

Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz

**Untersuchung der Machbarkeit und Vorbereitung einer gepoolten Analyse zum Zusammenhang von Amyotropher Lateralsklerose und Magnetfeldexposition
- Vorhaben 3618S82451**

**Auftragnehmer:
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)**

**D. Baaken
D. Dechent
S. Drießen
H. Merzenich**

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt.

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMU (Ressortforschungsplan) in Auftrag gegebenen Untersuchungsvorhabens. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BfS übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Auftraggeber behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit seiner Zustimmung ganz oder teilweise vervielfältigt werden.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BfS übereinstimmen.

BfS-RESFOR-156/20

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
urn:nbn:de:0221-2020011721003

Salzgitter, Januar 2020

Untersuchung der Machbarkeit und Vorbereitung einer gepoolten Analyse zum Zusammenhang von Amyotropher Lateralsklerose und Magnetfeldexposition

Ergebnisbericht zum Vorhaben 3618S82451

Mainz, den 30.09.2019

Auftragnehmer:

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)
D. Baaken, H. Merzenich (verantwortlich für den Bericht)

Unterauftragnehmer:

Uniklinik RWTH Aachen, Forschungszentrum für Elektro-Magnetische Umweltverträglichkeit (femu)
D. Dechent, S. Drießen

Der Bericht gibt die Meinung der Auftragnehmer wieder und muss nicht mit dem Bundesamt für Strahlenschutz übereinstimmen.

Für diesen Bericht ist die Nutzung der darin enthaltenen Grafiken honorarfrei. Es entstehen keine Kosten für Rechte Dritter.

INHALT

TABELLENVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
1 HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG	7
2 EINZELZIELSETZUNG	8
2.1 Literaturrecherche und Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik (AP 1).....	8
2.2 Konkretisierung der Fragestellung, Auswahl und Prüfung der Studien, Bewertung der Machbarkeit und Kontaktaufnahme mit Studienleitern (AP 2).....	8
3 METHODIK	8
3.1 Literaturrecherche und Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik (AP 1).....	8
3.2 Konkretisierung der Fragestellung, Auswahl und Prüfung der Studien, Bewertung der Machbarkeit, Kontaktaufnahme mit Studienleitern (AP 2)	8
4 DURCHFÜHRUNG	9
4.1 Literaturrecherche und Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik (AP 1).....	9
4.2 Konkretisierung der Fragestellung, Auswahl und Prüfung der Studien, Bewertung der Machbarkeit, Kontaktaufnahme mit Studienleitern (AP 2)	9
5 ERGEBNISSE.....	11
5.1 Literaturrecherche und Aufarbeitung des relevanten Standes von Wissenschaft und Technik (AP 1).....	11
5.1.1 Literaturrecherche und Studienauswahl	11
5.1.2 Studienergebnisse zur beruflichen Magnetfeldexposition	16
5.1.3 Studienergebnisse zur häuslichen Magnetfeldexposition.....	19
5.1.4 Bewertung der allgemeinen Studienqualität	19
5.2 Konkretisierung der Fragestellung, Auswahl und Prüfung der Studien, Bewertung der Machbarkeit und Kontaktaufnahme mit Studienleitern (AP 2).....	20
5.2.1 Konkretisierung der Fragestellung	20
5.2.2 Qualitative Prüfung von Einzelstudien: Quellen für Heterogenität	20
5.2.2.1 Deskription von Studientyp, Endpunkten und ICD-Definitionen der Zielerkrankung	20
5.2.2.2 Deskription von Expositionszeiträumen und Beobachtungszeiträumen	21
5.2.2.3 Deskription der Methoden zur Expositionserfassung.....	23

5.2.2.4	Deskription von Expositionsmetriken und Expositionskategorien	28
5.2.2.5	Deskription von berücksichtigten Confoundern	31
5.2.3	Auswahl von Studien für ein Pooling	34
5.2.4	Kontaktaufnahme mit Studienleitern ausgewählter Einzelstudien.....	35
5.2.5	Prüfung der statistischen Aussagekraft eines gepoolten Schätzers	38
5.2.6	Abschätzung des zu erwartenden Zeit-, Kosten- und Personalbedarfs für eine gepoolte Analyse ...	43
6	ZUSAMMENFASSENDE ÜBERSICHT	45
7	EMPFEHLUNG	48
8	LITERATUR.....	50
9	ANHANG	59
	Anhang 1: Modifizierte Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	59
	Anhang 2: Charakteristika von 21 epidemiologischen Studien zum Zusammenhang von beruflicher MF-Exposition und Amyotropher Lateralsklerose	63
	Anhang 3: Ergebnisse von 21 Studien zum Zusammenhang von beruflicher MF-Exposition und Amyotropher Lateralsklerose (Vergleich von hoher versus niedriger MF-Exposition)	83
	Anhang 4: Übersicht zu den Ergebnissen von 5 Studien zum Zusammenhang zwischen häuslicher MF-Exposition und Amyotropher Lateralsklerose	87
	Anhang 5: JEMs zur Schätzung der MF-Exposition in Studien zum Zusammenhang von ALS und MF	89
	Anhang 6: JEMs zur Schätzung der Exposition gegenüber Stromschlägen in Studien zum Zusammenhang von ALS und MF	93
	Anhang 7: Bewertung des Expositionsassessments für 21 Studien zum Zusammenhang von beruflicher Exposition gegenüber MF und ALS	94
	Anhang 8: Anschreiben an Studienleiter ausgewählter Publikationen	105
	Anhang 9: Studien zu ALS mit Berufsangaben als Expositionsgrundlage	107

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Übersicht: 21 Studien zu ALS und beruflicher MF-Exposition	12
Tabelle 2:	Übersicht: 5 Studien zu ALS und häuslicher MF-Exposition	15
Tabelle 3:	Risikoschätzer (hohe vs. niedrige MF-Exposition) in 21 Studien zur beruflichen Magnetfeldexposition	17
Tabelle 4:	Studientyp, Endpunkt und ICD-Version in 21 Studien zum Zusammenhang zwischen beruflicher MF-Exposition und ALS	21
Tabelle 5:	Anwendung von JEMs zur Schätzung beruflicher MF-Exposition	25
Tabelle 6:	Anwendung von JEMs zur Schätzung des Risikos für einen Stromschlag	25
Tabelle 7:	Expositionserfassung und qualitative Kategorisierung in 21 berufsepidemiologischen Studien	26
Tabelle 8:	Studienübergreifende Confounder in 21 Studien zur beruflichen Exposition gegenüber MF	32
Tabelle 9:	Studien zu beruflichen Magnetfeldern und ALS mit gleichzeitiger Erfassung von Stromschlägen	33
Tabelle 10:	Berufliche Studien mit hoher (mittlerer) Qualität der MF-Expositionserfassung	34
Tabelle 11:	Antwort der Studienleiter zur Bereitstellung von Daten für eine gepoolte Analyse	36
Tabelle 12:	Individuelle Kommentare von 13 Studienleitern	37
Tabelle 13:	Annahmen für die Fallzahlkalkulation	38
Tabelle 14:	Ergebnisse der Fallzahlkalkulationen für 8 Szenarien	39
Tabelle 15:	Fallzahlen in 6 Kohortenstudien mit positiver Rückmeldung für ein Pooling	41
Tabelle 16:	Fallzahlen in 2 Fall-Kontroll-Studien mit positiver Rückmeldung für ein Pooling	42
Tabelle 17:	Studienzentren der zu berücksichtigenden Studien	43
Tabelle 18:	Kostenübersicht für eine Pooling-Studie mit 6 Kohortenstudien	44
Tabelle 19:	Berufliche Studien zu ALS mit Bereitschaft der Studienleiter zur Teilnahme am Pooling	47

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm zur Studienauswahl	11
Abbildung 2: Expositionszeiträume von 13 Kohortenstudien in Kalenderjahren nach Studienregionen	22
Abbildung 3: Beobachtungszeiträume von Kohortenstudien in Kalenderjahren nach Studienregionen	23
Abbildung 4: Expositions-kategorien in Kohortenstudien zur beruflichen MF-Exposition mit der Einheit „durchschnittliche berufliche Exposition in μT pro Arbeitstag“	28
Abbildung 5: Expositions-kategorien in Fall-Kontroll-Studien zur beruflichen MF-Exposition mit der Einheit „durchschnittliche berufliche Exposition in μT pro Arbeitstag“	29
Abbildung 6: Expositions-kategorien in Kohortenstudien zur beruflichen MF-Exposition mit der Einheit „ μT -Jahre“	30
Abbildung 7: Ergebnisse der Fallzahlkalkulation auf Basis von Szenario 1 in Abhängigkeit von der Power .	40
Abbildung 8: Ergebnisse der Fallzahlkalkulation auf Basis von Szenario 2 in Abhängigkeit von der Power	40
Abbildung 9: Auswahl von Studien zur beruflichen MF-Exposition und ALS für eine Pooling-Analyse	46

Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund inkonsistenter Ergebnisse epidemiologischer Studien zu Amyotropher Lateralsklerose und beruflich bedingten niederfrequenten Magnetfeldern wurde die Machbarkeit einer gepoolten Analyse geprüft. Ein Pooling wird für Kohortenstudien empfohlen. Für 6 (von 10) Kohorten und für 2 (von 5) Fall-Kontroll-Studien erklärten die verantwortlichen Studienleiter ihre Bereitschaft, Daten für eine gepoolte Analyse zur Verfügung zu stellen. Die Zusammenführung von Primärstudien, die damit verbundene Möglichkeit zur Homogenisierung von Expositionskategorien sowie die verbesserte statistische Power ermöglichen einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn über Einzelstudien hinausgehend. Da Stromschläge in lediglich zwei Kohorten erhoben wurden (in nur einer davon als quantifizierbare Variable), kann die Bedeutung dieses Confounders/Effektmodifikators in der hier skizzierten Pooling-Studie nicht untersucht werden.

Summary

Results of previous epidemiological studies on occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and the risk of amyotrophic lateral sclerosis are inconsistent. We investigated the feasibility of conducting a pooled analysis. A pooling study is recommended for cohort studies. The principal investigators of 6 cohorts (of 10) and 2 (out of 5) case-control-studies agreed to collaborate and to contribute data for a pooled analysis. The joined analysis of data allows to harmonize exposure categories and to improve the statistical power compared to the primary studies. However, the assessment of electric shocks is limited. Two cohorts assigned this confounder/effect modifier (only one of them as quantifiable variable). Hence, an analysis to disentangle the effects of magnetic fields and electric shocks is not feasible within a pooling of selected cohort studies.

1 HINTERGRUND UND ZIELSETZUNG

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine neurodegenerative Erkrankung, der ein progressiver Verlust der motorischen Nervenzellen (Motoneuronen) im Gehirn und im Rückenmark zugrunde liegt. Sie gehört zu der Gruppe der Motoneuron-Krankheiten (MND), die häufig als Synonym für ALS verwendet werden. ALS beeinflusst die oberen und unteren Motoneuronen, was zu einer fortschreitenden Lähmung bis zum Tod durch Atemversagen führt. Mit dem Fortschreiten der Krankheit verliert das Gehirn die Fähigkeit, willkürliche Bewegungen zu steuern und zu kontrollieren. Erkrankte sterben meist innerhalb von 3–5 Jahren nach der Diagnose. Derzeit gibt es keine Heilung und keinen diagnostischen Biomarker-Test. Es treten sehr heterogene Krankheitsbilder mit verschiedenen Unterarten und genetischen Variationen auf (Belbasis et al. 2016, Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014, Ingre et al. 2015, Bozzoni et al. 2016).

ALS zählt zu den seltenen Erkrankungen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2014). Weltweit erkranken jährlich etwa 2–3 pro 100.000 Personen neu. Für Deutschland fehlen populationsbezogene Inzidenzdaten. Auf der Basis des an der Universität Ulm befindlichen ALS-Registers wird sie mit 3,1 pro 100.000 Personen (bezogen auf Schwaben mit einer Bevölkerung von 8.478.200 Personen im Jahr 2009) angegeben (Uenal et al. 2014, Rosenbohm et al. 2017). Die Prävalenz ist wegen der geringen Lebenserwartung mit einer mittleren Überlebenszeit von 31 Monaten niedrig und wird auf 6.400 Patienten in Deutschland geschätzt (Rosenbohm et al. 2017). Für die männliche Bevölkerung in Europa wurde eine höhere Inzidenz (3 Fälle auf 100.000 Personenjahre) als bei Frauen (2,4 Fälle auf 100.000 Personenjahre) ermittelt (Logroscino et al. 2010).

Die Ätiologie für ALS ist weitestgehend unbekannt (Martin et al. 2017, Bozzoni et al. 2016, Oskarsson et al. 2015, Wang et al. 2017). Etwa 5–10% der Erkrankungen sind familiär bedingt und 90–95% der Fälle treten spontan auf. Auf Grund der Heterogenität der Krankheitsbilder ist es unwahrscheinlich, dass es nur einen Mechanismus gibt. Es wird vielmehr vermutet, dass mehrere krankheitsbeeinflussende Faktoren zusammenwirken. Zu den bekannten Risikofaktoren gehört das Lebensalter (Inzidenzpeak zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr), das Geschlecht sowie genetische Faktoren. Zu den diskutierten Risikofaktoren gehören Expositionen gegenüber Pestiziden und Lösungsmitteln (Kang et al. 2014, Tanner et al. 2014, Oskarsson et al. 2015). Weiterhin werden häusliche und berufliche Exposition gegenüber niederfrequenten Magnetfeldern (MF) (Huss et al. 2018, Rösli & Jallilian 2018, Vergara et al. 2013) diskutiert sowie Expositionen mit Stromschlägen (Haynal & Regli 1964, Koeman et al. 2017). Stromschläge könnten zum progressiven Verlust von Motoneuronen führen und wären somit ein Risikofaktor für ALS in Elektroberufen. Gleichzeitig sind sog. Elektroberufe (z.B. Elektriker, Telekommunikationstechniker, Lokomotivführer, Schweißer) auch durch hohe MF-Expositionen charakterisiert.

Übergeordnetes Ziel des Projektes war die Untersuchung der Machbarkeit und die Vorbereitung einer gepoolten Analyse zum Zusammenhang von ALS und der Exposition gegenüber MF. Hintergrund ist der geplante Um- und Ausbau der Stromnetze in Deutschland und in diesem Zusammenhang der Schutz der Bevölkerung vor den potentiellen Risiken für neurodegenerative Erkrankungen durch elektrische und magnetische Felder. Es gibt wissenschaftliche Hinweise auf mögliche gesundheitliche Wirkungen unterhalb der aktuellen Grenzwerte der 26. Bundesimmissionsschutzverordnung für niederfrequente Magnetfelder, die einer Klärung bedürfen. Insbesondere sprechen mehrere epidemiologische Studien mit beruflich relativ hoch exponierten Personengruppen für einen Zusammenhang von MF und dem ALS-Risiko. Demgegenüber verweisen epidemiologische Studien zu häuslichen MF-Expositionen durch die Wohnortnähe zu Hochspannungsleitungen nicht auf ein erhöhtes Erkrankungs- oder Mortalitätsrisiko für ALS (Rösli & Jallilian 2018).

Im Rahmen des hier vorgestellten Projektes sollten die mit systematischer Literaturrecherche ermittelten epidemiologischen Studien einer eingehenden Bewertung unterzogen werden, insbesondere unter Berücksichtigung methodischer Qualitätskriterien. Für ausgewählte, qualitativ überzeugende Studien war die generelle Machbarkeit einer Pooling-Studie zu prüfen.

2 EINZELZIELSETZUNG

2.1 LITERATURRECHERCHE UND AUFARBEITUNG DES RELEVANTEN STANDES VON WISSENSCHAFT UND TECHNIK (AP 1)

Primäres Ziel von AP (Arbeitspaket) 1 war die Identifikation relevanter epidemiologischer Publikationen zum Thema „MF und ALS“. Die Studien waren zu beschreiben (Studiendesign, Studiengröße, Endpunkte, Studienergebnisse) und hinsichtlich der allgemeinen Studienqualität zu bewerten. Die Literatursuche sollte sowohl Studien zu beruflich exponierten Kollektiven abdecken, als auch den Bereich der häuslichen Expositionen. AP 1 war mit einer Bestandsaufnahme zur vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz abzuschließen.

2.2 KONKRETISIERUNG DER FRAGESTELLUNG, AUSWAHL UND PRÜFUNG DER STUDIEN, BEWERTUNG DER MACHBARKEIT UND KONTAKTAUFNAHME MIT STUDIENLEITERN (AP 2)

Übergeordnetes Ziel von AP 2 war die vertiefende Prüfung der identifizierten Publikationen und die Auswahl qualitativ überzeugender Studien für ein Pooling-Vorhaben. Es war die Machbarkeit einer Pooling-Studie zu prüfen und eine Empfehlung für die konkrete Umsetzung abzuleiten. Auch war zu eruieren, ob eine gemeinsame Auswertung einen Beitrag zur Klärung offener Forschungsfragen zum Zusammenhang zwischen ALS und MF leisten kann, wie beispielsweise zur (konfundierenden) Bedeutung von Stromschlägen.

3 METHODIK

3.1 LITERATURRECHERCHE UND AUFARBEITUNG DES RELEVANTEN STANDES VON WISSENSCHAFT UND TECHNIK (AP 1)

Eine systematische Literaturrecherche war der erste Schritt zur Identifikation der bestverfügbaren wissenschaftlichen Evidenz. Für AP 1 wurde diese nach Maßgabe der PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) durchgeführt (Moher et al. 2009). Zur Bewertung der allgemeinen Studienqualität wurde anschließend eine für dieses Vorhaben modifizierte Version der Newcastle-Ottawa Scale (NOS) erstellt und verwendet (Wells et al. 2019).

3.2 KONKRETISIERUNG DER FRAGESTELLUNG, AUSWAHL UND PRÜFUNG DER STUDIEN, BEWERTUNG DER MACHBARKEIT, KONTAKTAUFNAHME MIT STUDIENLEITERN (AP 2)

Die in AP 1 ermittelten Publikationen wurden deskriptiv aufbereitet und insbesondere hinsichtlich der Qualität von Expositionserfassung und Expositionsschätzung vertiefend bewertet. Für qualitativ überzeugende Studien wurde bei den jeweiligen Studienteilnehmern erfragt, ob die Studiendaten für ein Pooling bereitgestellt würden. Es wurde eine Fahlzahlkalkulation durchgeführt und die statistische Aussagekraft eines gepoolten Schätzers (im Vergleich zu Einzelstudien) bewertet. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen wurde eine Empfehlung hinsichtlich der Machbarkeit einer gepoolten Studie abgeleitet.

4 DURCHFÜHRUNG

4.1 LITERATURRECHERCHE UND AUFARBEITUNG DES RELEVANTEN STANDES VON WISSENSCHAFT UND TECHNIK (AP 1)

Die systematische Literaturrecherche beinhaltete folgende Schritte:

- Definition von Ein- und Ausschlusskriterien: im Hinblick auf die Zielsetzungen des Forschungsvorhabens wurden epidemiologische Studien (Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Querschnittsstudien) mit einer quantifizierbaren Expositionsmetrik eingeschlossen (d.h. Messungen, Kategorisierung der Exposition mittels Job-Expositions-Matrix (JEM), Wohnortabstand zu Stromleitungen). In Frage kamen Studien, die das Erkrankungs- oder Sterberisiko für ALS oder MND untersuchten, mit Angaben zur Inzidenz, Prävalenz oder Mortalität. Der Zeitraum für die Veröffentlichung wurde nicht beschränkt. Nicht in die engere Auswahl wurden solche Studien gezogen, die einen Risikoschätzer auf Basis von Berufsangaben berechnet haben, beispielsweise ein Odds Ratio für die Tätigkeiten „Maler, Metallarbeiter, Schweißer“. Solche Studien erlauben keine Quantifizierung und Kategorisierung der MF-Exposition. Davon abweichend wurden Studien, die das Risiko für explizite Elektroberufe („electrical occupations“) analysierten auch dann eingeschlossen, wenn die Risikobewertung hier alleine auf Berufsangaben beruhte. Diese Studien sollten zumindest deskriptiv dargestellt werden.
- Auswahl geeigneter bibliografischer Datenbanken: Die Suche wurde im EMF-Portal (www.emf-portal.org) durchgeführt und in Medline/Pubmed. Zusätzlich wurde eine Handsuche in den Referenzlisten von Reviews, Meta-Analysen und identifizierten Einzelstudien durchgeführt.
- Festlegung eines geeigneten Suchvokabulars: im EMF-Portal wurden die Begriffe „amyotrophic lateral sclerosis“ oder „motor neuron disease“ verwendet und die Suche ohne Beschränkung des Frequenzbereichs, der Studienart und des Publikationszeitraums durchgeführt. Damit wurden alle im EMF-Portal befindlichen Publikationen im Titel, Abstract und in den Mesh-Terms durchsucht.
- Für die Suche in Medline/Pubmed wurden zusätzlich zu „amyotrophic lateral sclerosis“ und „motor neuron disease“ bestimmte Schlüsselbegriffe zur Exposition wie z.B. „magnetic field“, „electromagnetic field“, „occupational exposure“ und „power line“ verwendet.
- Durchführung der Suche und Sichtung der Ergebnisse, Entfernung von Dubletten.
- Titel-Abstract-Screening und Durchsicht der Volltexte zur Prüfung inhaltlicher Relevanz nach Maßgabe der Einschlusskriterien durch 2 Wissenschaftler (femu, IMBEI). Bei abweichender Bewertung wurde eine Konsensentscheidung angestrebt.
- Dokumentation der Recherche (Flussdiagramm).
- Für eingeschlossene Publikationen: Extraktion relevanter Variablen nach Maßgabe eines Extraktionsprotokolls und Bewertung der allgemeinen Studienqualität mit Hilfe der NOS. Die von Cochrane Deutschland (Cochrane Deutschland 2016) vorliegende Version wurde für die Fragestellung dieses Reviews für Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien inhaltlich angepasst (**Anhang 1**). Die Datenextraktion und Qualitätsbewertung wurden durch 2 Wissenschaftler unabhängig durchgeführt mit Konsensfindung bei abweichenden Ergebnissen.

In Ergänzung zur systematischen Literatursuche wurde auch sog. „graue Literatur“ in folgenden Datenbanken recherchiert: Deutsche Nationalbibliothek, www.google-scholar und die FDA-Webseite zur Dokumentation internationaler klinischer Studien (clinicaltrials.gov).

4.2 KONKRETISIERUNG DER FRAGESTELLUNG, AUSWAHL UND PRÜFUNG DER STUDIEN, BEWERTUNG DER MACHBARKEIT, KONTAKTAUFNAHME MIT STUDIENLEITERN (AP 2)

Zur Ableitung einer Empfehlung, also einer evidenz-basierten Begründung für oder gegen die Durchführung einer Pooling-Studie wurden die nachfolgend beschriebenen Schritte durchgeführt.

- Konkretisierung der Fragestellung: zu klären war, ob sich ein zukünftiges Pooling auf Studien zu „beruflichen Expositionen“ konzentrieren soll oder ob auch Studien zur „häuslichen Exposition“ in Frage kommen.
- Qualitative Prüfung von Einzelstudien: Um die möglichen Quellen von Heterogenität zwischen Einzelstudien zu untersuchen wurde eine Deskription von Studientyp, Endpunkten und ICD-Definitionen der Zielerkrankung durchgeführt, weiterhin die Deskription von Expositionszeiträumen und Beobachtungszeiträumen. Die Methoden der Expositionserfassung wurden beschrieben und ihre Qualität

bewertet. Es wurde eine Deskription von Expositionsmetriken und Expositionskategorien vorgenommen und die Möglichkeiten zur Harmonisierung im Rahmen einer Pooling-Studie bewertet. Für die Einzelstudien wurden die jeweils berücksichtigten Confounder beschrieben und Möglichkeiten zur einheitlichen Adjustierung im Rahmen einer zukünftigen Pooling-Studie untersucht. In diesem Zusammenhang wurde geprüft, ob in einer gepoolten Analyse die Effekte von Stromschlägen (auf ALS) von den Effekten der Magnetfelder getrennt werden können.

- Auf Basis der zuvor genannten Prüfungen wurden qualitativ überzeugende Studien ausgewählt, die für eine potentielle Pooling-Studie in Frage kommen. Maßgebliches Kriterium war insbesondere die Qualität von Expositionserfassung und Expositionsschätzung.
- Die Studienleiter der entsprechenden Studien wurden kontaktiert und ihre generelle Bereitschaft zur Teilnahme an einer Pooling-Studie erfragt. Es wurden die inhaltlichen Begründungen für die Ablehnung (oder Zustimmung) erfasst und qualitativ aufbereitet.
- Zur Prüfung der statistischen Aussagekraft eines gepoolten Schätzers wurden Fallzahlkalkulationen auf Basis verschiedener Annahmen getroffen. In einer gepoolten Studie sollte dabei ein erhöhtes Risiko von 14% für ALS in Hochexponierten im Vergleich zu der Referenzkategorie mit einer angestrebten Power von 80% abbildbar sein. Die Festlegung eines erhöhten Risikos von 14% erfolgte in Anlehnung an die Meta-Analyse von Huss et al. (2018). Für die Kalkulation der Fallzahlen wurde die Software G*Power Version 3.1 verwendet (Faul et al. 2007). Die auf Basis verschiedener Annahmen berechneten Fallzahlen wurden mit den Fallzahlen verglichen, welche entsprechend den konkreten positiven Rückmeldungen der Studienleiter tatsächlich erreicht werden könnten.
- Basierend auf den positiven Rückmeldungen der Studienleiter wurde eine Abschätzung des zu erwartenden Zeit-, Kosten- und Personalbedarfs für eine gepoolte Analyse vorgenommen.
- Im letzten Arbeitsschritt erfolgte eine zusammenfassende Bewertung und die Ableitung einer Empfehlung für eine Pooling-Studie.

5 ERGEBNISSE

5.1 LITERATURRECHERCHE UND AUFARBEITUNG DES RELEVANTEN STANDES VON WISSENSCHAFT UND TECHNIK (AP 1)

5.1.1 Literaturrecherche und Studienauswahl

Das Flussdiagramm (**Abbildung 1**) zeigt den Ablauf der Studienauswahl relevanter epidemiologischer Publikationen zur MF-Exposition und ALS. Die Suchabfragen wurden im September 2018 durchgeführt. Die Suche in beiden Datenbanken ergab insgesamt 396 Studien (nach Ausschluss von Dubletten). Nach Durchsicht von Titel und Abstract wurden 317 Artikel ausgeschlossen, da es sich nicht um Beobachtungsstudien handelte oder aber keine MF-Exposition untersucht wurde. Die Volltext-Analyse der verbliebenen 79 Studien führte nach Maßgabe der Einschlusskriterien zum Ausschluss weiterer 52 Artikel, in denen die Risikoschätzung auf Berufsangaben beruhte (Berufstitel als alleinige Expositionsmetrik). In zwei Publikation wurde ein nicht relevanter medizinischer Endpunkt untersucht. Im Hinblick auf AP 2 wurde ein im Jahr 2019 publizierter Artikel zu ALS und beruflichen MF-Expositionen im Vorhaben zur Machbarkeitsanalyse zusätzlich eingeschlossen. Diese gepoolte Fall-Kontroll-Studie (Peters et al. 2019) analysiert Daten aus drei europäischen Ländern und wird in **Kapitel 5.1.2** gemeinsam mit den zuvor identifizierten Studien zu ALS und beruflicher MF vorgestellt. Somit wurden insgesamt 26 Publikationen in das weitere Review-Verfahren eingeschlossen. Von diesen thematisierten 5 Studien häusliche (**Übersicht, Tabelle 2**) MF-Belastungen als Risikofaktor für die ALS und 21 Artikel berufliche MF-Expositionen (**Übersicht, Tabelle 1**).

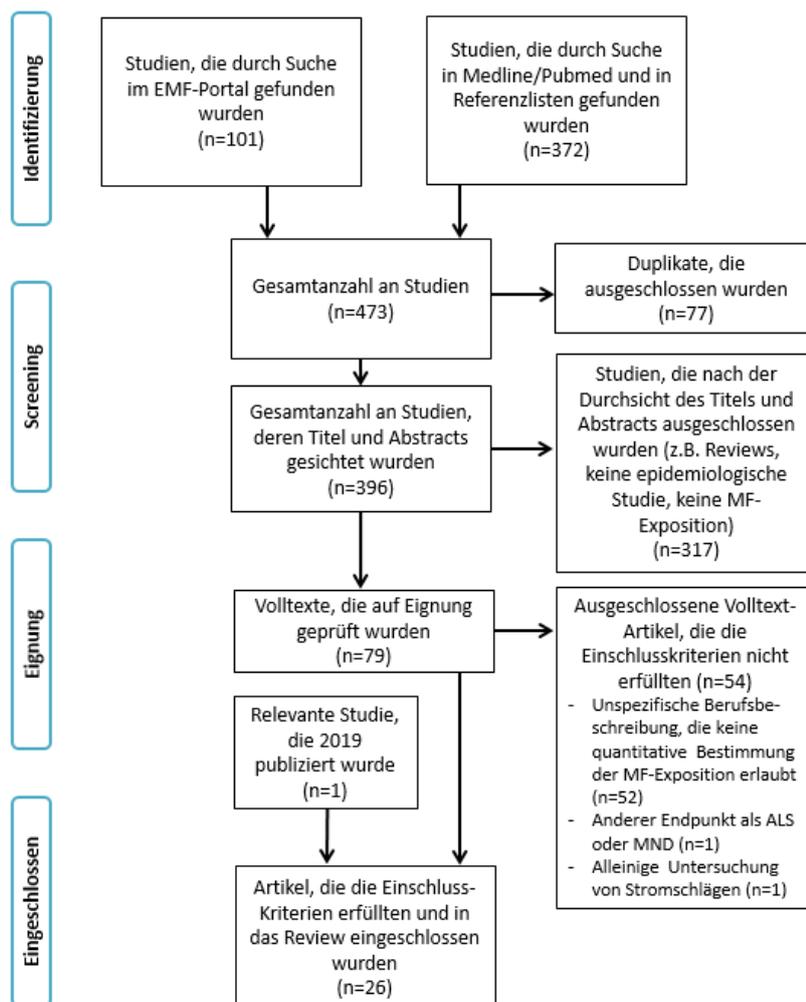


Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm zur Studienauswahl

Tabelle 1: Übersicht: 21 Studien zu ALS und beruflicher MF-Exposition

Autoren	Land	Studiendesign	Studienpopulation	N	Endpunkt	Strom-schläge	Erhebungs-verfahren (MF)	Ergebnisse MF - ALS
Rösli et al. (2007)	CHE	Retrospektive Kohortenstudie	Bahnangestellte	20.141	Mortalität	nein	Berufshistorie Messung/ Modellierung	Kumulative Exposition (μ T-Jahre): HR=2,32 (KI _{95%} 0,70 – 7,73)
Huss et al. (2015)	CHE	Kohortenstudie	Bevölkerung	3.398.813	Mortalität	ja	Berufsangaben-Zensus/JEM	Niedrig vs. mittel/hoch: HR=1,55 (KI _{95%} 1,11 – 2,15)
Johansen & Olsen (1998a)	DNK	Retrospektive Kohortenstudie	Arbeiter im Energie-versorgungsbereich	26.135	Mortalität	ja	Berufs-bezeichnung/ JEM	Niedrig vs. hoch/mittel: (durchschnittliche Exp./Tag): SMR=2,5 (KI _{95%} 1,1 – 4,8)
Johansen (2000)	DNK	Retrospektive Kohortenstudie	Arbeiter im Energie-versorgungsbereich	30.631	Inzidenz	ja	Berufs-bezeichnung/ JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): RR _{MND} =1,56 (KI _{95%} 0,29 – 8,53)
Pedersen et al. (2017)	DNK	Retrospektive Kohortenstudie	Arbeiter im Energie-versorgungsbereich	32.006	Inzidenz	ja	Berufshistorie/ JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): IRR =2,65 (KI _{95%} 0,98 – 7,13)
Koeman et al. (2017)	NL	Prospektive Kohortenstudie mit Case-Cohort-Analyse	Bevölkerung	5.000	Mortalität	ja	Berufshistorie/ JEM	Niedrig vs. hoch (kumulative Exp.): HR=1,93 (KI _{95%} 1,05 – 3,55)
Peters et al. (2019)	NL/IR L/IT	gepoolte Analyse von 3 Fall-Kontroll-Studien	Bevölkerung	1.323 Fälle 2.704 Kontrollen	Inzidenz oder Prävalenz	ja	Berufshistorie/ JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): OR=1,23 (KI _{95%} 0,92 – 1,65)#

Autoren	Land	Studiendesign	Studienpopulation	N	Endpunkt	Strom-schläge	Erhebungs-verfahren (MF)	Ergebnisse MF - ALS
Gunnarsson et al. (1991)	SWE	Fall-Kontroll-Studie	Bevölkerung	1.434 Fälle 1.434 Kontrollen	Mortalität	nein	Berufsangaben-Zensus	Elektroberufe: OR=1,5 (KI _{95%} 0,9 – 2,6)
Gunnarsson et al. (1992)	SWE	Fall-Kontroll-Studie	Bevölkerung	92 Fälle 372 Kontrollen	Prävalenz	ja	Berufsangaben-Fragebogen	Nie vs. jemals beruflich exponiert: OR=0,6 (KI _{95%} 0,2 – 2,0)
Feychting et al. (2003)	SWE	Retrospektive Kohortenstudie	Bevölkerung	4.812.646	Mortalität	nein	Berufsangaben-Zensus/JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): RR=0,8 (KI _{95%} 0,6 – 1,0)
Hakansson et al. (2003)	SWE	Retrospektive Kohortenstudie	Widerstandsschweißer und andere (hoch-exponierte) Berufe	646.694	Mortalität	nein	Berufsangaben-Zensus/JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): RR=2,16 (KI _{95%} 1,01 – 4,66)
Fischer et al. (2015)	SWE	Retrospektive Kohortenstudie / eingebettete Fall-Kontroll-Studie	Bevölkerung	28.044 4.709 Fälle 23.335 Kontrollen	Inzidenz	ja	Berufsangaben-Zensus/JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): OR=0,92 (KI _{95%} 0,82 – 1,04)
Sorahan & Kheifets (2007)	UK	Retrospektive Kohortenstudie	Arbeiter im Energieversorgungsbereich	83.977	Mortalität	nein	Berufshistorie/JEM	Niedrig vs. hoch (kumulative Exp.): RR=1,53 (KI _{95%} 0,63 – 3,70)
Sorahan & Mohamed (2014)	UK	Retrospektive Kohortenstudie	Arbeiter im Energieversorgungsbereich	73.051	Mortalität	nein	Berufshistorie/JEM	Niedrig vs. hoch (kumulative Exp.): RR 1,30 (KI _{95%} 0,54 – 3,14)

Autoren	Land	Studiendesign	Studienpopulation	N	Endpunkt	Strom-schläge	Erhebungs-verfahren (MF)	Ergebnisse MF - ALS
Davanipour et al. (1997)	USA	Fall-Kontroll-Studie	ALS-Patienten aus einer Klinik	28 Fälle 32 Kontrollen	Prävalenz	nein	Berufshistorie/ JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): RR (>75. Perzentil)=2,3 (KI _{95%} 0,8 – 6,6)
Savitz et al. (1998a)	USA	Retrospektive Kohortenstudie	Arbeiter im Energie-versorgungsbereich	139.905	Mortalität	nein	Berufshistorie /JEM	Niedrig vs. hoch (kumulative Exp.): RR=1,2 (KI _{95%} 0,4 – 3,3)
Savitz et al. (1998b)	USA	Fall-Kontroll-Studie	Bevölkerung (US-Mortalitätsdaten)	114 Fälle 342 Kontrollen	Mortalität	nein	Berufsangabe-Totenschein/ JEM	Elektroberufe: OR=1,3 (KI _{95%} 1,1 – 1,6)
Noonan et al. (2002)	USA	Fall-Kontroll-Studie	Bevölkerung (US-Mortalitätsdaten)	312 Fälle 1.248 Kontrollen	Mortalität	nein	Berufsangabe-Totenschein/ JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): OR = 0,77 (KI _{95%} 0,37 – 1,59)
Park et al. (2005)	USA	Fall-Kontroll-Studie	Bevölkerung	5.965.Fälle	Mortalität	nein	Berufsangabe Zensus/ JEM	Niedrig vs. hoch (durch. Exp./Tag): MF-exponierte Berufe und Personen < 65 Jahre: OR =1,63 (KI _{95%} 1,10 – 2,39)
Parlett et al. (2011)	USA	Kohortenstudie	Bevölkerung (US-Mortalitätsdaten)	306.891	Mortalität	nein	Berufsangabe/ JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): HR = 0,98 (KI _{95%} 0,39 – 2,50)
Vergara et al. (2015a)	USA	Fall-Kontroll-Studie	Bevölkerung (US-Mortalitätsdaten)	5.886 Fälle 57.667 Kontrollen	Mortalität	ja	Berufsangabe-Totenschein/ JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): OR=1,09 (KI _{95%} 1,0 – 1,19)

Tabelle 2: Übersicht: 5 Studien zu ALS und häuslicher MF-Exposition

Autoren	Land	Studiendesign	Studienpopulation	N	Endpunkt	Strom-schläge	Erhebungs-verfahren (MF)	Ergebnisse MF - ALS
Huss et al. (2009)	CHE	Kohortenstudie	Bevölkerung	282.378	Mortalität	nein	Abstand: Wohnung - Hochspannungs- leitung	0–<50 m (0 Fälle), deshalb 50–<200 m in Rösli et al. 2008 ausgewertet (10 Fälle) HR 0,85 (KI _{95%} 0,46–1,59)
Marcilio et al. (2011)	BRA	Fall-Kontroll-Studie	Bevölkerung	367 Fälle 437 Kontrollen	Mortalität	nein	1.) Abstand: Wohnung - Hochspannungs- leitung 2.) magnetische Flussdichte	≤50 m (2 Fälle) rohes OR 0,26 (KI _{95%} 0,06–1,05), zu geringe Fallzahl für Adjustierung >0,3 μT (1 Fall): OR nicht berechenbar, da nur 1 Fall
Frei et al. (2013)	DNK	Fall-Kontroll-Studie	Bevölkerung	2.990 Fälle 14.996 Kontrollen	Inzidenz	nein	Abstand: Wohnung – Hochspannungs- leitung	0–<50 m (7 Fälle): HR 0,80 (KI _{95%} 0,34–1,89)
Seelen et al. (2014)	NL	Fall-Kontroll-Studie	Bevölkerung	1.139 Fälle 2.864 Kontrollen	Prävalenz	nein	Abstand: Wohnung – Hochspannungs- leitung (getrennt für 50-150 kV und 220-380 kV)	220-380 kV: 0–<50 m (0 Fälle), deshalb 50–<200 m in Rösli et al. 2008 ausgewertet (2 Fälle): OR 0,73 (KI _{95%} 0,15–3,50), 50-150 kV: 0–<50 m (6 Fälle): OR 0,91 (KI 0,60–1,37)
Vinceti et al. (2017)	IT	Fall-Kontroll-Studie	Bevölkerung	703 Fälle 2.737 Kontrollen	Inzidenz	nein	Magnetische Flussdichte	≥0,4 μT (1 Fall): OR 0,27 (KI _{95%} 0,04– 2,13); deshalb ≥0,1 μT in Rösli et al. 2008 ausgewertet (6 Fälle): OR 0,65 (KI _{95%} 0,27–1,55)

BRA, Brasilien; CHE, Schweiz; DNK, Dänemark; FKS, Fall-Kontroll-Studie; ICD, International Classification of Diseases; k.A., keine Angabe; IT, Italien; IRL, Irland; KI_{95%}, 95% Konfidenzintervall; MND, Motoneuron Disease; NL, Niederlande; OR, Odds Ratio; IRR, Incidence Rate Ratio; RR, Relative Risk; SMR, Standardized Mortality Ratio; SIR, Standardized Incidence Ratio SWE, Schweden; UK, United Kingdom; USA, United States of America

5.1.2 Studienergebnisse zur beruflichen Magnetfeldexposition

Insgesamt wurden 21 Studien zur beruflichen Exposition zwischen 1991 und 2019 publiziert und in 8 Ländern durchgeführt. Acht retrospektive Kohortenstudien (Pedersen et al. 2017, Savitz et al. 1998a, Johansen 2000, Johansen & Olsen 1998a, Hakansson et al. 2003, Rösli et al. 2007, Sorahan & Kheifets 2007, Sorahan & Mohammed 2014) untersuchten das ALS-Risiko in spezifischen Berufsgruppen mit höherer MF-Exposition (utility workers, railway employees, electricity supply workers). Fünf (retrospektive und bevölkerungsbasierte) Kohortenstudien (Feychting et al. 2003, Huss et al. 2015, Parlett et al. 2011, Fischer et al. 2015, Koeman et al. 2017) analysierten den Zusammenhang zwischen beruflicher MF-Exposition und ALS unter Verwendung von Berufsangaben von Zensuserhebungen oder Befragungen. Vier (von 8) Fall-Kontroll-Studien berücksichtigten Populationskontrollen (Gunnarsson et al. 1991, Gunnarsson et al. 1992, Davanipour et al. 1997, Peters et al. 2019) und setzten (bis auf (Gunnarsson et al. 1991)) strukturierte Fragebögen zur retrospektiven Erfassung der beruflichen Historie ein. Vier US-amerikanische Fall-Kontroll-Studien (Savitz et al. 1998b, Noonan et al. 2002, Park et al. 2005, Vergara et al. 2015a) basierten auf Informationen aus Mortalitätsregistern mit Angaben zur Todesursache und zum Beruf.

Von 21 Publikationen zur beruflichen MF-Exposition und dem Erkrankungsrisiko für ALS beruhte die Risikoschätzung in 18 Studien auf quantitativen MF-Kategorien. Drei Studien betrachteten das potentielle Risiko zwischen Tätigkeit in Berufen und ALS lediglich unter Berücksichtigung des Berufstitels (Gunnarsson et al. 1991, Gunnarsson et al. 1992, Savitz et al. 1998b). **Tabelle 3** zeigt eine Übersicht zu den Risikoschätzern aller 21 Studien zur beruflichen MF-Exposition (hohe versus (vs.) niedrige MF-Exposition). Insgesamt deutet die Studienlage darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition gegenüber MF und ALS geben könnte. Der höchste Risikoschätzer für ALS und MF entspricht einem Relativen Risiko (RR) von 2,65 (95%KI 0,98 – 7,13) und ist das Ergebnis einer Kohortenstudie mit dänischen Arbeitern des Energieversorgungsbereiches (Pedersen et al. 2017). Für eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie (Feychting et al. 2003) liegt das beobachtete Risiko bei $RR=0,80$ (95%KI 0,60 – 1,00). Der niedrigste Schätzer ist ein Odds Ratio (OR) von 0,60 (95%KI 0,20 – 2,00) und wurde in einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie gefunden (Gunnarsson et al. 1992). Aspekte wie Studiengröße, Beobachtungsdauer, Studienpopulation, unterschiedliche Expositionskategorien und die Art der Expositionsschätzung könnten die Ursachen inkonsistenter Studienergebnisse sein, ebenso die Berücksichtigung bzw. Nicht-Berücksichtigung relevanter Confounder, wie elektrische Stromschläge. Nachfolgend werden diese Aspekte für ausgewählte Studien diskutiert. Eine ausführliche und umfassende Übersicht zu allen 21 Studien bieten **Anhang 2** (Studiencharakteristika) und **Anhang 3** (Studienergebnisse).

Tabelle 3: Risikoschätzer (hohe vs. niedrige MF-Exposition) in 21 Studien zur beruflichen Magnetfeldexposition

Autoren	Jahr	Land	Studiendesign	Risikoschätzer	KI _{95%}
Pedersen et al.	2017	DNK	Kohortenstudie	2,65	0,98 – 7,13
Johansen & Olsen	1998a	DNK	Kohortenstudie	2,50	1,10 – 4,80*
Röösli et al.	2007	CHE	Kohortenstudie	2,32	0,70 – 7,73
Davanipour et al.	1997	USA	FKS	2,30	0,80 – 6,60
Hakansson et al.	2003	SWE	Kohortenstudie	2,16	1,01 – 4,66*
Koemann et al.	2017	NL	Kohortenstudie	1,93	1,05 – 3,55*
Park et al.	2005	USA	FKS	1,63	1,10 – 2,39*
Johansen	2000	DNK	Kohortenstudie	1,56	0,29 – 8,53
Huss et al.	2015	CHE	Kohortenstudie	1,55	1,11 – 2,15*
Sorahan & Kheifets	2007	UK	Kohortenstudie	1,53	0,63 – 3,70
Gunnarsson et al.	1991	SWE	FKS	1,50	0,90 – 2,60
Sorahan & Mohammed	2014	UK	Kohortenstudie	1,30	0,54 – 3,14
Savitz et al.	1998b	USA	FKS	1,30	1,10 – 1,60*
Peters et al.	2019	NL,IRL,I	FKS	1,23	0,92 – 1,65
Savitz et al.	1998a	USA	Kohortenstudie	1,20	0,40 – 3,30
Vergara et al.	2015a	USA	FKS	1,09	1,00 – 1,19*
Parlett et al.	2011	USA	Kohortenstudie	0,98	0,39 – 2,50
Fischer et al.	2015	SWE	Kohortenstudie	0,92	0,82 – 1,04
Feychting et al.	2003	SWE	Kohortenstudie	0,80	0,60 – 1,00
Noonan et al.	2002	USA	FKS	0,77	0,37 – 1,59
Gunnarsson et al.	1992	SWE	FKS	0,60	0,20 – 2,00

* statistisch signifikant

CHE, Schweiz; DNK, Dänemark; FKS, Fall-Kontroll-Studie; IT, Italien; IRL, Irland; KI_{95%}, 95% Konfidenzintervall; NL, Niederlande; SWE, Schweden; UK, United Kingdom; USA, United States of America

Studiengröße

In den 21 hier betrachteten Studien variierte die Studiengröße zwischen 4.812.646 Personen (mit 1.965 ALS-Fällen) (Feychting et al. 2003) und 60 Personen (mit 28 Fällen) (Davanipour et al. 1997). In der Fall-Kontroll-Studie von Davanipour et al. (1997) wurden 28 ALS-Fälle mit 32 (verwandten) Kontrollpersonen gematcht. Es zeigte sich in der höchsten (im Vergleich zur niedrigsten) durchschnittlichen MF-Expositionskategorie ein OR von 2,3 (KI (Konfidenzintervall)_{95%} 0,8–6,6), wobei die weiten Konfidenzgrenzen Ausdruck der geringen Fallzahl und der damit verbundenen statistischen Ungenauigkeit sein dürften. In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Dänemark (Johansen 2000) mit über 30.000 Arbeitern des Energieversorgungsbereiches konnte für den Beobachtungszeitraum 1978–1993 ein signifikant erhöhtes Risiko für die Inzidenz von MND gezeigt werden (Standardized Incidence Ratio (SIR) 1,56; KI_{95%} 0,29–8,53). Dieses Resultat basiert auf 20 ALS/MND-Fällen. In der Nachfolgestudie von Pedersen et al. (2017) wurde das Follow-up bis zum Jahr 2010 erweitert. Es resultierten 44 Fälle mit MND. Die Berechnungen zeigten auch hier ein erhöhtes Risiko für MND, das allerdings statistisch nicht signifikant war (IRR (Inzidenz Rate Ratio) 2,65; KI_{95%} 0,98–7,13). Die Studiengröße (und Follow-up Dauer) ist somit von maßgeblicher Bedeutung für die Verifikation/Falsifizierung eines potentiellen Risikozusammenhangs. Die große, bevölkerungsbasierte Kohorte von Feychting et al. (2003) leitet ein RR von 0,8 ab (KI_{95%} 0,6–1,0). Dieses von den zuvor genannten Einzelstudien abweichende Ergebnis könnte mit der hier betrachteten Studienpopulation und den zugrundeliegenden Expositionskategorien in Zusammenhang stehen.

Expositionskategorien und Studienpopulationen

Kapitel 5.2.2.4 beschreibt im Detail die Variationen der MF-Expositionskategorien. Exemplarisch für die Heterogenität zwischen den Studien sei an dieser Stelle auf drei Kohorten aus Dänemark, Schweden und der Schweiz hingewiesen.

Wie vorstehend bereits beschrieben, wurde in der dänischen Studie von Pedersen et al. (2017) für die höchste Expositionskategorie im Vergleich zur Referenzkategorie ein erhöhter Risikoschätzer zum Zusammenhang von ALS und beruflicher MF gefunden. In der schwedischen Kohortenstudie von Feychting et al. (2003) wurde hingegen kein erhöhtes Risiko für ALS in der höchsten Expositionskategorie ermittelt. Die Definition der „höchsten Expositionskategorie ($\geq 0.5\mu\text{T}$ (Mikrotesla)) bei Feychting et al. (2003) unterscheidet sich von der bei Pedersen et al. (2017) angegebenen Definition für die höchste Expositionskategorie ($\geq 1.0\mu\text{T}$). In der Industriekohorte von Pedersen et al. (2017) wurden Arbeiter des Energieversorgungssektors betrachtet. Die bevölkerungsbezogene Studie von Feychting et al. (2003) analysierte hingegen Berufsangaben des schwedischen Populationsregisters. Somit könnte die Art der Studienpopulation von Einfluss auf die Expositionskategorien sein. In einer in der Schweiz durchgeführten bevölkerungsbasierten Kohortenstudie von Huss et al. (2015) wurden die Expositionskategorien „hoch“ und „mittel“ zusammengefasst und mit der Referenzkategorie verglichen. Im Ergebnis zeigte sich ein Hazard Ratio (HR) von 1,55 (KI_{95%} 1,11–2,15). Unklar bleibt hier, ob das Ergebnis auch beim Vergleich von höchster MF-Kategorie mit der Referenzkategorie erhalten bliebe.

Expositionserfassung und Expositionsschätzung

Zur Erhebung der beruflichen Exposition gegenüber MF wurden in den betrachteten Studien unterschiedliche Methoden (teilweise kombiniert) eingesetzt, was eine weitere Ursache für inkonsistente Studienergebnisse sein könnte. Angewendet wurden Fragebogeninstrumente, JEM und/oder Messungen am Arbeitsplatz. Hinsichtlich der zeitlichen Perspektive wurde entweder die vollständige Berufsbiografie berücksichtigt oder aber eine zeitlich begrenzte Betrachtung der Exposition (z.B. letzter ausgeübter Beruf) vorgenommen.

In der Meta-Analyse von Huss et al. (2018) wird gezeigt, dass die gepoolten Schätzer für Studien, die die gesamte Berufsbiografie berücksichtigten, ein erhöhtes Risiko für ALS zeigen. Für Studien, in denen die Berufshistorie nicht erhoben wurde (Feychting et al. 2003, Hakansson et al. 2003, Parlett et al. 2011, Fischer et al. 2015, Huss et al. 2015), deutete der Schätzer der Meta-Analyse keinen Risikozusammenhang zwischen beruflicher Exposition und ALS an. Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass in zukünftigen gepoolten Analysen solche Studien nicht mehr berücksichtigt werden sollten, deren Expositionserfassung beispielsweise auf Angaben zur (letzten) Berufstätigkeit beruhen. Dennoch sei angemerkt, dass in der Studie von Pedersen et al. (2017), in der zwar die vollständige Berufsbiografie erhoben wurde, auch für einen einfachen „jemals exponiert/nie exponiert“-Vergleich ein (nicht signifikant) erhöhtes ALS-Risiko gezeigt wurde.

In drei (US-amerikanischen) Fall-Kontroll-Studien wurden Berufsangaben von Totenscheinen bzw. Daten aus Mortalitätsregistern als Grundlage zur Expositionsschätzung verwendet, also „letzter bekannter Beruf“ oder „usual occupation“ (Noonan et al. 2002, Park et al. 2005, Vergara et al. 2015a). Die Ergebnisse dieser Studien bzgl. des

Vergleiche höchste vs. niedrigste Kategorie sind inkonsistent (vgl. **Anhang 3**), was möglicherweise Ungenauigkeiten bei der Erhebung von (Berufs-)Informationen geschuldet sein könnte (Huss et al. 2015).

Berücksichtigung von Stromschlägen

Nur wenige Studien betrachteten den Einfluss von beruflich assoziierten MF, als auch den von Stromschlägen. In drei dänischen Publikationen zur Industriekohorte „Arbeiter in der Energieversorgung“ (Johansen & Olsen 1998a, Johansen 2000, Pedersen et al. 2017) und in einer Fall-Kontroll-Studie (Gunnarsson et al. 1992) wurde der Einfluss von Stromschlägen (ES, electrical shocks) als dichotome Variable untersucht. In 5 Studien wurden Stromschläge in einem anspruchsvolleren Verfahren als kategoriale Variable erhoben, mit Anwendung einer JEM für Stromschläge (Fischer et al. 2015, Huss et al. 2015, Vergara et al. 2015a, Koeman et al. 2017, Peters et al. 2019). Hier verweisen die Ergebnisse zweier Kohortenstudien darauf, dass potentielle ALS-Risikoerhöhungen auf den Effekten magnetischer Felder und weniger von Stromschlägen beruhen: für die Schweizer Kohortenstudie (Huss et al. 2015) zeigte sich für den Zusammenhang von beruflicher EMF-Exposition und ALS ein HR von 1,55 (KI_{95%} 1,11–2,15). Das Ergebnis nach Adjustierung für ES war vergleichbar (HR=1,56; KI_{95%} 1,09–2,25). Werden Stromschläge alleine betrachtet, so scheint sich kein signifikanter Zusammenhang mit ALS anzudeuten (HR=1,17; KI_{95%} 0,83–1,65), nach Adjustierung dieses Schätzers für MF ergibt sich ein HR von 0,97 (KI_{95%} 0,66–1,42). In der niederländischen Kohorte von Koeman et al. (Koeman et al. 2017) wurde ein HR von 1,93 (KI_{95%} 1,05–3,55) für die höchste (kumulative) MF-Kategorie ermittelt (Vergleichskategorie „no exposure“). Bei gleichzeitiger Berücksichtigung von Stromschlägen zeigte sich für den adjustierten Schätzer ein Wert von HR=2,09 (KI_{95%} 1,13–3,84).

In der US-Fall-Kontroll-Studie von Vergara et al. (2015a) wurde für den Vergleich von höchster vs. geringer MF-Kategorie ein nur schwacher Einfluss auf das ALS-Risiko durch beruflich bedingte MF gefunden (OR=1,09; KI_{95%} 1,00–1,19;), und keine Risikoerhöhung für ALS durch den Einfluss von Stromschlägen (OR=0,73; KI_{95%} 0,67–0,79; hohes vs. geringes Risiko für Stromschläge). In einer schwedischen Kohortenstudie mit eingebetteter Fall-Kontroll-Analyse von Fischer et al. (2015) zeigte sich für die Gruppe der über 65-Jährigen ein OR von 1,0 (KI_{95%} 0,82–1,21) für die hohe vs. niedrige MF-Exposition. Das OR für ein hohes Risiko für einen Stromschlag vs. ein niedriges Risiko für einen Stromschlag verwies dagegen auf einen möglichen Risikozusammenhang mit ALS in der betrachteten Altersgruppe (OR=1,22; KI_{95%} 1,03–1,43).

Die aktuellste Studie von Peters et al. (2019) aus dem Jahr 2019 basiert auf Daten von bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studien aus drei Ländern (Irland, Italien, Niederlande). Für den Zusammenhang von beruflicher MF-Exposition und ALS („never/ever exposed above background“) zeigte sich ein OR von 1,16 (KI_{95%} 1,01–1,33) (vgl. **Anhang 3**). Das entsprechende Ergebnis nach Adjustierung für ES war nicht signifikant (OR=1,10; KI_{95%} 0,95–1,28). Für ES wurde hingegen ein deutlicher Risikozusammenhang für ALS ermittelt (OR=1,23; KI_{95%} 1,05–1,43), der auch nach Adjustierung für MF erhalten blieb (OR=1,19; KI_{95%} 1,01–1,40). Die Autoren der Studie interpretieren die Ergebnisse dahingehend, dass beide Faktoren (MF und ES) einen unabhängigen Einfluss auf das ALS-Erkrankungsrisiko haben könnten.

5.1.3 Studienergebnisse zur häuslichen Magnetfeldexposition

In insgesamt 5 Studien (4 Fall-Kontroll-Studien (Frei et al. 2013, Marcilio et al. 2011, Vinceti et al. 2017, Seelen et al. 2014) und 1 Kohortenstudie (Huss et al. 2009)) wurde der Zusammenhang zwischen häuslicher MF-Exposition und ALS untersucht, wobei in 4 Publikationen (Frei et al. 2013, Huss et al. 2009, Marcilio et al. 2011, Seelen et al. 2014) die Exposition durch den Abstand zwischen der Wohnung und der nächsten Hochspannungsleitung bestimmt wurde. In 2 Studien wurde die magnetischen Flussdichte als Expositionsmaß betrachtet (Marcilio et al. 2011, Vinceti et al. 2017). In allen 5 Studien zum Zusammenhang zwischen häuslicher MF-Exposition und ALS konnten übereinstimmend keine statistisch signifikante Risikoerhöhung gezeigt werden. **Anhang 4** stellt diese Studien vor.

5.1.4 Bewertung der allgemeinen Studienqualität

Zur Bewertung der allgemeinen Studienqualität mit Anwendung einer modifizierten Version der NOS (vgl. **Anhang 1**) wurden die Faktoren Selektionsbias, Fehlklassifikation der Exposition und der Erkrankung, sowie Verzerrungsmöglichkeiten durch Confounding berücksichtigt. Jede Studie konnte maximal 10 Punkte erreichen. Die Mittelwerte für die Gesamtpunktzahl des Bias-Risikos unterscheiden sich minimal zwischen Fall-Kontroll-Studien (Mittelwert: 6,8 Punkte) und Kohortenstudien (Mittelwert: 6,7 Punkte). Dabei variiert die erreichte Gesamtpunktzahl bei Fall-Kontroll-Studien (4–10 Punkte) stärker als die bei Kohortenstudien (6–9 Punkte). Eine detaillierte Übersicht über die Einzelbewertungen wurde im Zwischenbericht zu diesem Projekt präsentiert.

5.2 KONKRETISIERUNG DER FRAGESTELLUNG, AUSWAHL UND PRÜFUNG DER STUDIEN, BEWERTUNG DER MACHBARKEIT UND KONTAKTAUFNAHME MIT STUDIENLEITERN (AP 2)

5.2.1 Konkretisierung der Fragestellung

Für die 5 Studien zum Zusammenhang von häuslicher MF-Exposition und ALS deutet sich kein Zusammenhang mit dem Risiko für ALS an. Zu dieser Einschätzung kommt auch eine Meta-Analyse von Rööslı et al. (2018), in der für die 5 Studien ein gepoolter Schätzer von $RR=0,71$ ($KI_{95\%}$ 0,48–1,07) bestimmt wurde. Vor diesem Hintergrund wird die nachfolgend beschriebene Machbarkeitsprüfung für eine gepoolte Analyse keine umwelt-epidemiologischen Studien berücksichtigen. Auch ist eine Zusammenführung von umwelt- und berufsepidemiologischen Studien im Rahmen eines Poolings nicht sinnvoll. Die Expositionsmaße sind nicht kompatibel, insofern als sich Abstandmaße zwischen Wohnort und Hochspannungsleitungen, wie sie in den umwelt-epidemiologischen Studien erhoben wurden, nicht mit quantitativen MF-Kategorien der berufsepidemiologischen Studien vergleichen lassen. Für berufliche MF-Expositionen zeichnet sich ein (wenn auch inkonsistenter) Zusammenhang mit dem ALS-Risiko ab. Somit besteht nach wie vor weiterer Forschungsbedarf, insbesondere auf der Basis von Analysen mit größerer Fallzahl und verbesserter statistischer Power. Daher soll sich die Machbarkeitsprüfung für eine potentielle Pooling-Studie auf die beruflichen Studien konzentrieren.

5.2.2 Qualitative Prüfung von Einzelstudien: Quellen für Heterogenität

5.2.2.1 Deskription von Studientyp, Endpunkten und ICD-Definitionen der Zielerkrankung

Bei den 21 Studien zur beruflichen MF-Exposition und ALS handelt es sich in der Mehrheit um Kohortenstudien ($n=13$), darunter eine prospektive Kohorte (Koeman et al. 2017). Zu den 8 Fall-Kontroll-Studien gehört eine gepoolte Untersuchung (Peters et al. 2019).

In den Meta-Analysen von Vergara et al. (2013) und Zhou et al. (2012) wurden nach Studientyp stratifizierte Analysen zum MF-assoziierten ALS-Risiko durchgeführt. In beiden Auswertungen zeigten Fall-Kontroll-Studien höhere Metaschätzer im Vergleich zu Kohortenstudien (Fall-Kontroll-Studien, Vergara et al. (2013): $RR=1,38$; $KI_{95\%}$ 1,13–1,68; Zhou et al. (2012): $RR=1,39$; $KI_{95\%}$ 1,05–1,84; Kohortenstudien, Vergara et al. (2013): $RR=1,14$; $KI_{95\%}$ 0,92–1,42; Zhou et al (2012): $RR=1,16$; $KI_{95\%}$ 0,80–1,62). Dies könnte dahingehend gedeutet werden, dass sich die Ergebnisse von Studien alleine aufgrund des Studientyps (und der damit verbundenen Methodik) unterscheiden, was einer gemeinsamen Auswertung im Rahmen einer Poolingstudie entgegenstehen würde. Eine Poolingstudie mit beiden Studiendesigns wäre nur nach dem Konzept einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie umsetzbar. Dieses Vorgehen wäre aber mit einem erheblichen Informationsverlust verbunden, da Expositionsdaten zwar für die gesamte Kohorte erhoben werden, aber in einem gematchten Design (mit beispielsweise zwei Kontrollen pro Fall) nicht genutzt würden.

In 10 Kohortenstudien wurde die Mortalität und in 3 Kohortenstudien die Inzidenz als Endpunkt untersucht. In 8 Fall-Kontroll-Studien wurde 5-mal Mortalität berichtet und 3-mal Prävalenz (vgl. **Tabelle 4**). Bei Erkrankungen mit hoher Letalität, wie ALS, liefert laut Kheifets et al. (2009) die Mortalität (basierend auf den Angaben von Totenscheinen) einen nahezu vollständigen und korrekten Hinweis zur Inzidenz der Krankheit, aufgrund des zeitlich verhältnismäßig geringen Abstands zwischen Diagnose und Versterben. Für den Endpunkt Prävalenz, der ausschließlich in Fall-Kontroll-Studien berichtet wurde, wäre nach Kheifets et al. (2009) eine gemeinsame Auswertung mit den beiden Endpunkten Mortalität und Inzidenz denkbar. Als möglicher limitierender Faktor in einer gepoolten Analyse sei jedoch zu berücksichtigen, dass sich prävalente ALS-Fälle systematisch von inzidenten Fällen unterscheiden können. Die Berücksichtigung von prävalenten Fällen könnte zur Selektion bestimmter ALS-Unterformen mit längerem Krankheitsverlauf führen, verglichen mit der klassischen ALS (Eger et al. 2003).

Tabelle 4: Studientyp, Endpunkt und ICD-Version in 21 Studien zum Zusammenhang zwischen beruflicher MF-Exposition und ALS

Studien	Studientyp	Land	Endpunkt	ICD
Johansen & Olsen (1998a)	Kohortenstudie	DNK	Mortalität	8
Johansen (2000)	Kohortenstudie.	DNK	Inzidenz	8
Pedersen et al. (2017)	Kohortenstudie	DNK	Inzidenz	8,10
Feychting et al. (2003)	Kohortenstudie	SWE	Mortalität	9
Hakansson et al. (2003)	Kohortenstudie	SWE	Mortalität	9
Röösli et al. (2007)	Kohortenstudie	CHE	Mortalität	8,10
Huss et al. (2015)	Kohortenstudie	CHE	Mortalität	10
Koeman et al. (2017)	Kohortenstudie	NL	Mortalität	9,10
Sorahan & Kheifets (2007)	Kohortenstudie	UK	Mortalität	8,9,10
Sorahan & Mohammed (2014)	Kohortenstudie	UK	Mortalität	8,9,10
Savitz et al. (1998a)	Kohortenstudie.	USA	Mortalität	8,9
Parlett et al. (2011)	Kohortenstudie	USA	Mortalität	9
Fischer et al. (2015)	Kohortenstudie	SWE	Inzidenz	9,10
Gunnarsson et al. (1991)	FKS	SWE	Mortalität	8
Gunnarsson et al. (1992)	FKS	SWE	Prävalenz	k.A.
Savitz et al (1998b)	FKS	USA	Mortalität	9
Noonan et al. (2002)	FKS	USA	Mortalität	9
Park et al. (2005)	FKS	USA	Mortalität	9
Vergara et al. (2015a)	FKS	USA	Mortalität	9,10
Peters et al. (2019)	FKS	NL,IRL,IT	Prävalenz	k.A.
Davanipour et al. (1997)	FKS	USA	Prävalenz	k.A.

CHE, Schweiz; DNK, Dänemark; FKS, Fall-Kontroll-Studie; ICD, International Classification of Diseases; k.A., keine Angabe; IT, Italien; IRL, Irland; NL, Niederlande; SWE, Schweden; UK, United Kingdom; USA, United States of America

In den 21 Studien zur beruflichen MF-Exposition und ALS wurden drei verschiedene Versionen der „International Classification of Diseases (ICD)“ zur Definition von ALS verwendet (ICD-8, ICD-9, ICD-10). Die ICD-8-Version wurde in Deutschland von 1968 bis 1978 als Grundlage für Mortalitätsstatistiken verwendet. ICD-9 (1979-1997) wurde von der ICD-10 abgelöst (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2019). In den ICD-Versionen 8 und 9 spezifiziert die Kodierung ausschließlich ALS. In der ICD-10 werden unter der Kodierung G12.2 alle MND, einschließlich ALS zusammengefasst. In 10 Studien wurde lediglich eine ICD Version verwendet, in 6 Studien zwei Versionen, in 2 Studien drei Versionen und in 4 Studien wurden keine Angaben zur verwendeten ICD Version gemacht (vgl. **Tabelle 4**).

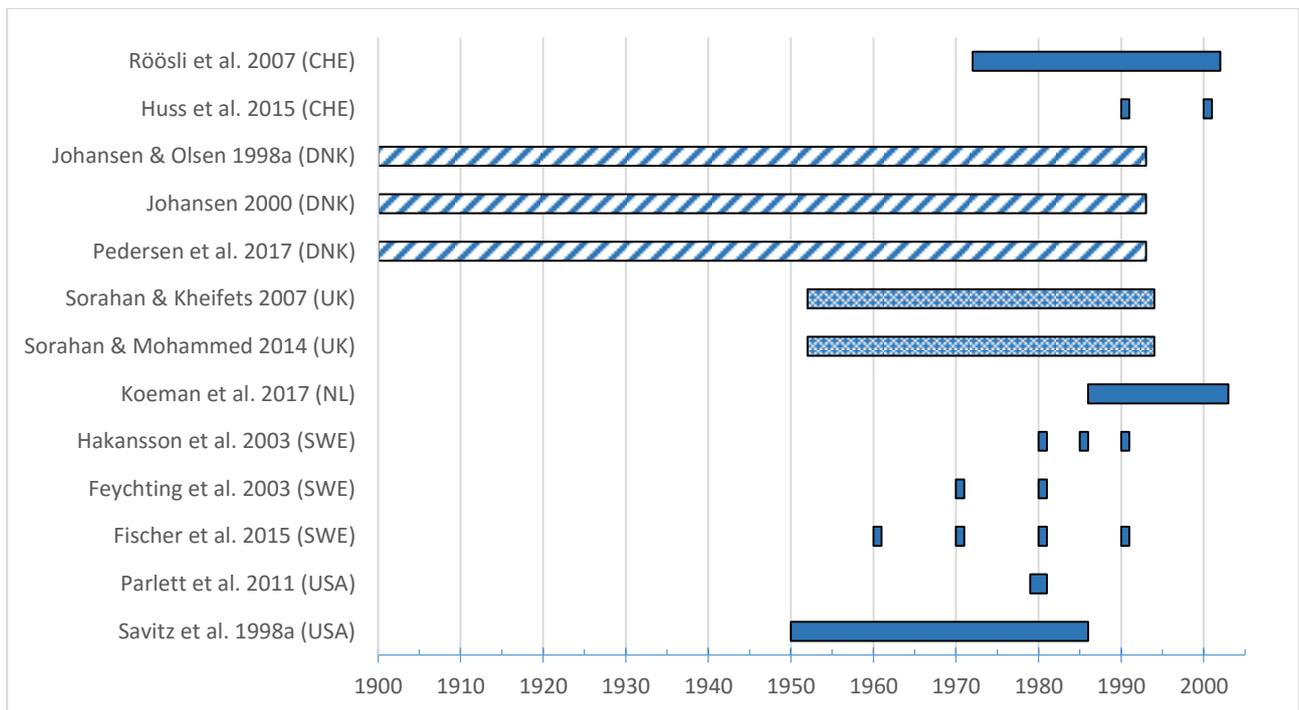
Fazit: Für eine gepoolte Analyse empfiehlt sich eine getrennte Betrachtung von Kohortenstudien (n=13) und Fall-Kontroll-Studien (n=8). Mehrheitlich wurde der Endpunkt Mortalität analysiert. In einer Pooling-Studie ist die gemeinsame Betrachtung der Endpunkte Mortalität, Inzidenz und Prävalenz möglich. Eine gepoolte Auswertung älterer ICD-Versionen mit der aktuellen ICD-10 ist vermutlich unproblematisch. In der Studie von Vergara et al. wurden die Endpunkte MND und ALS gemeinsam ausgewertet, da es sich bei MND bis zu 90% um ALS handelt (Vergara et al. 2015a). Laut Fang et al. sind mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 95% der unter MND geführten Diagnosen eine ALS (Fang et al. 2009b).

5.2.2.2 Deskription von Expositionszeiträumen und Beobachtungszeiträumen

Abbildung 2 zeigt die Expositionszeiträume der 13 Kohortenstudien. Grundlage für die Expositionserfassung in den beruflichen Kohortenstudien (Pedersen et al. 2017, Johansen & Olsen 1998a, Johansen 2000, Sorahan &

Mohammed 2014, Sorahan & Kheifets 2007, Rösli et al. 2007, Savitz et al. 1998a) waren Aufzeichnungen der Arbeitgeber. Die Studie von Pedersen et al. (2017) sowie ihre Vorläuferstudien, erfasste dabei rückwirkend Expositionen bis 1900. Berufliche Tätigkeiten (und Expositionen) unterliegen jedoch im Laufe der Zeit Änderungen, bedingt durch Entwicklungen im Arbeitsschutz und allgemeiner beruflicher Gegebenheiten. Für eine gepoolte Analyse wäre eine Anpassung an die Expositionszeiträume der anderen Kohortenstudien zu empfehlen, die Expositionen ab ca. 1950 betrachtet haben.

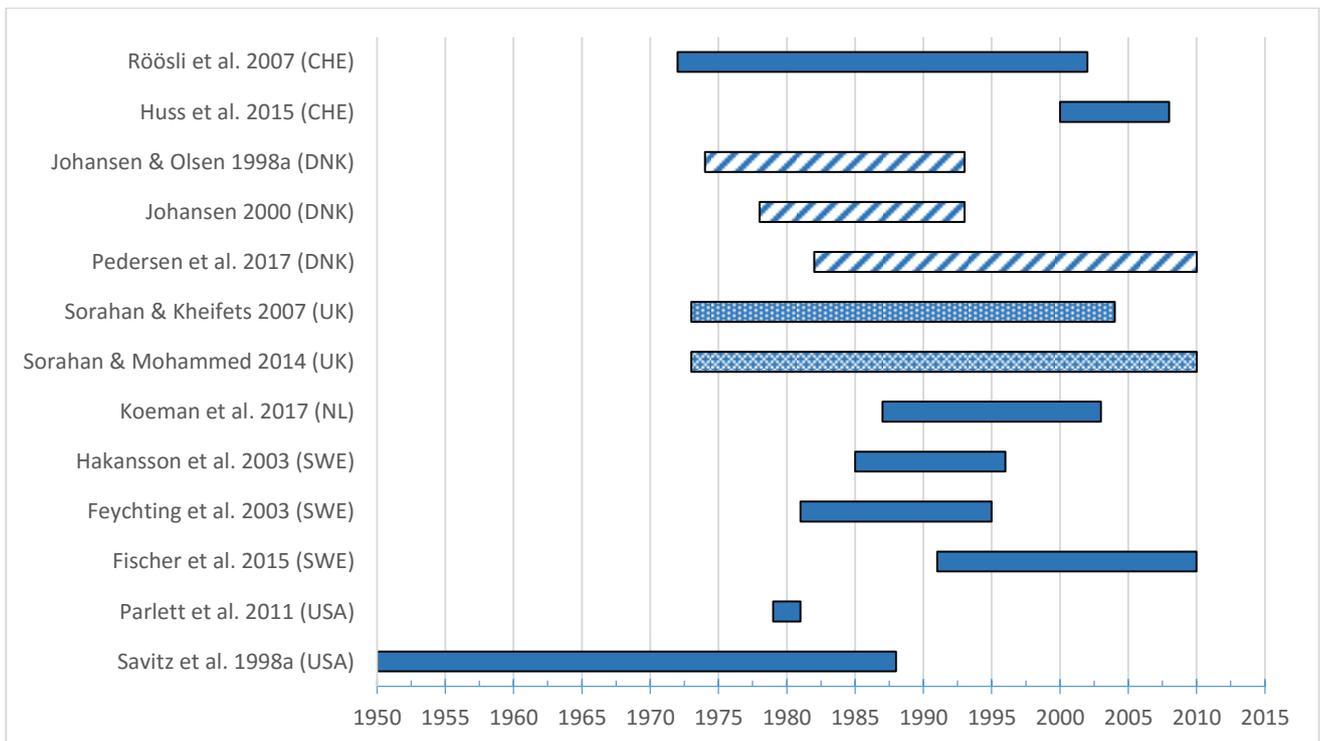
In den 5 bevölkerungsbezogenen Kohortenstudien (Hakansson et al. 2003, Huss et al. 2015, Parlett et al. 2011, Feychting et al. 2003, Fischer et al. 2015) basierten die Expositionsschätzungen auf Zensusdaten. Fischer et al. (2015) berücksichtigen Berufsangaben der Zensusjahre 1960, 1970, 1980 und 1990. Parlett et al. (2011) berücksichtigte eine Zufallsstichprobe des „Census Population Survey of the Bureau of Census“ mit beruflichen Angaben zwischen 1979 und 1981. Huss et al. (2015) haben Berufsangaben des Zensus 1980 und 1990 verwendet und Hakansson et al. (2003) für die Jahre 1980, 1985 und 1990. Feychting et al. (2003) nutzten Zensus-Informationen aus dem Jahr 1970 und 1980.



Gemusterte Balken: überschneidende Studienpopulationen

Abbildung 2: Expositionszeiträume von 13 Kohortenstudien in Kalenderjahren nach Studienregionen

Abbildung 3 zeigt für 13 Kohortenstudien die Beobachtungszeiträume (Follow-up für das Auftreten von ALS), die die Jahre 1950 bis 2010 umfassen. Die englischen Kohorten von Sorahan & Kheifets (2007) und die Studie von Sorahan & Mohammed (2014) basierten auf der gleichen Studienpopulation, aber mit jeweils unterschiedlicher Follow-up Dauer. Entsprechendes gilt für die dänischen Kohorten von Pedersen et al. (2017), Johansen (2000) und Johansen und Olsen (1998a). Im Falle einer gepoolten Analyse wären für die englische bzw. dänische Kohorte die jeweils aktuellsten Daten (mit der längsten Follow-up Dauer) zu berücksichtigen).



Gemusterte Balken: überschneidende Studienpopulationen

Abbildung 3: Beobachtungszeiträume von Kohortenstudien in Kalenderjahren nach Studienregionen

Acht Fall-Kontroll-Studien wurden zwischen 1960 und 2015 durchgeführt, d.h. in diesem Zeitraum wurden Fälle und Kontrollen rekrutiert. Eine separate Darstellung von Expositions- und Durchführungszeitraum ist aufgrund uneinheitlichen Reportings und unterschiedlicher Methodik nicht möglich. Beispielsweise geben Peters et al. (2019) an, dass Fälle mit ALS zwischen 2010 und 2015 erfasst wurden. Mit einer Fragebogenerhebung zur Berufsbiografie wurde die Exposition retrospektiv erfasst, wobei kein konkreter Expositionszeitraum spezifiziert wurde. Gunnarsson et al. (1992) bildeten ebenfalls die Berufshistorie durch eine Fragebogenerhebung retrospektiv ab. Es wird angegeben, dass für Kontrollen Expositionszeiträume bis maximal 5 Jahre vor 1990 berücksichtigt wurden, für Fälle wiederum Expositionen aus dem letzten Jahr vor dem Eintreten der Erkrankung. In einer anderen Fall-Kontroll-Studie von Gunnarsson et al. (1991) wurde die Exposition sowohl für Fälle als auch Kontrollen auf Basis der Berufsangabe der Zensuserhebung im Jahr 1960 geschätzt. In der Studie von Davanipour et al. (1997) fehlen die Angaben zu Durchführungszeitraum oder Zeitraum der Exposition vollständig.

Fazit: Für die 13 Kohorten sind die jeweils aktuellsten Follow-up Daten zu berücksichtigen, so dass sich in einem Poolingverfahren die Anzahl der in Frage kommenden Kohortenstudien auf 10 Primärstudien reduzieren würde. Hinsichtlich der Harmonisierung von Expositionsdaten für eine gepoolte Analyse wäre eine Einschränkung des Expositionszeitraumes auf die Jahre ab 1950 zu empfehlen. Hierdurch würde sich der Gesamtzeitraum der Expositionserhebung zwar von 1900-2003 auf 1950-2003 reduzieren, aber zu einer höheren Homogenität der Expositionsdaten beitragen. Von diesem Vorgehen wäre die dänische Studie von Pedersen et al. (2017) betroffen. Aufgrund der heterogenen Methodik in Fall-Kontroll-Studien lassen sich für diese keine ähnlichen Schlüsse wie für die Kohortenstudien ableiten.

5.2.2.3 Deskription der Methoden zur Expositionserfassung

Zur Abschätzung der beruflichen MF-Exposition wurden verschiedene Methoden unterschiedlicher Güte und Validität angewandt. Im einfachsten Fall erfolgte eine Bewertung der potentiellen MF-Exposition über Berufsangaben der Studienteilnehmer. Diese Angabe wurde nicht quantifiziert, also nicht in μT übersetzt. Vielmehr erfolgte eine Bewertung der potentiellen Exposition durch Vergleich von Berufen ohne (oder mit niedriger MF-Exposition) mit stärker exponierten Berufsgruppen. Zu diesen zählen z.B. Elektriker, Elektroinstallateure und Elektroinstandsetzer, Beschäftigte im Elektrizitätswerk, Beschäftigte in Werkstätten für elektrische und

elektronische Geräte, Lokführer, Telefoninstallateure und -instandsetzer sowie Personen, die elektrische Geräte bedienen (z.B. Schweißer und Mechaniker) (Definition nach Deapen et al. (1986)). Dieses Vorgehen kann lediglich als Näherung an die Expositionsverhältnisse am Arbeitsplatz verstanden werden. Tatsächlich kann ein Elektriker, der in der Bau- und Dienstleistungsbranche beschäftigt ist, in einem Neubau Leitungen verlegen, die nicht unter Strom stehen und somit kaum gegenüber MF exponiert sein, andererseits kann ein Elektriker in der Energieversorgungsbranche an unter Spannung befindlichen Hochspannungsleitungen zur Instandhaltung oder Reparatur mit sehr hoher MF-Exposition arbeiten (Sorahan & Swanson 2017).

Die auf den ersten Blick beste Expositionsschätzung ist die direkte Messung. Sie liefert für eine Person die beste Abschätzung seiner persönlichen Exposition. Der Einsatz von Personendosimetern ist jedoch aufwändig. Oder ein solches Instrument wurde in der Vergangenheit nicht zur Expositionserfassung eingesetzt. Insbesondere in retrospektiven Studien ist die direkte Expositionsmessung somit häufig nicht möglich (Taeger 2017).

Die indirekte Erhebung von berufsbedingten Expositionen in epidemiologischen Studien zur Untersuchung eines assoziierten Erkrankungsrisikos erfolgt in vielen Fällen mit Hilfe einer JEM. Hier werden verschiedene Tätigkeitsbereiche definiert, für die dann, meist in Abhängigkeit vom Kalenderjahr, die beruflichen Belastungswerte bestimmt werden. Eine JEM verknüpft somit Berufsangaben mit Arbeitsplatzmessungen und/oder Expertenschätzungen zu Belastungen am Arbeitsplatz und ermöglicht somit eine individuelle Quantifizierung der Exposition (Merletti et al. 2014).

Ein weiterer Gütefaktor zur Bewertung der Validität einer Expositionsschätzung ist die Berücksichtigung des Faktors „Zeit“. Berufsangaben können auf Zensus-Informationen zu einem bestimmten Erhebungszeitpunkt beruhen oder von Totenscheinen entnommen worden sein („usual occupation“ oder „last occupation“). Bei Fragebogenerhebungen in beruflichen Fall-Kontroll-Studien oder in registerbasierten Berufskohorten (mit Informationen zur Tätigkeit und Dauer der Tätigkeit) kann hingegen die gesamte Berufshistorie erfasst werden, so dass Änderungen von Expositionen im Zeitverlauf berücksichtigt werden können. Bei einer JEM-basierten Auswertung wird für die untersuchten Personen mit Hilfe der Berufsbiographie summarisch die individuelle Höhe der (kumulativen) Exposition bestimmt.

Die Präzision von JEMs kann eingeschränkt sein, wenn die Informationen zur Exposition für den einzelnen Beruf ungenau oder unvollständig sind oder wenn die Exposition in dem jeweiligen Berufscode von Person zu Person variiert aufgrund unterschiedlicher Arbeitsbedingungen und Arbeitsabläufe. Zudem können Fehler bei der Berufscodierung und der Beschäftigungsdauer für die einzelnen Personen auftreten (Greenland et al. 2016). Dennoch sind JEMs ein etabliertes Instrument in der Berufsepidemiologie (Lata & Seidler 2017). Eine differentielle Missklassifikation (zwischen Erkrankten und Nicht-Erkrankten) ist zumeist gering (Taeger 2017).

Tabelle 5 skizziert JEMs, die zur Schätzung der beruflichen MF-Exposition in den hier betrachteten Studien verwendet wurden. Drei JEMs wurden zur Schätzung des Stromschlag-Risikos verwendet (**Tabelle 6**). Detailliertere Beschreibungen dieser JEMs sind **Anhang 5** und **Anhang 6** zu entnehmen.

Tabelle 5: Anwendung von JEMs zur Schätzung beruflicher MF-Exposition

Autoren	Anwendung in beruflichen Studien zu ALS	JEM, Beschreibung
Johansen & Olsen (1998b)	Johansen & Olsen (1998a) Johansen (2000) Pedersen et al. (2017)	JEM für Stromversorgungsunternehmen in Dänemark, basiert auf 196 „24-Stunden-Messungen“ bei 192 Angestellten
Floderus et al. (1996)	Feychting et al. (2003) Hakansson et al. (2003) Fischer et al. (2015)	JEM basiert auf 1.098 Messungen an Männern für die 100 häufigsten Berufe in Schweden
Koeman et al. (2013)	Huss et al. (2015) Koeman et al. (2017) Peters et al. (2019)	Modifizierte JEM von Bowman et al. (2007)
Renew et al. (2003)	Sorahan & Kheifets (2007) Sorahan & Mohammed (2014)	JEM auf Basis von Berechnungen von Betriebsdaten und technischen Daten von Elektrizitätswerken
Kromhout et al. (1995)	Savitz et al. (1998a)	JEM auf Basis von 2.842 Messungen an Mitarbeitern von Elektrizitätsversorgungsunternehmen
Bowman et al. (2007)	Parlett et al. (2011) Fischer et al. (2015) Noonan et al. (2002) Park et al. (2005) Vergara et al. (2015a)	Populationsbasierte JEM basierend auf 2.317 Messungen an Arbeitern aus USA, Schweden, Neuseeland, Finnland und Italien
Forssén et al. (2004)	Fischer et al. (2015)	JEM auf Basis von 471 24-Stunden-Messungen an Frauen mit 49 verschiedenen Berufen

Tabelle 6: Anwendung von JEMs zur Schätzung des Risikos für einen Stromschlag

Autoren	Anwendung in beruflichen Studien zu ALS	JEM, Beschreibung
Huss et al. (2013)	Huss et al. (2015) Fischer et al. (2015) Koeman et al. (2017)	JEM zur Schätzung des Risikos, einen Stromschlag bei der Arbeit zu erleiden, basiert auf 116 berücksichtigten Berufen
Vergara et al. (2012)	Vergara et al. (2015a)	JEM zur Schätzung des Risikos, einen Stromschlag bei der Arbeit zu erleiden, basiert auf 501 berücksichtigten Berufen
Vergara et al. (2015b)	Fischer et al. (2015)	Weiterentwicklung von JEM von (2012) Vergara et al. (2012)

Qualität der MF-Expositionserfassung

Basierend auf den vorstehend berichteten Überlegungen zu den Methoden der Expositionserfassung wurde für die 21 Studien folgende Kategorisierung vorgenommen: eine Studie wurde der Kategorie „niedrige Qualität“ zugeordnet (Farbskala: rot), wenn keine quantifizierbare Expositionsschätzung in Tesla (oder Gauss) vorlag. Studien wurden der Kategorie „mittlere Qualität“ zugeordnet, wenn eine quantifizierbare Expositionsschätzung vorlag (Farbskala: gelb). Basierte die Expositionsschätzung zusätzlich auf Basis einer vollständigen Berufshistorie, dann wurde die Studie der Kategorie hohe Qualität zugeordnet (Farbskala: grün). **Tabelle 7** zeigt das Ergebnis dieser Bewertung. Eine umfassende Beschreibung der Einzelbewertungen der 21 Studien befindet sich in **Anhang 7**. Die Expositionserfassung von Stromschlägen war nicht Gegenstand der Qualitätsbewertung. **Kapitel 5.2.2.5** greift das Thema „Stromschläge“ vertiefend auf.

Tabelle 7: Expositionserfassung und qualitative Kategorisierung in 21 berufsepidemiologischen Studien

Studie	MF-Exposition Referenzkategorie	MF-Exposition Höchstkategorie	Einheit	Information zum Beruf	Expositionserfassung
Davanipour et al. (1997)	0-2 mG (0-0,2 µT)	>10 mG (>1 µT)	durchschn. Exp./Tag	Berufshistorie durch Fragebogen	Arbeitsmediziner
Savitz et al. (1998a)	0-≤0,589 µT	1,14-15,45 µT	kumulative Exp.	Berufshistorie	JEM
Savitz et al. (1998b)	k.A.	k.A.	k.A.	Berufsangabe auf Totenschein	Berufstitel
Noonan et al. (2002)	<0,10 µT	≥0,30 µT	durchschn. Exp./Tag	Berufsangabe auf Totenschein	JEM
Park et al. (2005)	0-0,999 mG (0-0,099 µT)	9-9,999 mG (0,9-,99 µT)	durchschn. Exp./Tag	Berufsangabe auf Totenschein	JEM
Parlett et al. (2011)	0-0,155 µT	>0,2644 µT	durchschn. Exp./Tag	Berufsangabe bei Zensus	JEM
Vergara et al. (2015a)	<0,1 µT	≥0,3 µT	durchschn. Exp./Tag	Berufsangabe auf Totenschein	JEM
Gunnarsson et al. (1991)	k.A.	k.A.	k.A.	Berufsangabe bei Zensus 1960	Berufstitel
Gunnarsson et al. (1992)	k.A.	k.A.	k.A.	Berufshistorie durch Fragebogen	Berufstitel
Feychting et al. (2003)	<0,11 µT	≥0,5 µT	durchschn. Exp./Tag	je eine Berufsangabe für Zensus 1970 und 1980	JEM
Hakansson et al. (2003)	<0,1636 µT	>0,53 µT	durchschn. Exp./Tag	je eine Berufsangabe für Zensus 1980, 1985 und 1990	JEM
Fischer et al. (2015)	<0,11 µT	>0,3 µT	durchschn. Exp./Tag	Berufsangabe bei Zensus 1960, 1970, 1980 und 1990	3 JEMs

Fortsetzung Tabelle 7

Studie	MF-Exposition Referenzkategorie	MF-Exposition Höchstkategorie	Einheit	Information zum Beruf	Expositionserfassung
Koeman et al. (2017)	0,11 μ T	0,52 μ T	kumulative Exp.	Berufshistorie durch Fragebogen	JEM
Röösli et al. (2007)	1 μ T	21 μ T	durchschn. Exp./Jahr	Berufshistorie bei der Bahn	Messungen/ Modellierung
Huss et al. (2015)	0,11 μ T	0,52 μ T	durchschn. Exp./Tag	je eine Berufsangabe für Zensus 1980 und 1990	JEM
Sorahan & Kheifets (2007)	0-2,4 μ T	$\geq 20,0$ μ T	kumulative Exp.	Berufshistorie	JEM
Sorahan & Mohammed (2014)	0-2,4 μ T	$\geq 20,0$ μ T	kumulative Exp.	Berufshistorie	JEM
Johansen & Olsen (1998a)	<0,09 μ T	$\geq 1,0$ μ T	durchschn. Exp./Tag	eine Berufsbezeichnung	JEM
Johansen (2000)	<0,09 μ T	$\geq 1,0$ μ T	durchschn. Exp./Tag	eine Berufsbezeichnung	JEM
Pedersen et al. (2017)	<0,1 μ T	$\geq 1,0$ μ T	durchschn. Exp./Tag	Berufshistorie	JEM
Peters et al. (2019)	0,11 μ T	0,52 μ T	durchschn. Exp./Tag	Berufshistorie durch Fragebogen	JEM

k.A., keine Angabe; Kategorien der Expositionserfassung; niedrige Qualität - Farbskala: rot; mittlere Qualität - Farbskala: gelb; hohe Qualität - Farbskala: grün

Fazit: In 3 der 21 bewerteten Studien wurde die MF-Exposition nicht als quantitative Variable erfasst. Diese Studien wurden hinsichtlich der angewendeten Methode zur Expositionserfassung als Studie "niedriger Qualität" eingestuft. Es handelt sich um Fall-Kontroll-Studien, die in den USA (Savitz et al. 1998b) und Schweden durchgeführt wurden (Gunnarsson et al. 1991, Gunnarsson et al. 1992). Die avisierte Pooling-Studie soll einen Beitrag zu der Frage zu leisten, ob (berufliche) Magnetfelder mit einer Risikoerhöhung für ALS verknüpft sind. Der Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung gilt in der Epidemiologie als wichtiges Kausalitätskriterium. Für eine solche Dosis-Wirkungs-Analyse benötigt man Angaben in μ T, die in den ausgeschlossenen Studien nicht vorliegt. 13 Studien wurden der Kategorie „mittlere Qualität“ zugeordnet und 5 Studien der Kategorie „hohe Qualität“. Für eine gepoolte Analyse kommen nur diese 18 Studien mit „mittlerer Qualität“ oder „hoher Qualität“ infrage, da deren Risikoschätzungen auf einer quantitativen MF-Variable beruhen.

5.2.2.4 Deskription von Expositionsmetriken und Expositionskategorien

Für 18 Studien mit quantifizierbarer Expositionsschätzung werden nachfolgend jeweils die Referenzkategorien und die höchsten Expositionskategorien dargestellt, in Anlehnung an das Vorgehen der Meta-Analyse von Huss et al. (2018). In dieser wurde der Meta-Schätzer für den Vergleich von „higher levels of MF compared to lower levels“ berechnet.

MF in μT pro Arbeitstag in Kohorten

In **Abbildung 4** sind die Expositionskategorien zur beruflichen MF-Exposition von 9 Kohortenstudien dargestellt, die die „durchschnittliche berufliche Exposition in μT pro Arbeitstag“ betrachten. Die Werte für die Referenzkategorie variierten zwischen $0,09 \mu\text{T}$ und $0,16 \mu\text{T}$, mit einer durchschnittlichen Exposition von $0,12 \mu\text{T}$ über alle 9 betrachteten Studien. Die Werte für die Kategorie „höchste MF-Exposition“ variierten zwischen $0,26 \mu\text{T}$ und maximal $1 \mu\text{T}$. Hier betrifft die höchste Exposition ($1 \mu\text{T}$) eine dänische Berufskohorte von Arbeitern im Energieversorgungssektor, die niedrigsten ($0,26 \mu\text{T}$ und $0,3 \mu\text{T}$) beziehen sich auf bevölkerungsbasierte Kohorten. Im Mittel liegt hier die durchschnittliche berufliche Exposition pro Arbeitstag bei $0,63 \mu\text{T}$. Damit übersteigt die durchschnittliche Exposition der hohen Expositionskategorie die Referenzkategorie um das ca. 5-fache. Die Kohortenstudien weisen teilweise auch mittlere Expositionskategorien aus, die in Abb. 4 jedoch nicht dargestellt wurden (Hakansson et al. 2003, Johansen & Olsen 1998a, Johansen 2000, Feychting et al. 2003, Sorahan & Mohammed 2014, Sorahan & Kheifets 2007, Fischer et al. 2015, Parlett et al. 2011, Park et al. 2005).

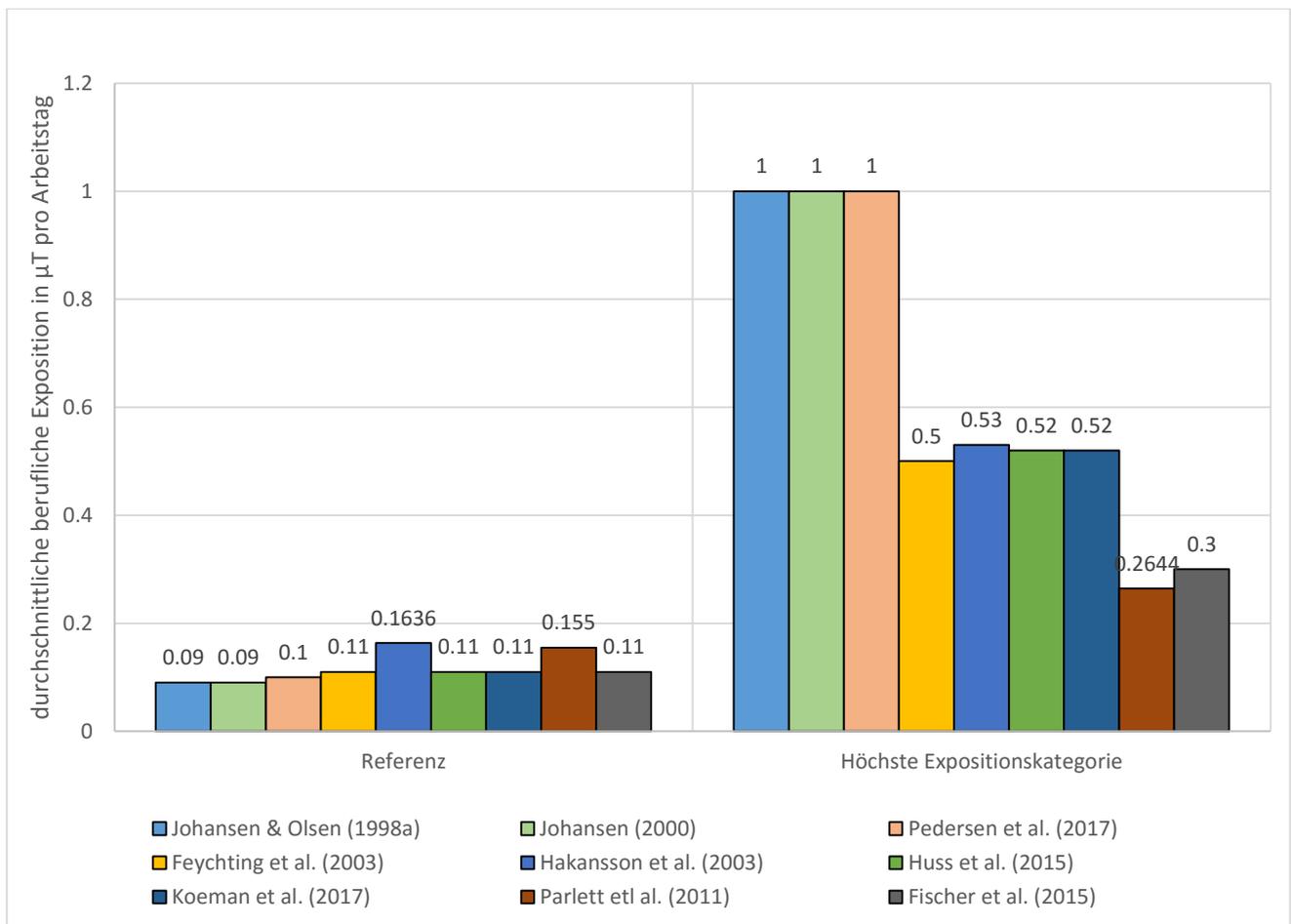


Abbildung 4: Expositionskategorien in Kohortenstudien zur beruflichen MF-Exposition mit der Einheit „durchschnittliche berufliche Exposition in μT pro Arbeitstag“

MF in μT pro Arbeitstag in Fall-Kontroll-Studien

Insgesamt 5 Fall-Kontroll-Studien berücksichtigen die Einheit „durchschnittliche berufliche Exposition in μT pro Arbeitstag“. Die Referenzkategorie zeigte eine Schwankungsbreite von 0,09 μT bis 0,2 μT . In der Kategorie „Hoch“ wurden Werte zwischen 0,3 μT und 1 μT abgebildet. Durchschnittlich beträgt die Exposition über alle Referenzkategorien 0,12 μT bzw. 0,60 μT für die Kategorie „Hoch“ (vgl. **Abbildung 5**). Für Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien ist die Verteilung der Exposition basierend auf der Metrik „durchschnittliche berufliche Exposition in μT pro Arbeitstag“ sowohl in den Referenzgruppen, als auch in der Gruppe der „Hochexponierten“ vergleichbar.

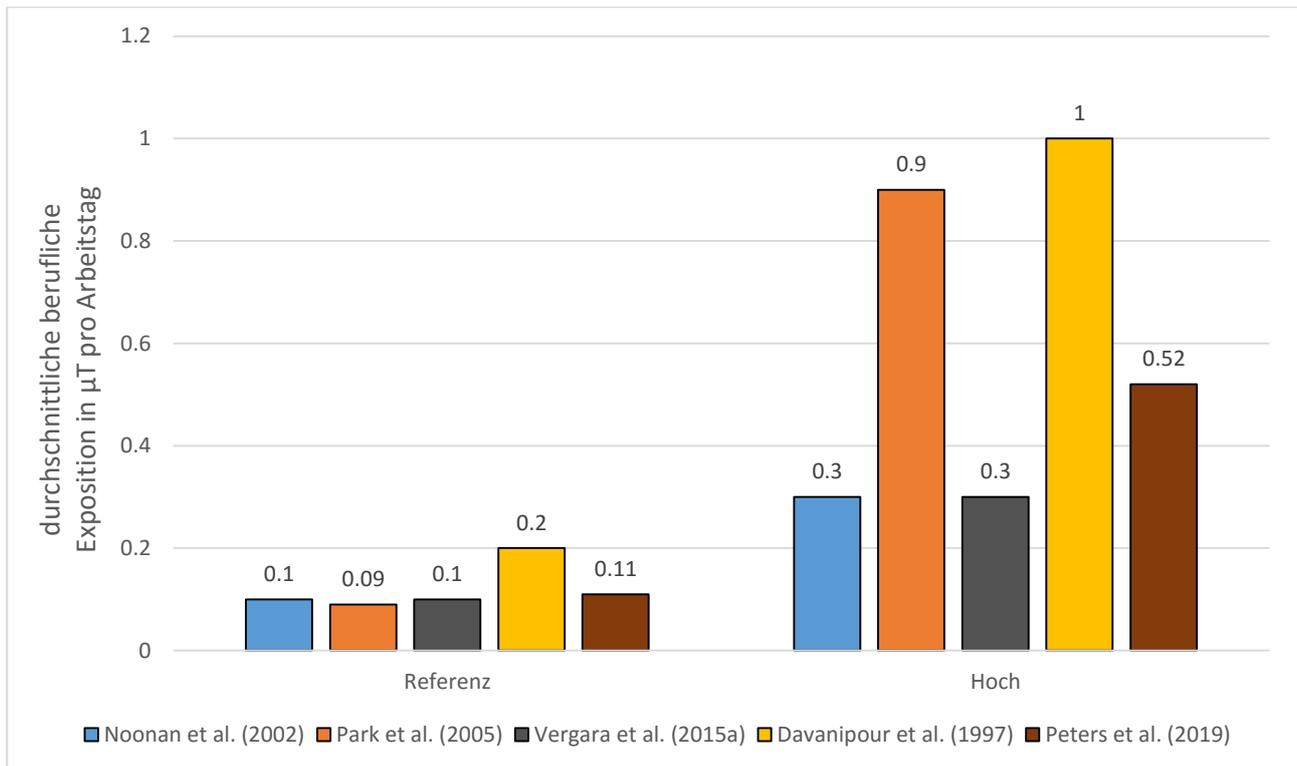


Abbildung 5: Expositions-kategorien in Fall-Kontroll-Studien zur beruflichen MF-Exposition mit der Einheit „durchschnittliche berufliche Exposition in μT pro Arbeitstag“

MF in μT -Jahren in Kohortenstudien

In 3 Kohortenstudien (Sorahan & Mohammed 2014, Sorahan & Kheifets 2007, Savitz et al. 1998a) wurde die Exposition in der Einheit „ μT -Jahre“ angegeben. Bei dieser Metrik handelt es sich um eine kumulative Schätzung der beruflichen MF-Exposition. Die Berechnung erfolgte durch Multiplikation der durchschnittlichen täglichen Exposition mit den Arbeitstagen pro Jahr. Somit entspricht diese Einheit dem Prinzip der Pack-years-Bestimmung zur Quantifizierung des Risikofaktors Rauchen (Nance et al. 2017). Wie in **Abbildung 6** dargestellt, entsprechen die Referenzangaben für die Studien von Sorahan & Kheifets (2007) und Sorahan & Mohammed (2014) einer Exposition von 2,4 μT -Jahren. In der Kohortenstudie von Savitz et al. (1998a) ist die Exposition in der Referenzkategorie ca. 4-mal niedriger (0,59 μT -Jahre). Die Kategorien für eine hohe Exposition erreichen die Werte von 20 μT -Jahren und 15,45 μT -Jahren.

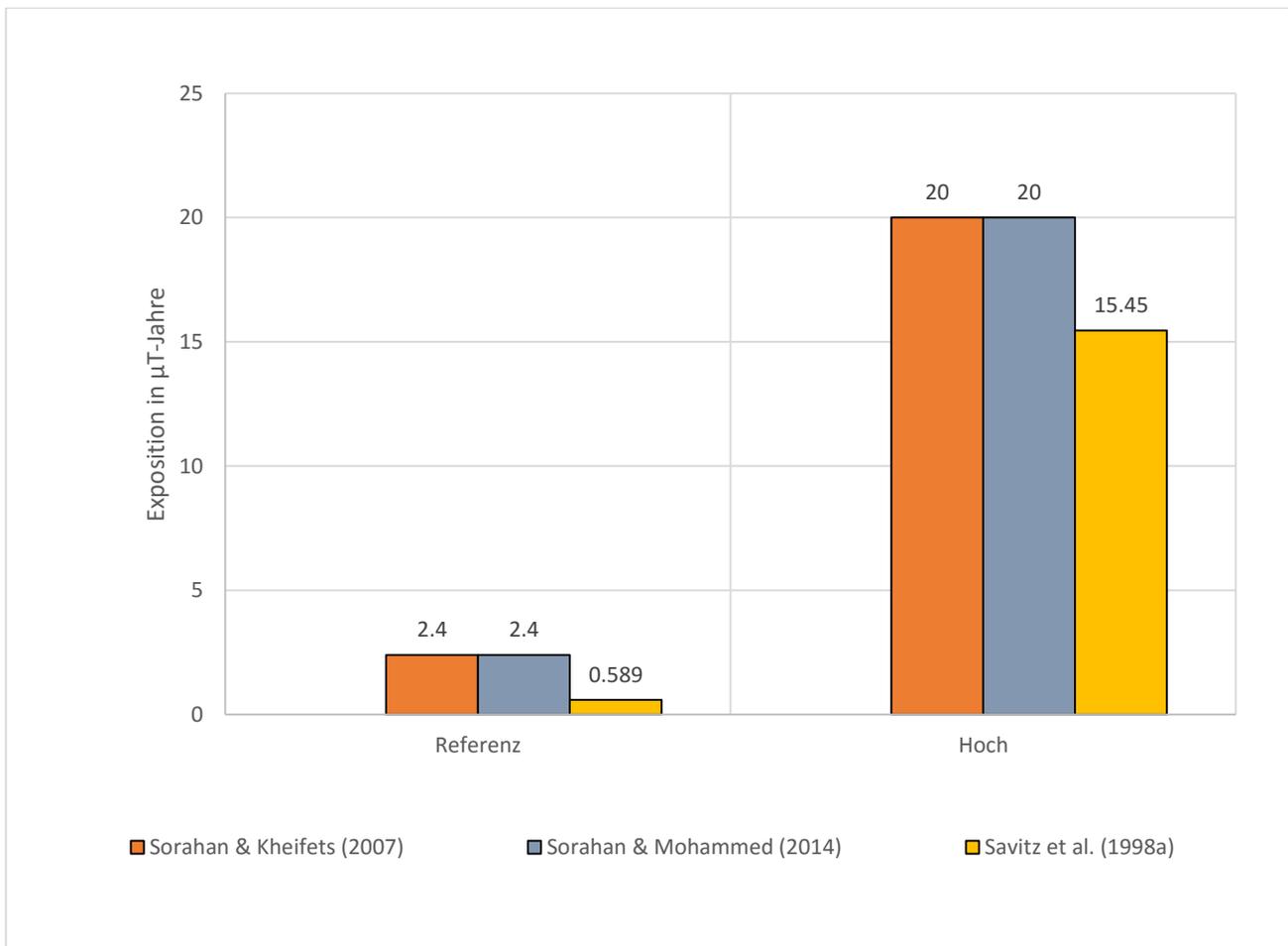


Abbildung 6: Expositionskategorien in Kohortenstudien zur beruflichen MF-Exposition mit der Einheit „μT-Jahre“

In den bislang vorgestellten Studien wurden die Netzfrequenzen von 50 Hz (Europa) oder 60 Hz (USA) betrachtet. In der Studie von Rösli et al. (2007) wurde hingegen eine Kohorte von Schweizer Bahnangestellten untersucht, wobei die hier betrachtete Bahnnetzfrequenz 16,7 Hz beträgt. Die bei Rösli et al. (2007) gewählte Expositionsmetrik war die „kumulative Lebenszeitexposition in μT“. Die geschätzte Exposition in der Referenzkategorie (5,7 μT), als auch in der Kategorie „Hoch“ (120,5 μT) ist im Vergleich zu den vorstehend genannten Kohortenstudien mit kumulativer Expositionsmetrik deutlich höher. Aufgrund dieser Besonderheit wurde die Schweizer Kohorte nicht in **Abbildung 6** integriert.

Harmonisierung von Expositionskategorien

Die 18 Studien mit quantifizierbarer Expositionsschätzung zeigen zwar Unterschiede in den Expositionsmetriken und Expositionskategorien, jedoch ist eine Harmonisierung in einer Poolingstudie realisierbar. Da in 14 von 18 Studien die Einheit „durchschnittliche berufliche Exposition, μT pro Arbeitstag (X)“ verwendet wurde, wird diese Metrik als Standardmaß empfohlen. Die Anwendung der „durchschnittlichen täglichen Arbeitsplatzbelastung“ als Proxy für die MF-Exposition wird auch gestützt durch die unsicheren biologischen Erklärungsmodelle für den Zusammenhang von MF-Exposition und ALS (Ahlbom et al. 2001). So ist beispielsweise unklar, ob Expositionen in jungen Lebensjahren relevant sind oder die lebenslang kumulierte Dosis.

Die Metrik „Exposition in μT-Jahre (Y₁)“ lässt sich in die Einheit (X) umrechnen, indem der Quotient aus „μT-Jahren“ und „Anzahl exponierter Jahre (Z)“ gebildet wird. Der sich ergebende Wert ist anschließend durch 230 Tage zu dividieren. 230 Tage entsprechen einer 5-Tage Woche bezogen auf 1 Jahr (länderspezifische Unterschiede sind zu beachten):

$$X = \left(\frac{Y_1}{Z} \right) / 230.$$

Mit einem vergleichbaren Rechenschritt ließe sich die Metrik der kumulativen Lebenszeitexposition in μT (Y_2) aus der Studie von Rösli et al. (2007) umrechnen, indem der Quotient aus kumulativer Lebenszeitexposition (Y_2) und exponierten Jahren gebildet wird und dieses Ergebnis erneut durch 230 Arbeitstage dividiert wird:

$$X = \left(\frac{Y_2}{Z}\right) / 230.$$

Fazit: Durch die beschriebenen Rechenschritte ließen sich die unterschiedlichen Expositionsmetriken harmonisieren und im Rahmen einer gepoolten Analyse studienübergreifend auswerten. Hierin liegt eine besonders hervorzuhebende Stärke der gepoolten Analyse im Vergleich zur Meta-Analyse auf Basis von publizierten Daten. In letzterer werden die Meta-Schätzer für einen Vergleich von durchschnittlich niedrig exponierten Personen mit durchschnittlich hoch exponierten Personen berechnet (Huss et al. 2018). Wie in **Abbildung 4, 5 und 6** gezeigt, können sich die jeweiligen Definitionen von hoher und niedriger MF-Kategorie unterscheiden. In der Fall-Kontroll-Studie von Noonan et al. (2002) sind beispielsweise hoch-exponierte Personen mit einer durchschnittlichen Belastung von $0,3 \mu\text{T}$ pro Arbeitstag exponiert. In der Fall-Kontroll-Studie von Vergara et al. (2015a) hingegen werden Personen erst mit dem 3-fachen ($0,9 \mu\text{T}$) der täglichen durchschnittlichen Exposition in μT pro Arbeitstag der hochexponierten Kategorie zugeordnet. Der Vergleich der Risikoschätzer im Rahmen einer herkömmlichen Meta-Analyse ist durch diese Heterogenität somit limitiert. In einer gepoolten Analyse kann eine einheitliche Festlegung bzw. Neudefinition von Expositionskategorien vorgenommen werden.

5.2.2.5 Deskription von berücksichtigten Confoundern

Studienübergreifende Confounder wurden definiert als Variablen, nach denen in mehr als 2 Studien adjustiert oder stratifiziert wurde oder die in den Originaldaten vorhanden waren und für eine gepoolte Auswertung prinzipiell nutzbar wären. Insgesamt konnten 39 einzelne Confounder identifiziert werden, davon 12 studienübergreifend (**Tabelle 8**).

Die häufigsten studienübergreifenden Confounder sind Alter (in 19 Studien) und Geschlecht (in 14 Studien). In 6 Studien entfällt die Geschlechtsangabe, da es sich um Studien mit ausschließlich männlichen Personen handelte. In 10 Studien wurde der sozioökonomische Status erfasst. Dabei gilt es zu beachten, dass die zugrunde gelegten Konzepte zur Abbildung des sozioökonomischen Status zwischen den Studien variieren. Feychting et al. (2003) haben Informationen zum sozioökonomischen Status über Zensus-Daten gewonnen. Huss et al. (2015) adjustierten nach einem Nachbarschaftsindex für sozioökonomische Faktoren, der sich aus Medianmiete pro Quadratmeter, Anzahl an Personen pro Zimmer, Bildungsniveau, berufliche Tätigkeit zusammensetzt (Panczak et al. 2012). In der Studie von Fischer et al. (2015) wurde der sozioökonomische Status basierend auf Zensusangaben zur letzten Berufsangabe definiert. Unterschieden wird zwischen „white collar-Berufen (Angestellte)“, „blue collar-Berufen (Arbeiter)“, Landwirten und Selbstständigen. Für eine gepoolte Auswertung müssten die Information hinsichtlich des sozioökonomischen Status auf eine Betrachtung von Personen mit hohem, im Vergleich zu Personen mit niedrigem sozioökonomischen Status reduziert werden, um eine studienübergreifende Adjustierung zu ermöglichen. Denkbar wäre auch die Nutzung der Variablen „Bildung“ als Approximation für den sozioökonomischen Status (Shavers 2007, Galobardes et al. 2006). Eine Angabe zur „Bildung“ liegt in 5 Studien vor, welche gleichzeitig keinen sozioökonomischen Status erfasst haben.

Weitere potentielle Confounder, die in der Literatur diskutiert werden, sind berufsbedingte oder umweltbezogene Faktoren, wie die Exposition gegenüber Stromschlägen (Huss et al. 2015), Metallen (Wang et al. 2014), Lösungsmitteln (Peters et al. 2017a) und Pestiziden (Kang et al. 2014). Die Anzahl der Studien mit sich überschneidenden berufsbedingten oder umweltbezogenen Confoundern ist eher gering.

Tabelle 8: Studienübergreifende Confounder in 21 Studien zur beruflichen Exposition gegenüber MF

Autoren	Alter	Geschl.	SES	Bildung	Hautfarbe	Stromschläge	Metalle	Familienstand	Lösungsmittel	Sterbejahr	Rauchen	Pestizide
Johansen & Olsen (1998a)	-	entfällt	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-
Johansen (2000)	✓	✓	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-
Pedersen et al. (2017)	✓	✓	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-
Feychting et al. (2003)	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hakansson et al. (2003)	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rössli et al. (2007)	✓	entfällt	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-
Huss et al. (2015)	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	-	✓
Koeman et al. (2017)	✓	✓	-	✓	-	✓	✓	-	✓	-	✓	✓
Sorahan & Kheifets (2007)	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sorahan & Mohammed (2014)	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Savitz et al. (1998a)	✓	entfällt	✓	-	✓	-	-	-	✓	-	-	-
Parlett et al. (2011)	✓	✓	-	✓	✓	-	-	✓	-	-	-	✓
Fischer et al. (2015)	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-
Gunnarsson et al. (1991)	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gunnarsson et al. (1992)	-	-	-	-	-	✓-	-	-	-	-	✓	-
Savitz et al. (1998b)	✓	entfällt	✓	-	✓	-	-	-	-	✓	-	✓
Noonan et al. (2002)	✓	entfällt	-	✓	✓	-	-	-	-	✓	-	-
Park et al. (2005)	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-	✓	-	-	-
Vergara et al. (2015a)	✓	entfällt	-	✓	✓	✓	-	-	-	✓	-	-
Davanipour et al. (1997)	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-
Peters et al. (2019)	✓	✓	-	✓	-	✓	✓	-	✓	-	✓	✓

Entfällt: Studien mit Auswertungen ausschließlich für Männer; SES, socioeconomic status; „-“, Variable nicht vorhanden;

Stromschläge

Von 9 Studien mit Informationen zu Stromschlägen haben 8 Studien gleichzeitig die MF-Exposition quantitativ geschätzt. Von diesen wurde in den dänischen Studien Johansen und Olsen (1998a), Johansen (2000) und Pedersen et al. (2017) das Vorliegen eines Stromschlags als dichotome Variable erhoben. Die Daten hierzu basieren auf Meldungen an die „Danish Working Environment Authority“ und an ein Unfallregister. In diesem werden Stromschläge erfasst, die in einem Dänischen Krankenhaus behandelt wurden. Laut Pedersen et al. (2017) registriert das Register jedoch nur ca. 15% der Dänischen Bevölkerung. Dies könnte mit einer Untererfassung der tatsächlichen Exposition gegenüber Stromschlägen verbunden sein. Zudem ist anzunehmen, dass überwiegend stärkere Stromschläge registriert werden, da als Bedingung für die Registrierung eine Behandlung in einem Krankenhaus erfüllt sein muss. In den verbleibenden 5 Studien wurde das Risiko einer Exposition gegenüber einem Stromschlag mittels JEM geschätzt (**Tabelle 9**). Das Risiko, einen Stromschlag zu erleiden, wurde in diesen Studien in die Kategorien niedrig, mittel und hoch eingeteilt. Diese Einteilung beruht auf Schätzungen zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Stromschlags in Abhängigkeit vom ausgeübten Beruf.

Tabelle 9: Studien zu beruflichen Magnetfeldern und ALS mit gleichzeitiger Erfassung von Stromschlägen

Autoren	Land	Studientyp	Magnetfelder - Quantitative Expositionsschätzung	Stromschlag - Expositionskategorien
Huss et al. (2015)	CHE	Kohortenstudie	✓	kategorial
Johansen & Olsen (1998a)	DNK	Kohortenstudie	✓	dichotom
Johansen (2000)	DNK	Kohortenstudie	✓	dichotom
Pedersen et al. (2017)	DNK	Kohortenstudie	✓	dichotom
Koeman et al. (2017)	NL	Kohortenstudie	✓	kategorial
Peters et al. 2019	NL/IRL/IT	FKS	✓	kategorial
Fischer et al. (2015)	SWE	Kohortenstudie	✓	kategorial
Vergara et al. (2015a)	USA	FKS	✓	kategorial

CHE, Schweiz; DNK, Dänemark; FKS, Fall-Kontroll-Studie; IT, Italien; IRL, Irland; NL, Niederlande; SWE, Schweden; USA, United States of America;

Fazit: In einer gepoolten Auswertung könnte studienübergreifend nach Alter und Geschlecht adjustiert werden, da diese Variablen in allen Studien erhoben wurden. Für andere potentiell wichtige Confounder zeigt sich ein uneinheitliches Bild. Dies betrifft sowohl die Frage, ob ein Confounder erhoben wurde und wenn ja, wie dieser Confounder in der Primärstudie definiert wurde. Zusammengesetzte Variablen wie der sozioökonomische Status werden in den einzelnen Studien unterschiedlich gebildet, was in einer studienübergreifenden Auswertung zu berücksichtigen wäre.

In einer gepoolten Studie könnte eine stratifizierte Betrachtung nach differenzierten Stromschlag-Kategorien (niedrig, mittel, hoch) für 5 Studien vorgenommen werden, darunter sind allerdings 2 Fall-Kontroll-Studien. Auf die Problematik einer gepoolten Analyse unterschiedlicher Studiendesigns wurde bereits in **Kapitel 5.2.2.1** hingewiesen.

5.2.3 Auswahl von Studien für ein Pooling

Insgesamt 21 Studien zum Zusammenhang von beruflichen Magnetfeldern und ALS wurden bewertet. Maßgebliches Kriterium für die Machbarkeit einer Pooling-Studie war die Vereinheitlichung der Expositions-kategorien. Drei Studien erfüllten diese Vorgabe nicht (vgl. **Kapitel 5.2.2.3**) und werden für ein Pooling-Vorhaben nicht weiter berücksichtigt (keine Angaben der Exposition in MikroTesla). Für 18 Studien liegen quantitative Expositions-kategorien vor, die in einer Pooling-Studie harmonisiert werden könnten (vgl. **Tabelle 10**).

Tabelle 10: Berufliche Studien mit hoher (mittlerer) Qualität der MF-Expositionserfassung

Studien	Land	Studiendesign
Röösli et al. (2007)	CHE	Kohortenstudie
Huss et al. (2015)	CHE	Kohortenstudie
Johansen & Olsen (1998a)	DNK	Kohortenstudie
Johansen (2000)	DNK	Kohortenstudie
Pedersen et al. (2017)	DNK	Kohortenstudie
Koeman et al. (2017)	NL	Kohortenstudie
Peters et al. (2019)	NL/IRL/IT	FKS
Feychting et al. (2003)	SWE	Kohortenstudie
Hakansson et al. (2003)	SWE	Kohortenstudie
Fischer et al. (2015)	SWE	Kohortenstudie
Sorahan & Kheifets (2007)	UK	Kohortenstudie
Sorahan & Mohammed (2014)	UK	Kohortenstudie
Davanipour et al. (1997)	USA	FKS
Savitz et al. (1998a)	USA	Kohortenstudie
Noonan et al. (2002)	USA	FKS
Park et al. (2005)	USA	FKS
Parlett et al. (2011)	USA	Kohortenstudie
Vergara et al. (2015a)	USA	FKS

CHE, Schweiz; DNK, Dänemark; FKS, Fall-Kontroll-Studie; IT, Italien; IRL, Irland; NL, Niederlande; SWE, Schweden; UK, United Kingdom; USA, United States of America;

5.2.4 Kontaktaufnahme mit Studienleitern ausgewählter Einzelstudien

Am 3.5.2019 wurden 15 Studienleiter bzw. Korrespondenz-verantwortliche Autoren von 18 ausgewählten Studien per Email kontaktiert und über die Ziele des BfS (Bundesamt für Strahlenschutz) - Vorhabens aufgeklärt (vgl. **Anhang 8**). Es wurde darum gebeten, die Bereitschaft zur Teilnahme an einer Pooling-Studie zu bekunden oder ggf. abzulehnen. Am 24.5.2019 lagen 13 Antworten vor. Eine Erstautorin wurde in Kopie ("cc") informiert, bislang ohne aktive Rückmeldung. Von Zoreh Davanipour lag (trotz Erinnerungs-Email) zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichtes keine Antwort vor.

Dreizehn der 18 ausgewählten Studien sind Kohortenstudien, 5 sind Fall-Kontroll-Studien. Für die Kohortenstudien liegt für 9 eine Bereitschaft zur Teilnahme an einer gepoolten Analyse vor. Die Teilnahmebereitschaft wurde in zwei Fällen abgelehnt und in 2 weiteren Fällen war die Antwort "offen", bzw. ließ Vorbehalte erkennen. Bei den 5 Fall-Kontroll-Studien wurden 2 positive Antworten hinsichtlich einer zukünftigen Pooling-Studie verzeichnet, eine ablehnende Antwort (Pooling nein), eine "offene" Antwort sowie ein Non-Response (**Tabelle 11**). Die angeschriebenen Studienleiter wurden nicht nur um einfache ja/nein-Antworten gebeten, sondern auch um die Äußerung von Meinungen oder Kommentaren. Diese wurden in **Tabelle 12** zusammengestellt.

Tabelle 11: Antwort der Studienleiter zur Bereitstellung von Daten für eine gepoolte Analyse

Autoren	Publikations-jahr	Land	Studiendesign	Bereitschaft Pooling ja/nein
Rööslı et al.	2007	CHE	Kohortenstudie	Ja
Huss et al.	2015	CHE	Kohortenstudie	Offen
Johansen & Olsen	1998a	DNK	Kohortenstudie	Ja
Johansen	2000	DNK	Kohortenstudie	Ja
Pedersen et al.	2017	DNK	Kohortenstudie	Ja
Koemann et al.	2017	NL	Kohortenstudie	Offen (via R. Vermeulen)
Feychting et al	2003	SWE	Kohortenstudie	Ja (via M. Feychting)
Fischer et al.	2015	SWE	Kohortenstudie	Ja (via M. Feychting)
Hakansson et al.	2003	SWE	Kohortenstudie	Nein
Sorahan & Kheifets	2007	UK	Kohortenstudie	Ja
Sorahan & Mohammed	2014	UK	Kohortenstudie	Ja
Savitz et al.	1998a	USA	Kohortenstudie	Ja
Parlett et al.	2011	USA	Kohortenstudie	Nein (via van Wijngaarden)
Peters et al.	2019	NL/IRL/IT	FKS	Offen (cc in R.Vermeulen)
Noonan et al.	2002	USA	FKS	Ja
Park et al.	2005	USA	FKS	Nein
Vergara et al.	2015	USA	FKS	Ja
Davanipour et al	1997	USA	FKS	Keine Antwort

CHE, Schweiz; DNK, Dänemark; FKS, Fall-Kontroll-Studie; IT, Italien; IRL, Irland; NL, Niederlande; SWE, Schweden; UK, United Kingdom; USA, United States of America;

Tabelle 12: Individuelle Kommentare von 13 Studienleitern

Zustimmung
<p>I'd be happy to contribute data and collaborate intellectually.</p> <p>I would be pleased to provide the information you need.</p> <p>I am interested being an active member of a collaborative study.</p> <p>I would expect to be actively involved in such a pooling study.</p>
Verfügbarkeit von Daten, Datenbereitstellung
<p>We do have the data somewhere.</p> <p>The big challenge is locating the data. This will not be easy with none of the staff who worked on it.</p> <p>We might be interested in a pooling. However, this will not be feasible for some data sets.</p> <p>I do not have access to the data anymore.</p> <p>I went back to my files and tried to find the datasets, but have not been able to locate them (it has been quite some time and I have changed computers and server spaces numerous times).</p>
Finanzielle Aspekte
<p>Providing data will require funding to prepare the data.</p> <p>There will be expenses related to the processing and preparation of the data, which need to be covered.</p> <p>We have identified no investigator willing to participate. This is a reflection of our resources and staffing and not a negative assessment.</p>
Methodische Aspekte
<p>Electric shocks: the ability to assign electric shocks to individuals (within a pooling effort) will be limited due to data quality and this is a bottleneck for a meaningful analysis at the moment.</p> <p>Quality of exposure assessment may not explain differences between studies. There are likely to be other explanations: e.g. selection bias.....or choices to combine medium and high exposure categories.</p> <p>Internal decisions may have influenced some of the findings, such as choices to combine medium and high exposure (more likely when there was no association in the highest exposed group and some elevated risk in the intermediate exposure category)".</p> <p>In addition, I believe that some studies only had a full occupational history for the exposed group (a certain occupation), but not for the comparison population, which would assume that there were no exposure in other occupations.</p> <p>....there are quite a few limitations to these death certificate data both in terms of exposure and outcome misclassification.</p>
Verschiedenes
<p>Permission from the local ethical board is necessary. Permission from the research board needed. It is a lengthy process.</p>

Von 3 ablehnenden Antworten, gaben 2 an, keinen Zugang zu den Daten zu haben (Hakansson et al. 2003, Parlett et al. 2011). Im dritten Fall stehen keine personellen Ressourcen zur Unterstützung einer Pooling-Studie zur Verfügung (Park et al. 2005).

Wissenschaftler einer niederländischen Arbeitsgruppe haben keine klare Position eingenommen (**Tabelle 11**, Status „offen“). Man bezweifelt, dass eine Pooling-Studie neue Erkenntnisse zur Klärung der Rolle von Stromschlägen in der Genese der ALS liefern wird, da die Qualität der hierzu vorhandenen Daten in Zweifel zu ziehen sei.

Fazit: Die Anfrage an die Studienleiter (von 18 Studien), ein Pooling zu unterstützen wurde überwiegend positiv aufgenommen (definitive Zusagen für 9 Kohortenstudien und 2 Fall-Kontroll-Studien). Die positive Einstellung zu einer Pooling-Studie war häufig verknüpft mit der Forderung nach finanzieller Unterstützung zur Aufbereitung und Bereitstellung von Daten, was bei der Kalkulation der Kosten entsprechend berücksichtigt wurde. Da bei Kohortenstudien zum Teil überlappende Studienpopulationen zu berücksichtigen sind und nur die jeweils aktuellste Analyse (mit der längsten Follow-up Dauer) in eine Pooling-Studie einfließen soll, kommen von 9 Kohortenstudien nur 6 für eine Pooling-Studie in Frage (vgl. **Kapitel 5.2.2.5**).

5.2.5 Prüfung der statistischen Aussagekraft eines gepoolten Schätzers

Zur Prüfung der statistischen Aussagekraft eines gepoolten Schätzers (für 6 Kohortenstudien, 2 Fall-Kontroll-Studien) wurden Fallzahlkalkulationen auf Basis verschiedener Annahmen getroffen. Die verschiedenen Szenarien sind nachfolgend tabellarisch dargestellt (**Tabelle 13**).

Tabelle 13: Annahmen für die Fallzahlkalkulation

Szenario	Inzidenz ALS in Bevölkerung	Inzidenz ALS in Hochexponierten	Anteil Hochexponierter in Bevölkerung
1	0,002%	0,00228%	10%
2	0,002%	0,00228%	2,5%
3	0,002%	0,00238%	10%
4	0,002%	0,00238%	2,5%
5	0,0023%	0,002622%	10%
6	0,0023%	0,002622%	2,5%
7	0,0023%	0,002737%	10%
8	0,0023%	0,002737%	2,5%

Annahmen „Inzidenz ALS in Bevölkerung“: In einer aktuellen Publikation von Logroscino und Piccininni (2019) wurde eine Inzidenz von 1,7-2,3 Neuerkrankungen auf 100.000 Personenjahre für Europa berichtet. Für die Fallzahlkalkulationen wurde eine Inzidenz von 2 auf 100.000 Personenjahre angenommen (Szenario 1-4). Für Szenario 5-8 wurde eine Inzidenz von 2,3 auf 100.000 Personenjahre angenommen.

Annahmen „Inzidenz ALS in Hochexponierten“: Die Angaben zur Inzidenz von ALS in der Gruppe Hochexponierter basieren auf dem Risikoschätzer der Meta-Analyse von Huss et al. (2018) von 1,14 (KI_{95%} 1,00-1,30) für Szenario 1,2,5,6. Für die Szenarien 3,4,7,8 wurde der Risikoschätzer der Meta-Analyse von Vergara et al. (2013) von 1,19 (KI_{95%} 0,95-1,47) verwendet.

Annahmen für „Anteil Hochexponierter in Bevölkerung“: Es wurden 2 unterschiedliche Annahmen getroffen. Zum einen wurde von einem Anteil von 10% Hochexponierten in der gesamten Population ausgegangen. Diese Annahme basiert auf einem Mittelwert, der aus drei Einzelstudien (Fischer et al. 2015, Koeman et al. 2017, Huss et al. 2015) zur MF-Exposition und ALS berechnet wurde (Szenario 1,3,5,7). In einer weiteren Annahme wurde von einem Anteil von 2,5% Hochexponierten ausgegangen, nach Angaben der Studie von Huss et al. (2015).

Szenario 1 wurde als Primäranalyse gewählt, da die Annahme hinsichtlich des zu erwartenden Effekts für diese Berechnung aus der aktuellsten Meta-Analyse (Huss et al. 2018) entnommen wurde und somit die aktuellsten Ergebnisse relevanter Einzelstudien berücksichtigt werden. Zusätzlich wurde der Anteil an Hochexponierten aus mehreren Studien übergreifend geschätzt, statt lediglich eine Studie als Referenzwert zu verwenden.

Abschließend wurde als Angabe zur Inzidenz von ALS in der Bevölkerung die mittlere Größe aus einer aktuellen Studien verwendet (Logroscino & Piccininni 2019) statt einer oberen oder unteren Grenze eines Wertes für die Inzidenz von ALS in der Bevölkerung. Aus diesen drei Gründen wurde Szenario 1 als das aussagekräftigste Szenario betrachtet und entsprechend als Primäranalyse definiert. Die Szenarien 2-8 dienten dem Vergleich mit Szenario 1.

Die Ergebnisse aus Szenario 1 (notwendige Fallzahl um einen Effekt von 1,14 mit einer Power von 80% nachzuweisen) wurden in einem weiteren Schritt mit der tatsächlich zu erreichenden Fallzahl (positive Rückmeldungen der Studienleiter) abgeglichen. Für alle durchgeführten Fallzahlkalkulationen wurde in einseitiges Testen, eine angestrebte Power von 80% und eine Wahrscheinlichkeit für einen α -Fehler von 5% festgelegt.

Ergebnisse der Fallzahlkalkulation

Auf Basis der in **Tabelle 13** aufgeführten Annahmen wurden insgesamt 8 Fallzahlberechnungen durchgeführt. In der Hauptanalyse (Szenario 1) wurde eine Gesamtstudiengröße von 2.044.121 Personen berechnet, um einen Effekt von 1,14 mit einer Power von 80% darstellen zu können, wovon 1.858.292 Personen mit einer Referenzexposition und 185.829 Personen mit hoher Exposition erhoben werden müssten.

In Szenario 2 wurde eine benötigte Gesamtstudiengröße von 7.078.061 berechnet (6.905.425 Referenzexponierte, 172.636 Hochexponierte). In Szenario 2 wurde die Anzahl an Hochexponierten mit 2,5% statt 10% (Szenario 1) der Bevölkerung geschätzt. Die Ergebnisse für alle Szenarien sind in **Tabelle 14** aufgeführt.

Tabelle 14: Ergebnisse der Fallzahlkalkulationen für 8 Szenarien

Szenario	Fallzahl Referenzexponierte	Fallzahl Hochexponierte	Gesamt
1	1.858.292	185.829	2.044.121
2	6.905.425	172.636	7.078.061
3	1.033.193	103.319	1.136.512
4	3.835.187	95.880	3.931.067
5	407.298	40.730	448.028
6	1.507.932	37.698	1.545.630
7	2.97.365	29.737	327.102
8	1.099.572	27.489	1.127.061

In **Abbildung 7** ist die benötigte Gesamtstudiengröße in Abhängigkeit von der Power für Szenario 1 graphisch dargestellt. Um ein um 14% erhöhtes Risiko für ALS beim Vergleich von Hochexponierten mit Referenzexponierten mit einer Power von 80% bestimmen zu können, würde eine Gesamtfallzahl von 2.044.121

Personen benötigt. Wird die Power auf 70% reduziert, würden 1.550.170 Personen benötigt, bei 60% Power 1.183.434, bei 50% Power 886.734, bei 40% Power 634.523 und bei 30% Power noch 413.864 Personen.

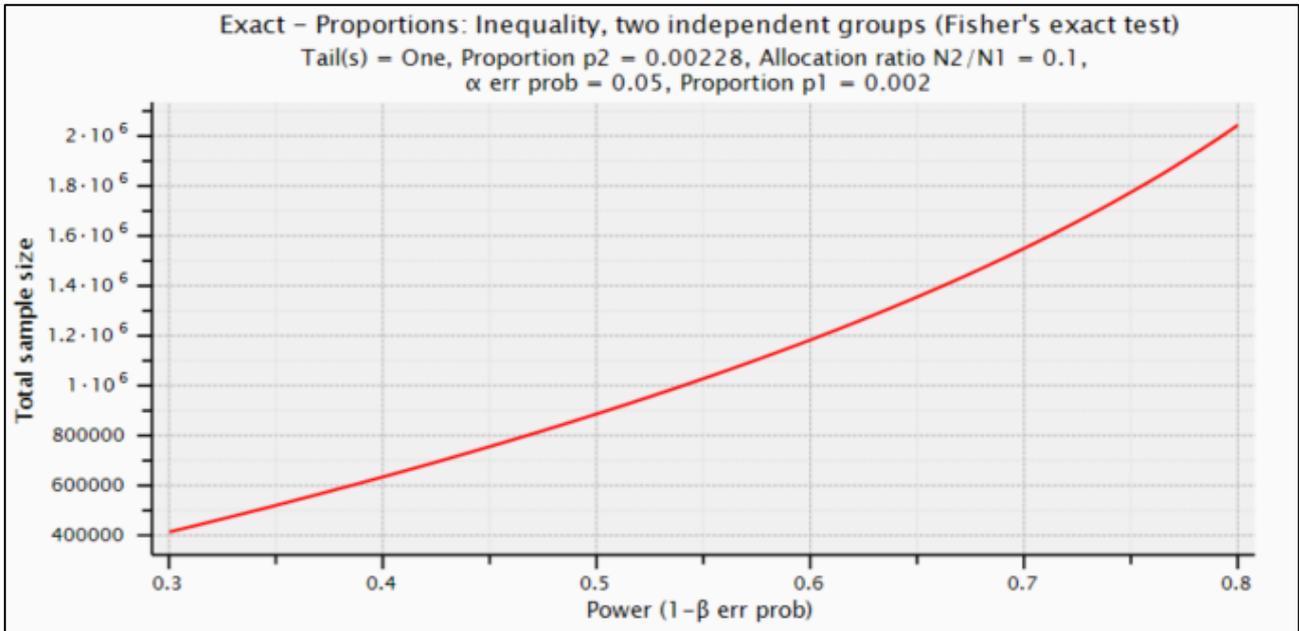


Abbildung 7: Ergebnisse der Fallzahlkalkulation auf Basis von Szenario 1 in Abhängigkeit von der Power

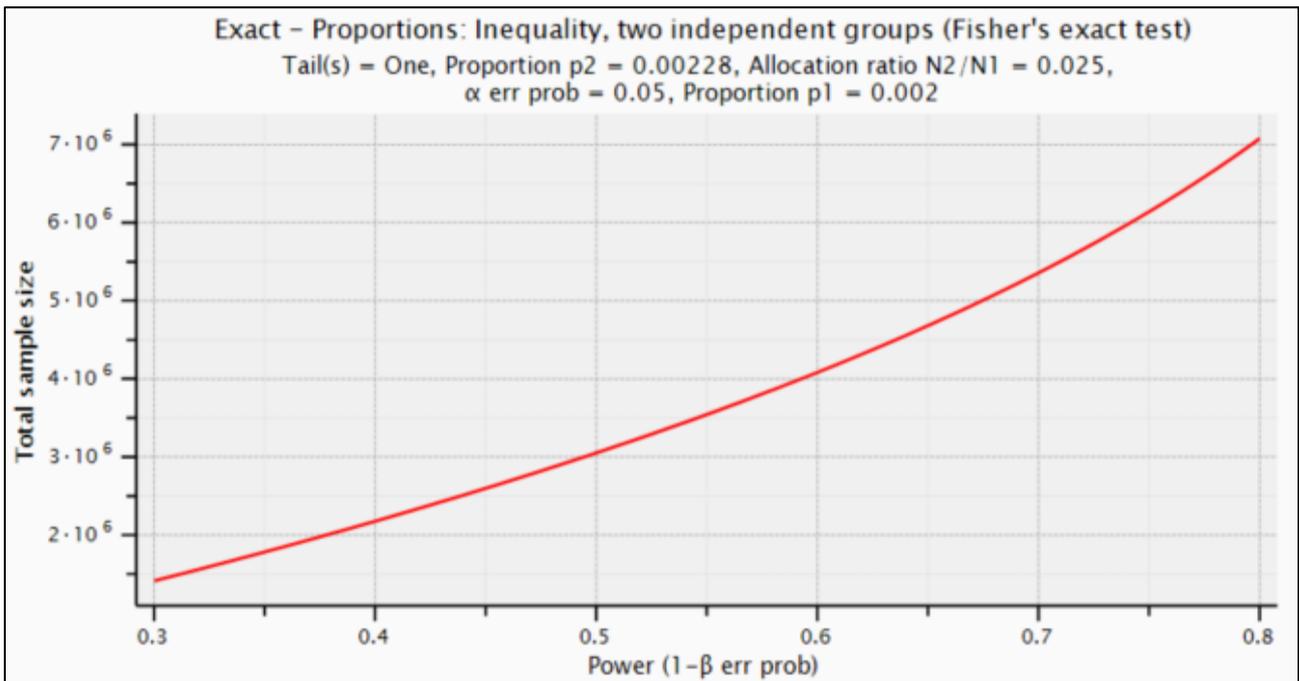


Abbildung 8: Ergebnisse der Fallzahlkalkulation auf Basis von Szenario 2 in Abhängigkeit von der Power

Die Berechnungen in **Abbildung 8** basieren auf den Annahmen aus Szenario 2. Durch die Reduktion der Personen mit hoher Exposition von 10% auf 2,5% erhöht sich die notwendige Fallzahl erheblich. Um einen Effekt von 1,14 mit einer Power von 80% darstellen zu können, wird eine Gesamtstudiengröße von 7.078.061 Personen benötigt. Bei einer Reduktion der Power auf 70% wären 5.358.790 Personen einzuschließen, bei 60% 4.083.477 Personen, bei 50% 3.052.831 Personen, bei 40% 2.177.970 Personen und bei 30% 1.414.166 Personen. Für

Szenario 1 werden für den betrachteten Zusammenhang (Effekt 1,14; 80% Power) 2.044.121 Personen benötigt. Im Szenario 2 würde diese Anzahl an Personen einer Power von unter 40% entsprechen. Die Anzahl an einzuschließenden Personen hängt somit stark von den zugrunde gelegten Annahmen der Fallzahlkalkulation ab.

Es wurde geprüft, ob die in der Fallzahlkalkulation berechnete Anzahl benötigter Personen durch die Zusammenführung der Studien mit positiver Rückmeldung der Studienleiter (vgl. **Kapitel 5.2.4**) tatsächlich erreicht werden kann. **Tabelle 15** zeigt die erreichbaren Fallzahlen für 6 Kohortenstudien mit positiver Rückmeldung der Studienleiter. Lag in der jeweiligen Publikation eine Angabe zu der Anzahl an Personen in der Referenzkategorie sowie Personen der Kategorie der Hochexponierten vor, wurden diese Angaben verwendet. Lagen keine Angaben vor, wurde entsprechend dem oben beschriebenen Vorgehen ein gemittelter Wert (10%) von drei Studien (Fischer et al. 2015, Koeman et al. 2017, Huss et al. 2015) zum Zusammenhang von MF-Exposition und ALS verwendet. In **Tabelle 15** sind die entsprechenden Zahlen für Fall-Kontroll-Studien zu sehen. Für die Studie von Rööslı et al. (2007) wurde nur die Gruppe der Bahnhofsvorsteher als Personen der Referenzkategorie aufgeführt und Zugführer als hochexponierte Personen. Dies entspricht dem Vorgehen in der Publikation von Rööslı et al. (2007). Daraus ergibt sich eine Summe dieser zwei Gruppen von 11.854 Personen im Vergleich zu 20.141 Personen in der Publikation von Rööslı et (2007) die weitere Berufsgruppen umfasst, die als mittlere Expositions-kategorien betrachtet werden.

Mit 6 Kohortenstudien können insgesamt 5.097.506 Personen eingeschlossen werden. Somit wird die in der Hauptfallzahlkalkulation (Szenario 1) berechnete Gesamtfallzahl erreicht und es könnte ein Effekt von 1,14 mit einer Power von 80% dargestellt werden. Des Weiteren können die berechneten Fallzahlen aus den Szenarien 3-8 (**Tabelle 13**) ebenfalls erreicht werden. Lediglich die Fallzahl von 7.078.061 aus Szenario 2 wird auf Basis der summierten Fallzahlen aus den 6 Kohortenstudien nicht erreicht.

Tabelle 15: Fallzahlen in 6 Kohortenstudien mit positiver Rückmeldung für ein Pooling

Autoren	Personen Referenzkategorie	Personen Hochexponierte	N
Pedersen et al. (2017)	28.805,4*	3.200,6*	32.006
Sorahan & Mohammed (2014)	65.745,9*	7.305,1*	73.051
Fischer et al. (2015)	13.501	3.167	28.044
Rööslı et al. (2007)**	4.757	7.097	11.854
Feychting et al. (2003)	4.331.381,4*	481.264,6*	4.812.646
Savitz et al. (1998a)	125.914,5*	13.990,5*	139.905
Gesamt	4.570.105,2	516.024,8	5.097.506

* Bei fehlender Angabe zum Anteil der Hochexponierten in der Publikation: Anteil hochexponierter Personen berechnet unter der Annahme, dass 10% hochexponiert sind. Entsprechend wurden 90% der Referenzkategorie zugeordnet.

** Personen Referenzkategorie sind Bahnhofsvorsteher, Personen Hochexponierte sind Zugführer.

Werden die Personen der 2 Fall-Kontroll-Studien mit positiver Rückmeldung (**Tabelle 16**) zu den 6 Kohortenstudien addiert, ändern sich die Ergebnisse nicht. Die berechneten Fallzahlen aus den Szenarien 1 und 3-8 werden weiterhin erreicht. Die benötigte Fallzahl aus Szenario 2 wird nicht erreicht.

Tabelle 16: Fallzahlen in 2 Fall-Kontroll-Studien mit positiver Rückmeldung für ein Pooling

Autoren	Personen Referenzkategorie	Personen Hochexponierte	N
Vergara et al. (2015a)	7.614	5.674	13.288
Noonan et al. (2002)	295	60	312
Gesamt	7.909	5.734	13.600

Fazit: Um ein um 14% erhöhtes Risiko für ALS beim Vergleich von Hochexponierten mit Referenzexponierten mit einer Power von 80% bestimmen zu können, wird eine Gesamtfallzahl von 2.044.121 Personen benötigt. Die kalkulierte Fallzahl kann durch den Einschluss von 6 Kohortenstudien, für die eine Zusage zur Teilnahme an einem Pooling vorliegt, erreicht werden. Der Einschluss von 2 Fall-Kontroll-Studien (mit positiver Rückmeldung der Studienleiter) ändern diese Ergebnisse nicht. Bei Einschluss von Fall-Kontroll-Studien in eine Pooling-Analyse wäre hingegen die (unerwünschte) Zunahme an Heterogenität und der unwesentliche Powerzuwachs zu berücksichtigen. Somit orientiert sich die nachfolgende beschriebene Kostenkalkulation (vgl. **Kapitel 5.2.6**) an der Einbindung von ausschließlich 6 Kohortenstudien.

Auf Grund der großen Fallzahl in der Studie von Feychting et al. (2003) (4.812.646) wären die Anforderungen zum Erreichen einer Power von 80% mit den Annahmen der Hauptfallzahlkalkulation (Szenario 1) sowie den Szenarien 3-8 bereits allein durch Einschluss der Studie von Feychting et al. (2003) erfüllt. Die anderen Studien mit positiver Rückmeldung hinsichtlich der Bereitstellung von Daten für eine potentielle Pooling-Studie haben erhebliche kleinere Fallzahlen (siehe **Tabelle 15** und **Tabelle 16**). Somit besteht die Möglichkeit, dass ein gepoolter Effektschätzer maßgeblich durch die Ergebnisse der Studie von Feychting bestimmt wird. Gleichwohl basieren die Expositionsschätzungen in der Studie von Feychting et al. (2003) auf punktuellen Angaben zum Beruf für den Zensus 1970 und 1980 und keiner kompletten Berufshistorie. Der Einschluss von weiteren Studien mit fundierter Expositionsschätzung, wie beispielsweise die Studie von Pedersen et al. (2017), für die die Expositionsschätzung auf der gesamten Berufshistorie basiert, ist mit einem Mehrwert für die Klärung eines möglichen Zusammenhangs zwischen beruflicher MF-Exposition und ALS verbunden.

5.2.6 Abschätzung des zu erwartenden Zeit-, Kosten- und Personalbedarfs für eine gepoolte Analyse

Basierend auf den Erkenntnissen aus **Kapitel 5.2.5** wurde eine Abschätzung des zu erwartenden Zeit-, Kosten- und Personalbedarfs für eine gepoolte Analyse von 6 Kohortenstudien (**Tabelle 17**) vorgenommen.

Tabelle 17: Studienzentren der zu berücksichtigenden Studien

Zentrum Nr.	Erstautor	Land, Studienpopulation	Adresse
1	Röösli et al. (2007)	CHE	Martin Röösli, Dep.of Social and Preventive Medicine, University Bern
2	Pedersen et al. (2017) (Johansen (2000) (Johansen & Olsen (1998a)	DNK	Camilla Pedersen, Danish Cancer Society, Kopenhagen
3	Fischer et al. (2015)	SWE	Heidi Fischer, Dep. of Epidemiology, Fielding School of Public Health, University Los Angeles
4	Feychting et al. (2003)	SWE	Maria Feychting, Karolinska Institutet, University Stockholm
5	Sorahan & Mohammed (2014) (Sorahan & Kheifets (2007)	UK	Thomas Sorahan, Institute of Occupational and Environmental Medicine, University Birmingham
6	Savitz et al. (1998a)	USA	David A. Savitz, Dep. of Epidemiology, University of North Carolina

CHE, Schweiz; DNK, Dänemark; SWE, Schweden; UK, United Kingdom; USA, United States of America

Für die Durchführung einer gepoolten Analyse wird eine Gesamtlauzeit von 3,5 Jahren angenommen. Das Projekt gliedert sich in folgenden Arbeitsphasen:

- 1 Jahr Vorbereitungen und Planungsphase zur Erstellung von Standard Operating Procedures, einer Datenbank, Koordination und Absprachen mit den Studienleitern;
- 1,5 Jahre Hauptphase (Dateneingabe, Datenprüfung und Datenharmonisierung);
- 1 Jahr statistische Analyse, Abschlussbericht; Publikationen.

Personalbedarf und Kostenkalkulation:

1. Wissenschaftliche Koordination, 0,25-Stelle/drei Jahre/(E13/Stufe 2): Kontakt zu den Studienleitern der eingeschlossenen Primärstudien, Entwicklung eines Studien- und Datentransferprotokolls (Procedures Document, Description of data to be sent); Organisation von Kick off-Meetings; Erstellung eines Abschlussberichtes; Publikationen;
2. Medizinische Dokumentarin, 1,0 – Stelle/ 2 Jahre/(E10/Stufe 2): Entwicklung einer Datenbank; Plausibilitätsprüfung der eingehenden Daten von 9 Primärstudien; ggf. Erstellung von Rückfragen an die Studienleiter; Unterstützung des Studienstatistikers bei der Harmonisierung der (Expositions-)Daten;

3. Studienstatistiker, 0,5 Stelle/2 Jahre/(E13/Stufe 2): wissenschaftliche Begleitung der Medizinischen Dokumentarin (Lfd. Nr. 2), statistische Analyse (Pooling); Mitarbeit bei Planung des Poolings (Erstellung statistisches Analyseprotokoll) und bei der Erstellung des Abschlussberichtes, Publikationen;
4. Finanzielle Unterstützung der 6 verantwortlichen Studienleiter bei der Aufbereitung der Daten: je 0,5 Stelle Med. Dokumentarin (E10/Stufe 2) für je 1 Jahr (31.526€).

Reisekosten werden für ein Kick-off Meeting und 2 Projekttreffen kalkuliert, an dem sich je 2 Vertreter von 6 Studienzentren beteiligen. Grundlage sind die Kosten für eine Fluganreise und 2 Übernachtungen vor Ort.

Insgesamt ergeben sich Gesamtkosten in Höhe von 585.802€. Wenn eines der 6 externen Studienzentren die Aufgabe von Koordination und statistischer Analyse übernimmt (Lfd. Nr. 1, 2, 3, 4) reduziert sich der kalkulierte Gesamtbetrag um 31.526€.

Tabelle 18: Kostenübersicht für eine Pooling-Studie mit 6 Kohortenstudien

Laufende Nummer	Personalkosten (Hauptauftragnehmer)	Personalkosten, 6 externe Studienzentren	Reisekosten Meetings	
Lfd. Nr 1.	55.927,83		Kick-off-meeting: 4.940€	
Lfd. Nr. 2	128.473,72		1. Projekttreffen: 4.940€	
Lfd. Nr. 3	197.424,72		2. Projekttreffen: 4.940€	
Lfd. Nr. 4		189.156		
	381.826,27	189.156	14.820	
Total				585.802,27

6 ZUSAMMENFASSENDE ÜBERSICHT

Übergeordnetes Ziel des Projektes war die Untersuchung der Machbarkeit einer gepoolten Analyse ausgewählter Studien zum Zusammenhang von ALS und MF-Exposition. Mit einer systematischen Literaturrecherche wurden 26 epidemiologische Studien identifiziert. Fünf Studien betrachteten häusliche und 21 Studien berufliche MF-Expositionen. Aufgrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Expositionsmaße wurden für die Untersuchung der Machbarkeit einer gepoolten Analyse ausschließlich Studien zur beruflichen Expositionen berücksichtigt.

Für diese 21 Studien deutet die Studienlage darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition gegenüber MF und ALS geben könnte (vgl. **Anhang 3**). Aspekte wie Studiengröße, Beobachtungsdauer, Studienpopulation, unterschiedliche Expositions-kategorien und die Art der Expositionsschätzung könnten die Ursachen inkonsistenter Studienergebnisse sein. Wichtige Voraussetzungen für ein Pooling sind neben dem grundsätzlichen Einverständnis der verantwortlichen Studienleiter zum Datentransfer, die Harmonisierung der Daten und insbesondere die Machbarkeit einer einheitlichen Expositions-kategorisierung, was im Rahmen dieses Vorhabens zu prüfen war. Weiterhin sollte gezeigt werden, ob eine verbesserte statistische Aussagekraft durch einen gepoolten Schätzers gegenüber Einzelstudien erzielt werden kann. Auch war zu prüfen, ob eine gemeinsame Auswertung der Primärstudien zur Klärung bislang offener Forschungsfragen einen Beitrag leisten kann, beispielsweise zur Bedeutung von Stromschlägen in Elektroberufen für die Ätiologie der ALS.

Bei den 21 Studien zu ALS und beruflicher MF-Exposition handelte es sich um 8 Fall-Kontroll-Studien und 13 Kohortenstudien (8 retrospektive Berufskohorten, 5 retrospektive, bevölkerungsbezogene Kohortenstudien). Zur Abschätzung der beruflichen MF-Exposition wurden in den betrachteten epidemiologischen Studien verschiedene Methoden unterschiedlicher Güte und Validität angewandt. In 3 Studien basierte die Bewertung der potentiellen MF-Exposition auf Berufsangaben der Studienteilnehmer, die jedoch nicht quantifiziert, also nicht in μT angegeben wurde. Demgegenüber wurde in 18 Studien eine quantitative Expositionsschätzung mehrheitlich mittels JEM (oder Modellierungsverfahren) durchgeführt. In einer JEM werden verschiedene Tätigkeitsbereiche definiert, für die dann die beruflichen Belastungswerte bestimmt werden. Eine JEM verknüpft somit Berufsangaben mit Arbeitsplatzmessungen und/oder Expertenschätzungen zu Belastungen am Arbeitsplatz, wodurch eine individuelle Quantifizierung der Exposition möglich ist.

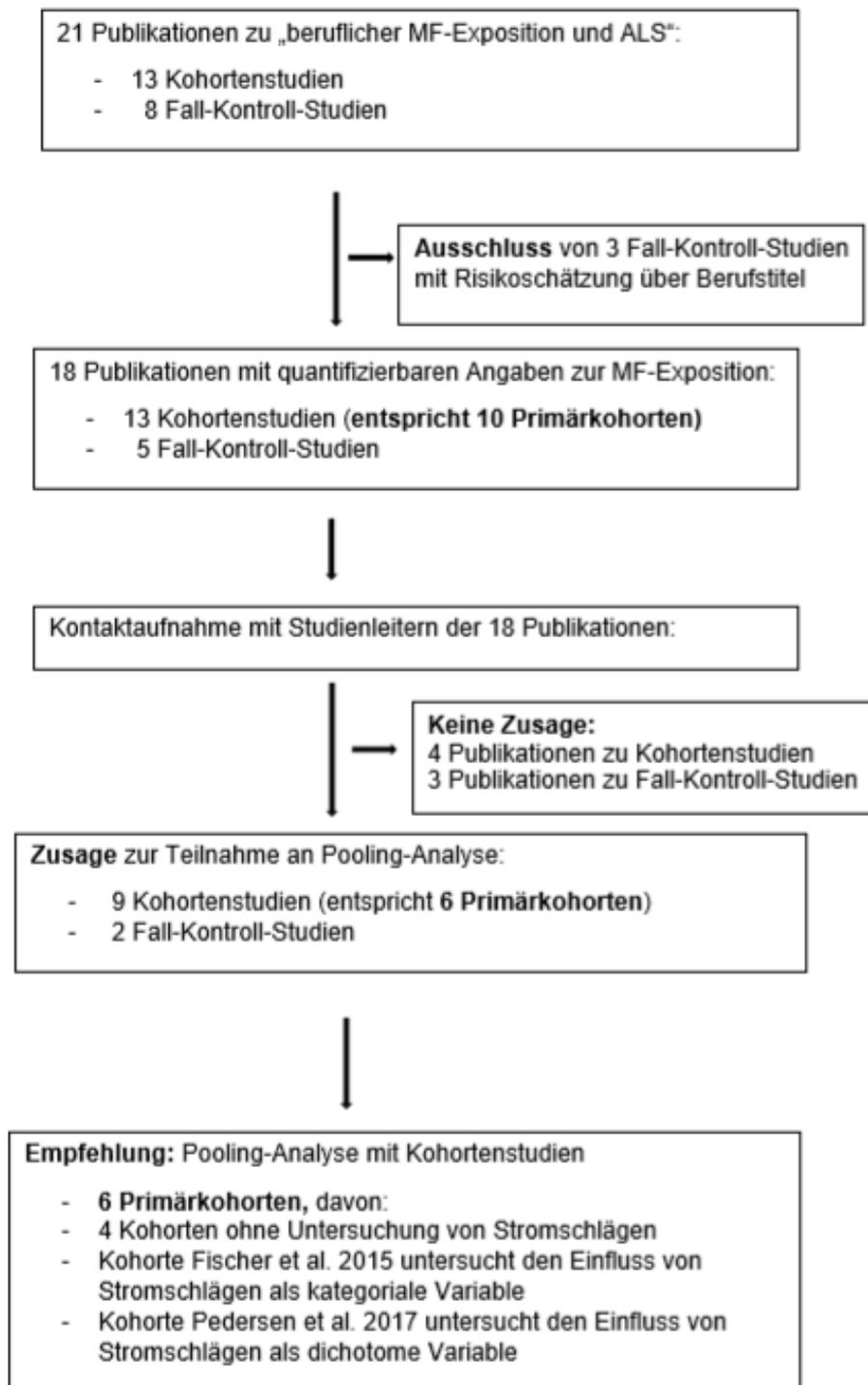
In den 18 Studien wurde mehrheitlich die Expositionsmetrik „durchschnittliche berufliche Exposition in μT pro Arbeitstag“ verwendet, wobei die Werte der Referenzkategorien (0,09 μT bis 0,2 μT) und der hohen Expositions-kategorien (0,26 μT bis 1 μT) zwischen den Studien variieren. Eine Zusammenführung der Expositionsmetrik „durchschnittliche berufliche Exposition in μT pro Arbeitstag“ mit der Expositionsmetrik „kumulative Exposition“ (erhoben in 4 Kohortenstudien) ist unter Verwendung der in Kapitel 5.2.2.4 dargelegten Umrechnung möglich.

In 8 von 18 Studien wurde der Einfluss sowohl von beruflich assoziierten Magnetfeldern, als auch von Stromschlägen betrachtet, wobei nur 5 Studien Stromschläge in einem JEM-Verfahren als kategoriale Variable erhoben haben.

Als Zwischenbilanz bleibt festzuhalten, dass in 3 von 21 Studien die MF-Exposition nicht als quantitative Variable erfasst wurde. Da der Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung jedoch ein wesentliches epidemiologisches Kausalitätskriterium darstellt, kommen für eine gepoolte Analyse folglich nur jene 18 Studien (13 Kohortenstudien, 5 Fall-Kontroll-Studien) infrage, bei denen die Risikoschätzung auf einer quantitativen MF-Variablen beruht.

Die Studienleiter der 18 ausgewählten Studien wurden per Email kontaktiert und über die Ziele des BfS-Vorhabens aufgeklärt. Für 9 Kohortenstudien wurde die positive Bereitschaft zur Teilnahme an einer gepoolten Analyse bekundet, für 2 Kohortenstudien abgelehnt und bei 2 weiteren Anfragen war die Antwort zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichtes noch „offen“. Für die angefragten 5 Fall-Kontroll-Studien ergaben sich 2 positive Antworten hinsichtlich einer Teilnahme an einer Pooling-Studie, eine ablehnende Antwort, eine „offene“ Antwort sowie ein Non-Response.

Die Ableitung einer Empfehlung für die Machbarkeit einer Pooling-Studie zum Zusammenhang von ALS und beruflicher MF-Exposition basiert somit auf folgenden Rahmendaten: definitive Zusagen für 9 Kohortenstudien und 2 Fall-Kontroll-Studien. Da bei Kohortenstudien zum Teil überlappende Studienpopulationen zu berücksichtigen sind und nur die jeweils aktuellste Analyse (mit der längsten Follow-up Dauer) in eine Pooling-Studie einfließen soll, verbleiben 6 Kohortenstudien und 2 Fall-Kontroll-Studien. **Tabelle 19** zeigt diese im Überblick. **Abbildung 9** illustriert die Entwicklung von ursprünglich 21 Studien zur beruflichen Exposition gegenüber MF und ALS, hin zur Empfehlung einer Pooling-Studie mit 6 Kohortenstudien.



Primärstudie: Berücksichtigung der jeweils aktuellsten Publikation (mit der längsten Follow-up Periode)

Abbildung 9: Auswahl von Studien zur beruflichen MF-Exposition und ALS für eine Pooling-Analyse

Tabelle 19: Berufliche Studien zu ALS mit Bereitschaft der Studienleiter zur Teilnahme am Pooling

Autoren	Land	Studiendesign	Studienpopulation	N	Endpunkt	Erhebungs- verfahren (MF)	Ergebnisse MF - ALS
Rösli et al. (2007)	CHE	Retrospektive Kohortenstudie	Bahnangestellte	20.141	Mortalität	Berufshistorie Messung/ Modellierung	Kumulative Exposition (μ T-Jahre): HR=2,32 (KI _{95%} 0,70 – 7,73)
Pedersen et al. (2017)	DNK	Retrospektive Kohortenstudie	Arbeiter im Energie- versorgungsbereich	32.006	Inzidenz	Berufshistorie/ JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): IRR =2,65 (KI _{95%} 0,98 – 7,13)
Fischer et al. (2015)	SWE	Retrospektive Kohortenstudie	Allgemeinbevölkerung	28.044	Inzidenz	Berufsangaben -Zensus/JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): OR=0,92 (KI _{95%} 0,82 - 1,04)
Feychting et al. (2003)	SWE	Retrospektive Kohortenstudie	Allgemeinbevölkerung	4.812.646	Mortalität	Berufsangaben -Zensus/JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): RR=0,8 (KI _{95%} 0,6-1,0)
Sorahan & Mohammed (2014)	UK	Retrospektive Kohortenstudie	Arbeiter im Energie- versorgungsbereich	73.051	Mortalität	Berufshistorie/ JEM	Niedrig vs. hoch (kumulative Exp.): RR 1,30 (KI _{95%} 0,54-3,14)
Savitz et al. (1998a)	USA	Retrospektive Kohortenstudie	Arbeiter im Energie- versorgungsbereich	139.905	Mortalität	Berufshistorie/ JEM	Niedrig vs. hoch (kumulative Exp.): RR=1,2 (KI _{95%} 0,4 – 3,3)
Vergara et al. (2015a)	USA	Fall-Kontroll- Studie	Bevölkerung (US- Mortalitätsdaten)	5.886 Fälle 57.667 Kontrollen	Mortalität	Berufsangabe- Totenschein/ JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): OR=1,09 (KI _{95%} 1,0 – 1,19)
Noonan et al. (2002)	USA	Fall-Kontroll- Studie	Bevölkerung (US- Mortalitätsdaten)	312 Fälle 1.248 Kontrollen	Mortalität	Berufsangabe- Totenschein/ JEM	Niedrig vs. hoch (durchschnittliche Exp./Tag): OR = 0,77 (KI _{95%} 0,37 – 1,59)

CHE, Schweiz; DNK, Dänemark; Exp, Exposition; IRR, Inzidenz Rate Ratio; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko; SWE, Schweden; UK, United Kingdom; USA, United States of America

7 EMPFEHLUNG

Kohortenstudien – Fall-Kontroll-Studien

Die Studienleiter von 6 Kohorten- und 2 Fall-Kontroll-Studien zur beruflichen MF-Exposition und ALS haben ihre Bereitschaft zur Teilnahme an einem Pooling-Verfahren erklärt. Für ein zukünftiges Pooling-Verfahren empfehlen wir, nur Kohortenstudien zu berücksichtigen, da nur bei diesen Studien eine ausreichende Homogenität hinsichtlich der Methodik der Expositionserfassung gewährleistet ist.

In den Fall-Kontroll-Studien (vgl. **Tabelle 19**) basierte die Expositionseinschätzung auf Angaben zum Beruf, die Totenscheinen (bzw. Mortalitätsregistern) entnommen wurden. Basis der Expositionsschätzung in den Berufskohorten sind demgegenüber betriebliche Daten bzw. in den bevölkerungsbezogenen Kohorten Zensus-Informationen zum Beruf.

Für die zukünftige Pooling-Studie empfehlen wir zudem, im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse eine Stratifizierung nach retrospektiven Berufskohorten einerseits und bevölkerungsbasierten Kohortenstudien andererseits durchzuführen.

Hinsichtlich der unterschiedlichen Endpunkte der Kohortenstudien (Inzidenz, Mortalität) ergeben sich aus unserer Sicht keine grundlegenden methodischen Probleme.

Im Rahmen der konkreten Durchführung eines Poolings müsste ein partieller Overlap zwischen den Studien von Feychting et al. (2003) und Fischer et al. (2015) für die Jahre 1991-1995 auf Basis der Originaldaten geprüft und berücksichtigt werden. Die Quantifizierung des Ausmaßes der Überschneidung lässt sich allein mit den publizierten Angaben nicht korrekt beziffern.

Expositionskategorien und Expositionszeiträume

*Für ein zukünftiges Pooling-Verfahren unter Berücksichtigung von 6 Kohortenstudien ist eine Homogenisierung von Expositionskategorien möglich. Der besonders hervorzuhebende Mehrwert einer gepoolten Analyse (gegenüber Einzelstudien) besteht aus unserer Sicht in der Möglichkeit, Expositionskategorien und Expositionsmetriken zu vereinheitlichen. Eine darauf beruhende gemeinsame Auswertung wird die verfügbare Datenbasis erheblich erweitern und statistisch belastbare Ergebnisse hervorbringen. Unter den in **Kapitel 5.2.5** beschriebenen Annahmen kann nach Einschluss der 6 Kohortenstudien mit einer Power von 80% ein Effekt von 1,14 beim Vergleich von Hochexponierten und Niedrigexponierte gezeigt werden.*

Für alle 6 Kohortenstudien, die für ein Pooling in Frage kommen (vgl. **Tabelle 19**), liegt die MF-Exposition als quantifizierbare Variable vor. Wie bereits in **Kapitel 5.2.2.4** beschrieben, ist eine Vereinheitlichung der Expositionsmetriken durch Umrechnung der „kumulativen Exposition“ in „durchschnittliche tägliche Arbeitsplatzbelastung“ möglich.

Für eine gepoolte Analyse empfehlen wir den Ausschluss von Expositionsdaten, die im Zeitraum vor 1950 erhoben wurden. Die Studie von Pedersen et al. (2017) bildet Expositionen dänischer Arbeiter des Energieversorgungsbereiches zwischen 1900 und 1993 ab. Dieser Zeitraum umfasst 2 Weltkriege und die zunehmende Elektrifizierung des beruflichen und alltäglichen Lebens, so dass für diese dänische Kohorte keine einheitlichen Rahmenbedingungen vorausgesetzt werden können. Zudem unterliegen berufliche Tätigkeiten (und Expositionen) im Laufe der Zeit Änderungen, z.B. durch Entwicklungen im Arbeitsschutz.

Confounding und Effektmodifikation

In einem zukünftigen Pooling-Verfahren ist die Berücksichtigung von Confoundern nur eingeschränkt umsetzbar.

Wie **Tabelle 8 (Kapitel 5.2.2.5)** zeigt, ist eine Adjustierung (über alle 6 Kohortenstudien) nur für die Variablen Alter und Geschlecht möglich. Zentrales Anliegen des Projektes war es jedoch zu ermitteln, ob ein Pooling von Primärstudien einen Beitrag zur Aufklärung der konfundierenden Rolle von Stromschlägen in der Ätiologie der ALS leisten kann. Stromschläge wurden in lediglich einer der 6 in Frage kommenden Kohorten als kategoriale Variable mittels spezifischer JEM erhoben (Fischer et al. 2015). In der Studie von Pedersen et al. (2017) wurden Stromschläge als dichotome Variable analysiert („jemals gegenüber Stromschlägen exponiert“: ja/nein). Dies berücksichtigend, leiten wir die Prognose ab, dass in der hier vorgeschlagenen Poolingstudie (mit 6 Kohortenstudien) keine weitere Aufklärung zum Einfluss von Stromschlägen auf ALS zu erwarten ist, die über die Erkenntnisse aus gut konzipierten Einzelstudien hinausgeht. Diese Schlussfolgerung könnte revidiert werden, wenn es gelänge, auch die Studien von Huss et al. (2015) und Koemann et al. (2017) in das Pooling zu integrieren. Beide Studien sind bevölkerungsbasierte Kohorten mit JEM-basierter Erhebung von Stromschlägen.

Definitive Zusagen der verantwortlichen Studienleiter lagen zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichtes noch nicht vor, allerdings wurde die Teilnahme an einer gepoolten Analyse auch nicht abgelehnt (vgl. **Kapitel 5.2.4**).

Fazit

Zusammenfassend wird die Durchführung einer gepoolten Analyse unter Einbindung von (mindestens) 6 Kohortenstudien empfohlen. Daraus ergibt sich eine Studiengröße 5.105.793 Individuen. Für diese Grundgesamtheit können folgende Aussagen getroffen werden:

- 94,3% der Daten basieren auf der Studie von Feychting et al. (2003);
- 94,8% der Daten verwenden Berufsangaben basierend auf Zensusdaten (Fischer et al. 2015, Feychting et al. 2003);
- 0,4% der Daten zur MF-Exposition basieren auf gemessenen Werten und Daten der Berufshistorie (Rööslü et al. 2007). Demgegenüber basieren die anderen Expositionsdaten auf Abschätzungen durch JEMs;
- 3,8% der Daten wurden als „hohe Qualität der Expositionserfassung (JEM und vollständige Berufshistorie)“ eingestuft (Rööslü et al. 2007, Pedersen et al. 2017, Savitz et al. 1998a);
- 1,2% der Datensätze verfügen über „Angaben zu Stromschlägen“ (Pedersen et al. 2017, Fischer et al. 2015).

Insbesondere ist für beruflich bedingte MF in der Ätiologie der ALS evidenzbasierter Wissenszuwachs zu erwarten, der über den aktuellen Wissenstand, basierend auf kleineren, heterogenen Einzelstudien, hinausgeht. Die große Stärke einer gepoolten Analyse besteht in der Vereinheitlichung von Expositions-kategorien und dem Zuwachs an statistischer Power. Eine weitere Aufklärung der Rolle von Stromschlägen bleibt ungewiss. Dem antizipierten wissenschaftlichen Nutzen einer Pooling-Studie stehen die genannten Einschränkungen gegenüber. Auch sei angemerkt, dass mit einer Pooling-Studie die ursprüngliche Datenqualität der Primärstudien nicht verbessert werden kann. Insbesondere die Expositionsschätzungen beruhen auf zum Teil sehr heterogenen Herangehensweisen und Annahmen (vgl. **Anhang 5**).

Für dieses Projekt wurden nur solche Studien in die engere Betrachtung gezogen wurden, in denen eine quantifizierbare Expositionsschätzung vorgenommen wurde. Studien mit einer Risikoschätzung auf Berufsangaben (ohne nähere Spezifizierung der tatsächlichen Exposition) wurden ausgeschlossen (vgl. **Anhang 9**). Dennoch bergen auch diese Studien (einschließlich der ausgeschlossenen Fall-Kontroll-Studien zu Elektroberufen (**Kap. 5.2.2.3**)) ein nicht zu unterschätzendes Potential. Wäre es mit Anwendung einer JEM möglich, die Berufsangaben dieser Studien in MF-Exposition zu übersetzen bzw. zu quantifizieren, könnte dies zum weiteren Erkenntnisgewinn beitragen bzw. die Studiengröße und Power einer potentiellen Pooling-Studie erweitern. Gleichwohl sollte der mögliche Arbeits- und Kostenaufwand für die Entwicklung passender JEMs berücksichtigt werden.

Abschließend möchten wir gerne auf das deutsche ALS-Register hinweisen. Dort werden für die Region Schwaben seit 2010 inzidente ALS-Fälle systematisch erfasst. Im Rahmen von Fall-Kontroll-Analysen werden Daten zu Lebensstilfaktoren, aber auch zu beruflichen Informationen erhoben. Die Kontaktaufnahme mit der Leiterin des Registers (Prof. Dr. Gabriele Nagel, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Ulm) ergab eine positive Resonanz für zukünftige Forschungsvorhaben.

8 LITERATUR

- AHLBOM, I. C., CARDIS, E., GREEN, A., LINET, M., SAVITZ, D. & SWERDLOW, A. (2001): Review of the epidemiologic literature on EMF and Health. *Environ Health Perspect*, 109 Suppl 6, 911-33.
- ANDREW, A. S., CALLER, T. A., TANDAN, R., DUELL, E. J., HENEGAN, P. L., FIELD, N. C., BRADLEY, W. G. & STOMMEL, E. W. (2017): Environmental and Occupational Exposures and Amyotrophic Lateral Sclerosis in New England. *Neurodegener Dis*, 17, 110-116.
- ARGYRIOU, A. A., POLYCHRONOPOULOS, P., PAPAPETROPOULOS, S., ELLUL, J., ANDRIOPOULOS, I., KATSOULAS, G., SALAKOU, S. & CHRONI, E. (2005): Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta Neurol Scand*, 111, 108-13.
- BEARD, J. D., STEEGE, A. L., JU, J., LU, J., LUCKHAUPT, S. E. & SCHUBAUER-BERIGAN, M. K. (2017): Mortality from Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinson's Disease Among Different Occupation Groups - United States, 1985-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 66, 718-722.
- BEGHI, E., LOGROSCINO, G., CHIO, A., HARDIMAN, O., MILLUL, A., MITCHELL, D., SWINGLER, R. & TRAYNOR, B. J. (2010): Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population-based pilot case-control study. *Amyotroph Lateral Scler*, 11, 289-92.
- BELBASIS, L., BELLOU, V. & EVANGELOU, E. (2016): Environmental Risk Factors and Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Umbrella Review and Critical Assessment of Current Evidence from Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *Neuroepidemiology*, 46, 96-105.
- BELLO, A., WOSKIE, S. R., GORE, R., SANDLER, D. P., SCHMIDT, S. & KAMEL, F. (2017): Retrospective Assessment of Occupational Exposures for the GENEVA Study of ALS among Military Veterans. *Ann Work Expo Health*, 61, 299-310.
- BERTKE, S. J., LEHMAN, E. J., WURZELBACHER, S. J. & HEIN, M. J. (2016): Mortality of lead smelter workers: A follow-up study with exposure assessment. *Am J Ind Med*, 59, 979-986.
- BETTINI, M., GARGIULO-MONACHELLI, G. M., RODRÍGUEZ, G., REY, R. C., PERALTA, L. M. & SICA, R. E. P. (2011): Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis patients in a centre in Buenos Aires. *Archivos de Neuro-Psiquiatria*, 69, 867-870.
- BINAZZI, A., BELLI, S., UCCELLI, R., DESIATO, M. T., TALAMANCA, I. F., ANTONINI, G., CORSI, F. M., SCOPPETTA, C., INGHILLERI, M., PONTIERI, F. E. & VANACORE, N. (2009): An exploratory case-control study on spinal and bulbar forms of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Rome. *Amyotroph Lateral Scler*, 10, 361-9.
- BONVICINI, F., MARCELLO, N., MANDRIOLI, J., PIETRINI, V. & VINCETI, M. (2010): Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Ist Super Sanita*, 46, 284-7.
- BOWMAN, J. D., TOUCHSTONE, J. A. & YOST, M. G. (2007): A population-based job exposure matrix for power-frequency magnetic fields. *J Occup Environ Hyg*, 4, 715-28.
- BOZZONI, V., PANSARASA, O., DIAMANTI, L., NOSARI, G., CEREDA, C. & CERONI, M. (2016): Amyotrophic lateral sclerosis and environmental factors. *Funct Neurol*, 31, 7-19.
- BUCKLEY, J., WARLOW, C., SMITH, P., HILTON-JONES, D., IRVINE, S. & TEW, J. R. (1983): Motor neuron disease in England and Wales, 1959-1979. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 46, 197-205.

- BURNS, C. J., BEARD, K. K. & CARTMILL, J. B. (2001): Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occup Environ Med*, 58, 24-30.
- CHANCELLOR, A. M., SLATTERY, J. M., FRASER, H. & WARLOW, C. P. (1993): Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56, 1200-6.
- CHIÒ, A., LOGROSCINO, G., HARDIMAN, O., SWINGLER, R., MITCHELL, D., BEGHI, E., TRAYNOR, B. G. & EURALS, C. (2009): Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 10, 310-323.
- CHIO, A., MEINER, P., TRIBOLO, A. & SCHIFFER, D. (1991): Risk factors in motor neuron disease: a case-control study. *Neuroepidemiology*, 10, 174-84.
- COCHRANE DEUTSCHLAND. 2016. *Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung* [Online]. Available: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html> [Accessed 14.12.2018].
- COUGHLIN, S. S. (1990): Recall bias in epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol*, 43, 87-91.
- D'OVIDIO, F., D'ERRICO, A., CALVO, A., COSTA, G. & CHIO, A. (2017): Occupations and amyotrophic lateral sclerosis: are jobs exposed to the general public at higher risk? *Eur J Public Health*, 27, 643-647.
- DAS, K., NAG, C. & GHOSH, M. (2012): Familial, environmental, and occupational risk factors in development of amyotrophic lateral sclerosis. *N Am J Med Sci*, 4, 350-355.
- DAVANIPOUR, Z., SOBEL, E., BOWMAN, J. D., QIAN, Z. & WILL, A. D. (1997): Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics*, 18, 28-35.
- DEAPEN, D. M. & HENDERSON, B. E. (1986): A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*, 123, 790-799.
- DELZOR, A., COURATIER, P., BOUMEDIENE, F., NICOL, M., DRUET-CABANAC, M., PARAF, F., MEJEAN, A., PLOUX, O., LELEU, J. P., BRIENT, L., LENGRONNE, M., PICHON, V., COMBES, A., EL ABDELLAOUI, S., BONNETERRE, V., LAGRANGE, E., BESSON, G., BICOUT, D. J., BOUTONNAT, J., CAMU, W., PAGEOT, N., JUNTAS-MORALES, R., RIGAU, V., MASSERET, E., ABADIE, E., PREUX, P. M. & MARIN, B. (2014): Searching for a link between the L-BMAA neurotoxin and amyotrophic lateral sclerosis: a study protocol of the French BMAALS programme. *BMJ Open*, 4, e005528.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE. 2014. *Amyotrophe Lateralsklerose (Motoneuronenerkrankungen) – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-001l_Amyotrophe_Lateralsklerose_ALS_2015-06.pdf [Accessed 14.12.2018].
- DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION 2019. Klassifikationen - ICD-10-WHO - Versionsverlauf. <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/historie/versionverlauf/>.
- DICKERSON, A. S., HANSEN, J., GREDAL, O. & WEISSKOPF, M. G. (2018a): Amyotrophic Lateral Sclerosis and Exposure to Diesel Exhaust in a Danish Cohort. *Am J Epidemiol*, 187, 1613-1622.

- DICKERSON, A. S., HANSEN, J., KIOUMOURTZOGLOU, M. A., SPECHT, A. J., GREDAL, O. & WEISSKOPF, M. G. (2018b): Study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis in a Danish cohort. *Occup Environ Med*, 75, 630-638.
- EGER, K., TRAUPELLER, K., DESCHAUER, M., NEUDECKER, S. & R, D. 2003. Amyotrophe Lateralsklerose. In: ZIERZ, S. & JERUSALEM, F. (eds.) *Muskelerkrankungen*. 3., neu bearbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- FANG, F., QUINLAN, P., YE, W., BARBER, M. K., UMBACH, D. M., SANDLER, D. P. & KAMEL, F. (2009a): Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect*, 117, 1387-1392.
- FANG, F., VALDIMARSDÓTTIR, U., BELLOCCO, R., RONNEVI, L.-O., SPARÉN, P., FALL, K. & YE, W. (2009b): Amyotrophic Lateral Sclerosis in Sweden, 1991-2005. *JAMA Neurology*, 66, 515-519.
- FAUL, F., ERDFELDER, E., LANG, A. G. & BUCHNER, A. (2007): G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39, 175-91.
- FEYCHTING, M., JONSSON, F., PEDERSEN, N. L. & AHLBOM, A. (2003): Occupational Magnetic Field Exposure and Neurodegenerative Disease. *Epidemiology*, 14, 413-419.
- FISCHER, H., KHEIFETS, L., HUSS, A., PETERS, T. L., VERMEULEN, R., YE, W., FANG, F., WIEBERT, P., VERGARA, X. P. & FEYCHTING, M. (2015): Occupational Exposure to Electric Shocks and Magnetic Fields and Amyotrophic Lateral Sclerosis in Sweden. *Epidemiology*, 26, 824-30.
- FLODERUS, B., PERSSON, T. & STENLUND, C. (1996): Magnetic-field Exposures in the Workplace: Reference Distribution and Exposures in Occupational Groups. *Int J Occup Environ Health*, 2, 226-238.
- FORSÉN, U. M., MEZEI, G., NISE, G. & FEYCHTING, M. (2004): Occupational magnetic field exposure among women in Stockholm County, Sweden. *Occupational and environmental medicine*, 61, 594-602.
- FREI, P., POULSEN, A. H., MEZEI, G., PEDERSEN, C., CRONBERG SALEM, L., JOHANSEN, C., RÖÖSLI, M. & SCHÜZ, J. (2013): Residential Distance to High-voltage Power Lines and Risk of Neurodegenerative Diseases: a Danish Population-based Case-Control Study. *Am J Epidemiol*, 177, 970-978.
- FURBY, A., BEAUVAIS, K., KOLEV, I., RIVAIN, J. G. & SEBILLE, V. (2010): Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Neurol*, 257, 792-8.
- GAIT, R., MAGINNIS, C., LEWIS, S., PICKERING, N., ANTONIAK, M., HUBBARD, R., LAWSON, I. & BRITTON, J. (2003): Occupational exposure to metals and solvents and the risk of motor neuron disease. A case-control study. *Neuroepidemiology*, 22, 353-6.
- GALOBARDES, B., SHAW, M., LAWLOR, D. A., LYNCH, J. W. & DAVEY SMITH, G. (2006): Indicators of socioeconomic position (part 1). *Journal of epidemiology and community health*, 60, 7-12.
- GOVONI, V., GRANIERI, E., FALLICA, E. & CASETTA, I. (2005): Amyotrophic lateral sclerosis, rural environment and agricultural work in the Local Health District of Ferrara, Italy, in the years 1964-1998. *J Neurol*, 252, 1322-7.
- GREENLAND, S., FISCHER, H. J. & KHEIFETS, L. (2016): Methods to Explore Uncertainty and Bias Introduced by Job Exposure Matrices. *Risk Anal*, 36, 74-82.
- GUNNARSSON, L. G., BODIN, L., SODERFELDT, B. & AXELSON, O. (1992): A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *Br J Ind Med*, 49, 791-798.

- GUNNARSSON, L. G., LINDBERG, G., SODERFELDT, B. & AXELSON, O. (1991): Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. *Acta Neurol Scand*, 83, 394-398.
- HAKANSSON, N., GUSTAVSSON, P., JOHANSEN, C. & FLODERUS, B. (2003): Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology*, 14, 420-426.
- HAYNAL, A. & REGLI, F. (1964): Zusammenhang der amyotrophischen Lateralsklerose mit gehäuftem Elektrotraumata. *Confin Neurol*, 24, 189-198.
- HUSS, A., PETERS, S. & VERMEULEN, R. (2018): Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of ALS: A systematic review and meta-analysis. *Bioelectromagnetics*, 39, 156-163.
- HUSS, A., SPOERRI, A., EGGER, M., KROMHOUT, H. & VERMEULEN, R. (2015): Occupational exposure to magnetic fields and electric shocks and risk of ALS: The Swiss National Cohort. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 16, 80-85.
- HUSS, A., SPOERRI, A., EGGER, M. & ROOSLI, M. (2009): Residence near power lines and mortality from neurodegenerative diseases: longitudinal study of the Swiss population. *Am J Epidemiol*, 169, 167-75.
- HUSS, A., VERMEULEN, R., BOWMAN, J. D., KHEIFETS, L. & KROMHOUT, H. (2013): Electric shocks at work in Europe: development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med*, 70, 261-7.
- INGRE, C., ROOS, P. M., PIEHL, F., KAMEL, F. & FANG, F. (2015): Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*, 7, 181-193.
- JOHANSEN, C. (2000): Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers. *Epidemiology*, 11, 539-543.
- JOHANSEN, C. & OLSEN, J. (1998a): Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *Am J Epidemiol*, 148, 362-368.
- JOHANSEN, C. & OLSEN, J. H. (1998b): Risk of cancer among Danish utility workers--a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol*, 147, 548-55.
- KAMEL, F., UMBACH, D. M., MUNSAT, T. L., SHEFNER, J. M., HU, H. & SANDLER, D. P. (2002): Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology*, 13, 311-9.
- KANG, H., CHA, E. S., CHOI, G. J. & LEE, W. J. (2014): Amyotrophic lateral sclerosis and agricultural environments: a systematic review. *J Korean Med Sci*, 29, 1610-7.
- KHEIFETS, L., BOWMAN, J. D., CHECKOWAY, H., FEYCHTING, M., HARRINGTON, J. M., KAVET, R., MARSH, G., MEZEI, G., RENEW, D. C. & VAN WIJNGAARDEN, E. (2009): Future needs of occupational epidemiology of extremely low frequency electric and magnetic fields: review and recommendations. *Occupational and Environmental Medicine*, 66, 72-80.
- KOEMAN, T., SLOTTJE, P., KROMHOUT, H., SCHOUTEN, L. J., GOLDBOHM, R. A., VAN DEN BRANDT, P. A. & VERMEULEN, R. (2013): Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort study. *Occup Environ Med*, 70, 402-7.
- KOEMAN, T., SLOTTJE, P., SCHOUTEN, L. J., PETERS, S., HUSS, A., VELDINK, J. H., KROMHOUT, H., VAN DEN BRANDT, P. A. & VERMEULEN, R. (2017): Occupational exposure and amyotrophic lateral sclerosis in a prospective cohort. *Occup Environ Med*, 74, 578-585.
- KONDO, K. & TSUBAKI, T. (1981): Case-control studies of motor neuron disease: association with mechanical injuries. *Arch Neurol*, 38, 220-6.

- KROMHOUT, H., LOOMIS, D. P., MIHLAN, G. J., PEIPINS, L. A., KLECKNER, R. C., IRIYE, R. & SAVITZ, D. A. (1995): Assessment and grouping of occupational magnetic field exposure in five electric utility companies. *Scand J Work Environ Health*, 21, 43-50.
- LATZA, U. & SEIDLER, A. (2017): Was ist eine Job-Expositions-Matrix (JEM), und wozu kann sie nützen? *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, 67, 141-142.
- LOGROSCINO, G. & PICCININNI, M. (2019): Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Difference. *Neuroepidemiology*, 52, 93-103.
- LOGROSCINO, G., TRAYNOR, B. J., HARDIMAN, O., CHIO, A., MITCHELL, D., SWINGLER, R. J., MILLUL, A., BENN, E., BEGHI, E. & EURALS (2010): Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 385-90.
- MALEK, A. M., BARCHOWSKY, A., BOWSER, R., HEIMAN-PATTERSON, T., LACOMIS, D., RANA, S., YOUK, A., STICKLER, D., LACKLAND, D. T. & TALBOTT, E. O. (2014): Environmental and occupational risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *Neurodegener Dis*, 14, 31-8.
- MARCILIO, I., GOUVEIA, N., PEREIRA FILHO, M. L. & KHEIFETS, L. (2011): Adult mortality from leukemia, brain cancer, amyotrophic lateral sclerosis and magnetic fields from power lines: a case-control study in Brazil. *Rev Bras Epidemiol*, 14, 580-588.
- MARTIN, S., AL KHLEIFAT, A. & AL-CHALABI, A. (2017): What causes amyotrophic lateral sclerosis? [version 1; referees: 3 approved]. 6.
- MCGUIRE, V., LONGSTRETH, W. T., JR., NELSON, L. M., KOEPEL, T. D., CHECKOWAY, H., MORGAN, M. S. & VAN BELLE, G. (1997): Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol*, 145, 1076-88.
- MEHTA, P., ANTAO, V., KAYE, W., SANCHEZ, M., WILLIAMSON, D., BRYAN, L., MURAVOV, O. & HORTON, K. (2014): Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis - United States, 2010-2011. *MMWR Suppl*, 63, 1-14.
- MERLETTI, F., MIRABELLI, D. & RICHIARDI, L. (2014): Occupational Epidemiology. In: AHRENS, W. & PIGEOT, I. (eds.) *Handbook of Epidemiology*. New York, NY: Springer New York.
- MITCHELL, J. D., DAVIES, R. B., AL-HAMAD, A., GATRELL, A. C. & BATTERBY, G. (1995): MND risk factors: an epidemiological study in the north west of England. *J Neurol Sci*, 129 Suppl, 61-4.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J. & ALTMAN, D. G. (2009): Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 6, e1000097.
- NANCE, R., DELANEY, J., MCEVOY, J. W., BLAHA, M. J., BURKE, G. L., NAVAS-ACIEN, A., KAUFMAN, J. D., OELSNER, E. C. & MCCLELLAND, R. L. (2017): Smoking intensity (pack/day) is a better measure than pack-years or smoking status for modeling cardiovascular disease outcomes. *Journal of clinical epidemiology*, 81, 111-119.
- NOONAN, C. W., REIF, J. S., YOST, M. & TOUCHSTONE, J. (2002): Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scand J Work Environ Health*, 28, 42-48.
- OSKARSSON, B., HORTON, D. K. & MITSUMOTO, H. (2015): Potential Environmental Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*, 33, 877-88.

- PAMPHLETT, R. (2012): Exposure to environmental toxins and the risk of sporadic motor neuron disease: an expanded Australian case-control study. *Eur J Neurol*, 19, 1343-8.
- PAMPHLETT, R. & RIKARD-BELL, A. (2013): Different occupations associated with amyotrophic lateral sclerosis: is diesel exhaust the link? *PLoS One*, 8, e80993.
- PANCZAK, R., GALOBARDES, B., VOORPOSTEL, M., SPOERRI, A., ZWAHLEN, M., EGGER, M., SWISS NATIONAL, C. & SWISS HOUSEHOLD, P. (2012): A Swiss neighbourhood index of socioeconomic position: development and association with mortality. *Journal of epidemiology and community health*, 66, 1129-1136.
- PARK, R. M., SCHULTE, P. A., BOWMAN, J. D., WALKER, J. T., BONDY, S. C., YOST, M. G., TOUCHSTONE, J. A. & DOSEMECI, M. (2005): Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med*, 48, 63-77.
- PARLETT, L. E., BOWMAN, J. D. & VAN WIJNGAARDEN, E. (2011): Evaluation of occupational exposure to magnetic fields and motor neuron disease mortality in a population-based cohort. *J Occup Environ Med*, 53, 1447-1451.
- PEDERSEN, C., POULSEN, A. H., ROD, N. H., FREI, P., HANSEN, J., GRELL, K., RAASCHOU-NIELSEN, O., SCHÜZ, J. & JOHANSEN, C. (2017): Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and risk for central nervous system disease: an update of a Danish cohort study among utility workers. *Int Arch Occup Environ Health*, 90, 619-628.
- PETERS, S., VISSER, A. E., D'OVIDIO, F., BEGHI, E., CHIO, A., LOGROSCINO, G., HARDIMAN, O., KROMHOUT, H., HUSS, A., VELDINK, J., VERMEULEN, R. & VAN DEN BERG, L. H. (2019): Electric Shock and Extremely Low-Frequency Magnetic Field Exposure and the Risk of ALS: Euro-MOTOR. *Am J Epidemiol*.
- PETERS, T. L., KAMEL, F., LUNDHOLM, C., FEYCHTING, M., WEIBULL, C. E., SANDLER, D. P., WIEBERT, P., SPAREN, P., YE, W. & FANG, F. (2017a): Occupational exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Occup Environ Med*, 74, 87-92.
- PETERS, T. L., KAMEL, F., LUNDHOLM, C., FEYCHTING, M., WEIBULL, C. E., SANDLER, D. P., WIEBERT, P., SPARÉN, P., YE, W. & FANG, F. (2017b): Occupational exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Occupational and environmental medicine*, 74, 87-92.
- PUPILLO, E., MESSINA, P., GIUSSANI, G., LOGROSCINO, G., ZOCCOLELLA, S., CHIO, A., CALVO, A., CORBO, M., LUNETTA, C., MARIN, B., MITCHELL, D., HARDIMAN, O., ROONEY, J., STEVIC, Z., BANDETTINI DI POGGIO, M., FILOSTO, M., COTELLI, M. S., PERINI, M., RIVA, N., TREMOLIZZO, L., VITELLI, E., DAMIANI, D. & BEGHI, E. (2014): Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study. *Ann Neurol*, 75, 708-16.
- RENEW, D. C., COOK, R. F. & BALL, M. C. (2003): A method for assessing occupational exposure to power-frequency magnetic fields for electricity generation and transmission workers. *J Radiol Prot*, 23, 279-303.
- ROBERTS, A. L., JOHNSON, N. J., CUDKOWICZ, M. E., EUM, K. D. & WEISSKOPF, M. G. (2016): Job-related formaldehyde exposure and ALS mortality in the USA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87, 786-8.
- ROOSLI, M. & JALILIAN, H. (2018): A meta-analysis on residential exposure to magnetic fields and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Environ Health*.
- RÖÖSLI, M. & JALILIAN, H. (2018): A meta-analysis on residential exposure to magnetic fields and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Environ Health*, 33, 295-299.
- RÖÖSLI, M., LÖRTSCHER, M., EGGER, M., PFLUGER, D., SCHREIER, N., LÖRTSCHER, E., LOCHER, P., SPOERRI, A. & MINDER, C. (2007): Mortality from neurodegenerative disease and exposure to extremely low-frequency magnetic

- fields: 31 years of observations on Swiss railway employees. *Neuroepidemiology*, 28, 197-206.
- ROSENBOHM, A., PETER, R. S., ERHARDT, S., LULE, D., ROTHENBACHER, D., LUDOLPH, A. C., NAGEL, G. & GROUP, A. L. S. R. S. (2017): Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. *J Neurol*, 264, 749-757.
- RUDER, A. M., HEIN, M. J., HOPF, N. B. & WATERS, M. A. (2014): Mortality among 24,865 workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in three electrical capacitor manufacturing plants: a ten-year update. *Int J Hyg Environ Health*, 217, 176-87.
- SAVITZ, D. A., CHECKOWAY, H. & LOOMIS, D. P. (1998a): Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiology*, 9, 398-404.
- SAVITZ, D. A., LOOMIS, D. P. & TSE, C. K. (1998b): Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Arch Environ Health*, 53, 71-74.
- SCHULTE, P. A., BURNETT, C. A., BOENIGER, M. F. & JOHNSON, J. (1996): Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health*, 86, 1281-1288.
- SEALS, R. M., KIOUMOURTZOGLOU, M. A., GREDAL, O., HANSEN, J. & WEISSKOPF, M. G. (2017): Occupational formaldehyde and amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Epidemiol*, 32, 893-899.
- SEALS, R. M., KIOUMOURTZOGLOU, M. A., HANSEN, J., GREDAL, O. & WEISSKOPF, M. G. (2016): Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Military: A Population-based Study in the Danish Registries. *Epidemiology*, 27, 188-93.
- SEELLEN, M., VERMEULEN, R. C., VAN DILLEN, L. S., VAN DER KOOI, A. J., HUSS, A., DE VISSER, M., VAN DEN BERG, L. H. & VELDINK, J. H. (2014): Residential exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and the risk of ALS. *Neurology*, 83, 1767-1769.
- SHAVERS, V. L. (2007): Measurement of socioeconomic status in health disparities research. *Journal of the National Medical Association*, 99, 1013-1023.
- SKOTTE, J. H. (1994): Exposure to power-frequency electromagnetic fields in Denmark. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 132-138.
- SORAHAN, T. & KHEIFETS, L. (2007): Mortality from Alzheimer's, motor neurone and Parkinson's disease in relation to magnetic field exposure: findings from the study of UK electricity generation and transmission workers, 1973-2004. *Occup Environ Med*, 64, 820-826.
- SORAHAN, T. & MOHAMMED, N. (2014): Neurodegenerative disease and magnetic field exposure in UK electricity supply workers. *Occup Med (Lond)*, 64, 454-460.
- SORAHAN, T. & SWANSON, J. (2017): Does 'job' predict exposure to magnetic fields? *Occup Environ Med*, 74, 925.
- STAMPFER, M. J. (2009): Welding occupations and mortality from Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases among United States men, 1985-1999. *J Occup Environ Hyg*, 6, 267-72.
- STEENLAND, K., HEIN, M. J., CASSINELLI, R. T., 2ND, PRINCE, M. M., NILSEN, N. B., WHELAN, E. A., WATERS, M. A., RUDER, A. M. & SCHNORR, T. M. (2006): Polychlorinated biphenyls and neurodegenerative disease mortality in an occupational cohort. *Epidemiology*, 17, 8-13.
- STRICKLAND, D., SMITH, S. A., DOLLIFF, G., GOLDMAN, L. & ROELOFS, R. I. (1996): Amyotrophic lateral sclerosis and occupational history. A pilot case-control study. *Arch Neurol*, 53, 730-733.

- SU, F. C., GOUTMAN, S. A., CHERNYAK, S., MUKHERJEE, B., CALLAGHAN, B. C., BATTERMAN, S. & FELDMAN, E. L. (2016): Association of Environmental Toxins With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*, 73, 803-11.
- SUTEDJA, N. A., VELDINK, J. H., FISCHER, K., KROMHOUT, H., WOKKE, J. H., HUISMAN, M. H., HEEDERIK, D. J. & VAN DEN BERG, L. H. (2007): Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology*, 69, 1508-14.
- TAEGER, D. (2017): Grundlagen einer Job-Expositions-Matrix. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, 67, 143-150.
- TANNER, C. M., GOLDMAN, S. M., ROSS, G. W. & GRATE, S. J. (2014): The disease intersection of susceptibility and exposure: chemical exposures and neurodegenerative disease risk. *Alzheimers Dement*, 10, S213-25.
- TROJSI, F., SAGNELLI, A., VANACORE, N., PICCIRILLO, G., DANIELE, L., IZZO, F., LAIOLA, A., DI COSTANZO, A., SAVETTIERI, G., MONSURRO, M. R. & TEDESCHI, G. (2012): Clinical features and lifestyle of patients with amyotrophic lateral sclerosis in Campania: brief overview of an Italian database. *Ann Ist Super Sanita*, 48, 287-91.
- UENAL, H., ROSENBOHM, A., KUFELDT, J., WEYDT, P., GODER, K., LUDOLPH, A., ROTHENBACHER, D., NAGEL, G. & GROUP, A. L. S. R. S. (2014): Incidence and geographical variation of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Southern Germany--completeness of the ALS registry Swabia. *PLoS One*, 9, e93932.
- VANACORE, N., COCCO, P., FADDA, D. & DOSEMECI, M. (2010): Job strain, hypoxia and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Results from a death certificate study. *Amyotroph Lateral Scler*, 11, 430-4.
- VERGARA, X., KHEIFETS, L., GREENLAND, S., OKSUZYAN, S., CHO, Y. S. & MEZEI, G. (2013): Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and neurodegenerative disease: a meta-analysis. *J Occup Environ Med*, 55, 135-146.
- VERGARA, X., MEZEI, G. & KHEIFETS, L. (2015a): Case-control study of occupational exposure to electric shocks and magnetic fields and mortality from amyotrophic lateral sclerosis in the US, 1991-1999. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 25, 65-71.
- VERGARA, X. P., FISCHER, H. J., YOST, M., SILVA, M., LOMBARDI, D. A. & KHEIFETS, L. (2015b): Job exposure matrix for electric shock risks with their uncertainties. *Int J Environ Res Public Health*, 12, 3889-902.
- VERGARA, X. P., KHEIFETS, L., SILVA, M., BRACKEN, T. D. & YOST, M. (2012): New electric-shock job exposure matrix. *Am J Ind Med*, 55, 232-40.
- VINCETI, M., BALLOTARI, P., STEINMAUS, C., MALAGOLI, C., LUBERTO, F., MALAVOLTI, M. & ROSSI, P. G. (2016): Long-term mortality patterns in a residential cohort exposed to inorganic selenium in drinking water. *Environ Res*, 150, 348-356.
- VINCETI, M., BONVICINI, F., ROTHMAN, K. J., VESCOVI, L. & WANG, F. (2010): The relation between amyotrophic lateral sclerosis and inorganic selenium in drinking water: a population-based case-control study. *Environmental Health*, 9, 77.
- VINCETI, M., MALAGOLI, C., FABBI, S., KHEIFETS, L., VIOLI, F., POLI, M., CALDARA, S., SESTI, D., VIOLANTI, S., ZANICHELLI, P., NOTARI, B., FAVA, R., ARENA, A., CALZOLARI, R., FILIPPINI, T., IACUZIO, L., ARCOLIN, E., MANDRIOLI, J., FINI, N., ODONE, A., SIGNORELLI, C., PATTI, F., ZAPPIA, M., PIETRINI, V., OLEARI, P., TEGGI, S., GHERMANDI, G., DIMARTINO, A., LEDDA, C., MAUCERI, C., SCIACCA, S., FIORE, M. & FERRANTE, M. (2017): Magnetic fields exposure from high-voltage power lines and risk of amyotrophic lateral sclerosis in two Italian populations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 18, 583-589.
- WANG, M.-D., GOMES, J., CASHMAN, N. R., LITTLE, J. & KREWSKI, D. (2014): A meta-analysis of observational studies of the association between chronic occupational

- exposure to lead and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of occupational and environmental medicine*, 56, 1235-1242.
- WANG, M. D., LITTLE, J., GOMES, J., CASHMAN, N. R. & KREWSKI, D. (2017): Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology*, 61, 101-130.
- WEISSKOPF, M. G., MCCULLOUGH, M. L., MOROZOVA, N., CALLE, E. E., THUN, M. J. & ASCHERIO, A. (2005): Prospective study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis mortality. *Am J Epidemiol*, 162, 1146-52.
- WELLS, G., SHEA, B., O'CONNELL, D., PETERSON, J., WELCH, V., LOSOS, M. & TUGWELL, P. 2019. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses*. [Online]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. [Accessed 19.08.2019].
- WERNECK, L. C., BEZERRA, R., SILVEIRA NETO, O. & SCOLA, R. H. (2007): A clinical epidemiological study of 251 cases of amyotrophic lateral sclerosis in the south of Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, 65, 189-95.
- YU, Y., SU, F. C., CALLAGHAN, B. C., GOUTMAN, S. A., BATTERMAN, S. A. & FELDMAN, E. L. (2014): Environmental risk factors and amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a case-control study of ALS in Michigan. *PLoS One*, 9, e101186.
- ZHOU, H., CHEN, G., CHEN, C., YU, Y. & XU, Z. (2012): Association between Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields Occupations and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 7, e48354.

9 ANHANG

ANHANG 1: MODIFIZIERTE NEWCASTLE-OTTAWA SCALE (NOS)

NOS für Fall-Kontroll-Studien

Eine Fall-Kontroll-Studie kann maximal einen Punkt für jeden Aspekt in den Gruppen „Selektion der Studienteilnehmer“ und „Expositionserfassung“ erhalten. In der Gruppe „Confounding“ werden bei Erfüllung des ersten Kriteriums maximal 2 Punkte vergeben. Insgesamt können maximal 10 Punkte vergeben werden.

I. Selektion der Studienteilnehmer

1. Wurden die Fälle adäquat definiert?

- a) Ja (unabhängige Validierung z.B. durch 2 Personen, Prüfung der Patientenangaben durch Patientenakten, klinische Diagnose) **1 Punkt**
- b) Nein (z.B. anhand von Record-Linkage-Verfahren mit beispielsweise Todesbescheinigungen oder Mortalitätsregistern, Angaben des Patienten ohne vorhandene Patientenakte oder keine Angabe vorhanden)

2. Sind die Fälle repräsentativ?

- a) Ja (z.B. alle Fälle, die in einem bestimmten Bezirk, Berufszweig, Einzugsbereich oder einer vordefinierten Zeitspanne aufgetreten sind, randomisiertes Sample der vorliegenden Fälle) **1 Punkt**
- b) Nein (Potential für Selektionsbias wahrscheinlich (z.B. geringe Responserate) oder keine Angaben vorhanden)

3. Sind die Kontrollen repräsentativ, erfolgte eine adäquate Auswahl der Kontrollen?

- a) Ja (Kontrollen stammen aus einer vergleichbaren Population wie die Fälle) **1 Punkt**
- b) Nein (Kontrollen aus anderem Setting als Fälle oder keine Angaben vorhanden)

4. Wurden die Kontrollen adäquat definiert?

- a) Ja (ALS darf bei den Kontrollen nicht vorhanden sein) **1 Punkt**
- b) Nein (keine Angaben vorhanden, ob ALS bereits in der Kontrollgruppe aufgetreten ist)

II. Expositionserfassung

1. Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition?

- a) Ja (z.B. anhand von Messungen, Berechnungen oder Schätzungen der kumulativen Exposition, Schätzungen mittels Job-Exposure-Matrix oder Abstand zu Hochspannungsleitungen) **1 Punkt**
- b) Nein (Selbstangaben, ausschließlich Angabe der Berufsbezeichnung oder keine Angaben vorhanden)

2. Erfolgte die Expositionserfassung bei Fällen und Kontrollen identisch?

- a) Ja **1 Punkt**
- b) Nein

3. Anzahl fehlender Werte bezüglich Exposition

- a) Gleiche Rate in beiden Gruppen **1 Punkt**
- b) Unterschiedliche Ergebnisraten, in der Studie wird jedoch nicht weiter darauf eingegangen oder keine Angaben vorhanden

III. Confounding

1. Wurden die wichtigsten Confounder für ALS (Alter, Geschlecht) und weitere potentielle Confounder (Stromschläge, Metalle, Lösungsmittel, Pestizide, Rauchen, Hirntraumata, sozioökonomischer Status [bei Studien mit häuslicher Exposition durch Magnetfelder]) berücksichtigt?

- a) Ja (die wichtigsten Confounder [Alter, Geschlecht] und mindestens 2 weitere potentielle Confounder wurden berücksichtigt [z.B. Stromschläge und Rauchen]) **2 Punkte**
- b) Ja (die wichtigsten Confounder [Alter, Geschlecht] und mindestens ein weiterer potentieller Confounder wurden berücksichtigt [z.B. Stromschläge]) **1 Punkt**
- c) Nein (es wurde nur Alter und Geschlecht berücksichtigt oder es wurden nur weitere potentielle Confounder berücksichtigt oder keine Angaben vorhanden)

2. Haben die Autoren eine geeignete Studienplanung oder Analysemethoden verwendet, die für die wichtigsten Confounder (Alter, Geschlecht) kontrolliert?

- a) Ja (z.B. Adjustierung, Stratifizierung, Matching) **1 Punkt**
- b) Nein

NOS für Kohortenstudien

Eine Kohortenstudie kann maximal einen Punkt für jeden Aspekt in den Gruppen „Selektion der Studienteilnehmer“ und „Endpunkterfassung“ erhalten. In der Gruppe „Confounding“ werden bei Erfüllung des ersten Kriteriums maximal 2 Punkte vergeben. Insgesamt können maximal 10 Punkte vergeben werden.

I. Selektion der Studienteilnehmer

1. Ist die exponierte Kohorte repräsentativ für die Exposition mit Magnetfeldern?
 - a) Ja oder wahrscheinlich (sollen z.B. Arbeiter von Elektrizitätswerken untersucht werden, sollte eine Kohorte gewählt werden, die repräsentativ für diese Arbeiter ist, in diesem Falle mit einem großen Anteil männlicher Mitarbeiter) **1 Punkt**
 - b) Nein (selektiertes Sample (z.B. freiwillig) oder keine Angaben vorhanden)
2. Ist die nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, wurde sie adäquat ausgewählt?
 - a) Ja (die nicht-exponierte Kohorte stammt aus einer vergleichbaren Grundgesamtheit wie die exponierte Kohorte) **1 Punkt**
 - b) Nein (die nicht-exponierte Kohorte stammt aus einer anderen Grundgesamtheit, z.B. aus dem Krankenhaus, oder keine Angaben vorhanden)
3. Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition?
 - a) Ja (z.B. anhand von Messungen oder Berechnungen der kumulativen Exposition, Schätzungen mittels Job-Exposure-Matrix oder Abstand zu Hochspannungsleitungen) **1 Punkt**
 - b) Nein (Selbstangaben oder keine Angaben vorhanden)
4. Ist es wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war?
 - a) Ja **1 Punkt**
 - b) Nein (keine Angaben vorhanden, ob der Endpunkt bereits am Anfang der Studie vorhanden war)

II. Endpunkterfassung

1. Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte?
 - a) Ja (unabhängige Validierung durch z.B. 2 Personen, Prüfung der Patientenangaben durch Patientenakten, klinische Diagnose) **1 Punkt**
 - b) Nein (z.B. anhand von Record-Linkage-Verfahren mit beispielsweise Todesbescheinigungen oder Mortalitätsregistern, Angaben des Patienten ohne vorhandene Patientenakte oder keine Angabe vorhanden)
2. Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt ALS überhaupt auftreten?
 - a) Ja (*a priori* muss eine ausreichende Beobachtungszeit festgelegt werden, damit sichergestellt ist, dass der Endpunkt auch in dieser Zeit auftreten kann, hier werden ≥ 5 Jahre aufgrund der relativ kurzen Überlebenszeit angenommen) **1 Punkt**
 - b) Nein (Beobachtungszeit < 5 Jahre)
3. Wurden fehlende Daten adäquat berücksichtigt?
 - a) Ja (es liegen keine fehlenden Daten bei der Endpunkterhebung vor oder der Einfluss der fehlenden Daten auf den Effekt ist statistisch und/oder klinisch nicht relevant [ca. 10% lost to follow up] und/oder steht wahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit der Exposition durch Magnetfelder **1 Punkt**

- b) Nein (der Einfluss der fehlenden Daten auf den Effekt ist statistisch und/oder klinisch relevant [$\geq 10\%$ lost to follow up) oder steht wahrscheinlich in Zusammenhang mit der Exposition oder keine Angaben vorhanden)

III. Confounding

1. Wurden die wichtigsten Confounder für ALS (Alter, Geschlecht) und weitere potentielle Confounder (z.B. Stromschläge, Metalle, Lösungsmittel, Pestizide, Rauchen, sozioökonomischer Status) berücksichtigt?

- a) Ja (die wichtigsten Confounder [Alter, Geschlecht] und mindestens 2 weitere potentielle Confounder wurden berücksichtigt [z.B. Stromschläge und Rauchen]) **2 Punkte**
- b) Ja (die wichtigsten Confounder [Alter, Geschlecht] und mindestens ein weiterer potentieller Confounder wurden berücksichtigt [z.B. Stromschläge]) **1 Punkt**
- c) Nein (es wurden nur Alter und Geschlecht oder nur weitere potentielle Confounder berücksichtigt oder keine Angaben vorhanden)

2. Haben die Autoren eine geeignete Studienplanung oder Analysemethoden verwendet, die für die wichtigsten Confounder (Alter, Geschlecht) kontrolliert?

- a) Ja (z.B. Adjustierung, Stratifizierung, Matching) **1 Punkt**
- b) Nein

ANHANG 2: CHARAKTERISTIKA VON 21 EPIDEMIOLOGISCHEN STUDIEN ZUM ZUSAMMENHANG VON BERUFLICHER MF-EXPOSITION UND AMYOTROPHER LATERALSKLEROSE

Johansen & Olsen (1998a); **Dänemark**

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienpopulation: Dänische Arbeiter im Energieversorgungsbereich, die zwischen 1900 und 1993 dort gearbeitet haben; N=26.135 Arbeiter (Männer) mit mind. 3 Monaten Beschäftigungsdauer; 14 ALS-Todesfälle.</p> <p>Mortalitäts-Follow-up: 1974–1993;</p> <p>Endpunkt Mortalität ALS: via Mortalitätsregister</p>	<p>JEM: Kategorisierung der Exposition nach Berufsbezeichnung und Tätigkeitsbereich;</p> <p>Individuelle Exposition basierend auf Merkmalen der ersten Beschäftigung; Annahme, dass diese während der ganzen Studiendauer unverändert war;</p> <p>Expositionszeitraum: Vor 1900 –1993</p>	ja	50 Hz MF	<p>Mittlere Arbeitsplatz-Exposition pro Arbeitstag:</p> <p>Hoch: ≥ 1.0 μT</p> <p>Mittel: 0,3-0,99 μT</p> <p>Niedrig: 0,1-0,29 μT</p> <p>Referenz: <0,09 μT</p>	ja

Johansen (2000); **Dänemark:** Fortsetzung der Kohorte Johansen und Olsen (1998)

<p>Endpunkt Inzidenz MND und ALS: via Register, Krankenhaus-Entlassungsdatum, Krankenakten</p> <p>Studienpopulation: N=30,631 Männer und Frauen; 15 ALS-Fälle (nur Männer); 5 Fälle MND</p> <p>Follow-up: 1978–1993</p>
--

Charakteristika	Expositions- abschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie; Studienpopulation;</p> <p>Studienpopulation: Dänische Arbeiter (Männer) im Energieversorgungsbereich; Beschäftigungsdauer: 1900- 1993;</p> <p>N=32.006 Männer; 44 MND-Fälle;</p> <p>Follow-up: 1982-2010;</p> <p>Endpunkt Inzidenz MND: via Register;</p>	<p>Analyse als zeitabhängige Variable;</p> <p>Obere Expositionskategorie: mindestens 3 Monate lang ≥1,0 μT;</p> <p>Beschäftigte mit <3 Monate Beschäftigungsdauer wurden eingeschlossen und als nicht exponiert klassifiziert (sie waren in den Vorläuferstudien ausgeschlossen)</p>	ja	50 Hz MF	<p>Mittlere MF- Exposition pro Arbeitstag:</p> <p>Hoch: ≥1,0 μT</p> <p>Mittel: 0,1-0,99 μT</p> <p>Referenz: <0,1 μT</p>	ja

Koeman et al. (2017); **Niederlande**

Charakteristika	Expositions- abschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Prospektive Kohortenstudie mit eingebetteter Case-Cohort-Analyse;</p> <p>Studienpopulation: Rekrutierung 1986 mit 58.279 Männern und 62.573 Frauen (55-69 Jahre); Fall-Kohorten-Analyse: zufällig ausgewählte Stichprobe mit 2.411 Männern und 2.589 Frauen;</p> <p>ALS-Todesfälle: 136 (76 Männer und 60 Frauen);</p> <p>Beobachtungszeitraum: 1987-2003, 1986-2007;</p> <p>Endpunkt Mortalität ALS: via Mortalitätsregister</p>	<p>Fragebogenerhebung (bei Ersterhebung) mit Erfassung der Berufsbiografie; Übertragung in ISCO-88;</p> <p>Verknüpfung der Berufsbiografie mit JEMs (Koeman et al., 2013); (einschl. Stromschläge-JEM (Huss et al. 2013)) per ISCO-Code;</p> <p>Expositionszeitraum: <1986 Ersterhebung, retrospektive Berufsbiografie;</p>	ja	MF	<p>Mittlere MF-Exposition pro Arbeitstag:</p> <p>Hoch: 0,52 μT</p> <p>Mittel: 0,19 μT</p> <p>Referenz: 0,11 μT</p> <p>(JEM nach Koeman et al. 2013)*</p>	Ja

* Koeman et al. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort. Occup Environ med 2013;70::402-407.

Peters et al. (2019); **Niederlande/Irland/Italien**

Charakteristika	Expositions- abschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: gepoolte Analyse von 3 Fall-Kontroll-Studien;</p> <p>Studienpopulation: Männer und Frauen aus Irland, Niederlande und 3 Regionen Italiens;</p> <p>N=1.323 ALS-Fälle N=2.704 Kontrollen;</p> <p>Beobachtungszeitraum : 2010-2015;</p> <p>Endpunkt Inzidenz oder Prävalenz ALS: klinische Diagnose</p>	<p>Fragebogenerhebung mit Erfassung der Berufsbiografie; Übertragung in ISCO-88;</p> <p>Verknüpfung der Berufsbiografie mit MF- JEM (Koeman et al., 2013) und Stromschläge- JEM (Huss et al., 2013) per ISCO-Code;</p> <p>Expositionszeitraum: retrospektiv bis 2015</p>	ja	MF	<p>(1) Mittlere MF-Exposition pro Arbeitstag:</p> <p>Hoch: 0,52 μT</p> <p>Mittel: 0,19 μT</p> <p>Referenz: 0,11 μT</p> <p>(JEM nach Koeman et al. 2013)*</p> <p>(2) Kumulative Exposition μT- Jahre</p>	Ja

Gunnarsson et al. (1991); **Schweden**

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie;</p> <p>Studienpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer und Frauen, 20-64 Jahre; Zensus 1960; - Populations-Kontrollen; - Fälle ALS-Verstorbene zwischen 1970-1983; <p>N=2.245 Kontrollen (Analyse n=1.434); N=1.961 Fälle insgesamt, (Analyse n=1.375);</p> <p>Endpunkt Mortalität ALS: via Mortalitätsregister</p>	Informationen zum Beruf aus Zensusdaten von 1960;	nein	keine Angabe	Keine Angabe	nein

Gunnarsson et al. (1992); **Schweden**

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie;</p> <p>Studienpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männer und Frauen, 45-79 Jahre; - Populationskontrollen; - Fälle: Rekrutierung ab 1990 in neurologischen Kliniken; <p>Fälle: N=112 (Analyse n=92);</p> <p>Kontrollen: N=500; (Analyse n=372);</p> <p>Endpunkt: Prävalenz MND: via klinische Diagnose</p>	<p>Fragebogen: früherer und gegenwärtiger Beruf;</p> <p>Expositionszeitraum: Berücksichtigung des Zeitraums < 5 Jahre vor 1990;</p>	ja	MF	Keine Angabe	ja

Feychting et al. (2003); **Schweden**

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Kohortenstudie; Basis: Schwedisches Populationsregister;</p> <p>Studienpopulation: Alle berufstätigen Personen, die zum 1.1.1981 als lebend bekannt waren;</p> <p>N= 4.812.646 Personen N=1.965 Todesfälle ALS (1.411 Männer und 554 Frauen);</p> <p>Follow-up: bis Ende 1995;</p> <p>Endpunkt Mortalität ALS: via Mortalitätsregister</p>	<p>Grundlage waren (register- basierte) Informationen zum Beruf, jeweils in den Jahren 1970 und 1980.</p> <p>JEM (Floderus et al., 1996): basierend auf Arbeitsplatzmessungen (zufällige Stichprobe, nur Männer);</p> <p>Ableitung der EMF-Exposition (μT): geometrischer Mittelwert des arithmetischen Mittelwerte der Messungen an einem Arbeitstag;</p> <p>Expositionszeitraum: Je 1970 und 1980</p>	nein	MF	<p>Geometric mean of the arithmetic means of the workday:</p> <p>Hoch: $\geq 0,5 \mu\text{T}$</p> <p>$\geq 0,30 \mu\text{T}$</p> <p>0,20-0,29 μT</p> <p>0,12-0,19 μT</p> <p>Referenz: $\leq 0,11$ μT</p>	k. A.

Hakansson et al. (2003); **Schweden**

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohorte;</p> <p>Studienpopulation: Widerstandsschweißer und andere (hochexponierte) Berufe; Abgleich mit Zensus-Daten (1980, 1985, 1990) zur Erhebung von ISCO-Codes;</p> <p>N=718.221 (Männer und Frauen); (Analyse: n=646.694); N=97 Todesfälle ALS;</p> <p>Beobachtungszeit: Causes of death between 1985-1996</p> <p>Endpunkt Mortalität ALS: via Mortalitätsregister</p>	<p>Erhebung von ISCO-Codes;</p> <p>JEM (Floderus et al. 1996) (basierend auf Messungen);</p> <p>Expositionszeitraum: Zensuszeiträume 1980, 1985, 1990</p>	nein	MF	<p>Geometrischer Mittelwert eines durchschnittlichen Arbeitstags:</p> <p>Sehr hoch: >0,53 μT</p> <p>Hoch: 0,250-0,53 μT</p> <p>Mittel: 0,1637-0,25μT</p> <p>Referenz: < 0,164 μT</p>	nein

Fischer et al. (2015); **Schweden**

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Bevölkerungsbasierte Kohorte; eingebettete Fall-Kontroll-Studie;</p> <p>Studienpopulation: Grundgesamtheit: in Schweden zwischen 1901-1970 geborene Personen, Zensuserhebung 1960, 1970, 1980, 1990;</p> <p>N=5,020 ALS-Fälle (Analyse n=4.709) N=25.100 Kontrollen (Analyse n=23.335);</p> <p>Follow-up: 1991-2010;</p> <p>Endpunkt Inzidenz ALS: via Patientenregister</p>	<p>Nutzung von Berufsangaben (ISCO88),</p> <p>Drei MF-JEMs (INTEROCC-JEM erweitert und updated; Floderus et al. 1996); Forssen et al. 2004);</p> <p>Zwei JEM für Stromschläge: eine Europäische ES-JEM (Huss et al. 2013); für Sensitivitätsanalysen eine US-amerikanische ES-JEM (Vergara et al.2015);</p> <p>Expositionszeitraum: Zensuszeiträume 1960, 1970, 1980, 1990</p>	nein	MF	<p>(1) geometrischer Mittelwert der zeitgewichteten Mittel der magnetischen Flussdichte:</p> <p>Niedrig – Mittel – Hoch basierend auf den Cut points von 0,15 µT und 0,30 µT;</p> <p>In Sensitivitätsanalysen wurden modifizierte Cut points verwendet:</p> <p><0,11 0,12-0,19 0,20-0,29 >0,3</p> <p>(2) Kumulative Exposition: Multiplikation von Exposition(skategorie) und Beschäftigungsdauer.</p>	Ja

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie;</p> <p>Studienpopulation: Bahnangestellte: Lokomotivführer, Rangierlokführer, Zugbegleiter, Bahnhofsvorsteher;</p> <p>N=20.141 Arbeiter, N=15 ALS-Fälle</p> <p>Follow-up: 1972-2002;</p> <p>Endpunkt Mortalität ALS: via Todesbescheinigungen</p>	<p>Für jede Art von Lokomotive und für jede Arbeitsumgebung wurde die durchschnittliche MF-Exposition durch Messungen bestimmt. Für die Vergangenheit wurde die Exposition mit Hilfe einer Software retrospektiv modelliert.</p> <p>Darauf aufbauend wurde für jede Berufsgruppe die durchschnittliche Exposition pro Jahr bestimmt.</p> <p>Bestimmung der kumulativen Exposition (μT-Jahre)</p> <p>Expositionszeitraum: 1972-2002</p>	ja	16,7 Hz	<p>Durchschnittliche, jährliche Exposition (im Jahr 2000):</p> <p>Lokomotivführer mit hoher Exposition: 21 μT;</p> <p>Bahnhofsvorsteher mit niedriger Exposition : Mittelwert 1 μT;</p> <p><u>Kumulative Gesamtexposition:</u> (μT-Jahre): 120 μT-Jahre (Median)</p>	nein

Huss et al. (2015); **Schweiz**

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Kohortenstudie, (nationale Kohorte)</p> <p>Studienpopulation: Zensus-Daten von 1990 und 2000; mit Informationen zum Beruf (im jeweiligen Zensusjahr);</p> <p>Zensusjahr 1990: N=3.398.813 Personen (792 ALS-Todesfälle);</p> <p>Zensusjahr 2000: N=2.552.682 Personen (299 ALS-Todesfälle);</p> <p>Beobachtungszeit: 2000-2008;</p> <p>Endpunkt Mortalität ALS: Mortalitätsstatistik</p>	<p>Codierung der Berufe (und der Berufsausbildung) nach ISCO88;</p> <p>JEM für NF-MF (basierend auf Bowman et al., 2007, vgl. Koeman et al., 2013). Spezifizierung von niedriger, mittlerer und hoher Exposition;</p> <p>Stromschläge-JEM (vgl. Vergara et al., 2015, von Huss et al., 2013);</p> <p>Expositionszeitraum: 1990 und 2000 (jeweils)</p>	nein	MF;	<p>Mittlere MF- Exposition pro Arbeitstag:</p> <p>Hoch: 0,52 μT</p> <p>Mittel: 0,19 μT</p> <p>Referenz: 0,11 μT</p>	Ja

Sorahan & Kheifets (2007); UK

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Strom- schläge
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie;</p> <p>Studienpopulation: Männer und Frauen, die in einem engl. Elektrizitätsversorgungswerk für mind. 6 Monate beschäftigt waren; (Central Electricity Generating Board of England and Wales);</p> <p>N=83.977 (davon 11.043 Frauen); N= 79.972 mit verfügbarer Berufshistorie; N= 21.888 Verstorbene; 68 MND- Fälle</p> <p>Beobachtungszeit: 1973-2004;</p> <p>Endpunkt Mortalität MND: via Mortalitätsregister</p>	<p>Berufsbiografie (basierend digitalisierten Angaben des Arbeitgebers);</p> <p>Expositionsschätzung auf Basis Berufsbezeichnung und Industriezweig (basierend auf Renew et al., 2003;)</p> <p>Berechnung der kumulativen Exposition (μT-Jahre); berücksichtigt auch frühere Zeiträume vor 1971;</p> <p>Expositionszeitraum: 1952 –1993</p>	ja	MF	<p>Kumulative Exposition (μT-Jahre).</p> <p>Hoch: $\geq 20,0 \mu$T-Jahre</p> <p>10,0 – 19,9 μT-Jahre</p> <p>5,0 – 9,9 μT-Jahre</p> <p>2,5 – 4,9 μT-Jahre</p> <p>Referenz: 0 – 2,4 μT -Jahre</p>	nein

Sorahan & Mohammed (2014); UK

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Strom- schläge
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie;</p> <p>Studienpopulation: Arbeiter im Bereich Elektrizitätsversorgung; Update von Sorahan und Kheifets (2007); mindestens 6 Monate lang beschäftigt im Zeitraum 1952-1982; Assessment of detailed job-history 1952-1993;</p> <p>N=73051 Arbeiter (62825 Männer, 10226 Frauen) N= 86 Fälle MND;</p> <p>Beobachtungszeitraum: 1973 - 2010;</p> <p>Endpunkt Mortalität MND: Todesbescheinigungen</p>	<p>JEM: Berechnung der kumulativen Exposition, basierend auf der Berufslaufbahn und dem zeitgewichteten Mittelwert der MF-Exposition (basierend auf Renew et al., 2003;</p> <p>Personen mit Beschäftigung vor 1971: die ersten bekannten Beschäftigungsdetails wurden der früheren Beschäftigung zugeschrieben;</p> <p>Expositionszeitraum: 1952 1993</p>	ja	MF	<p>Kumulative Gesamt-Exposition (μT-Jahre):</p> <p>Hoch: $\geq 20,0$ μT-Jahre</p> <p>10,0 - < 20 μT-Jahre</p> <p>5,0 - < 10,0 μT-Jahre</p> <p>2,5 - < 5,0 μT-Jahre</p> <p>Referenz: 0-2,4 μT-Jahre</p>	nein

Davanipour et al. (1997); USA

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschlägen
<p>Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie;</p> <p>Studienpopulation: Rekrutierung der Fälle in ALS Klinik; Kontrollen: verwandte Personen;</p> <p>Inzidente ALS-Fälle: N=28 Kontrollen: N=32;</p> <p>Matching nach Alter und Geschlecht;</p> <p>1:2 Matching für 12 Fälle; 1:1 für 8 Fälle, keine Kontrolle für 8 Fälle;</p> <p>Endpunkt: Prävalenz ALS</p>	<p>Fragebogen mit Erfassung der Berufsbiografie,</p> <p>JEM: Bewertung von Berufsbezeichnung und Tätigkeitsbeschreibung durch einen Arbeitsmediziner; Abschätzung der MF-Exposition auf Basis der JEMs von Milham, Bowman et al. und London et al.</p> <p>Expositionszeitraum: k.A.</p> <p>the end of the exposure period for a case ended 2 years prior to onset of disease symptoms, controls: corresponding age,,</p>	ja	MF	<p>Durchschnittliche Exposition pro Arbeitstag:</p> <p>Hoch: > 1 μT Mittel: 0,2-1 μT Niedrig: 0-0,2 μT</p>	nein

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Studienpopulation: Nur Männer, im Bereich Elektrizitätsversorgung mindestens 6 Monate lang tätig; N=139.905 Arbeiter, N=28 ALS-Todesfälle;</p> <p>Beobachtungs- zeitraum: 1950 - 1988;</p> <p>Endpunkt Mortalität ALS: Mortalitätsregister</p>	<p>Basis ist die Berufsbiografie, die in Berufsgruppen eingeteilt wurde, basierend auf Loomis et al., 1994</p> <p>Messungen in einer Gruppe von Arbeitern (n=2842): Berechnung des arithmetischen Mittels für bestimmte Berufsgruppen;</p> <p>Berechnung der kumulativen Exposition zum Zeitpunkt des Todes bzw. Beobachtungsende (μT- Jahre);</p> <p>Expositionszeitraum: 1950-1986</p>	ja	MF	<p>Einteilung nach Perzentilen der Expositionsver- teilung. Kumulative Exposition (μT-Jahre):</p> <p>Hoch: 1,1415,45 μT- Jahre</p> <p>Mittel: 0,589-\leq 1,14 μT-Jahre</p> <p>Niedrig (Referenz): 0- \leq0,589 μT- Jahre</p>	nein

Savitz et al. (1998b); USA

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie;</p> <p>Studienpopulation: Fälle: ALS-Todesfälle (1985 -1991); Kontrollen: Verstorbene ohne ALS und Krebs (Ausschluss von Leukämie und Hirntumor);</p> <p>N=1.931.379 Todesfälle (Analyse: n=1.768.411); 114 ALS-Todesfälle, 3:1 Matching</p> <p>Endpunkt Mortalität ALS: Mortalitätsregister</p>	<p>Berufsbezeichnung auf Todesbescheinigung</p> <p>Expositionszeitraum: Registerbasierte Information zum Beruf 1985-1991</p>	nein	Berufstätigkeit laut Todesbescheinigung	Keine Angabe	nein

Noonan et al. (2002); USA

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie</p> <p>Studienpopulation: Mortalitätsregister Colorado; Männer; Sterbealter ≥ 30 Jahre;</p> <p>Fall-Definition: Mortalität durch ALS;</p> <p>Kontrollen: Todesfälle ohne neurodegenerative Grunderkrankungen (sowie Ausschluss Leukämie, Brustkrebs Hirntumoren);</p> <p>Matching nach Alter und Sterbejahr (4:1);</p> <p>312 Todesfälle ALS 1248 Kontrollen;</p> <p>Endpunkt Mortalität ALS: Mortalitätsregister</p>	<p>Totenscheine: Auskunft über primären Beruf und Industriezweig; Recorded deaths: 1987-1996</p> <p>Codierung der Berufsangabe nach BOC- System (US Bureau of Census 1980);</p> <p>(1) Elektro-Beruf: ja-nein (2) Klassifizierung in 4 Expositionskategorien nach Berufsbezeichnung und Code für Industriezweig (höchste Kategorie: definitive oder mögliche Exposition gegenüber MF). Nicht quantifizierbar! (3) Bevölkerungsbasierte JEM (Bowman 2007); Berücksichtigung von Messungen aus Vorläuferstudien Ermittlung der mittleren MF-Exposition pro Arbeitstag. Berechnung des geometrischen Mittels; (Vgl. Park et al., 2005);</p>	nein	MF	<p>Bzgl. (3) (Geometrisches Mittel):</p> <p>Hoch: $\geq 0,30$ μT, $0,200,29 \mu\text{T}$</p> <p>$0,100,19 \mu\text{T}$</p> <p>Referenz: $<0,10 \mu\text{T}$</p>	nein

Park et al. (2005); USA

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie;</p> <p>Studienpopulation: Männer und Frauen;</p> <p>Fälle: Mortalität MND;</p> <p>Kontrollen: Todesfälle ohne MND, ohne neurologische Erkrankungen;</p> <p>Todesfälle 1992-1998;</p> <p>N=2.614.346 Todesfälle; N=6347 Todesfälle MND; (Analyse. n=5965);</p> <p>Matching: Alter, Geschlecht, Region, Rasse</p> <p>Endpunkt Mortalität MND: Mortalitätsregister</p>	<p>Codierung der Berufsbezeichnung (Death Certificate) nach BOC-System (US Bureau of Census 1982);</p> <p>Definition von 87 wichtigen Berufen in der Reihenfolge der proportionalen Mortalitätsraten (aus Schulte et al., 1996);</p> <p>Zusammenführung der Job-Codes mit JEM (Bowmann et al., 2007) und Daten aus persönlichen Monitoring und Punktmessungen von 60 Hz-MF;</p> <p>Auf dieser Basis Ermittlung des mittlere MF-Exposition pro Arbeitstag und Berechnung des geometrischen Mittels;</p> <p>Expositionszeitraum: 1992-1998;</p>	nein	MF (60 Hz)	<p>Geometrisches Mittel (Einheit: mG):</p> <p>10 Intervalle von (niedrig): 0-0,09 μT bis (hoch) 0,9-0,99 μT</p>	nein

Parlett et al. (2011); USA

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: bevölkerungsbasierte Kohortenstudie;</p> <p>Studienpopulation: Zensus-Stichproben: 03/1979, 04/1980, 08/1980, 12/1980, 03/1981;</p> <p>N=306.891; N=40 Todesfälle durch MND;</p> <p>Mortalität Follow-up: 1979–1989</p> <p>Endpunkt Mortalität MND: Mortalitätsregister</p>	<p>Befragung der Teilnehmer zur beruflichen Tätigkeit bezogen auf den Zeitraum von einer Woche vor Survey-Beginn;</p> <p>Codierung der Berufsangabe gemäß BOC (1970, 1980); Zusammenführung der Job-Codes mit JEM (Bowmann et al., 2007);</p> <p>Expositionszeitraum: 03/1979, 04/1980, 08/1980, 12/1980, 03/1981;</p>	nein	MF	<p>Kategorisierung gemäß Perzentilen:</p> <p>Hoch: >0,2644 μT</p> <p>0,2084 – 0,2664 μT</p> <p>0,155 – 0,2084 μT</p> <p>Referenz: 0 -0,155 μT</p>	nein

Vergara et al. (2015a), USA

Charakteristika	Expositionsschätzung Expositionszeitraum	Berufs- historie	Exposition	Expositions- kategorien	Stromschläge
<p>Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie;</p> <p>Studienpopulation: Männer und Frauen; ≥20 Jahre;</p> <p>Fälle: ALS-Todesfälle;</p> <p>Kontrollen: Todesfälle anderer Ursachen (ausgeschlossen Leukämie, Hirntumor, Parkinson u.a.);</p> <p>1:10 Matching nach Geschlecht, Alter, Sterbejahr und Region;</p> <p>ALS-Fälle, N=5886; Kontrollen, N=57.667</p> <p>Berücksichtigung von Todesfällen zwischen 1991–1999;</p> <p>Endpunkt Mortalität ALS: Mortalitätsregister</p>	<p>Beruf (usual occupation) gemäß Todesbescheinigung wurde mit einer JEM verknüpft;</p> <p>MF-JEM (Bowman et al., 2007); Stromschläge-JEM (Vergara et al., 2012);</p> <p>Für MF- Bestimmung:zeitgewichteter geometrischer Mittelwert;</p> <p>Für Stromschläge: Bestimmung anhand 3 Kategorien (niedrig, mittel, hoch basierend auf der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Stromschlags während der Arbeit;</p>	nein	MF	<p>Geometrischer zeitgewichteter Mittelwert:</p> <p>Hoch: ≥0,3 μT</p> <p>Mittel: 0,10,3 μT</p> <p>Referenz: <0,1 μT</p>	Ja

ANHANG 3: ERGEBNISSE VON 21 STUDIEN ZUM ZUSAMMENHANG VON BERUFLICHER MF-EXPOSITION UND AMYOTROPHER LATERALSKLEROSE (VERGLEICH VON HOHER VERSUS NIEDRIGER MF-EXPOSITION)

Autor	Land	Studiendesign, Endpunkt	Ergebnisse zu quantitativen Expositionskategorien bei MF-Exposition	Ergebnisse zu Berufstitel / Anderes bei MF-Exposition	Ergebnisse zu quantitativen Expositionskategorien bei Stromschlägen	Anderes Expositionskategorisierungen bei Stromschlägen
Johansen & Olsen (1998a)	Dänemark	Retrospektive Kohortenstudie Mortalität ALS	Niedrig vs. hoch/mittel (durch. Exp./Tag): SMR=2,5 (KI _{95%} 1,1 – 4,8)	Zeit seit erster Beschäftigung: SMR _{>30 Jahre} =2,7 (KI _{95%} 1,0 – 6,0) (p<0,05)		
Johansen (2000)	Dänemark	Retrospektive Kohortenstudie Inzidenz MND, ALS	Niedrig vs. hoch (durch. Exp./Tag): RR _{MND} =1,56 (KI _{95%} 0,29 - 8,53)	SIR _{ALS} = 1,72 (KI _{95%} 0,96 - 2,83) SIR _{MND} =1,89 (KI _{95%} 1,16 - 2,93)		
Pedersen et al. (2017)	Dänemark	Retrospektive Kohortenstudie Inzidenz MND	Niedrig vs. hoch (durch. Exp./Tag): IRR =2,65 (KI _{95%} 0,98 – 7,13)			
Koemann et al. (2017)	Niederlande	Prospektive Kohorte Mortalität ALS	Niedrig vs. hoch (kumulative Exp.): HR=1,93 (KI _{95%} 1,05 - 3,55) adjustiert für ES: OR=2,09 (KI _{95%} 1,13 – 3,84)	Hintergrund-Niveau vs. jemals hoch exponiert: HR=2,19 (KI _{95%} 1,02 - 4,73)		Nicht vs. jemals hoch exponiert: HR=1,04 (KI _{95%} 0,57 - 1,92)
Peters et al. (2019)	Niederlande, Irland, Italien	Pooling von 3 Fall-Kontroll-Studien Inzidenz oder Prävalenz ALS	Niedrig vs. hoch (durchschnittl. Exp./Tag.): OR=1,23 (KI _{95%} 0,92 – 1,65) adjustiert für ES: OR=1,13 (KI _{95%} 0,83 – 1,53)	Nie vs. jemals über Hintergrund-Niveau exponiert: OR 1,16 (KI _{95%} 1,01 – 1,33) adjustiert für ES: OR 1,10 (KI _{95%} 0,95 – 1,28)	Niedrig vs. hoch: OR=1,17 (KI _{95%} 0,90 - 1,50). adjustiert für MF: OR=1,18 (KI _{95%} 0,90–1,55)	Nie vs. jemals über Hintergrund-Niveau exponiert: OR=1,23 (KI _{95%} 1,05–1,43) adjustiert für MF: OR=1,19 (KI _{95%} 1,01–1,40)

ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ES, Electrical Shocks/Stromschläge; Exp, Exposition; MF, (niederfrequente) Magnetfelder; IRR, Incidence Rate Ratio; KI_{95%}, 95%v Konfidenzintervall; MND, Motoneuron Disease; OR, Odds Ratio; RR, Relative Risk; SMR, Standardized Mortality Ratio; SIR, Standardized Incidence Ratio

Autor	Land	Studiendesign, Endpunkt	Ergebnisse zu quantitativen Expositionskategorien bei MF-Exposition	Ergebnisse zu Berufstitel / Anderes bei MF-Exposition	Ergebnisse zu quantitativen Expositionskategorien bei Stromschlägen	Anderes Expositionskategorisierungen bei Stromschlägen
Gunnarsson et al. (1991)	Schweden	Fall-Kontroll-Studie Mortalität ALS		Elektroberufe: OR=1,5 (KI _{95%} 0,9 – 2,6)		
Gunnarsson et al. (1992)	Schweden	Fall-Kontroll-Studie Prävalenz MND		Elektroberufe: OR=6,7 (KI _{95%} 1,0 – 32,1) Nicht vs. jemals beruflich exponiert: OR=0,6 (KI _{95%} 0,2 – 2,0)		Stromschläge: OR _{Niederspannung} =1,2 (KI _{95%} 0,5-2,8) OR _{Hochspannung} =0,8 (KI _{95%} 0,2 - 2,7)
Feychting et al. (2003)	Schweden	Kohortenstudie Mortalität ALS	Niedrig vs. hoch (durch. Exp./Tag): RR=0,8 (KI _{95%} 0,6-1,0)	Elektroberufe: RR=1,4 (KI _{95%} 1,1 – 1,9)		
Hakansson et al. (2003)	Schweden	Retrospektive Kohortenstudie Mortalität ALS	Niedrig vs. hoch (durch. Exp./Tag): RR=2,16 (KI _{95%} 1,01 – 4,66)			
Fischer et al. (2015)	Schweden	Kohorte / eingebettete Fall-Kontroll-Studie Inzidenz ALS	Niedrig vs. hoch (durch. Exp./Tag): OR=0,92 (KI _{95%} 0,82 - 1,04) Personen < 65 Jahre, adjustiert für ES: OR=1,0 (KI _{95%} 0,82 - 1,21)		Niedrig vs. hoch: OR=1,02 (KI _{95%} 0,92-1,13). Personen < 65 Jahre, adjustiert für MF: OR=1,22 (KI _{95%} 1,03 - 1,43)	

ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ES, Electrical Shocks/Stromschläge; Exp, Exposition; IRR, Incidence Rate Ratio; KI, Konfidenzintervall; MND, Motoneuron Disease; OR, Odds Ratio; RR, Relative Risk; SMR, Standardized Mortality Ratio; SIR, Standardized Incidence Ratio

Autor	Land	Studiendesign, Endpunkt	Ergebnisse zu quantitativen Expositionskategorien bei MF-Exposition	Ergebnisse zu Berufstitel / Anderes bei MF-Exposition	Ergebnisse zu quantitativen Expositionskategorien bei Stromschlägen	Anderes Expositionskategorisierungen bei Stromschlägen
Röösli et al. (2007)	Schweiz	Retrospektive Kohortenstudie Mortalität ALS	Kumulative Exposition (μ T-Jahre): HR=2,32 (KI _{95%} 0,70 – 7,73) Kumulative Exposition >10(μ T-Jahre): HR=3,11 (KI _{95%} 0,97 – 10,0)	keine signifikante Erhöhung für Mortalitätsrisiko bei Betrachtung einzelner Berufsgruppen;		
Huss et al. (2015)	Schweiz	Kohortenstudie Mortalität ALS	Niedrige vs. mittlere/hohe Exposition: HR=1,55 (KI _{95%} 1,11 - 2,15); Adjustiert für ES HR=1,56 (KI _{95%} 1,09 – 2,25)		Niedrige vs. mittlere/hohe Exposition: HR=1,17 (KI _{95%} 0,83 - 1,65); Adjustiert für MF: HR=0,97 (KI _{95%} 0,66 - 1,42);	
Sorahan & Kheifets (2007)	UK	Retrospektive Kohortenstudie Mortalität MND	Niedrig vs. mittel (kumulative Exp.) RR=2,47 (KI _{95%} 1,32 - 4,60); Niedrig vs. hoch RR=1,53 (KI _{95%} 0,63 - 3,70)			
Sorahan & Mohammed (2014)	UK	Retrospektive Kohortenstudie. Mortalität MND	Niedrig vs. mittel (kumulative Exp.): RR 2,23 (KI _{95%} 1,21-4,09) Niedrig vs. hoch: RR=1,30 (KI _{95%} 0,54 - 3,14)			

ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ES, Electrical Shocks/Stromschläge; Exp, Exposition; MF, (niederfrequente) Magnetfelder; IRR, Incidence Rate Ratio; KI_{95%}, 95%-Konfidenzintervall; MND, Motoneuron Disease; OR, Odds Ratio; RR, Relative Risk; SMR, Standardized Mortality Ratio; SIR, Standardized Incidence Ratio

Autor	Land	Studiendesign, Endpunkt	Ergebnisse zu quantitativen Expositionskategorien bei MF-Exposition	Ergebnisse zu Berufstitel / Anderes bei MF-Exposition	Ergebnisse zu quantitativen Expositionskategorien bei Stromschlägen	Anderes Expositionskategorisierungen bei Stromschlägen
Davanipour et al. (1997)	USA	Fall-Kontroll-Studie Prävalenz ALS	Niedrig vs. hoch (durch. Exp./Tag): RR (>75. Perzentil)=2,3 (KI _{95%} 0,8 – 6,6)			
Savitz et al. (1998a)	USA	Kohortenstudie Mortalität ALS	Niedrig vs. hoch (kumulative Exp.): RR=1,2 (KI _{95%} 0,4 – 3,3)			
Savitz et al. (1998b)	USA	Fall-Kontroll-Studie Mortalität ALS		Elektroberufe: OR=1,3 (KI _{95%} 1,1 – 1,6)		
Noonan et al. (2002)	USA	Fall-Kontroll-Studie Mortalität ALS	Niedrig vs. hoch (durch. Exp./Tag): OR = 0,77 (KI _{95%} 0,37 – 1,59)	Elektroberufe: OR = 2,30 (KI _{95%} 1,29 – 4,09)		
Park et al. (2005)	USA	Fall-Kontroll-Studie Mortalität MND	Niedrig vs. hoch (durch. Exp./Tag): MF-exponierte Berufe und Personen < 65 Jahre: OR =1,63 (KI _{95%} 1,10 – 2,39)			
Parlett et al. (2011)	USA	Kohortenstudie Mortalität MND	Niedrig vs. hoch (durch. Exp./Tag): HR = 0,98 (KI _{95%} 0,39 – 2,50)			
Vergara et al. (2015a)	USA	Fall-Kontroll-Studie Mortalität ALS	Niedrig vs. hoch (durch. Exp./Tag): OR=1,09 (KI _{95%} 1,0 – 1,19)		Niedrig vs. hoch: OR=0,73 (KI _{95%} 0,67 - 0,79)	

ALS, Amyotrophe Lateralsklerose; ES, Electrical Shocks/Stromschläge; Exp, Exposition; MF, (niederfrequente) Magnetfelder; IRR, Incidence Rate Ratio; KI_{95%}, 95%-Konfidenzintervall; MND, Motoneuron Disease; OR, Odds Ratio; RR, Relative Risk; SMR, Standardized Mortality Ratio; SIR, Standardized Incidence Ratio;

ANHANG 4: ÜBERSICHT ZU DEN ERGEBNISSEN VON 5 STUDIEN ZUM ZUSAMMENHANG ZWISCHEN HÄUSLICHER MF-EXPOSITION UND AMYOTROPHER LATERALSKLEROSE

Autoren	Land	Studiendesign und Endpunkt	Expositionsschätzung	Expositionskategorien	Studienergebnisse
Huss et al. (2009)	Schweiz	Kohortenstudie ALS	Berechnung des Abstands zwischen Wohnung und Hochspannungsleitung (220-380 kV)	50–<200 m, 200–<600 m, ≥600 m (Referenz)	0–<50 m (0 Fälle), deshalb 50–<200 m in Rössli et al. 2008 ausgewertet (10 Fälle) HR 0,85 (KI _{95%} 0,46– 1,59)
Marcilio et al. (2011)	Brasilien	Fall-Kontroll-Studie ALS	1.) Berechnung des Abstands zwischen Wohnung und Hochspannungsleitung (88, 138, 230, 345 und 440 kV) 2.) Berechnung der magnetischen Flussdichte	>50–≤100 m, >100–≤200 m, >200–≤400 m, >400 m (Referenz) ≤0,1 μT (Referenz), >0,1–≤0,3 μT	≤50 m (2 Fälle) rohes OR 0,26 (KI _{95%} 0,06–1,05), zu geringe Fallzahl für Adjustierung >0,3 μT (1 Fall): OR nicht berechenbar, da nur 1 Fall
Frei et al. (2013)	Dänemark	Fall-Kontroll-Studie MND	Berechnung des Abstands zwischen Wohnung und Hochspannungsleitung (132–400 kV)	50–<200 m, 200–<600 m, ≥600 m (Referenz)	0–<50 m (7 Fälle): HR 0,80 (KI _{95%} 0,34–1,89)

Autoren	Land	Studiendesign und Endpunkt	Expositionsschätzung	Expositionskategorien	Studienergebnisse
Seelen et al. (2014)	Niederlande	Fall-Kontroll-Studie ALS	Berechnung des Abstands zwischen Wohnung und Hochspannungsleitung (getrennt für 50-150 kV und 220-380 kV)	50-<200 m, 200-<600 m, ≥600 m (Referenz)	220-380 kV: 0-<50 m (0 Fälle), deshalb 50-<200 m in Rösli et al. 2008 ausgewertet (2 Fälle): OR 0,73 (KI _{95%} 0,15–3,50), 50-150 kV: 0-<50 m (6 Fälle): OR 0,91 (KI 0,60–1,37)
Vinceti et al. (2017)	Italien	Fall-Kontroll-Studie ALS	Berechnung der magnetischen Flussdichte	0,1-<0,2 μT, 0,2-<0,4 μT	≥0,4 μT (1 Fall): OR 0,27 (KI _{95%} 0,04–2,13); deshalb ≥0,1 μT in Rösli et al. 2008 ausgewertet (6 Fälle): OR 0,65 (KI _{95%} 0,27–1,55)

ANHANG 5: JEMS ZUR SCHÄTZUNG DER MF-EXPOSITION IN STUDIEN ZUM ZUSAMMENHANG VON ALS UND MF

Johansen und Olsen (1998b)

Johansen und Olsen (1998b) haben eine JEM zur Schätzung der MF-Exposition bei Mitarbeitern von Stromversorgungsunternehmen in Dänemark entwickelt. Diese JEM differenziert zwischen 25 Berufsbezeichnungen und 19 Arbeitsbereichen für Arbeiter von Stromversorgungsunternehmen. Für die insgesamt 475 möglichen Kombinationen aus Berufsbezeichnung und Arbeitsbereich wurden durchschnittliche Stärken der 50-Hz MF-Exposition für einen Arbeitstag zugeordnet und in 4 Expositionsklassen unterteilt:

- Hintergrund Exposition: $<0,09 \mu\text{T}$
- Niedrige Exposition: $0,1-0,29 \mu\text{T}$
- Mittlere Exposition: $0,3-0,99 \mu\text{T}$
- Hohe Exposition: $> 1,0 \mu\text{T}$.

Grundlage für die JEM waren 196 Messungen über 24 Stunden an 129 Angestellten von 6 dänischen Versorgungsunternehmen, welche 1993 durchgeführt wurden. Für die Messungen wurden elektrische Felder und magnetische Felder über Dosimeter an den Angestellten alle 5 Sekunden erfasst (Johansen & Olsen 1998b). Die Angestellten, an denen die Messungen durchgeführt wurden, wurden nicht zufällig ausgewählt. In Kooperation mit den Versorgungsunternehmen wurden gezielt Angestellte für die Messungen ausgewählt, um ein möglich breites Spektrum an verschiedenen Berufsgruppen und Tätigkeiten zu erfassen (Skotte 1994).

Diese JEM wurde in den folgenden Publikationen verwendet:

- Johansen und Olsen (1998a)
- Johansen (2000) – Johansen gibt in dieser Publikation keine Quelle für die verwendete JEM an. Die Beschreibung der Expositionsschätzung und die gewählten Kategorien sind aber identisch mit der vorherigen Publikation (Johansen & Olsen 1998a)
- Pedersen et al. (2017).

Floderus et al. (1996)

Floderus et al. haben individuelle Messungen der Exposition gegenüber MF an insgesamt 1.098 Männern in Schweden durchgeführt. Die Auswahl der Männer für diese Messungen waren laut den Autoren eine populationsbezogene Zufallsstichprobe. Diese Stichprobe setzte sich aus den Kontrollen einer FKS zum Zusammenhang von Krebs und MF-Exposition zusammen.

Die Autoren haben auf Basis der Messungen Schätzungen für eine MF-Exposition für die 100 häufigsten Berufe in Schweden entsprechend dem Zensus von 1990 durchgeführt. Diese 100 Berufe decken laut den Autoren ca. 90% aller Berufe von männlichen Arbeitern in Schweden ab. Bei Berufsgruppen mit vergleichbaren Aufgabenprofil wurden die Daten gepoolt (z.B. für Lehrer). Für jede Person mussten mindestens 4 unabhängige Messungen vorliegen. Wurde dieses Kriterium nicht erfüllt, wurde gezielt für die entsprechenden Berufsgruppen Messungen am Arbeitsplatz durchgeführt, damit mindestens 4 Messungen für jeden Beruf vorlagen. Die Expositionsmessungen erfolgten mit 6 Dosimetern des Typ EMDEX-C und drei Dosimetern des Typ EMDEX-100 mit einer sekundlichen Aufzeichnung der Exposition. Die Dosimeter wurden von den untersuchten Männern am Gürtel für mindestens 6 Stunden eines Arbeitstages getragen. In der Publikation von Floderus et al. (1996) findet sich eine detaillierte Auflistung der 100 Berufe und die bestimmten durchschnittlichen und maximalen Expositionswerte für einen Arbeitstag.

Die JEM von Floderus et al. (1996) wurde in den folgenden Arbeiten verwendet:

- Feychting et al. (2003)
- Hakansson et al. (2003)
- Fischer et al. (2015) – Als sekundäre JEM in Kombination mit der JEM von Forssén et al. (2004).

Koeman et al. (2013)

Die JEM von Koeman et al. (2013) ist eine modifizierte Version der JEM von Bowman et al. (2007). Die ursprüngliche JEM von Bowman et al., welche die Intensität der zeitgewichteten durchschnittlichen Exposition in μT für eine Berufsbezeichnung auf Basis von Messungen angibt, wurde um den Faktor der Wahrscheinlichkeit einer Exposition erweitert. Zu diesem Zweck wurde zunächst die durchschnittliche Intensität der Exposition für die einzelnen Berufe in die Kategorien Hintergrund Exposition ($< 0,15 \mu\text{T}$), niedrige Exposition ($0,15-0,29 \mu\text{T}$) und hohe Exposition ($\geq 0,30 \mu\text{T}$) kategorisiert. Daran anschließend wurden die Kategorisierung der Berufsbezeichnungen auf Basis der Intensität durch zwei Arbeitsmediziner basierend auf einer geschätzten Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Exposition erneut vorgenommen. Dadurch konnte es zu Heraufstufungen oder Herabstufungen der ursprünglichen Einteilung nach Bowman et al kommen.

Diese JEM von Koeman et al. wurde in den folgenden Studien verwendet:

- Huss et al. (2015)
- Koeman et al. (2017)
- Peters et al. (2019).

Renew et al. (2003)

Die Schätzungen der Exposition in der JEM von Renew et al. (2003) basieren nicht auf individuellen Messungen der MF-Exposition durch Dosimeter an Personen wie in anderen Arbeiten (Floderus et al. 1996, Johansen & Olsen 1998a), sondern auf Berechnungen von Betriebsdaten und technischen Daten von Elektrizitätswerken. Expositionsdaten wurden für 11 Berufskategorien für jedes Kraftwerk sowie für jedes Betriebsjahr berechnet. Die Betriebsdaten dienen dazu, die Exposition für die entsprechende Leistung des jeweiligen Kraftwerks pro Jahr zu adjustieren. Die technischen Daten liefern die durchschnittliche Exposition gegenüber MF für spezifische Arbeitsbereiche innerhalb eines Kraftwerks. Über diesen Ansatz lassen sich sowohl aktuelle als auch vergangene berufliche Expositionen durch MF bestimmen. Laut den Autoren liegt die besondere Stärke dieses Ansatzes darin, dass für jedes Kraftwerk sowie jedes Betriebsjahr eine Expositionsschätzung berechnet werden kann. Dies sei mit JEMs auf Basis von Messungen zu einem bestimmten Zeitpunkt oder JEMs auf Basis von Expositionseinschätzungen durch Experten nicht möglich. Die Autoren haben ihre Berechnungen mit Messungen an 215 Arbeitern in drei verschiedenen Kraftwerken validiert und konnten zeigen, dass es eine hohe Übereinstimmung gibt (Pearson-Korrelationskoeffizient 0,86). Eine detaillierte Beschreibung zu den Berechnungen von Renew et al. (2003) findet sich in ihrer Publikation.

Die JEM von Renew et al. (2003) wurde in den folgenden Studien verwendet:

- Sorahan und Kheifets (2007)
- Sorahan und Mohammed (2014).

Kromhout et al. (1995)

Kromhout et al. (1995) haben in ihrer Arbeit von 1995 eine JEM zur Schätzung der Exposition gegenüber MF in Elektrizitätsversorgungsunternehmen entwickelt. Hierzu haben sie eine zufällige Stichprobe von Mitarbeitern von 5 Elektrizitätsversorgungsunternehmen untersucht. Für diese Mitarbeiter wurden in einem ersten Arbeitsschritt alle Berufsbezeichnungen zu 28 homogenen Berufsgruppen zusammengefasst und daraufhin in drei Expositions-kategorien eingeteilt (niedrig, mittel, hoch). Insgesamt wurden im Zeitraum von November 1990 bis Dezember 1992 4.094 Messungen mit dem Dosimeter 300 AMEX-3D durchgeführt, welche für einen gesamten Arbeitstag getragen wurden. Nach Ausschluss von unbrauchbaren Messungen gingen 2.842 Messungen in die Datenauswertung ein. Folgende durchschnittliche Expositionswerte wurden für die Expositions-kategorien bestimmt:

- Niedrige Exposition: $0,24 \mu\text{T}$
- Mittlere Exposition: $0,54 \mu\text{T}$
- Hohe Exposition: $1,03 \mu\text{T}$.

Kromhout et al. (1995) führten 662 wiederholte Messungen an einem weiteren Arbeitstag bei einem Teil der Mitarbeiter durchgeführt. Die wiederholten Messungen konnten zeigen, dass die MF-Expositionswerte einer größeren intraindividuellen Variabilität als interindividuelle Variabilität von Arbeitern mit dem gleichen

Tätigkeitsbereich unterliegen. Die größte intraindividuelle Variabilität wurde für Techniker, Kabeltechniker, Fernmeldetechniker, Elektriker und Anlagenbetreiber von Kraftwerken identifiziert.

Die JEM von Kromhout et al. (1995) wurde zur Expositionsschätzung in der Studie von Savitz et al. (1998a) verwendet.

Bowman et al. (2007)

Für die populationsbasierte JEM zur Schätzung von MF-Expositionen in epidemiologischen Studien haben Bowman et al. (Bowman et al. 2007) insgesamt 2.317 Messungen an Arbeitern aus den USA, Schweden, Neuseeland, Finnland und Italien durchgeführt. Berufsangaben aus 6 Studien aus den oben genannten Ländern wurden in das 1980er standardisierte Berufsklassifizierungssystem codiert und daran anschließend in die Berufsgruppen des 1980er U.S. Bureau of Census überführt. Auf Basis dieser Berufsgruppen können über die JEM folgende Angaben zur durchschnittlichen MF-Exposition an einem Arbeitstag bestimmt werden:

- Arithmetische Mittel und dazugehörige Standardabweichung
- Geometrisches Mittel und dazugehörige Standardabweichung.

Die individuellen Messungen wurden entweder mit dem Dosimeter EMDEX 100, EMDEX II, EMDEX Lite oder EMDEX C durchgeführt. Je nach Gerät wurden alle 1-4 Sekunden eine Aufzeichnung der magnetischen Flussdichte vorgenommen. Zusätzlich wurden sogenannte „spot measurements“ (Punktmessungen) durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden im Schnitt 15 Messungen am Arbeitsplatz von Mitarbeiter, statt am Körper des Mitarbeiters durchgeführt.

Die JEM von Bowman et al. (2007) ist die am häufigsten verwendete JEM unter den 21 Studien zur beruflichen Exposition gegenüber MF und ALS. Sie wird in folgenden Studien verwendet:

- Fischer et al. (2015)
- Parlett et al. (2011)
- Noonan et al. (2002)
- Park et al. (2005)
- Vergara et al. (2015a).

Forssén et al (2004)

Laut Forssén et al. (2004) werden in den meisten epidemiologischen Studien zu Krankheiten im Zusammenhang von beruflicher MF-Exposition auf Basis von JEMs für Expositionen bei Männern durchgeführt. Um dieses Problem zu adressieren haben Forssén et al. (2004) eine JEM speziell zur Schätzung von beruflicher Exposition gegenüber MF für Frauen entwickelt.

Zur Bestimmung der Exposition gegenüber MF wurden Messungen über 24 Stunden mit dem Dosimeter Emdex Lite durchgeführt, welcher am Gürtel an der Hüfte getragen wurde. Jede vierte Sekunde erfolgte eine Aufzeichnung der MF-Exposition über diese Geräte. Die Frauen führten zusätzlich Aufzeichnungen über ihren Aufenthaltsort in den 24 Stunden, um die Zeit mit beruflicher Exposition vom Rest des Tages trennen zu können. Insgesamt wurden 471 Messungen an Frauen mit 49 verschiedenen Berufen durchgeführt. Die Auswahl der Berufe wurde auf Basis des Zensus von 1980 in Schweden getroffen, wobei die häufigsten genannten Berufe in diesem Zensus für die Messungen ausgewählt wurden. Über dieses Vorgehen berücksichtigte Berufe decken ca. 85% der zum Zensus 1980 erwerbstätigen Frauen ab. Für jeden Beruf wurden mehrere Messungen durchgeführt; mindestens 5 Messungen und maximal 24. Um Frauen für die individuellen Messungen zu gewinnen, wurden in einem ersten Schritt Arbeitgeber in Schweden identifiziert, welche Frauen mit diesen Berufen beschäftigen, und kontaktiert. Über die Arbeitgeber wurden freiwillige Teilnehmer rekrutiert. Für alle Frauen wurden folgende Maßzahlen berechnet:

- Zeitgewichteter Mittelwert
- Median
- 90%-Perzentil
- Maximalwert
- Anteil an Zeit der über einer bestimmten Expositionskategorie verbracht wurde (< 0,1 μ T, 0,1-0,19 μ T, 0,2-0
- Änderungsrate und standardisierte Änderungsrate.

Als wesentliche Limitierungen ihrer Arbeit geben Forssén et al. (2004) an, dass zum einen nur eine begrenzte Anzahl an Messungen für die einzelnen Berufsbezeichnungen durchführbar waren und zum anderen die Teilnehmer an der Studie keine Zufallsstichprobe waren.

Diese JEM wurde in Verbindung mit der JEM von Floderus et al. (1996) als sekundäre JEM in der Arbeit von Fischer et al. (2015) verwendet.

ANHANG 6: JEMS ZUR SCHÄTZUNG DER EXPOSITION GEGENÜBER STROMSCHLÄGEN IN STUDIEN ZUM ZUSAMMENHANG VON ALS UND MF

Huss et al. (2013)

Huss et al. (2013) haben eine JEM entwickelt, mit der sich das Risiko für einen Stromschlag schätzen lässt. Grundlage für diese Schätzungen sind Daten zu Stromunfällen aus 5 europäischen Ländern. Die Daten stammen aus den Niederlande, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Schweiz und Österreich. Die Unfallraten der Länder wurden mit einem Random-Effects-Modell gepoolt und Berufe wurden anhand des 75%-Perzentil und 90%-Perzentil in die Gruppe niedriges Risiko, mittleres Risiko und hohes Risiko kategorisiert.

Bei insgesamt 116 berücksichtigten Berufen konnten Huss et al. (2013) zeigen, dass das Risiko für Stromunfälle insbesondere bei den Berufen Elektriker und Elektromechaniker erhöht war.

Diese JEM zur Schätzung der Exposition gegenüber Stromschlägen wird in folgenden Studien verwendet:

- Huss et al. (2015)
- Fischer et al. (2015)
- Koeman et al. (2017)

Vergara et al. (2012)

Die JEM von Vergara et al. (2012) zur Schätzung des Risikos für Stromschläge umfasst 501 Berufsbezeichnungen. Die Daten hierzu stammen aus 2 amerikanischen Datenbanken (the BLS Survey of Occupational Injuries and Illnesses, the Occupational Safety and Health Administration Integrated Management Information System). Von den 501 Berufsbezeichnungen basieren die Angaben zu 179 Berufen auf Einschätzungen eines Expertengremiums.

Diese JEM wurde in der Publikation von Vergara et al. (2015a) verwendet.

Vergara et al. (2015b)

Diese JEM ist eine Weiterentwicklung der JEM von Vergara et al. (2012). Diese JEM wird neben der JEM von Huss et al. (2013) als weitere JEM zur Schätzung der Exposition gegenüber Stromschlägen von Fischer et al. (2015) verwendet.

ANHANG 7: BEWERTUNG DES EXPOSITIONSASSESSMENTS FÜR 21 STUDIEN ZUM ZUSAMMENHANG VON BERUFLICHER EXPOSITION GEGENÜBER MF UND ALS

Für 21 Studien im Rahmen von AP 1 identifizierten Studien werden nachfolgend die Methoden zur MF-Expositionserfassung beschrieben und hinsichtlich ihrer Qualität bewertet. Für **Kapitel 5.2.2.3** wird die Qualitätsstufe mit einem Farbschema visualisiert:

Qualität der MF-Expositionserfassung	Farbcode
Niedrige Qualität	
Mittlere Qualität	
Hohe Qualität	

Definition zur Qualitätseinstufung:

- Niedrige Qualität: keine quantifizierbare Expositionsschätzung in Tesla (oder Gauß); Expositionseinschätzung allein über Berufsbezeichnungen; dabei Vergleich von Berufen mit höherer MF-Exposition (vgl. Liste an Berufen in Deapen & Henderson (1986)) mit Berufen niedriger MF-Exposition.
- Mittlere Qualität: eine quantifizierbare Expositionsschätzung in Tesla (oder Gauß) wurde durchgeführt.
- Hohe Qualität: quantifizierbare Expositionsschätzung in Tesla (oder Gauß) wurde durchgeführt und (in Anlehnung an Huss et al. (2018)) Berücksichtigung der vollständigen Berufshistorie.

Die Methoden zur Erfassung von Stromschlägen werden ebenfalls beschrieben, fließen jedoch nicht in die qualitative Bewertung ein.

Johansen & Olsen (1998a)

Die Erfassung der Exposition (50-Hz) in einer Kohorte mit insgesamt 21.236 Männern, die zwischen 1900 und 1993 für mindestens drei Monate in einer der 99 Versorgungsunternehmen in Dänemark beschäftigt waren, wurde mittels JEM bestimmt. Die für diese Studie entwickelte JEM unterscheidet zwischen 25 verschiedenen Berufsbezeichnungen und 19 Arbeitsbereichen innerhalb der Versorgungsunternehmen. Zur Bestimmung der Exposition während eines Arbeitstages wurde für jede der möglichen 475 Kombinationen von Berufsbezeichnung und Arbeitsbereiche eine der 5 folgenden Expositionskategorien zugeordnet:

- Unbekannte Exposition
- Referenzkategorie: $\leq 0,09 \mu\text{T}$
- Niedrige Exposition: $0,1-0,29 \mu\text{T}$
- Mittlere Exposition: $0,3-0,99 \mu\text{T}$
- Hohe Exposition: $\geq 1,0 \mu\text{T}$.

Für die Zuordnung in einer der oben aufgeführten Expositionskategorien wurde die erste dokumentierte Beschäftigung in einer der Versorgungsunternehmen zugrunde gelegt. Hat sich die Beschäftigung innerhalb des Versorgungsunternehmens geändert, wurde dies nicht berücksichtigt. Laut der Autoren wechselten von allen Beschäftigten nur 1,2% ihre Tätigkeit. Folglich trafen die Autoren die Annahme, dass sich die Zuordnung zu einer der Expositionskategorien im Laufe des Berufslebens per Definition nicht ändern kann. Die Autoren geben zusätzlich an, dass eine kumulative Exposition anhand der durchschnittlichen täglichen Exposition und der Dauer der Beschäftigung bestimmt wurde. Diese wird in der Publikation jedoch nicht berichtet. Johansen und Olsen (1998a) geben an, dass sie aus medizinischen Unterlagen für ALS-Fälle Informationen zum Vorliegen von möglichen Stromschlägen vor Eintreten von ALS extrahiert haben. Für

Personen, die nicht an ALS erkrankten, wurden demnach keine Informationen zu Stromschlägen gesammelt. In den Ergebnissen berichten sie lediglich von einem Fall, der 19 und 26 Jahre vor der Diagnose ALS jeweils einen Stromschlag hatte. Weitere Informationen zu Stromschlägen werden weder für die Erfassung, Adjustierung oder Ergebnisse gegeben. Insgesamt wird die Expositionserfassung der Kategorie „**Mittlere Qualität**“ zugeordnet. Positiv ist, dass die Angabe zur Exposition gegenüber MF als eine quantifizierbare Größe vorliegt, welche mit einer JEM geschätzt wurden. Es hat die Bewertung negativ beeinflusst, dass für die Schätzung der Exposition nur die erste berufliche Tätigkeit verwendet wurde und nicht die komplette Berufsbiographie. Positiv zu vermerken ist, dass die Autoren in dieser Studie Personen ausgeschlossen haben, die weniger als drei Monate für eines der Stromversorgungsunternehmen beschäftigt waren. Dies entspricht einer konservativeren Schätzung der Exposition verglichen mit keiner Einschränkung hinsichtlich der Beschäftigungsdauer.

Johansen (2000)

Die Studienpopulation in der Arbeit von Johansen baut auf der Studienpopulation von Johansen & Olsen (1998a) auf, wobei Johansen Männer und Frauen einbezieht.

Die Expositionsschätzung wurde anhand der gleichen JEM wie in Johansen & Olsen (1998a) und nach identischen Methoden durchgeführt. Entsprechend wurden identische Expositionskategorien gewählt. Hinsichtlich des Auftretens von Stromschlägen wird von Johansen das gleiche Vorgehen wie in der vorausgehenden Publikation (Johansen & Olsen 1998a) beschrieben. Ebenso wird exakt der gleiche Fall eines Patienten in den Ergebnissen beschrieben, der im Alter von 19 und 26 Jahren vor der Diagnose ALS je einen Stromschlag erlitten hat. Die Zuordnung der Expositionserfassung in die Kategorie „**Mittlere Qualität**“ erfolgte aus den gleichen Gründen wie für Johansen und Olsen (1998a), da sich keine wesentlichen methodischen Unterschiede diesbezüglich in den beiden Publikationen ausmachen lassen. In Bezug auf die Beschäftigungsdauer mussten die Mitarbeiter mindestens drei Monate in einem der Stromversorgungsunternehmen beschäftigt sein, damit sie in Auswertung eingingen.

Pedersen et al. (2017)

Die Arbeit von Pedersen et al. (2017) basiert auf der gleichen Studienpopulation wie Johansen & Olsen (1998a) und Johansen (2000). Ähnlich wie in der Studie von Johansen (2000) werden in dieser Arbeit nur Personen untersucht, welche zwischen 1900 und 1993 für mindestens drei Monate in einem Stromversorgungsunternehmen tätig gewesen sind. Im Gegensatz zu Johansen (2000) werten Pedersen et al. (2017) in ihrer Arbeit ausschließlich für Männer aus. Die Expositionsschätzung ist weitestgehend identisch mit dem Vorgehen von Johansen und Olsen (1998a) und Johansen (2000) und es wurden die gleichen Expositionskategorien gewählt. Eine positive Erweiterung in dieser Arbeit wurde allerdings hinsichtlich dem möglichen Wechsel der Berufsbezeichnung durchgeführt. In der Arbeit von Pedersen et al. (2017) wurden Wechsel der Berufsbezeichnung (und Tätigkeit) berücksichtigt und es liegt somit eine Schätzung der Exposition gegenüber MF auf Basis einer kompletten Berufshistorie vor. War ein Arbeitnehmer beispielsweise für mindestens drei Monate in einer Tätigkeit mit höherer Exposition, als seine vorausgegangene Tätigkeit wurde er entsprechend einer höheren Kategorie zugeordnet. Eine weitere Unterscheidung zur Expositionsschätzung im Vergleich zu den beiden Vorgängerstudien ist, dass für Beschäftigte mit einer gesamten Tätigkeitsdauer von weniger als drei Monaten eine Zuweisung in die Referenzkategorie ($\leq 0,09 \mu\text{T}$) erfolgte, statt einem Ausschluss dieser Personengruppe. Hinsichtlich Stromschlägen haben Pedersen et al. (2017) Daten aus der „Danish Working Environment Authority“ ausgewertet. Alle Ärzte in Dänemark sind verpflichtet, an diese Stelle Arbeitsunfälle zu melden. Zusätzlich wurden Informationen über das Vorliegen von Stromschlägen aus dem dänischen Unfallregister gewonnen. Dieses Register deckt ca. 15% der dänischen Bevölkerung ab.

Das Vorgehen zur Schätzung der Exposition gegenüber MF wurde der Kategorie „**Hohe Qualität**“ zugeordnet. Für die Arbeit wurde die gleiche Studienpopulation wie bei Johansen (2000) und Johansen & Olsen (1998a) untersucht, es wurde die gleiche JEM angewendet, aber im Vergleich zu den beiden Vorgängerstudien die komplette berufliche Historie der Teilnehmer zur Schätzung der Exposition berücksichtigt. Dies entspricht einem genaueren und aussagekräftigeren Vorgehen und wurde entsprechend besser bewertet.

Koeman et al. (2017)

Koeman et al. (2017) haben die Exposition gegenüber MF in einer niederländischen Kohorte von insgesamt 58.270 Männern und 62.573 Frauen bestimmt. Personen in dieser Kohorte waren zum Start der Beobachtungszeit zwischen 55 und 69 Jahre alt.

Mittels Fragebogen wurden die Personen hinsichtlich ihrer beruflichen Tätigkeit befragt. Es wurde die komplette berufliche Historie bis zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung erfasst. Die Angaben zum Beruf wurden von einem Wissenschaftler entsprechend dem niederländischen Klassifizierungssystem für Berufsbezeichnungen den passenden Berufscodes zugeordnet. Diese Codes wiederum wurden in das Schema der International Standard Classification of Occupations 1988 (ISCO-88) überführt und mit jeweils einer JEM zur Schätzung der Exposition gegenüber MF und einer JEM zur Schätzung des Risikos für Stromschläge verknüpft.

Die JEM zur Schätzung der Exposition gegenüber MF basiert auf Intensität und Wahrscheinlichkeit der Exposition und die Expositionslevel werden in drei Stufen unterteilt: Keine Exposition/Hintergrundexposition, niedrige Exposition und hohe Exposition. Koeman et al. verweisen bei der JEM auf eine ihrer vorherigen Arbeiten (2013). In dieser Arbeit werden für die drei Kategorien folgende mittlere Expositionen angegeben:

- Niedrige Exposition: 0,11 μT
- Mittlere Exposition: 0,19 μT
- Hohe Exposition: 0,52 μT .

Es ist davon auszugehen, dass die oben beschriebenen Kategorien der beiden Arbeiten von Koeman et al. (2017, 2013) identisch sind. Die Expositionserfassung in der Arbeit von Koeman et al. (2017) basiert auf der gleichen JEM, die auch von Huss et al. (2015) verwendet wurde. Im Vergleich zu Huss et al. (2015) wurde die Informationen zum Beruf aber mit Hilfe eines Fragebogens erhoben, der Aufschluss über die gesamte berufliche Historie der Teilnehmer gibt. Aus diesem Grund wurde diese Studie der Kategorie „**Hohe Qualität**“ hinsichtlich der Expositionserfassung zugeordnet.

Peters et al. (2019)

In der gepoolten Fall-Kontroll-Studie von Peters et al. (2019), in welcher Daten aus Irland, Italien und Niederlande ausgewertet wurden, wurde die gesamte Berufshistorie mit einem Fragebogen erfasst und als Grundlage zur Schätzung der Exposition gegenüber MF verwendet. Die Schätzung der Exposition wurde mit der JEM von Koeman et al. (2013), welche bereits in anderen Studien verwendet wurde (Huss et al. 2015, Koeman et al. 2017). Peters et al. (2019) geben die Exposition gegenüber MF in drei Kategorien an, welche sowohl die Intensität als auch die Wahrscheinlichkeit einer MF-Exposition abbilden:

- Niedrige Exposition (Hintergrundexposition)
- Mittlere Exposition
- Hohe Exposition.

In der Publikation werden keine Angaben zur MF-Exposition in μT weder für die Kategorien noch für eine kumulative Dosis genannt. Da in den Arbeiten von Huss et al. (2015) und Koeman et al. (2017) die gleiche JEM verwendet wurde (Koeman et al. 2013) und in diesen Publikationen Daten zur MF-Exposition in μT angegeben werden, gehen wir davon aus, dass dies Grundlage der Kategorisierung (Hintergrundexposition, mittlere und hohe Exposition) bei Peters et al. (2019) ist. Daher wird die Expositionsschätzung so behandelt, als ob eine quantifizierbare Größe vorliegt und durch die Berücksichtigung der kompletten Berufshistorie der Kategorie „**hohe Qualität**“ zugeordnet.

Das Risiko während der Arbeit einen Stromschlag zu erleiden wurde ebenfalls mit einer JEM erfasst (Huss et al. 2013) mit folgenden Kategorien:

- Niedriges Risiko
- Mittleres Risiko
- Hohes Risiko

Gunnarsson et al. (1991)

In der schwedischen Fall-Kontroll-Studie von Gunnarsson et al. (1991) entstammen die Angaben zur beruflichen Tätigkeit dem Zensus von 1960. Das Risiko an ALS zu versterben wurde im Zusammenhang von Berufstiteln untersucht.

Da die Expositionsschätzung zum einen auf Zensusangaben basiert und somit keine vollständige Berufshistorie abgebildet werden kann und zum anderen keine quantifizierbare Schätzung der Exposition gegenüber MF vorliegt (Schätzung der Exposition über Berufstitel) wird die Expositionserfassung in der Studie von Gunnarsson et al. (1991) der Kategorie „**Niedrige Qualität**“ zugeordnet.

Gunnarsson et al. (1992)

Gunnarsson et al. (1992) haben im Jahr 1990 mittels Fragebogen das Vorliegen von verschiedenen Expositionen abgefragt. Der Publikation ist keine quantifizierbare Angabe zur Exposition gegenüber MF zu entnehmen. Die Autoren berichten als physikalischen Faktor das Vorkommen von Stromschlägen bei niedriger Stromstärke und bei hoher Stromstärke.

Im Vergleich zu der Arbeit aus dem Jahr 1991 der Autoren Gunnarsson et al. (1991) liegt für die Expositionsschätzung in der Arbeit von 1992 die gesamte berufliche Biografie vor, da sie in Fragebogen erhoben wurde. Gleichwohl fehlt weiterhin eine quantifizierbare Schätzung der Exposition gegenüber MF mittels beispielsweise einer JEM. Aus diesen Gründen wird die Studie von Gunnarsson et al. (1992) ebenfalls der Kategorie „**Niedrige Qualität**“ zugeordnet.

Feychting et al. (2003)

Die Expositionsschätzung von Feychting et al. (2003) wurde für eine Kohorte von insgesamt 4.812.646 Einwohnern in Schweden vorgenommen, unter Nutzung von Angaben zur beruflichen Tätigkeit zum Zeitpunkt 1970 oder 1980 (Zensusdaten). Die Personen mussten sich zumindest einen Teil des Zensusjahres in einem Beschäftigungsverhältnis befinden, damit die Berufsinformationen zur Schätzung der Exposition herangezogen wurden. Zur Schätzung der MF-Exposition wurde eine JEM verwendet, welche auf Messungen von Magnetfeldern basiert. Angaben für die Exposition liegen als geometrisches Mittel vor. Folgende Expositionskategorien wurden definiert:

- Unbekannte Exposition
- Referenzkategorie: $< 0,11 \mu\text{T}$
- Niedrige Exposition: $0,12-0,19 \mu\text{T}$
- Mittlere Exposition: $0,20-0,29 \mu\text{T}$
- Hohe Exposition: $\geq 0,30 \mu\text{T}$
- Untergruppe Hohe Exposition: $\geq 0,50 \mu\text{T}$.

Grundlage für die verwendete JEM waren Messungen der MF-Exposition an einem Arbeitstag für eine große Anzahl an Berufen, die für eine Auswahl der Studienpopulation durchgeführt wurde. Für nähere Details zur Bestimmung der Exposition verweisen Feychting et al. (2003) auf eine Arbeit von Floderus et al. (1996). Aus dieser älteren Studie geht hervor, dass Messungen bei Personen mittels eines Dosimeters durchgeführt wurden. Die von Feychting et al. (2003) als große Anzahl benannte Auswahl bezieht sich nach Floderus et al. (1996) auf 1.098 Männer. Floderus et al. (1996) haben zusätzlich die Exposition für die 100 häufigsten Berufe des schwedischen Zensus von 1990 erhoben. Dabei wurden mindestens 4 unabhängige Messungen für jede Berufsbezeichnung durchgeführt. Dabei zeigten sich die Berufe „welder and electrical or electronics engineer or technician“ als Berufe mit einer hohen durchschnittlichen Exposition an einem Arbeitstag im Vergleich zu anderen Tätigkeiten.

Insgesamt wurde die Expositionserfassung für MF in der Studie von Feychting et al. (2003) aus den folgenden Gründen der Kategorie „**Mittlere Qualität**“ zugeordnet: Als positiv wurde die verwendete JEM bewertet (Floderus et al. 1996), welche auf Basis von Messungen bei über 1.000 Männern beruht, wodurch eine Schätzung der durchschnittlichen Exposition an einem Arbeitstag vorgenommen werden konnte. Gleichwohl ergibt sich eine Limitierung bei der Expositionserhebung durch die Verwendung dieser JEM. Die Messungen der Exposition, welche die Basis dieser JEM darstellt, wurden ausschließlich bei Männern durchgeführt. Feychting et al. (2003) bewerten in ihrer Arbeit mit Hilfe dieser JEM aber auch die Exposition gegenüber MF bei Frauen in einer separaten Analyse. Diese Übertragung könnte potentiell zu Missklassifikation der MF-Exposition bei Frauen führen. Des Weiteren standen zur Schätzung der Exposition

nicht die vollständigen Berufshistorien zur Verfügung. Stattdessen wurden punktuelle Angaben der beiden Zensus von 1970 und 1980 verwendet.

Hakansson et al. (2003)

Die Expositionsschätzung von Hakansson et al. (2003) wurde innerhalb einer schwedischen Kohorte von Arbeitern der Maschinenbauindustrie durchgeführt. Die Identifizierung der Kohorte erfolgte in drei Schritten. (1) Es wurden zunächst Branchen identifiziert, in denen Widerstandsschweißer tätig sind, da diese potentiell stark gegenüber MF exponiert sind. (2) Identifikation von Arbeitgebern, die Widerstandsschweißer beschäftigen. Unabhängig von der tatsächlichen Tätigkeit bei diesen Unternehmen wurden alle Beschäftigten dieser in Schritt 2 identifizieren Arbeitnehmer erfasst. Dadurch umfasst die Kohorte insgesamt 537.692 Männer und 180.529 Frauen. (3) Berufliche Informationen wurden den Zensusdaten 1980, 1985 und 1990 entnommen. Durch die Analyse von Tätigkeitsbeschreibungen in den Zensusdaten konnten weitere Widerstandsschweißer identifiziert werden (n=1.697). Die Schätzungen der Exposition wurden per JEM durchgeführt, basierend auf Kodierungen zum Beruf.

Die JEM, die von Hakansson et al. (2003) verwendet wurde, ist identisch mit der JEM in Feychting et al. (2003) und basiert auf den gleichen Messungen zur beruflichen Exposition mit MF von Floderus et al. (1996). Hakansson et al. (2003) geben an, dass sie weitere Informationen zur Exposition für seltene Berufe aus einer älteren Arbeit von Floderus et al. (1996) für ihre Studie berücksichtigt haben.

Die verwendete Expositionsmetrik ist wie bei Feychting et al. (2003) das geometrische Mittel. Was damit begründet wird, dass diese Größe weniger anfällig gegenüber Ausreißern sei. Die Schwellenwerte für die Expositions-kategorien wurden basierend auf der Verteilung der Exposition bestimmt (25%-, 75%, 90%-Perzentil). Es ergaben sich folgende Expositions-kategorien:

- Niedrige Exposition: $<0,1636 \mu\text{T}$
- Mittlere Exposition: $0,1637 \mu\text{T}-0,2500 \mu\text{T}$
- Hohe Exposition: $0,2501-0,5300 \mu\text{T}$
- Sehr hohe Exposition: $> 0,5300 \mu\text{T}$.

Um die Anzahl der Frauen für die Analyse zu erhöhen wurden drei weitere Berufe (mit MF-Exposition) berücksichtigt. Für deren Expositionsbestimmung wurden vergleichbare Berufe der ursprünglichen JEM zugrunde gelegt.

Die Expositionserfassung in der Arbeit von Hakansson et al. (2003) wurde der Kategorie „**Mittlere Qualität**“ zugeordnet. Positiv ist, dass zum einen eine Adaption der JEM von Floderus et al. (1996) vorgenommen wurde. Laut Hakansson et al. (2003) wurden zusätzlich drei weitere Berufe für die JEM berücksichtigt im Vergleich zur ursprünglichen JEM von Floderus et al. (1996). Diese drei Berufe umfassten viele Frauen, wodurch das für Feychting et al. (2003) geschilderte Problem der ausschließlichen Messungen der Exposition bei Männern potentiell reduziert wurde. Ebenso positiv ist, dass für den Beobachtungszeitraum von 1985-1996 die Angaben von dreier Zensus (1980/85/90) berücksichtigt wurden. Dies entspricht drei Angaben für einen Zeitraum von 12 Jahren, im Vergleich zu 2 Abfragen (Zensus 1970/1980) für einen Zeitraum von 15 Jahren wie in der Arbeit von Feychting et al. (2003). Trotzdem liegt keine vollständige Berufshistorie vor, wodurch die Zuordnung in die Kategorie mittlere Qualität begründet ist.

Fischer et al. (2015)

Fischer et al. (2015) haben in ihrer Arbeit insgesamt 2 JEMs zur Untersuchung von Stromschlägen und ALS verwendet und drei verschiedene JEMs für MF und ALS.

Als primäre JEM zur Untersuchung von MF-Exposition und ALS wurde eine Erweiterung der INTEROCC JEM genutzt. Diese JEM wurde zusätzlich um berufliche Messungen der „1000 Person Study“ erweitert. Als sekundäre JEM wurde eine Kombination zweier JEMs verwendet, die auf Expositionsdaten aus Schweden basieren, welche von Floderus et al. (1996) für Männer und von Forssén et al. (2004) für Frauen entwickelt wurde. Sowohl für die Schätzung mittels der primären JEM (INTEROCC JEM) als auch der sekundären JEM (schwedische JEM) wurde die Exposition a priori festgelegten Kategorien zugeordnet:

- Niedrige Exposition $<0,15 \mu\text{T}$
- Mittlere Exposition: $0,15 - 0,29 \mu\text{T}$
- Hohe Exposition: $> 0,30 \mu\text{T}$.

Für Sensitivitätsanalysen wurde zusätzlich eine alternative Kategorisierung gewählt:

- $<0,11 \mu\text{T}$
- $0,12-0,19 \mu\text{T}$
- $0,20-0,29 \mu\text{T}$
- $>0,3 \mu\text{T}$.

Als primäre JEM zur Bestimmung des Risikos für einen Stromschlag wurde die „European ES-JEM“ verwendet, welche basierend auf Unfalldaten von 5 Europäischen Ländern sowie der Anzahl an Arbeitern pro Beruf und Land eine Unterteilung in die Kategorien niedrig, mittel, hoch vornimmt (Huss et al. 2013). Zusätzlich wurde eine weitere JEM zur Schätzung des Risikos für einen Stromschlag verwendet, welche ebenfalls eine Einteilung in die Kategorien niedrig, mittel und hoch vornimmt (Vergara et al. 2015b).

Die Expositionserfassung der Arbeit von Fischer et al. (2015) wurde der Kategorie „**Mittlere Qualität**“ zugeordnet, da keine vollständige Berufsbiografie zur Schätzung der Exposition vorlag. Stattdessen wurden Angaben aus den Zensus 1960, 1970, 1980, 1990 verwendet.

Röösli et al. (2007)

Diese Kohorte rekrutierte sich ausschließlich aus männlichen Mitarbeitern oder ehemaligen Mitarbeitern der Schweizer Bundesbahn der Jahre 1997-2002. Der Frequenzbereich der MF-Exposition für diese Kohorte liegt bei 16,7 Hz. In den anderen, hier betrachteten Studien liegt die Exposition im Frequenzbereich zwischen 50 Hz und 60 Hz.

Die Personen wurden einer Berufsgruppe entsprechend ihrer Tätigkeit zum Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Kohorte zugeordnet. Zugführer, wurden beispielsweise als Gruppe mit hoher Exposition definiert, oder Bahnhofsvorsteher, als eine Gruppe mit niedriger Exposition. Den verschiedenen Berufsgruppen wurde basierend auf „Vor-Ort“-Messungen und zusätzlichen Modellierungen eine durchschnittliche Exposition für jedes Kalenderjahr zugeordnet. Messungen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Die erste Messung wurde zwischen 1993-1994 durchgeführt. Eine zweite Messung erfolgte 2003-2004. Insgesamt wurden im Rahmen der beiden Messzeitpunkte 139 Messungen bei 198 Stunden Betriebszeit der verschiedenen Maschinen unter realen Bedingungen durchgeführt. Die Schweizer Eisenbahn führt eine Motorenflotte von ca. 2.000 Maschinen von 30 verschiedenen Typen. Die Messungen wurden an 90% der gesamten Flotte durchgeführt.

Die Autoren beschreiben in ihrem Artikel (Röösli et al. 2007) zusätzlich die Methoden der Expositionsbestimmung für die Berufsgruppen Lokomotivführer, Rangierlokführer, Zugbegleiter und Bahnhofsvorsteher:

- Für Zugführer wurde für die verschiedenen Maschinen im Zug eine durchschnittliche Exposition anhand von Messungen berechnet. Die Messungen wurden in drei verschiedenen Position im Führerhaus durchgeführt: an den Füßen, dem Kopf und dem Brustkorb des Zugführers. Das Dosimeter wurde entweder an der Rückenlehne des Zugführers befestigt oder wurde als Rucksack getragen. Die Autoren geben an, dass für ihre Studie lediglich auf die Messungen auf Höhe des Brustkorbs zurückgegriffen wurde. Für die Schätzung der in der Vergangenheit liegenden Exposition für Zugführer wurde die FABEL-Software verwendet.
- Für Mitarbeiter des Rangierbahnhofs wurde die durchschnittliche jährliche Exposition der Motoren im Betriebszustand bestimmt. Bei Zügen mit Dieselmotoren wurde die Annahme getroffen, dass eine

Exposition gegenüber MF nur durch Oberleitungen verursacht wird, da viele Arbeiten im Rangierbahnhof in der direkten Umgebung dieser Oberleitungen durchgeführt werden.

- Für Bahnhofsvorsteher und Zugbegleiter wurde die durchschnittliche jährliche Exposition auf Basis von Messungen bestimmt. Dafür wurden gewichtete Mittelwerte berechnet. Zurückliegende Expositionen wurden für Veränderungen von Oberleitungen korrigiert.

Röösli et al. (2007) geben in ihrer Publikation eine kumulative mediane Lebenszeit Exposition für die verschiedenen Berufsgruppen an:

- Bahnhofsvorsteher: 5,7 μT (Referenzkategorie)
- Zugbegleiter: 13,3 μT
- Ingenieure des Rangierbahnhofs: 42,1 μT
- Zugführer: 120,5 μT .

Insgesamt ist die Beschreibung der Expositionserhebung von Röösli et al. (2007) im Vergleich zu den anderen 21 Publikationen sehr detailliert. Die Expositionserhebung wird der Kategorie „**Hohe Qualität**“ zugeordnet, da zum einen die komplette Berufshistorie für die Tätigkeit bei der Schweizer Bundesbahn vorliegt und zum anderen die Expositionsschätzungen auf spezifischen Messungen für jede relevante Berufsbezeichnung basieren.

Huss et al. (2015)

Huss et al. (2015) haben die Exposition gegenüber MF in einer Kohorte von über 30-Jährigen in der Schweiz auf Basis von Berufsinformationen aus dem Zensus 1980 und 1990 ermittelt. Zur Schätzung der Exposition in dieser Kohorte wurde eine JEM verwendet. Hierbei handelt es sich um eine modifizierte Version der JEM von Bowman et al. (2007). Mittels der JEM wurde die Exposition in drei Gruppen unterteilt. Die Gruppen wurden entsprechend ihrer mittleren Intensität bestimmt:

- Niedrige Exposition: 0,11 μT
- Mittlere Exposition: 0,19 μT
- Hohe Exposition: 0,52 μT .

Personen, die von Zuhause aus arbeiten oder zum Zeitpunkt des Zensus keine berufliche Tätigkeit nachgingen, wurden der Gruppe „Niedrige Exposition“ zugeordnet.

Zusätzlich haben Huss et al. (2015) eine gesonderte JEM zur Schätzung des Risikos für Stromschläge während der Arbeit verwendet. Hierzu wurden Berufsbezeichnungen nach dem Risiko für das Auftreten von Stromschlägen in die Gruppen niedrig, mittel und hoch kategorisiert. Die Expositionserfassung in der Studie von Huss et al. (2015) wurde aufgrund der Einschränkung, dass keine vollständige Berufsbiografie vorlag, der Kategorie „**Mittlere Qualität**“ zugeordnet.

Sorahan & Kheifets (2007)

Sorahan & Kheifets (2007) haben in ihrer Studie eine Kohorte von insgesamt 83.997 Mitarbeitern des „Central Electricity Generating Board of England and Wales“ untersucht. Zur Schätzung der MF-Exposition in der Kohorte wurden Informationen zum Beruf und des Arbeitsplatzes verwendet. Die Schätzung der Exposition basiert in dieser Arbeit nicht auf Messungen, wie in anderen bereits aufgeführten Arbeiten (Röösli et al. 2007). Sorahan & Kheifets (2007) Angaben zur Exposition gegenüber MF basieren auf Berechnungen aus technischen und betrieblichen Daten der Kraftwerke, welche von Renew et al. (2003) durchgeführt wurden. Die durch Berechnungen auf Basis von technischen und betrieblichen Daten der Kraftwerke gewonnenen Expositionsschätzungen liegen für insgesamt 11 Berufsgruppen vor. Die individuelle Exposition wurde gewonnen, indem die Expositionsberechnungen mit Angaben zu den Mitarbeitern wie beispielsweise die Dauer des Aufenthalts in einem bestimmten Bereich innerhalb des Kraftwerks verknüpft wurden. Laut Renew et al. (2003) wurden die Expositionsberechnung durch vor Ort Messungen bei 10 Kraftwerken validiert und als realistisch beurteilt.

Für Personen mit einer Anstellung vor 1971 wurde die erste bekannte Information zu einer beruflichen Tätigkeit zur Schätzung der Exposition zugrunde gelegt. Die Mitarbeiter mussten für eine Schätzung der MF-Exposition für mindestens 6 Monate beschäftigt gewesen sein. Die Exposition wurde von den Autoren als kumulative Gesamt-Exposition angegeben, wobei ein Arbeitsjahr mit ca. 250 acht Stunden Schichten definiert wurde. Die individuelle kumulative Lebenszeit-Exposition wurde basierend auf der Berufshistorie

zwischen 1952 und 1994 mit Verknüpfung zur JEM von Renew et al. (2003) bestimmt. Folgende Kategorien wurden gebildet:

- 0-2,4 μ T-Jahre
- 2,5-4,9 μ T-Jahre
- 5,0-9,9 μ T-Jahre
- 10,0-19,9 μ T-Jahre
- ≥ 20 μ T-Jahre.

Die Expositionsschätzung der Arbeit von Sorahan und Kheifets wurde der Kategorie „**Mittlere Qualität**“ zugeordnet, da eine quantifizierbare Größe für die Exposition gegenüber MF bestimmt wurde, aber keine vollständige Berufshistorie vorlag. Zur Bestimmung wurde keine JEM benutzt, aber das Verfahren nach Renew et al. (2003) scheint eine vergleichbar valide Schätzung der Exposition zuzulassen. Die Berufshistorie für die Expositionsschätzung ist erst ab dem Jahr 1971 vollständig. Laut den Autoren wurden bereits Expositionsschätzungen ab April 1952 vorgenommen und für alle Personen mit einer Tätigkeit vor 1971 wurden die ersten verfügbaren Angaben zur Beschäftigung verwendet.

Sorahan & Mohammed (2014)

In der Arbeit von Sorahan & Mohammed (2014) wurde die gleiche Kohorte wie in der Arbeit von Sorahan & Kheifets (2007) untersucht. Im Vergleich zu der Arbeit von 2007 hat sich der Beobachtungszeitraum um 6 Jahre auf 2010 erweitert. Zur Schätzung der individuellen Gesamt-Exposition wurde das gleiche methodische Vorgehen wie bei Sorahan & Kheifets (2007) gewählt. Entsprechend wurden die gleichen Expositionskategorien gewählt:

- 0-2,4 μ T-Jahre
- 2,5-4,9 μ T-Jahre
- 5,0-9,9 μ T-Jahre
- 10,0-19,9 μ T-Jahre
- ≥ 20 μ T-Jahre.

Die Arbeit von Sorahan und Mohammed verwendet ein identisches Vorgehen zur Bestimmung der Exposition gegenüber MF wie in Sorahan und Kheifets (2007). Entsprechend wird diese Studie identisch bewertet und der Kategorie „**Mittlere Qualität**“ zugeordnet.

Davanipour et al. (1997)

Für die Fall-Kontroll-Studie von Davanipour et al. (1997) wurden Fälle in einer ambulanten Klinik für ALS in Kalifornien identifiziert und Verwandte der Fälle als Kontrollen gewählt. Zur Bestimmung der Exposition wurden Informationen zum Beruf im Rahmen eines strukturierten Interviews gewonnen. Zu diesen Informationen gehören Angaben zum Berufstitel, der Tätigkeitsbeschreibung, Zeitpunkt der Tätigkeit und Dauer der Anstellung. Die Zuordnung zu einer Expositionskategorie erfolgte durch einen Arbeitsmediziner mit umfassender Erfahrung in Datenerhebung und Auswertung von EMF. Die Expositionskategorien wurden wie folgt gewählt:

- Niedrige Exposition: 0-2 mG (0-0,2 μ T)
- Mittlere Exposition: 2-10 mG (0,02-1 μ T)
- Hohe Exposition: >10 mG (> 1 μ T).

Da die Zuordnung der Teilnehmer der Fall-Kontroll-Studie von Davanipour et al. (1997) zu einer Expositionskategorie durch einen Arbeitsmediziner vorgenommen wurde und kein objektiveres Verfahren wie Messungen der Exposition zur Verfügung standen, wird die Expositionserfassung dieser Studie insgesamt als „**Mittlere Qualität**“ bewertet, da gleichwohl eine komplette Berufshistorie vorliegt.

Savitz et al. (1998a)

Savitz et al. (1998a) haben in ihrer Kohortenstudie eine Expositionsschätzung für MF bei Männern von insgesamt 5 großen amerikanischen Energieversorgungsunternehmen durchgeführt, wobei die Männer im Zeitraum von 1950 bis 1986 für mindestens 6 Monate dort beschäftigt sein mussten. Zur Bestimmung der Exposition wurden Angaben zur Berufshistorie bestimmten Berufskategorien zugeordnet. An einer

Zufallsstichprobe von Mitarbeitern dieser Energieversorgungsunternehmen wurden Messungen hinsichtlich der Exposition gegenüber MF durchgeführt. Auf Basis von 2.842 kompletten Messungen wurden arithmetische Mittelwerte für jede Berufskategorie gebildet. Die individuelle Gesamt-Exposition wurde anhand der arithmetischen Mittelwerte der Berufskategorie (Einheit: μT) und der Beschäftigungsdauer (Einheit: Jahre) in der Einheit μT -Jahre ermittelt. Für die gesamte berufliche Historie wurden folgende Expositions-kategorien gebildet:

- Referenzkategorie: 0,000-0,589 μT -Jahre
- Mittlere Exposition: 0,589-1,140 μT -Jahre
- Hohe Exposition: 1,114-15,452 μT -Jahre.

Da die auf Messungen basierende JEM Schätzungen der Exposition in μT pro Jahr auf individueller Ebene ermöglicht und für die Angaben die gesamte Berufshistorie vorliegt, wurde die Expositionserfassung in der Studie von Savitz et al. (1998a) der Kategorie „**Hohe Qualität**“ zugeordnet.

Savitz et al. (1998b)

Savitz et al (1998b) haben in ihrer Studie keine quantifizierbaren Angaben zur Exposition gegenüber MF bestimmt. In ihrer Arbeit betrachten sie ähnlich wie Gunnarsson et al. (1991, 1992) das Vorliegen von bestimmten Berufsbezeichnungen, die mit einer höheren Exposition gegenüber MF assoziiert sein könnten. Aus diesem Grund erfolgt eine Zuordnung dieser Studie hinsichtlich der Güte der Expositionserfassung in die Kategorie „**Niedrige Qualität**“.

Noonan et al. (2002)

In der amerikanischen Fall-Kontroll-Studie von Noonan et al. (2002) wurden insgesamt drei verschiedene Vorgehensweisen zur Schätzung der Exposition gegenüber MF verwendet:

Ein dichotomer Vergleich von Elektroberufen vs. Nicht-Elektroberufe

Eine dreistufige Gruppierung von potentieller Exposition gegenüber MF basierend auf einer Kombination von Berufstitel und Industrie

Kategorien basierend auf der durchschnittlichen MF-Exposition durch eine JEM

Da die dritte Methode mittels einer JEM eine quantifizierbare Schätzung der Exposition gegenüber MF liefert, wird sie den beiden anderen Verfahren als überlegen eingestuft und im weiteren Verlauf wird die Expositionserfassung mittels JEM beschrieben.

Die Bestimmung der Exposition in der Studie von Noonan et al. (2002) wurde auf Basis von Informationen von Todesbescheinigungen für Männer über 30 Jahre durchgeführt. Hierzu wurden in einem ersten Schritt die Angaben zur beruflichen Tätigkeit und der Industrie in dreistellige Codes entsprechend dem 1980 United States Bureau of Census Classified Index of Industries and Occupations überführt. In einem zweiten Schritt wurden die Codes der Todesbescheinigung den entsprechenden geometrischen Mittelwerten für MF-Exposition an einem durchschnittlichen Arbeitstag zugeordnet. Basierend auf den Expositionswerten wurden die Personen einer der 4 folgenden Expositions-kategorien zugeordnet:

- Referenzkategorie: $<0,10 \mu\text{T}$
- 0,10-0,19 μT
- 0,20-0,29 μT
- $\geq 0,30 \mu\text{T}$
- Unbekannt.

Da zwar eine quantifizierbare Expositionsschätzung für die Arbeit von Noonan et al. (2002), aber keine vollständige Berufsbiografie vorliegt, erfolgt eine Zuordnung in die Kategorie „**Mittlere Qualität**“.

Park et al. (2005)

In der Arbeit von Park et al. (2005) wurde in vergleichbarer Weise wie bei Noonan et al. (2002) mit Daten von Todesbescheinigungen gearbeitet. Es wurde als Basis zur Schätzung der Exposition gegenüber MF ebenfalls die Angaben zum Beruf auf der Todesbescheinigung gewählt. Die Expositionsschätzung wurde mittels der JEM von Bowman et al. (2007), die beispielsweise auch von Huss et al. (2015) verwendet wurde,

durchgeführt. Park et al. (2005) führen aus, dass für ca. 32% der 502 Berufe nach der 1980er Klassifizierung der United States Bureau of Census Classified Index of Industries and Occupation eine Bestimmung einer durchschnittlichen täglichen Exposition an einem Arbeitstag durch Messung verfügbar war. Für 52,7% der Berufsbezeichnung fehlt eine direkte Messung. Für diese Berufsbezeichnungen wurden entsprechend vergleichbare Berufe hinsichtlich einer Exposition gegenüber MF gewählt. Für insgesamt 15,2% aller Berufe konnte keine verlässliche Schätzung der Exposition durchgeführt werden. Dies macht insgesamt 5,5% der Studienteilnehmer aus, die dadurch von den Analysen ausgeschlossen wurden. Die Exposition wurde in 10 gleiche Intervalle kategorisiert:

- 0-0,999 mG (0-0,099 μ T)
- 1-1,999 mG (0,1-0,199 μ T)
- 2-2,999 mG (0,2-0,299 μ T)
- 3-3,999 mG (0,3-0,399 μ T)
- 4-4,999 mG (0,4-0,499 μ T)
- 5-5,999 mG (0,5-0,599 μ T)
- 6-6,999 mG (0,6-0,699 μ T)
- 7-7,999 mG (0,7-0,799 μ T)
- 8-8,999 mG (0,8-0,899 μ T)
- 9-9,999 mG (0,9-0,999 μ T).

Da in der Arbeit von Park et al. (2005) wie oben aufgeführt eine quantitative Schätzung der Exposition gegenüber MF vorliegt, aber keine komplette Berufsbiografie vorhanden ist, wurde diese Studie der Kategorie „**Mittlere Qualität**“ zugeordnet.

Parlett et al. (2011)

Die Exposition in der Arbeit von Parlett et al. (2011) basiert auf Berufsangaben aus einer Zufallsstichprobe des Zensus in Amerika für die Jahre 1979 bis 1981 (the Census Population Survey of the Bureau of Census) der National Longitudinal Mortality Study (NLMS).

Parlett et al. (2011) haben zur Schätzung der Exposition wie Huss et al. (2015) die von Bowman et al. (Bowman et al. 2007) entwickelte JEM verwendet. Parlett et al. (2011) haben die MF-Exposition entsprechend dem 25%-, 50%-, 75%-Perzentil kategorisiert. Die Expositionskategorien waren folgende:

- 0 μ T – 0,1550 μ T
- 0,1550 μ T – 0,2084 μ T
- 0,2084 μ T – 0,2664 μ T
- $\geq 0,2664$ μ T.

Als Limitation der Expositionserfassung in dieser Arbeit gilt es zu vermerken, dass keine vollständige Berufshistorie für die Kohorte vorliegt. Die Exposition wurde basierend auf der Angabe zum letzten Beruf geschätzt. Es liegen keine Informationen zur Dauer der Tätigkeit vor. Zusätzlich wurden Personen, die nicht in einem Arbeitsverhältnis stehen oder in Rente sind, von der Schätzung ausgeschlossen.

Aufgrund des Mangels einer vollständigen Berufshistorie zur Schätzung der Exposition gegenüber MF auf der einen Seite und dem Vorliegen einer quantifizierbaren Expositionsschätzung auf Basis einer JEM (Bowman et al. 2007) wurde die Studie von Parlett et al. (2011) der Kategorie „**Mittlere Qualität**“ zugeordnet.

Vergara et al. (2015a)

Vergara et al. (2015a) verwenden zu Schätzung der Exposition gegenüber MF den Eintrag im Feld „usual occupation“ der Todesbescheinigung bei über 19-Jährigen in Amerika, wie bei anderen amerikanischen Studien (Noonan et al. 2002, Park et al. 2005). Zur Schätzung der MF-Exposition wurde die JEM von Bowman et al. (2007) verwendet. Personen mit einem Berufscodes, der auf eine Tätigkeit beim Militär schließen lässt, wurden von der Expositionsschätzung ausgenommen. Ebenso wurde keine Expositionsschätzung bei Vorliegen eines Berufscodes mit folgenden Bedeutungen durchgeführt: im Ruhestand, andere, keine Angabe. Zusätzlich liegt keine Expositionsschätzung für Berufe mit folgenden

1980 US Bureau of Census Codes vor: 86, 96, 164, 189, 226, 227, 228, 345, 385, 403, 457, 598, 647, 677, 678, 694, 714, 723, 747, 784, 824, 828, 829, 834.

Die MF-Exposition, dargestellt als geometrisches Mittel, wurde entsprechend a priori festgelegten Kategorien zugeordnet:

- Referenzkategorie: $< 0,1 \mu\text{T}$
- Mittlere Exposition: $0,1 \mu\text{T} - 0,3 \mu\text{T}$
- Hohe Exposition: $\geq 0,3 \mu\text{T}$.

Zusätzlich haben Vergara et al. (2015a) eine Schätzung der Exposition gegenüber Stromschlägen mittels einer JEM durchgeführt. Die Exposition wurde dafür in drei Kategorien unterteilt, welche das Risiko für das Auftreten eines Stromschlages am Arbeitsplatz in niedrig, mittel und hoch unterteilt.

Die Expositionserfassung in der Studie von Vergara et al. (2015a) wurde der Kategorie „**Mittlere Qualität**“ zugeordnet, da die Angaben auf dem Totenschein keine vollständige Berufsbiografie abbilden.

ANHANG 8: ANSCHREIBEN AN STUDIENLEITER AUSGEWÄHLTER PUBLIKATIONEN



UNIVERSITÄTSMEDIZIN.

MAINZ

Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology
and Informatics (IMBEI)

Director (Acting):
Univ.-Prof. Dr. Susanne Singer

Dr. Hiltrud Merzenich
Obere Zahlbacher Straße 69
55131 Mainz
Germany
Telephone: +49 (0) 6131 17-3113
Telefax: +49 (0) 6131 17-2968
hmerzeni@uni-mainz.de
www.unimedizin-mainz.de/imbei/

Mainz, 3rd May 2019

Requesting the willingness to support a pooled analysis on "ALS and EMF"

Dear Dr.,

On behalf of the German Federal Office of Radiation Protection (BfS) we check the feasibility of conducting a pooled analysis on occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields (ELF-MF) and the risk of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (project number FKZ: 3618S82451, duration of the project: September 2018 – August 2019). One of our tasks is to explore the willingness of principal investigators of previous studies to participate in such a pooling study. This initial evaluation of the possibility of a pooled analysis on ALS and ELF-MF comes ahead of a planned public call for this type of study by the BfS.

In cooperation with the working group of the internet information platform EMF-Portal of the RWTH Aachen University (Dr. Sarah Drießen and Dagmar Dechent), we first conducted a systematic review comprising all cohort studies and case-control studies on ALS and ELF-MF exposure published to date. During this process, we came across your study

Publication

Our systematic review analysis revealed your study would be an appropriate and important inclusion into this potential pooled analysis. Therefore, we would like to ask kindly if you would provide your original data used in the above-cited publication for this pooled analysis project. Data of interest would include occupational exposure and job history data, outcome, details on relevant confounders (such as electric shocks) and socioeconomic data of the study population.

UNIVERSITÄTSMEDIZIN der Johannes Gutenberg-Universität Mainz . Körperschaft des öffentlichen Rechts
Executive Board: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Pfeiffer (Chief Executive Officer, Chief Medical Officer), PD Dr. med. Christian Elsner (Chief Financial Officer/Chief Operating Officer), Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Förstnermann (Chief Scientific Officer, Dean), Marion Hahn (Chief Nursing Officer)
Chairman of the Supervisory Board: Secretary of state Dr. Dennis Alt
Langenbeckstr. 1 . 55131 Mainz . Telefon +49 (0) 6131 17-0 . www.unimedizin-mainz.de . Bank account data: IBAN: DE83 5505 0120 0000 0000 75 BIC: MALADE51MNZ

At this stage, we are simply exploring whether principal investigators of previous studies – like yourself – would agree to support a pooled analysis in order to determine if we can obtain sufficient original data for a meaningful analysis. That means that your initial consent to share original data will not be binding at this time.

To assist us in collecting responses, we would appreciate your response using the attached template or just write us an email. Whatever your decision, we appreciate your work in this important area and look forward to your response to our pooled analysis query.

Thank you very much for your support.

Kind regards,

(Prof. Dr. Maria Blettner)

(Dan Baaken)

(Dr. Hiltrud Merzenich)

UNIVERSITÄTSMEDIZIN der Johannes Gutenberg-Universität Mainz . Körperschaft des öffentlichen Rechts
Executive Board: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Pfeiffer (Chief Executive Officer, Chief Medical Officer), PD Dr. med. Christian Eisner (Chief Financial Officer/Chief
Operating Officer), Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Förstermann (Chief Scientific Officer, Dean), Marion Hahn (Chief Nursing Officer)
Chairman of the Supervisory Board: Secretary of state Dr. Dennis Aß
Langenbeckstr. 1 . 55131 Mainz . Telefon +49 (0) 6131 17-0 . www.unimedizin-mainz.de . Bank account data: IBAN: DE83 5505 0120 0000 0000 75 BIC: MALADE51MNZ

Please, reply to hmerzeni@uni-mainz.de or FAX +49 (0) 6131 17-2968.

Name: _____

Address/Study center: _____

My telephone number: _____

Within the framework of a potential pooled analysis:

- I agree to provide the original data of my publication (cited in the attached letter)
- I do not agree to provide the original data
- I need more information. Please give me a call to discuss further.
- Support of a pooled study with my study data is related with costs (due to processing of data)
- I agree to provide the original data under the following conditions

- Maybe you would like to notify further comments?

UNIVERSITÄTSMEDIZIN der Johannes Gutenberg-Universität Mainz . Körperschaft des öffentlichen Rechts
Executive Board: Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Pfeiffer (Chief Executive Officer, Chief Medical Officer), PD Dr. med. Christian Eisner (Chief Financial Officer/Chief
Operating Officer), Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Förstermann (Chief Scientific Officer, Dean), Marion Hahn (Chief Nursing Officer)
Chairman of the Supervisory Board: Secretary of state Dr. Dennis Aß
Langenbeckstr. 1 . 55131 Mainz . Telefon +49 (0) 6131 17-0 . www.unimedizin-mainz.de . Bank account data: IBAN: DE83 5505 0120 0000 0000 75 BIC: MALADE51MNZ

ANHANG 9: STUDIEN ZU ALS MIT BERUFSANGABEN ALS EXPOSITIONSGRUNDLAGE

Autoren	Klassifizierungssystem für Berufe
Dickerson et al. (2018a)	International Standard Industrial Classification
Dickerson et al. (2018b)	International Standard Industrial Classification
Andrew et al. (2017)	Standardized Occupation Classification (SOC)
Beard et al. (2017)	U.S. Census 1990 or 2000 occupation code
Bello et al. (2017)	Standard Occupational Classification (SOC)
D'Ovidio et al. (2017)	Italian National Institute of Statistics (ISTAT)
Peters et al. (2017b)	Schwedischer Zensus
Seals et al. (2017)	Industry code durch Statistics Denmark
Bertke et al. (2016)	k.A.
Roberts et al. (2016)	Standard Occupational Classification (SOC) and Standard Industry Classification Manual
Seals et al. (2016)	Industry code durch Statistics Denmark
Su et al. (2016)	Dictionary of Occupational Titles (DOT), North American Industry Classification System (NAICS)
Vinceti et al. (2016)	European and International standard classification of occupation (ISCO)
Delzor et al. (2014)	k.A.
Malek et al. (2014)	1980 "US Census industrial and occupational" Klassifikationssystem
Pupillo et al. (2014)	k.A.
Ruder et al. (2014)	k.A.
Yu et al. (2014)	Dictionary of Occupational Titles (DOT), North American Industry Classification System (NAICS)
Mehta et al. (2014)	k.A.
Pamphlett & Rikard-Bell (2013)	ANZSCO, ISCO
Das et al. (2012)	k.A.
Pamphlett (2012)	k.A.
Trojsi et al. (2012)	ISCO-08
Bettini et al. (2011)	ISCO

Autoren	Klassifizierungssystem für Berufe
Beghi et al. (2010)	k.A.
Bonvicini et al. (2010)	k.A.
Furby et al. (2010)	ISCO-08
Vanacore et al. (2010)	1980 "U.S. Bureau of the Census" Klassifikationssystem
Vinceti et al. (2010)	k.A.
Binazzi et al. (2009)	k.A.
Fang et al. (2009a)	1990 "US Census industrial and occupational" Klassifikationssystem
Stampfer (2009)	1980 und 1990 "US Census industrial and occupational" Klassifikationssystem
Sutedja et al. (2007)	International Standard Classification of Occupations (ISCO-88)
Werneck et al. (2007)	IBGE (Brazilian Institute of Geography and Statistics)
Steenland et al. (2006)	k.A.
Argyriou et al. (2005)	k.A.
Govoni et al. (2005)	LHD of Ferara
Weisskopf et al. (2005)	1980 "Bureau of the Census occupational titles"
Gait et al. (2003)	k.A.
Kamel et al. (2002)	k.A.
Burns et al. (2001)	k.A.
McGuire et al. (1997)	Standard industrial classification manual, SOC
Schulte et al. (1996)	1980 "Bureau of the Census classification"
Strickland et al. (1996)	"brief job descriptions"
Mitchell et al. (1995)	k.A.
Chancellor et al. (1993)	Office of Population and Censuses and Surveys (OPCS)
Chio et al. (1991)	International Labour Office Codes
Buckley et al. (1983)	OPCS
Kondo & Tsubaki (1981)	Abridged Standard Classification by the Japan Ministry of Health and Welfare

| Verantwortung für Mensch und Umwelt |

Kontakt:

Bundesamt für Strahlenschutz

Postfach 10 01 49

38201 Salzgitter

Telefon: + 49 30 18333 - 0

Telefax: + 49 30 18333 - 1885

Internet: www.bfs.de

E-Mail: ePost@bfs.de

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100 % Altpapier.



Bundesamt für Strahlenschutz