansatz der *Multi-Stage Clonal Expansion* (MSCE) Modelle zu verwenden.

- Zur Bestimmung der Exposition gegenüber HF-EMF durch die Nutzung von Mobilfunktelefonen haben wir die zeitliche Entwicklung der Anteile an Nutzerinnen und Nutzern in der Schweizer Bevölkerung seit Ende der 1980er Jahre basierend auf Daten des Bundesamtes für Kommunikation (BAKOM) und Umfragen, namentlich des Meinungsforschungsinstituts gfs.bern, statistisch rekonstruiert. Anhand der geschätzten Anteile von Nutzerinnen und Nutzern von Mobiltelefonen nach Alters- und Kalenderjahren konnten wir aufgrund der Bevölkerungszahlen des Bundesamtes für Statistik (BFS) die Anzahl exponierter Personen im Zeitablauf für eine nationale Kohorte der Schweizer Bevölkerung berechnen.
- Von der Nationalen Krebsregistrierungsstelle (NKRS) forderten wir anonymisierte Daten zur ZNS-Tumorinzidenz für die Jahre 1981-2019 mit Angaben zu Topographie, Morphologie und Verhalten an. Aufgrund der geringen Verbreitung der Mobiltelefone bis Ende der 1990er Jahre, bestimmten wir den Zeitraum 1981-1995 *a priori* als Basisperiode und schätzten mit Hilfe des *Two-Stage Clonal Expansion* (TSCE) Modells die altersspezifische Hazard-Funktion für die beiden Tumorarten der Gliome und der Akustikusneurinome, zwei Tumorarten, die in der Literatur zu Gesundheitsauswirkungen von RF-EMF Exposition durch Mobilfunktelefone im Fokus stehen und die sich in ihrer Häufigkeit unterscheiden (Gliome werden über zehn Mal häufiger diagnostiziert). Gestützt auf die geschätzten Baseline-Hazard-Funktionen dieser Tumorarten errechneten wir wiederum mittels TSCE Modell für verschiedene angenommene Expositions-Wirkungszusammenhänge die Hazard-Funktionen bei Nutzung eines Mobilfunktelefons. Durch Kombination der Anzahl der im Zeitverlauf exponierten und nicht exponierten Personen in unserer nationalen Kohorte und den entsprechenden Hazard-Funktionen simulierten wir die Tumorinzidenz in der Schweiz unter verschiedenen Szenarien eines Expositions-Wirkungszusammenhangs.
- Für die Auswahl einer geeigneten Methode für die Trendanalyse von Krebsinzidenzzahlen trafen wir eine Vorauswahl von bewährten Trendanalysemethoden, die in der Krebsepidemiologie Anwendung finden, und prüften anhand der für verschiedene Szenarien simulierten Krebsinzidenzzeitreihen deren Eignung, eine Trendänderung in den Krebsinzidenzzahlen zu erkennen. Wir untersuchten die Eignung einer Trendanalysemethode, sowohl prospektiv eine Änderung in der Krebsinzidenz möglichst zeitnah zu erkennen als auch retrospektiv den Zeitpunkt der Trendwende korrekt zu bestimmen. Schliesslich untersuchten wir aus Praktikabilitätsüberlegungen auch, wie sehr sich die Erkennung einer Trendänderung verzögert, wenn das Tumor-Monitoring statt jährlich nur in Intervallen von mehreren Jahren durchgeführt wird.
- Anhand der simulierten Datensätze untersuchten wir auch, ob Fall-Kontroll-Studien prinzipiell (d.h. unter idealisierten Bedingungen mit hohen Fallzahlen und bei optimaler Durchführung) in der Lage wären, die aus unseren Szenarien resultierenden Risikounterschiede (Effektstärken) zwischen Personengruppen, die sich hinsichtlich Expositionsstatus oder -dauer unterscheiden, zu erkennen. Zu diesem Zweck generierten wir Fall-Kontroll-Studien durch Stichprobenziehung aus den simulierten Datensätzen. Diese Studien umfassten jeweils einen Grossteil der Fälle, die während eines 5-Jahres-Zeitraums (2006-2010, 2016-2020, 2026-2030) auftraten. Anschliessend berechneten wir deren statistische Teststärke (Power), die aus den Simulationsszenarien resultierenden Effektstärken erkennen zu können.

1.5 Aufbau des Berichts

Dieser Bericht gliedert sich wie folgt: Kapitel 2 gibt eine Übersicht über die ausgewertete Literatur und präsentiert die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen für die geplante Trendanalyse. Eine Tabelle mit der detaillierten Auflistung der Charakteristika der einzelnen ausgewerteten Studien findet sich im Anhang A. Kapitel 3 beschreibt zunächst die vorhandenen historischen Daten zur Verbreitung der Mobilfunktelefonie in der

Schweizer Wohnbevölkerung und schildert anschliessend die angewandte statistische Methodik sowie die für die Modellierung getroffenen Annahmen, um die Entwicklung der Nutzungsprävalenz seit Ende der 1980er Jahre bis heute zu rekonstruieren. Dieses Kapitel beschreibt auch die Rekonstruktion der verschiedenen Nutzergruppen in einer nationalen Kohorte und deren Fortschreibung bis ins Jahr 2050. Kapitel 4 beleuchtet die für das Tumor-Monitoring vorhandenen Routinedaten der Nationalen Krebsregistrierungsstelle (NKRS). Dieses Kapitel befasst sich einerseits mit der Datenqualität und Eignung für ein Monitoring und zeichnet andererseits die beobachtete Inzidenz der ZNS-Tumore insgesamt im Verlaufe der letzten drei Jahrzehnte nach. Kapitel 5 stellt die Grundprinzipien des TSCE Modells der Karzinogenese vor und schildert die Schätzung der Hazard-Funktionen sowohl für die Basisperiode als auch für verschiedene angenommene Auswirkungen einer Exposition auf den biologischen Prozess der Tumorentstehung. Das Kapitel beschreibt auch, wie wir durch Kombination der für die nationale Kohorte berechneten Expositionen und den verschiedenen expositionsabhängigen Hazard-Funktionen, die Tumorzinzenz in der Schweiz simulierten. Kapitel 6 stellt die drei ausgewählten Trendanalysemethoden vor, beschreibt die Methodik, um diese unterschiedlichen Methoden sinnvoll vergleichen und evaluieren zu können, und stellt abschliessend die Ergebnisse unserer Eignungstests dieser Trendanalysemethoden vor. In Kapitel 7 wird mittels der als geeignet ausgewählten Verfahren basierend auf den retrospektiven Krebsregisterdaten eine erste Trendanalyse der empirischen Tumor-Inzidenzzahlen durchgeführt. Kapitel 8 beschreibt die Vorgehensweise und Resultate unserer Untersuchung der statistischen Teststärke von Fall-Kontroll-Studien. Kapitel 9 fasst schliesslich die Erkenntnisse aus diesen Trendanalysen zusammen und diskutiert die Stärken und Schwächen des verwendeten und vorgeschlagenen Ansatzes. In diesem Kapitel stellen wir auch die für die Durchführung eines Tumor-Monitorings erforderlichen Schritte und unsere Überlegungen zu möglichen weiterführenden epidemiologischen Studien dar.

2 Literaturübersicht

2.1 Trendanalysen der Entwicklung der Mobiltelefonie und der ZNS-Tumorinzidenz

2.1.1 Auswertung ökologischer Trendanalysen durch die IARC von 2011

Die rasche Ausbreitung der Mobiltelefonie seit den 1990er Jahren und die damit verbundene Exposition weiterer Teile der Bevölkerung gegenüber HF-EMF ging einher mit Befürchtungen möglicher gesundheitlicher Auswirkungen insbesondere eines Risikoanstiegs für Hirntumore und führte zu einer regen epidemiologischen Forschungstätigkeit [24, S. 187].

Eine von der IARC einberufene Working Group wertete 2011 die epidemiologische Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber HF-EMF und der Krebsinzidenz von Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien und Trendanalysen aus [2]. Die IARC Working Group wertete insgesamt 14 ökologische Trendanalysen aus, welche einen möglichen Zusammenhang zwischen dem zunehmenden Gebrauch von Mobiltelefonen und der Krebsinzidenz in verschiedenen Ländern oder Regionen untersuchten. Diese Trendanalysen ergaben keine Hinweise dafür, dass die rasche Ausbreitung der Nutzung von Mobiltelefonen mit einem parallelen Anstieg der Inzidenzraten von Hirntumoren einherging. Dies im Unterschied zu dem in den 1970er und 1980er Jahren beobachteten Anstieg der Hirntumorraten, welcher parallel mit der Einführung und Verbreitung neuer bildgebender Diagnoseverfahren wie der Computer- und Magnetresonanztomographie verlaufen war [24, S. 199].

Die IARC Working Group schlussfolgerte, dass diese Trendanalysen nur eine begrenzte Aussagekraft besitzen, weil die meisten Studien nur bis in die frühen 2000er Jahre reichende Zeiträume untersuchten. Die Working Group stellte deren Aussagekraft sogar generell in Frage, da sich ein Anstieg des Krebsrisikos erst ein oder mehrere Jahrzehnte nach der Einführung von Mobiltelefonen manifestieren könnte und sich der Gebrauch von Mobiltelefonen möglicherweise nur auf einen kleinen Anteil der Bevölkerung, z.B. die am stärksten exponierten Vielnutzer, oder nur auf eine Untergruppe von Hirntumoren negativ auswirkt [2, 24].

2.1.2 Daten und Methodik

Seit dem Erscheinen der IARC Monografie zu HF-EMF [24] sind eine Reihe weiterer ökologischer Trendanalysen veröffentlicht worden, welche die Entwicklungen im Verlaufe der Zeit der Nutzung von Mobilfondiensten und der Inzidenz von Hirntumoren in verschiedenen Ländern oder Regionen untersuchten. Solche Trendanalysen wurden in Teilen der USA [33], in Kanada [54], England [9, 10], Schweden [18, 19], Skandinavien [12, 13], Israel [4], China [14], Japan [47, 48], Südkorea [8], Australien [7, 27] und Neuseeland [30, 16] durchgeführt. Die bislang einzige Studie für die Schweiz ist die Untersuchung von Rööfli et al. [46] eines Zusammenhangs zwischen der Nutzung von Mobiltelefonen und der Mortalität durch Hirntumore, welche bereits in die Auswertung der IARC eingeflossen war [24]. Eine tabellarische Auflistung der Charakteristika der einzelnen Trendanalysen, die seit der IARC Auswertung publiziert wurden, ist im Anhang A enthalten. Im Folgenden werden diese Studien hinsichtlich der verwendeten Daten und Methodik und der Ergebnisse und Konklusionen zusammenfassend diskutiert.

Die Studienpopulation dieser Trendanalysen bildete in der Regel die Wohnbevölkerung in den jeweiligen Untersuchungsgebieten. Einzelne Trendanalysen aus den USA, Australien und Skandinavien [12, 27, 30, 33] schlossen nur die erwachsene Bevölkerung ein. Sato et al. [47, 48] untersuchten nur junge Menschen von 10-39 Jahren bzw. die 1960er-, 1970er- und 1980er-Geburtskohorten und Karipidis et al. [27] schlossen Personen ab 60 Jahren aus.

Fast alle Trendanalysen machten Angaben zum zeitlichen Verlauf der Ausbreitung von Mobiltelefonen, meist die jährliche Anzahl von Mobiltelefonabonnenten oder der geschätzte Prozentanteil der Personen oder Haushalte mit Mobiltelefon, welcher basierend auf den Abonnentenzahlen mittels einfacher Operation (meist

Multiplikation mit einem Korrekturfaktor) geschätzt wurde. Diese Zahlen belegen in allen Untersuchungsgebieten einen im Verlauf der 1990er Jahren einsetzenden, rasanten Anstieg der Nutzerinnen und Nutzer, wobei die Anzahl der registrierten Abonnemente die Anzahl Einwohnerinnen und Einwohner in weniger Jahren übertrafen.

Die meisten Trendanalysen verfügten über keine Angaben zur Nutzung von Mobiltelefonen nach Geschlecht oder Altersgruppen. Die Studien verfügten in der Regel auch über keine Angaben zur durchschnittlichen Nutzungsdauer, kumulativer Nutzungszeit oder Anzahl Jahre bisheriger Nutzung. Einzig Deltour et al. [12] und Sato et al. [47] vermochten aufgrund von Umfragedaten den Anteil der Vielnutzer (definiert als >1'640 Std. kumulativer Nutzungszeit) zu schätzen und Little et al. [33] übernahmen Vergleichswerte aus der INTERPHONE Studie [53] und einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie [20]. Villeneuve et al. [54] errechneten unter vereinfachenden Annahmen basierend auf der jährlichen Anzahl Neuabonnenten die Anzahl Jahre kumulativer Nutzung. Schliesslich waren einzig Choi et al. [8] für Südkorea in der Lage zu beziffern, wie viele Mobiltelefone der verschiedenen Mobilfunk-Generationen (1G-4G) zur jeweiligen Zeit im Einsatz waren.

Die seit der Auswertung der IARC von 2011 publizierten Trendanalysen basierten alle auf Daten zur Tumorzinzidenz von nationalen oder regionalen, bevölkerungsbasierten Krebsregistern mit gemäss Ausführungen der Autoren hoher Qualitätssicherung und konnten lange Zeitreihen zwischen 16 und 32 Jahren untersuchen. Als Tumorarten analysiert wurden zumeist primäre bösartige Neubildungen des Gehirns, der Meningen (Hirnhäute) und gelegentlich der Hirnnerven. Nur einzelne Studien analysierten (auch) gutartige Neubildungen oder solche unbekanntes oder ungewisses Verhaltens (ICD-O-3 Verhaltenscode: «benigne» oder «unsicher, ob benigne oder maligne») [4, 18, 19, 54]. Rund die Hälfte der Trendanalysen berücksichtigten bei der Analyse die Topographie von Tumoren und etwas weniger spezifizierten die Morphologie (meist Gliome). Nur ein Drittel der Trendanalysen untersuchte Tumoruntergruppen, meist Glioblastome [8, 10, 27, 9] oder Astrocytome [4, 33]. Für die Trendanalyse berechneten praktisch alle Studien die altersbereinigte Tumorzinzidenz insgesamt und zumeist auch stratifiziert nach Geschlecht und Altersgruppen. Allerdings wurde die zur Altersbereinigung verwendete Standardpopulation zuweilen nicht spezifiziert.

Grundsätzlich untersuchten die Trendanalysen, ob in der zeitlichen Entwicklung der Nutzung der Mobiltelefonie und der Krebsinzidenz Parallelen erkennbar wären, d.h. ob der zunehmenden bevölkerungsweiten Verbreitung von Mobiltelefonen mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung ein erkennbarer Anstieg der Tumorzinzidenzraten folgte. Die ersten Studien untersuchten diese Assoziation meist mittels graphischer Darstellung und optischem Vergleich von hypothetischen Trends, die unter gewissen Annahmen einer expositionsbedingten Zunahme des Risikos konstruiert wurden, mit den aufgrund von Registerdaten errechneten Trendlinien. Einige Studien führten nebst diesem deskriptiven Verfahren auch statistische Auswertungen namentlich die Berechnung der jährlichen prozentualen Veränderung (annual percentage change «APC») der Inzidenzraten oder lineare oder log-lineare Regressionsanalysen zur Berechnung der statistischen Signifikanz einer beobachteten Trendentwicklung durch [4, 11, 25, 30]. Mehrere Studien verwendeten auch die Joinpoint Trend Analysis Software des amerikanischen National Cancer Institute, um Trendänderungen zu erkennen, und berechneten die durchschnittliche jährliche Prozentveränderung (average annual percentage change «AAPC») während den Unterperioden mit unterschiedlichen Wachstumsraten [14, 18, 19].

Die nächste Generation der Trendanalysen untersuchte die beobachtete zeitliche Entwicklung der Krebsinzidenz anhand einer Reihe von hypothetischen Vergleichsszenarien [7, 8, 16, 27, 33, 46, 47, 48, 54]. Dazu wurde die zu erwartende nationale Krebsinzidenz ausgehend vom Anteil der durch die Mobiltelefonie exponierten Bevölkerung und hypothetischen Annahmen betreffend den damit verbundenen Risikoanstieg und Latenzzeiten für die Entstehung eines Tumors geschätzt. Dabei wurde meist die mittlere Krebsinzidenz in einer Periode vor der starken Ausbreitung der Mobiltelefonie als Referenz genommen. Die Auswertung dieser modellierten Zeitreihen erfolgte wiederum zumeist graphisch mittels optischen Vergleichs der Trendlinien der beobachteten und der unter verschiedenen Annahmen zu erwartenden Krebsinzidenz, teilweise ergänzt mit Regressionsanalysen zur Bestimmung der jährlichen prozentualen Veränderung bzw. um eine Trendwende der Inzidenzraten

zu erkennen.

Die jüngste Generation ökologischer Trendanalysen untersuchte eine mögliche zeitliche Assoziation zwischen der Exposition gegenüber HF-EMF und der Krebsinzidenz mittels Simulationsanalysen. Deltour et al. [12] analysierten nach Vorbild der Studien mit hypothetischen Vergleichsszenarien 10'000 zufallsgenerierte Datensätze mit einer Poissonverteilten Krebsinzidenz unter Annahme verschiedener Risikoanstiege und Latenzzeiten basierend auf Daten für die skandinavischen Länder. Für diese simulierten Datensätze errechneten sie das (unbekannte) relative Risiko und bestimmten den Anteil der Vertrauensintervalle mit Untergrenze über 1.0 als bootstrap Schätzer der Wahrscheinlichkeit, ein erhöhtes Risiko tatsächlich zu erkennen. Einen grundlegend anderen Ansatz verfolgte de Vocht [9, 10], der mittels Bayesianischer struktureller Zeitreihenmodellen zu schätzen versuchte, wie die Krebsinzidenz in England ohne die Einführung von Mobiltelefonen verlaufen wäre. Diese kontrafaktischen Zeitreihen wurden für die Periode 2006-2014 als Trendfortsetzung eines Regressionsmodells geschätzt, welches anhand von beobachteten Zeitreihendaten aus der Referenzperiode 1985-2005 kalibriert wurde und Kovariablen wie die allgemeine Krebsinzidenz (alle Tumorarten) und die Raucherprävalenz in der Bevölkerung als Prädiktoren enthielt. Als Analyse wurde die kontrafaktische Trendfortsetzung mit der beobachteten Inzidenzentwicklung verglichen.

2.1.3 Ergebnisse und Konklusionen

Die Ergebnisse der Trendanalysen fallen uneinheitlich aus. Auswertungen der Inzidenz von ZNS-Tumoren allgemein in der Gesamtbevölkerung weisen über den Zeitraum der zunehmenden Verbreitung der Mobiltelefonie zumeist stabile oder leicht fallende Inzidenztrends auf [8, 11, 12, 16, 25, 27, 30, 33, 46, 54]. Steigende Inzidenzzahlen von ZNS-Tumoren wurden zumeist nur für die Altersgruppen der über 60/70-Jährigen beobachtet [7, 8, 30, 16, 46, 54]; nur vereinzelt berichteten Trendanalysen von steigenden Inzidenzraten bei jüngeren Altersgruppen [4, 25, 48, 47].

Trendanalysen nach der Topographie von Hirntumoren verzeichneten mehrheitlich eine Zunahme der Inzidenz in den Frontal- [8, 10, 11, 25, 27] und/oder Temporallappen [8, 9, 10, 11, 33]. Trendanalysen von histologischen Tumor-Gruppen stellen in der Tendenz eine Zunahme der Glioblastoma fest [8, 9, 10, 27], aber nicht immer [25]. In den Simulationsstudien in England lag die beobachtete Zunahme der Glioblastoma über der Erwartung der kontrafaktischen Zeitreihen [9, 10]. Eine Zunahme der Glioblastoma beobachteten auch Karipidis et al. [27] für Australien, obwohl diese Studie Personen über 60 Jahren ausschloss. Glioblastome treten gehäuft in der sechsten bis siebten Lebensdekade auf und haben eine ungünstige Prognose [52].

Die Autoren schlussfolgern praktisch unisono, dass ihre Studie keine Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobilfunktelefone und der Inzidenz von Hirntumoren liefert. Der teilweise beobachtete Anstieg der Inzidenzen von Hirntumoren bei den höheren Altersgruppen wird zumeist mit veränderten Diagnosetechniken wie der Computer- oder der Magnetresonanztomographie erklärt, welche zu einer häufigeren Diagnose führten [7, 16, 30, 46]. In Israel wurde eine zunehmende linksseitige Verlagerung von hoch- und niedriggradigen Gliomen beobachtet, während gemäss Umfrage die überwiegende Mehrheit der Bevölkerung (69 %) bevorzugt mit dem rechten Ohr telefoniert [4]. Trendanalysen, welche die zu erwartende nationale Tumorinzidenz unter hypothetischen Annahmen berechneten, stellen praktisch einmütig fest, dass ein starker Risikoanstieg oder eine kurze Latenzzeit mit den beobachteten Inzidenzraten unvereinbar sind, währendem ein geringer Risikoanstieg oder eine lange Latenzzeit nicht ausgeschlossen werden können [12, 16, 27, 33, 46, 54]. Die in den Simulationsstudien in England beobachtete Zunahme der Glioblastoma trat hauptsächlich bei den älteren Altersgruppen der über 75- und 85-Jährigen auf, weshalb die Nutzung von Mobiltelefonen kaum ausschlaggebender Faktor war [10].

2.2 Stärken und Einschränkungen bisheriger Trendanalysen

Die bisherigen Trendanalysen basieren alle auf in den einzelnen Ländern oder Regionen routinemässig erhobenen, bevölkerungsbasierten Krebsinzidenzdaten. Dadurch kann davon ausgegangen werden, dass die analysierten Trends der tatsächlichen Entwicklung der Krebsinzidenz entsprechen. Eine weitere Stärke der jüngeren Trendanalysen besteht darin, dass diese lange Beobachtungszeiträume untersuchten. Mit zunehmender Dauer der Beobachtungsperiode wird die Wahrscheinlichkeit, dass ein allfälliges, erst nach langer Latenzzeit auftretendes erhöhtes Tumorrisiko unerkannt bleibt, stetig kleiner.

Ein genereller Schwachpunkt der vorliegenden Trendanalysen ist hingegen, dass diese über keine detaillierten Angaben zur Nutzung von Mobiltelefonen verfügten, insbesondere keine oder nur ungenügende Daten zu Unterschieden nach Alter und Geschlecht, zur Intensität der Nutzung sowie der kumulativen Nutzungszeit. Auch verfügte nur eine Studie aus Südkorea über Daten zur Anzahl der Mobiltelefone der verschiedenen Generationen der Mobilfunktechnologien (1G-4G), die sich während den jeweiligen Untersuchungszeiträumen im Einsatz befanden. Die individuelle Strahlenbelastung pro Nutzungszeit sank jedoch mit der Einführung jeder neuen Mobilfunktechnologie-Generation. Die Trendanalysen gingen aber praktisch ausnahmslos von einer gleichmässigen Belastung der gesamten exponierten Bevölkerung aus.

Weiter eingeschränkt wird die Aussagekraft dadurch, dass nur ein Teil der ökologischen Trendanalysen die Topographie von ZNS-Tumoren berücksichtigten. Die Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone war bis zur Einführung der Smartphones 2007 lokalisiert und beschränkte sich auf die Kopfreionen um die Ohren. Grundsätzlich wäre, falls ein erhöhtes Risiko besteht, ein Anstieg der Tumorzinzidenz in den Kopfreionen mit der grössten spezifischen Absorptionsrate zu erwarten [6]. Eine Studie von 2011 konnte aufzeigen, dass während der Nutzung eines Mobiltelefons der Hirnstoffwechsel im orbitofrontalen Kortex und im Bereich der Temporallappen erhöht war [55].

Nur rund ein Drittel der ökologischen Trendanalysen konnte Daten zur Inzidenz von einzelnen Tumorgruppen auswerten. Der häufigste Befund dieser Analysen war eine Zunahme der Glioblastoma. Auch fokussierten die meisten Trendanalysen ausschliesslich auf primäre maligne ZNS-Tumoren. Dabei können auch benigne Tumoren oder solche unbekanntes Verhaltens gravierende Gesundheitsfolgen bewirken. In der Schweiz wurden 2010-2014 12% aller durch Hirntumore verursachten Todesfälle durch einen benignen oder borderline Tumor ausgelöst [34]. Dies ist insbesondere für die Auswertung eines Risikoanstiegs von Hirntumoren bedeutsam. Die Inzidenz von Hirntumoren unterscheiden sich nach Alter und Geschlecht. So sind benigne oder borderline Tumore bei Frauen häufiger als bei Männern. Umgekehrt treten maligne Hirntumoren häufiger bei Männern auf. Die Häufigkeit einzelner Tumorgruppen variiert zudem sehr stark mit dem Alter. Glioblastome treten gehäuft erst in der sechsten bis siebten Lebensdekade auf [52].

Die unbefriedigende Datenlage zur Exposition gegenüber HF-EMF und Tumorgruppen bedeutet, dass die von der IARC Expertengruppe geäusserten Bedenken weiterhin ihre Berechtigung haben, dass Trendanalysen nur eine beschränkte Aussagekraft besitzen, falls sich der Gebrauch von Mobiltelefonen nur auf einen kleinen Anteil der Bevölkerung, z.B. die am stärksten exponierten Vielnutzer, oder nur auf eine Untergruppe von Hirntumoren auswirkt [24, 2].

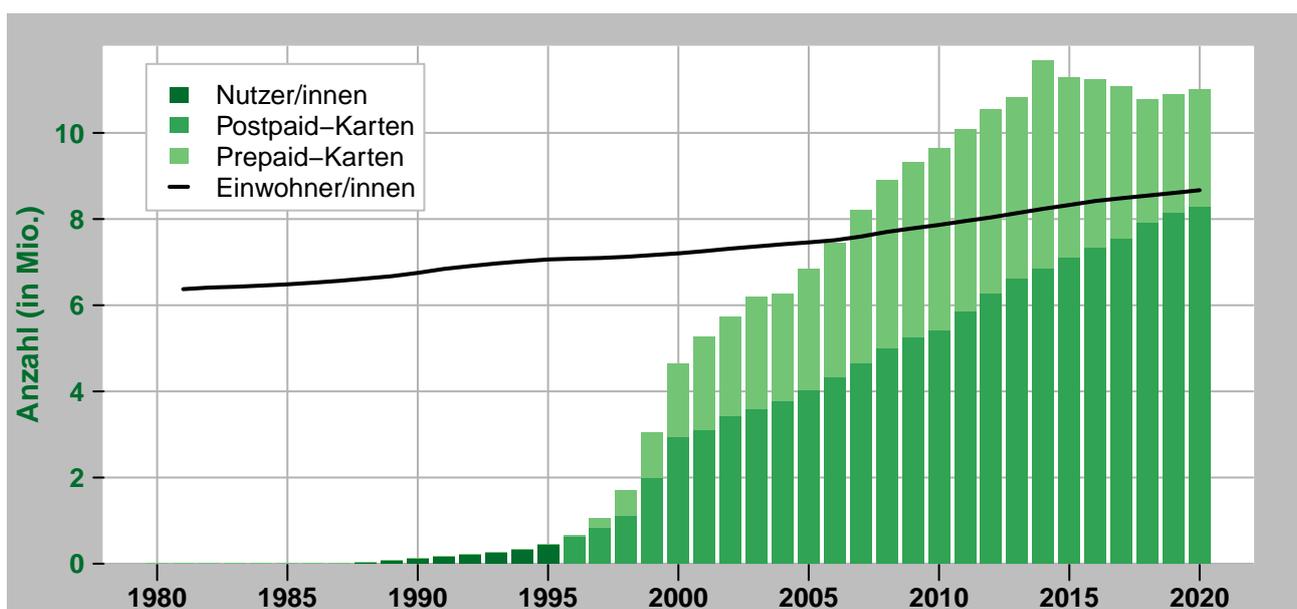
3 Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone

Im Kapitel 2 war die eingeschränkte Datenlage bezüglich der Exposition der Bevölkerung gegenüber HF-EMF durch die Nutzung von Mobiltelefonen als ein Schwachpunkt der bisherigen ökologischen Trendanalysen eines Zusammenhangs mit den Inzidenzen von ZNS-Tumoren festgestellt worden. Von wenigen Ausnahmen abgesehen verfügten die bisherigen Studien nur über Schätzungen zur Prävalenz der Nutzung von Mobilfunkdiensten auf Ebene der Bevölkerung. Weil aber die interessierenden Endpunkte nach Alter und Geschlecht variieren, sollten Trendanalysen über Angaben zur Mobiltelefonnutzung nach Altersgruppen und idealerweise auch nach Geschlecht verfügen. Da sich ein erhöhtes Risiko möglicherweise nur in stark exponierten Gruppen bemerkbar macht, wäre es wichtig, Angaben zur Nutzungsintensität und zur Gesamtdauer der Nutzung zu haben. Insoweit die beteiligten Krebsregister über genaue Angaben zur Topographie und Lateralität von Tumoren verfügen, sind auch Angaben zur bevorzugten Kopfseite beim Telefonieren wertvoll [4]. Seit der Einführung der Smartphones ist generell die Position am Körper bei der unterschiedlichen Nutzung des Geräts von Interesse. Angesichts des geräteabhängigen Frequenzbereichs und der Strahlungsintensität von Mobiltelefonen wären für Trendanalysen mit langen Untersuchungszeiträumen Angaben zur Prävalenz der unterschiedlichen Mobilfunktechnologie-Generationen (1G-5G) wünschenswert, welche bisher allerdings nur in einer Studie aus Südkorea vorlagen [8].

3.1 Registrierte Nutzerinnen und Nutzer von Mobilfunknetzdiensten

Das Bundesamt für Kommunikation (BAKOM) veröffentlicht Angaben zur Nutzung von Mobilfunknetzdiensten seit 1978. Gemäss dieser Statistik stieg die Anzahl von registrierten Nutzerinnen und Nutzern von Diensten von Mobilfunknetzen seit 1978 bis 2014 kontinuierlich an, als diese mit 11,7 Millionen ihren Höhepunkt erreichte. Den grössten Wachstumsschub verzeichnete die Schweiz um die Jahrtausendwende, als sich die Zahl der registrierten Nutzerinnen und Nutzer innert dreier Jahre von 1,0 auf 4,6 Millionen mehr als vervierfachte. Ende 1996 hatte Swisscom die ersten Prepaid-Karten angeboten; ab diesem Jahr unterscheidet die BAKOM Statistik neu zwischen Nutzerinnen und Nutzern mit und ohne Kundenvertrag (Prepaid-/Postpaid-Karten; Abb. 1).

Abbildung 1: Anzahl in der Schweiz registrierte Nutzungsverträge (Pre-paid/Postpaid-Karten) für Mobilfunknetzdienste (GSM, NMT oder UMTS) im Vergleich zur ständigen Wohnbevölkerung



Quellen: Bundesamt für Kommunikation 2022; Bundesamt für Statistik 2022.

Ab 2001 gingen die Wachstumsraten zurück, blieben aber positiv, sodass die registrierte Anzahl von Nutzerin-

nen und Nutzern von Mobilfunkdiensten 2007 erstmals die Anzahl Einwohnerinnen und Einwohner überstieg (Abb. 1). Das BAKOM nennt verschiedene Gründe, wieso die Anzahl der registrierten SIM-Karten die Wohnbevölkerung übertrifft, u.a. Doppelzählungen von Personen, welche mehr als eine SIM-Karte besitzen oder solche mit Wohnsitz im Ausland [3]. Das BAKOM bezeichnet denn auch Stichprobenerhebungen in der Bevölkerung als die zuverlässigere Methode, um den Versorgungsgrad der Bevölkerung mit Mobilfunknetzdiensten zu messen.

3.2 Stichprobenerhebungen der Wohnbevölkerung

Das BAKOM beauftragte 2007 das Lausanner Meinungsforschungsinstitut M.I.S. Trend mit einer Umfrage zur Nutzung von Mobilfunkdiensten, für welche 1'859 Personen im Alter von mindestens 15 Jahren aus 1'002 repräsentativen Haushalten befragt wurden. Unabhängig davon führte das auf Politik- und Kommunikationsforschung spezialisierte Unternehmen gfs.bern im Auftrag der Stiftung Forum Mobil seit 2003 insgesamt sieben Befragungen der Schweizer Wohnbevölkerung über 16 Jahren zur Handy/Smartphone Nutzung durch. Diese Befragungen fanden im Juni 2003, März 2004, Oktober 2004, Dezember 2006, Februar 2008, August 2010 und Dezember 2014 statt. Befragt wurden jeweils zwischen 1'000 und 1'213 Personen aus der ganzen Schweiz.

Aus den Umfragen von gfs.bern geht hervor, dass Mobiltelefone je nach Altersgruppe während den vergangenen zwei Jahrzehnten unterschiedlich genutzt wurden. Bei den 16–39-Jährigen gaben bereits 2003 über 90 % der Befragten an, ein Mobiltelefon zu nutzen, und dieser Anteil stieg in der Folge noch leicht auf fast 99 % an. Bei der Altersgruppe der 40–64-Jährigen war der Anteil der Nutzerinnen und Nutzer 2003 mit über 81 % ebenfalls bereits hoch, und stieg bis 2014 kontinuierlich auf über 96 % an. Demgegenüber waren Handys 2003 bei den über 65-Jährigen noch deutlich weniger verbreitet; nur rund 43 % der Befragten dieser Altersgruppe gaben damals an, ein Mobiltelefon zu benutzen. Bis zur letzten Umfrage 2014 stieg dieser Anteil auf 93 % an, aber dieser markante Anstieg begann erst nach der Einführung der Smartphones ab 2008. In der Gesamtbevölkerung betrug der Anteil der Mobiltelefonnutzerinnen und -nutzer 2014 hohe 96,6 %, und dieser Anteil konnte seitdem entsprechend nur noch geringfügig ansteigen.

Die Umfragewerte von M.I.S. Trend sind mit diesen Zahlen vergleichbar. Gemäss dieser Umfrage besaßen 2007 insgesamt 80 % der befragten Personen ein Mobiltelefon, verglichen mit 86,1 % und 86,8 % gemäss den Umfragen von gfs.bern vom Dezember 2006 bzw. Februar 2008. Die Alterskategorien waren nicht direkt vergleichbar, ergeben aber in der Tendenz den gleichen Befund, dass bei den unter 45-Jährigen rund 90 % ein Mobiltelefon besaßen, währenddessen es bei den über 60-Jährigen nur 56 % waren. Auch die Umfragewerte zum Verhältnis von Prepaid- zu Postpaid-Karten (37 % vs. 63 %) stimmen mit den Zahlen des BAKOM für Ende 2006 (42 % vs. 58 %) recht gut überein.

3.3 Modellierung der Entwicklung der Nutzung von Mobiltelefonen

3.3.1 Daten

Für die Modellierung der zeitlichen Entwicklung der Nutzung von Mobiltelefonen in der Schweiz stehen uns die Daten der BAKOM Statistik sowie von mehreren Stichprobenerhebungen zur Verfügung. Die Statistik des BAKOM reicht bis ins Jahr 1978 zurück, enthält aber keine Angaben zu Alter oder Geschlecht von Nutzerinnen und Nutzern. Aufgrund von Doppelzählungen und registrierten Personen ohne Schweizer Wohnsitz, deren Anteile an der Gesamtzahl sich nicht genau bestimmen lassen und im Zeitablauf variieren, sind sie nur ein approximatives Mass.

An Stichprobenerhebungen liegen uns die veröffentlichten Auswertungen der sieben von gfs.bern zwischen 2003 und 2014 durchgeführten nationalen Befragungen sowie die veröffentlichten Daten der Umfrage von M.I.S. Trend von 2007 vor (siehe Kap. 3.2). Daneben stellten uns Schreier et al. [49] die Daten ihrer Umfrage von 2004 in anonymisierter Form ebenfalls zur Verfügung. Auf unsere Anfrage hin wertete gfs.bern die Daten

der sieben nationalen Umfragen mit einer feineren Altersgruppierung 16-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75+ Jahre neu aus, was die Anzahl der in unsere Modellierung einflussenden empirischen Datenpunkte mehr als verdoppelte.

Weitere Bemühungen um Daten zur Nutzung der Mobiltelefonie, insbesondere für den Zeitraum vor 2003, blieben erfolglos. Die Resultate einer in der Schweizer Trendanalyse [45] zitierten Meinungsumfrage von 2001 konnten nicht wiedererlangt werden, weder beim ursprünglichen Verlag noch bei den Autoren selbst. Auch eine Datenanfrage beim Marktführer Swisscom war nur begrenzt ergiebig. Swisscom verfügt über keine Nutzungsdaten, welche über mehrere Jahre zurückreichen, und erhebt auch in jüngster Zeit keine aggregierten soziodemographischen Nutzungsdaten, welche uns das Unternehmen hätte zur Verfügung stellen könnte (Persönliche Kommunikation von Cedar Urwyler von Swisscom vom 10.03.2023). Betreffend die Verbreitung der verschiedenen Mobilfunktechnologie-Generationen (1G-5G) konnte Swisscom nur Angaben machen zum jeweiligen Abdeckungsgrad der Bevölkerung bzw. der Landoberfläche nicht aber zur jeweiligen Anzahl der darauf betriebenen Mobiltelefone.

Als Bevölkerungszahlen verwendeten wir die vom BFS für die Krebsberichterstattung berechnete, über jedes Jahr gemittelte Schweizer Wohnbevölkerung der Jahre 1980-2020. Für die Jahre 1994-2012 sind die Bevölkerungszahlen berechnet abzüglich der Bevölkerung des Bezirks Laufen, welcher über diesen Zeitraum in der kantonalen Krebsregistrierung nicht berücksichtigt worden war.

3.3.2 Modellierung

Die Modellierung der zeitlichen Entwicklung der Nutzung von Mobiltelefonen erfolgte mittels eines binomialen Regressionsmodells mit Logit-Linkfunktion und mit der Anzahl Nutzer als abhängige Variable und dem Alter und dem Kalenderjahr der jeweiligen Stichprobenbefragung als unabhängige Variablen. Die Datenpunkte lagen nach Altersgruppen aggregiert vor und wurden für die Regression entsprechend der Anzahl Umfrageteilnehmer in den Alterskategorien gewichtet. Der funktionale Zusammenhang zwischen der abhängigen (auf der Logitskala) und den beiden unabhängigen Variablen wurde mittels zweidimensionaler kubischer Thin Plate Spline-Funktion als nicht-lineare Beziehung modelliert. Die durch diese Regression modellierte Nutzerprävalenz-Funktion lässt sich als eine glatte, gewölbte Fläche vorstellen, die über einem zweidimensionalen Koordinatensystem liegt. Die Achsen dieses Systems repräsentieren das Alter bzw. das Kalenderjahr (in x- und y-Richtung), während der vertikale Abstand (in z-Richtung) der Punkte auf der Fläche die entsprechende Nutzerprävalenz anzeigt. Der Grad der Glättung wird durch die Dimension der Basis der Spline-Funktion bestimmt und kann vorgegeben werden. Wir setzten diese so, dass die resultierende Nutzerprävalenz-Funktion die Umfrageergebnisse unserem Urteil nach ausreichend widerspiegelte und die von uns postulierten Annahmen (siehe unten) zufriedenstellend erfüllte. Bei dem von uns vorgegebenen Wert von $k=12$ Dimensionen betrug die effektive Dimension (effektive Anzahl Freiheitsgrade) der an die Daten angepassten Spline-Funktion 10,91.

Die Daten der Stichprobenbefragungen beziehen sich ausschliesslich auf den Zeitraum von 2003 bis 2014 und wurden uns in aggregierter Form nach Altersgruppen zur Verfügung gestellt. Für die Regressionsanalyse haben wir jedem Teilnehmer einer Altersgruppe dasselbe Alter zugeordnet. Dieses wurde als gewichteter Durchschnitt der Altersjahre innerhalb der Alterskategorie berechnet, wobei jedes einzelne Jahr entsprechend seines Anteils an der Gesamtbevölkerung im Umfragejahr gewichtet wurde. Um den Zeitpunkt der Stichprobenumfragen mit höchster Genauigkeit in die Regression einzubeziehen, wurde das Kalenderjahr als Dezimalzahl angegeben. Dabei repräsentieren die Dezimalstellen den Anteil des Jahres, der bis zum Zeitpunkt der Umfrage vergangen war. Die Berechnung dieser Zeitdarstellung erfolgte mithilfe der `decimal_date`-Funktion des `lubridate`-Pakets in der statistischen Software R.

Für den Zeitraum davor und danach setzten wir "von Hand" spärlich weitere künstliche Datenpunkte. Diese setzten wir zunächst für die Jahre 1989 und 2019, d.h. zu Beginn und am Ende unserer Modellierung als die

Mobiltelefonie in der Schweiz noch praktisch unbekannt bzw. quasi omnipräsent war. Weitere Datenpunkte für das Jahr 2001 waren erforderlich, damit die sich anhand der resultierenden Spline-Glättung ergebende Anzahl der Nutzerinnen und Nutzer die vom BAKOM registrierte Anzahl der Nutzungsverträge zu keinem Zeitpunkt übertraf. Da uns für diesen nicht durch Umfragen abgedeckten Zeitraum keine demographischen Angaben zu Nutzerinnen und Nutzern von Mobiltelefonen vorliegen, setzten wir diese Prävalenzen nur für die drei ursprünglichen Alterskategorien der Befragungen von gfs.bern der 16-39, 40-64 und über 65-Jährigen fest. Für diese künstlichen Datenpunkte legten wir eine Stichprobengrösse von 1000 Personen pro Altersgruppe fest, um diesen Datenpunkten im Regressionsmodell das nötige Gewicht zu verleihen.

Für die Modellierung der Nutzung der Mobiltelefonie machten wir weiter folgende vereinfachenden Annahmen. Erstens setzten wir die Prävalenz der Mobiltelefonnutzung im Jahr 1989 und davor auf Null. Dies ist dadurch gerechtfertigt, dass 1988 erst 30'768 Nutzungsverträge registriert waren, was 0,6% der damaligen über 16-jährigen Bevölkerung ausmachte. Weiter unterstellen wir, dass Kinder bis 5 Jahre noch nicht exponiert sind. Dies lassen wir in unsere Modellierung einfließen, indem wir für jeden Umfragezeitpunkt und die künstlichen Datenpunkte 1989, 2001 und 2019 für die Altersgruppe der 0-15 Jährigen einen Datenpunkt für Lebensalter von 5 Jahren bei einer Prävalenz von 0% festsetzen. Drittens postulieren wir, dass die Prävalenz der Mobiltelefonnutzung nach 2014 bei allen Altersgruppen im weiteren Verlauf gegen 100% tendiert. Die Nutzungsprävalenzen wurden bis 2020 durch die modellierte Splines-Funktion bestimmt und für den Zeitraum danach bis 2050 um eine jährliche Zuwachsrate von 0,1% erhöht, bis eine Prävalenz von 99,98% erreicht war.

Bei der Modellierung der Daten zur Prävalenz der Mobilfunktechnologie liessen wir uns zudem von folgenden etablierten Fakten leiten:

- Wir unterstellen, dass Personen, welche einmal ein Mobiltelefon benutzten, dieses auch weiterhin nutzen, so dass die Anzahl der exponierten Personen im Zeitverlauf nie rückläufig war und entsprechend auch die Spline-Funktion über sämtliche Alters- und Kalenderjahre monoton ansteigt. Dies impliziert, dass die geschätzten Prävalenzen für die Altergruppe der 65-74 Jährigen und der über 75-Jährigen für die Jahre 2006 bis 2010 über den Umfragewerten zu liegen kommen (Anhang B, Abb. 28). Wir bestreiten damit nicht, dass es in diesem Zeitraum eine reale Abnahme der Nutzungsprävalenz gegeben haben könnte, wie es die Daten suggerieren. Da uns jedoch eine plausible Begründung hierfür fehlt und die Vertrauensintervalle aufgrund der geringeren Anzahl befragter Personen für diese Altersgruppen breiter sind, unterstellen wir auch für diese Altersgruppen einen monotonen Anstieg.
- Die geschätzte Anzahl der Nutzerinnen und Nutzer sollte bis Ende der 1990er Jahre nicht zu stark von den BAKOM Zahlen abweichen und zwischen 5 und 10% darunter liegen, um Doppelzählungen zu berücksichtigen. Dies war aufgrund kurzfristiger Schwankungen nicht vollends möglich. Danach wurde die Divergenz zu den BAKOM Zahlen zunehmend grösser. Rechnet man die geschätzten Prozentanteile der Mobiltelefonbenutzer und -benutzerinnen nach Altersgruppen der ersten gfs.bern Befragung von 2003 auf die über 16-jährige Bevölkerung um, ergeben sich in der Summe 4,5 Millionen Personen. Im Vergleich registrierte das BAKOM 6,2 Millionen Nutzerinnen und Nutzern, was einer Abweichung von 27% entspricht. 2014 waren dann 11,7 Millionen Nutzerinnen und Nutzer registriert bei einer Bevölkerung von 8,2 Millionen (Abweichung 30%).
- Wir gingen weiter davon aus, dass die Nutzung eines Mobiltelefons in den Anfängen dieser Technologie kostspielig war und daher mehrheitlich Personen der Altersgruppe der 40–64-Jährigen (meist auf Geschäftskosten) vorbehalten war. In den Umfragen lag dann der prozentuale Anteil der 16–39-Jährigen Nutzerinnen und Nutzer bereits ab der ersten Befragung von 2003 stets höher, so dass wir von einer rapideren Verbreitung von Mobiltelefonen in dieser Altersgruppe ab Ende der 1990er Jahre ausgehen. Unter den über 65-Jährigen verbreitete sich die Technologie langsamer, wobei im Jahr 2005 der Anteil erst rund 50% betrug. Erst mit der Einführung der Smartphones ab 2007 findet ein deutlicherer Anstieg

statt, der schliesslich dazu führte, dass heute die Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone nahezu die gesamte Bevölkerung ab Alter 16 Jahren betrifft (Abb. 2, unten).

3.3.3 Ergebnisse

Basierend auf dem geschätzten Regressionsmodell interpolierten wir anschliessend die Prävalenzen der Mobiltelefonnutzung für die Altersjahre 0-99 Jahre und die Kalenderjahre 1989-2020. Abbildung 2 (oben) zeigt die für die sieben Altersgruppen aggregierten, geschätzten Anteile der Nutzerinnen und Nutzer der Mobilfunktechnologie über den Untersuchungszeitraum. Die geschätzte zwei-dimensionale Spline-Glättung der Prävalenz der Mobiltelefonnutzerinnen und -nutzer bilden die Ergebnisse der Umfragen sehr gut ab; einzig für die Altersgruppen der 65-74 Jährigen und der über 75-Jährigen in den Jahren 2006 und 2010 liegt die Spline-Glättung ausserhalb des jeweiligen Vertrauensintervalls der Umfrage, wobei diese Anteile aufgrund der niedrigen Zahl von Umfrageteilnehmenden dieser Altersgruppen die Werte mit dem grössten Unschärfereich darstellen (Anhang B, Abb. 28).

Diese Aggregation erfolgte nur zur Überprüfung, dass die Spline-Glättung die Umfrageergebnisse zufriedenstellend abbildet. Für die Berechnung der Exposition gegenüber HF-EMF Strahlung verwenden wir im folgenden immer die geschätzte Prävalenz für einzelne Alters- und Kalenderjahre. Abbildung 3 zeigt die geschätzte Nutzerprävalenz für ein Auswahl einzelner Altersjahre nach Kalenderjahr (oben) und für einzelne Kalenderjahre nach Altersjahr (unten). Das geschätzte Regressionsmodell zeichnet auch die von uns postulierten Verschiebungen der Prävalenzen nach Lebensalter im Zeitverlauf gut nach.

3.4 Berechnung der Exposition durch Mobiltelefone in einer nationale Kohorte

Basierend auf dem geschätzten logistischen Regressionsmodell berechneten wir anschliessend die jährliche Prävalenz und die kumulativen Jahre der Nutzung von Mobiltelefonen für eine nationale Kohorte der Schweizer Bevölkerung ab 1989 bis 2020. Für die Simulation von zukünftigen Szenarien ist es zudem erforderlich, dass wir die Bevölkerungszahlen und die geschätzten Mobiltelefonnutzungsdaten in die Zukunft projizieren. Dies erreichten wir, indem wir die altersspezifische Bevölkerung und geschätzte Nutzerprävalenz des Jahres 2020 für eine hypothetische Kohorte bis 2050 konstant hielten. Dieses vereinfachte Vorgehen rechtfertigt sich dadurch, dass wir die anschliessenden Trendanalysen mit altersstandardisierten Raten durchführten und dafür als Standardbevölkerung die Altersverteilung der Schweizer Bevölkerung des Jahres 2020 zugrunde legen.

Für die Berechnung der Exposition durch Mobiltelefone in einer nationalen Kohorte teilten wir die wohnhafte Bevölkerung in Geburtskohorten der einzelnen Jahrgänge ein. Für die bis und mit 1989 geborenen Jahrgänge begann der Follow-up 1989 und endete mit Erreichen des 99. Altersjahres oder im Jahre 2050, dem Ende des Simulationszeitraums. (In der BFS Bevölkerungsstatistik sind Personen über 99 Jahre in der Kategorie der 99-Jährigen erfasst.) Für die Jahrgänge ab 1990 begann der Follow-up mit dem Geburtsjahr und endet 2050.

Die Personenzahl in der Kohorte wurde für jede Kombination von Geburtskohorte und Altersjahr mit der Personenzahl der entsprechenden Kombination von Kalender- und Altersjahr in der Schweizer Bevölkerung gleichgesetzt. Dadurch ist die Kohorte in ihrer Grösse und Altersstruktur im zeitlichen Verlauf ein genaues Abbild der in der Schweiz wohnhaften Bevölkerung. Gleichzeitig erhalten wir dadurch eine dynamische Kohorte, in der jährlich neue Personen (durch Geburten und Immigration) dazu stossen und Personen wegfallen (durch Tod oder Emigration), ohne dass wir diese Ströme explizit simulieren müssen. Wir setzen lediglich voraus, dass die eintretenden und austretenden Personen sich in ihrem Nutzungsverhalten und Krebsrisiko nicht von den anderen Personen in ihrer jeweiligen Geburtskohorte unterscheiden.

Für die früheren Jahrgänge (bis und mit 1989) wurde die Prävalenz der Nutzung der Mobiltelefonie im Jahre 1989 mit dem modellgeschätzten Anteil des jeweiligen Altersjahres im Jahr 1989 gleichgesetzt. Für die jüngeren Jahrgänge wurde die Prävalenz der 0-Jährigen im Geburtsjahr übernommen, wobei diese gemäss

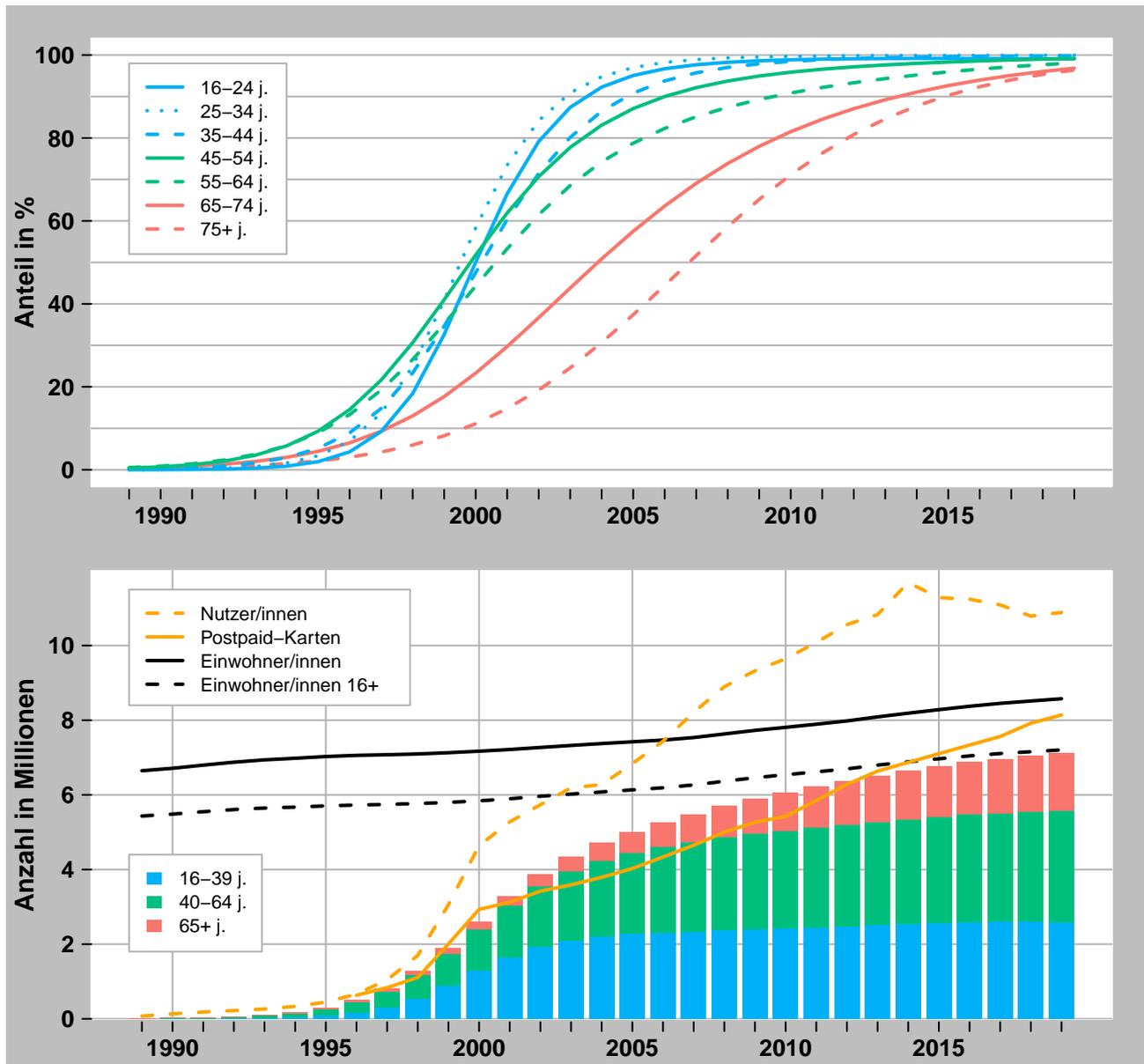
unseren postulierten Modellannahmen auch geschätzt praktisch 0 % betrug. Für alle Folgejahre berechneten wir basierend auf der modellgeschätzten Prävalenz zu Beginn des laufenden Altersjahres und dem Beginn des nächsten Jahres die Wahrscheinlichkeit das ein Nicht-Nutzer im laufenden Altersjahr erstmals zu einem Nutzer wird gemäss der Formel

$$R_{i,j} = \frac{P_{i,j+1} - P_{i,j}}{1 - P_{i,j}}$$

wobei $R_{i,j}$ die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Nutzung in Geburtskohorte i im Altersjahr j und $P_{i,j}$ die Prävalenz in Geburtskohorte i zu Beginn des Altersjahres j darstellt. Eine Herleitung dieser Formel ist im Anhang C.1 gegeben.

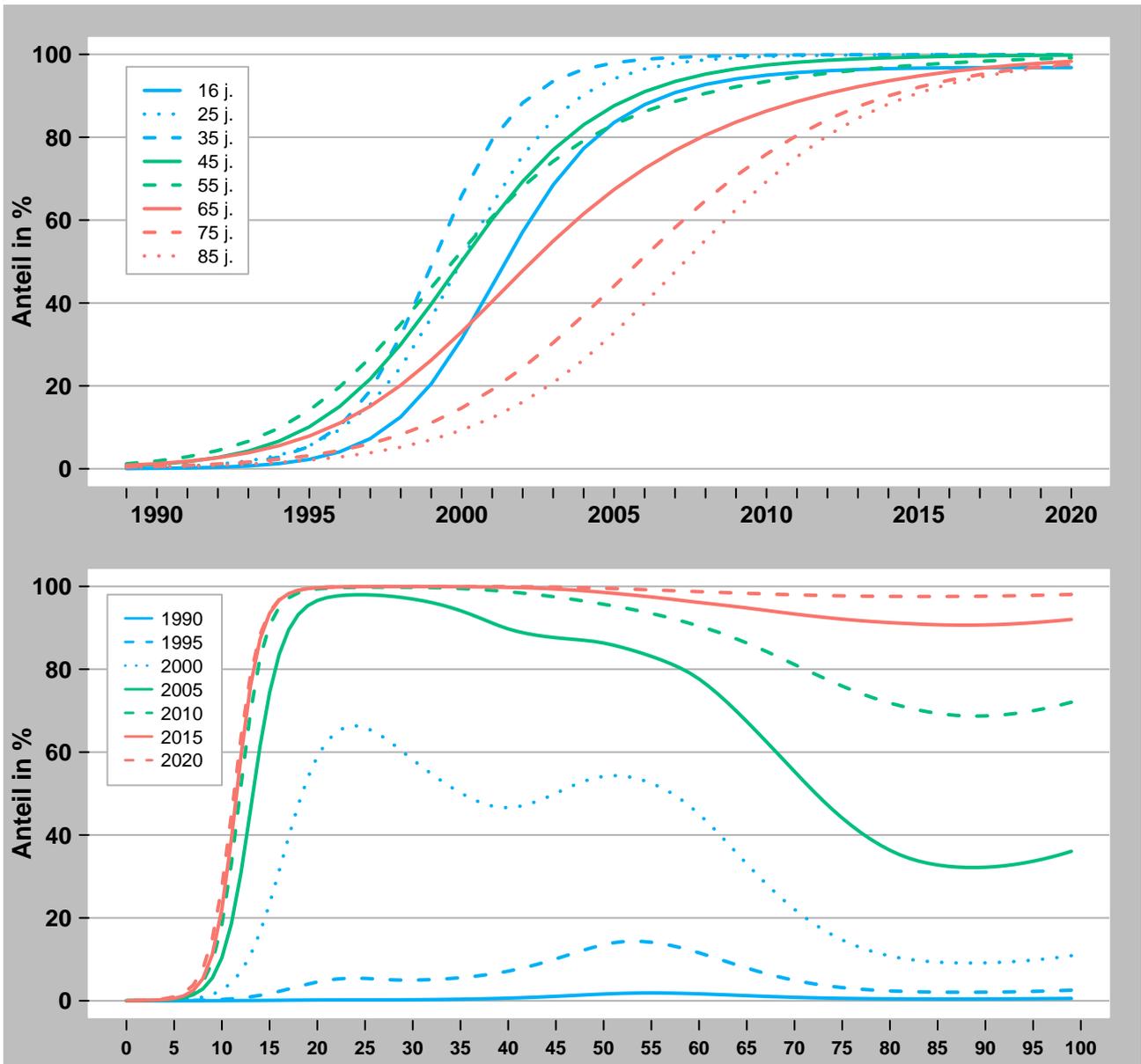
Die berechneten Wahrscheinlichkeiten einer erstmaligen Nutzung wendeten wir deterministisch auf die Anzahl der verbleibenden Nicht-Nutzerinnen und Nicht-Nutzer jeder Geburtskohorte an, um die Anzahl der neuen Nutzerinnen und Nutzer zu bestimmen. Bestehende Nutzerinnen und Nutzer bleiben gemäss unserer postulierten Annahme exponiert und erlangen mit jedem Kalenderjahr ein zusätzliches Jahr an kumulativer Nutzungszeit.

Abbildung 2: Anteile in Prozent der Mobiltelefonnutzerinnen und -nutzer an der Bevölkerung nach Altersgruppen geschätzt mittels Spline-Glättung von Daten aus repräsentativen Stichprobenerhebungen (oben); geschätzte Anzahl in Millionen der Personen mit Mobiltelefon nach Altersgruppen im Vergleich zur ständigen Wohnbevölkerung und zur Anzahl der vom BAKOM registrierten Mobilfunknutzungsvereinbarungen (unten)



Quellen: Bundesamt für Kommunikation 2022; Bundesamt für Statistik 2022; gfs.Bern 2003-2014.; Schreier et al. 2006 [49]; M.I.S. Trend 2007

Abbildung 3: Geschätzte Anteile in Prozent der Mobiltelefonnutzerinnen und -nutzer an der Bevölkerung für einzelne Alterssjahre nach Kalenderjahr (oben) und für einzelne Kalenderjahre nach Altersjahr (unten)



Quellen: Bundesamt für Kommunikation 2022; Bundesamt für Statistik 2022; gfs.Bern 2003-2014.; Schreier et al. 2006 [49]; M.I.S. Trend 2007

4 Entwicklung der Inzidenz von ZNS-Tumoren in der Schweiz

4.1 Daten und Datenqualität der Nationalen Krebsregistrierungsstelle

Die Krebsregistrierung in der Schweiz ist kantonal organisiert. Mit der gestaffelten Einführung von kantonalen Krebsregistern, beginnend in den 1970er Jahren, ist der Anteil der durch die Registrierung erfassten Bevölkerung stets gestiegen. Mit dem neuen nationalen Krebsregistrierungsgesetz (KRG) müssen seit dem Jahr 2020 Krebsdiagnosen landesweit gemeldet werden, und alle Kantone sind verpflichtet, ein Register zu führen oder sich einem bestehenden anzuschliessen, sodass die Krebsregistrierung heute flächendeckend ist. Krebsdiagnosen bei Kindern bis zum 15. Altersjahr wurden schon seit den 1970er Jahren landesweit durch ein nationales Kinderkrebsregister erfasst. Das Kinderkrebsregister (KiKR) ist auch unter dem neuen KRG verantwortlich für die Registrierung von Krebs bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-19 Jahren.

Die Daten der kantonalen Krebsregister fliessen bei der Nationalen Krebsregistrierungsstelle (NKRS) zusammen, welche diese für statistische Auswertungen aufbereitet und für ein Tumor-Monitoring für Daten zu Krebsdiagnosen ab dem 20. Lebensjahr Anlaufstelle wäre. Entsprechend wäre das KiKR Anlaufstelle für Daten zu Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Gemeinsam mit dem Bundesamt für Statistik publizieren die NKRS und das KiKR auf ihren Webseiten regelmässig epidemiologische Daten zu Krebs inklusive Inzidenz, Mortalität, Überleben und Prävalenz, aber auch Angaben zur Datenqualität. Alle 5 Jahre publizieren sie gemeinsam einen nationalen Krebsbericht, letztmalig im Jahr 2021 [1].

Das Nationale Institut für Krebsepidemiologie und -registrierung (NICER) hat basierend auf Krebsregisterdaten der Kantone Zürich, Luzern, Glarus, Fribourg, Appenzell Ausserrhoden, Appenzell Innerrhoden, St. Gallen, Graubünden, Waadt, Wallis und Genf nationale Inzidenzzahlen für benigne, borderline und maligne Hirntumoren für die Schweiz für den Zeitraum 2010-2014 geschätzt [34]. Diese Kantone umfassen rund 55 % der gesamtschweizerischen Bevölkerung. Eingeschlossen in diese Studie wurden alle Diagnosen mit ICD-O-3 Topographie Codes C70-C72. Die Studie schätzte, dass über diese fünf Jahre extrapoliert auf die ganze Schweiz 7'841 primäre Hirn-/ZNS-Tumore vorkamen, wovon 59,9 % benigne oder borderline und 40,1 % maligne Tumoren waren. Die häufigsten Tumorgruppen waren benigne oder borderline Meningeome (37,1 %) und maligne Glioblastome (22,3 %), gefolgt von Diagnosen ohne spezifizierte Morphologie (8,4 % benigne oder borderline und 3,2 % maligne) [34].

Die kantonalen Krebsregister erfassen routinemässig alle primären ZNS-/Hirntumore unabhängig vom Verhalten. Es ist allerdings möglich, dass in der Vergangenheit benigne Tumore und solche unbekanntes Verhaltens nicht immer konsequent erfasst worden sind. Für die NICER Studie wurden deshalb die Daten für die Schweiz mit der renommierten Datenbank des Central Brain Registry of the United States (CBTRUS) verglichen. Dieser Vergleich ergab, dass die Schweizer Daten sowohl in Bezug auf benigne und maligne Hirntumore sehr zuverlässig sind, zumindest für die Jahre 2010-2014. (Für den Zeitraum davor wurde die Übereinstimmung nicht überprüft.) Die minimalen Unterschiede zwischen den NICER Daten und jenen des CBTRUS sprechen gegen eine Unterregistrierung von benignen Hirntumoren in der Schweiz. Verglichen wurden sowohl die Prozentanteile der morphologischen Gruppen als auch die altersbereinigten Inzidenzraten [34].

Die NICER Studie machte für die vorliegende Untersuchung mehrere relevante Feststellungen: maligne Hirntumoren werden in der Regel aufgrund von Symptomen diagnostiziert, während benigne und borderline Hirntumore häufiger durch Zufall entdeckt werden. Der Anteil der Zufallsbefunde am Total der Diagnosen nimmt mit dem Alter stetig zu, von 10 % bei den 0- bis 19-Jährigen auf rund 50 % bei den über 80-Jährigen. Unterschiede manifestieren sich auch bei der Diagnosemethode: benigne Tumore werden häufiger klinisch über bildgebende Verfahren diagnostiziert, während maligne Tumoren häufiger mikroskopisch anhand einer Gewebeprobe bestimmt werden, ausser bei der jüngsten Altersgruppe [34]. Obwohl viele Tumore eindeutige Charakteristika aufweisen, welche es ermöglichen, diese mittels bildgebenden Verfahren zu bestimmen, lässt sich die Morphologie nur mit grösserer Unsicherheit feststellen. Dies erklärt möglicherweise die in den NICER

Daten auffällig hohe Inzidenz von benignen Tumoren mit unspezifizierter Morphologie bei Patienten über 60 Jahren. Hirnmetastasen sind zudem häufiger als primäre ZNS/Hirn-Tumore, was für die Klassifizierung eine Herausforderung darstellt, insbesondere wenn der extrakraniale primäre Tumor nicht identifiziert werden kann [34].

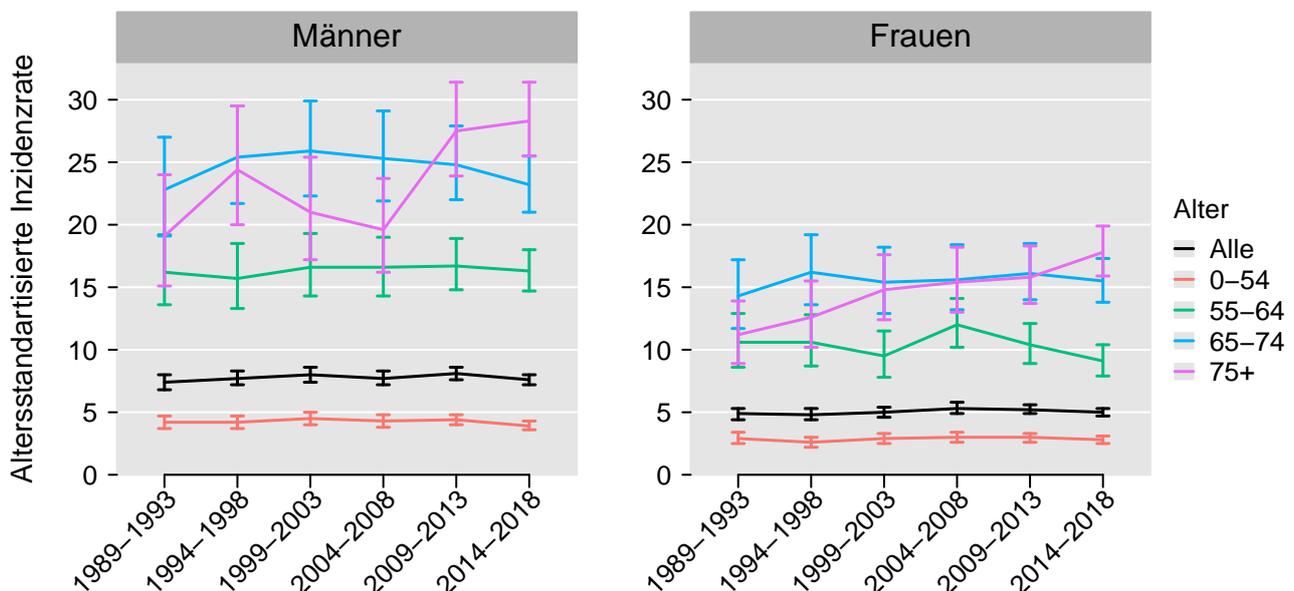
Fazit: Uns liegen keine Hinweise vor, welche die Datenqualität des NICER Datensatzes in Frage stellen würden. Der hohe Anteil an Zufallsbefunden bei älteren Menschen lässt allerdings die Möglichkeit offen, dass beobachtete Trends auch durch Veränderungen in der Diagnose- und Registrierungspraxis beeinflusst werden können.¹

4.2 Langfristige Entwicklung der Inzidenz der ZNS-Tumoren

Die veröffentlichten Statistiken zur Krebsinzidenz der Nationalen Krebsregistrierungsstelle (NKRS) präsentieren die Inzidenzzahlen der ZNS-Tumoren zusammengefasst nach den ICD-10 Codes C70-C72. Diese Zeitreihen umfassen ausschliesslich maligne Neubildungen der Meningen (C70), des Gehirns (C71) sowie des Rückenmarkes und der Hirnnerven (C72). Der Beobachtungszeitraum der jüngsten NKRS Statistik umfasst die Jahre 1989-2018, wobei die Inzidenzraten über Fünfjahresperioden aggregiert berechnet wurden. Die Inzidenzzahlen werden dabei stratifiziert nach Geschlecht sowie nach Geschlecht und den Altersgruppen 0-54, 55-64, 65-74 und über 75 Jahren ausgewiesen. Die rohen Inzidenzzahlen wurden basierend auf der Europäischen Standardbevölkerung von 1976 altersstandartisiert.

Die Entwicklung der altersstandartisierten Inzidenzraten blieben sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen über den Beobachtungszeitraum stabil. Die Inzidenzrate bei den Männern war dabei mit durchschnittlich 7,8 pro 100'000 Personenjahre über 50 % höher als bei den Frauen mit 5,0 pro 100'000 Personenjahre (Abb. 4).

Abbildung 4: Altersstandardisierte Inzidenzraten von malignen primären ZNS-Tumoren (ICD-10 Codes C70-72) und 95%-Vertrauensintervall nach Geschlecht und Altersgruppen 1989-2018



Quelle: Nationale Krebsregistrierungsstelle 2022.

Die Inzidenzraten nehmen bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter zu. Im Zeitverlauf fällt hierbei auf, dass die Inzidenzraten der 0-54, 55-64 sowie der 65-74-jährigen Männern und Frauen praktisch stabil blieben. Ein Anstieg der Inzidenz über die Zeit lässt sich lediglich für die Altersgruppen der über 75-Jährigen

¹ Diesbezüglich wäre es angezeigt, die Meinung von Onkologen und Kodierungsexperten einzuholen.

beobachten, wobei die Inzidenzraten der über 75-jährigen Männer und Frauen während dem letzten Jahrzehnt die Inzidenzraten der 65-74 Jährigen übertrafen (Abb. 4).

5 Simulation der Krebsinzidenz

5.1 Mängel einfacher Simulationsmodelle

Das Modell zur Simulation eines durch die Exposition gegenüber HF-EMF erhöhten Risikos für Hirntumore, welches einer Mehrheit der im Kapitel 2 untersuchten Trendanalysen zugrunde lag, hat mehrere konzeptionelle und methodische Mängel. Die schlagartige Erhöhung des Risikos um einen fixen Faktor nach Einsetzen der Exposition ist kaum realistisch, selbst wenn die simulierte Erhöhung erst nach einer (kurzen oder langen) fixen Latenzzeit erfolgt. Realistischerweise ist vielmehr davon auszugehen, dass ein Risikoanstieg von der kumulativen Dauer der Nutzung abhängt und die Latenzzeiten einer gewissen individuellen Variabilität unterliegen. Beide Faktoren führen zu einem graduellen Anstieg des Risikos nach Einsetzen der Exposition und erschweren eine frühzeitige Erkennung einer Trendwende.

Die verbreitete Modellierung nach Altersgruppen erschwert zudem die Berücksichtigung und Erkennung von expositionsbedingten Verschiebungen des Alters bei Diagnose (Alters-Inzidenz-Funktion). Da kein plausibler genotoxischer Wirkungsmechanismus von HF-EMF bekannt ist, wäre zu erwarten, dass sich eine karzinogene Wirkung der Exposition eher durch eine Beschleunigung eines schon initiierten Krebsentstehungsprozesses und als über eine Zunahme der Initialisierung von gesunden Zellen zeigen würde. Solche Effekte könnten, wie die unten beschriebenen Simulationsmodelle zeigen, eine Verschiebung der Alters-Inzidenz-Funktion zur Folge haben. Insgesamt wäre somit mit subtileren Trendänderungen zu rechnen als die bisher in der Literatur zu RF-EMF Exposition durch Mobiltelefonnutzung verwendeten Simulationsmodelle berücksichtigen.

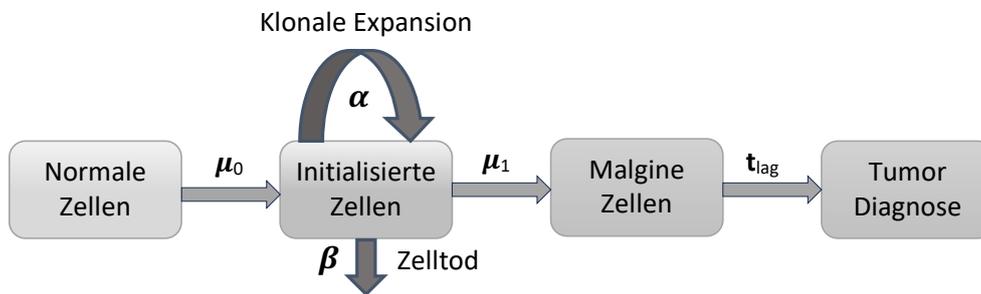
5.2 Das TSCE Modell der Krebsentstehung

Für die Erarbeitung einer Methodik für das Monitoring von Tumoren suchten wir ein mathematisches Modell für die Simulation von Trends der Krebsinzidenz, mit welchem sich verschiedene Expositions-Wirkungsbeziehungen abbilden lassen und welches die genannten Mängel einfacher Modelle beheben kann. Eine Übersicht über die hierzu geeigneten Methoden und Modelle lieferte die am ISPM im Rahmen eines MD-Projekts erstellte Scoping Review von Lorenz Leuenberger [32].

Im Rahmen dieser Forschungsarbeit benutzten wir das *Two-Stage Clonal Expansion* (TSCE) Modell für die Simulation der Tumorzinzidenz [40, 42, 41]. Dieses auch als Molgavkar oder Molgavkar-Knudson bekannte, biologisch basierte Modell der Krebsentstehung erlaubt sowohl die Berücksichtigung von Alterseffekten, wie z.B. der Effekt von früheren Diagnosen, als auch die Modellierung von Umwelteinflüssen sowohl auf die Initiation wie auch die Promotion der Tumorentwicklung. Die Verwendung solcher Modelle ist im Kontext von Expositionen gegenüber bekannten Karzinogenen wie Tabakrauch [50, 39], Benzol [43] oder ionisierender Strahlung [26, 35] gut etabliert. Dank der Flexibilität dieses Modells können wir wesentlich realistischere Trends der Tumorzinzidenz generieren als mit der in den meisten Trendanalysen angewandten einfachen Methode.

Die biologischen Merkmale und die mathematische Fundierung des TSCE Modells sind anderswo beschrieben worden, so dass wir hier nur einen kurzen Abriss geben [42, 41, 22, 23, 5]. Grundlegendes Prinzip des TSCE Modells ist ein mehrstufiger biologischer Prozess der Krebsentstehung, bei welchem durch sequentielle Akkumulation von genetischen Mutationen in Abwechslung mit klonaler Expansion gesunde Zellen zu malignen Zellen werden. Das TSCE Modell abstrahiert den biologischen Prozess der Krebsentstehung als drei sequentielle Phasen der Initiation, Promotion und der malignen Transformation. Bei der Initiation werden aus normalen Zellen durch eine erste Mutation initialisierte Zellen. Bei einer Anzahl von X Stammzellen und einer Initialisierungsrate von ν entstehen neu initialisierte Zellen mit Rate $\mu_0 = \nu * X$. Im Rahmen der Promotion teilen sich initialisierte Zellen mit Rate α in zwei identische Tochterzellen und bilden durch klonale Expansion einen wachsenden Pool von initialisierten Zellen. Initialisierte Zellen scheiden mit Rate β aus diesem Pool durch Differenzierung/Inaktivierung wieder aus. Bei der malignen Transformation entsteht schliesslich aus einer initialisierten Zelle durch eine weitere Mutation eine maligne Zelle. Diese Transformation erfolgt mit Rate μ_1

Abbildung 5: Schematische Darstellung des *Two-Stage Clonal Expansion* Modells. Das TSCE Modell ist ein zeitkontinuierlicher Markov-Prozess, in welchem normale Zellen durch genetische Mutation zu initialisierten (präkanzerösen) Zellen werden, welche sich durch klonale Expansion teilen, absterben oder nach einer weiteren Mutation zu malignen Zellen werden mit progressivem Wachstum bis zur Tumordiagnose.



und nimmt mit der Anzahl initialisierter Zellen linear zu. Die Dynamik der Krebsentstehung des TSCE Modells wird somit durch die Rate der Mutationsschritte μ_0, μ_1 einerseits und die effektive Rate der klonalen Expansion $\alpha - \beta - \mu_1$ andererseits bestimmt. Implizite letzte Phase des TSCE Modells stellt die Latenzzeit t_{lag} des progressiven Wachstums der malignen Zellen bis zur klinischen Tumordiagnose dar (Abb. 5).

Mathematisch wird das TSCE Modell als zeitkontinuierlicher Markov-Prozess mit folgenden Zuständen modelliert: $X(t)$ die Zahl der gesunden Stammzellen im Alter t ; $Y(t)$ die Anzahl initialisierter Zellen und $Z(t)$ die Anzahl maligner Zellen. Aus der wahrscheinlichkeitserzeugenden Funktion für $Y(t)$ und $Z(t)$ lassen sich unter Annahme konstanter Parameter ($\nu, X, \alpha, \beta, \mu_1$) die Survival- und Hazard-Funktion für das Ereignis des erstmaligen Auftretens einer malignen Zelle herleiten. In einigen Anwendungen wird keine Latenzzeit des Tumorwachstums berücksichtigt. Die Hazard-Funktion stellt in diesem Fall gleichzeitig die Alters-Inzidenz-Funktion dar und bildet das Bindeglied, über das sich die Parameter des TSCE Modells aufgrund von Krebsregisterdaten schätzen lassen. Es sind jedoch nicht alle Parameter auf diesem identifizierbar. Häufig wird die Hazard-Funktion in Abhängigkeit der folgenden 3 schätzbaren Parameter p, q, r geschrieben (siehe [5]):

$$p, q := \frac{1}{2} \left(-(\alpha - \beta - \mu_1) \mp \sqrt{(\alpha - \beta - \mu_1)^2 + 4\alpha\mu_1} \right)$$

$$r = \nu X / \alpha$$

Die Hazard-Funktion ist dann gegeben durch:

$$h(t) = r \left(\frac{pq(e^{-qt} - e^{-pt})}{qe^{-pt} - pe^{-qt}} \right)$$

Wir schätzten die Parameter des Modells mit der Maximum Likelihoodmethode, unter der Annahme einer Poissonverteilung für die Krebsfälle, wobei die altersabhängigen Poissonraten durch die Hazard-Funktion gegeben ist. Durch sinnvolle Restriktion auf 2 der 5 unbekanntem TSCE Modellparameter lassen sich die restlichen 3 Parameter (z.B. α, β, μ_1) aus den geschätzten Parametern (p, q, r) ableiten. Dadurch lassen sich die Parameter des TSCE Modells für eine spezifische Tumorart aufgrund der Bevölkerungszahlen und der altersspezifischen Inzidenz innerhalb einer Population schätzen. Diese Schätzung kann auch unter Berücksichtigung fixer oder variabler individueller Latenzzeiten durchgeführt werden. Häufig wird im Falle von variablen Latenzzeiten eine vorgegebene Gamma-Verteilung unterstellt.

Zur Modellierung von Einwirkungen von Expositionen auf die Krebsentstehung werden die Modellparameter gezielt in Abhängigkeit der Exposition verändert. Falls die Exposition zeitlich variiert, wie in unserem Fall, muss die Annahme von konstanten Parametern fallen gelassen werden, was die Herleitung einer Hazard-Funktion erschwert. Für den Fall, dass die Parameter abschnittsweise konstant sind, haben Heidenreich et

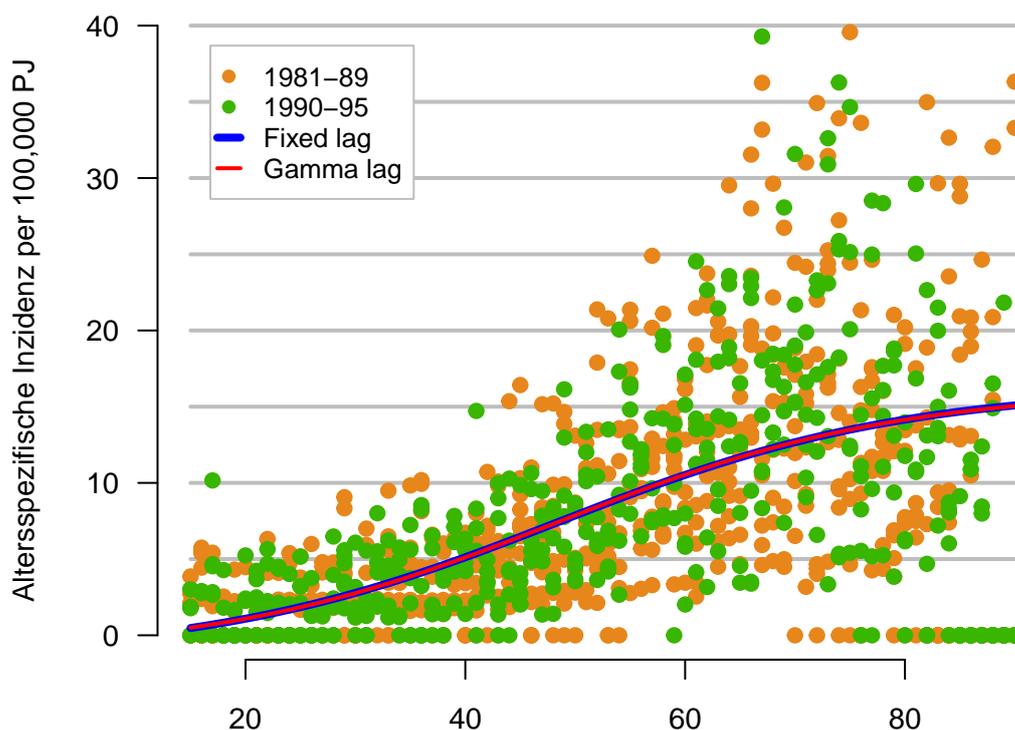
al. [23] die Hazard-Funktion hergeleitet. Diese kann nur iterativ berechnet werden, und wir verwendeten dazu die von Meza et al. [38] entwickelten R Codes. Die Autoren geben in ihrer Publikation auch Lösungen unter Berücksichtigung von fixen und Gamma-verteilten Latenzzeiten an, jedoch nur für die Survival-Funktion. Um Gamma-verteilte Latenzzeiten berücksichtigen zu können, haben wir anhand der in Meza et al. [38] angegebenen Survival-Funktion die entsprechende Hazard-Funktion hergeleitet (siehe Herleitung im Anhang C.2) und die R-Codes der Autoren mit dieser Funktion ergänzt.

In Anlehnung an die Literatur verwendeten wir zur Minimierung der Log-Likelihood Funktion unserer TSCE Modelle den dfp Befehl des R Pakets Bhat [36], welcher den Davidon-Fletcher-Powell Optimierungsalgorithmus implementiert.

5.3 Hazard-Funktion von Gliomen und Akustikusneurinomen für das Basis-Risiko

Wir schätzten die Parameter des TSCE Modells basierend auf den Krebsinzidenz- und Bevölkerungszahlen für die Jahre 1981-1995 als von uns *a priori* definierter Basisperiode vor Einsetzen der verbreiteten Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone. In der Schweiz besteht das grundlegende Problem, dass die Registrierung der Krebsfälle bis vor einigen Jahren nicht flächendeckend erfolgte. Für frühere Perioden ist es deshalb erforderlich, die in den Kantonen mit Krebsregister registrierten Fallzahlen auf die übrigen Kantone ohne Krebsregister zu extrapolieren (siehe Kap. 4.1). Dazu wendeten wir die an unserem Institut zu diesem Zweck mitentwickelten Parameter und Formeln der nationalen Krebsberichterstattung auf die von der NKRS erhaltenen Inzidenzzahlen an. Diese Basisperiode für die Schätzung der Grundparameter des TSCE Modells weicht vom Zeitraum der Modellierung der Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone ab, ist aber vor diesem Hintergrund gerechtfertigt. Wie im Kapitel 3.1 geschildert, begann die rasche Ausbreitung von Mobiltelefonen in weiten Teilen der Bevölkerung in der Schweiz erst ab 1998.

Abbildung 6: Altersspezifische jährliche Inzidenz von Gliomen per 100'000 Personenjahre und Hazard-Funktion des TSCE Modells mit fixer und gammaverteilter Latenzzeit von (durchschnittlich) 10 Jahren zwischen maligner Transformation und Tumordiagnose für die Basisperiode 1981-1995

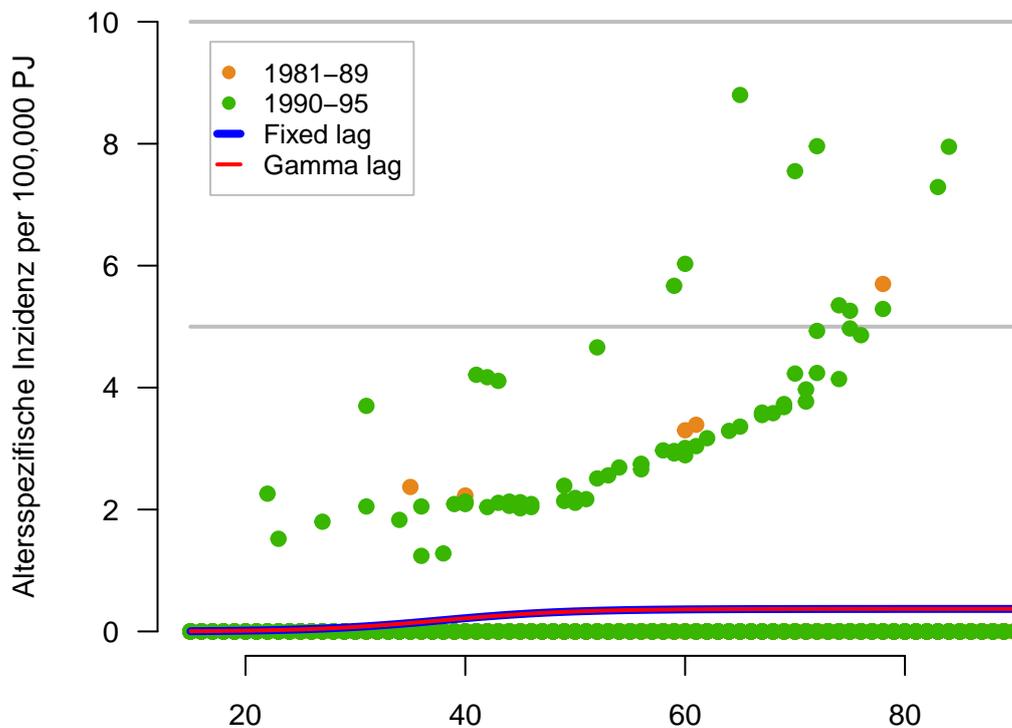


Quelle: Nationale Krebsregistrierungsstelle 2023

Für unsere Simulationen der Krebsinzidenz zur Erarbeitung der Methodik für Trendanalysen für ein Tumor-Monitoring wählten wir die zwei Tumorgruppen der Gliome (ICD-O-3 C71; M9380-9480) und Akustikusneurinome (C72.4; M9560/0) aus. Wir trafen diese Auswahl einerseits gestützt auf den Schlussbericht der IARC Working Group von 2011, welcher zum Schluss gelangte, dass für diese beiden Tumorarten eine begrenzte Evidenz für eine kanzerogene Wirkung von HF-EMF durch Mobiltelefone im Menschen bestehe [2]. Andererseits sind Gliome die häufigsten malignen Hirntumore in der Schweiz [34], währenddessen die benignen Akustikusneurinome rund zehn Mal weniger häufig diagnostiziert werden, weshalb die beiden Tumorarten auch unter dem methodischen Aspekt als eher häufige bzw. eher seltene Tumoren interessant sind.

Abbildung 6 zeigt die aufgrund der altersspezifischen Inzidenz der Gliome während der Basisperiode 1981-1995 vom TSCE Modell geschätzte Hazard-Funktion. Abbildung 7 zeigt die für den gleichen Zeitraum geschätzte Hazard-Funktion für Akustikusneurinome, deren Inzidenz um mehr als eine Grössenordnung niedriger liegt und daher für viele Altersjahre wegen fehlender Fälle auf Null geschätzt wird.

Abbildung 7: Altersspezifische jährliche Inzidenz von Akustikusneurinomen per 100'000 Personenjahre und Hazard-Funktion des TSCE Modells mit fixer und gammaverteilter Latenzzeit von (durchschnittlich) 10 Jahren zwischen maligner Transformation und Tumordiagnose für die Basisperiode 1981-1995



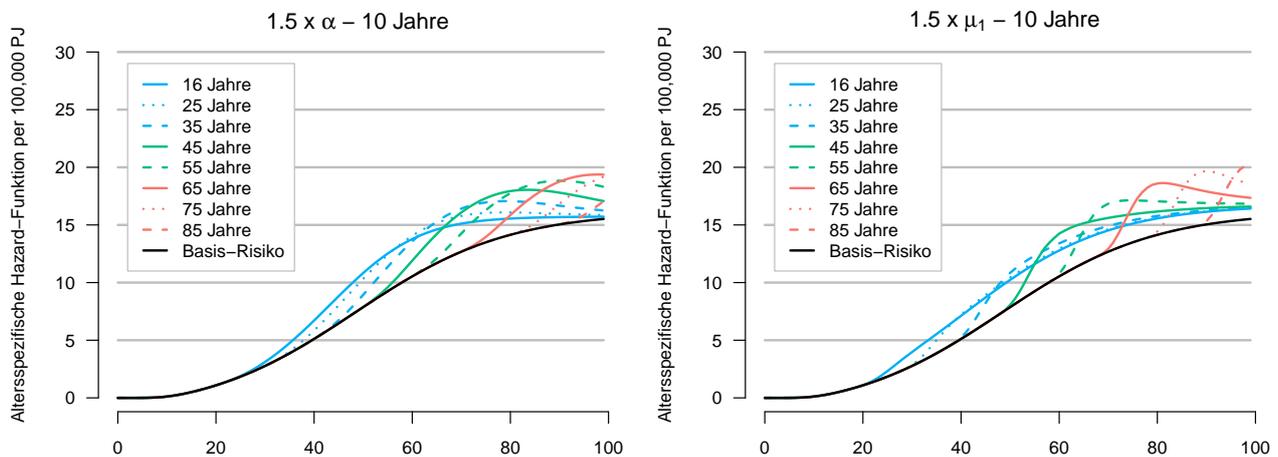
Quelle: Nationale Krebsregistrierungsstelle 2023

5.4 Simulationsszenarien

Da noch kein plausibler Wirkungsmechanismus dargelegt wurde, wie HF-EMF direkt genotoxisch wirken würden, fokussierten wir uns bei der Modellierung primär auf eine Veränderung der effektiven Rate der klonalen Expansion $\alpha - \beta$. Dabei untersuchen wir die Auswirkungen eines Anstiegs dieser Expansionsrate um den Faktor 1,2, 1,5 und 2,0. Wir bezeichnen diese Szenarien jeweils mit 'Faktor x α ' (z.B. '2 x α ') oder nennen nur die Rate α womit wir aber immer auch die entsprechende Erhöhung der Rate β implizieren. Im Sinne einer ergebnisoffenen Untersuchungsanordnung simulierten wir auch einen möglichen Anstieg der Rate der malignen Transformation μ_1 um den Faktor 1,2, 1,5 und 2,0 und untersuchten deren Auswirkungen auf die zu erwartende Inzidenz. Demgegenüber unterstellen wir, dass die Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone

die Rate der Initialisierung μ_0 unbeeinflusst lässt. Die Latenzzeiten zwischen maligner Transformation und der klinischen Diagnose eines Tumors modellierten wir als gammaverteilte Funktion mit einer durchschnittlichen Latenzzeit von 5, 10 bzw. 20 Jahren.

Abbildung 8: Auswirkung auf die Hazard-Funktion für Gliome einer in verschiedenen Altern einsetzenden Exposition, welche die Rate der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ um den Faktor 1,5 erhöht (links) bzw. die Rate der malignen Transformation μ_1 um den Faktor 1,5 erhöht (rechts).

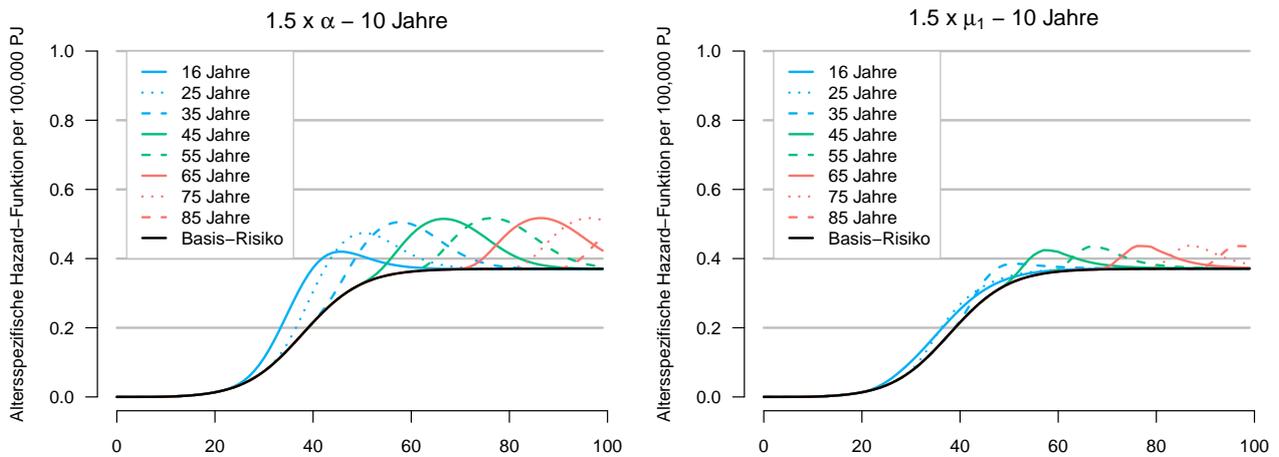


Mit drei Stufen der Erhöhung der klonalen Expansion von initialisierten Zellen und drei Stufen der Erhöhung der malignen Transformation sowie jeweils drei verschiedenen gammaverteilten durchschnittlichen Latenzzeiten berücksichtigten wir somit insgesamt 18 ($3 \times (3 + 3)$) verschiedene Expositions-Wirkungsszenarien. Für jedes Szenario berechneten wir eine separate Hazard-Funktion für jedes Lebensalter des Einsetzens der Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone für Gliome und Akustikusneurinome. Abbildung 8 zeigt exemplarisch die Auswirkungen auf die TSCE Hazard-Funktion der zu erwartenden altersspezifischen Inzidenz von Gliomen bei einer Erhöhung der Rate α um den Faktor 1,5 und einer gammaverteilten Latenzzeit von durchschnittlich 10 Jahren bei Einsetzen der Exposition zu unterschiedlichen Lebensaltern (links). Die Grafik illustriert, dass das TSCE Modell für jedes Lebensjahr des Einsetzens der Exposition und alle weiteren Folgejahre kumulativer Nutzung eine ganz spezifische Hazard-Rate ergibt. Hierbei fällt auf, dass bei einer in jungen Jahren einsetzenden Exposition sich die Hazard-Rate im weiteren Verlauf bei anhaltender Exposition wieder der Basisrate annähert. Im Vergleich dazu führt ein simulierter Anstieg der Rate der malignen Transformation μ_1 zu einem unmittelbaren Anstieg der Hazard-Rate (rechts). Abbildung 9 zeigt die Auswirkungen einer zu unterschiedlichen Lebensaltern einsetzenden Exposition auf die zu erwartende Hazard-Rate für Akustikusneurinome. Aufgrund der viel tieferen Inzidenz und der flacheren Hazard-Funktion der Basisperiode sind auch die Hazard-Raten bei einer Erhöhung der klonalen Expansionsrate bzw. der malignen Transformationsraten nur unmerklich höher. Die Hazard-Funktionen für Gliome und Akustikusneurinome für alle 18 Expositions-Wirkungsszenarien sind in Anhang D abgebildet.

5.5 Simulationen der Krebsinzidenz in einer nationalen Kohorte

Die ermittelten Hazard-Raten für Gliome und Akustikusneurinome für die verschiedenen Expositions-Wirkungsszenarien und die unterschiedlichen Lebensalter des Einsetzens der Exposition verknüpften wir in einem nächsten Schritt mit den Daten der nationalen Kohorte der Nutzerinnen und Nutzer von Mobiltelefonen in der Schweiz (siehe Kap. 3.4). Anhand der für diese Kohorte geschätzten jährlichen Anzahl Nutzerinnen und Nutzer und den Jahren der kumulativen Nutzung von Mobiltelefonen berechneten wir durch einfache Multiplikation mit der entsprechenden Hazard-Rate des TSCE Modells den jeweiligen Erwartungswert λ einer poissonverteilten Inzidenz für die verschiedenen Simulationsszenarien. Basierend auf diesen ermittelten Erwartungswerten

Abbildung 9: Auswirkung auf die Hazard-Funktion für Akustikusneurinome einer in verschiedenen Altern einsetzenden Exposition, welche die Rate der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ um den Faktor 1,5 erhöht (links) bzw. die Rate der malignen Transformation μ_1 um den Faktor 2 erhöht (rechts).



simulierten wir anschliessend anhand einer Poissonverteilung 500 zufallsgenerierte Datensätze der für die Schweiz zu erwartenden Inzidenz von Gliomen bzw. Akustikusneurinomen.

Abbildung 10 zeigt exemplarisch die simulierte altersstandardisierte jährliche Inzidenz der Gliome in der Bevölkerung zwischen 16 und 90 Jahren in der Schweiz für die verschiedenen Zuwachsraten der klonalen Expansionsrate $\alpha - \beta$ bei einer gammaverteilten Latenzzeit von durchschnittlich 10 Jahren. Wir projizieren die zu erwartenden Inzidenzen in der simulierten nationalen Kohorte bis ins Jahr 2050. Dabei widerspiegeln die zu erwartenden Inzidenzen, dass sich die Hazard-Funktion des TSCE Modells bei Einsetzen der Exposition in jüngeren Jahren selbst bei anhaltender Exposition allmählich wieder dem Basisrisiko annähert (siehe Kap. 5.4). Entsprechend steigt die zu erwartende Gesamtinzidenz zunächst bis zu einem Höhepunkt an und geht anschliessend wieder zurück. Dieses Phänomen ist am ausgeprägtesten bei einem simulierten Anstieg der klonalen Expansionsrate um den Faktor 2, tritt aber selbst bei einem Faktor 1,2 noch auf.

Abbildung 10: Altersstandardisierte Inzidenz der Gliome in der Bevölkerung zwischen 16 und 90 Jahren für die verschiedenen Zuwachsraten der klonalen Expansionsrate $\alpha - \beta$ bei einer gammaverteilten Latenzzeit von durchschnittlich 10 Jahren. Dargestellt sind die über 500 Simulationen ermittelten Durchschnittswerte der Tumorzinzidenz.

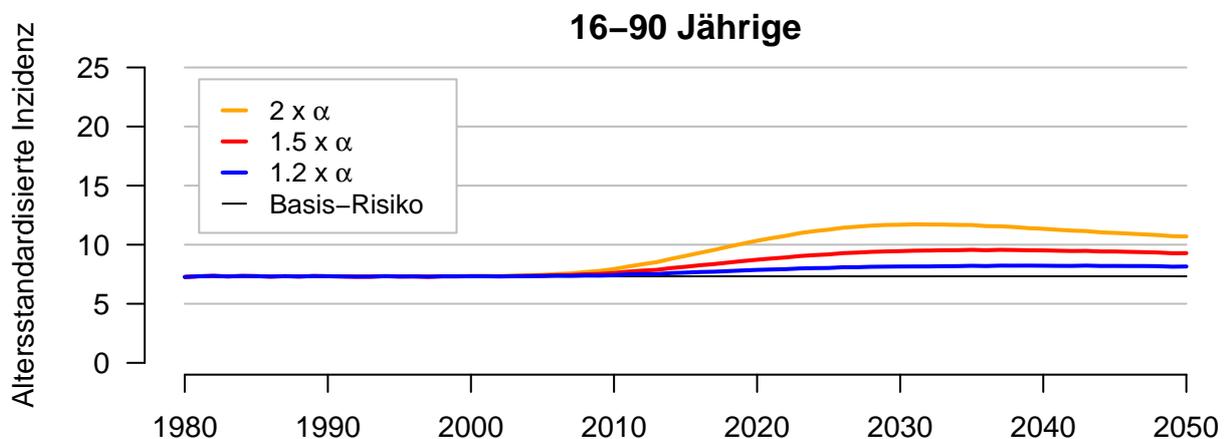
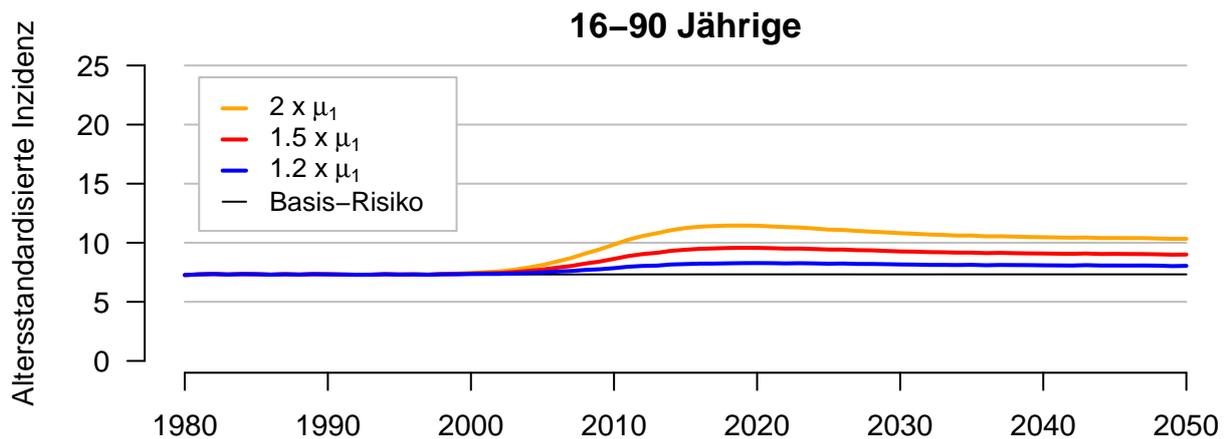


Abbildung 11 zeigt zum Vergleich die simulierten jährlichen Inzidenzen der Gliome in der erwachsenen Bevölkerung für die verschiedenen Zuwachsraten der malignen Transformation μ_1 bei einer gammaverteilten

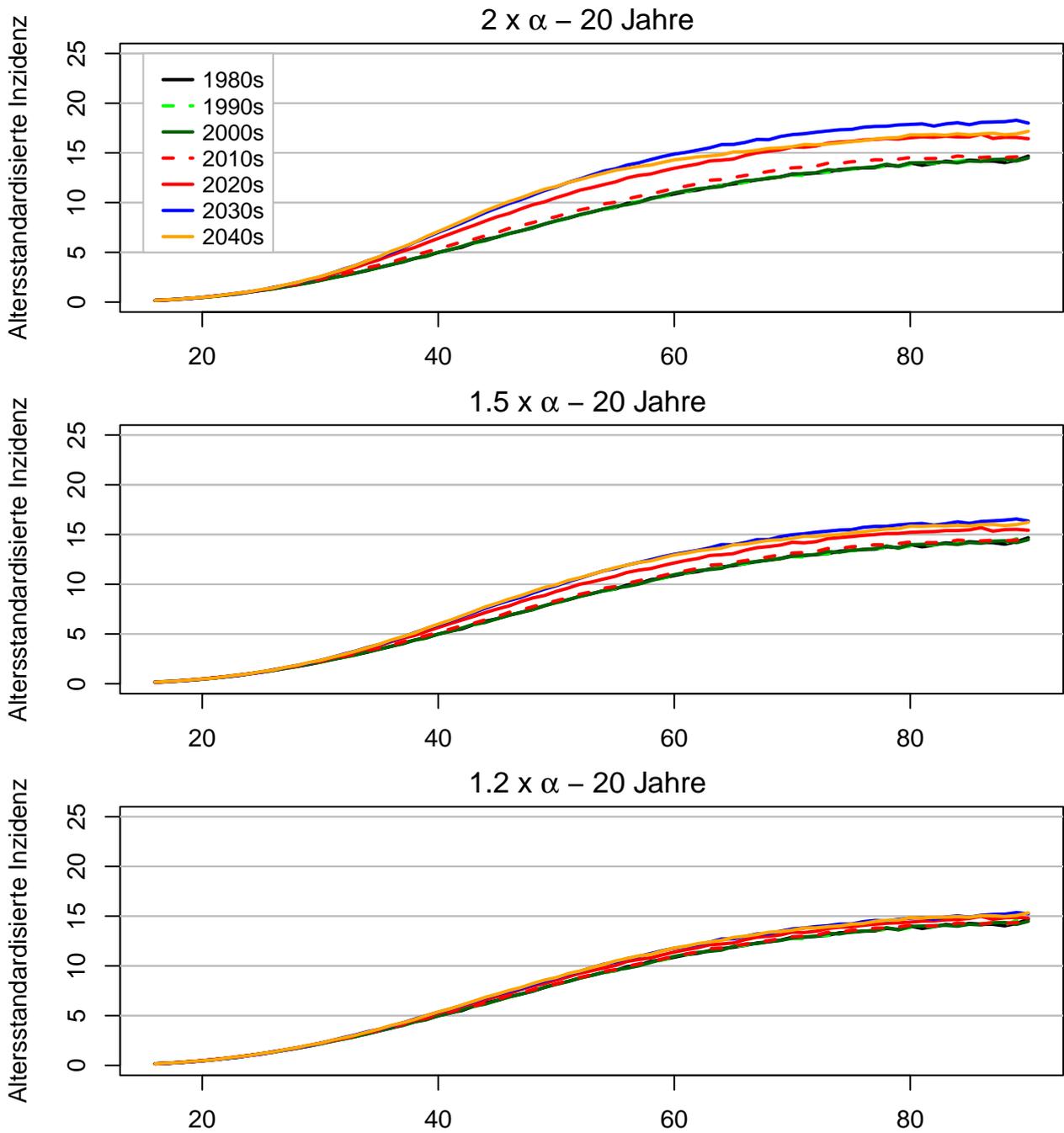
durchschnittlichen Latenzzeit von 10 Jahren. Im Einklang mit dem beobachteten unmittelbaren Anstieg der Hazard-Rate führt ein Anstieg der malignen Transformationsrate entsprechend auch zu einem rascheren Anstieg der zu erwartenden jährlichen Inzidenzen. Die simulierten altersstandardisierten jährlichen Inzidenzen für Latenzzeiten von 5 und 20 Jahren ebenso wie die simulierten Inzidenzen der Akustikusneurinome sind in Anhang E abgebildet.

Abbildung 11: Altersstandardisierte Inzidenz der Gliome in der Bevölkerung zwischen 16 und 90 Jahren für die verschiedenen Zuwachsraten der malignen Expansionsrate μ_1 bei einer gammaverteilten Latenzzeit von durchschnittlich 10 Jahren. Dargestellt sind die über 500 Simulationen ermittelten Durchschnittswerte der Tumorzinzidenz.



Die Hazard-Funktionen des TSCE Modells für die verschiedenen Expositions-Wirkungszusammenhänge implizieren bei einer Zunahme der Rate der klonalen Expansion einen Anstieg der Hazard-Rate in jüngeren Altersjahren bei Einsetzen der Exposition in jungen Jahren. Um das Ausmass solcher Alterseffekte abzuschätzen, berechneten wir für die verschiedenen Simulationsszenarien die altersstandardisierten Inzidenzen für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums 1980-2050. Abbildung 12 zeigt die altersstandardisierten Inzidenzen für Gliome für die drei Faktoren der Zunahme der klonalen Expansionsrate $\alpha - \beta$ bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 20 Jahren. Dabei zeigt sich, dass die alterstandardisierten Inzidenzen aufgrund der langen Latenz selbst bei einem Anstieg von $2 \times \alpha$ bis in die 2010er Jahre praktisch unverändert bleiben. Ab den 2020er Jahren zeichnet sich ein bereits bei den unter 40-Jährigen einsetzender, deutlicher Anstieg der Inzidenzraten ab, so dass in dieser Dekade die Inzidenz der 50-Jährigen über der Inzidenz der 60-Jährigen während der Basisperiode zu liegen kommt (Abb. 12, oben). Die Inzidenzraten steigen bis in die 2030er Jahre über alle Alter monoton an. Analog zum in den Simulationen beobachtbaren Rückgang der Gesamtinzidenz im Verlaufe der Zeit, nimmt in den 2040er Jahren die Inzidenz bei den über 50-Jährigen leicht ab. Diese Änderungen der Inzidenzraten treten bei einem simulierten Anstieg von $1,5 \times \alpha$ immer noch auf, die Schwankungen sind aber weniger ausgeprägt. Bei einem Anstieg von $1,2 \times \alpha$ sind diese Alterseffekte kaum mehr wahrnehmbar. Die altersstandardisierten Inzidenzen der Gliome für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums für Latenzzeit von 5 bzw. 10 Jahren ebenso wie die simulierten Inzidenzen der Akustikusneurinome sind in Anhang E abgebildet.

Abbildung 12: Altersstandardisierte Inzidenz der Gliome für unterschiedliche Anstiege der Rate der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 20 Jahren für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums. Dargestellt sind die über 500 Simulationen ermittelten Durchschnittswerte der Tumorzinzidenz.



6 Methoden der Trendanalyse zur Erkennung von Trendänderungen

Ziel eines Tumor-Monitoring ist, eine plötzliche oder graduelle Erhöhung der Krebsinzidenz frühzeitig zu erkennen. Die Erarbeitung der Methodik für ein Tumor-Monitoring steht im Widerstreit der Anforderungen, einerseits eine effektive Erhöhung des Risikos möglichst zeitnah zu erkennen, andererseits bei einer zufälligen Schwankung der Inzidenz keinen falschen Alarm auszulösen. Betrifft eine Exposition zudem praktisch die ganze Bevölkerung wie heute bei HF-EMF durch die Nutzung der Mobilfunktelefonie, so wäre bereits eine minimale Erhöhung des Krebsrisikos von Public Health Relevanz. Ein Monitoring sollte demnach auch in der Lage sein, einen kleinen Anstieg des Tumorrisikos noch zu erkennen.

6.1 Auswahl der Methoden

Die Erarbeitung einer Methodik für ein Tumor-Monitoring muss darauf abzielen, eine Untersuchungsanordnung mit geeignetem statistischem Test auszuwählen, welche diesen divergierenden Anforderungen möglichst gut zu genügen vermag. Unser Vorgehen war, aufgrund der Literaturübersicht eine Vorauswahl zu treffen und die ausgewählten Methoden in Simulationsstudien mit verschiedenen möglichen Szenarien einer Erhöhung der Krebsinzidenz durch die Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone zu konfrontieren und damit deren Eignung zur Erkennung einer Trendänderung zu prüfen.

Aufgrund der Projektvorgaben wählten wir Methoden aus, die Änderungen von Trends in routinemässig beobachteten Krebsinzidenzdaten erkennen können. Wir fokussierten dabei insbesondere auf Methoden die sich für ein prospektives Monitoring eignen [51, 57, 17, 31]. Dabei fiel unsere Wahl auf zwei Methoden, nämlich die prospektive Version der Temporal Scan Statistic [31], eine Methode die im Public Health Bereich bekannt ist, sowie die cumulative sum (CUSUM) Methode [51, 17], die ursprünglich zur Überwachung von industriellen Produktionsprozessen entwickelt wurde. Diese Wahl trafen wir zum einen wegen der weiten Verbreitung dieser Methoden, aber auch wegen ihrer Anwendbarkeit auf Poisson Raten [17], welche im Krebsmonitoring häufig verwendet werden. Ebenfalls in unsere Wahl aufgenommen haben wir die in der Krebsepidemiologie verbreitete Joinpoint Regressionsanalyse [29, 28]. Eine überwiegende Mehrheit der ausgewerteten Trendanalysen verwendete diese Methode und die gleichnamige Software des US National Institute of Cancer. Um die Joinpoint Regression für ein prospektives Monitoring einzusetzen, haben wir einige ergänzende Schritte eingeführt, die unten näher beschrieben sind. Da die Methoden in der Literatur ausführlich beschrieben sind, führen wir sie hier nur kurz im Überblick auf.

6.1.1 CUSUM

Die CUSUM Methode löst einen Alarm aus, sobald die Teststatistik C_n erstmals den vorgängig festgesetzten Schwellenwert h überschreitet. $C_n (n \geq 1)$ berechnet sich iterativ für jede Zeiteinheit nach der Formel

$$C_n = \max\{0, C_{n-1} + Y_n - r\}, \quad r = \frac{\lambda_1^* - \lambda_0^*}{\ln \frac{\lambda_1^*}{\lambda_0^*}}$$

wobei C_{n-1} die Teststatistik im Zeitpunkt $n - 1$, Y_n die Anzahl Ereignisse im Zeitpunkt n , λ_0^* und λ_1^* die Intensität des unterliegenden Poisson-Prozesses im Normalzustand bzw. im Ausnahmezustand darstellen und $C_0 = 0$ [17]. λ_0^* berechneten wir als die durchschnittliche Intensität des für das Basis-Szenario simulierten Poisson-Prozesses. Wir wollen einen Anstieg von λ_0^* zu λ_1^* von 10% erkennen können ($\lambda_1^* = 1.1 * \lambda_0^*$). Den Schwellenwert h kalibrierten wir so, dass die Rate der falschen Alarme für alle drei Analysemethoden auf maximal 1% normiert wird (siehe Kap. 6.3).

6.1.2 SaTScan

Die *Temporal Scan Statistic* ist eine in der Epidemiologie zur Erkennung von Krankheitsausbrüchen entwickelte statistische Methode. Die Temporal Scan Statistic ist eine Abwandlung der Space-time Scan Statistic, welche eine grössere Region systematisch nach Gebieten oder Perioden mit starker Abweichung der beobachteten von der erwarteten Inzidenz scannt und durch Vergleich der Anzahl der innerhalb und ausserhalb des variablen Suchfensters aufgetretenen Fälle mittels einer Likelihood-Ratio-Statistik nach signifikanten Clustern sucht. Die Statistik testet jeweils die Nullhypothese, dass die Raten innerhalb und ausserhalb des Suchfensters gleich sind, gegen die Alternativhypothese, dass sich diese unterscheiden. Die Temporal Scan Statistic verwendet ein Suchfenster variabler Länge, welches sich auf der Suche nach signifikanten Clustern nur in der Dimension entlang der Zeitachse bewegt. In der prospektiven Temporal Scan Statistic bildet der letzte Zeitpunkt einer Zeitreihe stets das obere Ende eines identifizierten Clusters. Der Anfangszeitpunkt eines signifikanten Clusters mit erhöhter Inzidenz gilt für unsere Analyse als Zeitpunkt der Trendänderung.

Wir verwendeten die prospektive Variante der Temporal Scan Statistic für die Analyse einer diskreten Poissonreihe von simulierten Tumorfällen. Die Analyseeinheit der Zeitachse sind die einzelnen Jahre und als Cluster kommen nur Perioden mit erhöhter Inzidenzrate in Betracht. Die Bemessung des Zeitfensters erfolgt in Prozent der Länge der Gesamtperiode und betrug maximal 90%. Die Rate der Fehlalarme wurde aufgrund der Simulationen der Tumorzinzenz für das Basis-Szenario berechnet und durch Adjustierung des p-Werts für die Bestimmung möglicher zeitlicher Cluster auf maximal 1% normiert. Die verschiedenen Varianten der Scan Statistic sind in der frei erhältlichen Software SaTScan implementiert. Der Name der Software wird im folgenden synonym für die Temporal Scan Statistic Methode verwendet.

6.1.3 Joinpoint Regressionsanalyse

Die *Joinpoint Trend Analysis Software* ist eine freie, in der Krebs epidemiologie weit verbreitete Software des amerikanischen National Cancer Institute zur Analyse von Krebsinzidenztrends und zur Identifikation von Trendänderungen mittels der Joinpoint Regressionsmethode [29]. Die Methode passt mittels Linearer Regression eine segmentweise lineare Trendfunktion an die als Zeitreihe vorliegenden Krebsraten an. Die linearen Trends in den einzelnen Segmenten (Subperioden) können unterschiedliche Steigungen haben, treffen sich aber an den Übergangspunkten (Joinpoints) zwischen den Segmenten. Die Methode sucht optimiert simultan sowohl die Neigung und Höhe des Trends innerhalb der Segmente und die Lage der Joinpoints. Zur Bestimmung der Anzahl Joinpoints wird ein Permutationstest benutzt, wobei die Software in einer sequenziellen Vorgehensweise prüft, ob ein komplexeres Modell (mit mehr Joinpoints) im Vergleich zum jeweils einfacheren Modell den Fit wesentlich verbessert. Wir verwendeten die Joinpoint Software zur Berechnung des linearen Regressionsmodells für die Auswertung logarithmierter altersstandardisierter Inzidenzraten mittels Suchmethodik der grid-Suche und Permutationstest für die Modellauswahl. Für die Parametrisierung des Regressionsmodells bestimmten wir weiter, dass minimal 0 und maximal 2 Joinpoints zulässig sind, wobei diese Joinpoints einen Minimalabstand von 2 Jahren (Zeiteinheiten) vom Anfangs- und Endpunkt der simulierten Zeitreihe sowie einen Minimalabstand von 4 Jahren zwischen zwei möglichen Joinpoints aufweisen müssen.

Für unsere Anwendung erweiterten wir die Methodik, um eine Trendwende im letzten Jointpoint gegen oben zu erfassen. Der Alarm wird ausgelöst sobald der P-Wert aus dem Permutationstest eine vorgegebene Schwelle unterschreitet und wenn zusätzlich die durchschnittliche jährliche Zunahme der Krebsinzidenz (*Average Percentage Change APC*) für das Zeitsegment nach dem letzten Joinpoint höher ist als für das Zeitsegment davor, d.h. der Joinpoint signalisiert tatsächlich eine Erhöhung der Krebsinzidenz. Wir normierten auch hier durch Kalibrierung des kritischen P-Werts die Fehlerrate auf maximal 1%.

6.2 Simulationsanordnung für ein prospektives Monitoring

Wir untersuchten die Eignung der drei Methoden, die in unseren Szenarien expositionsbedingte Zunahme der Krebsinzidenz zu erkennen. Unsere Simulationsanordnung sollte ein prospektives Monitoring nachahmen, welches während dem vorgegebenen Zeitraum 2020-2050 in regelmässigen Zeitabständen eine Trendüberwachung aufgrund der aktuellsten Zahlen durchführt. Wir wählten als Grundeinstellung eine jährlich wiederholte Überwachung, d.h. insgesamt 31 Zyklen in Folge. Bei jedem Zyklus standen die simulierten Krebsdaten für den Zeitraum 1980 bis und mit dem Überwachungsjahr zur Verfügung. Der Start des Monitorings im Jahr 2020 trägt der Tatsache Rechnung, dass die Krebsregisterdaten in der Regel erst mit 3 Jahren Verzögerung erhältlich sind, und mit einem Beginn im aktuellen Jahr Daten bis höchstens 2020 eingeschlossen werden könnten. Auch legten wir die Monitoringdauer auf mehrere Dekaden fest, um auch Szenarien mit stark verzögerten Trendänderungen (bedingt durch lange Latenzzeiten) berücksichtigen zu können.

Für den Methodenvergleich wurde das Monitoring mit jeder Methode für alle Szenarien einer Expositions-Wirkungsbeziehung 500 mal durchgeführt (mit jedem simulierten Datensatz).

6.3 Kalibrierung der Tests zur Trendanalyse

Damit eine Methode für ein Monitoring auf empirische Daten angewandt werden kann, gilt es zu prüfen, ob diese die gewünschten Eigenschaften sowohl bezüglich eines Fehlalarms als auch bezüglich eines korrekten Alarms aufweist [51]. Stehen mehrere Methoden zur Auswahl, müssen die Parameter der verschiedenen Tests zunächst gleich kalibriert werden, damit die Ergebnisse sinnvoll verglichen werden können. Die übliche Vorgehensweise ist analog zu einem Hypothesen-Test, den Typ-I Fehler *a priori* zu fixieren und anschliessend die Eignung der Methoden für verschiedene Situationen zu evaluieren [51]. Übertragen auf prospektive Trendanalysen wurde der Typ-I Fehler in der Literatur am häufigsten über die durchschnittlich zu erwartende Wartezeit bis zum ersten Fehlalarm im Normalzustand, sog. *average run length 0* (ARL0) normiert [17] (Im Normalzustand gilt grundsätzlich jeder Alarm als Fehlalarm). Die andere Möglichkeit besteht darin, den Typ-I Fehler als Wahrscheinlichkeit (z.B. $\alpha \leq 0.05$) festzulegen [51].

Zur Bestimmung der Eignung einer Methode, eine effektive Trendänderung korrekt zu erkennen, stehen verschiedene Messwerte zur Verfügung. Gängigstes Beispiel eines solchen Parameters ist die erwartete Wartezeit bis zu einem Alarm nach Eintritt einer effektiven Änderung des zugrundeliegenden Prozesses im Zeitpunkt t , sog. *conditional expected delay*, oder als Spezialfall davon die erwartete Wartezeit bis zu einem Alarm für den Fall, dass der Ausnahmezustand zu Beginn des Monitoring bereits eingetreten ist, sog. *average run length 1* (ARL1) [51].

Für unseren Methodenvergleich setzten wir den Typ-I Fehler *a priori* als Wahrscheinlichkeit fest, so dass von 500 Simulationen des Monitorings (jeweils für die gesamte Periode 2020-2050) höchstens 5 einen Fehlalarm auslösen ($\alpha \leq 0.01$), wobei mehrere Fehlalarme in ein und derselben Simulation insgesamt nur als ein Fehlalarm zählen. Wir zogen dieses Vorgehen der ARL0-Methode vor, da in unserem Fall die Trendänderung in Folge einer bekannten und zeitlich begrenzten Zunahme der Exposition erwartet wird. Mit einer potenziell langen aber begrenzten Verzögerung muss gerechnet werden. Ein Krebsmonitoring im Hinblick auf diese expositionsbedingte Trendänderung hätte einen begrenzten Zeithorizont. Die ARL0-Methode zielt eher auf ein kontinuierliches prospektives Monitoring mit offenem Ende ab.

Konkret simulierten wir 500 Zeitreihen über den ganzen Beobachtungszeitraum 1980-2050 für die Krebsinzidenz der Basisperiode und berechneten für diese die Testparameter der drei Trendanalysemethoden. Danach veränderten wir in kleinen Schritten iterativ den jeweiligen kritischen Wert mit dem ein Parameter verglichen wird, um einen Alarm auszulösen, bis für dieses Basis-Szenario in maximal 5 der 500 Simulationen eine Alarm ausgelöst wurde. Für die CUSUM Methode kalibrierten wir direkt den Schwellenwert h , für die Temporal Scan Statistic und die Joinpoint Regressionsanalyse kalibrierten wir einen kritischen Wert für die log-transformierten p-Werte.

Für die Evaluation der Eignung der verschiedenen Trendanalysemethoden bedienen wir uns der erwarteten Wartezeit bei Vorliegen des Ausnahmezustands zu Beginn des Monitoring ARL1. Dies entspricht der Ausgangslage im Moment des Auftrags zur Erarbeitung eines Tumor-Monitorings. Gemäss den berechneten Expositionen gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone in der nationalen Kohorte und den für unsere Szenarien angenommenen Expositions-Wirkungszusammenhängen ist die Tumorzinzenz im Jahr 2020 zu Beginn des Monitoring für alle neun Szenarien einer Erhöhung der Zuwachsraten der klonalen Expansionsrate $\alpha - \beta$ erhöht. (Wie in den Abbildungen im Anhang E ersichtlich, sind die simulierten Inzidenzen auch für die verschiedenen angenommenen Zuwachsraten der malignen Transformation μ_1 im Jahr 2020 erhöht, diese werden hier aber nicht auch noch zur Evaluation der Trendanalysemethoden herangezogen.)

6.4 Vergleichsmass der Testmethoden

Für unsere Beurteilung der Eignung der verschiedenen Methoden der Trendanalyse für ein Tumor-Monitoring zogen wir drei verschiedene Bewertungskriterien heran: i) erkennt die Methode eine effektive Trendänderung zeitnah? ii) erkennt die Methode rückblickend den Zeitpunkt der Trendänderung korrekt? und iii) wie stark verzögert sich die Ersterkennung einer Trendänderung, wenn das Monitoring statt jährlich in mehrjährigen Intervallen durchgeführt wird?

Für Bewertungskriterium i) berechneten wir basierend auf diesen 31 durchgeführten Tests während des Monitoring Zeitraums für jede der 500 Simulationen und jedes Szenario drei Erfolgsindikatoren: a) das "Schwellenjahr" als das erste Kalenderjahr, in welchem die Methode erstmals für über 400 der 500 (80 %) Simulationen einen ersten Alarm ausgelöst hat; b) die Sensitivität als die Rate über alle jährlichen Tests und über alle 500 Simulationen, welche eine Trendänderung signalisieren (insgesamt 15'500 Tests pro Szenario); und c) die Falsch-Negativ-Rate als die Rate der Tests, die nach dem ersten Alarm für eine Simulation in den Folgejahren bis 2050 keine Trendänderung mehr signalisieren. Die Tests vor dem ersten Alarm sowie die Tests der Simulationen, welche bis 2050 überhaupt keine Trendänderung signalisieren, bleiben bei dieser letzten Berechnung ausgeschlossen. Da in allen Simulationsszenarien die Krebsinzidenz gegenüber der Basis-Inzidenz schon im Jahr 2020 erhöht ist, sind alle Alarme, die während des Monitoring Zeitraums ausgelöst werden als korrekt zu betrachten.

Nebst der Eignung einer Trendanalysemethode, einen simulierten Anstieg der Tumorzinzenz korrekt und möglichst zeitnah zu erkennen, ist auch ihre Eignung, den *Zeitpunkt* der Trendänderung richtig zu bestimmen, zu berücksichtigen. Für Bewertungskriterium ii) führten wir für die simulierten Zeitreihen ab 2020 bis 2050 wiederum einen jährlichen Test durch, wobei wir für den ersten auftretenden Alarm einer Simulation diesmal den signalisierten Zeitpunkt der Trendänderung extrahierten, d.h. den Joinpoint bei der Joinpoint Regressionsanalyse, welcher einen Anstieg der APC Rate signalisiert, bzw. das Anfangsjahr eines zeitlichen Clusters in der SaTScan Methode. Bei der CUSUM Methodik fallen der Zeitpunkt der Entdeckung und Zeitpunkt der signalisierten Änderung definitionsgemäss zusammen. Diese "Change Points" oder Wendepunkte werteten wir wiederum kumulativ aus und setzten diese in Bezug zu den beiden Schlüsseljahren 1989, dem Kalenderjahr der in unserer nationalen Kohorte einsetzenden Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone und dem Kalenderjahr des Beginns des Ausnahmezustands, definiert als das Kalenderjahr in welchem die unter Szenario $2 \times \alpha$ simulierte Tumorzinzenz erstmals 3 % über der Basis-Inzidenzrate zu liegen kommt. Ein Alarm vor 1989 stellt somit einen falschen Alarm dar, ein Ausbleiben eines Alarms nach Beginn des Ausnahmezustands ein falsch Negativ dar.

Für Bewertungskriterium iii) führten wir nochmals die Berechnungen wie für Bewertungskriterium i) durch, mit dem Unterschied, dass wir die Tests nicht mehr jährlich, sondern nur noch in Intervallen von 3, 5 bzw. 10 Jahren auswerteten. Basierend auf den Ergebnissen dieser Tests berechneten wir dann die über 500 Simulationen durchschnittlich verstrichene Zeit bis zum Auftreten des ersten Alarms. Da in allen simulierten Szenarien die Krebsinzidenz 2020 erhöht ist, entspricht dieser Parameter der average run length 1 (ARL1).

Die ARL1 für ein Monitoring mit jährlichen Datenanalyse stellt die Benchmark für diesen Erfolgsindikator dar. Durch Vergleich der ARL1 mit der Benchmark lässt sich die zu erwartende Verzögerung der Erkennung einer Trendänderung berechnen, die mit einer Verlängerung des Untersuchungszyklus auf 3, 5 bzw. 10 Jahren einhergeht.

6.5 Ergebnisse

6.5.1 Eignung der Methoden zur Erkennung eines Risikoanstiegs

In der Untersuchungsanordnung für Gliome signalisieren im Szenario mit dem stärksten Anstieg des klonalen Expansionsfaktors ($2 \times \alpha$) und der kürzesten durchschnittlichen Latenzzeit (5 Jahre) alle drei Methoden der Trendanalyse bereits im Jahr 2020 praktisch zu 100 % eine Erhöhung der Krebsinzidenz (Abb. 13, links oben). Auch bei einem geringeren Risikoanstieg von $1,5 \times \alpha$ oder einer längeren Latenzzeit von 10 Jahren zeigen alle drei Methoden immer noch für praktisch alle 500 Simulationen ab 2020 eine Trendänderung an. Erst bei schwächeren Effekten und längeren Latenzzeiten erkennen die drei Methoden eine Erhöhung des Risikos nur mit einer zeitlichen Verzögerung und zeigen sich zunehmend Unterschiede in der Sensitivität der drei Methoden. Insbesondere die Joinpoint Regressionsanalyse bekundet zunehmend Schwierigkeiten eine simulierte Erhöhung des Risikos zu erkennen; während die CUSUM und SaTScan Methode selbst beim geringsten Risikoanstieg von $1,2 \times \alpha$ und 20 Jahren Latenz über den Verlauf des Beobachtungszeitraums doch noch für alle 500 Simulationen eine Trendänderung signalisieren, ist dies bei der Joinpoint Regression für mehrere Szenarien nicht mehr der Fall (Abb. 13).

Die Ergebnisse für die seltener auftretende Tumorart der Akustikusneurinome präsentieren sich nicht grundlegend anders (Abb. 14). Bei starken Effekten und kurzer Latenzzeit erkennen CUSUM und SaTScan auch hier bereits 2020 für alle 500 Simulationen korrekt den Risikoanstieg. Demgegenüber bekundet die Joinpoint Regressionsanalyse in diesem Fall erhebliche Mühe und erkennt selbst bei einem um den Faktor 2 erhöhten klonalen Expansionsfaktor nur für etwas mehr als der Hälfte der Simulationen die Trendänderung, währenddem bei einem geringeren Risikoanstieg der Anteil der Simulationen, für die eine Trendänderung erkannt wird, unter 20 % liegt. Auffällig ist weiter, dass für Akustikusneurinome bei einem geringen Risikoanstieg von $1,2 \times \alpha$ auch die CUSUM und SaTScan Methode bis 2050 nicht mehr für alle 500 Simulationen einen Risikoanstieg anzeigen. Interessant ist hier auch der Befund, dass CUSUM bei diesen schwachen Signalen gegenüber SaTScan kurz- und mittelfristig den Anstieg weniger gut erkennt, langfristig gegen Ende des Monitorings jedoch besser abschneidet.

Abbildung 13: Anzahl der Simulationen für Gliome nach Szenarien, welche im Kalenderjahr 2020 bis 2050 erstmals eine Erhöhung der Inzidenz signalisieren

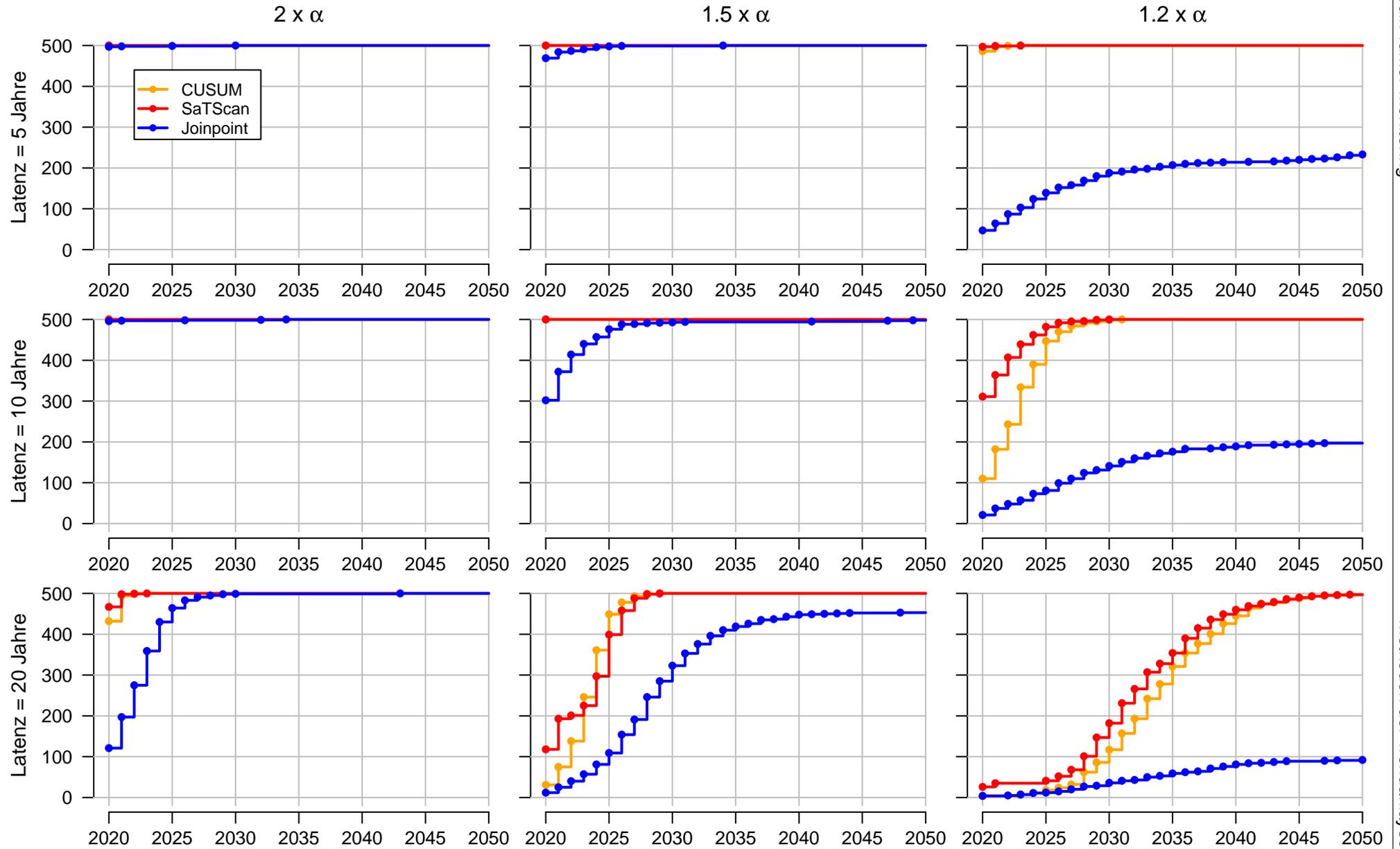


Abbildung 14: Anzahl der Simulationen für Akustikusneurinome nach Szenarien, welche im Kalenderjahr 2020 bis 2050 erstmals eine Erhöhung der Inzidenz signalisieren

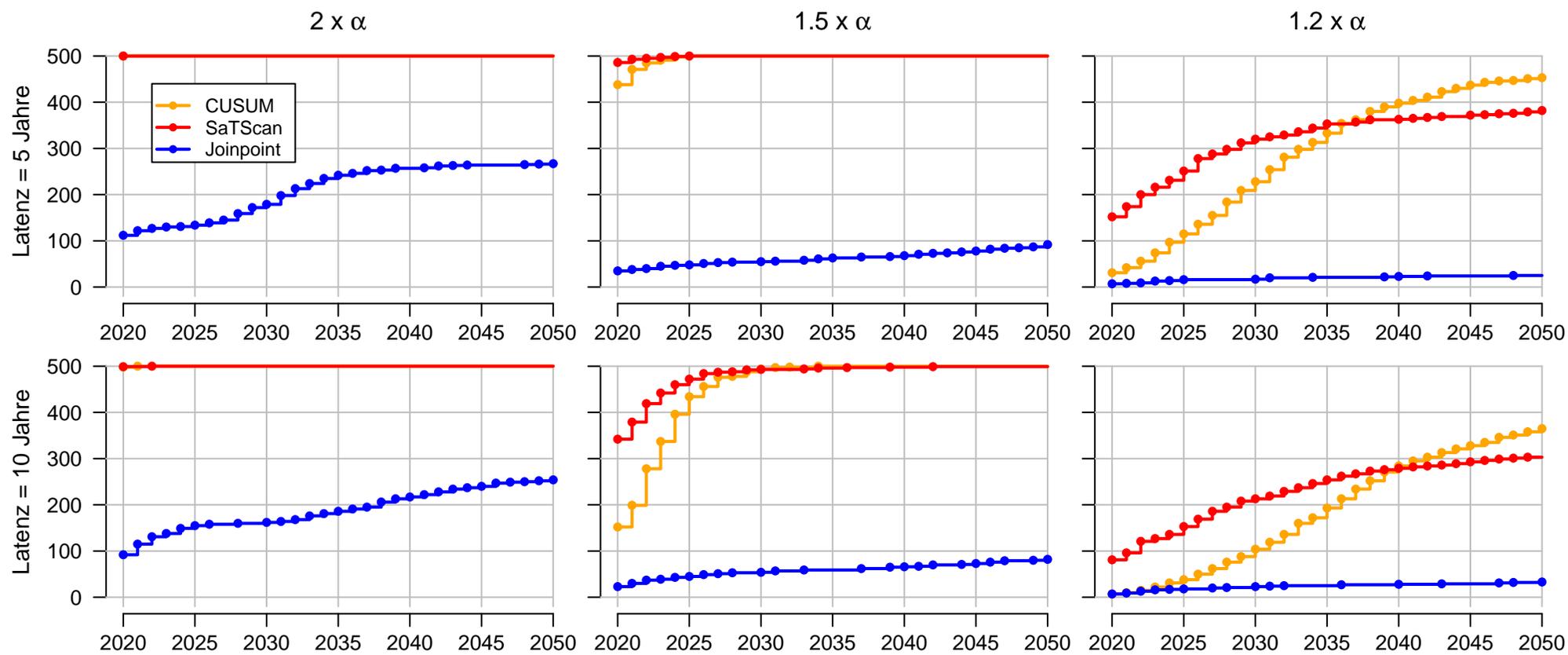


Tabelle 1: Schwellenjahr, Sensitivität und Konsistenz der Erkennung einer Trendänderung durch die verschiedenen Trendanalysemethoden über die Jahre 2020 bis 2050

Tumor	Lag	Szenario	Effekt ^a	Schwellenjahr 80% ^b			Sensitivität ^c			Falsch-Negativ-Rate ^d		
				CUSUM	SaTScan	Joinpoint	CUSUM	SaTScan	Joinpoint	CUSUM	SaTScan	Joinpoint
Gliome	5y	2 x α	2003	2020	2020	2020	1.000	1.000	0.999	0.000	0.000	0.000
Gliome	5y	1.5 x α	2003	2020	2020	2020	1.000	1.000	0.987	0.000	0.000	0.008
Gliome	5y	1.2 x α	2003	2020	2020		0.999	1.000	0.204	0.000	0.000	0.462
Gliome	10y	2 x α	2007	2020	2020	2020	1.000	1.000	0.997	0.000	0.000	0.001
Gliome	10y	1.5 x α	2007	2020	2020	2022	1.000	1.000	0.944	0.000	0.000	0.012
Gliome	10y	1.2 x α	2007	2025	2022		0.908	0.962	0.178	0.005	0.002	0.420
Gliome	20y	2 x α	2014	2020	2020	2024	0.995	0.998	0.918	0.000	0.000	0.005
Gliome	20y	1.5 x α	2014	2025	2026	2034	0.887	0.882	0.568	0.002	0.015	0.142
Gliome	20y	1.2 x α	2014	2038	2037		0.517	0.569	0.047	0.053	0.050	0.589
Akustikusneurinom	5y	2 x α	2000	2020	2020		1.000	1.000	0.357	0.000	0.000	0.164
Akustikusneurinom	5y	1.5 x α	2000	2020	2020		0.992	0.996	0.091	0.000	0.002	0.290
Akustikusneurinom	5y	1.2 x α	2000	2041			0.555	0.520	0.015	0.051	0.196	0.630
Akustikusneurinom	10y	2 x α	2005	2020	2020		1.000	1.000	0.282	0.000	0.000	0.268
Akustikusneurinom	10y	1.5 x α	2005	2025	2022		0.914	0.948	0.068	0.001	0.015	0.446
Akustikusneurinom	10y	1.2 x α	2005				0.341	0.317	0.017	0.104	0.327	0.673

^aKalenderjahr, in welchem bei gegebenem Lag die unter Szenario 2 x α simulierte Krebsinzidenz erstmals 3% über der Basis-Inzidenz liegt.

^bKalenderjahr ab 2020, in welchem bei gegebenem Lag und Szenario über 400 der 500 (80%) Simulationen einen ersten Alarm auslösen. Bei fehlender Jahrzahl wurde dieser Wert bis 2050 nicht erreicht.

^cRate der Tests, die einen Trendänderung signalisieren über alle 500 Simulationen über alle jährlichen Tests 2020 bis 2050.

^dRate der Tests, die nach einem ersten Alarm für die Folgejahre bis 2050 keine Trendänderung mehr signalisieren.

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der Trendanalysen zusammen. Basierend auf dem Kalenderjahr der erstmaligen Anzeige einer Trendänderung in den 500 Simulationen berechneten wir als Erfolgsindikator für beide Tumorgruppen der Gliome und der Akustikusneurinome für alle Szenarien ein "Schwellenjahr", in welchem eine Trendanalysemethode für mindestens 400 davon korrekt einen Risikoanstieg erkennt. Dieser Erfolgsindikator bestätigt die Eignung der CUSUM und SaTScan Methode und zeigt, dass die Joinpoint Regressionsanalyse beim geringsten klonalen Expansionsfaktor von $1,2 \times \alpha$ diesen Schwellenwert für keines der Szenarien erreicht.

Als zweiten Erfolgsindikator berechneten wir die Sensitivität der Trendanalysemethoden als Anteil der richtig positiven Tests am Total aller von 2020 bis 2050 durchgeführten Tests. Diese Resultate bestätigten die hohe Sensitivität der CUSUM und SaTScan Methode insbesondere für höhere Effektgrößen und kürzere Latenzzeiten. Dagegen schneidet die Joinpoint Regressionsanalyse relativ schlechter ab, nicht nur bei kleineren Effektgrößen und längeren Latenzzeiten sondern für die seltenere Tumorart der Akustikusneurinome ganz allgemein (Tab. 1).

Als dritte und letzte Auswertung der Jahreszahlen des erstmaligen Auftretens einer Alarmmeldung für eine Simulation berechneten wir als Indikator für die Verlässlichkeit einer Trendanalysemethode die Falsch-Negativ-Rate. Diese definieren wir als Rate der Tests, die nach dem ersten Alarm einer Simulationsreihe für die Folgejahre bis 2050 keine Trendänderung mehr signalisieren. Dabei bleiben bei der Berechnung dieses Erfolgsindikators die Anzahl der Tests in einer simulierten Zeitreihe bis zum ersten Alarm ebenso wie die Tests von Zeitreihen, welche bis 2050 gar keine Trendänderung signalisieren, ausgeklammert. Auch dieser Erfolgsindikator zeigt die hervorragende Bilanz der CUSUM und der SaTScan Methode; einzig für Akustikusneurinome mit Risikofaktor $1,2 \alpha$ und 10 Jahren Latenz fällt die Falsch-Negativ-Rate für SaTScan hoch aus. Demgegenüber zeigt sich auch bei diesem Erfolgsindikator, dass die Zuverlässigkeit der Joinpoint Regressionsanalyse ausser für hohe Effektstärken und kurze Latenzen nicht zu genügen vermag (Tab. 1).

6.5.2 Eignung der Methoden zur Erkennung des Zeitpunkts einer Trendänderung

Abbildung 15 zeigt für Gliome für die neun Szenarien die kumulative Anzahl der Simulationen, welche für ein Kalenderjahr einen Wendepunkt signalisieren. Als Referenzwerte markieren die grüne Linie den Beginn der modellierten Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone im Jahr 1989 und die schwarze Linie das Kalenderjahr des erstmaligen Anstiegs der unter Szenario $2 \times \alpha$ simulierten Krebsinzidenz um 3% über der Basis-Inzidenz. Für die Simulationen unter Annahme eines hohen Risikoanstiegs ($2 \times \alpha$) signalisieren alle drei Trendanalysemethoden um den Zeitpunkt des effektiven Anstiegs der Fallzahlen einen Wendepunkt und steigt deren kumulative Anzahl innerhalb von einigen Jahren auf 100% der Simulationen an. Auch für die Simulationen unter Annahme eines mittleren Risikoanstiegs ($1,5 \times \alpha$) trifft dies weitgehend zu, wenn auch die geschätzten Wendepunkte mit zunehmender Latenzzeit später angesetzt werden. Demgegenüber steigt die kumulative Anzahl der Wendepunkte bei einem schwachen Effekt ($1,2 \times \alpha$) nur sehr langsam über einen Zeitraum von einem bis zu drei Jahrzehnten an. Die Joinpoint Regressionsanalyse zeigt bei diesen niedrigen Effektstärken wiederum den Nachteil, dass diese Methode für mehr als die Hälfte der Simulationen gar keine Trendänderung und damit auch keinen Wendepunkt erkennt.

Abbildung 16 zeigt die Ergebnisse der gleichen Trendanalysen für Akustikusneurinome an. Für einen starken Effekt (2 bzw. $1,5 \times \alpha$) signalisieren sowohl die CUSUM Methode als auch die SaTScan Methode wiederum zeitnah nach dem effektiven Beginn der Risikohöhen Wendepunkte, auch wenn die Zeitpunkte etwas später geschätzt werden als für die häufigere Tumorart der Gliome. Die bereits bei der Analyse der Gliome festgestellten Schwächen der Joinpoint Regressionsanalyse treten bei den Akustikusneurinomen noch deutlicher hervor, erkennt diese Methode doch für alle sechs Szenarien nur für maximal die Hälfte der Simulationen einen Wendepunkt.

Abbildung 15: Anzahl der Simulationen für Gliome nach Szenarien, welche Kalenderjahr 1980 bis 2050 als Zeitpunkt der erstmaligen Trendänderung anzeigen. Die grüne Linie markiert den Beginn der modellierten Exposition und die schwarze den erstmaligen Anstieg der simulierten Inzidenz um 3% über der Basis-Inzidenz.

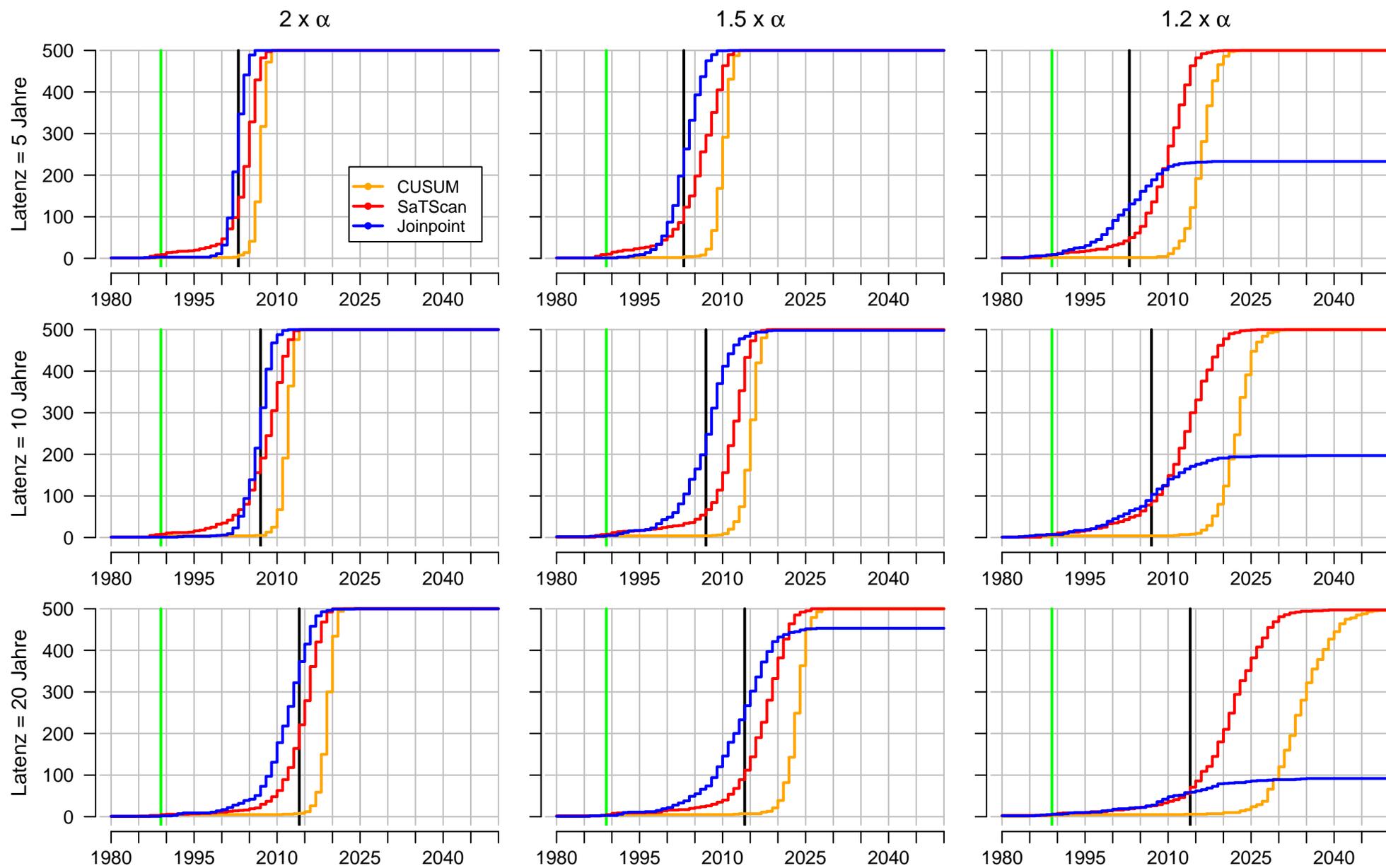
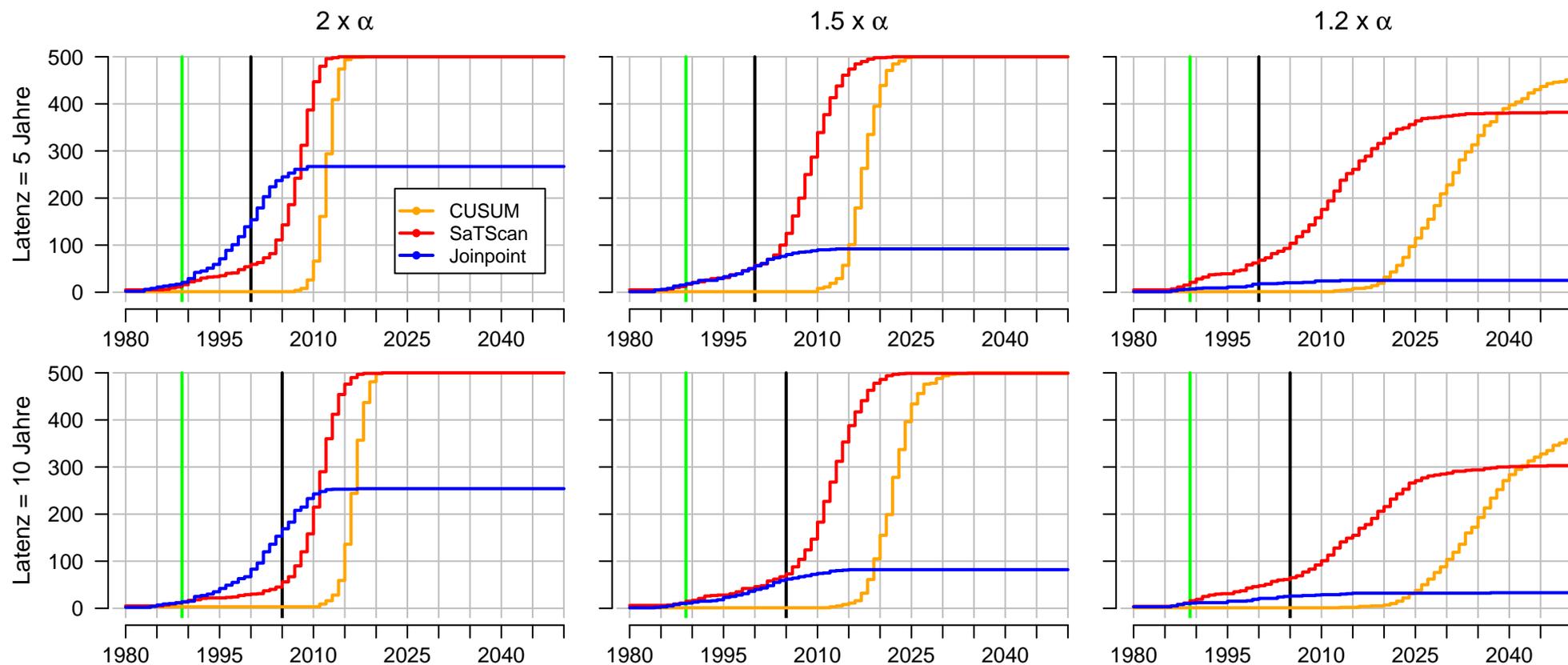


Abbildung 16: Anzahl der Simulationen für Akustikusneurinome nach Szenarien, welche Kalenderjahr 1980 bis 2050 als Zeitpunkt der erstmaligen Trendänderung anzeigen. Die grüne Linie markiert den Beginn der modellierten Exposition und die schwarze den erstmaligen Anstieg der simulierten Inzidenz um 3% über der Basis-Inzidenz.



6.5.3 Optimale Frequenz eines Tumor-Monitoring

Als Teil der Erarbeitung einer Methodik für ein Tumor-Monitoring soll auch abgeklärt werden, mit welcher Frequenz ein solches Monitoring künftig durchgeführt werden sollte, damit eine tatsächliche Veränderung der Inzidenz von Hirntumoren möglichst rasch erkannt würde. Um diese Frage zu klären, wiederholten wir die im Kapitel 6.5.1 durchgeführten Analysen unter Monitoringszenarien mit längeren Untersuchungszyklen von 3, 5 bzw. 10 Jahren. Die Ergebnisse des Monitorings mit jährlichen Untersuchungen dienen dabei als Benchmark. In diesem Abschnitt präsentieren wir nur noch die Analysen für die SaTScan Methode, welche sich bisher als die am besten geeignete Methode für das angestrebte Tumor-Monitoring erwiesen hat.

Abbildung 17 zeigt die Anzahl der Simulationen für Gliome nach Szenarien, für welche die Temporal Scan Statistic 2020 bis 2050 bei Durchführung eines Tests alle 1, 3, 5 bzw. 10 Jahre ein erstes Mal eine Erhöhung der Inzidenz signalisiert. Daraus wird ersichtlich, dass sich diese Frage bei einem starken Effekt ($2 \times \alpha$) und kurzer Latenz (5 Jahre) erübrigt, da die SaTScan Methode für diese Szenarien bereits 2020 für 100% der Simulationen eine Trendänderung signalisiert. Eine zeitliche Verzögerung tritt nur bei einem schwachem Effekt ($1,2 \times \alpha$) und langer Latenzzeit (20 Jahre) ein. Für diese Szenarien liegt die Alarmrate 2020 noch deutlich tiefer bis sehr tief. Entsprechend tritt auch bei einer Durchführung der Analysen in Intervallen von 3, 5, bzw. 10 Jahren eine klare zeitliche Verzögerung ein, bis die kumulative Anzahl der Alarme den Wert der jährlichen Analysen erreicht. Abbildung 18 zeigt die Resultate derselben Analysen für die simulierte Inzidenz der Akustikusneurinome. Die Ergebnisse sind mit den Analysen der Gliome vergleichbar, mit dem wesentlichen Unterschied, dass die Anzahl der ersten Alarme selbst bei einer kurzen Latenz von 5 Jahren 2020 noch nicht einmal die Hälfte der 500 Simulationen ausmacht.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse dieser Analysen als Durchschnitt über 500 Simulationen der Verzögerung in Jahren (gemessen ab 2020) bis zur ersten Erkennung einer Trendänderung bei Durchführung eines Tests in Intervallen von 1, 3, 5 bzw. 10 Jahren (immer unter Ausschluss der Simulationen, welche gar keine Trendänderung signalisieren). Die Unterschiede in der Verzögerung fallen nur bei Szenarien mit schwachen Effekten, längeren Latenzzeiten und selteneren Diagnosen ins Gewicht. Auffallend ist jedoch, dass die Unterschiede kleiner sind als die längeren Untersuchungsintervalle vermuten lassen. Bei den genannten Szenarien ist die Trenderkennung bei einem 3-Jahres-Zyklus im Vergleich zum jährlichen Zyklus im Mittel etwa um 1 Jahr verzögert. Bei einem 5-Jahres-Zyklus liegt die Verschiebung im Bereich von etwa 2.5 Jahren.

Abbildung 17: Anzahl der Simulationen für Gliome nach Szenarien, für welche die Temporal Scan Statistics 2020 bis 2050 bei Durchführung eines Tests alle 1-, 3-, 5- bzw. 10-Jahre ein erstes Mal eine Erhöhung der Inzidenz signalisiert.

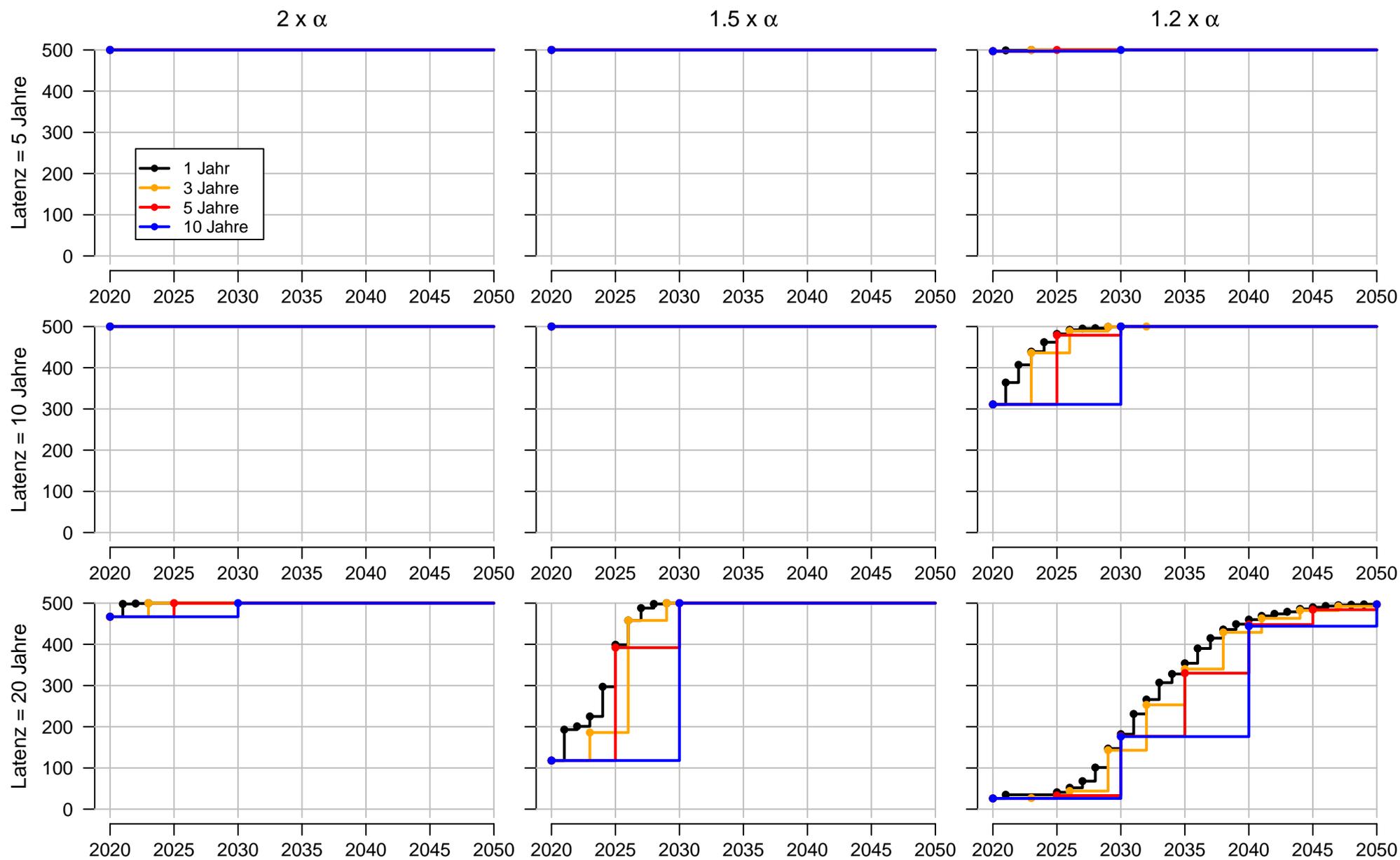


Abbildung 18: Anzahl der Simulationen für Akustikusneurinome nach Szenarien, für welche die Temporal Scan Statistics 2020 bis 2050 bei Durchführung eines Tests alle 1-, 3-, 5- bzw. 10-Jahre ein erstes Mal eine Erhöhung der Inzidenz signalisiert.

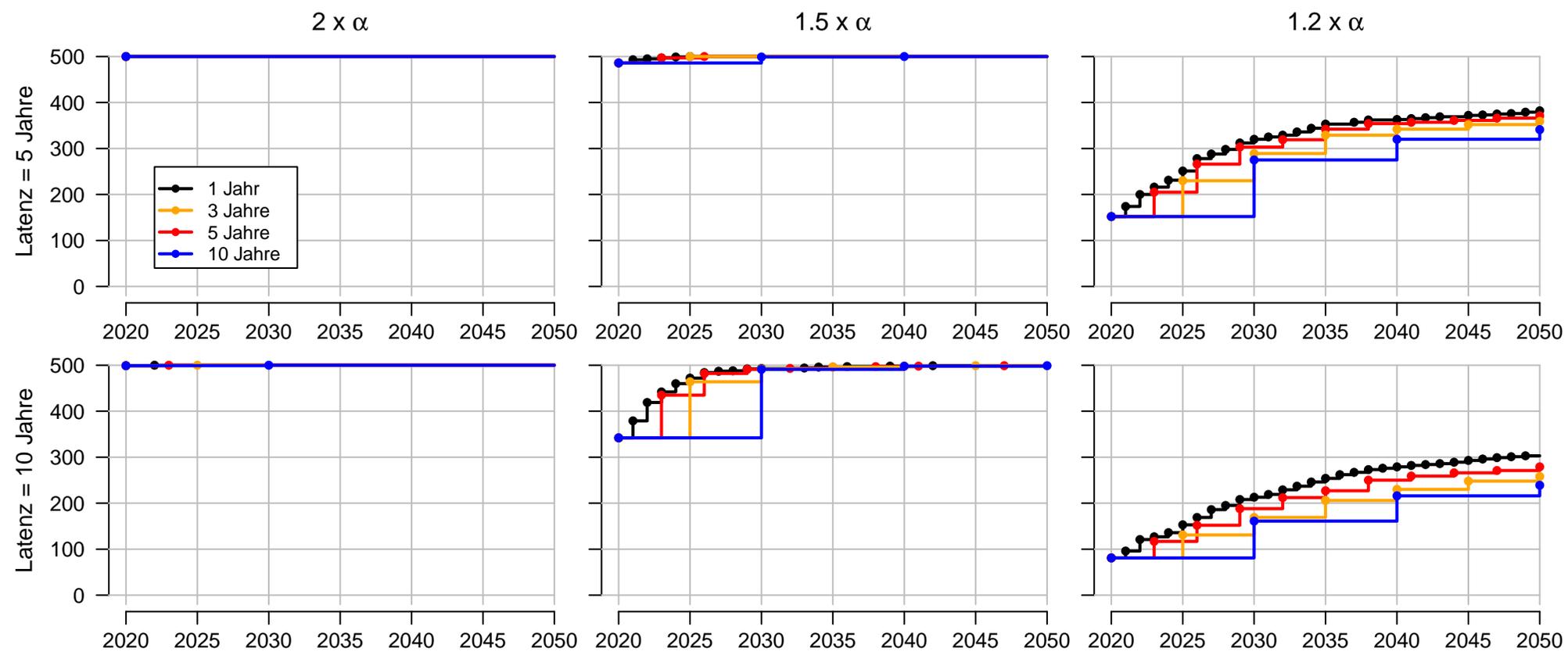


Tabelle 2: Durchschnitt über 500 Simulationen der Verzögerung in Jahren bis zur ersten Erkennung einer Trendänderung durch die verschiedenen Analysemethoden ab 2020 bei Durchführung eines Tests in Intervallen von 1-, 3-, 5- bzw. 10-Jahren (unter Ausschluss der Simulationen, welche gar keine Trendänderung signalisieren)

Tumor	Lag	Szenario	CUSUM				SaTScan				Joinpoint			
			1y	3y	5y	10y	1y	3y	5y	10y	1y	3y	5y	10y
Gliome	5y	$2 \times \alpha$	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.032	0.042	0.050	0.060
Gliome	5y	$1.5 \times \alpha$	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.166	0.330	0.460	0.740
Gliome	5y	$1.2 \times \alpha$	0.036	0.084	0.140	0.280	0.010	0.018	0.030	0.060	6.588	7.523	9.282	11.462
Gliome	10y	$2 \times \alpha$	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.066	0.096	0.100	0.160
Gliome	10y	$1.5 \times \alpha$	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.253	1.849	2.500	4.237
Gliome	10y	$1.2 \times \alpha$	2.708	3.630	4.520	7.840	1.106	1.590	2.100	3.780	7.533	8.691	9.684	11.655
Gliome	20y	$2 \times \alpha$	0.148	0.408	0.680	1.360	0.072	0.198	0.330	0.660	2.400	3.288	4.250	7.640
Gliome	20y	$1.5 \times \alpha$	3.460	4.494	5.230	9.380	3.246	4.428	4.900	7.640	8.521	9.797	10.970	13.012
Gliome	20y	$1.2 \times \alpha$	14.010	15.406	16.501	19.329	12.350	13.708	14.930	17.002	12.989	14.548	13.984	15.208
Akustikusneurinom	5y	$2 \times \alpha$	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	6.416	7.465	7.764	8.912
Akustikusneurinom	5y	$1.5 \times \alpha$	0.234	0.426	0.620	1.240	0.060	0.102	0.140	0.300	9.880	11.093	11.726	13.457
Akustikusneurinom	5y	$1.2 \times \alpha$	11.055	12.160	13.251	15.799	5.003	5.539	6.407	8.094	7.000	7.500	7.059	7.333
Akustikusneurinom	10y	$2 \times \alpha$	0.004	0.012	0.020	0.040	0.004	0.006	0.010	0.020	7.819	9.216	10.283	12.523
Akustikusneurinom	10y	$1.5 \times \alpha$	2.638	3.432	4.220	7.080	1.128	1.557	2.034	3.327	8.695	11.068	11.493	13.492
Akustikusneurinom	10y	$1.2 \times \alpha$	14.967	15.776	17.038	19.292	7.360	8.247	9.360	10.837	8.485	9.625	8.571	10.000

7 Trendanalyse der Inzidenz von Gliomen und Akustikusneurinomen

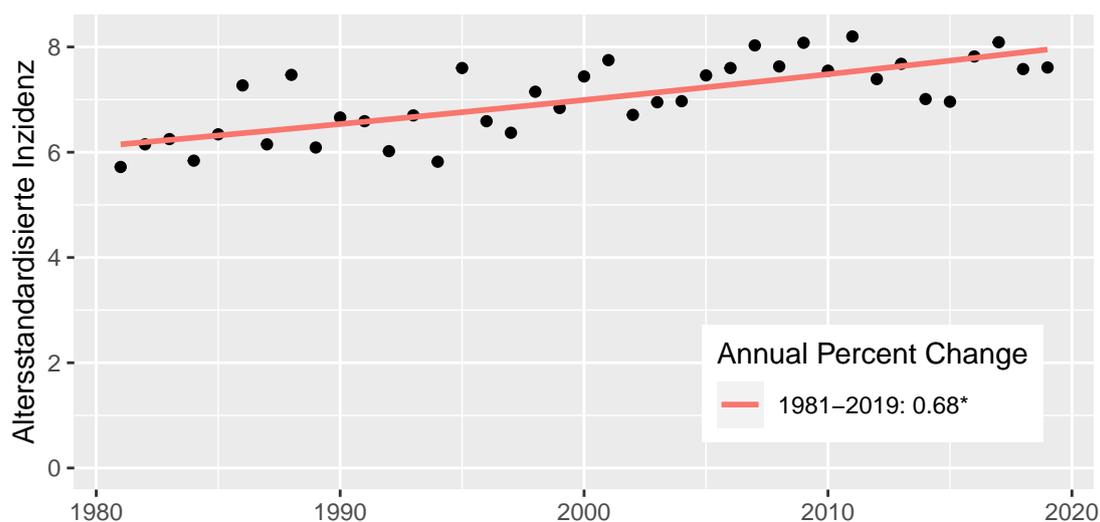
Der Auftrag des BAFU umfasste nebst der Erarbeitung der Methodik für ein Tumor-Monitoring auch eine erstmalige Analyse der empirischen Inzidenztrends von ausgewählten ZNS-Tumoren durchzuführen. Nachdem in diesem Bericht die Methodik für ein Monitoring von ZNS-Tumoren für Gliome und Akustikusneurinome entwickelt wurde, werden auch für diese erste empirische Trendanalyse die Inzidenzzahlen dieser beiden Diagnosegruppen ausgewertet.

7.1 Empirische Trends der Inzidenz von Gliomen und Akustikusneurinomen

Als ersten Schritt zur Vorbereitung der empirischen Trendanalysen bedienten wir uns der Joinpoint Regression Software, um die Inzidenzzahlen für Gliome und Akustikusneurinome auf einen erkennbaren Trend hin zu untersuchen. Diese vorläufige Analyse schloss die für diese Diagnosegruppen für den Zeitraum 1981-2019 vorliegenden Inzidenzzahlen der nationalen Krebsregistrierungsstelle NKRS ein. Diese Auswertung erfolgte allein basierend auf den empirischen Inzidenzzahlen ohne Berücksichtigung der Exposition gegenüber HF-EMF durch die Nutzung von Mobiltelefonen.

Abbildung 19 zeigt die jährlichen altersstandardisierten Inzidenzraten der Gliome in der gesamten Bevölkerung über den Zeitraum 1981-2019. Die Altersbereinigung der Inzidenzzahlen erfolgte basierend auf der Schweizer Wohnbevölkerung von 2020. Spezifiziert wurde die Joinpoint Regressionsanalyse für diese Trendanalyse gleich wie für die Analyse der simulierten Krebsinzidenzzahlen, ausser dass diesmal bis zu 3 Joinpoints zulässig sind, bei einem Signifikanzniveau des entsprechenden Permutationstest von 5%. Unter diesen Vorgaben findet die Joinpoint Regression Software in den empirischen Inzidenzzahlen der Gliome über diesen Zeitraum einen kontinuierlichen Trend ohne einen Joinpoint. Die Software schätzte über diesen Zeitraum eine signifikante Zunahme der altersstandardisierten jährlichen Inzidenz (Annual Percent Change APC) von 0,68%.

Abbildung 19: Altersstandartisierte jährliche Inzidenz von Gliomen per 100'000 Personenjahre und durchschnittliche jährliche Veränderung (APC) 1981-2019

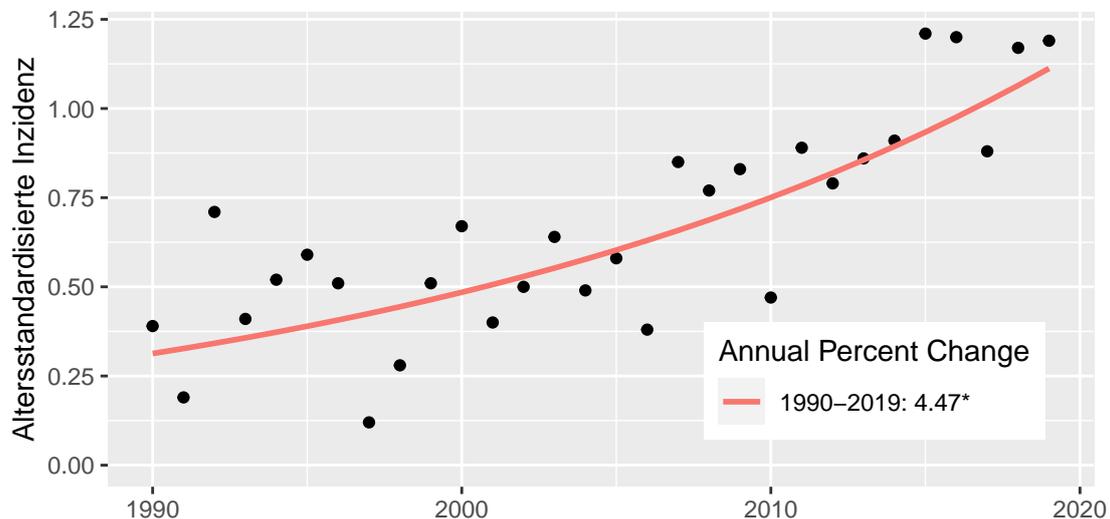


Quelle: Nationale Krebsregistrierungsstelle 2022

Abbildung 20 zeigt die jährlichen altersstandardisierten Inzidenzraten der Akustikusneurinome in der Bevölkerung. Die Inzidenzraten liegen deutlich tiefer als jene der Gliome und weisen in den 1980er Jahren gleich mehrere Jahre mit einer Inzidenz von null auf. Aus diesem Grund lässt sich das logarithmische Joinpoint

Regressionsmodell erst ab dem Jahr 1990 berechnen. Über den Zeitraum 1990-2019 erkennt die Joinpoint Software auch für Akustikusneurinome einen kontinuierlichen Trend ohne einen Joinpoint und schätzte eine signifikante Zunahme der jährlichen Inzidenz von durchschnittlich 4,47 %.

Abbildung 20: Altersstandardisierte jährliche Inzidenz von Akustikusneurinomen per 100'000 Personenjahre und durchschnittliche jährliche Veränderung (APC) 1990-2019



Quelle: Nationale Krebsregistrierungsstelle 2022

7.2 Annahmen betreffend kontrafaktischer Trends und Trendbereinigung

Die vorgängige Auswertung der empirischen Inzidenzzahlen mittels Joinpoint Regression Software ergab für Gliome und für Akustikusneurinome eine signifikante Zunahme der altersstandardisierten Inzidenzraten. Diese Entwicklung zeigte sich für beide Diagnosegruppen bereits ab Anfang der 1980er bzw. der 1990er Jahre, also lange bevor die Ausbreitung von Mobiltelefonen ihren Anfang nahm. In den Inzidenzraten der Gliome und Akustikusneurinome ist damit eine stetige Zunahme zu beobachten bereits vor Einsetzen der Exposition der breiten Bevölkerung gegenüber HF-EMF durch die Nutzung von Mobiltelefonen, welche in der Schweiz erst ab Ende der 1990er Jahren weite Verbreitung fanden (siehe Kapitel 3.1).

Ein generelles Problem von Trendanalysen, welche mögliche Trendänderungen als Folge einer Expositionsänderung zu erkennen versuchen, ist das Fehlen eines kontrafaktischen Trends, d.h. es ist unbekannt, wie sich die Inzidenz ohne Expositionsänderung, in unserem Fall die Einführung der Mobiltelefonie, entwickelt hätte. Damit fehlt uns eine Referenzgrösse, mit welcher wir den beobachteten Verlauf der Krebsinzidenz vergleichen können. Da sich ein kontrafaktischer Trend nicht beobachten lässt, müssen wir dazu Annahmen treffen. Nur unter Berücksichtigung dieser Annahmen können wir Abweichungen vom erwarteten kontrafaktischen Trend als Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang interpretieren.

Für die folgenden empirischen Trendanalysen trafen wir die vereinfachende Annahme, dass sich die vor Einsetzen der Exposition gegenüber HF-EMF beobachtbare Zunahme der Inzidenzen bei Ausbleiben der Exposition unverändert fortgesetzt hätte. Diese Annahme ist keinesfalls zwingend, und andere ausgewertete Trendanalysen trafen diesbezüglich andere Annahmen. Eine neue skandinavische Studie verglich die empirisch beobachtete Inzidenz mit der unter verschiedenen Risikoszenarien zu erwartenden Inzidenz, wobei die Autoren annahmen, dass die Änderungen der simulierten Inzidenzen zu 50 bzw. 75 % auf andere Ursachen als der Exposition gegenüber HF-EMF zurückzuführen sind, z.B. auf eine verbesserte Registrierung

von Krebsfällen [13]. Zwei britische Studien versuchten den kontrafaktischen Trend der Inzidenz im Zeitverlauf zu modellieren [9, 10]. Diese Annahmen oder Herangehensweisen betreffend den kontrafaktischen Trend lassen sich jedoch nicht empirisch überprüfen, was letztlich die Interpretierbarkeit von Trendanalysen begrenzt.

Um die Tests zur Erkennung einer Trendänderung unter unserer vereinfachenden Annahme durchzuführen, müssen die empirischen Inzidenzraten bei Vorliegen eines präexistierenden Trends um diesen bereinigt werden. Dies weil die kritischen Parameter für die Trendanalysemethoden zur Erkennung einer Trendänderung in der Tumorinzidenz als Folge einer Exposition gegenüber HF-EMF anhand von simulierten Zeitreihen ohne präexistierenden Trend kalibriert wurden.

Um die empirischen Inzidenzraten der Gliome und Akustikusneurinome um den präexistierenden Trend zu bereinigen, schätzten wir mittels der Joinpoint Regression Software die durchschnittliche jährliche Zunahme der Inzidenz während einer Basisperiode vor Einsetzen der Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone. Die dabei errechneten jährlichen Zuwachsraten der Inzidenz projizieren wir über diese Basisperiode hinaus als Schätzung des kontrafaktischen Trends für den Zeitraum der Exposition gegenüber HF-EMF gemäss der Formel:

$$I_{tb} = I_t * e^{-APC_{BP}*(t-1981)}$$

wobei I_{tb} die trendbereinigte alterstandardisierte Inzidenzrate im Jahr t , I_t die alterstandardisierte Inzidenzrate im Jahr t und APC_{BP} die geschätzte durchschnittliche jährliche Veränderung während der Basisperiode darstellt. Als Basisperiode zur Berechnung der APC legten wir den Zeitraum von 1981-2000 für Gliome und 1990-2000 für Akustikusneurinome fest. Das Jahr 2000 als letztes Jahr der Basisperiode ergibt sich aus der ursprünglichen Basisperiode für die Schätzung der Hazard-Funktion des TSCE Modells ergänzt um die kürzeste für die Simulationen der Krebsinzidenz verwendete Latenzzeit von durchschnittlich 5 Jahren. Die von der Joinpoint Software für die jeweiligen Basisperiode geschätzte durchschnittliche Zunahme der Inzidenz betrug für Gliome und Akustikusneurinome 0,74 % bzw. 1,269 %.

Um die vorgängig anhand der simulierten Inzidenzen ermittelten Testparameter der Trendanalysemethoden unverändert übernehmen zu können, transformierten wir die trendbereinigten empirischen Inzidenzen mit einem Korrekturfaktor, so dass der Durchschnitt der trendbereinigten Inzidenzen während der Basisperiode mit der durchschnittlichen empirischen Inzidenz übereinstimmt. Letztere entspricht der den Simulationen zugrunde liegenden Inzidenz, die zur Kalibrierung der Trendanalysemethoden verwendet wurde.

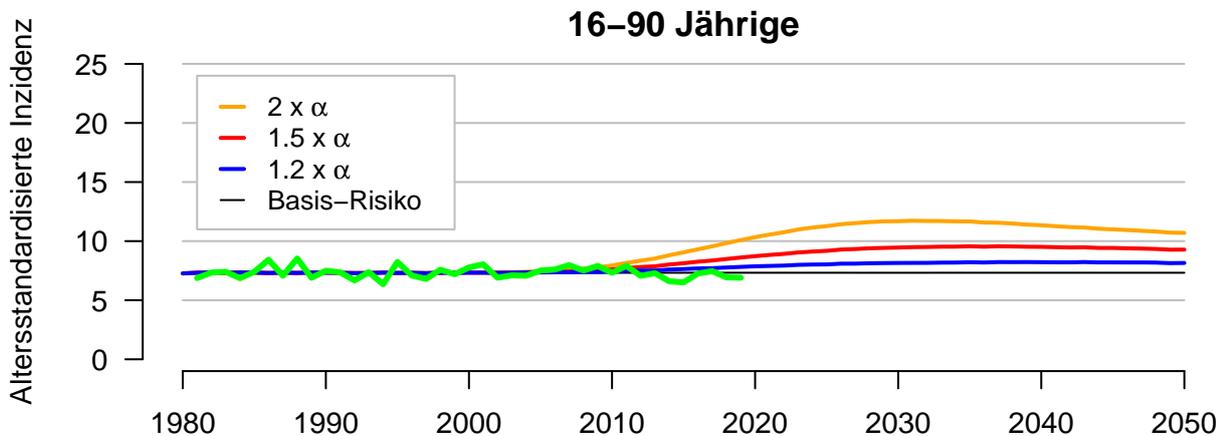
7.3 Trendanalyse der trendbereinigten Tumor-Inzidenz

7.3.1 Gliome

Abbildung 21 zeigt die simulierten Inzidenzen von Gliomen in der 16-90 jährigen Bevölkerung in der Schweiz für die verschiedenen Szenarien einer Erhöhung der klonalen Expansionsrate $\alpha - \beta$ als Folge der Exposition gegenüber HF-EMF durch die Nutzung von Mobiltelefonen bei einer Latenzzeit von durchschnittlich 10 Jahren. Darüber überlagert ist als grüne Linie die trendbereinigte altersstandardisierte Inzidenz der Gliome dargestellt. Die trendbereinigten empirischen Inzidenzen zeigen über den ganzen Beobachtungszeitraum 1981-2019 keinen optisch erkennbaren Trend, auch nicht für den Zeitraum ab 2001 nach Ablauf der Basisperiode für die Berechnung der Trendbereinigung. Dieser optische Eindruck wird durch die Ergebnisse der statistischen Trendanalysemethoden bestätigt: weder die Temporal Scan Statistic noch die CUSUM Methode signalisieren für die empirischen Inzidenzen der Gliome einen Cluster bzw. einen Change Point. Demgegenüber steigen die simulierten Tumorinzidenzen um das Jahr 2010 je nach angenommener Zuwachsrate der klonalen Expansionsrate mehr oder weniger stark an und divergieren damit von den empirischen Inzidenzraten.

Abbildung 22 vergleicht die trendbereinigten altersstandardisierten Inzidenzen der Gliome mit den Trendlinien der simulierten Tumorinzidenzen für die verschiedenen Zuwachsraten der malignen Transformationsrate μ_1 . Wie bereits bekannt, führt eine Erhöhung der malignen Transformationsrate im Vergleich zu einer Erhö-

Abbildung 21: Simulierte altersstandardisierte Inzidenz der Gliome in der 16-90 jährigen Bevölkerung für die verschiedenen angenommenen Zuwachsraten der klonalen Expansionsrate $\alpha - \beta$ bei einer Latenzzeit von durchschnittlich 10 Jahren. Die grüne Linie zeigt die trendbereinigte alterstandardisierte empirische Inzidenz der Gliome 1981-2019.



hung der klonalen Expansionsrate zu einem rascheren Anstieg der simulierten Tumorzinzidenz. Der Befund dieses optischen Vergleichs bleibt gleich, jedoch scheinen die trendbereinigten empirischen Inzidenzraten mit den simulierten Raten noch weniger kompatibel zu sein.

Abbildung 22: Simulierte altersstandardisierte Inzidenz der Gliome in der 16-90 jährigen Bevölkerung für die verschiedenen angenommenen Zuwachsraten der malignen Transformationsrate μ_1 bei einer Latenzzeit von durchschnittlich 10 Jahren. Die grüne Linie zeigt die trendbereinigte alterstandardisierte empirische Inzidenz der Gliome 1981-2019.

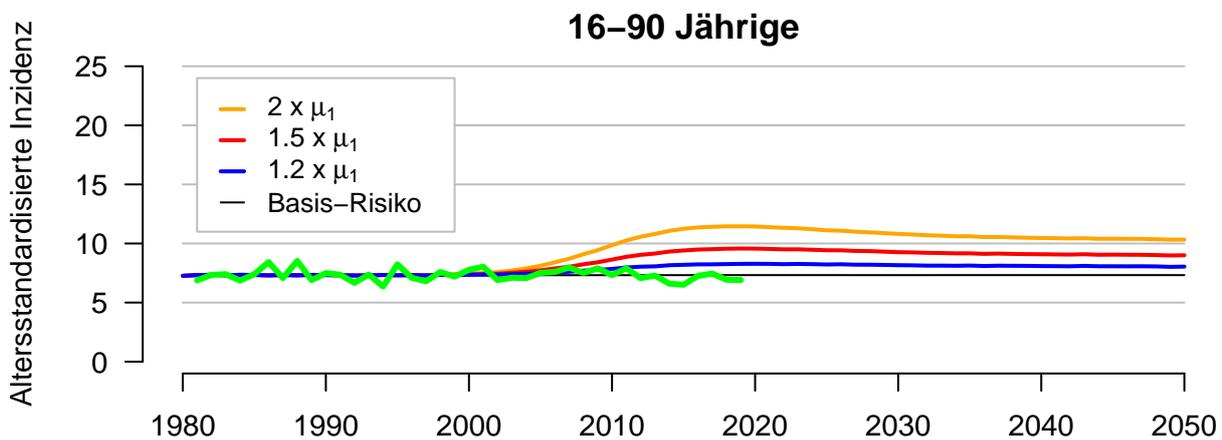
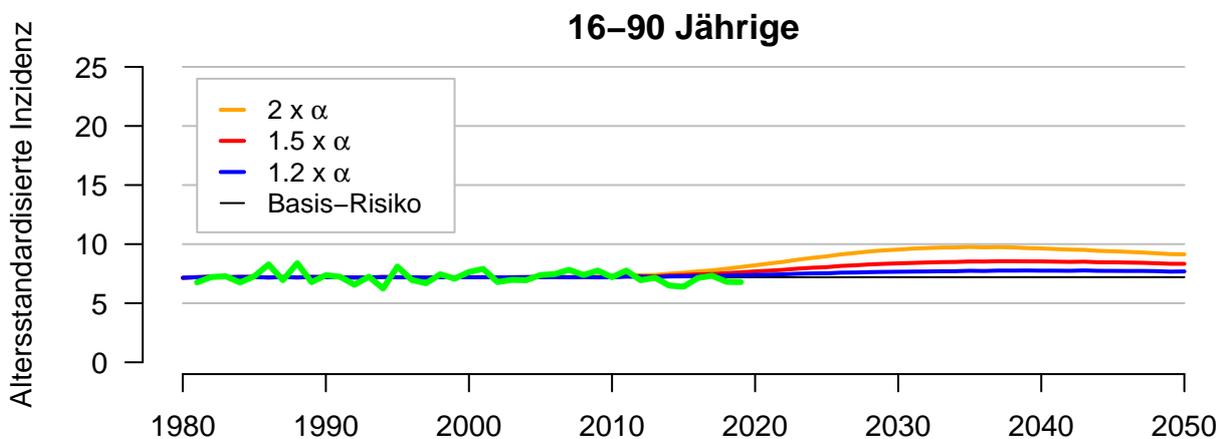


Abbildung 23 schliesslich zeigt den Vergleich der trendbereinigten alterstandardisierten empirischen Inzidenz mit den simulierten Tumorzinzidenzen für die verschiedenen Szenarien einer Erhöhung der klonalen Expansionsrate $\alpha - \beta$ bei einer Latenzzeit von durchschnittlich 20 Jahren. Bei dieser längsten der ausgewerteten Latenzzeiten beginnt die simulierte Inzidenz der Gliome erst um das Jahr 2020 allmählich anzusteigen. Entsprechend erweisen sich die trendbereinigten empirischen Inzidenzen mit diesen simulierten Szenarien als weiterhin kompatibel.

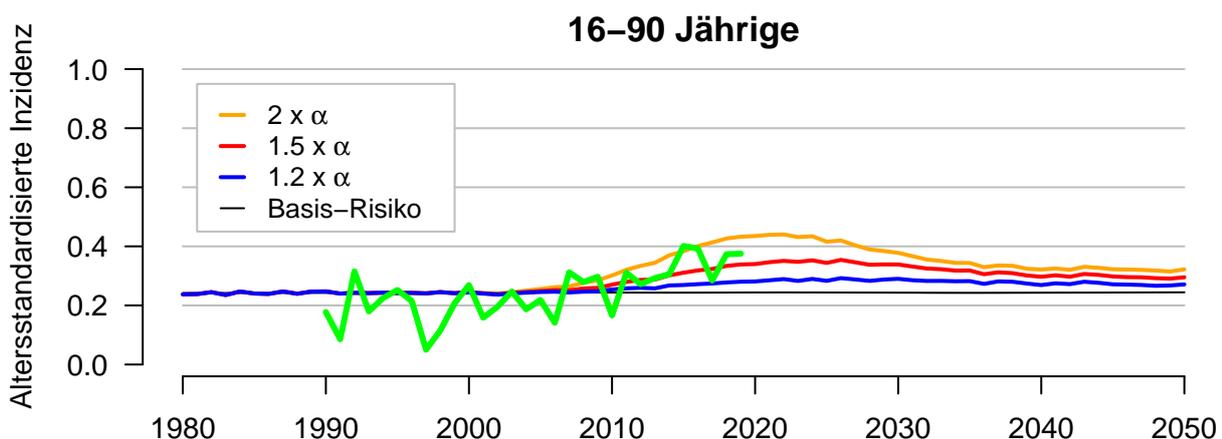
Abbildung 23: Simulierte altersstandardisierte Inzidenz der Gliome in der 16-90 jährigen Bevölkerung für die verschiedenen angenommenen Zuwachsraten der klonalen Expansionsrate $\alpha - \beta$ bei einer Latenzzeit von durchschnittlich 20 Jahren. Die grüne Linie zeigt die trendbereinigte alterstandardisierte empirische Inzidenz der Gliome 1981-2019.



7.3.2 Akustikusneurinome

Abbildung 24 zeigt die simulierten Inzidenzraten für Akustikusneurinome für verschiedene Zuwachsraten der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bei einer Latenzzeit zwischen der Entwicklung der ersten mutierten Krebszelle bis zur klinischen Diagnose von durchschnittlich 10 Jahren. Die überlagerte grüne Linie zeigt die trendbereinigten altersstandardisierten Inzidenzraten für Akustikusneurinome im Zeitraum 1990-2019. Diese empirischen Inzidenzraten sind jährlichen Schwankungen unterworfen, ein ansteigender Trend ist jedoch optisch erkennbar.

Abbildung 24: Simulierte altersstandardisierte Inzidenz der Akustikusneurinome in der 16-90 jährigen Bevölkerung für die verschiedenen angenommenen Zuwachsraten der klonalen Expansionsrate $\alpha - \beta$ bei einer Latenzzeit von durchschnittlich 10 Jahren. Die grüne Linie zeigt die trendbereinigte alterstandardisierte empirische Inzidenz der Akustikusneurinome 1990-2019.

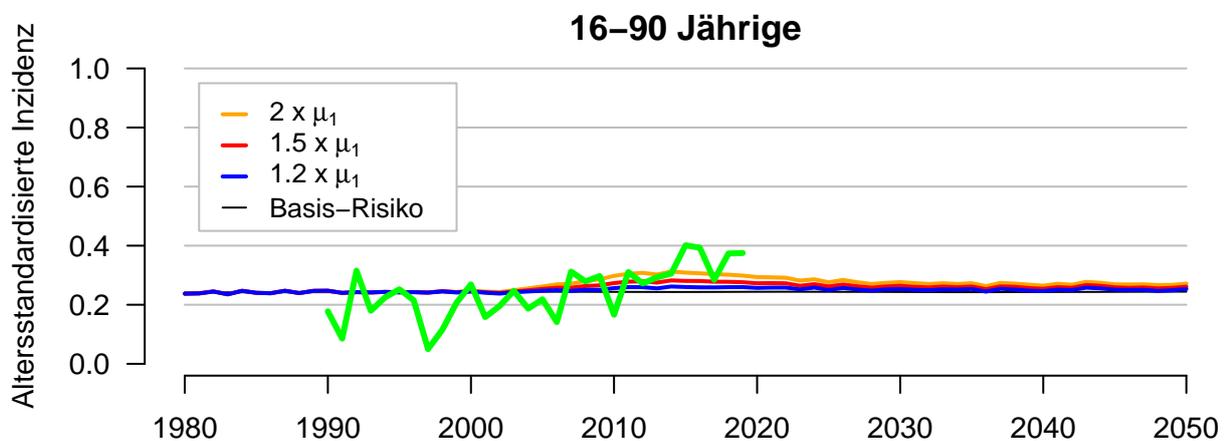


Die ausgewählten Trendanalysen deuten für Akustikusneurinome auf eine mögliche Trendänderung hin. Die Temporal Scan Statistic signalisiert im Jahr 2012 erstmals einen Cluster mit einer erhöhten Inzidenz beginnend ab 2007 ($p = 0.006$), welcher sich für alle Folgejahre bis 2019 bestätigt. Die CUSUM Methode löst dagegen bis 2019 noch keinen Alarm aus und signalisiert somit auch keinen Change Point. Allerdings stieg der Wert der

CUSUM Statistik bis 2019 auf 53,7 und kam damit nahe an den kritischen Wert von 67 heran. Diese Resultate decken sich mit den aufgrund der Auswertung der simulierten Inzidenzen gemachten Beobachtungen zur Sensitivität der beiden Trendanalysemethoden bei niedrigen Inzidenzen (siehe Abb. 14).

Auf eine zunehmend stärkere jährliche Zunahme der Inzidenzen der Akustikusneurinome und mögliche Trendänderung deutete bereits die vorgängige Auswertung der Inzidenzraten hin. Zwischen 1990 und 2000 betrug der durchschnittliche jährliche Anstieg der Inzidenzrate 1,269%, währendem die jährlichen Zuwachsraten über den ganzen Zeitraum bis 2019 durchschnittlich 4,47% anstiegen (siehe Abb. 20). Diese Ergebnisse müssen allerdings mit Vorsicht interpretiert werden. Mehrere Gründe sprechen nämlich dafür, dass der zu beobachtende empirische Trend das Ergebnis ist einer verbesserten Krebsregistrierung und einer Häufung von Zufallsdiagnosen, d.h. einer anlässlich einer medizinischen Untersuchung, welche aus anderem Grund als einer vermuteten Tumorerkrankung durchgeführt wurde, gestellten Diagnose. Zum einen waren die Inzidenzraten während den 1980er Jahren sehr tief und betrug in mehreren Jahren null, was darauf hinweist, dass Tumorerkrankungen nicht erkannt oder nicht erfasst wurden. Die Krebsregistrierung erfolgte in der Schweiz damals noch nicht flächendeckend und gutartige Tumore wurden zudem auch nicht immer mit letzter Konsequenz erfasst (siehe Kapitel 4.1). Ein Anstieg der Inzidenzraten ist auch kein spezifisch schweizerisches Phänomen, sondern in der Literatur bekannt. Eine neue Systematische Übersichtsarbeit gelangte zum Schluss, dass der Anstieg der Inzidenzraten der Akustikusneurinome in den letzten Jahrzehnten sich am besten durch eine verbesserte Erkennung erklären lässt, die auf die weit verbreitete Einführung von Screening-Protokollen für asymmetrische Schallempfindungsschwerhörigkeit mittels MRT zurückzuführen ist [37].

Abbildung 25: Simulierte altersstandardisierte Inzidenz der Akustikusneurinome in der 16-90 jährigen Bevölkerung für die verschiedenen angenommenen Zuwachsraten der malignen Transformationsrate μ_1 bei einer Latenzzeit von durchschnittlich 10 Jahren. Die grüne Linie zeigt die trendbereinigte alterstandardisierte empirische Inzidenz der Akustikusneurinome 1990-2019.



8 Simulierte Fall-Kontroll-Studien

Neben der Erarbeitung einer Methodik für ein Tumor-Monitoring wurden wir vom BAFU zusätzlich beauftragt, Überlegungen anzustellen zu weiterführenden epidemiologischen Studien, mit welchen mögliche Auswirkungen der Exposition gegenüber NIS untersucht werden können.

Als Grundlage für unsere Überlegungen verwendeten wir die für die Trendanalysen erstellten Simulationen der Krebsinzidenz, um Fall-Kontroll-Studien zu simulieren, mit welchen wir einen Zusammenhang zwischen der Nutzung von Mobiltelefonen und dem Krebsrisiko, namentlich für Gliome und Akustikusneurinome, untersuchen können. Wir entschieden uns für Fall-Kontroll-Studien, weil dieses Studiendesign angesichts der Seltenheit der Erkrankung die naheliegende Wahl für eine epidemiologische Studie darstellt.

Wir simulierten ideale Bedingungen, wobei in jede Fall-Kontroll-Studie ein grosser Anteil der in einem 5-Jahres-Zeitraum auftretenden Fälle (80 %) und jeweils 5 den einzelnen Fällen zugeordneten (gematchte) Kontrollen eingeschlossen werden, die Teilnahmequoten jeweils 100 % betragen, die Exposition exakt gemessen wird (kein Selektions- oder Informationsbias) und keine Confounder vorhanden sind. Ziel dieser simulierten Fall-Kontroll-Studien war es abzuklären, ob unter diesen idealisierten, unweigerlich unrealistischen Bedingungen die in unseren TSCE Modellen der Krebsentstehung eingebauten Expositions-Wirkungszusammenhänge nachgewiesen werden können.

8.1 Vorgehensweise

Wir legten drei 5-Jahres-Inzidenzzeiträume fest (2006-2010, 2016-2020, 2026-2030), um eine Untersuchungsanordnung zu imitieren, in welcher die Analysen zu verschiedenen Zeitpunkten (z. B. 2011, 2021, 2031) unter Verwendung der Daten von Fällen aus den fünf vorangegangenen Jahren durchgeführt werden. Wir beschränkten uns auf die letzten 5 Jahre, weil es in der Realität schwierig wäre, ältere Fälle zu rekrutieren und dies die retrospektive Abschätzung der Exposition zusätzlich erschweren würde.

Aus jeder der 500 simulierten Kohorten zogen wir 3 Datensätze mit jeweils einer Zufallsstichprobe von 80 % der Fälle aus den 3 Inzidenzzeiträumen und für jeden Fall zufällig aus der Bevölkerung gezogene 5 gematchte Kontrollen, die hinsichtlich des Alters und des Jahres der Diagnose übereinstimmten. Der Anteil der Personen, die bereits vor der Diagnose eines Falles an Krebs erkrankt waren, haben wir nicht extra ausgeschlossen, da dieser sehr gering und für unsere Zwecke vernachlässigbar ist.

Wir schätzten für jeden Fall-Kontroll Datensatz zwei konditionale logistische Regressionsmodelle mit: i) dichotomer Expositionsvariable (exponiert ja/nein) und ii) einer kategorialen Variable mit Abstufungen der Expositionsdauer (nicht exponiert, 1-5, 6-10, 11-20, 21-30, >30 Jahre). Da die Kontrollen nach der Methode des Risk-Set Sampling aber auch aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen gezogen wurden, können die von diesen Regressionsmodellen geschätzten Odds Ratios als relative Risiken (RR) interpretiert werden, d.h. als Verhältnis des Risikos einer Krebserkrankung im Vergleich zwischen exponierten und nicht-exponierten Personen (Referenzkategorie des Modells i) und im Vergleich der Stufen der Expositionsdauer mit Personen, die Mobiltelefone seit 11-20 Jahren benutzen (Referenzkategorie des Modells ii).

Für jedes Risikoszenario und jeden Inzidenzzeitraum berechneten wir aufgrund der 500 simulierten Fall-Kontroll-Studien die mittlere Anzahl der Fälle (nach Expositionsgruppen), das geometrische Mittel der geschätzten RRs und die statistische Teststärke (Power) zum Nachweis von Risikounterschieden zwischen den Expositionsgruppen. Die Teststärke wurde als Prozentsatz der signifikanten Likelihood-Ratio-Tests über die 500 Simulationen auf der Grundlage eines Signifikanzniveaus von 5 % berechnet.

8.2 Ergebnisse

Die Tabellen 3 und 4 zeigen die Ergebnisse für die drei Inzidenzzeiträume und die verschiedenen Risikoszenarien bei einer mittleren Latenzzeit von 10 Jahren. Die entsprechenden Tabellen für durchschnittliche Latenz-

zeiten von 5 und 20 Jahren sind im Anhang F aufgeführt (Tab. 5 u. 6 bzw. 7 u. 8). Die Anzahl der exponierten Fälle bei einer mittleren Latenzzeit von 10 Jahren (Tab. 3) ist generell niedriger als bei einer Latenzzeit von 5 Jahren (Tab. 5) und diese wiederum niedriger als bei einer Latenzzeit von 20 Jahren (Tab. 7). Dies stimmt mit den altersspezifischen Hazard-Raten (siehe Abb. 8) überein, welche zeigen, dass kürzere Latenzzeiten zu einem stärkeren und höheren Anstieg des Risikos führen als längere, was in den hier betrachteten Zeiträumen zu einer grösseren Zahl von Fällen unter den Exponierten führt. Darüber hinaus zeigt sich, dass der Anteil der nicht-exponierten Fälle bereits während der ersten Periode 2006-2010 gering ist und in den späteren Beobachtungszeiträumen entsprechend der Expositionsprävalenz von nahezu 100 % in der Bevölkerung rasch abnimmt. Dementsprechend folgt die Verteilung der Fälle derjenigen der Bevölkerung, mit einer allmählichen Verschiebung hin zu längeren Expositionszeiten im Verlauf der Zeit.

Das Szenario $2 \times \alpha$ für Gliome führte bei einer mittleren Latenzzeit von 10 Jahren zu einem Anstieg des Krebsrisikos bei Mobiltelefonnutzern um 6 % (RR 1,06) im Zeitraum 2006-2010, 33 % (1,33) 2016-2020 und 59 % (1,59) 2026-2030 (Tab. 4). Diese RRs sind Mittelwerte über die 500 Simulationen und stellen somit genaue Schätzungen der kausalen RRs dar, die mit einer Verdoppelung der Rate der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ (dem Promotionseffekt) einhergehen. In Übereinstimmung mit den theoretischen Hazard-Funktionen (siehe Abb. 8) sind diese RRs bei kurzen Latenzzeiten höher als bei langen (1,72 und 1,32 für eine 5- bzw. 20-jährige Latenzzeit im Zeitraum 2026-2030, Tab. 6 bzw. 8).

Die statistische Teststärke zur Erkennung dieser Auswirkungen war allerdings niedrig und erreichte nur bei einer kurzen Latenzzeit von 5 Jahren im Zeitraum 2016-2020 ein akzeptables Niveau (78 %, Tab 6; 80 % gelten gemeinhin als akzeptabel). Für allen anderen Szenarien waren die RRs für Gliome im Vergleich zwischen exponierten und nicht-exponierten Personen deutlich niedriger, und die statistische Teststärke überstieg nur selten 20 %. Für Akustikusneurinome wurden die RRs manchmal hoch eingeschätzt, aber diese Schätzungen waren instabil und unzuverlässig aufgrund des akuten Mangels an nicht-exponierten Fällen (Nenner nahe Null). Die statistische Teststärke lag hier nie über 20 %.

Die statistische Teststärke war generell höher für Vergleiche zwischen Gruppen nach Dauer der Exposition als bei Vergleichen nach Expositionsstatus (ja/nein). Ein akzeptable Teststärke (>80 %) wurde jedoch einzig für das Szenario $2 \times \alpha$ für Latenzzeit von 5 Jahren für die Perioden 2006-2010 und 2016-2020 (100 %, Tab. 6) und für Latenzzeit von 10 Jahren für 2016-2020 (95 %, Tab. 4) erreicht.

Tabelle 3: Durchschnittliche^a Anzahl Fälle nach Expositionsstatus und -Dauer in den simulierten Fall-Kontroll-Studien^b für Szenarien mit mittleren Latenzzeit von 10 Jahren

Tumor	Szenario	Zeitraum ^c	Total	Exponiert		Expositionsdauer [Jahre]				
				Ja	Nein	(0,5]	(5,10]	(10,20]	(20,30]	>30
Gliom	2 x α	2006-2010	1'700	1'464	237	267	653	538	6	0
Gliom	2 x α	2016-2020	2'532	2'497	35	49	96	1'538	810	4
Gliom	2 x α	2026-2030	3'046	3'035	11	6	26	221	2'043	739
Gliom	1.5 x α	2006-2010	1'652	1'416	237	267	645	499	5	0
Gliom	1.5 x α	2016-2020	2'177	2'142	35	49	95	1'335	659	3
Gliom	1.5 x α	2026-2030	2'454	2'444	11	6	25	192	1'624	597
Gliom	1.2 x α	2006-2010	1'626	1'390	236	268	641	477	4	0
Gliom	1.2 x α	2016-2020	1'986	1'951	35	49	95	1'226	579	3
Gliom	1.2 x α	2026-2030	2'120	2'109	11	6	25	176	1'395	507
Akustikusneurinom	2 x α	2006-2010	64	57	7	9	24	23	0	0
Akustikusneurinom	2 x α	2016-2020	112	111	1	1	3	73	34	0
Akustikusneurinom	2 x α	2026-2030	107	106	0	0	0	10	77	19
Akustikusneurinom	1.5 x α	2006-2010	59	52	7	9	23	19	0	0
Akustikusneurinom	1.5 x α	2016-2020	87	86	1	1	3	56	26	0
Akustikusneurinom	1.5 x α	2026-2030	92	92	0	0	0	7	66	19
Akustikusneurinom	1.2 x α	2006-2010	57	49	7	9	23	17	0	0
Akustikusneurinom	1.2 x α	2016-2020	73	72	1	1	3	46	22	0
Akustikusneurinom	1.2 x α	2026-2030	77	77	0	0	0	5	54	17

^aGanzzahlig gerundetes arithmetisches Mittel über 500 Simulationen

^bEs sind jeweils 80% der im angegebenen Zeitraum diagnostizierten Fälle eingeschlossen.

^cZeitraum der Diagnose

Tabelle 4: Relative Risiko (RR)^a und statistische Power^b für Gruppenvergleiche nach Expositionstatus (Ja vs. Nein) und Expositionsdauer bei mittlerer Latenzzeit von 10 Jahren

Tumor	Szenario	Zeitraum ^d	Exponiert		Expositionsdauer [Jahre]						
			RR Ja	Power	RR 0	RR (0,5]	RR (5,10]	RR (10,20] ^e	RR (20,30]	RR >30	Power
Gliom	2 x α	2006-2010	1.06	0,09	0.87	0.87	0.89	1,00	1.09	NaN	0,37
Gliom	2 x α	2016-2020	1.33	0,34	0.77	0.77	0.78	1,00	1.15	0.81	0,95
Gliom	2 x α	2026-2030	1.59	0,28	0.73	0.72	0.81	1,00	1.18	1.19	0,43
Gliom	1.5 x α	2006-2010	1.03	0,04	0.93	0.93	0.94	1,00	0.94	NaN	0,14
Gliom	1.5 x α	2016-2020	1.14	0,09	0.88	0.87	0.88	1,00	1.08	0.47	0,37
Gliom	1.5 x α	2026-2030	1.31	0,10	0.83	0.81	0.88	1,00	1.1	1.12	0,14
Gliom	1.2 x α	2006-2010	1.01	0,04	0.97	0.97	0.98	1,00	0.78	NaN	0,06
Gliom	1.2 x α	2016-2020	1.06	0,05	0.95	0.94	0.94	1,00	1.03	0.24	0,10
Gliom	1.2 x α	2026-2030	1.12	0,06	0.92	0.89	0.93	1,00	1.04	1.05	0,07
Akustikusneurinom	2 x α	2006-2010	1.28	0,09	0.65	0.69	0.75	1,00	<0.01 ^f	NaN	0,14
Akustikusneurinom	2 x α	2016-2020	>100 ^f	0,09	<0.01 ^f	<0.01 ^f	0.15	1,00	1.04	<0.01 ^f	0,12
Akustikusneurinom	2 x α	2026-2030	>100 ^f	0,01	<0.01 ^f	<0.01 ^f	<0.01 ^f	1,00	1.12	0.91	0,06
Akustikusneurinom	1.5 x α	2006-2010	1.14	0,08	0.81	0.84	0.87	1,00	<0.01 ^f	NaN	0,06
Akustikusneurinom	1.5 x α	2016-2020	>100 ^f	0,05	<0.01 ^f	<0.01 ^f	0.16	1,00	1.04	<0.01 ^f	0,06
Akustikusneurinom	1.5 x α	2026-2030	>100 ^f	0,01	<0.01 ^f	<0.01 ^f	<0.01 ^f	1,00	1.56	1.4	0,05
Akustikusneurinom	1.2 x α	2006-2010	1.1	0,08	0.89	0.94	0.95	1,00	<0.01 ^f	NaN	0,06
Akustikusneurinom	1.2 x α	2016-2020	>100 ^f	0,03	<0.01 ^f	0.02	0.22	1,00	1.02	<0.01 ^f	0,07
Akustikusneurinom	1.2 x α	2026-2030	>100 ^f	0,00	<0.01 ^f	<0.01 ^f	<0.01 ^f	1,00	1.95	1.87	0,05

Abkürzungen: RR Relatives Risiko, NaN "Not a Number" (Nicht definiert, Nenner und Zähler Null)

^a Geometrisches Mittel der geschätzten RR aus den 500 simulierten Fall-Kontroll-Studien

^b Anteil der p-Werte ≤ 0.05 über 500 Simulationen

^c Es sind jeweils 80% der im angegebenen Zeitraum diagnostizierten Fälle eingeschlossen.

^d Zeitraum der Diagnose

^e Referenzkategorie

^f Extrem hohe oder tiefe Werte aufgrund fehlender Fälle in der Nenner- bzw. Zählergruppe

9 Diskussion und Schlussfolgerungen

9.1 Erkenntnisse der Trendanalysen

Die verschiedenen Trendanalysen der simulierten Tumorinzidenz-Zeitreihen haben gezeigt, dass ein Anstieg des Risikos grundsätzlich bei häufigeren Tumoren bei starken Expositions-Wirkungszusammenhängen und bei kurzen Latenzzeiten von allen drei Methoden zuverlässig und zeitnah erkannt wird. Demgegenüber nimmt die Sensitivität der Trendanalysemethoden bei selteneren Tumoren, geringeren Effektstärken und längeren Latenzzeiten erwartungsgemäss tendenziell ab, so dass der simulierte Risikoanstieg erst mit längerer zeitlicher Verzögerung und nicht mehr konsequent erkannt wurde. Diese mangelnde Sensitivität stellt in unseren Simulationsstudien insbesondere für die Joinpoint Regressionsanalyse für sehr geringe Effektstärken und lange Latenzzeiten ein Problem dar.

Nach unserem heutigen Kenntnisstand stellen schwache Effektstärken und langen Latenzzeiten für die Analyse eines Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber HF-EMF durch die Nutzung der Mobilfunktelefonie und der Inzidenz von ZNS-Tumoren Herausforderungen an ein epidemiologisches Forschungsdesign dar. Trotz diesen Herausforderungen ist das Fazit unseres Projekts der Erarbeitung einer Methodik für ein Tumor-Monitoring positiv: unsere Simulationen haben aufgezeigt, dass die beiden Trendanalysemethoden der Temporal Scan Statistic, implementiert in der Software SaTScan, und der CUSUM Methodik genügend sensitiv sind, um langfristig selbst einen geringen, anhaltenden Anstieg des Erkrankungsrisikos bei langer Latenzzeit in den Krebsinzidenzzahlen zu erkennen. Die beiden Methoden erwiesen sich auch als genügend robust, so dass sie nach einem ersten Alarmsignal für eines der Folgejahre nur selten ein Falsch-Negativ Resultat ergab.

Daraus ergibt sich, dass mit der verwendeten Methodik der Analyse von Routinedaten der Krebsregister ein tatsächlicher Anstieg des Erkrankungsrisikos höchst wahrscheinlich auch erkannt würde. Diese auf Routinedaten basierenden Analysen sind mit einem vertretbaren Aufwand verbunden, deren Prozeduren zudem über weite Teile automatisiert werden können. Damit können diese mit verhältnismässig geringem Aufwand in den gewünschten Intervallen wiederholt werden, bis sich entweder Anzeichen für einen tatsächlichen Risikoanstieg ergeben oder seit Einsetzen der Exposition genügend Zeit verstrichen ist, dass ein Expositions-Wirkungszusammenhang nicht mehr plausibel ist.

9.2 Stärken und Schwächen des verwendeten Ansatzes

Der von uns verwendete und vorgeschlagene methodische Ansatz zeichnet sich durch mehrere Stärken gegenüber den in den bisherigen Trendanalysen verwendeten Methoden aus: die Simulationen der Krebsinzidenz basierten mit dem TSCE Modell auf einem mathematischen Modell, mit welchem sich der biologische Prozess der Krebsentstehung in die Phasen der Initialisierung, Promotion und malignen Transformation aufteilen lässt. Zudem konnten wir die Latenzzeit zwischen der Entwicklung der ersten mutierten Krebszelle bis zur klinischen Diagnose eines Tumors als gammaverteilte Zufallsverteilung modellieren.

Betreffend die Exposition konnten wir aufgrund von mehrmals wiederholten, repräsentativen Umfragen die Prävalenz der Nutzung von Mobiltelefonen in der Schweizer Bevölkerung rückblickend rekonstruieren und mittels Splines-Funktion für die letzten drei Jahrzehnte mit jährlicher Auflösung nach Alters- und Kalenderjahren interpolieren. Dies erlaubte uns, die Exposition gegenüber HF-EMF durch die Nutzung der Mobilfunktechnologie in einer nationalen Kohorte realistisch zu schätzen.

Durch Kombination der errechneten Exposition mit den mittels des TSCE Modells geschätzten alters- und nutzungsdauerabhängigen Hazard-Funktionen konnten wir die Intensitäten eines Poisson-Prozess der Krebsentstehung für die Schweizer Bevölkerung bestimmen und dadurch die zu erwartende Krebsinzidenz für verschiedene angenommene Expositions-Wirkungszusammenhänge simulieren. Damit gelang es uns, ein wesentlich realistischeres Simulationsmodell der Krebsinzidenz zu entwerfen als die in der Literaturübersicht vorgestellten, seit der IARC Review von 2011 publizierten Trendanalysen.

Für die Trendanalysen verwendeten wir drei in der Krebsepidemiologie verbreitete und bewährte Methoden. Dank unseren Simulationen von sehr unterschiedlichen Szenarien einer Erhöhung der Tumorzinzidenz als mögliche Folge einer Exposition gegenüber HF-EMF, konnten wir die Eignung dieser Methoden prüfen, eine eingetretene Erhöhung des Krebsrisikos korrekt zu erkennen. Die Projektion der berechneten Krebsinzidenzen bis ins Jahr 2050 ermöglichte uns zudem, die Zeiträume bis zur Entdeckung selbst geringer Risikoanstiege bei sehr langen Latenzen näher einzugrenzen und die Verzögerungen bis zur Entdeckung einer erhöhten Inzidenz bei einem in mehrjährigen Intervallen durchgeführten Tumor-Monitoring abzuschätzen.

Gleichzeitig hat der von uns verwendete Ansatz auch seine Schwächen. Mit dem TSCE Modell verwendeten wir das einfachste Modell aus der Familie der *Multi-Stage Clonal Expansion* (MSCE) Modelle. In unserer Modellierung konvergierte das TSCE Modell zudem unter Einschluss der Tumorzinzidenz in Jugendjahren nicht, weshalb wir die Hazard Funktion erst beginnend ab Alter 15 abschätzen konnten. Auch nach der für dieses Projekt durchgeführten Scoping Review der Literatur zu mathematischen Modellen der Karzinogenese ist uns bisher keine Studie bekannt, welche das TSCE/MSCE Modell auf Hirntumore angewandt hat, mit welcher wir unsere Modellparameter vergleichen könnten.

Da uns kein plausibler biologischer Mechanismus bekannt wäre, wie HF-EMF direkt genotoxisch wirken würde, entwarfen wir unsere Simulationsszenarien primär basierend auf einer Steigerung der klonalen Expansionsrate $\alpha - \beta$ und der durchschnittlichen Latenzzeit bis zur klinischen Tumordiagnose. Da wir jedoch gleichzeitig nicht ausschliessen können, dass sich HF-EMF z.B. auf die zellinternen DNA-Reparaturmechanismen auswirkt, was sich im TSCE Modell über eine Änderung der Parameter der Initiation bzw. der malignen Transformation manifestieren würde, simulierten wir die zu erwartenden Krebsinzidenzen auch für verschiedene Zuwachsraten der malignen Transformation μ_1 .

Die Abschätzung der Exposition gegenüber HF-EMF durch die Nutzung der Mobilfunktechnologie bleibt auch in unserer Methodenanalyse nur grobe Approximation. Wir verfügten über keine Angaben zur Häufigkeit, Art und Dauer der Nutzung oder der Generation der benutzten Mobilfunktelefone und damit über die mit der Nutzung absorbierte Strahlung. In unseren Simulationen machten wir entsprechend keinen Unterschied zwischen verschiedenen Gruppen von Nutzerinnen und Nutzern, wir konnten einzig nach Alter zu Beginn der Exposition und der kumulativen Nutzungsdauer unterscheiden. Auch das epidemiologisch bedeutsame Geschlecht konnten wir nicht in die Modellierung der Exposition einbeziehen. Damit gelang es uns nur begrenzt, die in der Literaturübersicht identifizierten Schwächen der bisherigen Trendanalysen zu beseitigen. Soll unser Ansatz weiterverfolgt werden, so wäre es jedoch möglich, für diese Parameter realistische Annahmen zu treffen, um das Expositionsmodell weiter zu verbessern.

Zuletzt trifft auch auf unsere Untersuchung eine Trendanalysen generell charakterisierende Limitation zu, dass diese keine wirklichen Rückschlüsse auf die Ätiologie einer beobachteten Trendänderung erlauben. Ein allgemeines Problem solcher Trendanalysen ist das Fehlen des kontrafaktischen Verlaufs der Inzidenz: wie sich die Inzidenz ohne die Einführung der Mobiltelefonie entwickelt hätte, bleibt uns immer verborgen. Falls sich bei einem angestrebten Tumor-Monitoring eine Trendänderung manifestieren würde, so wären in jedem Fall weitere epidemiologische Studien, insbesondere analytische Studien, zur Untersuchung möglicher Ursachen erforderlich.

9.3 Empfohlene Ausgestaltung eines Tumor-Monitoring

Als Fazit unserer Untersuchung legen wir hier unsere Empfehlungen für die Ausgestaltung eines Tumor-Monitorings aufgeteilt in die einzelnen erforderlichen Schritte dar:

1. **Registerdaten beschaffen.** Als Datenquelle sind die Krebsstatistiken der Nationalen Krebsregistrierungsstelle NICER heranzuziehen. Diese stehen jeweils mit einer zeitlichen Verzögerung von 2-3 Jahren für die ganze Schweiz zur Verfügung. Seit in Kraft treten des neuen Krebsregistrierungsgesetzes 2020

erfolgt die Registrierung von Tumorfällen in der Schweiz flächendeckend, weshalb für Aktualisierungen das bisherige Erfordernis, die Fallzahlen zu gewichten und zu extrapolieren, entfällt.

2. **Altersstandardisierte Inzidenzen berechnen.** Basierend auf den NICER Daten müssen für die zu untersuchenden Tumorarten die altersstandardisierten Inzidenzen berechnet werden (für SaTScan die Anzahl der erwarteten Fälle). Wir verwendeten die gemittelte Wohnbevölkerung der Schweiz 2020 als Standardbevölkerung und nahmen die Gewichtung nach einzelnen Lebensjahren vor und empfehlen unseren Ansatz weiterzuführen.
3. **Teststatistik kalibrieren (nur bei erstmaliger Durchführung).** Basierend auf einer Zeitreihe der altersstandardisierten Inzidenz muss die Teststatistik kalibriert werden, um die Rate der Fehlalarme festzusetzen. Wir empfehlen, unseren Ansatz weiterzuführen, die Jahre 1981-1995 als Basisperiode zu betrachten und eine Fehlalarmrate für ein kontinuierliches jährliches Monitoring bis 2050 von 1 % anzupeilen. Das bedeutet, dass bei unverändertem Risiko bis zum Jahr 2050 mit einer Wahrscheinlichkeit von 99 % kein Alarm ausgelöst würde. Für die Analysen der Gliome und der Akustikusneurinome können die von uns errechneten Parameter verwendet werden (sofern die Standardbevölkerung von 2020 übernommen wird). Die Kalibrierung für weitere Tumorarten kann analog zu unserem Vorgehen berechnet und dann in Folgeanalysen ebenfalls wiederverwendet werden.
4. **Präexistierenden Trend bereinigen.** Weisen die empirischen Inzidenzraten im Zeitverlauf einen Trend auf, welcher sich bereits vor Einsetzen der zu untersuchenden Exposition manifestierte, schlagen wir vor, die Zeitreihe zu bereinigen. Wir verwendeten die von der Joinpoint Regression Software während einer Basisperiode bis zum Jahr 2000 eruierte durchschnittliche jährliche Zuwachsrate der altersstandardisierten Inzidenzraten und projizierten diese über den ganzen Untersuchungszeitraum als Schätzung eines kontrafaktischen Trends. Wir transformierten die trendbereinigten empirischen Inzidenzen mit einem Korrekturfaktor, so dass der Durchschnitt der trendbereinigten und der simulierten Inzidenzen während der Basisperiode übereinstimmen, um die ermittelten Testparameter der Trendanalysemethoden verwenden zu können, und empfehlen unseren Ansatz weiterzuführen.
5. **Trendanalysen durchführen.** Wir empfehlen aufgrund der Ergebnisse unserer Simulationen, die Trendanalysen mit der SaTScan Software durchzuführen. Wir raten, die Analysen falls möglich parallel dazu auch mit der CUSUM Methode durchzuführen. Diese Methode zeigte bei schwachen Effektstärken und langen Latenzzeiten gegenüber SaTScan gewisse Vorteile und verursacht einen um ein Vielfaches geringeren Rechenaufwand.

Parallel zu diesen Trendanalysen raten wir auch, *bei jeder Aktualisierung des Tumor-Monitorings die altersspezifischen Inzidenzraten zu berechnen*. Aufgrund unserer Modellrechnungen wäre bei einem Expositions-Wirkungszusammenhang zwischen HF-EMF durch Nutzung der Mobilfunktelefonie aufgrund der heute bereits bei Jugendlichen einsetzenden Exposition ein Anstieg der Inzidenz in jüngeren Altersjahren als bisher zu erwarten. Sollte sich demnach selbst bei gleichbleibender totaler Inzidenz eine Verschiebung der Fallzahlen zu den jüngeren Jahrgängen ergeben, wäre dies nach unserer Einschätzung ein ernstzunehmendes Signal, welches weitere epidemiologische Untersuchungen rechtfertigen würde.

Der Aufwand für ein engmaschiges Krebsmonitoring erscheint uns vertretbar. Dieser wäre zunächst umfangreicher. Erstens müsste in Zusammenarbeit mit Onkologen und anderen Personen, die über die als relevant erachtete Expertise verfügen, ein Konsens darüber erzielt werden, welche diagnostischen Gruppen in das Monitoring aufgenommen werden sollten. Zweitens erforderte es nach der Datenbeschaffung eine individuelle Kalibrierung der Teststatistik für jede Tumorgruppe (Schritt 3). Die oben aufgeführten Schritte sind weitgehend automatisiert. Wir empfehlen, einen Zyklus von 2-3 Jahren einzuhalten. Basierend auf unseren Simulationen erscheinen uns die zu erwartenden Verzögerungen bei der Erkennung von Trendveränderungen akzeptabel.

Insbesondere da man wahrscheinlich die Signalstabilität über mehrere Jahre hinweg sicherstellen möchte und es keine Aussicht auf eine schnelle Klärung der Ursache gibt.

9.4 Überlegungen zu möglichen Studiendesigns

Unsere Überlegungen befassen sich mit den beiden klassischen Studiendesigns für beobachtende epidemiologische Studien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, und wie diese ausgestaltet werden können, um potenzielle Gesundheitsfolgen von alltäglicher Exposition gegenüber NIS zu untersuchen. Diese beiden Studiendesigns bilden die Grundlagen in der Epidemiologie für Analysen von Kausalzusammenhängen basierend auf (nicht-experimentellen) Beobachtungsdaten. Die Annahme, dass kausale Effekte erkannt und zuverlässig geschätzt werden können, beruht jedoch auf der Prämisse, dass systematische Fehler durch Selektionsbias, Messfehler und Confounding ausgeschlossen und zufällige Fehler genügend klein gehalten werden können. Um zufällige Fehler klein zu halten (und damit die Präzision zu erhöhen), muss eine ausreichend hohe Anzahl von Fällen eingeschlossen werden. Dies gilt insbesondere für Untersuchungen von Gesundheitsfolgen von Expositionen in der Allgemeinbevölkerung, da diese meist gering und Expositionsunterschiede oftmals schwach sind, und hohe Expositionen nur selten auftreten.

Kohortenstudien sind oft die bevorzugte Methode, da sie die zeitliche Sequenz zwischen Ursache und Wirkung beachten und Ereignisse prospektiv erfasst werden. Jedoch sind die Kosten für Analysen seltener Krankheiten für gewöhnlich prohibitiv. Kohortenstudien sind daher in der Regel nicht das Studiendesign der Wahl bei Krebserkrankungen, weil viele Krebsarten selten sind und angesichts der potenziell langen Latenzzeiten der Krebsentstehung. Eine grosse Kohorte müsste über einen langen Zeitraum beobachtet werden, um eine ausreichende Anzahl von Fällen zu erreichen – ein kostspieliges und zeitintensives Unterfangen. Bestehende Kohortenstudien in der Schweiz, wie z.B. die SAPALDIA- oder CoLaus-Studie, erreichen nicht die kritische Grösse, um Endpunkte wie Krebs zu untersuchen.

Beträchtliche Einsparungen lassen sich mit retrospektiven Kohorten und der Verwendung von ausschliesslich routinemässig erfassten Daten erzielen, beispielsweise durch die Verknüpfung individueller Diagnosen aus kantonalen Krebsregistern mit der Schweizerischen National Kohorte (SNC). Die SNC ist eine zensusbasierte Kohorte, die alle Personen umfasst, die in den Volkszählungen von 1990 und 2000 sowie in den neueren jährlichen Volkszählungen seit 2010 erfasst wurden. Dieser "registerbasierte" Ansatz wurde für eine Reihe von Studien zur Krebsinzidenz in der Schweiz verwendet (entsprechende Referenzen sind auf der SNC-Website aufgeführt). Der Hauptvorteil dieses Ansatzes besteht darin, dass er keine aktive Partizipation der Studienteilnehmenden erfordert und dadurch das Risiko von Selektionsbias durch selektive Teilnahme oder Studienabbrecher so gut wie ausschliesst.

Die grösste Herausforderung bei registerbasierten Studien besteht jedoch darin, dass die Abschätzung der Exposition nur auf verfügbaren Routinedaten beruhen kann. Für einige Expositionen, die wesentlich vom Wohnort abhängen, wie z. B. häusliches Radon oder UV-Strahlung, kann die individuelle Exposition mit Hilfe von räumlich variierenden (lithologische Karten im Falle von Radon) oder räumlich und zeitlichen variierenden (z. B. klimatologische Modelle für UV) Prädiktoren in Kombination mit Zensusdaten zur Behausung/Wohnung (Geocodes, Stockwerk) geschätzt werden. Auch berufliche Expositionen bieten sich für diesen Ansatz an, da Berufe in den früheren Volksbefragungen und den vom BFS durchgeführten Strukturhebungen erhoben werden. Gesundheitliche Auswirkungen von Expositionen, die weitgehend von Verhaltensweisen bestimmt werden (z.B. Tabakrauch), lassen sich hingegen nur schwer mit einem registerbasierten Ansatz untersuchen, weil sie basierend auf Routinedaten schwer vorherzusagen sind. Dies gilt notabene auch für die Nutzung von Mobiltelefonen.

Fall-Kontroll-Studien sind in der Regel das bevorzugte Studiendesign für seltene Ereignisse aufgrund ihrer höheren Effizienz: bei einer gegebenen Anzahl von Teilnehmenden lässt sich eine grössere Präzision der Effektschätzer erreichen. Unsere Simulationen haben gezeigt, dass eine ideale Fall-Kontroll-Studie, die 80 %

aller über einen Zeitraum von 5 Jahren auftretenden Fälle einschliesst, über eine angemessene statistische Power verfügte, um die relativ starken Effekte des Szenarios $2 \times \alpha$ nachzuweisen. Allerdings waren diese simulierten Studien sehr optimistisch und wären in der realen Welt schwer durchzuführen. Die Anzahl der eingeschlossenen Fälle entspricht den grössten veröffentlichten Fall-Kontroll-Studien zu dieser Thematik, z. B. der INTERPHONE-Studie, welche über mehrere Länder verteilt durchgeführt worden war. Selbst wenn diese Stichprobengrösse in der Schweiz erreicht werden könnte, wäre die statistische Power bei geringeren Effekten, langen Latenzzeiten von zwei Jahrzehnten oder mehr oder seltenen Krebserkrankungen trotzdem nicht ausreichend. Darüber hinaus nahm die Power zwischen den Jahren 2016-2020 und 2026-2030 ab. Wir vermuten, dass dies auf die im Laufe der Zeit schwindenden Gruppen der Nicht-Nutzer und Neu-Nutzer sowie auf die schrumpfende Risikounterschiede zwischen den wachsenden Gruppen der Langzeitnutzer zurückzuführen ist. Inwieweit sich dieser Befund verallgemeinern lässt oder es sich bloss um ein Artefakt unseres spezifischen mechanistischen Risikomodells handelt, ist schwer zu beurteilen. Es könnte aber darauf hindeuten, dass sich das Zeitfenster für die Erkennung potenzieller Gesundheitseffekte langsam schliesst. Allerdings bleiben andere relevante Expositionsunterschiede wie derjenige zwischen Viel- und Wenig-Nutzern weiter bestehen, was sicherstellen dürfte, dass dieses Fenster nicht vollständig zugeht.

Die wohl grösste Herausforderung bei der Durchführung einer grossen Fall-Kontroll-Studie wäre die geringe Bereitschaft der Bevölkerung, an epidemiologischen Untersuchungen teilzunehmen. Die Teilnahmeraten sind in den letzten Jahrzehnten in der Tendenz stark gesunken [21]. In Fall-Kontroll-Studien können die Teilnahmeraten zudem zwischen den Fällen und Kontrollen erheblich variieren (normalerweise sind sie bei Letzteren geringer). Wenn die Bereitschaft zur Teilnahme durch die Nutzung von Mobiltelefonen beeinflusst wird, kann dies leicht zu einer Über- oder Unterselektion von exponierten Kontrollen führen und so die Ergebnisse verzerren. Die rückblickende Abschätzung der Exposition stellt eine weitere Herausforderung dar. Das Antwortverhalten kann zwischen Fällen und Kontrollen abweichen, was zu einem Recall-Bias führen kann. Wie in Simulationen im Zusammenhang mit der INTERPHONE-Studie gezeigt wurde, können Verzerrungen durch Selektions- und Recall-Bias erheblich sein, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert [56]. Auch bei Fall-Kontroll-Studien kann viel gewonnen werden, wenn sie registerbasiert, also ohne aktives Zutun der Studienteilnehmer, durchgeführt werden. Hierzu gelten die gleichen Überlegungen wie bei registerbasierten Kohortenstudien.

Beiden Studiendesigns für Beobachtungsstudien könnten somit am besten eingesetzt werden, wenn man auf routinemässige Daten zurückgreifen und die Exposition ohne aktive Teilnahme der Studienteilnehmenden abschätzen könnte. Dies würde bedingen, dass systematische Expositionsunterschiede gegenüber HF-EMF und ELMF über Raum, Zeit, Berufs- oder Bevölkerungsgruppen hinweg bestehen und auch erfasst werden können. Unter diesem Aspekt sind die Bemühungen des BAFU für ein landesweites Expositions-Monitoring, welches diese Expositionen für den öffentlichen Raum erfassen und kartographisch darstellen könnte, sehr zu begrüssen.

Um solche Expositionsabschätzungen für epidemiologische Studien zu Gesundheitseffekten nutzbar zu machen, möchten wir folgende Überlegungen in den Raum stellen:

- Es ist besonders wichtig, dass die entwickelten Expositionsmodelle auf Daten basieren, die landesweit routinemässig erfasst werden. Ebenso wichtig ist, dass die Expositionsabschätzungen mit personenbezogenen Routine-Daten verknüpft werden können, um eine Verknüpfung mit der SNC zu ermöglichen. Wir würden eine Diskussion zwischen den Bundesämtern (BAFU, Swisstopo, BFS, BAG usw.) begrüssen, die darauf abzielt, Synergien zwischen dem Ziel eines umfassenden Expositions- und Gesundheits-Monitorings und bestehenden Bemühungen der Routine-Datenerfassung in der Schweiz zu identifizieren und zu nutzen.
- Es wird immer wichtig sein, potenzielle Confounder zu kennen und so gut wie möglich die Analysen entsprechend zu adjustieren. Es ist davon auszugehen, dass NIS-Expositionen mit anderen gesundheitsrelevanten Faktoren einschliesslich dem Gesundheitsverhalten korrelieren. Falls es gelingt, die im Rahmen

eines NIS-Monitoring gemessenen oder modellierten Expositionen mit personenbezogenen Routinedaten zu verlinken, würde sich eine Verlinkung mit der Schweizer Gesundheitsbefragung anbieten. Dies könnte Aufschluss darüber geben, ob und wie diese Expositionen mit Gesundheitsverhalten oder soziodemografischen oder sozio-ökonomischen Faktoren zusammenhängen.

- Es wäre wichtig, NIS-Expositionen (elektrische Feldstärken oder magnetische Flussdichte) um feste Installationen wie z.B. Mobilfunkantennen, Hochspannungsleitungen oder Transformatoren in hoher räumlicher Auflösung zu modellieren. Solch detaillierte Modelle würden es der Schweiz ermöglichen, in Zukunft Daten zu internationalen Studien über seltene Krankheiten wie Kinderkrebs beizusteuern. Ein aktuelles Beispiel für bestehende Schwierigkeiten ist die TRANSEXPO-Studie, welche das Risiko von Leukämien bei Kindern untersucht, deren Wohnung unmittelbar an eine Transformatorstation grenzt. Die Studie hatte mit Unsicherheiten über Standorte von Transformatoren und Feldstärken sowie fehlenden Grundrissen von Anliegerwohnungen zu kämpfen. Diese Studie verdeutlicht die Notwendigkeit, solche Expositionsdaten mit Routinedaten zur Wohninfrastruktur zu integrieren.
- Der von uns in diesem Bericht zur Modellierung der Expositionen und Gesundheitseffekten in einer synthetischen Kohorte verfolgte Ansatz könnte natürlich weiterentwickelt werden, um ein detaillierteres Modell der HF-EMF Expositionen zu erstellen, oder auf andere Expositionen angewendet werden. Er könnte auch dazu verwendet werden, um Studiendesigns in Hinblick auf die Erkennung von Gesundheitseffekten von Expositionen gegenüber NIS zu optimieren.

9.5 Schlussfolgerungen

Das mechanische TSCE Modell des biologischen Prozesses der Karzinogene erwies sich als sehr wertvoll, um verschiedene Expositions-Wirkungszusammenhänge abzubilden und deren kurz und langfristige Auswirkungen auf die Tumorzinzidenz zu simulieren. Dies ermöglichte es uns, die Eignung von bekannten Analysemethoden, Trendänderungen in Krebsregisterdaten zeitnah und zuverlässig zu erkennen, fundiert abzuklären. Die Ergebnisse dieser Evaluation sind vielversprechend. Die prospektiven Trendanalysemethoden erwiesen sich als genügend sensitiv, um selbst geringe anhaltende Anstiege des Erkrankungsrisikos langfristig zu erkennen. Die Methodik ist mit unserer Arbeit bereits weit fortgeschritten, mit einem überschaubaren Aufwand verbunden und kann weitgehend automatisiert werden. Wir empfehlen, diese Trendanalysen als Bestandteil des Tumor-Monitoring alle 2-3 Jahre zu aktualisieren. Wichtig dabei ist, präexistierende Trends in den empirischen Inzidenzraten vorgängig zu bereinigen. Hinweise für eine Trendänderung fanden wir in unserer ersten Trendanalyse für Gliome keine, jedoch ein anhaltendes Signal für Akustikusneurinome. Letzteres lässt sich möglicherweise mit einer zunehmenden Anwendung von bildgebenden Verfahren im Zusammenhang mit anderen Indikationen erklären.

Die Ergebnisse unserer Abklärungen der Eignung der klassischen epidemiologischen Forschungsdesigns, Gesundheitsfolgen von NIS zu untersuchen, sind weniger vielversprechend. Untersuchungsanordnungen, welche die aktive Partizipation der Studienteilnehmenden erfordern, sind angesichts der notwendigen Stichprobengrößen und den schwer kontrollierbaren Risiken von Bias praktisch zum Scheitern verurteilt. Wir empfehlen hier, die Ressourcen auf die Erhebung von Routinedaten zu fokussieren und diesbezüglich Synergien zwischen bestehenden Anstrengungen zu bündeln, so dass diese Daten für registerbasierte Studien eines Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber NIS und anderen Umwelteinflüssen und Krebserkrankungen oder anderen Gesundheitsfolgen genutzt werden können. Der hier entwickelte Simulationsansatz kann weiter verfeinert und ausgebaut werden, um Forschungsdesigns von zukünftigen Studien eines Kausalzusammenhangs von NIS und möglichen Gesundheitsfolgen zu optimieren.

Literatur

- [1] Schweizerischer Krebsbericht 2021 - Stand und Entwicklung. Technical report, Bundesamt für Statistik (BFS), Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS), Kinderkrebsregister (KiKR), Neuchâtel, Switzerland, 2021.
- [2] R. Baan, Y. Grosse, B. Lauby-Secretan, F. E. Ghissassi, V. Bouvard, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, F. Islami, L. Galichet, and K. Straif. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *The Lancet Oncology*, 12(7):624–626, July 2011. Publisher: Elsevier.
- [3] BAKOM. Anzahl Mobilfunkkundinnen und -kunden. Technical report, Bundesamt für Kommunikation, Bern, 2023. <https://www.bakom.admin.ch/bakom/de/home/telekommunikation/zahlen-und-fakten/sammlung-statistischer-daten/mobilfunk/anzahl-mobilfunkkundinnen-und-kunden.html>.
- [4] M. Barchana, M. Margaliot, and I. Liphshitz. Changes in Brain Glioma Incidence and Laterality Correlates with Use of Mobile Phones - a Nationwide Population Based Study in Israel. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(11):5857–5863, 2012. Publisher: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.
- [5] A. F. Brouwer, R. Meza, and M. C. Eisenberg. Parameter estimation for multistage clonal expansion models from cancer incidence data: A practical identifiability analysis. *PLOS Computational Biology*, 13(3):e1005431, Mar. 2017. Publisher: Public Library of Science.
- [6] E. Cardis, I. Deltour, S. Mann, M. Moissonnier, M. Taki, N. Varsier, K. Wake, and J. Wiart. Distribution of RF energy emitted by mobile phones in anatomical structures of the brain. *Physics in Medicine & Biology*, 53(11):2771, 2008.
- [7] S. Chapman, L. Azizi, Q. Luo, and F. Sitas. Has the incidence of brain cancer risen in Australia since the introduction of mobile phones 29 years ago? *Cancer Epidemiology*, 42:199–205, June 2016.
- [8] K.-H. Choi, J. Ha, S. Bae, A.-K. Lee, H.-D. Choi, Y. H. Ahn, M. Ha, H. Joo, H.-J. Kwon, and K.-W. Jung. Mobile Phone Use and Time Trend of Brain Cancer Incidence Rate in Korea. *Bioelectromagnetics*, 42(8):629–648, 2021. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bem.22373>.
- [9] F. de Vocht. Inferring the 1985–2014 impact of mobile phone use on selected brain cancer subtypes using Bayesian structural time series and synthetic controls. *Environment International*, 97:100–107, Dec. 2016.
- [10] F. de Vocht. Analyses of temporal and spatial patterns of glioblastoma multiforme and other brain cancer subtypes in relation to mobile phones using synthetic counterfactuals. *Environmental Research*, 168:329–335, Jan. 2019.
- [11] F. de Vocht, I. Burstyn, and J. W. Cherrie. Time trends (1998–2007) in brain cancer incidence rates in relation to mobile phone use in England. *Bioelectromagnetics*, 32(5):334–339, 2011. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bem.20648>.
- [12] I. Deltour, A. Auvinen, M. Feychting, C. Johansen, L. Klæboe, R. Sankila, and J. Schüz. Mobile Phone Use and Incidence of Glioma in the Nordic Countries 1979–2008: Consistency Check. *Epidemiology*, 23(2):301–307, Mar. 2012.
- [13] I. Deltour, A. H. Poulsen, C. Johansen, M. Feychting, T. B. Johannesen, A. Auvinen, and J. Schüz. Time trends in mobile phone use and glioma incidence among males in the Nordic Countries, 1979–2016. *Environment International*, 168:107487, Oct. 2022.

- [14] L. Ding and Y. Wang. Increasing Incidence of Brain and Nervous Tumours in Urban Shanghai, China, 1983-2007. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12(12):3319–3322, Dec. 2011. Publisher: West Asia Organization for Cancer Prevention (WAOCP), APOCP's West Asia Chapter.
- [15] S. Dongus, M. Rössli, and mit Unterstützung der Ärztinnen und Ärzte für Umweltschutz (AefU). *Machbarkeitsstudie: Monitoring von möglichen Gesundheitsauswirkungen von nichtionisierender Strahlung*. Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut, 2019.
- [16] J. M. Elwood, S. S. Win, P. S. Aye, and M. Sanagou. Trends in brain cancers (glioma) in New Zealand from 1995 to 2020, with reference to mobile phone use. *Cancer Epidemiology*, 80:102234, Oct. 2022.
- [17] S. W. Han, K.-L. Tsui, B. Ariyajunya, and S. B. Kim. A comparison of CUSUM, EWMA, and temporal scan statistics for detection of increases in poisson rates. *Quality and Reliability Engineering International*, 26(3):279–289, 2010. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/qre.1056>.
- [18] L. Hardell and M. Carlberg. Increasing Rates of Brain Tumours in the Swedish National Inpatient Register and the Causes of Death Register. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(4):3793–3813, Apr. 2015. Number: 4 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- [19] L. Hardell and M. Carlberg. Mobile phones, cordless phones and rates of brain tumors in different age groups in the Swedish National Inpatient Register and the Swedish Cancer Register during 1998-2015. *PLOS ONE*, 12(10):e0185461, Oct. 2017. Publisher: Public Library of Science.
- [20] L. Hardell, M. Carlberg, and K. Mild. Pooled analysis of case-control studies on malignant brain tumours and the use of mobile and cordless phones including living and deceased subjects. *International Journal of Oncology*, 38(5):1465–1474, 2011.
- [21] P. Hartge. Participation in Population Studies. *Epidemiology*, 17(3):252, May 2006.
- [22] W. F. Heidenreich. On the parameters of the clonal expansion model. *Radiat Environ Biophys*, 35(2):127–129, May 1996.
- [23] W. F. Heidenreich, E. G. Luebeck, and S. H. Moolgavkar. Some Properties of the Hazard Function of the Two-Mutation Clonal Expansion Model. *Risk Analysis*, 17(3):391–399, 1997. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1539-6924.1997.tb00878.x>.
- [24] IARC. *Non-ionizing radiation, Part II: Radiofrequency electromagnetic fields*, volume 102 of *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon, France, 2011.
- [25] P. D. Inskip, R. N. Hoover, and S. S. Devesa. Brain cancer incidence trends in relation to cellular telephone use in the United States. *Neuro-Oncology*, 12(11):1147–1151, Nov. 2010.
- [26] P. Jacob, L. Walsh, and M. Eidemuller. Modeling of cell inactivation and carcinogenesis in the atomic bomb survivors with applications to the mortality from all solid, stomach and liver cancer. *Radiation & Environmental Biophysics*, 47(3):375–388, July 2008. Institution: Jacob, Peter. Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, Institute of Radiation Protection, Ingolstadter Landstrasse 1, 85764, Neuherberg, Germany. Jacob@helmholtz-muenchen.de.
- [27] K. Karipidis, M. Elwood, G. Benke, M. Sanagou, L. Tjong, and R. J. Croft. Mobile phone use and incidence of brain tumour histological types, grading or anatomical location: a population-based ecological study. *BMJ Open*, 8(12):e024489, Dec. 2018. Publisher: British Medical Journal Publishing Group Section: Public health.

- [28] H.-J. Kim, H.-S. Chen, J. Byrne, B. Wheeler, and E. J. Feuer. Twenty years since Joinpoint 1.0: Two major enhancements, their justification, and impact. *Statistics in Medicine*, 41(16):3102–3130, 2022. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/sim.9407>.
- [29] H.-J. Kim, M. P. Fay, E. J. Feuer, and D. N. Midthune. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine*, 19(3):335–351, Feb. 2000.
- [30] S. J.-H. Kim, S. J. Ioannides, and J. M. Elwood. Trends in incidence of primary brain cancer in New Zealand, 1995 to 2010. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 39(2):148–152, 2015. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1753-6405.12338>.
- [31] M. Kulldorff. Prospective time periodic geographical disease surveillance using a scan statistic. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 164(1):61–72, 2001. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1467-985X.00186>.
- [32] L. M. Leuenberger. *Applications of biologically based cancer models in epidemiological research: A scoping review*. PhD thesis, University of Bern, Bern, Switzerland, 2023.
- [33] M. P. Little, P. Rajaraman, R. E. Curtis, S. S. Devesa, P. D. Inskip, D. P. Check, and M. S. Linet. Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. *BMJ*, 344:e1147, Mar. 2012. Publisher: British Medical Journal Publishing Group Section: Research.
- [34] M. Lorez, R. Nanieva, V. Arndt, S. Rohrmann, and {NICER Working Group}. Benign and Malignant Primary Brain Tumours in the Swiss Population (2010-2014). *Schweizer Krebsbulletin*, 38(2):188–196, 2018.
- [35] E. G. Luebeck, W. F. Heidenreich, W. D. Hazelton, H. G. Paretzke, and S. H. Moolgavkar. Biologically Based Analysis of the Data for the Colorado Uranium Miners Cohort: Age, Dose and Dose-Rate Effects. *Radiation Research*, 152(4):339–351, 1999. Publisher: Radiation Research Society.
- [36] G. Luebeck and R. Meza. *Bhat: General Likelihood Exploration*, 2022. R package version 0.9-12.
- [37] J. P. Marinelli, C. J. Beeler, M. L. Carlson, P. Caye-Thomasen, S. A. Spear, and I. D. Erbele. Global Incidence of Sporadic Vestibular Schwannoma: A Systematic Review. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 167(2):209–214, 2022. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1177/01945998211042006>.
- [38] R. Meza, W. D. Hazelton, G. A. Colditz, and S. H. Moolgavkar. Analysis of lung cancer incidence in the Nurses’ Health and the Health Professionals’ Follow-Up Studies using a multistage carcinogenesis model. *Cancer causes & control: CCC*, 19(3):317–328, Apr. 2008.
- [39] S. H. Moolgavkar. Impact of Reduced Tobacco Smoking on Lung Cancer Mortality in the United States During 1975–2000. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(7):541–548, 2012.
- [40] S. H. Moolgavkar and A. G. Knudson. Mutation and Cancer: A Model for Human Carcinogenesis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 66(6):1037–1052, June 1981.
- [41] S. H. Moolgavkar and G. Luebeck. Two-Event Model for Carcinogenesis: Biological, Mathematical, and Statistical Considerations. *Risk Analysis*, 10(2):323–341, 1990. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1539-6924.1990.tb01053.x>.
- [42] S. H. Moolgavkar and D. J. Venzon. Two-event models for carcinogenesis: incidence curves for childhood and adult tumors. *Mathematical Biosciences*, 47(1):55–77, Nov. 1979.
- [43] D. B. Richardson. Multistage Modeling of Leukemia in Benzene Workers: A Simple Approach to Fitting the 2-Stage Clonal Expansion Model. *American Journal of Epidemiology*, 169(1):78–85, Jan. 2009.

- [44] M. Rööslı, S. Lagorio, M. J. Schoemaker, J. Schüz, and M. Feychting. Brain and Salivary Gland Tumors and Mobile Phone Use: Evaluating the Evidence from Various Epidemiological Study Designs. *Annual Review of Public Health*, 40(1):221–238, Apr. 2019.
- [45] M. Rööslı, M. Lörtscher, M. Egger, D. Pfluger, N. Schreier, E. Lörtscher, P. Locher, A. Spoerri, and C. Minder. Mortality from Neurodegenerative Disease and Exposure to Extremely Low-Frequency Magnetic Fields: 31 Years of Observations on Swiss Railway Employees. *Neuroepidemiology*, 28(4):197–206, 2007. Publisher: Karger Publishers.
- [46] M. Rööslı, G. Michel, C. E. Kuehni, and A. Spoerri. Cellular telephone use and time trends in brain tumour mortality in Switzerland from 1969 to 2002. *European Journal of Cancer Prevention*, 16(1):77–82, Feb. 2007.
- [47] Y. Sato, K. Kiyohara, N. Kojimahara, and N. Yamaguchi. Time trend in incidence of malignant neoplasms of the central nervous system in relation to mobile phone use among young people in Japan. *Bioelectromagnetics*, 37(5):282–289, 2016. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bem.21982>.
- [48] Y. Sato, N. Kojimahara, and N. Yamaguchi. Simulation of the incidence of malignant brain tumors in birth cohorts that started using mobile phones when they first became popular in Japan. *Bioelectromagnetics*, 40(3):143–149, 2019. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bem.22176>.
- [49] N. Schreier, A. Huss, and M. Rööslı. The prevalence of symptoms attributed to electromagnetic field exposure: a cross-sectional representative survey in switzerland. *Sozial- und Präventivmedizin*, 51(4):202–209, 2006.
- [50] F. W. Schultz, R. Boer, and H. J. de Koning. Chapter 7: Description of MISCAN-Lung, the Erasmus MC Lung Cancer Microsimulation Model for Evaluating Cancer Control Interventions: The MISCAN-Lung Model for Evaluating Cancer Control Interventions. *Risk Analysis*, 32:S85–S98, Aug. 2012.
- [51] C. Sonesson and D. Bock. A Review and Discussion of Prospective Statistical Surveillance in Public Health. *Journal of the Royal Statistical Society Series A: Statistics in Society*, 166(1):5–21, Feb. 2003.
- [52] A. F. Tamimi and M. Juweid. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In S. De Vleeschouwer, editor, *Glioblastoma*. Codon Publications, Brisbane (AU), 2017.
- [53] The INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case–control study. *International Journal of Epidemiology*, 39(3):675–694, June 2010.
- [54] P. J. Villeneuve, F. Momoli, M.-E. Parent, J. Siemiatycki, M. C. Turner, and D. Krewski. Cell phone use and the risk of glioma: are case-control study findings consistent with Canadian time trends in cancer incidence? *Environmental Research*, 200:111283, Sept. 2021.
- [55] N. D. Volkow, D. Tomasi, G.-J. Wang, P. Vaska, J. S. Fowler, F. Telang, D. Alexoff, J. Logan, and C. Wong. Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *JAMA*, 305(8):808–813, 2011.
- [56] M. Vrijheid, I. Deltour, D. Krewski, M. Sanchez, and E. Cardis. The effects of recall errors and of selection bias in epidemiologic studies of mobile phone use and cancer risk. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 16(4):371–384, July 2006. Number: 4 Publisher: Nature Publishing Group.
- [57] W. H. Woodall, J. Brooke Marshall, M. D. Joner Jr, S. E. Fraker, and A.-S. G. Abdel-Salam. On the use and Evaluation of Prospective Scan Methods for Health-Related Surveillance. *Journal of the Royal Statistical Society Series A: Statistics in Society*, 171(1):223–237, Jan. 2008.

A Charakteristika ökologischer Trendanalysen zwischen der Exposition gegenüber HF-EMF durch Mobiltelefone und dem Risiko von ZNS-Tumoren

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenz- periode
			Messgrösse	Trend				
Röösli et al. 2007	Schweiz	Bevölkerung	Geschätzter jährlicher Anteil Mobiltelefon-Abonnenten (Anzahl registrierte prepaid/postpaid-Abos mit Korrekturfaktor 0.95)	1986: 0% 1996: 7% 2002: 81%	Todesursachenstatistik des Bundesamts für Statistik	Bösartige Neubildungen des Gehirns (ICD-8/10: 191/C71)	Inzidenzraten 1969-2002: Männer: 3.7-6.7 Frauen: 2.5-4.4	1969-2002 (34 Jahre)
Inskip et al. 2010	USA (9 SEER Register: Connecticut, Hawaii, Iowa, New Mexico, Utah, Atlanta, Detroit, San Francisco, Seattle: ca. 10% US-Bevölkerung)	Weisse Bevölkerung	Anzahl Mobiltelefon-Abonnemente (Mio.)	1986: 0 1997: 50 2008: 279	Inzidenzdaten des National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programm	Bösartige Neubildungen des Gehirns (ICD-O-3: C71.0-C71.9; Morphologie: Gliome (95%), exkl. Meningeome und Lymphoma/Leukämien 9530-9539, 9590-9989)	Inzidenz: 38'788	1977-2006 (30 Jahre)

1

2

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
1 Altersbereinigte Mortalitätsrate nach Geschlecht und Altersgruppen 0-14, 15-29, 30-44, 45-59, 60-74, 75+ J. (standardisiert nach europ. Standardbevölkerung)	Erwartete Mortalität 1987-2002 bei Latenz 1, 5, 10 Jahre und relativem Risiko von 2, 5, 10 gegenüber Basisjahr 1986	$\Delta M = \sqrt[15]{(RR \times P_t + 1)} - 1$ ΔM : Erwartete jährliche lineare Zunahme der Mortalitätsrate 1987-2002 RR: relatives Risiko Mobiltelefon-Nutzung P_t : Prävalenz Mobiltelefon-Abonnten im Jahr t t = 2002 - Latenz	Grafiken der geglätteten (Lowess) Mortalitätsraten; Poisson Regression zur Trendanalyse für die Periode 1969-1986 und 1987-2002	Anstieg der Mortalitätsraten ausgeprägter in den 1970er und 1980er als in den 1990er Jahren. Nach 1987 Anstieg der Mortalitätsraten bei den über 60-Jährigen; bei jüngeren Altersgruppen leicht sinkender Trend.	Keine Evidenz für Anstieg der Mortalitätsraten nach Einführung der Mobiltelefon-Technologie. Bei Latenz 10 Jahre kann relatives Risiko von 2 nicht ausgeschlossen werden.
2 Altersbereinigte Inzidenzrate 1977-1991, 1992-2006 nach Lokalisierung und Geschlecht (20-29 J.) sowie nach Geschlecht und Altersgruppen <20, 20-29, 30-39, 40-49, 50-64, ≥65 J. (standardisiert nach US-Bevölkerung 2000)	n. z.	n. z.	Grafiken der Inzidenzraten; log-lineare Regression der Inzidenzraten zur Trendanalyse und Berechnung der jährlichen prozentualen Veränderungen (APC)	Generell sinkende Inzidenztrends 1992-2006. Bei den 20-29 J. Zunahme der Tumore der Frontallappen, kein Trend der Tumore der Temporal- und Parietallappen und solchen ohne genaue Lokalisierung. Keine Zunahme der Glioblastoma (multiforme).	Inzidenzdaten ergeben keine Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Mobiltelefonnutzung und Hirntumoren. Keine Aussage möglich falls Risikoanstieg nur für Langzeitnutzer oder bei langer Latenzzeit.

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenz- periode
			Messgröße	Trend				
Ding und Wang 2011	Schanghai, China	Bevölkerung	Anzahl Mobiltelefon- Abonnemente (Mio.)	1986: 0 1998: 1 2000: 10	Inzidenzdaten des Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention und des Shanghai Cancer Institute	Bösartige Neubildungen der Meningen, des Gehirns, des Rückenmarkes und der Hirnnerven (ICD-9/10: 191-192/C70-C72)	Inzidenz 1983/2007: Männer: 128/281 Frauen: 105/396 Inzidenzrate 1983-2007: Männer: 3.7-6.1 Frauen: 2.9-6.9	1983-2007 (25 Jahre)
de Vocht et al. 2011	England	Bevölkerung	Geschätzter Anteil Haushalte mit Mobiltelefon	1990: 0% 1997: 17% 2002: 65% 2006: 79%	Inzidenzdaten des UK Office of National Statistics (ONS)	Bösartige Neubildungen des Gehirns (ICD-10 C71.0-C71.9) und der Hirnhäute (C70.0)	Inzidenzrate 1998-2007: Männer: 8.0-8.5 Frauen: 6.1-6.2	1998-2007 (10 Jahre)

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
3 Altersbereinigte jährliche Inzidenzraten nach Geschlecht (standartisiert nach Segis Standardbevölkerung gemäss WHO).	n. z.	n. z.	Joinpoint Regressionsanalyse der Inzidenzraten zur Erkennung von Trendänderungen und Schätzung der jährlichen Prozentänderung (APC) und der durchschnittlichen jährlichen Prozentänderung (AAPC)	Keine signifikante Trendänderung beobachtet. Steigende Inzidenzraten 1983-2007 für Männer (APC: 1.2%, 95%-CI 0.4-1.9) und Frauen (APC: 2.8%, 95%-CI 2.1-3.4).	APC waren 1983-2007 gegenüber früherer Analyse (1972-1999) nicht erhöht und haben sich nach Einführung von Mobiltelefonen nicht signifikant verändert. Kein Zusammenhang zwischen Nutzung von Mobiltelefonen und ansteigender Inzidenz von ZNS-Tumoren erkennbar.
4 Altersspezifische Inzidenzrate nach Lokalisierung und Geschlecht und nach Altersgruppen <10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, >60 J.	n. z.	n. z.	Grafiken der Inzidenzraten; lineare Regression der Inzidenzraten mit Kalenderjahr als unabhängiger linearer Variable	Keine signifikante Veränderung der Inzidenz von Hirntumoren nach Geschlecht oder Altersgruppen. Leichter aber signifikanter Anstieg der Inzidenzraten von Tumoren der Temporal- und Frontallappen (nur Männer).	Die Verbreitung von Mobiltelefonen 1985-2003 führte zu keiner spürbaren Veränderung der Krebsinzidenz 1998-2007.

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenz- periode
			Messgrösse	Trend				
Little et al. 2012	USA (12 SEER Register: Atlanta, Detroit, Los Angeles, San Francisco, San Jose-Monterey, Seattle, rural Georgia, Connecticut, Hawaii, Iowa, New Mexico, Utah)	Ethnisch nicht-hispanische weisse Bevölkerung, über 18 Jahre	Jährliche Anzahl Mobiltelefon-Abonnemente pro Kopf der Bevölkerung, kombiniert mit der kumulativen Anzahl Nutzungsstunden gemäss Hardell et al. 2011 bzw. der Interphone Studie	1980: 0% 1990: < 5% 2000: 30% 2010: > 95%	Inzidenzdaten des National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programm	Gliome des Gehirns (ICD-0-3 C71.0-C71.9; Gliome, Astrocytome M9380-9480, 9400-9421, 9424, 9440-9442, Gliom Grad I-II, III-IV)	Inzidenz: 24'813	1992-2008 (17 Jahre)

5

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
Geschätzte jährliche Inzidenzraten 1997-2008 basierend auf einem Age-Period-Registry-Gender Poisson Maximum Likelihood Modell mit Basisperiode 1992-1996	Erwartete Inzidenz bei Latenz 1, 5 und 10 Jahre und relativem Risiko von 0.8, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 durch jemaligen Gebrauch eines Mobiltelefons; erwartete Inzidenz bei Kombination von Anzahl Mobiltelefon-Abonnements mit kumulativer Anrufzeit, relativem Risiko und Latenzzeiten gemäss Hardell et al. 2011 bzw. der Interphone Studie	$R_y = \exp[B_{1996}] [1 + (CP_{y-1} - CP_{y-5} - CP_{y-10}) \sum p_{1i}(RR_{1i}-1) + (CP_{y-5} - CP_{y-10}) \sum p_{2i}(RR_{2i}-1) + CP_{y-10} \sum p_{3i}(RR_{3i}-1)]$ <p> R_y: Inzidenzrate im Jahr y B_{1996}: Modelierte Inzidenz der Basisperiode $CP_{y-1/5/10}$: geschätzter Anteil Mobiltelefonnutzer seit 1-4, 5-9, >10 Jahren p_{1i}: Anteil Kontrollen in Latenzklasse 1 mit kumulativer Gesprächszeit RR_{1i}: Nutzungsdauer entsprechendes relatives Risiko </p>	Optischer Vergleich der beobachteten (modelierten) jährlichen Inzidenzraten für Glioma mit den erwarteten Inzidenzen	Generell stabile Inzidenztrends für Gliome 1992-2008, leichte Zunahme von Gliomen der Temporallappen	Beobachtete Inzidenztrends sind unvereinbar mit relativem Risiko durch Mobiltelefone für Glioma gemäss Hardell et al. 2011, jedoch mit tieferen relativem Risiko gemäss der Interphone Studie. Eine Latenz von <5 Jahre oder ein relatives Risiko von >2.0 war inkompatibel mit den beobachteten SEER Inzidenzraten.

5

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenz- periode
			Messgrösse	Trend				
Deltour et al. 2012	Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden	Bevölkerung 20-79 Jahre	Geschätzter jährlicher Anteil Mobiltelefonnutzer, Männer 40-59 j., 1980-2008 (Selbstangaben, extrapoliert 2003-2008 unter Annahme 3% Anstieg pro Jahr); Nutzer: 1 Anruf/Woche während mind. 6 Monaten; Vielnutzer: mind. 1640 Std. kumulative Gesprächszeit	Nutzer: 1980: 2% 2002: 79% 2008: 98% Vielnutzer: 1988: 0.2% 2002: 16% 2008: 33%	Inzidenzdaten der nationalen Krebsregister von Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden	Primäre Gliomas (ICD-7; ICD-O-3 C71, M938-948)	Inzidenz: 35'250 Inzidenzrate 2008: Männer: 8.6 (8.3-8.8) Frauen: 6.0 (5.7-6.2)	1979-2008 (30 Jahre)

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
Altersbereinigte jährliche Inzidenzrate nach Geschlecht insgesamt und nach Altersgruppen 20-39, 40-59, 60-79 J. (standardisiert nach europäischer Standardbevölkerung)	Zufallsgenerierte Datensätze mit einer Poissonverteilten Krebsinzidenz unter 40-59 j. Männern unter Annahme eines relativen Risikos von 0.8, 1.1, 1.2, 1.5 und 2.0 für Nutzer und Vielnutzer und einer Latenzzeit von 1, 5, 10 und 15 Jahren	$O_i \sim \text{Poisson}(b \cdot RR E_i^J + b \cdot N_i^J)$ O: beobachtete Fälle i: Jahr 1979-2008 b: Basis Inzidenzrate (8.88) RR: relatives Risiko J: Latenzzeit E: Anzahl exponierte Personen (Nutzer oder Vielnutzer) N: Anzahl nicht exponierte Personen Bestimmung des (unbekannten) relativen Risikos für 10'000 simulierte Datensätze mittels Maximum Likelihood; Anteil der Vertrauensintervalle mit Untergrenze über 1.0 als bootstrap Schätzer der Wahrscheinlichkeit ein signifikant erhöhtes Risiko	Grafiken der Inzidenzraten; log-lineare joinpoint Regressionsanalyse zur Erkennung von Trendänderungen und Schätzung der jährlichen Prozentänderung der Inzidenzrate nach Geschlecht und Altersgruppe; zusätzlich Simulationsstudie für 40-59 j. Männer	Keine klare Trendveränderung der Inzidenz von Gliomas zu beobachten.	Ein simuliertes relatives Risiko für Nutzer von 2.0 bei einer Latenzzeit von 15 Jahren, 1.5 bei 10 Jahren und 1.2 bei 5 Jahren war inkompatibel mit den beobachteten Inzidenztrends. Für Vielnutzer war ein relatives Risiko von 2.0 bei 5 Jahren inkompatibel.

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenzperiode
			Messgrösse	Trend				
Barchana et al. 2012	Israel	Bevölkerung	Anzahl Mobiltelefone per total der Bevölkerung ≥ 15 J.; schriftliche Umfrage bei 1'000 Erwachsenen zu bevorzugter Kopfseite beim Telefonieren	1994: 4% 1997: 36% 1999: 57% 2001: 110%	Inzidenzdaten des nationalen Krebsregisters von Israel (INCR)	Alle Gliome des Gehirns (ICD-O-3 C71.0-C71.9; Gliome M938-948, Astrocytome, Ependymome, Medulloblastome; Grad: niedrig vs. hoch maligne WHO II, III-IV)	Inzidenz: Männer: 2'962 Frauen: 2'301 Inzidenzrate 1980/84-2004/09: Männer: 5.2-7.2 Frauen: 3.7-5.1	1980-2009 (30 Jahre)
Kim et al. 2015	Neuseeland	Bevölkerung 10-70+ Jahre	Geschätzter jährlicher Anteil Mobiltelefon-Abonnenten	1986: 0.2% 1995: 9.5% 2000: 40% 2006: 80% 2009: 85%	Inzidenzdaten des Krebsregisters von Neuseeland	Bösartige Neubildungen des Gehirns (ICD-10 C71.0-C71.9), der Meningen (C70.0, C70.1, C70.9), des Rückenmarkes (C72.0, C72.1) und der Hirnnerven (C72.2-C72.5)	Inzidenz: Männer: 2'433 Frauen: 1'779 Inzidenzrate 2010: Männer: 6.74 Frauen: 4.49	1995-2010 (16 Jahre)

7

8

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
7 Altersbereinigte Inzidenzraten nach Grad und Geschlecht für israelische Juden und Araber getrennt für jedes Jahr der Diagnose und für sechs 5-Jahres-Intervalle 1980-84, 1985-89, 1990-94, 1995-99, 2000-04, 2005-09 (standardisiert nach Weltstandardbevölkerung).	n. z.	n. z.	Lineare Regression der Inzidenzraten zur Trendanalyse; Ratio der Inzidenzraten der rechts- vs. linksseitigen Tumore	Sinkende Inzidenz niedrig maligner Gliome/Astro-cytoma 1995-2009 gegenüber 1980-1994. Signifikante Zunahme hoch maligner Gliome 1980-2009, aber niedrigere Zuwachsraten für Männer und Frauen 1994-2009. Zunahme linksseitiger niedrig und hoch maligner Gliome ab 1995, besonders in der Altersgruppe 20-49 J.	Gemäss Umfrage erfolgte Mobiltelefonnutzung mehrheitlich auf rechter Kopfseite (69%). Keine Hinweise, dass die Nutzung von Mobiltelefonen ein ursächlicher Faktor für Gliome des Gehirns ist.
8 Altersbereinigte Inzidenzrate nach Morphologie (alle, Gliome), Lokalisierung (alle, temporal & parietal), Geschlecht und Altersgruppen 10-69, 10-29, 30-49, 50-69, 70+ J. (standardisiert nach WHO Standardbevölkerung)	n. z.	n. z.	Grafik der Inzidenzraten; log-lineare Regression der Inzidenzraten zur Trendanalyse und Berechnung der jährlichen prozentualen Veränderungen (APC)	Sinkende Inzidenz von Hirntumoren in der Altersgruppe 10-69 J. und insbesondere 10-29 J. Steigende Inzidenz von Gliomen aller Lokalisationen sowie temporal und parietal bei Männern der Altersgruppe 70+ J.	Keine konsistente Zunahme von primären Hirntumoren. Keine Hinweise für eine Zunahme der Inzidenz durch Mobiltelefone, aber ein schwacher Effekt oder eine Latenz >10 Jahre sind nicht ausgeschlossen.

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenzperiode
			Messgrösse	Trend				
Sato et al. 2016	Japan	Bevölkerung 10-39 Jahre	Geschätzter Anteil Handynutzer mit über 1'640 Std. kumulativer Handynutzung (basierend auf Kohorte von 7'550 Personen aus landesweiter Internetumfrage, Rekrutierung 2008-12, follow up bis 2013)	20-29 J. Männer: 1994 0% 2010 21% Frauen: 1996 0% 2010 12% 30-39 J. Männer: 1990: 0% 2010: 25% Frauen: 1999: 0% 2010: 12%	Nationale Schätzung der Inzidenz durch regionale Krebsregister	Bösartige Neubildungen der Meningen, des Gehirns, des Rückenmarkes und der Hirnnerven (ICD-9/10: 191-192/C70-C72)	Inzidenzrate (geschätzt) 1993-2010: Männer: 20-29: 1.00-1.92 30-39: 1.55-2.44 Frauen: 20-29: 0.69-1.52 30-39: 1.12-1.86	1993-2010 (18 Jahre)
Chapman et al. 2016	Australien	Bevölkerung 20-84 Jahre	Geschätzter jährlicher Anteil Mobiltelefon-Abonnenten (teilweise interpoliert)	1987: 0% 2001: >50% 2012: >90%	Nationale Inzidenzdaten des Australian Institute of Health and Welfare (AIHW)	Hirntumore (80% Gliomas)	Inzidenz: Männer: 19'858 Frauen: 14'222 Inzidenzrate 2012: Männer: 8.7 (8.1-9.3) Frauen: 5.8 (5.3-6.3)	1982-2012 (31 Jahre)

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
9 Altersbereinigte jährliche Inzidenzraten nach Geschlecht und Altersgruppen 10-19, 20-29, 30-39 J. (standartisiert nach japan. Bevölkerung 1985).	Erwartete Inzidenz bei relativem Risiko von 1.4-12.0 bei über 1'640 Std. kumulative Handynutzung mit Joinpoint Regressionsschätzer für 1993 als Basis Inzidenz (Latenzzeit 0 Jahre)	k. A.	Grafiken der beobachteten und der erwarteten Inzidenzen und der Anteile der Intensivnutzer; Joinpoint Regressionsanalyse der Inzidenzraten zur Erkennung von Trendänderungen und Schätzung der jährlichen Prozentänderung (APC)	Signifikanter Anstieg der Inzidenzrate der ZNS-Tumoren bei Männern und Frauen im Alter von 20-29 und 30-39 Jahren von 1993 bis 2010.	Geschlechts-, alters- und perioden-spezifischen Inzidenzsteigerungen stimmen nicht mit Prävalenztrends der Mobiltelefonnutzung überein. Gesamtanstieg der Inzidenz von ZNS-Tumoren nicht durch intensive Nutzung von Mobiltelefonen erklärbar.
10 Altersbereinigte jährliche Inzidenzrate (über 3-Jahre geglättet) nach Geschlecht insgesamt und nach Altersgruppen 20-39, 40-59, 60-69, 70-84 J. (Standardbevölkerung nicht spezifiziert)	Erwartete Inzidenz bei Latenz 10 Jahre und relativem Risiko von 1.5 für Nutzer und 2.5 für Vielnutzer (>896h kumulative Nutzung, 19% der Bevölkerung)	$R_t = (R_{1982-1987} \times P_{mob} \times RR_{mob}) + (R_{1982-1987} \times (1 - P_{mob}))$ nach einzelnen Altersgruppen separat und über alle summiert. R_t : Erwartete Inzidenz $R_{1982-1987}$: Basis Inzidenz P_{mob} : Prävalenz Mobiltelefon-Abonnennten RR_{mob} : relatives Risiko Mobiltelefon-Nutzung	Grafiken der Inzidenzraten; optischer Vergleich der Trendlinien	Anstieg der Inzidenzraten bei 70-84 j. Männern und Frauen im Einklang mit erwarteten Inzidenzraten, jedoch beginnend bereits ab 1982 (Basisperiode) d.h. vor Einführung Mobiltelefone	Keine Evidenz für einen Anstieg der Krebsinzidenz in einer Altergruppe durch Mobiltelefone.

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenzperiode
			Messgrösse	Trend				
11 Karipidis et al. 2018	Australien	Bevölkerung 20-59 Jahre	Geschätzter jährlicher Anteil Mobiltelefon-Nutzer (Mobiltelefon-Abonnemente pro Kopf multipliziert mit 0.9)	1987: 0% 2001: > 50% 2007: 90% 2013: 90%	Nationale Inzidenzdaten des Australian Institute of Health and Welfare (AIHW)	Bösartige Neubildungen des Gehirns (ICD-10 C71.0-C71.9) und der Meningen (C70.0, C70.1, C70.9); Gliome (9380-9480), Glioblastome, Meningiome (9530-9539), andere (8010-9371, 9490-9505, 9540-9561), o.n.A. (8000-8004); Gliome Grad (I-II, III-IV)	Inzidenz: Männer: 10'083 Frauen: 6'742 Inzidenzrate 2013: Total: 7.3 (6.7-7.9)	1982-2013 (32 Jahre)
			12 Hardell und Carlberg 2015	Schweden				

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
11 Altersbereinigte jährliche Inzidenzrate insgesamt und nach Geschlecht nach Histologie, Gliom Grad und Gliom Lokalisierung (standartisiert nach WHO Standardbevölkerung)	Erwartete Inzidenz bei Latenz 1, 5, 10, 15, 20 Jahre und relativem Risiko von 1.5, 2, 2.5, 3 für drei Szenarien: i. Nutzer; ii. Vielnutzer (19% der Nutzer); iii. Nutzer und Vielnutzer (RR 1.5 Nutzer, RR 2, 2.5, 3 Vielnutzer)	$I = (P \times RR \times I_B) + ((1-P) \times I_B)$ I: Erwartete Inzidenz I_B : Basis Inzidenz 1982-1987 P: Jährliche Prävalenz Mobiltelefon-Nutzung RR: relatives Risiko Mobiltelefon-Nutzung	Geglättete (Lowess) Trends der jährlichen Inzidenzraten 1982-2013, optischer Vergleich der erwarteten und beobachteten Trendlinien 2003-2013; Poisson Regression der Inzidenztrends zur Schätzung der jährlichen prozentualen Veränderungen (APC) für die Jahre 1982-1992, 1993-2002 und 2003-2013	Insgesamt keine Zu- oder Abahme der Inzidenz von Hirntumoren. Während Periode mit verbreitetem Gebrauch von Mobiltelefonen (2003-2013) keine Zunahme von Hirntumoren ausser leichter Anstieg von Glioblastomen; Anstieg von Gliomen der Frontallappen.	Keine Evidenz für Anstieg der Krebsinzidenz nach histologischen Gruppen oder Untergruppen oder Gliomen der Temporalappen durch Mobiltelefone. Szenario i. & iii. Erwartete Inzidenzen waren höher als beobachtet für Latenz bis 15 Jahre; ii. Erwartete Inzidenzen nicht signifikant erhöht ausser für relatives Risiko von 3.
12 IPR: Anzahl Patienten pro 100'000 Einwohner nach Geschlecht CDR: Altersbereinigte Mortalitätsrate nach Geschlecht (standardisiert nach Bevölkerung Schwedens 2000)	n. z.	n. z.	Grafiken der Inzidenzraten; log-lineare joinpoint Regressionsanalyse der Inzidenzraten zur Erkennung von Trendänderungen und Schätzung der jährlichen Prozentänderung (APC) und der durchschnittlichen jährlichen Prozentänderung (AAPC)	IPR: Zunahme der durchschnittlichen jährlichen Inzidenzrate der Hirntumore unbekanntes Verhaltens (D43) um 1.78%, ab Joinpoint 2007 jährliche Prozentveränderung von 4.25%. CDR: Abnahme der jährlichen Inzidenzrate (D43) um 7.35%, ab Joinpoint 2008 Zunahme der jährlichen Inzidenzrate um 22.6%.	Wesentlicher Anteil von diagnostizierten Hirntumoren unsicheren oder unbekanntes Verhaltens wurde nicht ans Nationale Krebsregister gemeldet, welches 1998-2013 keine signifikante Zunahme der Inzidenz von Hirntumoren ausweist. Krebsregisterdaten sind ungeeignet für epidemiologische Studien zu Mobiltelefonie und Risiko von Hirntumoren.

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenz- periode
			Messgrösse	Trend				
de Vocht 2016	England	Bevölkerung	Anzahl Mobiltelefon- Abonnemente	1995: 10%	Inzidenzdaten des United Kingdom Office of National Statistics (ONS)	Bösartige Gliome (ICD-9/10 191.0- 191.9/C71.0- C71.9; M9380/3, 9400/3, 9382/3), Glioblastoma mul- tiforme (M9440/3, 9442/3, 9441/3); bösartige Neubil- dungen der Tem- poral- und Parietal- lappen (ICD-9/10 191.2-191.3/C71.2- C71.3)	k. A.	1985-2014 (30 Jahre)

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
Altersbereinigte jährliche Inzidenz der Hirntumor-Subtypen nach Altersgruppen 0-24, 25-44, 45-64, 65+, 75+, 85+ J.	Kontrafaktische Zeitreihen der erwarteten jährlichen Inzidenz der Hirntumor-Subtypen 2006-2014 ohne Mobiltelefone als künstliche Vergleichsgrösse, geschätzt basierend auf Zeitreihen 1985-2005 verknüpft mit Ko-variablen zur Bevölkerungszahl und Alterung, Raucher, Verstädterung und Qualität der Krebsregistrierung unter Annahme Einführung von Mobiltelefonen 1995 bei 0, 5, 10, 15 Jahre Latenz	Bayesianische strukturelle Zeitreihenmodelle bei denen die erklärenden Variablen Funktionen der Zeit und die Parameter zeitlich variabel sind. Das Modell verwendet Bayesian Averaging für die Kombination der Ergebnisse und enthält eine Regressionskomponente zur Konstruktion der synthetischen (kontrafaktischen) Zeitreihe.	Abweichungen zwischen den kontrafaktischen Zeitreihen und neu diagnostizierten Fällen wurden als kausale Effekte interpretiert.	Abnahme der Gliome, Zunahme von Glioblastoma multiforme und Neubildungen des Parietallappens unter Erwartung der kontrafaktische Zeitreihen. Zunahme der Tumore der Temporrallappen über Erwartung bei Latenz 10 Jahre im Zeitraum 2005-2014, von zusätzlichen 188 (95%-KI 48-324) Fällen jährlich (entspricht 0.02%-0.12% der totalen Krebsinzidenz).	Eine Ursache, welche mit der verbreiten Nutzung von Mobiltelefonen (und anderen drahtlosen Geräten) zeitlich zusammenfällt, steht im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung bösartiger Tumore der Temporallappen. Das angenommene relative Risiko für die Bevölkerung beträgt sehr moderate 1.35 (95%-CI 1.09-1.59) nach einer Latenz von mindestens 10 Jahren.

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenzperiode
			Messgrösse	Trend				
de Vocht 2019	England	Bevölkerung	Anzahl Mobiltelefon- Abonnemente	1995: 10%	Inzidenzdaten des United Kingdom Office of National Statistics (ONS)	Glioblastoma multiforme in verschiedenen Hirnregionen (ICD- 9/ICD-10 191.0- 191.9/C71.0-71.9) sowie bös- und gutartige Hirntu- mor-Subtypen einschliesslich Vestibulares Schwannom und Meningen in Temporallappen	k. A.	1985-2014 (30 Jahre)
Hardell und Carlberg 2017	Schweden	Bevölkerung n. z.		n. z.	Nationales Patien- tenregister (IPR); Nationales Krebsregister (SCR)	IPR: Hirntumore unbekannten Ver- haltens (ICD-10 D43) SCR: Hirntumore (ICD-7 193.0; Morphologie: Astrocytoma Grad I & II (475), Grad III & IV (476)	IPR: Inzidenzrate (D43) 1998: 8 2007: 8.5 2015: 12	1998-2015 (18 Jahre)

	Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
		Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
14	Altersbereinigte jährliche Inzidenz der Hirntumor-Subtypen nach Altersgruppen 0-24, 25-44, 45-64, 65+, 75+, 85+ J.	Kontrafaktische Zeitreihen der erwarteten jährlichen Inzidenz der Hirntumor-Subtypen 2006-2014 als künstliche Vergleichsgrösse, geschätzt basierend auf Zeitreihen 1985-2005 verknüpft mit weiteren bevölkerungsbasierten Kovariablen unter Annahme Einführung von Mobiltelefonen 1995 bei 10 Jahre Latenz (Sensitivitätsanalysen für Latenz 0, 5 und 15 Jahre)	Bayesianische strukturelle Zeitreihenmodelle bei denen die erklärenden Variablen Funktionen der Zeit und die Parameter zeitlich variabel sind. Das Modell verwendet Bayesian Modell Averaging für die Kombination der Ergebnisse und enthält eine Regressionskomponente zur Konstruktion der synthetischen (kontrafaktischen) Zeitreihe.	Abweichungen zwischen den kontrafaktischen Zeitreihen und neu diagnostizierten Fällen wurden als kausale Effekte interpretiert. Wurde ein kausaler Effekt beobachtet, wurde geprüft, ob die nationale Verbreitung von Mobiltelefon die beobachteten Abweichungen zumindest teilweise erklären.	Zunahme der Inzidenz über die kontrafaktischen Zeitreihen wurden für Glioblastoma multiforme der Temporal- (+38% [95% Credible Interval -7%, 78%]) und Frontallappen (+36% [-8%, 77%]) sowie im Zerebellum (+59% [-0%, 120%]) beobachtet.	Die beobachteten Effekte traten bei Altersgruppen ab 45 Jahren v. a. bei den ältesten Altersgruppen (75+, 85+ J.) auf, wes-halb die Nutzung von Mobiltelefonen kaum ein wichtiger kausaler Faktor war. Keine Hinweise auf eine Auswirkung der Mobiltelefon-Nutzung auf die Inzidenz von Vestibulären Schwan-nomen und Meningen.
15	IPR: Anzahl Patienten pro 100'000 Einwohner nach Geschlecht und Altersgruppen (0-19, 20-39, 30-59, 60-79, 80+ J.) SCR: Altersbereinigte jährliche Inzidenzrate nach Geschlecht und Altersgruppen (idem) (standardisiert nach der Weltbevölkerung 1998-2015)	n. z.	n. z.	Grafiken der Inzidenzraten; log-lineare joinpoint Regressionsanalyse der Inzidenzraten zur Erkennung von Trendänderungen und Schätzung der jährlichen Prozentänderung (APC) und der durchschnittlichen jährlichen Prozentänderung (AAPC)	IPR: Zunahme der durchschnittlichen jährlichen Inzidenzrate um 2.06%, ab Joinpoint 2007 jährliche Prozentveränderung von 4.24%; höchste Zunahme in der Altersgruppe 20-39 J. SCR: Zunahme der durchschnittlichen jährlichen Inzidenzrate um 0.49% Männer und 0.33% Frauen.	IPR: Zunahme der Krebsinzidenz, insbesondere ab 2007. SCR: Zunahme der Krebsinzidenz, trotz Hinweisen, dass nicht alle diagnostizierten Hirntumore ans Krebsregister gemeldet wurden.

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenz- periode
			Messgrösse	Trend				
Villeneuve et al. 2021	Kanada	Bevölkerung	Geschätzter jährlicher Anteil Mobiltelefon- Nutzer seit <2, 2-5, 6-10, >10-15, >15-20, >20 Jahren	1980: 0 2015: 29.5 Mio	Inzidenzdaten des nationalen Krebs- registers von Kanada	Alle primäre Gliomas (ICD-O-3 C71.0-C71.9, Morphologie Grad I&II, III&IV, nicht eingeteilt)	Inzidenz: 43'350	1992-2015 (24 Jahre)

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
Altersbereinigte jährliche Inzidenzrate nach Geschlecht insgesamt und nach Altersgruppen <20, 20-49, 50-69, 70+ J. (standardisiert nach Wohnbevölkerung 2001)	Erwartete Inzidenz abgestuft nach Jahren der Nutzungsdauer und relativem Risiko gemäss Fall-Kontroll Studien (Hardell und Carlberg 2014, der INTERPHONE Studie bzw. Momoli et al. 2017)	$N = N_{up} + N_{np}$ $N_{up} = \sum \sum (1 - P_{celluser}) \times Pop_{ij} \times R(1992)_{ij}$ $N_{np} = \sum \sum \sum P_{celluser} \times Pop_{ij} \times R(1992)_{ij} \times P_k RR_k$ <p> N: Total Anzahl Gliome N_{up}: Fälle bei Nutzern N_{np}: Fälle bei Nicht-Nutzern ij: Alter/Geschlecht k: Anzahl Jahre Nutzungsdauer P_k: Anteil Nutzer in Nutzergruppen nach Nutzungsjahren R(1992)_{ij}: Inzidenzrate 1992 P_{celluser}: Prävalenz Nutzer in Bevölkerung >10 Jahre Pop_{ij}: Altersspezifische Bevölkerung RR_k: relatives Risiko nach Latenzgruppen </p>	Grafiken der Inzidenzraten; optischer Vergleich der Trendlinien	Inzidenztrends von <70 j. Männern und Frauen blieben relativ stabil. Anstieg der Inzidenzraten 1992-2015 bei 70+ j. Männern von 15.9 auf 19.4 und Frauen von 11.6 auf 13.8. Zunehmende Divergenz zwischen erwarteter und beobachteter Inzidenz ab 1998 - 2003.	Kein Anstieg der Inzidenz von Glioma durch weitverbreitete Nutzung von Mobiltelefonen. Relatives Risiko nach Nutzungsdauer gemäss Hardell und Carlberg 2014 (1.2 nach 1-5 J. bis 3.0 nach >25J.) und INTERPHONE Studie (1.0 nach <2 J. bis 2.18 nach 10+ J.) nicht mehr kompatibel mit beobachteter Inzidenz.

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenzperiode
			Messgrösse	Trend				
Deltour et al. 2022	Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden	Männer 40-69 Jahre	Geschätzter jährlicher Anteil der Mobiltelefonnutzer und der Vielnutzer mit über 339, 558, 896, 1640 Std. kumulativer Nutzung, eruiert basierend auf der Kontrollgruppe der Interphone Studie und der dänischen Cosmos Kohorte	Nutzer: 1987: <5% 2016: 95% Vielnutzer (>1640h): 2016: 40-59j.: 34-49% 60-69j.: 12%	Inzidenzdaten der nationalen Krebsregister von Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden	Primäre Gliomas (ICD-7; ICD-O-3 C71, M938-946, ohne neurogliale Tumore M9412-9413)	Inzidenz: 18'232 Inzidenzrate 2007-16: 40-59 j.: 9.25 60-69 j.: 18.34	1979-2016 (38 Jahre)

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
Altersbereinigte jährliche Inzidenzrate nach Altersgruppen 40-59, 60-69 J. (standardisiert nach europäischer Standardbevölkerung)	Erwartete Inzidenz bei relativem Risiko 1.05, 1.08, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 2.0, 2.5 bei Latenz 5, 10, 15, 20 Jahre durch Gebrauch von Mobiltelefonen bzw. bei einem Effekt nur für Vielnutzer unter Berücksichtigung anderer Einflussfaktoren wie der verbesserten Krebsregistrierung	$EI_i^J = b_i \times RR \times E_i^J + b_i \times N_i^J$ EI: Erwartete Inzidenz J: Index des hypothetischen Risikoszenarios i: Jahr 1979-2016 b: Basis Inzidenzrate RR: relatives Risiko E: Anzahl exponierte Personen (Nutzer oder Vielnutzer) N: Anzahl nicht exponierte Personen	Log-lineare joinpoint Regressionsanalyse zur Schätzung der jährlichen Prozentänderung der Inzidenzrate (APC) nach Altersgruppe; standardisierte Inzidenzrate (SIR) zum Vergleich von beobachter und unter den Risikoszenarien erwarteter Inzidenz.	Leichte Zunahme der Inzidenz in der Altersgruppe 40-59 und 60-69 Jahre um 0.1% bzw. 0.6% pro Jahr. Beobachtete Inzidenztrends der 40-59 Jährigen waren nicht kompatibel mit einem relativen Risikoanstieg von 1.08, 1.2 und 1.5 bei einer Latenz von 10, 15, bzw. 20 Jahren. Die Inzidenzen der 60-69 J. waren nicht kompatibel mit einem Risiko von 1.4, 2 und 2.5 bei einer Latenz von 10, 15, bzw. 20 Jahren. Bei 40-59 j. Vielnutzern (>1640h) war ein Risiko von >1.3 nicht kompatibel; bei 60-69 J. konnte ein Risiko von 2.5 nicht ausgeschlossen werden.	Inzidenztrends für Gliome in den skandinavischen Ländern bei Männern im Alter 40-59 Jahre sind nicht kompatibel mit einem Risikoanstieg durch den Gebrauch von Mobiltelefonen von 1.2-1.4 bei einer Latenz von 20 Jahren.

Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenzperiode
			Messgrösse	Trend				
Choi et al. 2021	Südkorea	Bevölkerung	Jährliche Anzahl Mobiltelefon-Abonnenten im Verhältnis zur Bevölkerung insgesamt und nach Netzwerk-Generation (1G-4G)	2007: 90.5% 2016: 100%	Inzidenzdaten des nationalen Krebsregisters von Südkorea (KCCR)	Bösartige Neubildungen des Gehirns (ICD-O-3 C71.0-C71.4, C71.7-C71.9; Gliome, Glioblastome; Grad: I+II, III+IV), der Meningen (C70.0, C70.1, C70.9) und der Hirnnerven (C72.2-C72.8)	Inzidenz: 29'721 Inzidenzrate Ø: Männer: 3.24 Frauen: 2.59	1999-2017 (19 Jahre)
Sato et al. 2019	Japan	Geburtskohorten der 1960-, 1970- und 1980-Jahre, 11-60 Jahre	Geschätzter jährlicher Anteil Handynutzer nach Geschlecht (basierend auf Kohorte von 7'550 Personen aus landesweiter Internetumfrage, Rekrutierung 2008-12, ab 2013 Anteile von 2012 als stabil angenommen)	Geburtskohorte 1960: 17.9% 1995: 91.2% 2005: 96.5% 1970: 1995: 21.7% 2005: 97.0% 2012: 99.3% 1980: 1995: 1.9% 2005: 93.7% 2012: 99.2%	Nationale Schätzung der Inzidenz durch regionale Krebsregister	Bösartige Neubildungen der Meningen, des Rückenmarkes und der Hirnnerven (ICD-10: C70-C72)	Inzidenzrate (geschätzt) 2000-2020: Geburtskohorte: 1960: 2.10-4.98 1970: 1.33-2.84 1980: 1.73-2.10	2000-2020 (21 Jahre)

18

101

19

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
18 Altersspezifische Inzidenz nach Geschlecht und Altersgruppen 0-19, 20-39, 40-59, 60-69, 70+ Jahre nach Morphologie, Lokalisierung und Gliom Grad (standardisiert nach WHO Standardbevölkerung)	Erwartete Inzidenz bei Latenz 10 Jahre und relativem Risiko von 1.0, 1.2, 1.5, 2.0	$R_t = P_t \times RR \times I_B + (1 - P_t) \times I_B$ I_B R_t : Erwartete Inzidenz im Jahr t I_B : Basis Inzidenz 1999 P_t : Prävalenz Mobiltelefon-Abonennten im Jahr t RR: relatives Risiko Mobiltelefon-Nutzung	Grafiken der Inzidenzraten; optischer Vergleich der Trendlinien; log-lineare joinpoint Regressionsanalyse der Inzidenzraten zur Schätzung der jährlichen Prozentänderung (APC) und der durchschnittlichen jährlichen Prozentänderung (AAPC)	Keine Zunahme der Hirntumore insgesamt. Signifikante Zunahme der Gliome, insbesondere der Glioblastome in den Altersgruppen 60+ und 70+ J. Zunahme der Inzidenz von Tumoren der Frontallappen, signifikante Zunahme der Inzidenz der Temporallappen nur in Altersgruppe 70+ J.	Keine Evidenz für einen Anstieg der Inzidenz von Hirntumoren im Zusammenhang mit der steigenden Anzahl Mobiltelefon-Abonnennten. Die erwartete Inzidenz bei einem relativen Risiko von 1.5 für Gliome und Glioblastome war mit der beobachteten Inzidenz vergleichbar.
19 Geschätzte Inzidenzraten in 5-Jahresintervallen nach Geburtenkohorte 1960-, 1970-, 1980-Jahre	Erwartete Inzidenz bei relativem Risiko von 1.2, 1.3, 1.4 und Latenz 10 Jahre sowie für Risiko 1.4 und Latenz 13, 18 und 27 Jahre (abgestuft nach Anrufminuten 10-15-20 /Tag bei 1'640 Std. kumulativer Anrufzeit)	$I = I_0 \times P_0 + RR \times I_0 \times P_1$ I: Erwartete Inzidenz I_0 : Basis Inzidenz von 1990 P_0 : Anteil nicht-exponierte Personen P_1 : Anteil exponierte Personen RR: relatives Risiko Mobiltelefon-Nutzung	Tabellarische Auflistung und Vergleich der beobachteten (geschätzten) Basisinzidenz mit den erwarteten Inzidenzen	Zunahme der beobachteten (geschätzten) Basisinzidenz, besonders in den 1960- und 1970-Geburtenkohorten	Die erwarteten Inzidenzen lagen 2020 für alle Szenarien über den beobachteten ausser für die 1980-Geburtenkohorte bei durchschnittlicher Anrufdauer 10 Minuten.

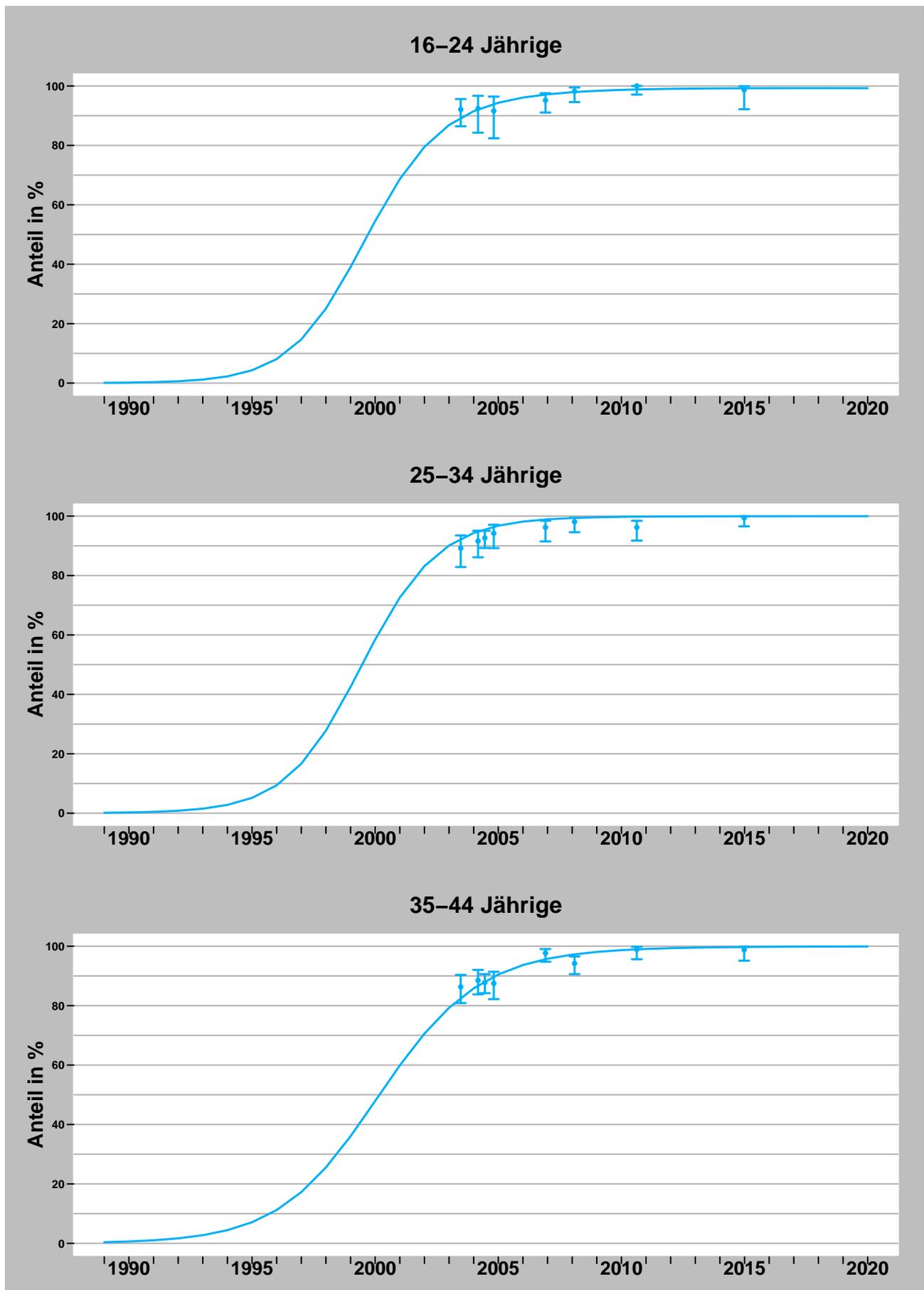
Publikation	Studienort	Population	Exposition		Krebsdaten	Tumorart	Tumorinzidenz*	Inzidenz- periode
			Messgrösse	Trend				
Elwood et al. 2022	Neuseeland	Bevölkerung 10-70+ Jahre	Geschätzter jährlicher Anteil Mobiltelefon-Nutzer (Mobiltelefon-Abonnemente pro Kopf multipliziert mit 0.9)	1985: 0% 1995: 10% 2000: 30% 2005: 75% 2010: 90% 2020: 90%	Inzidenzdaten des Krebsregisters von Neuseeland	Bösartige Neubildungen des Gehirns (ICD-10 C71.0-C71.9; Gliome M9380-9475), der Meninge (C70.0, C70.1, C70.9) und des Rückenmarkes (C72.0, C72.1)	Inzidenz: Männer: 4'295 Frauen: 3'102 Inzidenzrate Ø: Männer: 6.04 Frauen: 3.95	1995-2020 (26 Jahre)

Trend	Vergleichsszenarien		Verfahren/Test	Resultate	
	Vergleichsgrösse	Methodik		Inzidenztrends	Konklusion
Altersbereinigte jährliche Inzidenzrate nach Geschlecht insgesamt und nach Altersgruppen 10-69, 20-39, 70-74, 75-79, 80-85, 85+ J., Morphologie und Lokalisierung (standartisiert nach WHO Standardbevölkerung)	Erwartete Inzidenz in Bevölkerung 10-69 J. bei Latenz 5, 10, 15, und 20 Jahre und relativem Risiko von 1.3	Glioma Inzidenzraten wurden basierend auf Basisperiode 1985-95 für verschiedene relative Risiken, Latenzzeiten und Anteile der betroffenen Mobiltelefonnutzer geschätzt.	Geglättete (Loess) Trends der jährlichen Inzidenzraten 1995-2020, optischer Vergleich der Trendlinien; log-lineare Regression der Inzidenztrends zur Schätzung der jährlichen prozentualen Veränderungen (APC) log-lineare joinpoint Regressionsanalyse	Leicht sinkende Inzidenz der Gliome in den Altersgruppen 10-69 und 20-39 J. sowie der Temporal- und Parietallappen. Deutlicher Anstieg der Inzidenz in Altersgruppen 70+ J. Kein Anstieg der beobachteten Inzidenzraten im Umfang der Erwartung: Inzidenzrate 2018-20: 4.08 (95%-KI 3.74-4.41) vs. 4.77 (erwartet).	Kein Hinweis auf Anstieg der Glioma Inzidenz im Zusammenhang mit der Nutzung von Mobiltelefonen. Zunahme der Inzidenz im Alter über 80 Jahren im Einklang mit verbesserten Diagnosemethoden. Minimaler erkennbarer Risikoanstieg bei Latenz 20 Jahre 1.14 bei 90% Exposition, 1.3 bei 50% Exposition und 2.5 bei 10% Exposition.

20

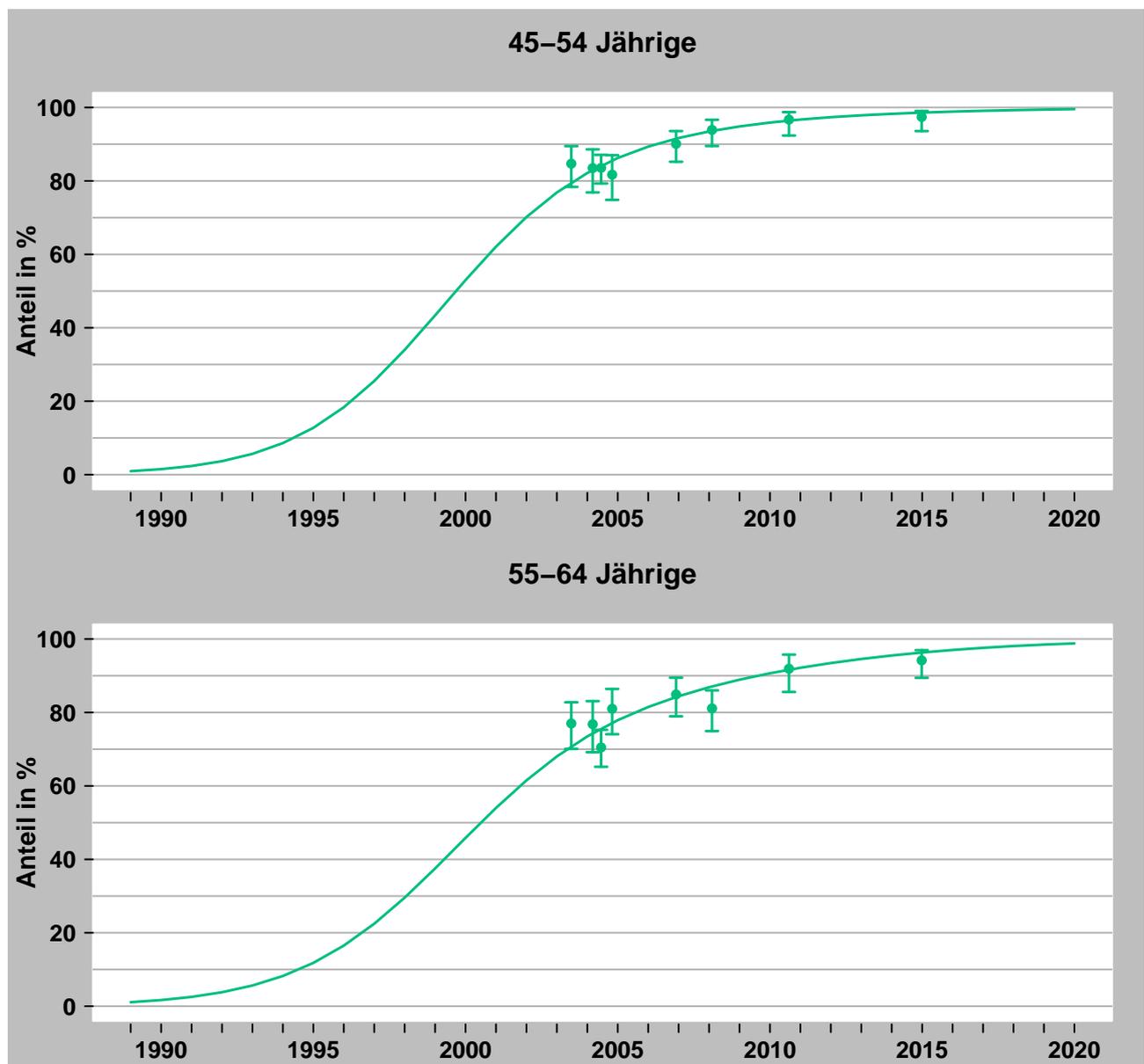
B Modellierung der Prävalenz der Nutzung von Mobiltelefonen

Abbildung 26: Geschätzte Prävalenz der Nutzung von Mobiltelefonen 1989-2020 nach Altersgruppen im Vergleich zu den 95%-Vertrauensintervallen der zu grundlegenden Stichprobenerhebungen



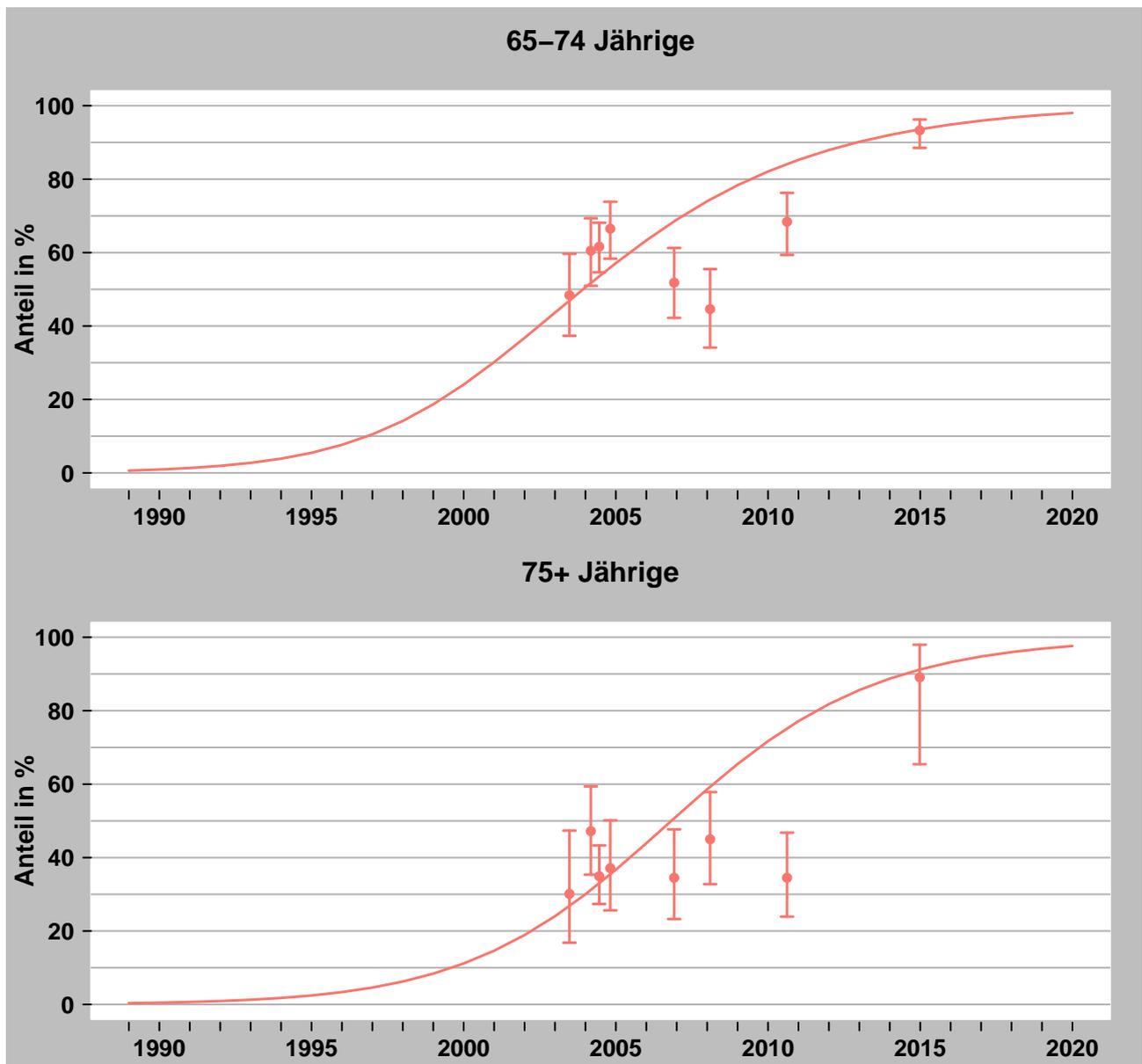
Quellen: gfs.bern 2003-2014; Schreier et al. (2006) [49]; M.I.S. Trend 2007

Abbildung 27: Geschätzte Prävalenz der Nutzung von Mobiltelefonen 1989-2020 nach Altersgruppen im Vergleich zu den 95%-Vertrauensintervallen der zu grundlegenden Stichprobenerhebungen



Quellen: gfs.bern 2003-2014; Schreier et al. (2006) [49]; M.I.S. Trend 2007

Abbildung 28: Geschätzte Prävalenz der Nutzung von Mobiltelefonen 1989-2020 nach Altersgruppen im Vergleich zu den 95%-Vertrauensintervallen der zu grundlegenden Stichprobenerhebungen



Quellen: gfs.bern 2003-2014; Schreier et al. (2006) [49]; M.I.S. Trend 2007

C Herleitung der verwendeten Formeln

C.1 Wahrscheinlichkeit der erstmaligen Benutzung eines Mobiltelefons

Diese Formel beruht auf folgenden Annahmen:

- Nach erstmaliger Nutzung eines Mobilfunktelefons bleibt die Person für den Rest ihres Lebens Nutzer (Einmal Nutzer, immer Nutzer)
- Das Ereignis erstmalige Nutzung ist stochastisch unabhängig von den Ereignissen Emigration und Immigration.

Der Einfachheit halber betrachten wir zuerst eine geschlossene Geburtskohorte (kein Zu- oder Wegzug möglich). Unter der ersten Annahme, entspricht die Wahrscheinlichkeit, dass eine zufällig aus der Geburtskohorte gezogene Person im Alter t (t stellt das genaue Alter in Jahren als Dezimalzahl dar) ein Nutzer ist, d.h. die Nutzerprävalenz $P(t)$, der Wahrscheinlichkeit, dass diese Person im Verlauf ihres Lebens bis zu diesem Alter ein erstmaliger Nutzer wurde. Die Voraussetzung hierfür ist, dass die Nutzerprävalenz $P(t)$ in der geschlossenen Geburtskohorte gemessen wird. Wir schätzen zu einem gegebenen Zeitpunkt t die Prävalenz derjenigen Personen, die zu diesem Zeitpunkt in der Schweiz wohnhaft sind. Aber unter der zweiten Annahme oben, kann diese Gruppe bezüglich ihres Nutzerverhaltens als repräsentative Stichprobe der geschlossenen Kohorte aller Personen betrachtet werden, die jemals während des betrachteten Zeitraums in der Schweiz wohnhaft waren unabhängig von ihrem Wohnort zu anderen Zeitpunkten. Denn gemäss der Annahme ist das Ereignis, dass eine Person aus dieser Kohorte zum spezifischen Zeitpunkt t in der Schweiz wohnhaft ist, unabhängig vom Ereignis, ob dieselbe Person schon ein Mobiltelefon benutzt. Damit ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Person bis zum Alter t nie damit begann, ein Mobiltelefon zu nutzen, durch $1 - P(t)$ gegeben. Der Tod als konkurrierendes Risiko bleibt hier noch ausser Betracht, da die genannten Wahrscheinlichkeiten stets darauf bedingt sind, dass die Person zum Zeitpunkt t noch lebt.

Gesucht ist die bedingte Wahrscheinlichkeit R_j , dass eine Person in einem bestimmten Altersjahr j (hier ist j eine ganzzahlige Jahresangabe) zum Nutzer wird, bedingt darauf, dass sie zu Beginn dieses Altersjahrs noch kein Nutzer war. Diese ist gegeben durch die (unbedingte) Wahrscheinlichkeit für eine erstmalige Nutzung im Verlauf des Jahrs j geteilt durch die Wahrscheinlichkeit bis zu Beginn des Altersjahrs j noch kein Nutzer zu sein. Wenn wir für den Verlauf dieses Lebensjahrs das konkurrierende Risiko Tod ausschliessen, ist erstere Wahrscheinlichkeit gegeben durch $P(j+1) - P(j)$ (Hier sind j und $j+1$ wiederum ganzzahlig aber als Punkte in auf der kontinuierlichen Zahlenachse gedacht). Die vereinfachende Annahme steht im Einklang mit der Tatsache, dass der Bevölkerungsstand nur einmal jährlich gemessen wird. Den Wegfall durch Tod können wir uns als ein Ereignis denken, das nur einmal jährlich zu einem fixen Zeitpunkt im Alters- oder Kalenderjahr geschehen kann, z.B. zum Jahreswechsel. Somit gilt

$$R_j = \frac{P(j+1) - P(j)}{1 - P(j)}.$$

Im Bericht bezeichnen wir $P(j)$ mit P_j und meinen damit die geschätzte Prävalenz zu Beginn eines Altersjahrs j .

C.2 Herleitung der Hazard-Funktion unter Gamma-verteilten Latenzzeiten

Meza et al. [38] geben die Formel der Survival-Funktion eines TSCE Modells unter zeitlich variierenden aber abschnittsweise konstanten Modellparametern und Gamma-verteilten Latenzzeiten an (Gleichung 4 in ihrem Paper):

$$S(t; \bar{\eta}) = 1 - \int_0^t (1 - S_2(u; \bar{\eta})) f(t - u) du \quad (1)$$

wobei $\bar{\eta}$ ein Vektor ist, der die Historie der sich zeitlich veränderten TSCE Modellparameter enthält, $f()$ die Dichtefunktion der Gamma-Verteilung ist und $S_2()$ die Survival-Funktion eines TSCE Modells mit zeitlich variierenden aber abschnittsweise konstanten Modellparametern ohne Latenzzeiten darstellt. Letztere Funktion wurde ursprünglich von Heidenreich et al. [23] hergeleitet und wird in Meza et al. [38] im Anhang des Papers wiedergegeben. Die Funktion kann nur iterativ evaluiert werden, und die Berechnungen dazu sind in den von Meza et al. erhaltenen R Codes schon implementiert.

Die einer Survival-Funktion $S(t)$ zugehörige Hazard-Funktion lässt sich aus folgender, allgemein bekannter Beziehung ableiten:

$$h(t) = -\frac{\partial S(t)}{\partial t} \cdot \frac{1}{S(t)} \quad (2)$$

Einsetzen der Survival-Funktion (1) in den ersten Faktor auf der rechten Seite der Gleichung (2) ergibt:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial S(t; \bar{\eta})}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial t} \int_0^t (1 - S_2(u; \bar{\eta})) f(t - u) du \\ &= \int_0^t \frac{\partial}{\partial t} [(1 - S_2(u; \bar{\eta})) f(t - u)] du + \lim_{u \rightarrow t} [(1 - S_2(u; \bar{\eta})) f(t - u)] \\ &= \int_0^t (1 - S_2(u; \bar{\eta})) \dot{f}(t - u) \frac{\partial}{\partial t} [t - u] du + (1 - S_2(t; \bar{\eta})) \lim_{x \rightarrow 0} f(x) \\ &= \int_0^t (1 - S_2(u; \bar{\eta})) \dot{f}(t - u) du + (1 - S_2(t; \bar{\eta})) \lim_{x \rightarrow 0} f(x) \end{aligned} \quad (3)$$

wobei die zweite Gleichung in (3) eine Anwendung der Leibnitzregel für Parameterintegrale und $\dot{f}()$ die erste Ableitung der Dichtefunktion der Gamma-Verteilung darstellt. Es gilt zu beachten, dass das Integral eine kritische Obergrenze hat, da die Dichtefunktion der Gammaverteilung $f(x)$ nur für $x > 0$ definiert ist. Der zweite Summand muss deshalb als Grenzwert für $u \rightarrow t$ geschrieben werden und wird im Wesentlichen durch das Grenzverhalten von $f(x)$ an der Stelle 0 bestimmt.

Bei gegebenen Skalenparameter $\theta > 0$ und Formparameter $k > 0$ ist die Dichtefunktion der Gamma-Verteilung für $t > 0$ definiert als:

$$f(t) = \frac{1}{\Gamma(k)\theta^k} t^{k-1} e^{-\frac{t}{\theta}} \quad (4)$$

Daraus wird ersichtlich, dass $\lim_{t \rightarrow 0} f(t)$, und somit auch der zweite Summand in (3), für $k > 1$ null ist und für $0 < k < 1$ bestimmt divergent gegen ∞ ist. Die Ableitung der Gamma-Dichtefunktion lässt sich durch Anwendung der Produktregel aus 4 gewinnen. Für $t > 0$ gilt:

$$\begin{aligned} \dot{f}(t) &= \frac{1}{\Gamma(k)\theta^k} \left[(k-1)t^{k-2} e^{-\frac{t}{\theta}} - t^{k-1} \frac{1}{\theta} e^{-\frac{t}{\theta}} \right] \\ &= \frac{1}{\Gamma(k)\theta^k} t^{k-1} e^{-\frac{t}{\theta}} \left[\frac{(k-1)}{t} - \frac{1}{\theta} \right] \\ &= f(t) \left[\frac{(k-1)}{t} - \frac{1}{\theta} \right] \end{aligned} \quad (5)$$

Aus der ersten Gleichung in (5) ist ersichtlich, dass $\lim_{t \rightarrow 0} \dot{f}(t)$ für $k > 2$ null ist und für $0 < k < 2$ bestimmt divergent gegen ∞ ist. Für unsere Anwendungen wurden nur Skalenparameter mit Werten $k > 2$ benutzt. Unter dieser Voraussetzung ist das Integral in der Gleichung (3) konvergent und durch Einsetzen von (5) erhalten wir:

$$-\frac{\partial S(t; \bar{\eta})}{\partial t} = \int_0^t (1 - S_2(u; \bar{\eta})) f(t-u) \left[\frac{(k-1)}{t-u} - \frac{1}{\theta} \right] du \quad (6)$$

Mit Gleichung (7) erhalten wir schliesslich die Hazard-Funktion als Quotient der Grössen in (6) und (1):

$$h(t; \bar{\eta}) = \frac{\int_0^t (1 - S_2(u; \bar{\eta})) f(t-u) \left[\frac{(k-1)}{t-u} - \frac{1}{\theta} \right] du}{1 - \int_0^t (1 - S_2(u; \bar{\eta})) f(t-u) du} \quad (7)$$

Für unsere Anwendungen ergänzten wir die R Codes von Meza et al. mit der Berechnung der Hazard-Funktion gemäss (7), wobei wir auf die schon programmierte Funktion $S_2()$ zurückgriffen und die Integrale durch numerische Integration mit dem R Befehl 'integrate' umsetzten.

D Auswirkungen der Exposition auf die TSCE Modell Hazard-Funktion

Abbildung 29: Hazard-Funktion für Gliome bei einer in verschiedenen Altern einsetzenden Exposition, welche die Rate der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bzw. der malignen Transformation μ_1 um den Faktor 1,2, 1,5, und 2 erhöht bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 5 Jahren

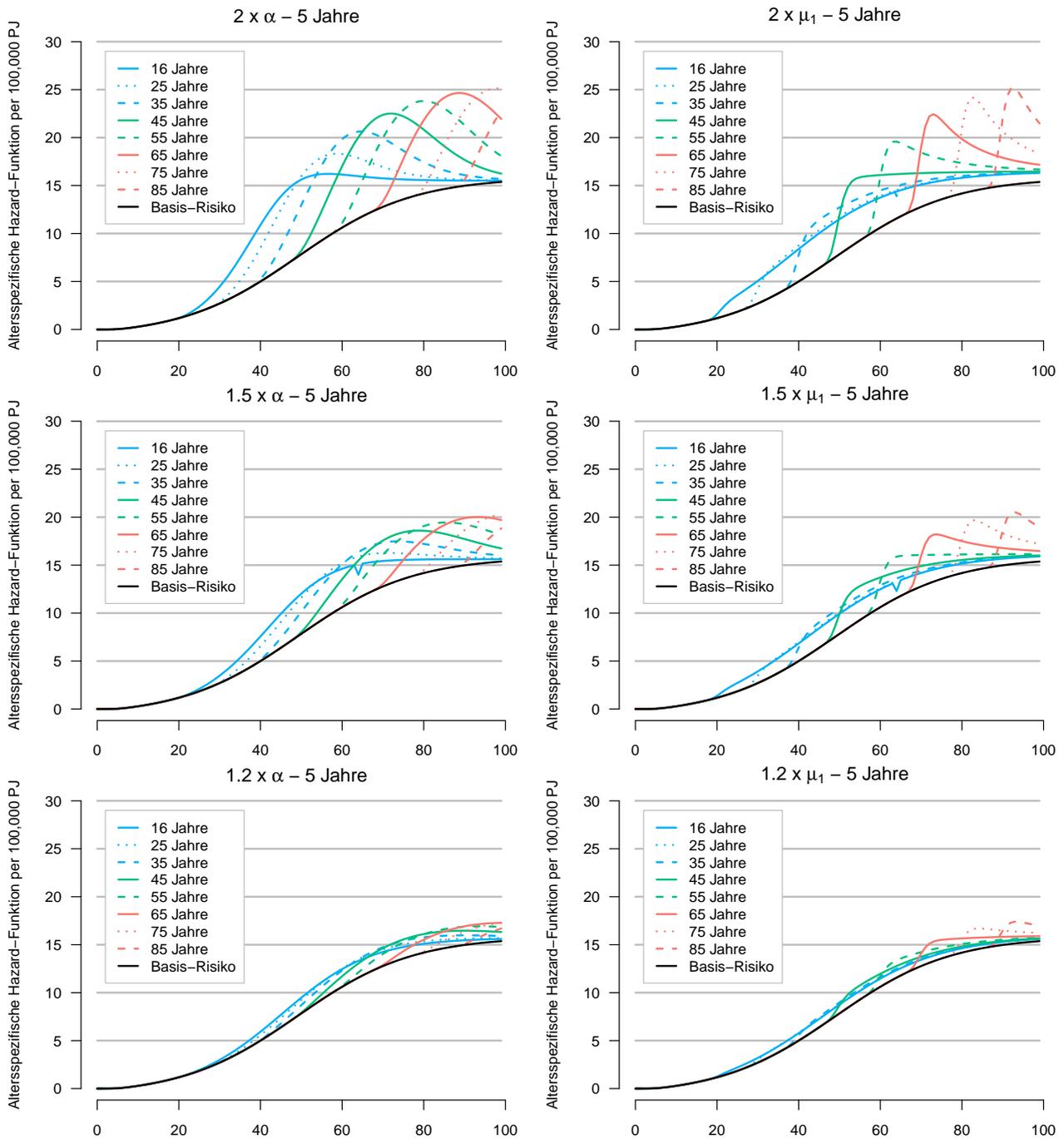


Abbildung 30: Hazard-Funktion für Gliome bei einer in verschiedenen Altern einsetzenden Exposition, welche die Rate der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bzw. der malignen Transformation μ_1 um den Faktor 1,2, 1,5, und 2 erhöht bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 10 Jahren

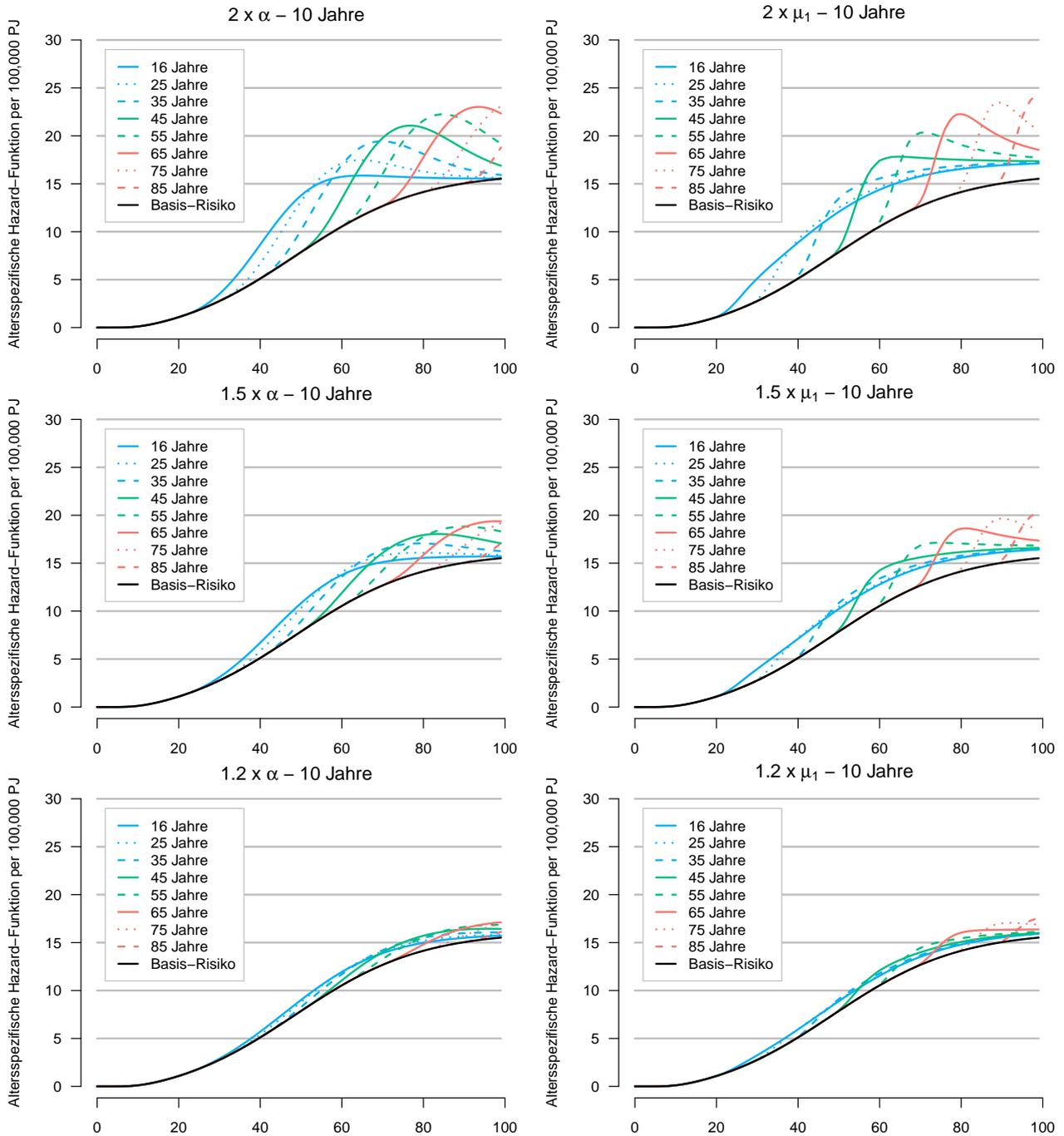


Abbildung 31: Hazard-Funktion für Gliome bei einer in verschiedenen Altern einsetzenden Exposition, welche die Rate der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bzw. der malignen Transformation μ_1 um den Faktor 1,2, 1,5, und 2 erhöht bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 20 Jahren

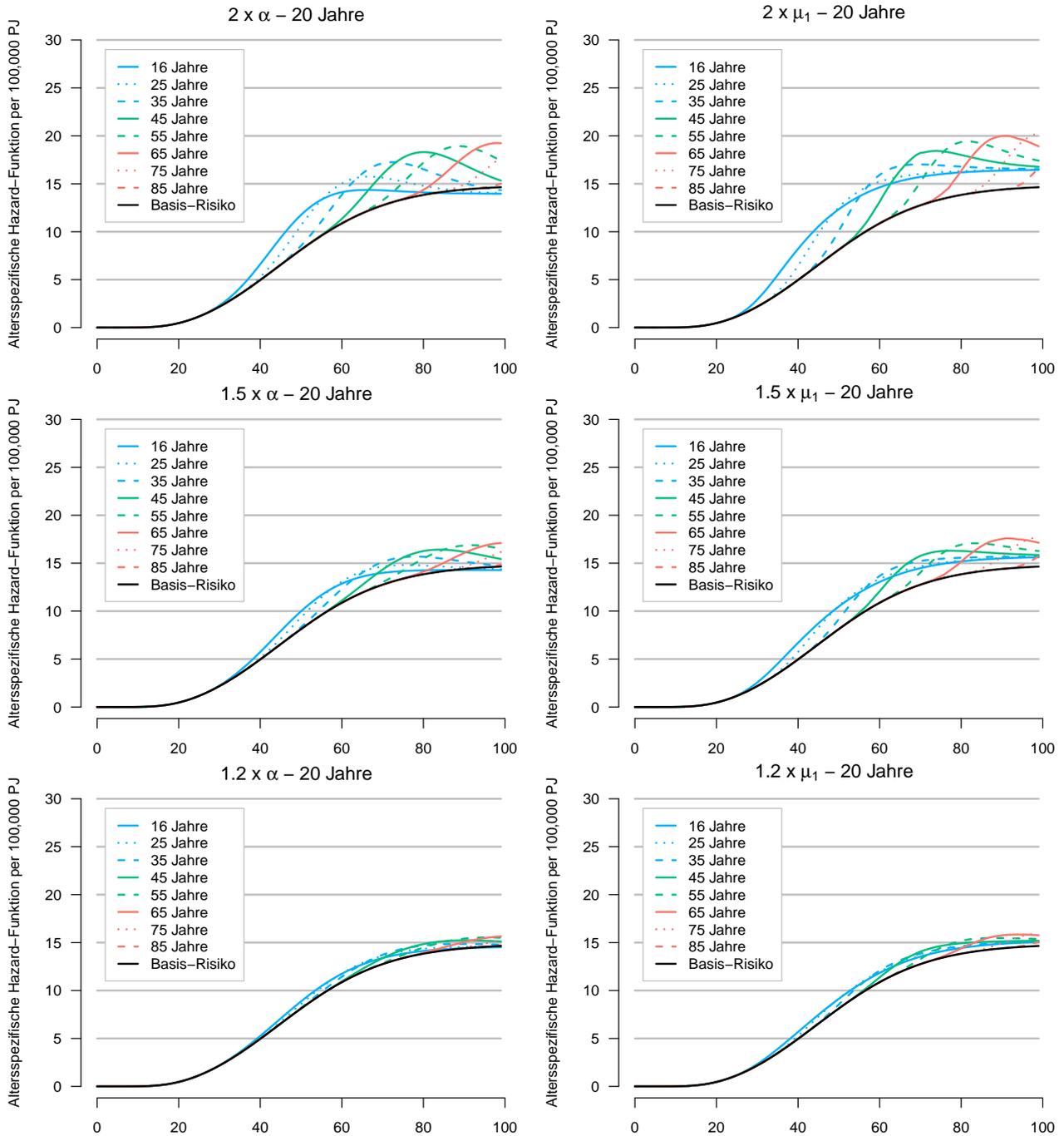


Abbildung 32: Hazard-Funktion für Akustikusneurinome bei einer in verschiedenen Altern einsetzenden Exposition, welche die Rate der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bzw. der malignen Transformation μ_1 um den Faktor 1,2, 1,5, und 2 erhöht bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 5 Jahren

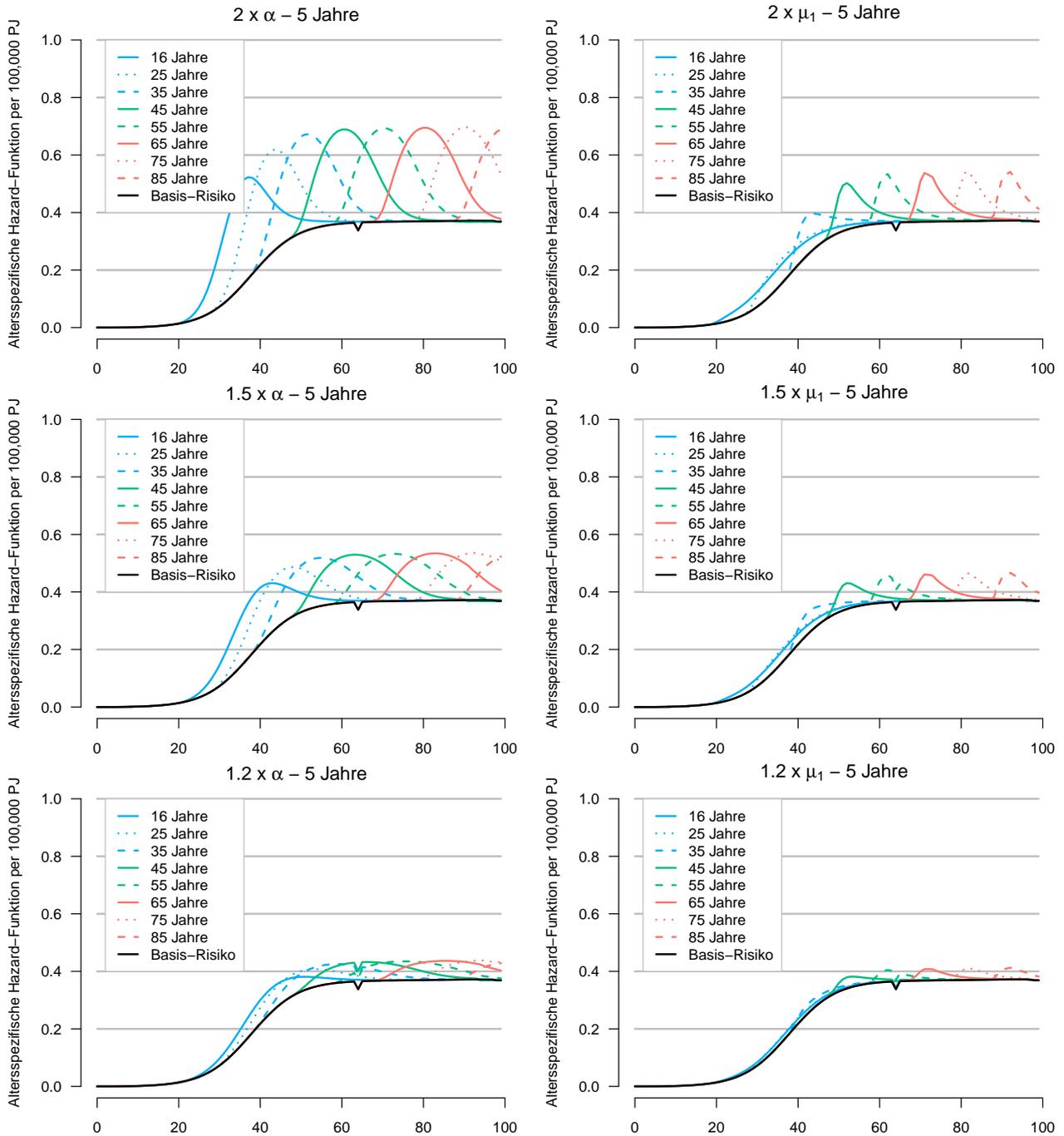
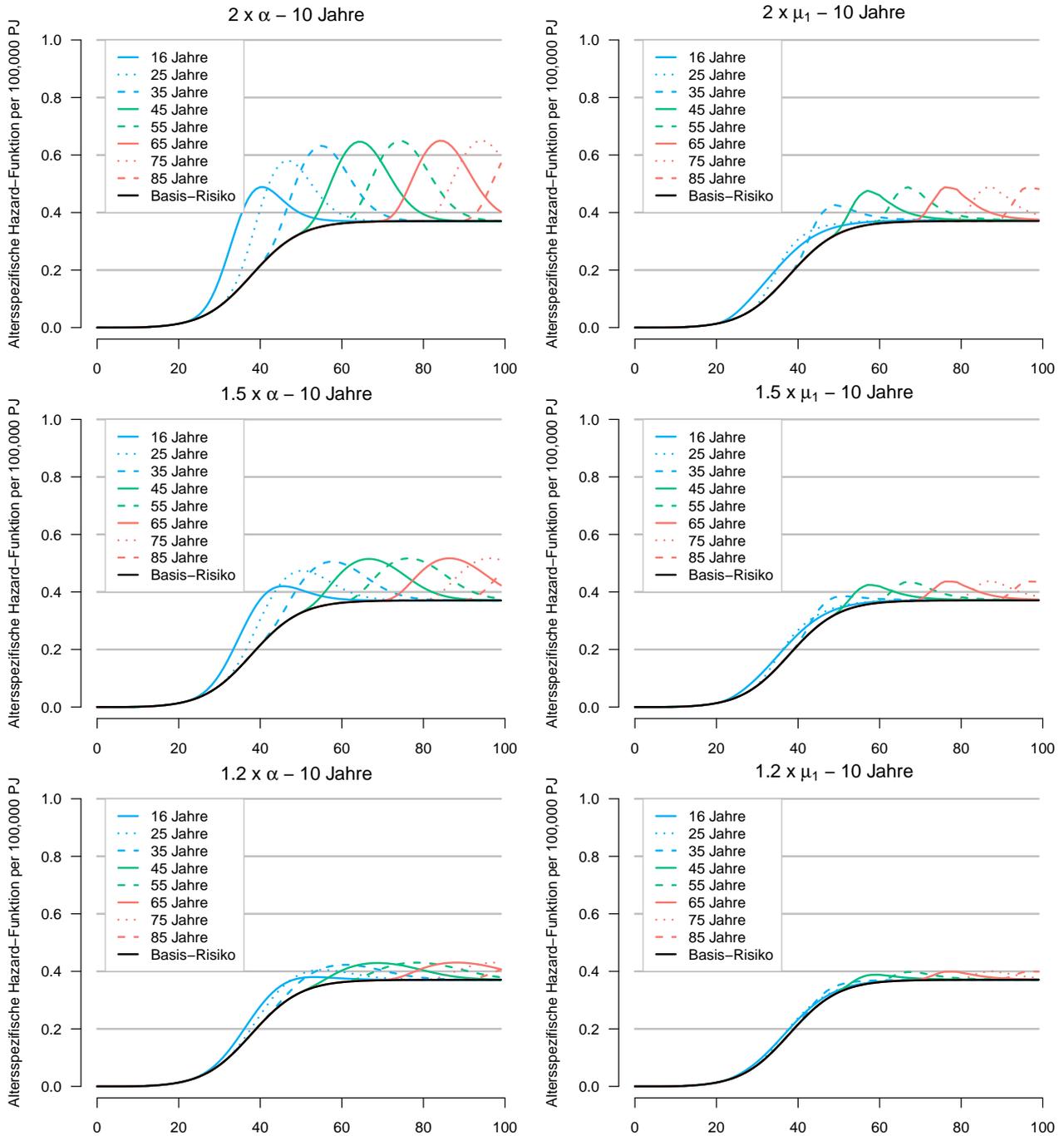


Abbildung 33: Hazard-Funktion für Akustikusneurinome bei einer in verschiedenen Altern einsetzenden Exposition, welche die Rate der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bzw. der malignen Transformation μ_1 um den Faktor 1,2, 1,5, und 2 erhöht bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 10 Jahren



E Simulationen der Krebsinzidenz

Abbildung 34: Altersstandardisierte Inzidenz der Gliome für verschiedene Raten der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bei einer Latenzzeit von 5 (oben), 10 (Mitte) und 20 (unten) Jahren (Durchschnitt über 500 Simulationen)

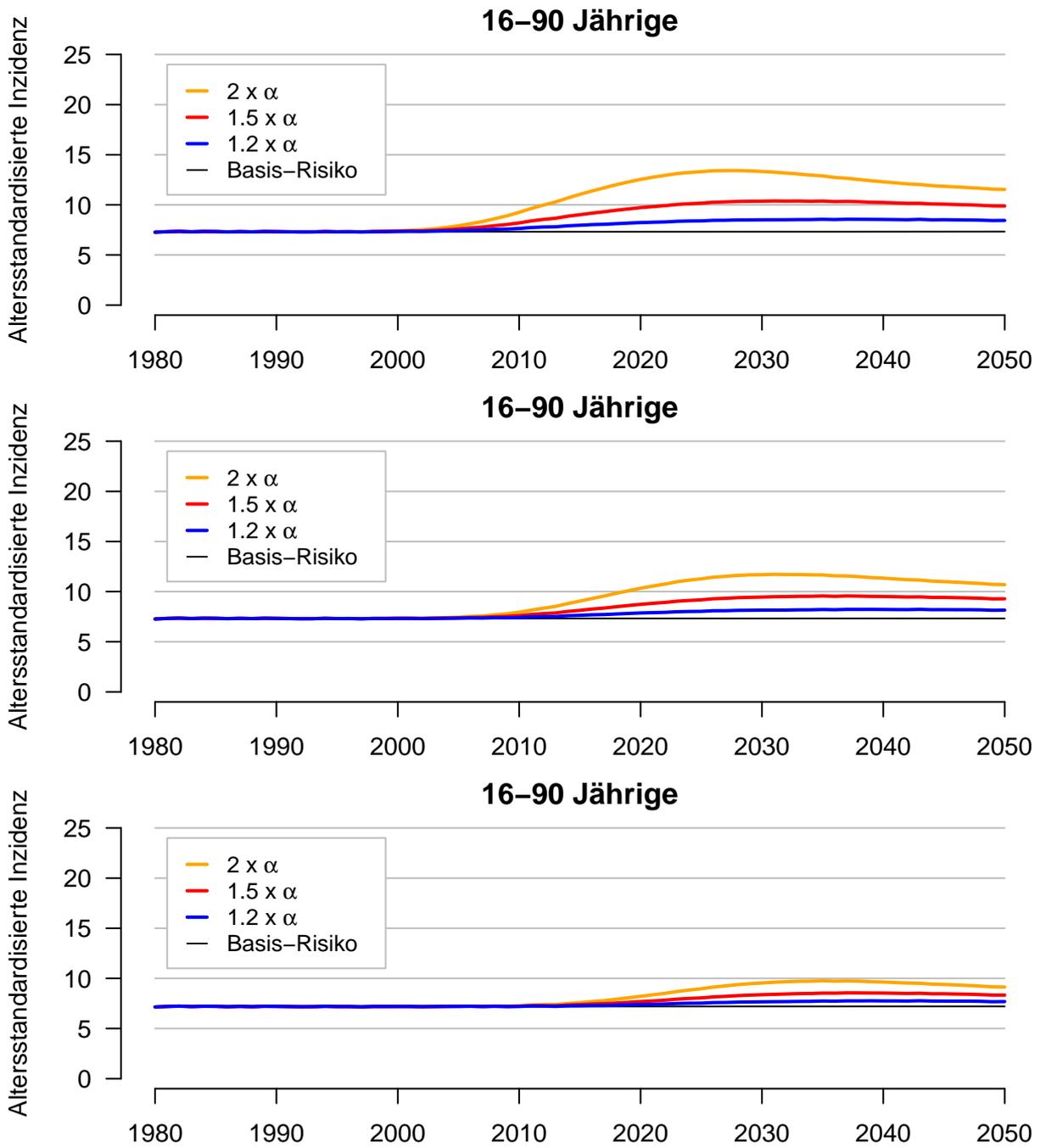


Abbildung 35: Alterstandardisierte Inzidenz der Gliome für verschiedene Raten der malignen Transformation μ_1 bei einer Latenzzeit von 5 (oben), 10 (Mitte) und 20 (unten) Jahren (Durchschnitt über 500 Simulationen)

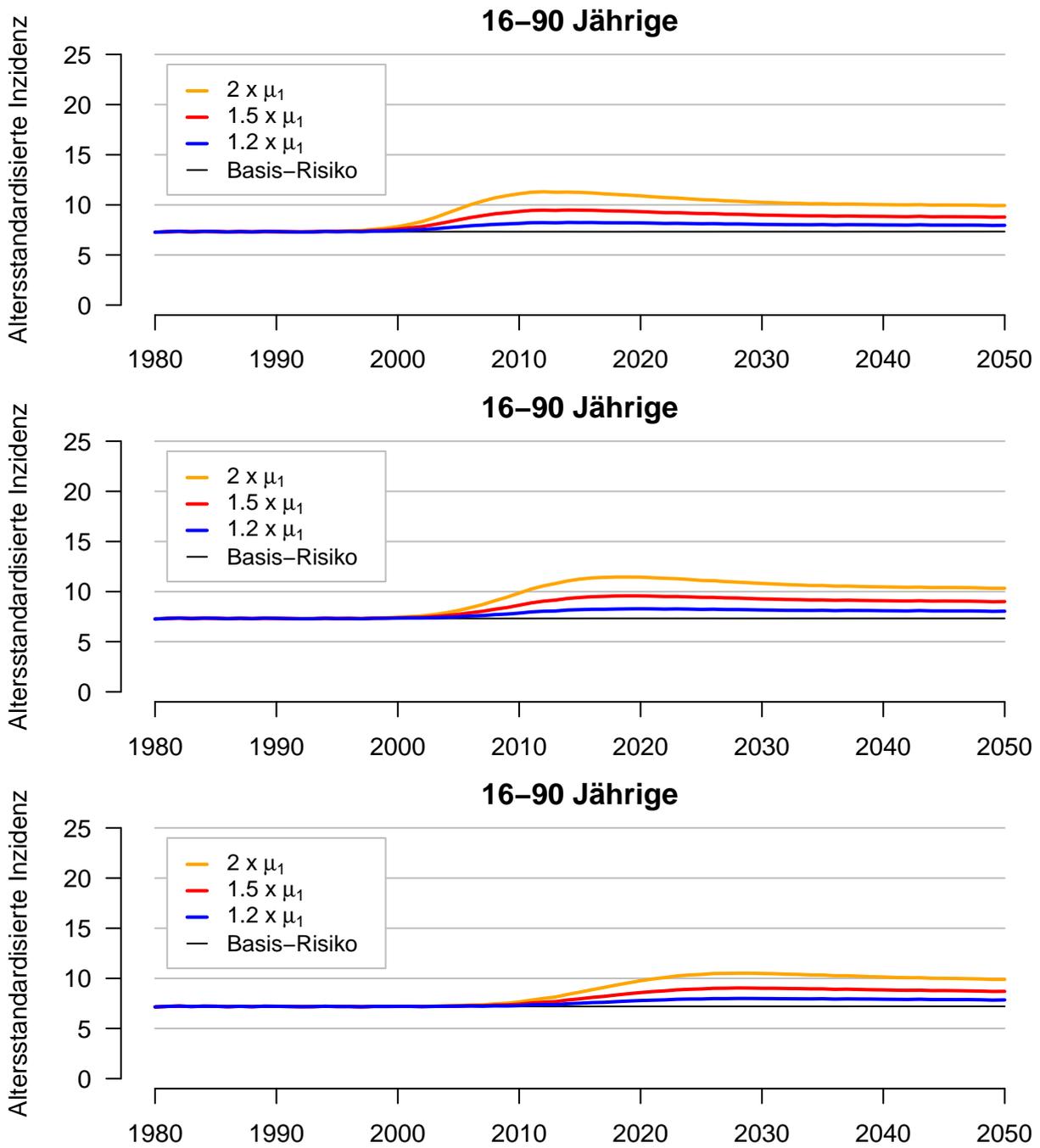


Abbildung 36: Alterstandardisierte Inzidenz der Akustikusneurinome für verschiedene Raten der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bei einer Latenzzeit von 5 (oben) und 10 (unten) Jahren (Durchschnitt über 500 Simulationen)

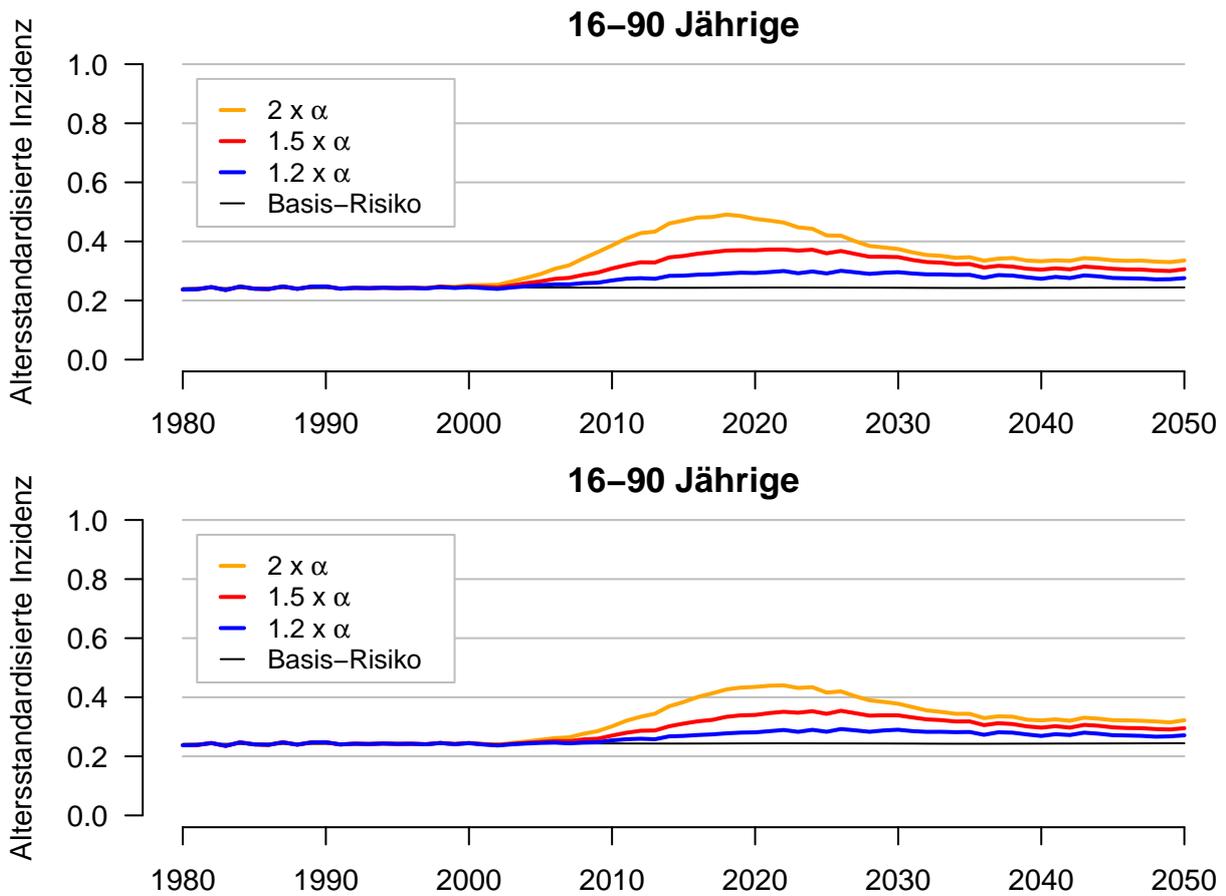


Abbildung 37: Alterstandardisierte Inzidenz der Akustikusneurinome für verschiedene Raten der malignen Transformation μ_1 bei einer Latenzzeit von 5 (oben) und 10 (unten) Jahren (Durchschnitt über 500 Simulationen)

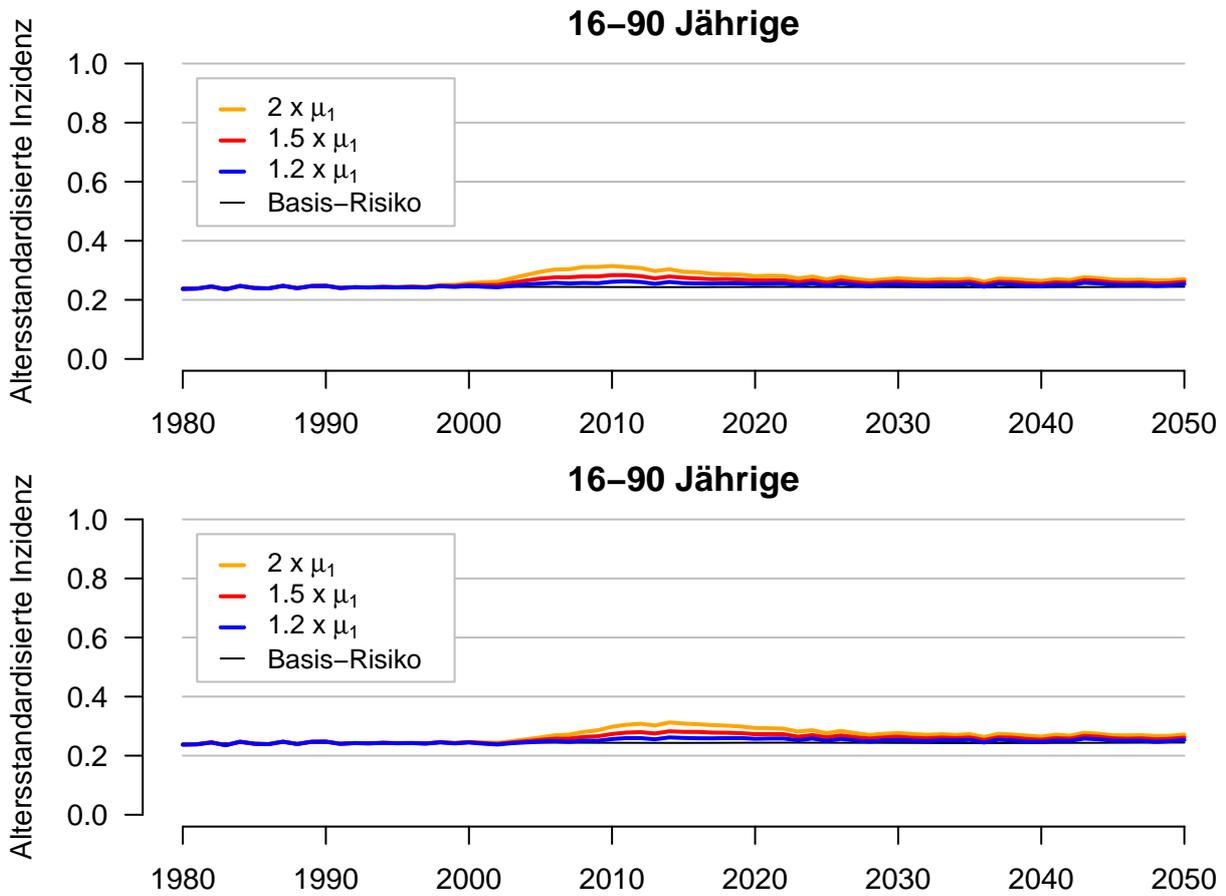


Abbildung 38: Altersstandardisierte Inzidenz der Gliome für unterschiedliche Raten der klonalen Expansion $\alpha-\beta$ bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 5 Jahren für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums (Durchschnitt über 500 Simulationen)

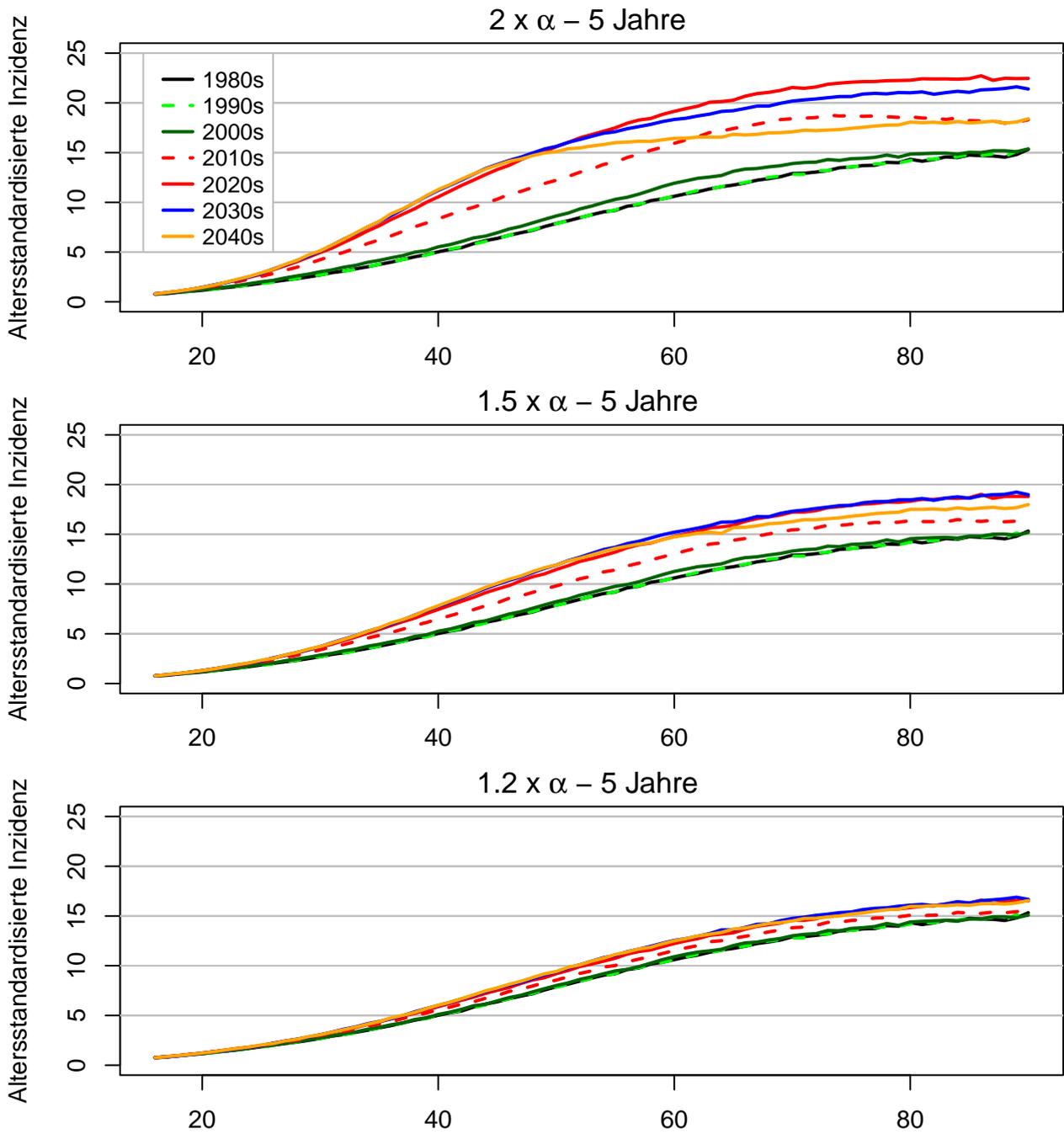


Abbildung 39: Altersstandardisierte Inzidenz der Gliome für unterschiedliche Raten der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 10 Jahren für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums (Durchschnitt über 500 Simulationen)

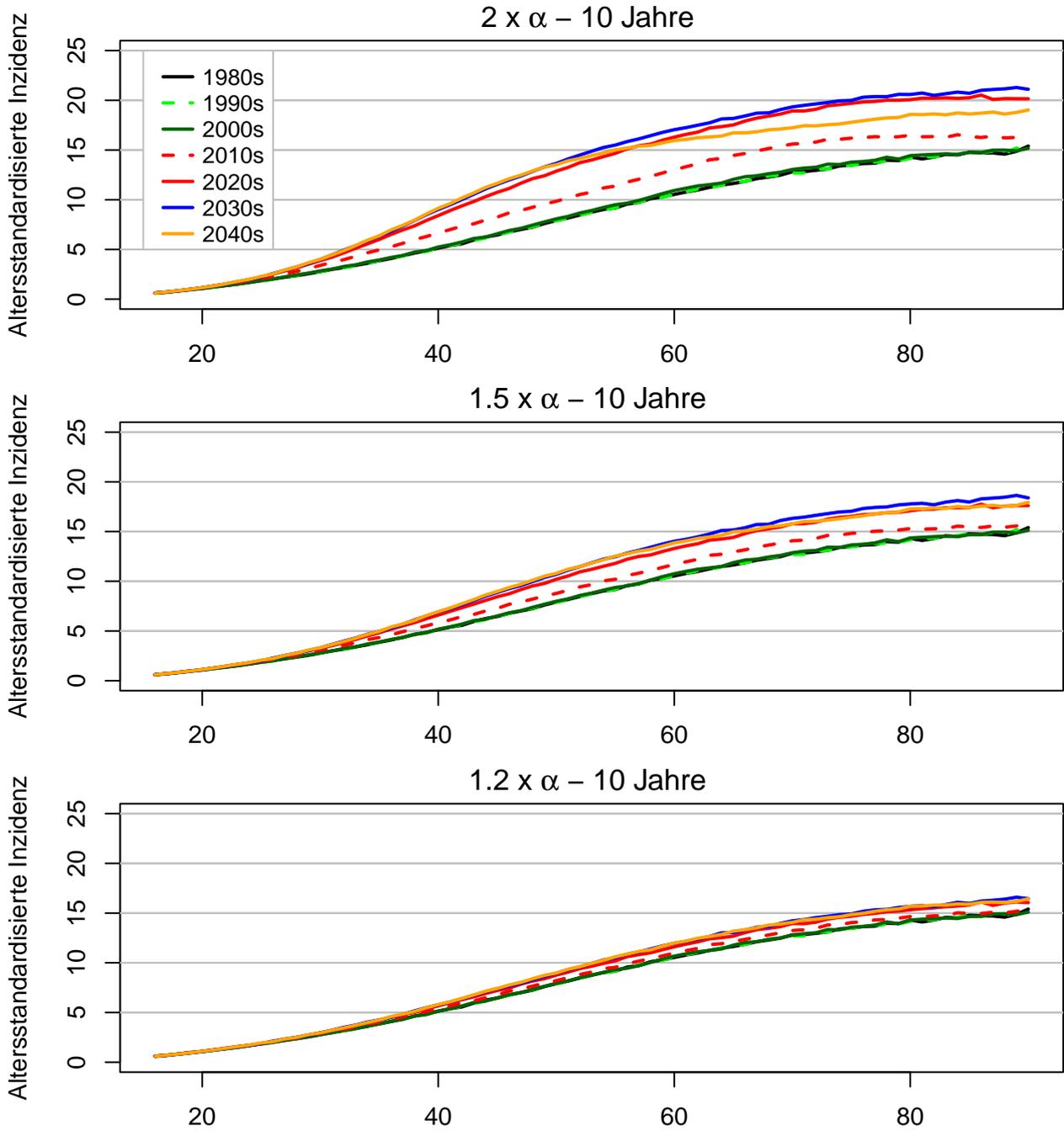


Abbildung 40: Altersstandardisierte Inzidenz der Gliome für unterschiedliche Raten der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 20 Jahren für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums (Durchschnitt über 500 Simulationen)

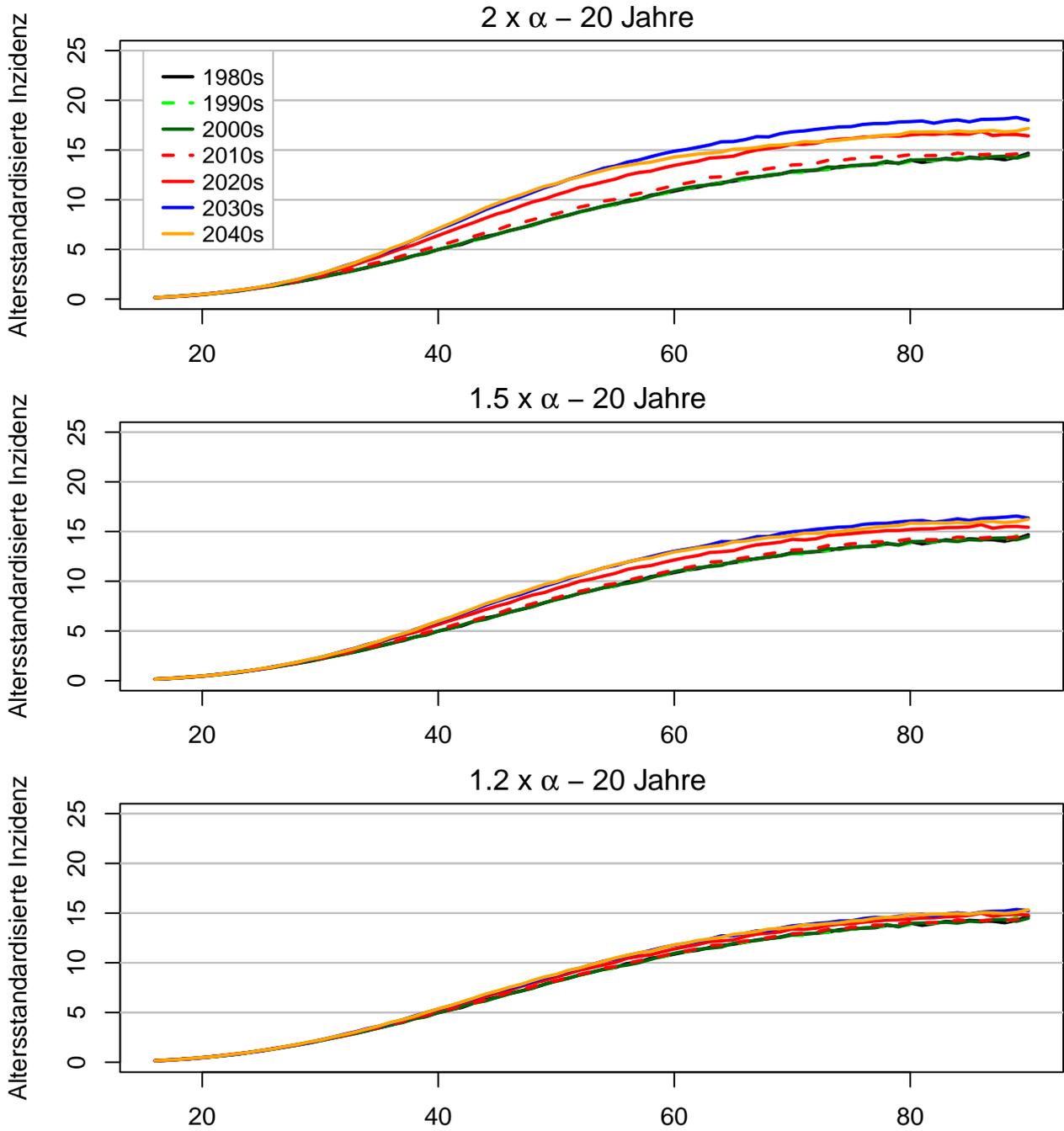


Abbildung 41: Altersstandardisierte Inzidenz der Gliome für unterschiedliche Raten der malignen Transformation μ_1 bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 5 Jahren für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums (Durchschnitt über 500 Simulationen)

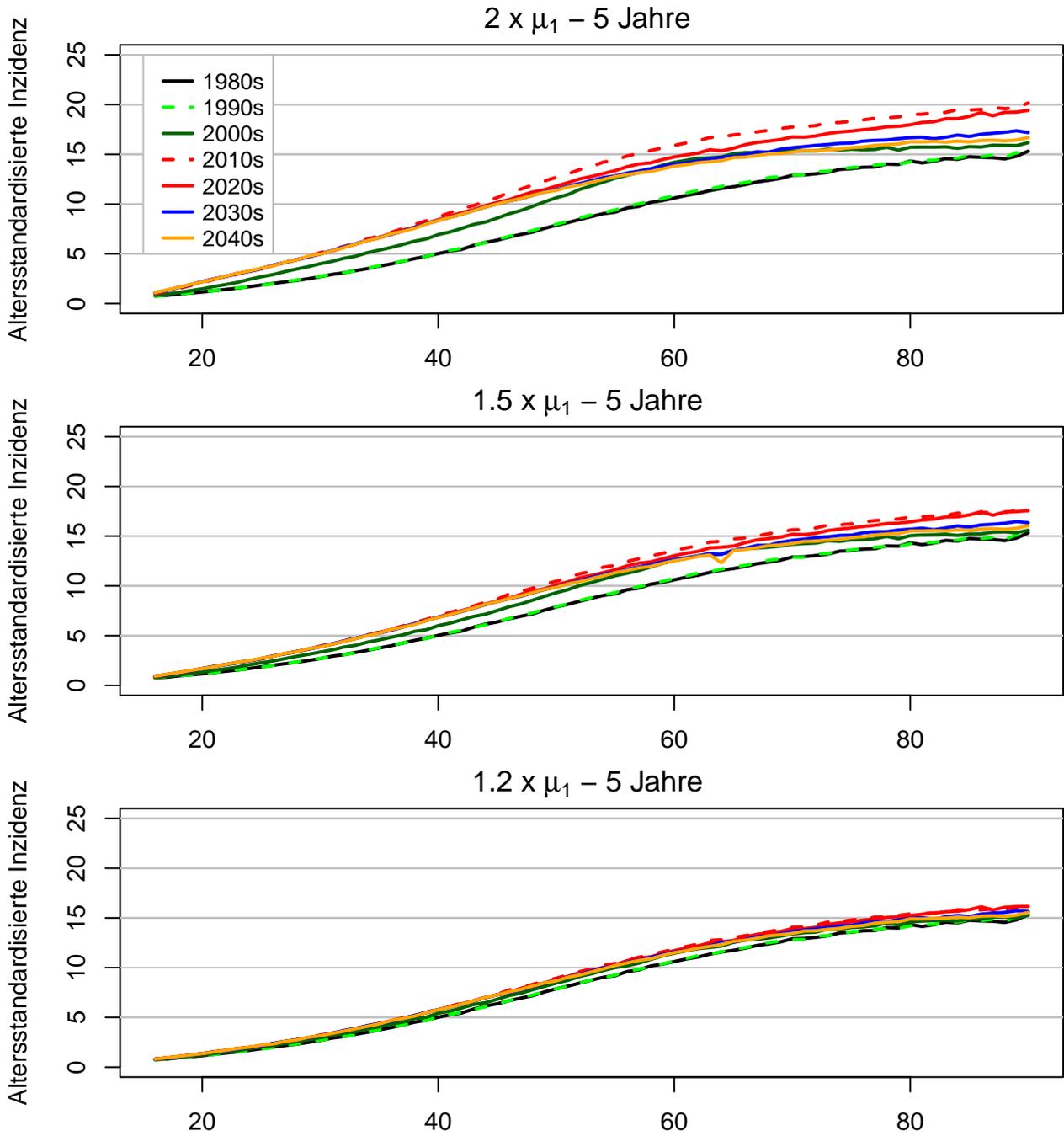


Abbildung 42: Altersstandardisierte Inzidenz der Gliome für unterschiedliche Raten der malignen Transformation μ_1 bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 10 Jahren für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums (Durchschnitt über 500 Simulationen)

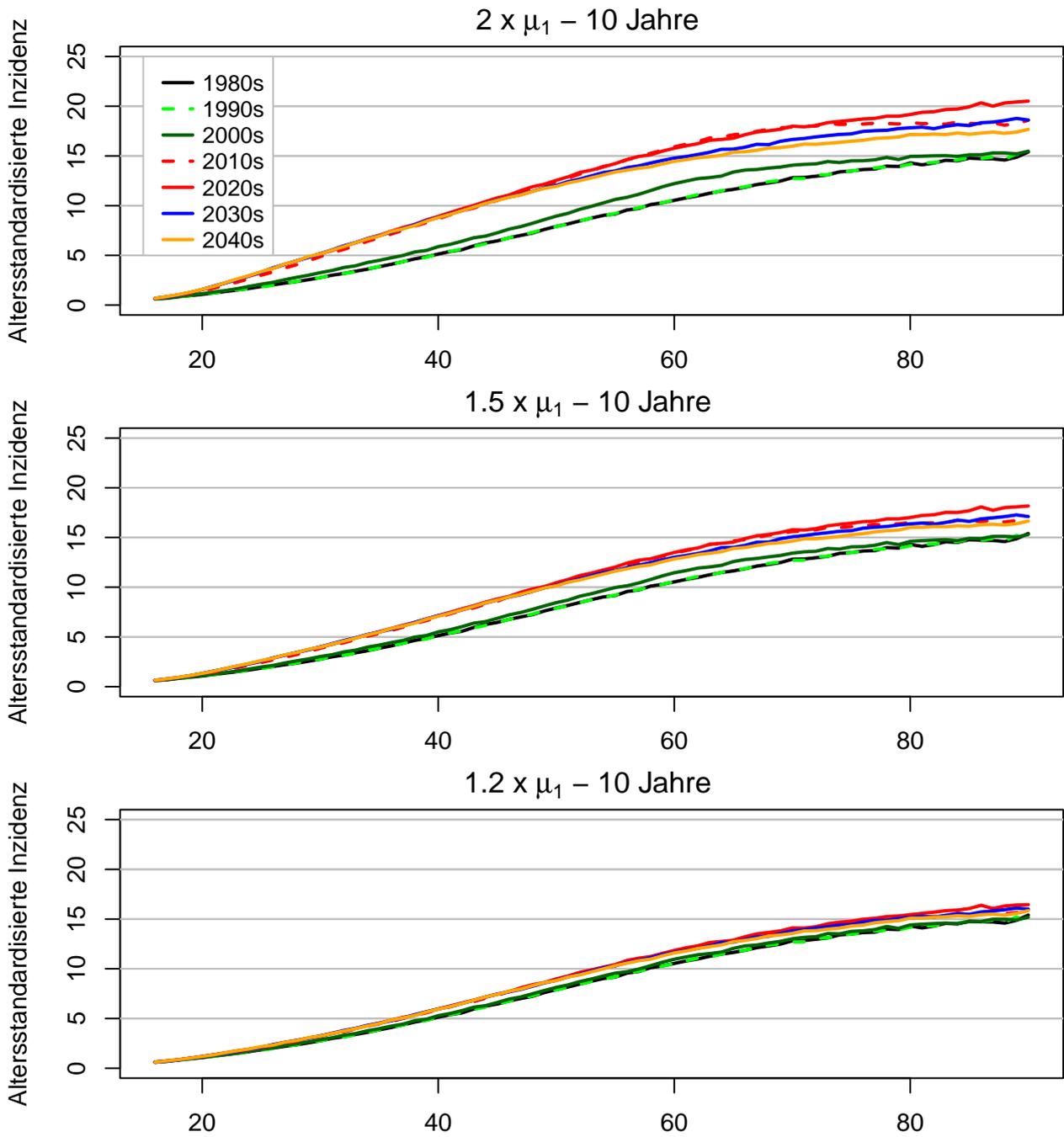


Abbildung 43: Altersstandardisierte Inzidenz der Gliome für unterschiedliche Raten der malignen Transformation μ_1 bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 20 Jahren für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums (Durchschnitt über 500 Simulationen)

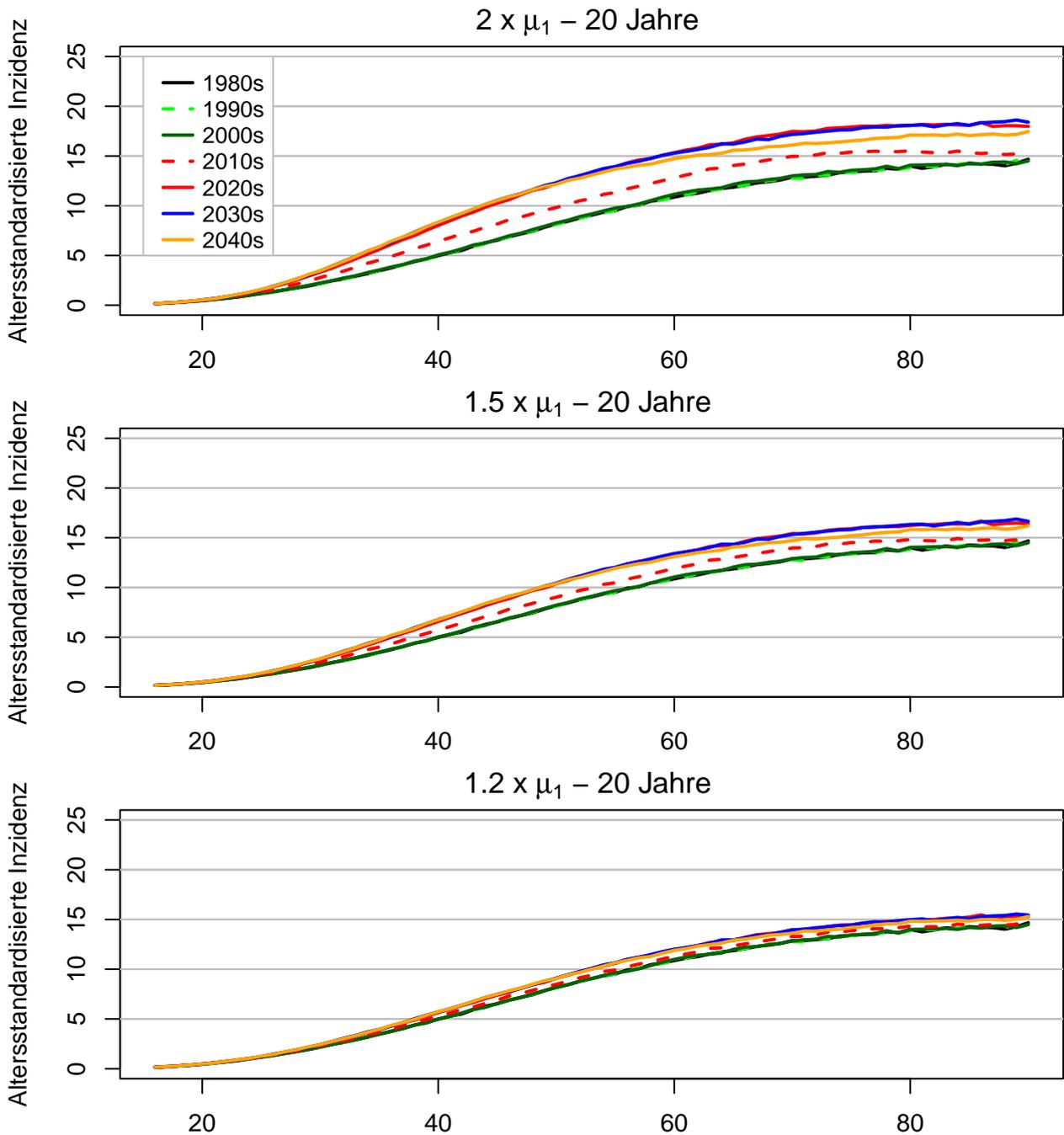


Abbildung 44: Altersstandardisierte Inzidenz der Akustikusneurinome für unterschiedliche Raten der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 5 Jahren für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums (Durchschnitt über 500 Simulationen)

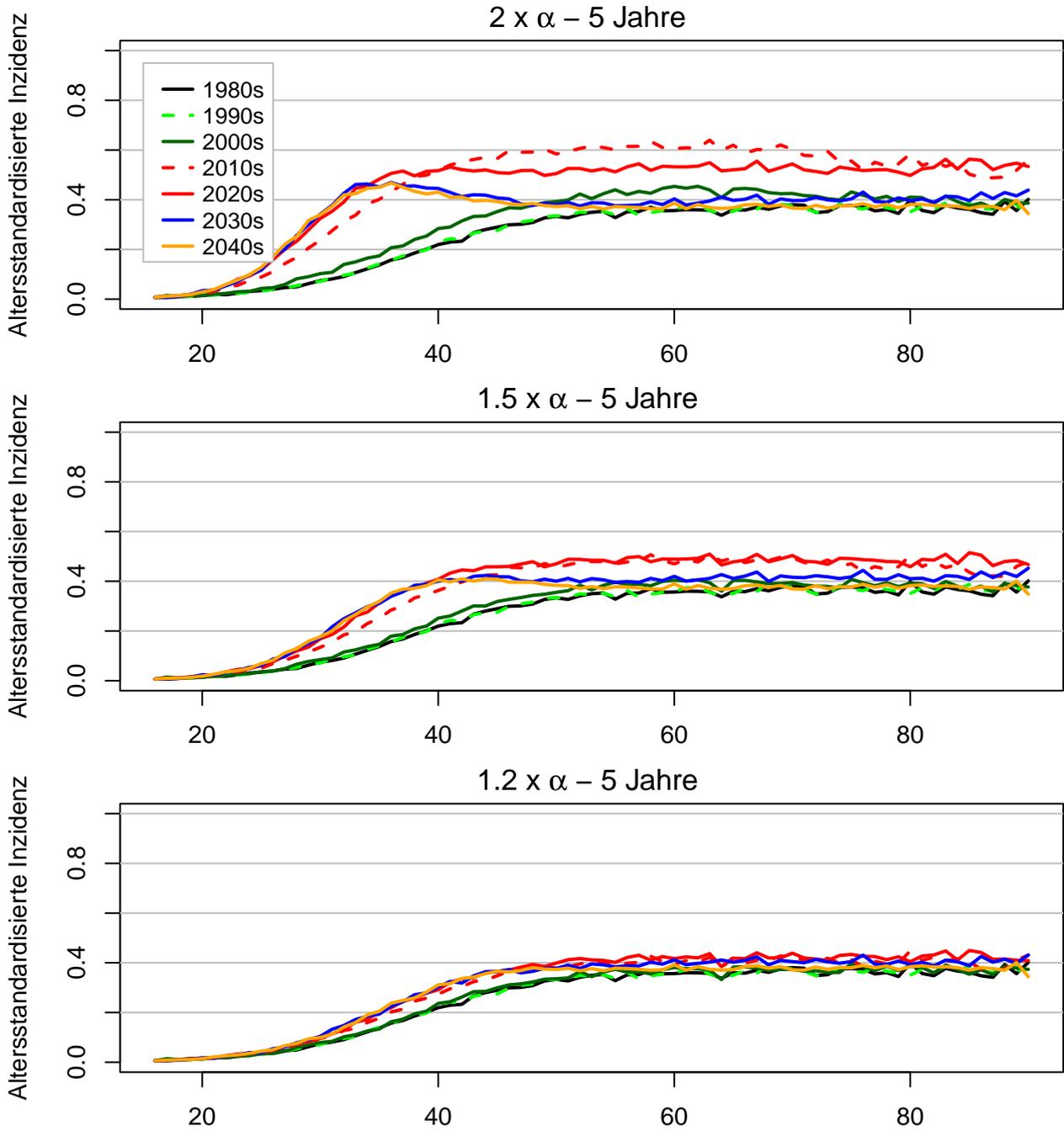


Abbildung 45: Altersstandardisierte Inzidenz der Akustikusneurinome für unterschiedliche Raten der klonalen Expansion $\alpha - \beta$ bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 10 Jahren für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums (Durchschnitt über 500 Simulationen)

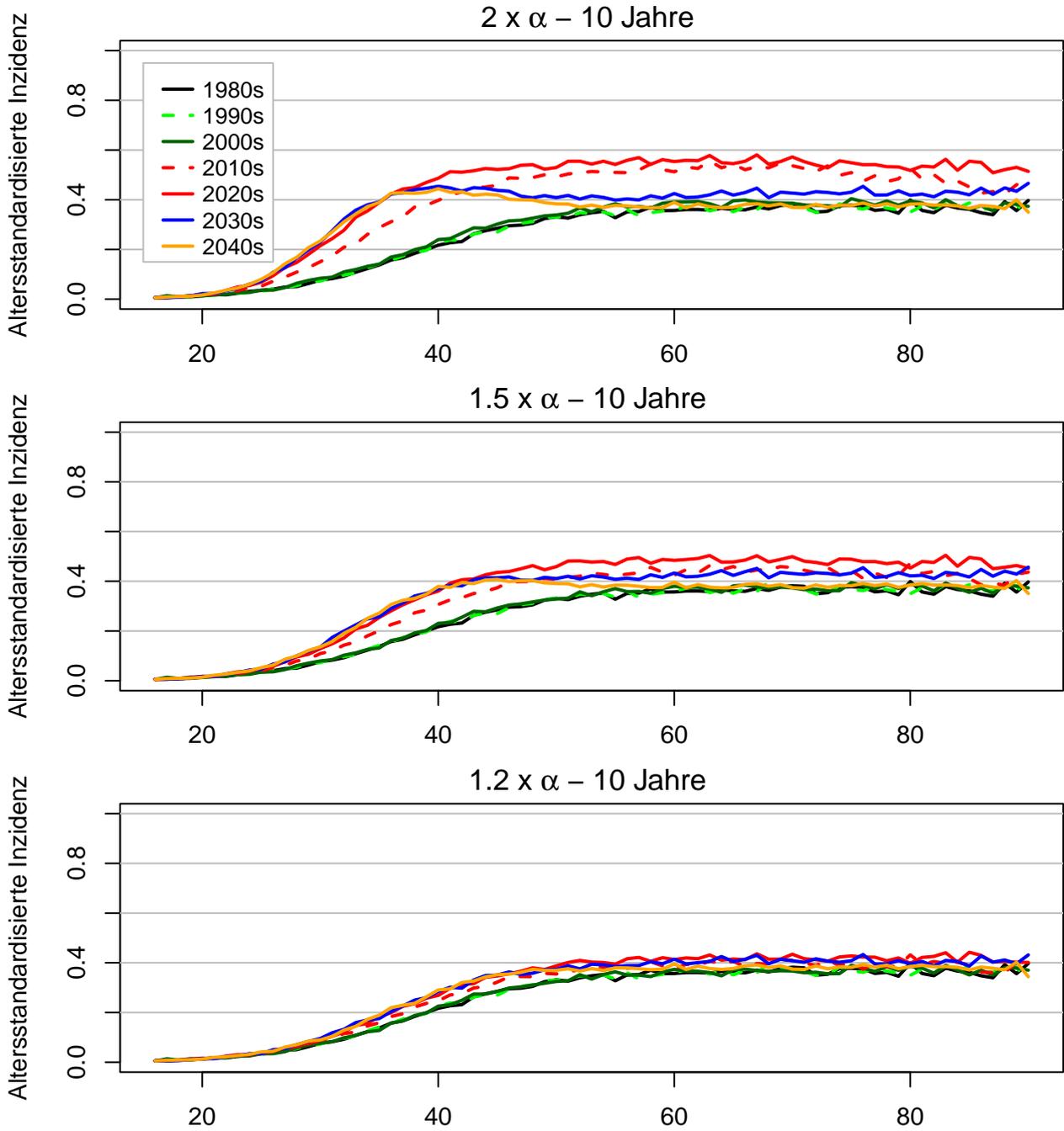


Abbildung 46: Altersstandardisierte Inzidenz der Akustikusneurinome für unterschiedliche Raten malignen Transformation μ_1 bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 5 Jahren für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums (Durchschnitt über 500 Simulationen)

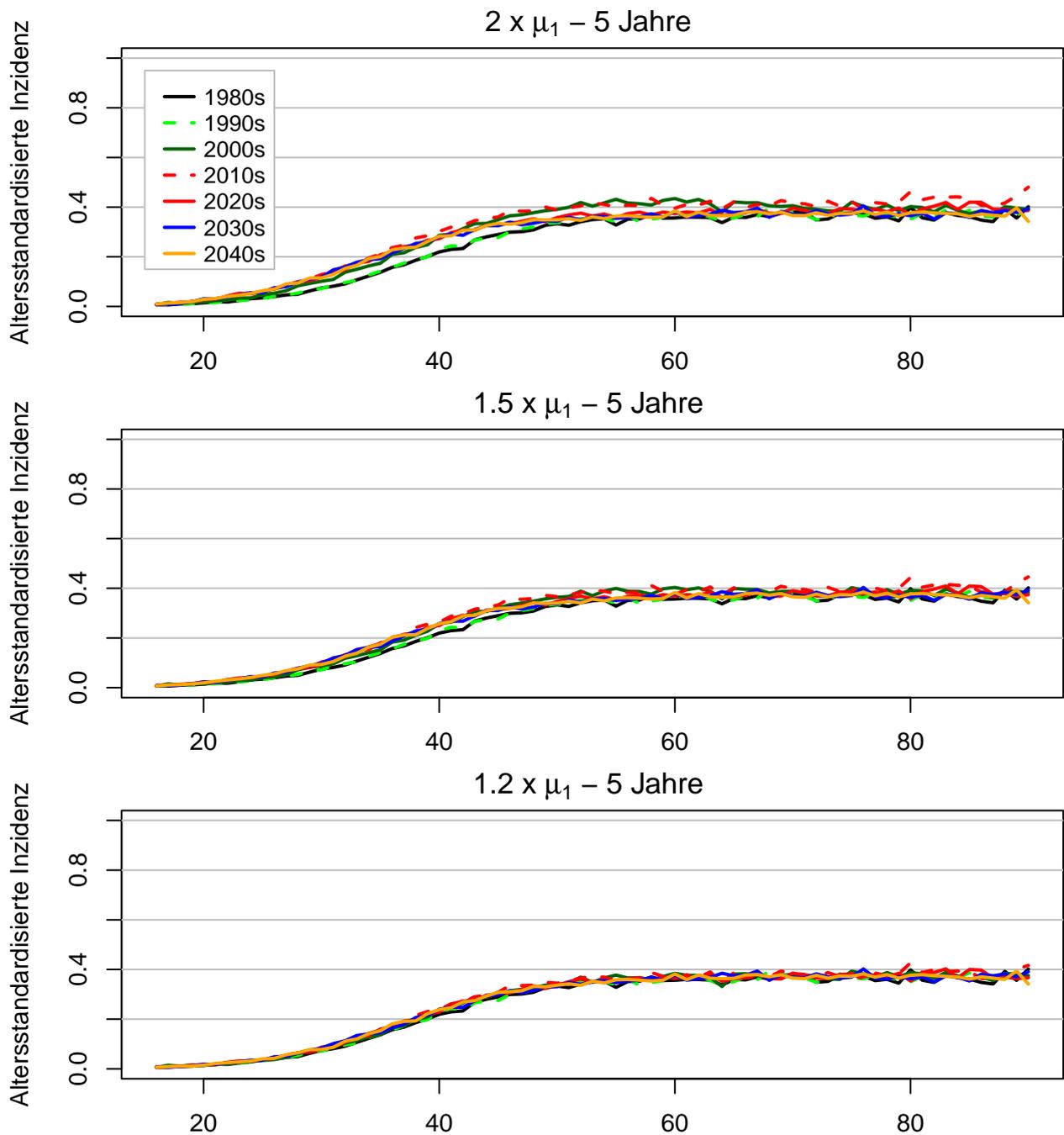
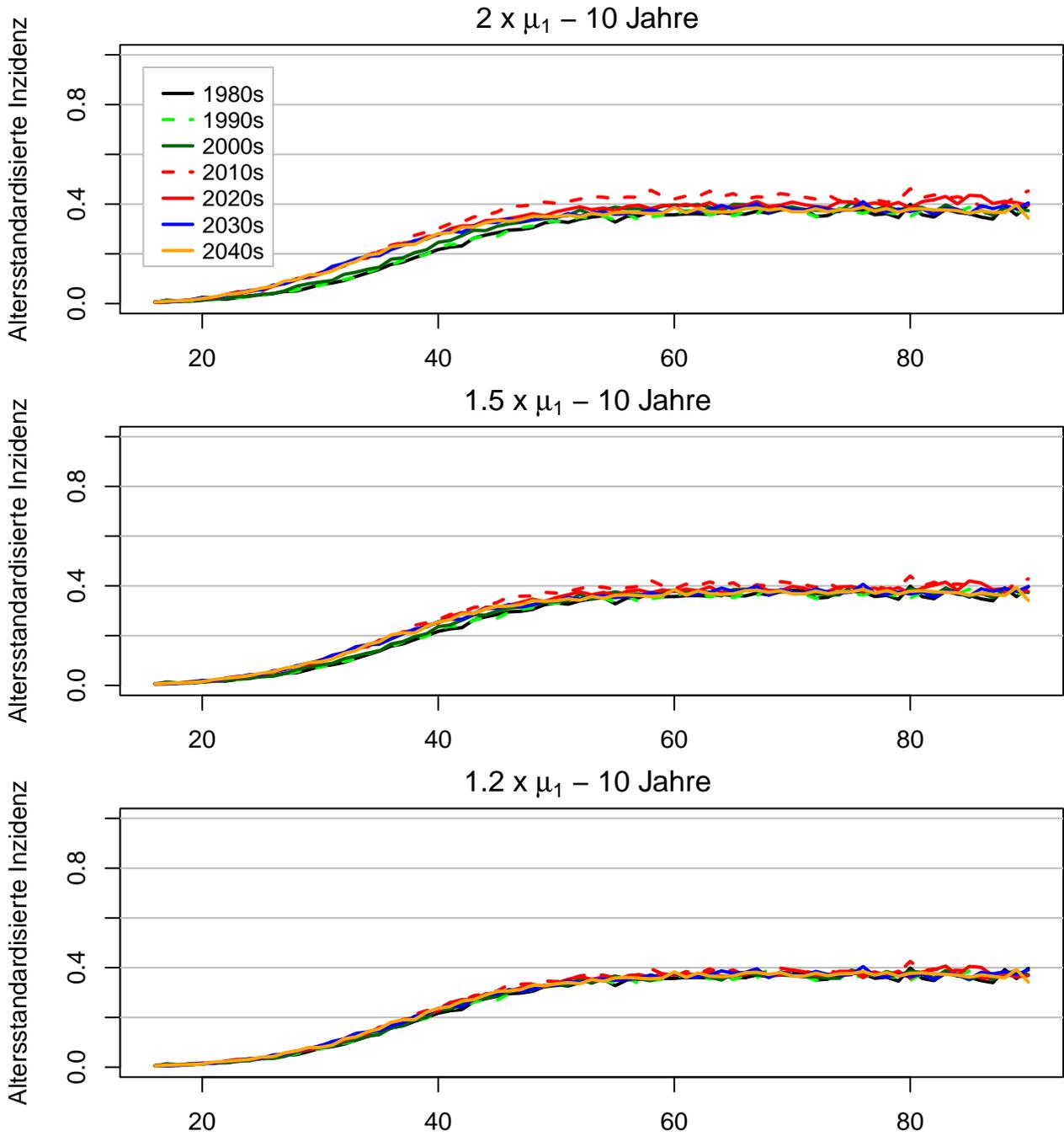


Abbildung 47: Altersstandardisierte Inzidenz der Akustikusneurinome für unterschiedliche Raten malignen Transformation μ_1 bei einer durchschnittlichen Latenzzeit von 10 Jahren für die verschiedenen Jahrzehnte des Beobachtungszeitraums (Durchschnitt über 500 Simulationen)



F Simulierte Fall-Kontroll-Studien für mittlere Latenzzeiten von 5 und 20 Jahren

Tabelle 5: Durchschnittliche^a Anzahl Fälle nach Expositionsstatus und -Dauer in den simulierten Fall-Kontroll-Studien^b für Szenarien mit mittleren Latenzzeit von 5 Jahren

Tumor	Szenario	Zeitraum ^c	Total	Exponiert		Expositionsdauer [Jahre]				
				Ja	Nein	(0,5]	(5,10]	(10,20]	(20,30]	>30
Gliom	2 x α	2006-2010	1'927	1'689	237	271	738	674	7	0
Gliom	2 x α	2016-2020	3'108	3'072	35	50	112	1'932	975	4
Gliom	2 x α	2026-2030	3'544	3'533	11	7	31	280	2'404	811
Gliom	1.5 x α	2006-2010	1'756	1'518	238	270	685	559	5	0
Gliom	1.5 x α	2016-2020	2'432	2'397	35	50	104	1'505	735	3
Gliom	1.5 x α	2026-2030	2'712	2'701	11	7	29	216	1'801	648
Gliom	1.2 x α	2006-2010	1'665	1'428	237	269	655	499	4	0
Gliom	1.2 x α	2016-2020	2'080	2'044	35	50	99	1'286	606	3
Gliom	1.2 x α	2026-2030	2'218	2'207	11	7	27	184	1'458	530
Akustikusneurinom	2 x α	2006-2010	80	73	7	9	32	31	0	0
Akustikusneurinom	2 x α	2016-2020	129	128	1	1	4	89	33	0
Akustikusneurinom	2 x α	2026-2030	106	106	0	0	1	14	73	17
Akustikusneurinom	1.5 x α	2006-2010	66	59	7	9	27	23	0	0
Akustikusneurinom	1.5 x α	2016-2020	97	96	1	1	3	64	28	0
Akustikusneurinom	1.5 x α	2026-2030	95	95	0	0	1	8	67	19
Akustikusneurinom	1.2 x α	2006-2010	59	52	7	9	24	19	0	0
Akustikusneurinom	1.2 x α	2016-2020	77	75	1	1	3	49	22	0
Akustikusneurinom	1.2 x α	2026-2030	79	79	0	0	0	6	55	17

^aGanzzahlig gerundetes arithmetisches Mittel über 500 Simulationen

^bEs sind jeweils 80% der im angegebenen Zeitraum diagnostizierten Fälle eingeschlossen.

^cZeitraum der Diagnose

Tabelle 6: Relative Risiko (RR)^a und statistische Power^b für Gruppenvergleiche nach Expositionstatus (Ja vs. Nein) und Expositionsdauer bei mittlerer Latenzzeit von 5 Jahren

Tumor	Szenario	Zeitraum ^d	Exponiert		Expositionsdauer [Jahre]						
			RR Ja	Power	RR 0	RR (0,5]	RR (5,10]	RR (10,20] ^e	RR (20,30]	RR >30	Power
Gliom	2 x α	2006-2010	1.21	0,68	0.69	0.7	0.8	1,00	1.13	NaN	1,00
Gliom	2 x α	2016-2020	1.59	0,78	0.63	0.64	0.73	1,00	1.11	0.76	1,00
Gliom	2 x α	2026-2030	1.72	0,38	0.62	0.64	0.77	1,00	1.1	1.07	0,41
Gliom	1.5 x α	2006-2010	1.1	0,20	0.83	0.83	0.89	1,00	1.01	NaN	0,50
Gliom	1.5 x α	2016-2020	1.28	0,26	0.78	0.79	0.84	1,00	1.07	0.48	0,61
Gliom	1.5 x α	2026-2030	1.41	0,17	0.76	0.75	0.86	1,00	1.08	1.09	0,15
Gliom	1.2 x α	2006-2010	1.04	0,07	0.93	0.93	0.96	1,00	0.82	NaN	0,12
Gliom	1.2 x α	2016-2020	1.11	0,07	0.9	0.9	0.93	1,00	1.03	0.28	0,13
Gliom	1.2 x α	2026-2030	1.18	0,06	0.88	0.87	0.92	1,00	1.04	1.04	0,06
Akustikusneurinom	2 x α	2006-2010	1.53	0,13	0.51	0.53	0.74	1,00	<0.01 ^f	NaN	0,26
Akustikusneurinom	2 x α	2016-2020	>100 ^f	0,09	<0.01 ^f	0.01	0.41	1,00	0.89	<0.01 ^f	0,12
Akustikusneurinom	2 x α	2026-2030	>100 ^f	0,00	<0.01 ^f	<0.01 ^f	<0.01 ^f	1,00	0.91	0.74	0,05
Akustikusneurinom	1.5 x α	2006-2010	1.32	0,09	0.65	0.67	0.83	1,00	<0.01 ^f	NaN	0,11
Akustikusneurinom	1.5 x α	2016-2020	>100 ^f	0,04	<0.01 ^f	0.01	0.26	1,00	0.98	<0.01 ^f	0,06
Akustikusneurinom	1.5 x α	2026-2030	>100 ^f	0,01	<0.01 ^f	<0.01 ^f	<0.01 ^f	1,00	1.15	1.03	0,06
Akustikusneurinom	1.2 x α	2006-2010	1.15	0,06	0.83	0.87	0.94	1,00	<0.01 ^f	NaN	0,06
Akustikusneurinom	1.2 x α	2016-2020	>100 ^f	0,04	<0.01 ^f	0.01	0.26	1,00	1	<0.01 ^f	0,07
Akustikusneurinom	1.2 x α	2026-2030	>100 ^f	0,02	<0.01 ^f	<0.01 ^f	<0.01 ^f	1,00	1.92	1.85	0,04

Abkürzungen: RR Relatives Risiko, NaN "Not a Number" (Nicht definiert, Nenner und Zähler Null)

^a Geometrisches Mittel der geschätzten RR aus den 500 simulierten Fall-Kontroll-Studien

^b Anteil der p-Werte ≤ 0.05 über 500 Simulationen

^c Es sind jeweils 80% der im angegebenen Zeitraum diagnostizierten Fälle eingeschlossen.

^d Zeitraum der Diagnose

^e Referenzkategorie

^f Extrem hohe oder tiefe Werte aufgrund fehlender Fälle in der Nenner- bzw. Zählergruppe

Tabelle 7: Durchschnittliche^a Anzahl Fälle nach Expositionsstatus und -Dauer in den simulierten Fall-Kontroll-Studien^b für Szenarien mit mittleren Latenzzeit von 20 Jahren

Tumor	Szenario	Zeitraum ^c	Total	Exponiert		Expositionsdauer [Jahre]				
				Ja	Nein	(0,5]	(5,10]	(10,20]	(20,30]	>30
Gliom	2 x α	2006-2010	1'590	1'353	237	258	618	473	4	0
Gliom	2 x α	2016-2020	2'032	1'997	35	45	83	1'225	642	3
Gliom	2 x α	2026-2030	2'454	2'443	11	3	15	150	1'645	630
Gliom	1.5 x α	2006-2010	1'585	1'348	237	258	619	467	4	0
Gliom	1.5 x α	2016-2020	1'931	1'896	35	45	82	1'179	586	3
Gliom	1.5 x α	2026-2030	2'162	2'152	11	3	15	143	1'444	547
Gliom	1.2 x α	2006-2010	1'581	1'345	237	258	618	465	4	0
Gliom	1.2 x α	2016-2020	1'874	1'839	35	45	82	1'154	554	2
Gliom	1.2 x α	2026-2030	1'991	1'981	11	3	15	139	1'330	493

^aGanzzahlig gerundetes arithmetisches Mittel über 500 Simulationen

^bEs sind jeweils 80% der im angegebenen Zeitraum diagnostizierten Fälle eingeschlossen.

^cZeitraum der Diagnose

Tabelle 8: Relative Risiko (RR)^a und statistische Power^b für Gruppenvergleiche nach Expositionstatus (Ja vs. Nein) und Expositionsdauer bei mittlerer Latenzzeit von 20 Jahren

Tumor	Szenario	Zeitraum ^d	Exponiert		Expositionsdauer [Jahre]						
			RR Ja	Power	RR 0	RR (0,5]	RR (5,10]	RR (10,20] ^e	RR (20,30]	RR >30	Power
Gliom	2 x α	2006-2010	1,01	0,04	0,98	0,98	0,98	1,00	0,86		0,06
Gliom	2 x α	2016-2020	1,10	0,08	0,94	0,93	0,94	1,00	1,12	0,55	0,40
Gliom	2 x α	2026-2030	1,32	0,10	0,89	0,44	0,89	1,00	1,18	1,24	0,29
Gliom	1.5 x α	2006-2010	1,01	0,04	0,99	0,99	0,99	1,00	0,88		0,05
Gliom	1.5 x α	2016-2020	1,05	0,06	0,97	0,98	0,96	1,00	1,06	0,33	0,14
Gliom	1.5 x α	2026-2030	1,19	0,06	0,92	0,47	0,94	1,00	1,09	1,13	0,12
Gliom	1.2 x α	2006-2010	1,00	0,03	0,99	0,99	0,99	1,00	0,77		0,06
Gliom	1.2 x α	2016-2020	1,02	0,04	0,98	0,98	0,98	1,00	1,02	0,28	0,05
Gliom	1.2 x α	2026-2030	1,08	0,04	0,96	0,50	0,96	1,00	1,04	1,05	0,07

Abkürzungen: RR Relatives Risiko, NaN "Not a Number" (Nicht definiert, Nenner und Zähler Null)

^a Geometrisches Mittel der geschätzten RR aus den 500 simulierten Fall-Kontroll-Studien

^b Anteil der p-Werte ≤ 0.05 über 500 Simulationen

^c Es sind jeweils 80% der im angegebenen Zeitraum diagnostizierten Fälle eingeschlossen.

^d Zeitraum der Diagnose

^e Referenzkategorie

^f Extrem hohe oder tiefe Werte aufgrund fehlender Fälle in der Nenner- bzw. Zählergruppe