



Voorafgaande opmerkingen

1 EMV-studies en de interpretatie van de resultaten: een studie volstaat niet!

De resultaten van één studie kunnen niet worden gebruikt om conclusies te trekken. Ze kunnen alleen worden gebruikt om een hypothese te formuleren, die moet worden bevestigd door herhaling van deze studie en door andere studies:

Epidemiologische studies zijn theoretisch gezien het meest waardevol vanuit het oogpunt van de volksgezondheid. In werkelijkheid is dit niet zo: de epidemiologie geeft correlaties aan maar geen oorzakelijke verbanden. Daarom zijn andere studies nodig om een beter inzicht te krijgen in de pathofysiologische werkingsmechanismen en om de geloofwaardigheid van epidemiologische studies te verbeteren:

- Gecontroleerde **klinische onderzoeken bij de mens**,
- ***in-vivo***-onderzoeken en
- ***in-vitro*** studies.

Goed uitgevoerde ***in-vitro*** studies kunnen cellulaire en moleculaire werkingsmechanismen aan het licht brengen die pathofysiologische effecten kunnen verklaren.

De resultaten van *in-vitro* studies worden niet noodzakelijk *in vivo* teruggevonden. De resultaten van ***in-vitro*** studies daarentegen duiden niet op het bestaan van ***in-vitro***-effecten.

2 Biologisch effect of gezondheidsrisico?

De **biologische effecten** zijn meetbare veranderingen als reactie op een stimulus (bijvoorbeeld: blootstelling aan elektromagnetische velden of aan zonlicht). De biologische effecten zijn niet noodzakelijk nefast voor de gezondheid: een document lezen veroorzaakt een biologisch effect maar is hoegenaamd niet schadelijk voor de gezondheid.

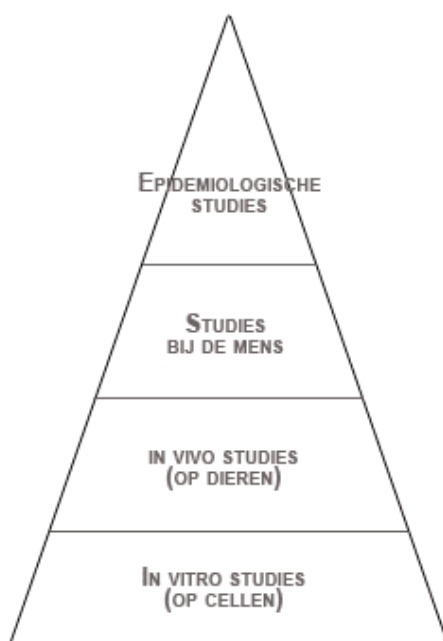
Het menselijke lichaam beschikt over compensatie- en reguleringsmechanismen tegen diverse stimuli. Er is sprake van een **gezondheidsrisico** als het biologische effect verder gaat dan het normale compensatiebereik van het lichaam waardoor de gezondheidstoestand irreversibel verandert (WGO, 1999).

Noot: Verwarring tussen biologisch effect en elektromagnetische compatibiliteit!

De goede werking van een elektrisch apparaat kan worden gestoord door het elektromagnetische veld dat een ander elektrisch apparaat in de buurt ervan uitzendt. De storingen veroorzaakt door dit elektromagnetisch veld wordt **elektromagnetische interferentie** genoemd. Zulke interferentie kan worden vermeden door te letten op de **elektromagnetische compatibiliteit** van de elektrische apparaten.

Het is belangrijk een onderscheid te maken tussen **biologische effecten** enerzijds en **interferenties van een elektromagnetisch veld** met een elektronisch apparaat anderzijds. Sommige materialen zijn zeer gevoelig voor magnetische velden van lage frequenties. Een computerscherm kan bijvoorbeeld worden gestoord door een magnetisch veld van ong. 1 μT . De interferenties zijn te wijten aan de "refresh rate" van het schermdisplay. Die frequentie ligt namelijk dicht bij 50 Hz.

Er bestaan verschillende methodes om de potentiële gezondheidseffecten van 50 Hz elektrische en magnetische velden te bestuderen:



- [Epidemiologie](#) - Onderzoek naar het bestaan van een statistisch verband tussen een bepaalde factor en het optreden van een ziekte
- [Studies bij de mens](#) - Vrijwilligers worden, onder gecontroleerde omstandigheden, gedurende korte periodes blootgesteld aan elektrische en magnetische velden van 50 Hz. Multipel functies worden geanalyseerd
- [in vivo studies](#) - Onderzoek naar effecten van elektrische en magnetische velden op dieren
- [in vitro studies](#) - Onderzoek naar werkingsmechanismen van elektrische en magnetische velden op cellen
- [Modellering](#) - Computersimulatie van elektromagnetische velden, bijvoorbeeld om de verdeling van laagfrequente elektromagnetische velden in te schatten, die door luchtlijnen of contactstromen in het menselijk lichaam worden geïnduceerd

Epidemiologische studies

Epidemiologie is een observatiewetenschap. Zij bestudeert hypothesen over de distributie en de oorzaken van ziekten die in een bepaalde populatie optreden. Een epidemiologische studie gaat na of er een statistisch verband bestaat tussen een bepaalde factor en het optreden van een ziekte, en bepaalt dan het belang van dit verband. Epidemiologische studies zijn gevoelig voor verschillende soorten vertekening.

Voordelen van epidemiologische studies

- Focus = mens
- Blootstelling aan agens = werkelijke situatie
- Eindpunten: mortaliteit & morbiditeit
- Potentieel gevoelige personen kunnen worden bestudeerd.
- Het is mogelijk acute en chronische blootstellingen te bestuderen

Beperkingen van epidemiologische studies

- Moeilijk om causaliteit aan te tonen
- Moeilijk om alle "confounders" in beschouwing te nemen
- Moeilijkheid om accurate metingen van individuele blootstellingen te bekomen
- Epi-studies zijn zeer duur en tijdrovend (i.h.b. chronische studies)

1 Principes van epidemiologische studies

Om de invloed van de factor "elektrisch veld" en/of "magnetische veld" op een ziekte te bestuderen, voert de epidemioloog onderzoeken uit op relevante populaties. Gewoonlijk worden twee hoofdtypen van epidemiologische studies uitgevoerd: analytische en experimentele (onderzoeken) epidemiologie.

1.1 Analytische epidemiologie

a. Ecologische studies

Ecologische studies vergelijken veeleer groepen dan individuen: ze bestuderen het verband (correlatie) tussen blootstellingsvariabelen en gezondheid, wanneer onderzoekers niet over individuele gegevens beschikken.

Ecologische studies geven niet de blootstelling of de gezondheid van elk individu binnen de groep weer, maar het gemiddelde blootstellingsniveau en de gezondheid van populaties. Onderzoekers kunnen dezelfde populatie op verschillende tijdstippen (tijdelijke variaties) of meer populaties van verschillende geografische gebieden tijdens dezelfde periode bestuderen (geografische variatie).

Zo kan dit soort onderzoek worden gebruikt om het verband te bestuderen tussen de concentraties luchtverontreinigers (CO₂, ozon, ...) en de in de daaropvolgende dagen verzamelde sterftcijfers op basis van ziekenhuisgegevens en overlijdenscertificaten.

Zelfs al zijn de resultaten niet nauwkeurig op individueel niveau, toch zijn ecologische studies interessant omdat ze snel kunnen worden opgezet en tamelijk goedkoop zijn omdat ze op bestaande gegevens gebaseerd zijn. Ze kunnen de basis vormen voor andere studies zoals patiënt-controleonderzoeken of cohortstudies. Ze kunnen hypothesen genereren.

b. Patiënt-controleonderzoeken



Men selecteert een groep proefpersonen die de te onderzoeken ziekte hebben (de 'cases' of gevallen) en een groep die de ziekte niet heeft (de controles of getuigen). Voor elk van de proefpersonen van de enquête zoekt men informatie over de blootstelling aan risicofactoren in hun verleden. Om die reden noemt men patiënt-controleonderzoeken retrospectief omdat de bestudeerde ziekte reeds is opgetreden en men naar voorbije blootstelling aan risicofactoren zoekt. Daarna vergelijkt men de blootstelling aan de risicofactor bij de gevallen en bij de getuigen. Het voordeel van dit protocol is dat het weinig kost en vrij snel te realiseren is. Het belangrijkste nadeel is de moeilijkheid om de voorgeschiedenis van de patiënten en de getuigen vergelijkbaar en zonder vertekening te reconstrueren. De meting

van het verband noemt men de odds-ratio (OR). Patiënt-controleonderzoeken zijn een goed type studie voor zeldzame ziekten.

c. Cohortstudies (blootgestelden - niet-blootgestelden)

Gedurende een bepaalde periode wordt een groep personen gevolgd die aan een risicofactor is blootgesteld en ook een gelijkaardige groep als de eerste, die echter niet aan de bestudeerde factor is blootgesteld. In beide groepen wordt de prevalentie van de ziekte vergeleken.



- **Retrospectieve cohortstudies**

In retrospectieve studies zoeken onderzoekers in het verleden naar het bestaan van een ziekte binnen twee zo sterk mogelijk gelijkende groepen met uitzondering van hun EMV-blootstelling. In retrospectieve cohortstudies noemt men de meting van het verband het relatief risico (RR).

- **Prospectieve cohortstudies:**

Omdat de onderzoekers groepen personen in de tijd volgen met betrekking tot het optreden van de ziekte, wordt dit type studie een prospectieve studie genoemd. Het voordeel van een prospectieve studie is de kleinere kans op vertekening van de resultaten. De nadelen schuilen in de kosten en de moeilijkheden om dit soort studie te voeren als de ziekte zeldzaam is of een lange latentietijd heeft (pas optreedt na een lange termijn). De meting van het verband noemt men het relatief risico (RR).

1.2 Experimentele epidemiologie

De term experimentele studies houdt in dat, in tegenstelling tot cohortstudies, de onderzoekers de blootstellingsomstandigheden van de proefpersonen controleren. Blootgestelde en niet-blootgestelde groepen worden gevolgd en vergeleken wat betreft de impact van de bestudeerde gebeurtenis. De proefpersonen worden willekeurig in een van de groepen ingedeeld.

Wanneer deze studies correct worden uitgevoerd, zijn ze het ideale model om het verband tussen blootstelling aan een agens en het voorkomen van een ziekte te bestuderen omdat de groepen die worden vergeleken slechts op één punt verschillen: de blootstelling. Deze benadering is echter niet altijd mogelijk, meestal omwille van ethische redenen wanneer de blootstelling waaraan een groep proefpersonen moet worden onderworpen potentieel schadelijk is. Onderzoeken worden meestal gebruikt om de doeltreffendheid van interventies te controleren (vb. geneesmiddelen).

2 Wat is een meta-analyse?

Meta-analyse is een statistische techniek die de gegevens van vergelijkbare epidemiologische studies verzamelt om ze te analyseren en de coherentie van de verkregen resultaten te evalueren.

3 Significant risico

De **odds ratio** (patiënt-controleonderzoek) komt overeen met het blootstellingsrisico van de gevallen vergeleken met het blootstellingsrisico van de getuigen.

Het **relatief risico** (studie blootgestelden - niet-blootgestelden) komt overeen met het risico van de personen die aan de bestudeerde factor zijn blootgesteld vergeleken met het risico van de niet-blootgestelde personen.

Als de odds ratio of het relatief risico gelijk is aan 1, betekent dit geen verhoogd risico in de groep van gevallen of in de blootgestelde populatie. Hoe dichter de odds ratio of het relatief risico bij 1 ligt, hoe **lager** het risico.

Het betrouwbaarheidsinterval duidt de graad van precisie aan waarmee de odds ratio of het relatief risico is gemeten. Een betrouwbaarheidsinterval van 95 % (BI 95 %) betekent dat dit interval met een waarschijnlijkheid van 95 % de echte waarde van het relatief risico of de odds ratio bevat. De odds ratio of het relatief risico wordt als significant beschouwd als het **betrouwbaarheidsinterval niet de waarde 1 bevat**.

Voorbeeld: Als een relatief risico gelijk is aan 2,7 met een betrouwbaarheidsinterval van 95 % (2,3 - 3,1), is het risico significant omdat de ondergrens van het interval groter is dan 1. Daarentegen is een relatief risico van 1,4 met een betrouwbaarheidsinterval van 95 % (0,9 - 1,9) niet significant omdat de waarde 1 in het betrouwbaarheidsinterval is vervat.

4 Verband en causaliteit

Epidemiologische studies kunnen op zich niet bepalen of er sprake is van een duidelijk causaal verband, m.a.w. een verband tussen oorzaak en gevolg. Als men een verband vindt tussen een factor en een ziekte betekent dit nog niet dat dit agens de ziekte heeft veroorzaakt. Een causaal verband kan pas worden bevestigd als aan de volgende criteria is voldaan:

- **de kracht van het verband:** de causale aard van een verband is des te waarschijnlijker naarmate de waarde van het relatief risico of de odds ratio hoog is;
- **de specificiteit van het verband:** en bepaalde blootstelling leidt specifiek tot een bepaalde pathologie;
- **de constantheid en reproduceerbaarheid van het verband:** men moet tot dezelfde resultaten komen in meerdere onderzoeken en in verschillende populaties;
- **de coherentie** met de resultaten van studies die reeds in de wetenschappelijke literatuur zijn gepubliceerd;
- **de tijdsrelatie:** de blootstelling aan de vermeende causale factor moet voorafgaan aan het uitbreken van de ziekte;
- **de dosis-effectrelatie:** hoe hoger de blootstelling, des te sterker het effect op de gezondheid;

- **de aannemelijkheid** van het vooropgestelde biologisch mechanisme.

5 Vertekeningbronnen van epidemiologische studies

5.1 Vertekening Informatie

De informatievertekening betreft de schatting en meting van de parameter(s) die het levend organisme beïnvloeden. Na 30 jaar onderzoek zijn de vorsers het er nog niet over eens welke blootstellingsfactoren zij moeten onderzoeken om de biologische effecten te begrijpen:

- **Wat moeten we meten of berekenen?** het elektrisch veld, het magnetisch inductieveld, het elektriciteitsverbruik, de bekabelingscode, ...
- **Welke meetparameter moeten we aanhouden?** de piek, het gemiddelde, de mediaan, een gecumuleerde dosis, ...
- **Hoe lang moeten we meten?** momentopname, 24 u, 1 week, ...
- **Waar moeten we meten?** in het huis, voor het huis, in de slaapkamer, op de werkplaats, ...
- **Wanneer moeten we meten?** overdag, in de vrije tijd, 's nachts
- **Hoe belangrijk is het continue of variabele karakter van onze blootstelling?**
- **Welke drempel moeten we kiezen?** 0,2 μT ? 0,3 μT ? 0,4 μT , meer?

Er zijn vele studies uitgevoerd met een drempel van 0.2 μT . Dokter David Savitz was de eerste die deze drempel van 0,2 μT koos om een onderscheid te maken tussen de blootgestelden en de niet-blootgestelden (Savitz et al., 1988). Zijn doel was niet een veilig niveau te bepalen maar alleen een waarde die nodig of nuttig was voor zijn analyses (Lynch C, 1997). De daaropvolgende studies werden uitgevoerd met deze drempel of andere drempels: 0.3 μT , 0.4 μT .

5.2 Vertekening m.b.t. de Selectie

Het gaat met name om:

- de ondervertegenwoordiging van mensen uit kansarme sociaaleconomische middens als de getuigen willekeurig uit het telefoonboek worden gekozen,
- voor bepaalde studies is een zekere stabiliteit van de habitat bij de getuigen vereist: dat impliceert een minder grote mobiliteit van de getuigen dan van de gevallen,
- de weigering om een vragenlijst te beantwoorden of velden binnenshuis te laten meten: de personen die niet antwoorden kunnen dan verschillen van diegenen die wel willen meedoen.

5.3 Vertekening verbonden aan verstorende variabelen

Voor de **blootstelling thuis** slaat deze vertekening vooral op studies over de evaluatie van de velden rond omringende elektriciteitslijnen. Hoogspanningslijnen liggen niet in de steden verspreid: ze zijn vaak gegroepeerd op plaatsen met druk autoverkeer, grote luchtvervuiling en het laagste sociaaleconomische niveau. Er zijn vele potentiële verstorende variabelen (fysische, chemische, genetische, voedingsgewoonten, enz.).

In het **beroepsmilieu** zijn er zeer vele potentiële verstorende variabelen. Naast de klassieke factoren, zoals sociaaldemografische kenmerken, roken, drinken of algemene werkomstandigheden, houden slechts weinig studies rekening met factoren zoals organische

solventen, polygechloreerde bifenylen, lasdampen of ioniserende straling die vaak kenmerkend zijn voor banen met een vrij hoge blootstelling aan elektromagnetische velden (Knave B., 1988 et Gallagher RP., 1990).

5.4 Vertekening m.b.t. Publicaties

Epidemiologische studies die een verband suggereren worden over het algemeen in de vakliteratuur gepubliceerd. Epidemiologische studies die geen verband aantonen worden daarentegen niet systematisch gepubliceerd.

Studies bij de mens

Bij een epidemiologische studie is het onmogelijk de eventuele effecten van magnetische velden te scheiden van die van elektrische velden. Om de afzonderlijke of gecombineerde effecten van deze twee velden te analyseren zijn laboratoriumstudies vereist waar men de voorwaarden precies kan controleren. De resultaten van cel- en dierstudies duiden het centrale zenuwstelsel aan als de waarschijnlijkste plaats van inwerking van elektrische en magnetische velden.



Om die reden hebben de studies op vrijwilligers betrekking op **subjectieve parameters** (percepties van de velden, evaluaties van subjectieve toestand), **gedragsparameters** (prestaties in taken die de reactietijd meten, geheugen- en aandachtspoeven), **neurofysiologische en psychofysiologische parameters** (analyse van het hartritme, de elektrische hersenactiviteit tijdens het ontwaken, de slaap of aandachtstaken). Andere onderzochte aspecten zijn **circadiaanse ritmes**, **het neurohormonaal stelsel**, **het hematologische stelsel en het immuunstelsel**.

Voordelen van studies bij de mens

= logisch complement van epi-studies (vb. EHS: provocatiestudies)

- Kan waargenomen morbiditeits- en mortaliteitsgegevens helpen te verklaren
- Kan helpen om pathofysiologische werkingsmechanismen beter te begrijpen
- Agentia zoals antioxidantia kunnen worden aangewend om mogelijke beschermingsmaatregelen tegen blootstelling van polluenten of mengsels te identificeren

Beperkingen van studies bij de mens

- Ethische overwegingen beperken de toepasbaarheid (vb. studie van potentiële carcinogenen)
- Ethische overwegingen verhinderen studies op bepaalde (vaak doel) populaties (vb. kinderen)
- Deze studies beperken zich tot acute effecten
- Deze studies kunnen alleen op een beperkte steekproef worden uitgevoerd.
- Meestal ook hoge kostprijs
- Meestal vereiste van specifieke laboratoriuminfrastructuur die niet zomaar overal beschikbaar is (uitsluitend gespecialiseerde laboratoria)

Dierstudies: in-vivo studies

Levende dieren (muizen, ratten, cavia's, enz.) worden blootgesteld aan elektrische en magnetische velden.

De blootstellingstijd varieert en kan levenslang duren. Met behulp van tests kan worden bepaald of de velden de embryonale ontwikkeling, de groei, de vruchtbaarheid, het gedrag of de fysiologie van het dier hebben beïnvloed.

Voordelen van dierproeven

Algemeen dezelfde voordelen als klinische studies, maar:

- er kunnen meer dieren dan mensen worden bestudeerd
- Relatief goedkoop t.o.v. klinische studies
- Meer invasieve procedures kunnen worden aangewend om effecten van agentia te bestuderen
- Chronische blootstellingen kunnen worden bestudeerd (vb. levenslange blootstelling van muizen of ratten)
- Specifieke diermodellen kunnen worden aangewend (extra gevoelige stammen, genetisch gemodificeerde dieren, ...)
-

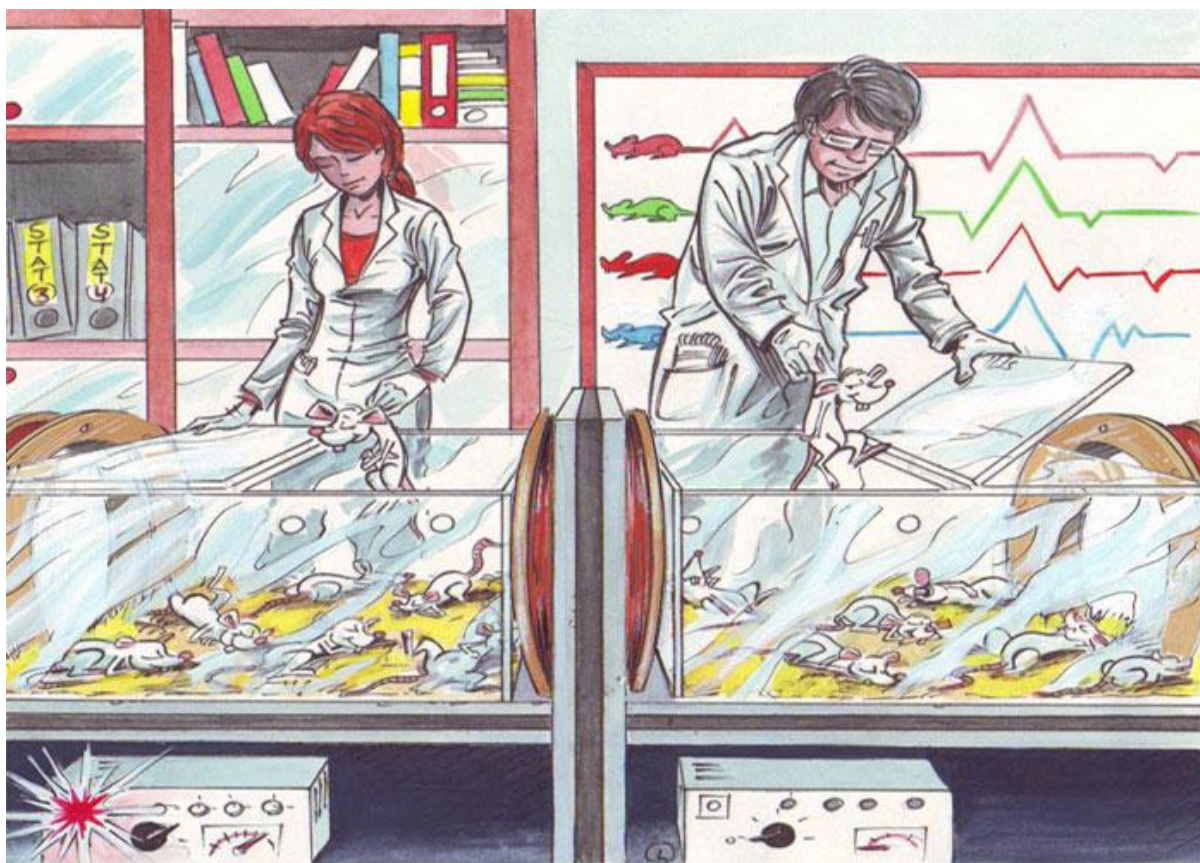
Beperkingen van dierproeven

Het is inderdaad moeilijk om de resultaten van dierstudies te extrapoleren naar humane blootstelling. Dieren zijn geen mensen en de bij dieren waargenomen biologische effecten worden verkregen onder zeer specifieke experimentele omstandigheden.

Hierna volgen een aantal beperkingen waardoor resultaten bij dieren niet automatisch naar de mens kunnen worden getransponeerd:

- Toegediende dosissen zijn niet altijd equivalent tussen species
- Verschillen in levensverwachting
- Verschillen in omvang
- Verschillen in dieet
- Verschillen in genetische variabiliteit
- Verschillen in hoeveelheden antioxidantia
- Ethische problemen
- ...

Extrapolatie naar de mens kan héél moeilijk zijn. Een geldige methodologie is van cruciaal belang!



1 Een geldige proef - blootgestelde versus controlegroepen

Een cruciaal punt bij proeven met EMV is ervoor zorgen dat de velden werkelijk de verantwoordelijke variabelen zijn van de geteste effecten. Dit betekent dat er twee groepen nodig zijn: de eerste, de blootgestelde groep, wordt onder EMV-blootstelling geplaatst, de tweede, de controlegroep, onder een gesimuleerde blootstelling. Het enige verschil tussen beide groepen is de EMV-blootstelling. Alle andere parameters moeten nauwkeurig worden gecontroleerd. Onderzoekers kunnen niet vermijden om met twee groepen te werken in hun laboratoria. De controle- en de blootgestelde groep moeten in alle relevante opzichten identiek zijn, met uitzondering van de EMV-blootstelling van de experimentele groep.

Studies die de resultaten van hun controlegroep vergeleken met de in de literatuur gevonden resultaten van een controlegroep zijn niet geldig.

Om vooringenomenheid/fouten van de observeerder te vermijden moeten alle fasen van de proef door dezelfde wetenschapper en dubbelblind worden uitgevoerd.

2 Een geldige proef - dubbelblind

In dierstudies betekent dubbelblind dat de dierenverzorger en de persoon die een bloedmonster afneemt, bijvoorbeeld, niet weten welke groep werkelijk wordt blootgesteld. Alle groepen moeten op dezelfde manier worden behandeld.

Dubbelblinde dierproeven hebben tot doel vooringenomenheid van de observeerder en zelfs sommige placebo-effecten bij dieren te vermijden.



Dit is een karikatuur van een studie die de dubbelblinde doelstelling niet bereikt. Ze is niet geldig.

"In tegenstelling tot de afbeelding, moeten alle groepen dezelfde behandeling krijgen."

3 Een geldige proef - dezelfde omstandigheden

Het is duidelijk dat voor alle groepen ook dezelfde fysieke omstandigheden gelden, maar dit is niet altijd het geval: trillingen, lawaai, hogere of lagere temperatuur, licht, ... kunnen het leven van de blootgestelde groep verstoren.

Denk bijvoorbeeld aan een lawaaierige of lichtjes trillende vermogengenerator.



4 Een geldige proef - blootstellingssysteem

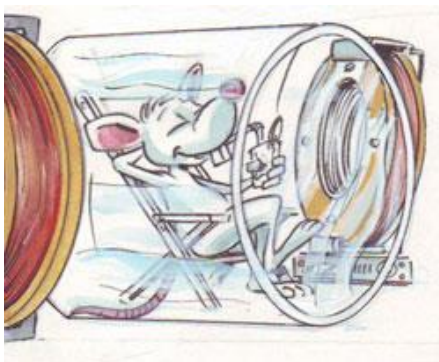
Het is belangrijk dat onderzoekers nauwkeurige informatie hebben over de blootstelling van dieren. Jammer genoeg schieten studies te vaak tekort wat betreft de blootstellingsevaluatie.



“Ratten die net boven de spoelen slapen worden te lang blootgesteld tegenover andere ratten.”

De intensiteit vermindert snel met de afstand, een dier kan te veel tijd boven de spoel doorbrengen, terwijl een ander dier minder blootgesteld is door het bewegen in de kooi.

De beste oplossing om intensiteitsverschillen te vermijden is de dieren in gesloten buizen te plaatsen die door spoelen zijn omgeven.



Natuurlijk lijkt een grote kooi minder stress te veroorzaken dan een gesloten buis. Maar wetenschappers weten uit ervaring dat dergelijke buis niet stressender is bij dieren.

Vergelijking met een controlegroep in dezelfde omstandigheden is verplicht.

De kenmerken van het blootstellingssysteem zijn een andere zwakke plek in een groot aantal gepubliceerde wetenschappelijke artikels. Er wordt onvoldoende informatie verstrekt over de generator, de gebruikte frequenties en hun harmonischen, het signaal (continu of gepulseerd), ...

5 Een geldige proef - diermodellen

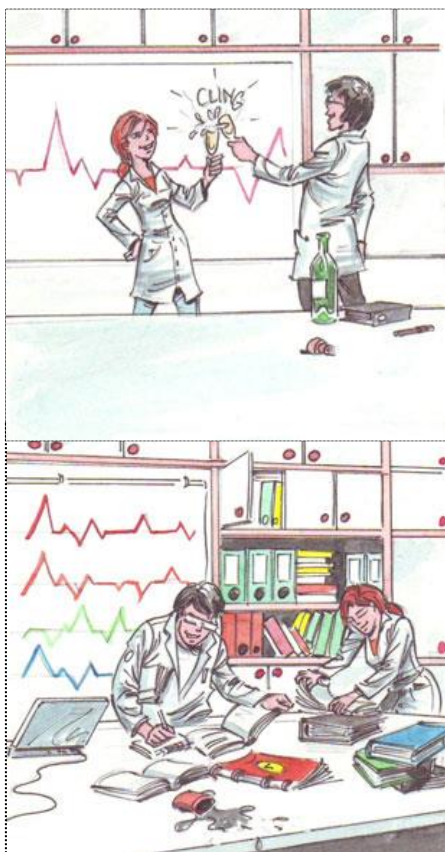
Muizen, ratten of cavia's zijn klassieke dieren in laboratoria. Afhankelijk van het doel van de studie zijn ze normaal of transgeen. Transgeen betekent dat dieren genetisch gemodificeerd zijn om gevoeliger te worden voor bepaalde pathologieën, zoals huidkanker bijvoorbeeld.



"Omdat ze gemakkelijk te kweken zijn, zou het veel eenvoudiger zijn om bijvoorbeeld met insecten te werken, maar ze zijn te verschillend van ons in vergelijking met muizen of ratten."

6 Een geldige proef - studieherhalingen

Door de moeilijkheid om perfecte experimentele omstandigheden te creëren en het feit dat niet alle parameters kunnen worden gecontroleerd, stellen de resultaten van één studie niets voor.



"De resultaten van één studie volstaan niet om een theorie te valideren en om de champagne te ontkurken."

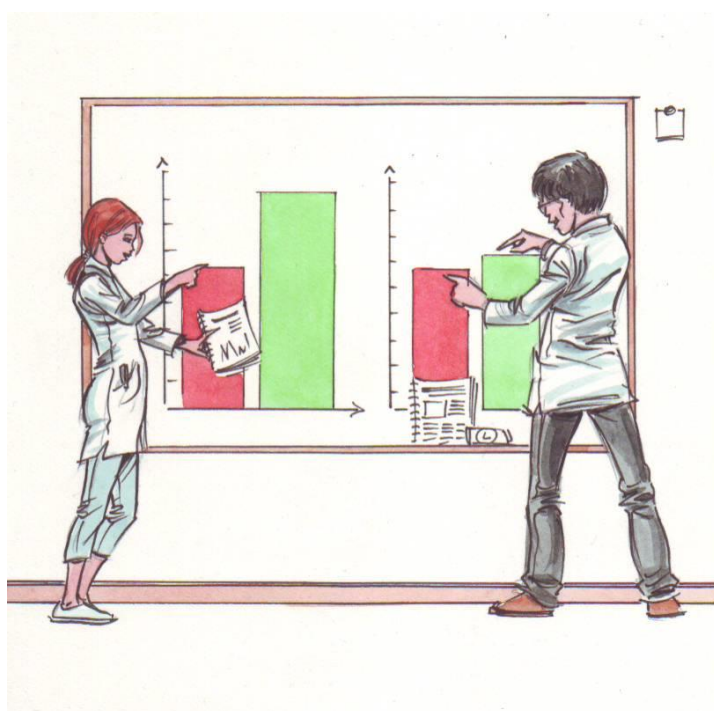
"Een studie moet worden herhaald en vergeleken met de resultaten van andere studies in andere laboratoria."

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie is één studie accuraat om een hypothese te formuleren, niet om een theorie te valideren.

7 Een geldige proef - statistische analyse

Statistische analyses zijn een belangrijk onderdeel van een onderzoek. De resultaten moeten met omzichtigheid worden geanalyseerd. Elke stap moet nauwkeurig worden bepaald: het aantal dieren in elke groep, de te evalueren parameters, statistische tests, ... De statistische analyse verschilt volgens de geteste groep (omvang en kenmerken) en de parameters die in aanmerking worden genomen.

In sommige gepubliceerde studies zijn de statistische analyses moeilijk te interpreteren omdat vaak geen details worden verstrekt.



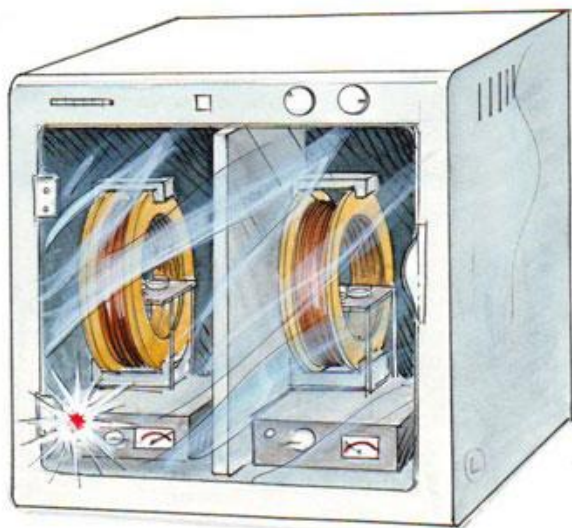
“Statistische analyse is een voltijdse taak: cijfers bekijken is niet voldoende. De gegevens moeten grondig worden geanalyseerd. Het is beter om niet voor God te spelen!”

Bovendien kunnen we statistieken manipuleren in de richting die we voor ogen hebben. Statistische analyses verstrekken altijd waarden. Gezond verstand is cruciaal om hun nauwkeurigheid te evalueren vooraleer verder te gaan.

De interpretatie van deze waarden is een andere potentiële zwakke plek. Onderzoekers moeten de resultaten van vroegere studies en de kenmerken van hun methodologie in gedachten houden om de resultaten op een heldere manier te kunnen bespreken.

Celstudies: in-vitrostudies

Bij *in-vitrostudies* worden cellen of weefsels aan elektrische en magnetische velden van lage frequentie blootgesteld. Het belang van *in-vitrostudies* is dat men de potentiële invloeden van de velden kan isoleren van andere soorten invloeden. Zij hebben echter een groot nadeel: de cellen of weefsels worden aan het natuurlijk milieu onttrokken; complete organismen hebben interactie- en afweermechanismen die bij dit soort proeven haast altijd ontbreken. Bovendien zijn de waarden van de gebruikte velden doorgaans veel hoger dan die van de velden waar de bevolking of de werknemers aan worden blootgesteld. Dat kan fenomenen veroorzaken die bij lagere waarden niet bestaan.



Wij willen er ook op wijzen dat een wijziging ter hoogte van de cel tijdens de tests niet betekent dat het hele organisme dezelfde effecten ondergaat.

Opmerking:

DNA-schade => mogelijk genotoxisch bij de mens

DNA-schade *in vitro* => mogelijk maar niet noodzakelijk DNA-schade *in vivo*

Voordelen van in-vitrostudies

- Vooral belangrijk om cellulaire/moleculaire werkingsmechanismen bloot te leggen:
 - Je weet exact wat je doet
 - Je kan heel specifiek te werk gaan
vb. Onderzoek van celdelingsverstoringen door specifiek te kijken naar de spoelfiguur of studie van DNA schade, 'Omics', ...
- Snel (snelle screening): negatief *in vitro* = negatief *in vivo*
- Relatief goedkoop
- Vaak voorspellend voor een reëel risico (cf. DNA-schade)
- "High Throughput Screening" (HTS):
 - vb: VITOTOX-test (zie verder in [PubMed](#))
 - "Omics" (microarray technologie, zie verder in PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809503>)
 - Specifieke cellijnen (longepitheel, huidepitheel, darmepitheel, witte bloedcellen, hepatocyten, ...)

Beperkingen van in-vitrostudies

- Cellen worden behandeld buiten hun normale 'omgeving' (geen omgevende weefsels en hun invloeden, geen bloedtoevoer – aanvoer van nutriënten, ...)
- In-vivo blootstelling kan moeilijk worden nagebootst (Metabolisering kan worden gesimuleerd door toevoeging van specifieke chemische stoffen) => Grotere geloofwaardigheid wanneer dezelfde effecten in vivo kunnen worden aangetoond

1 in-vitrostudies: een geldige proef

Belang van de volgende punten:

- Blootgestelde versus controlegroep
- Dubbelblind
- Dezelfde experimentele omstandigheden
- Blootstellingssysteem
- Cellijnen: Keuze van de cellijnen is afhankelijk van het doel van de studie:
 - Longepitheelcellen
 - Hersencellen
 - Witte bloedcellen
 - Levercellen
 -
- Studieherhalingen
- Statistische analyse

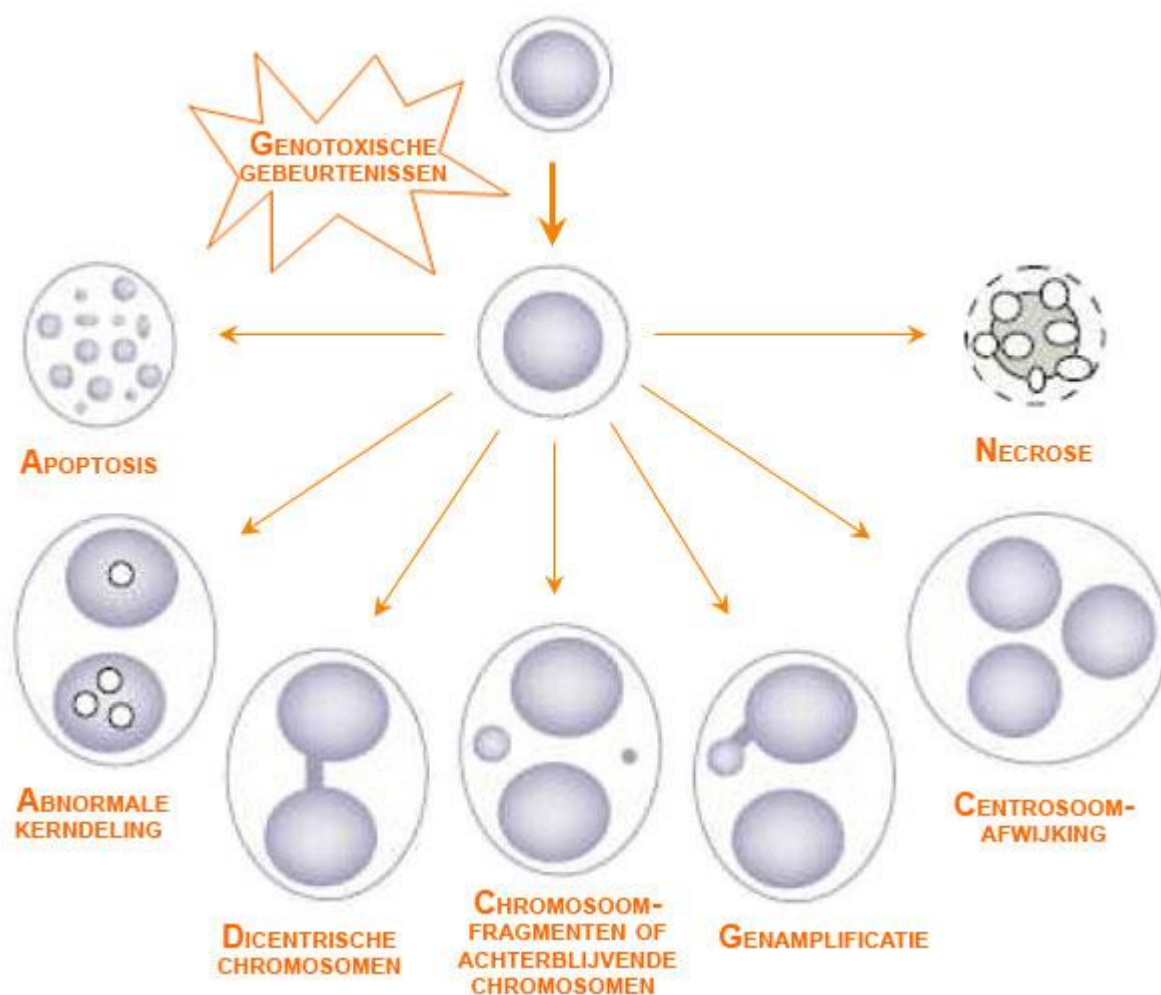
Voor aanvullende informatie, zie [in vivo studies](#).

2 Voorbeelden van tests op cellen

Er zijn honderden tests beschikbaar om de effecten van een agens op cellen te controleren. Twee voorbeelden van tests zijn: de Cytome-test en de Comet-test. Andere tests worden ook beschreven in [BBEMG results, EMF effects on keratinocytes](#) (Prof M Hinsenkamp).

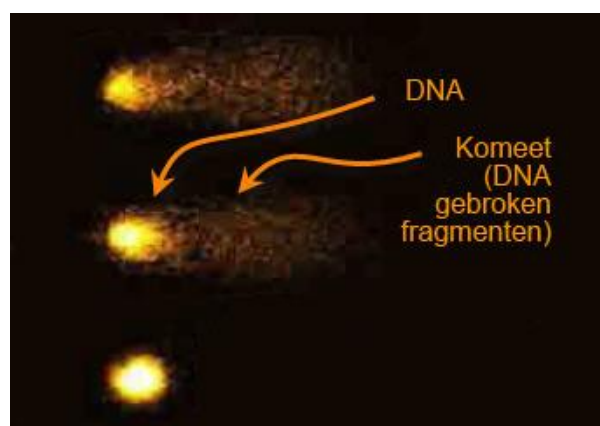
2.1 De cytome-test

De cytome-test kan als een uitgebreide "micronucleustest" worden beschouwd; dit betekent dat cellen in de telofase, net vóór de celdeling, worden geblokkeerd. In deze fase zijn twee hoofd nucleï aanwezig. Bij genotoxiciteit zijn een aantal afwijkingen aanwezig: micronucleï (gebroken chromosoomfragmenten of achterblijvende chromosomen worden waargenomen in de klassieke micronucleustest). Andere morfologische eigenschappen verstrekken bijkomende informatie: nucleaire bruggen (dicentrische chromosomen), nucleaire "buds" (genamplificatie), trinucleaire cellen (centrosoomafwijking). Ook numerieke chromosoomafwijkingen (vb. ten gevolge van een abnormale kerndeling = "non-disjunction") kunnen worden waargenomen met behulp van specifieke kleurtechnieken, zowel als apoptose (geprogrammeerde celdood) en necrose (celsterfte).



Source: Fenech M. (2002) Chromosomal biomarkers of genomic instability relevant to cancer. Drug Discovery Today, 7, 1129-1136.

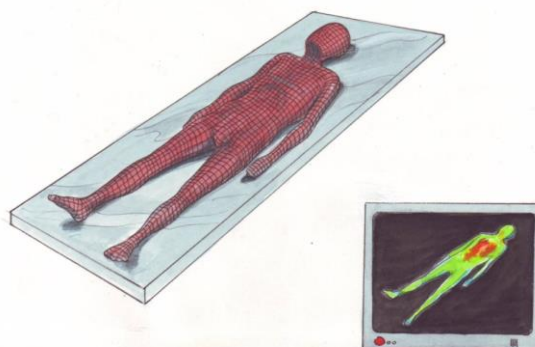
2.2 De komeettest (= single cell gel electrophoresis assay = Comet test)



In de komeettest wordt DNA van individuele cellen ingebed in agarose (gel) op een microscoopglasje en onderworpen aan elektroforese (elektrische stroom). Wanneer DNA beschadigd is, migreren gebroken fragmenten in het gel naar de positieve pool. Er ontstaat een komeetvormige structuur. De lengte en de intensiteit van de staart kunnen worden gemeten. Onbeschadigd DNA heeft geen (of zeer korte) staarten, de lengte van de staart is evenredig met de schade.

Modellering

Wiskundige modellering is het opbouwen van een mathematisch model van de realiteit, met de bedoeling om het gedrag van bepaalde aspecten ervan te verklaren. De methode is gebaseerd op vereenvoudigde veronderstellingen (hypotheses). De wiskundige voorstelling bestaat gewoonlijk uit een reeks variabelen en een reeks vergelijkingen, die de verbanden tussen deze variabelen aantonen. De wiskundige modellering kan voor verschillende doeleinden worden ingezet. Er kan een waaier aan wat-als-vragen mee worden beantwoord, de verbanden tussen de variabelen kunnen worden verklaard, historische gegevens kunnen worden geëxtrapoleerd, enz. Modellen worden gewoonlijk gebruikt wanneer het onmogelijk of onpraktisch is om een experimentele omgeving te creëren waarin wetenschappers de resultaten direct kunnen meten. Maar zelfs wanneer experimenten mogelijk zijn, blijft een degelijk wiskundig model interessant, omdat het inzicht kan geven in de interne werking van een systeem. Bij directe meting kan dat niet.



In het kader van het EMV-onderzoek worden grote inspanningen gedaan om wiskundige modellen te construeren waarmee de elektrische en magnetische velden kunnen worden berekend die door elektrische apparatuur worden opgewekt (elektriciteitslijnen, transformatoren, motoren, elektronische circuits, uitrusting,...). Sinds kort proberen wetenschappers de modellen zodanig uit te breiden dat elektromagnetische velden in levende organismen (van celniveau tot en met het volledige menselijk lichaam) kunnen worden berekend. Dergelijke modellen van het menselijk lichaam kunnen niet met een aanpak "op papier" worden gemaakt. Hier komen computers bij te pas, die het menselijk lichaam in een reeks eenvoudige geometrische vormen opdelen (bijvoorbeeld kleine kubussen), waarin mathematische vergelijkingen worden opgelost.

Modellering is van groot belang voor de bepaling van richtlijnen die blootstelling aan elektromagnetische velden moet beperken. In recente richtlijnen wordt bijvoorbeeld aanbevolen om interne elektrische velden van 0,02V/m bij residentiële blootstelling en 0,1V/m bij beroepsmatige blootstelling te vermijden. (zie pagina [Normen](#)). Modellering laat

toe om de grootte van dergelijke interne elektrische velden op fantoommodellen op ware grootte of op modellen van lichaamsdelen te voorspellen, die aan verscheidene externe stralingsbronnen werden blootgesteld (magnetische velden, elektrische velden, contactstroom,...). Modelleren wordt ook toegepast bij in-vitro- en in-vivostudies voor de nauwkeurige meting van de verdeling van velden in cellen en dieren volgens de aard van de blootstelling. Het is een essentieel instrument voor het bepalen van de biologische dosis die door blootstelling aan EMV veroorzaakt wordt.

Voordelen van modellering

- Eenvoudig reproduceerbare, virtuele "experimenten"
- Goedkoper dan experimenten in laboratoria
- Mogelijkheid om talrijke variaties te testen
- Niet-invasief

Beperkingen van modellering

- Mogelijk incorrect wanneer gebaseerd op onjuiste vereenvoudigde hypothese
- Mogelijk incorrect bij onjuiste gegevensinvoer

De eerste beperking moet worden aangepakt door het valideren van een wiskundig model met herhaalbare laboratoriumproeven. Verschillen tussen de theoretische, wiskundige modellen en de proefondervindelijke metingen bevorderen vaak een belangrijke vooruitgang doordat betere theorieën worden ontwikkeld. Om de tweede bron van afwijkingen in te perken worden probabilistische (stochastische) wiskundige modellen ontwikkeld, die de gevoeligheid van de resultaten met betrekking tot de onzekerheden in de invoergegevens analyseren.