



Bundesamt
für Strahlenschutz

Spotlight on EMF Research

Spotlight on “The effects of radiofrequency electromagnetic field exposure on biomarkers of oxidative stress in vivo and in vitro: A systematic review of experimental studies” by Meyer et al. in Environment International (2024)

Kategorie [Hochfrequente Felder, Übersichtsarbeit]

Spotlight - Jan/2025 no.3 (Deu)

Kompetenzzentrum Elektromagnetische Felder (KEMF)

1 Einordnung des Artikels in den Kontext durch das BfS

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat ein Projekt initiiert, in dem fortlaufend potenzielle gesundheitliche Auswirkungen der Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Feldern (HF-EMF) in der Allgemeinbevölkerung und im beruflichen Kontext systematisch bewertet werden. Zu diesem Zweck führte die WHO im Jahr 2018 eine umfassende internationale Umfrage unter HF-EMF-Experten durch, um die potenziellen gesundheitlichen Auswirkungen nach ihrer Bedeutung zu priorisieren [2]. Wichtige Themen wurden identifiziert, für die die WHO systematische Übersichtsarbeiten in Auftrag gegeben hat. Weitere Informationen zu den systematischen Übersichtsarbeiten der WHO im Allgemeinen finden Sie in einem anderen Spotlight-Artikel zur EMF-Forschung (Apr/2024 Nr. 2 [3]).

Eines der priorisierten Themen ist oxidativer Stress. Dieser Begriff beschreibt ein Ungleichgewicht zwischen Oxidantien und Antioxidantien zugunsten der Oxidantien, was zu Schäden an zellulären Strukturen führen kann [4]. Es ist bekannt, dass der Großteil der durch ionisierende Strahlung verursachten Zellschäden indirekt über die Bildung freier Radikale erzeugt wird, die oxidativen Stress hervorrufen. Ob schwache, nicht-ionisierende HF-EMF oxidativen Stress beeinflussen könnten, wird seit Jahren diskutiert. Einen wissenschaftlichen Nachweis oder zugrundeliegenden bekannten Wirkmechanismus für einen solchen Zusammenhang gibt es bisher nicht. Oxidativer Stress ist schwer direkt zu messen, daher werden spezifische Schäden oder Modifikationen an Proteinen, Lipiden und der DNA, die charakteristisch für oxidativen Stress sind, als Biomarker verwendet [5].

2 Resultate und Schlussfolgerungen aus der Perspektive von Meyer et al.

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit fasst die gesamte verfügbare Evidenz über die Auswirkungen von hochfrequenten elektromagnetischen Feldern (HF-EMF) auf Biomarker für oxidativen Stress aus experimentellen Zell- und Tierstudien zusammen und bewertet diese.

Alle Methoden, einschließlich der Kriterien für die Studienauswahl, der Strategie zur Literatursuche, der Datenerhebung, der Datensynthese und einer Liste validierter Biomarker für oxidativen Stress, wurden in einem Protokoll zusammengefasst, das vor Beginn der Arbeit an der systematischen Übersichtsarbeit veröffentlicht wurde [5]. Die Autoren hielten sich eng an die Cochrane-Empfehlungen zur Durchführung systematischer Übersichtsarbeiten in der Toxikologie und Umweltgesundheitsforschung [6]. Die PECO (Population, Exposition, Vergleich, Ergebnis)-Frage, die die Forschungsfrage formuliert, lautete: „*Welche Auswirkungen hat die Exposition gegenüber HF-EMF im Frequenzbereich von 100 kHz bis 300 GHz (E) auf die wichtigsten und am besten validierten Biomarker für oxidativen Stress (O) im Vergleich zu keiner Exposition, Scheinexposition oder temperaturkontrollierter Nicht-exposition (C) bei Tieren, Menschen oder Zellen (P)?*“

Die Studienqualität wurde mithilfe einer angepassten Version des NTP OHAT-Tools zur Bewertung des Verzerrungsrisikos (*Risk of Bias*, RoB) für experimentelle Studien beurteilt. Es wurde ein dreistufiges Klassifizierungssystem verwendet, um Studien gemäß ihrer Anfälligkeit für Verzerrungen gemäß den OHAT-Empfehlungen zu klassifizieren [7, 8]. In diesem System stehen Stufe-1-Studien für ein geringes Verzerrungsrisiko und eine insgesamt hohe Studienqualität, während Stufe-3-Studien ein hohes Verzerrungsrisiko und eine insgesamt geringe Studienqualität aufweisen. Studien, die nicht in die Kategorien Stufe 1 oder Stufe 3 des Verzerrungsrisikos passten, wurden als Stufe 2 bewertet. Die Verblindung des Forschungspersonals und das Vertrauen in eine genaue Ergebnis- und Expositionsbeurteilung wurden als die entscheidenden Faktoren für die Gesamtqualität der Studien angesehen und wurden daher als Schlüsselkriterien für die Einstufung verwendet.

Daten, die als ausreichend vergleichbar eingeordnet wurden, um kombiniert zu werden (z. B. mit derselben Tierart oder Zelllinien desselben Organs und demselben Biomarker), wurden in einer *Random Effects*-Meta-Analyse unter Verwendung von Hedge's g-Effektgrößenschätzungen analysiert. Ein gepoolter Effektschätzer wurde berechnet, wenn die statistische Heterogenität (I^2) unter 75 % lag. Subgruppenanalysen wurden für verschiedene Spezies, Zelltypen und für Studien, die Positivkontrollen enthielten, durchgeführt.

Das Vertrauen in die Evidenz für mögliche Effekte der HF-EMF-Exposition wurde gemäß der „*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*“ (GRADE)-Arbeitsgruppe [9] bewertet. Für diese Bewertung wurden fünf Faktoren (gesamt RoB, Inkonsistenz, Indirektheit, Ungenauigkeit und Publikationsbias) für jedes PECO-Element (Kombination aus Biomarker, Organ und Setting) berücksichtigt, was zu einer Gesamteinstufung der Evidenzsicherheit (sehr niedrig, niedrig, moderat oder hoch) führte.

Von insgesamt 27.845 Veröffentlichungen erfüllten 56 Studien die Einschlusskriterien, und die Ergebnisse von 52 Veröffentlichungen wurden in die Meta-Analysen einbezogen. Die eingeschlossenen Studien stammen aus 18 verschiedenen Ländern und wurden zwischen 2004 und 2023 durchgeführt. Drei Biomarker (oxidierte DNA-Basen, oxidierte Lipide und modifizierte Proteine) wurden in unterschiedlichen Organen und Settings quantitativ analysiert. Für 11 dieser insgesamt 19 PECO-Elemente konnte eine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Fast alle in die Analyse einbezogenen Studien wiesen ein allgemein hohes Verzerrungsrisiko (RoB) auf und wurden daher als Stufe 3 (n=38) oder Stufe 2 (n=17) klassifiziert. Es wurde nur eine qualitativ hochwertige Studie identifiziert (Stufe 1). Viele Studien waren von hohem Selektionsbias (keine Informationen zur Randomisierung), Performance-Bias (keine Informationen zur Verblindung der Forscher) und Detektionsbias (Mängel in der Charakterisierung von Exposition und Ergebnissen) betroffen.

Die quantitativen Analysen zeigen, dass es durch HF-EMF Exposition zu einem Anstieg von Biomarkern des oxidativen Stresses in Plasma, Hoden und Thymus von Nagetieren kommen könnte. In Gehirn, Leber, Blut und im weiblichen Fortpflanzungssystem von Nagetieren zeigten die Analysen entweder keine oder eine inkonsistente Wirkung von HF-EMF mit vereinzelt Zu- oder Abnahmen der Biomarker des oxidativen Stresses. Allerdings ist das Vertrauen in die Evidenz für alle 19 untersuchten Forschungsfragen sehr gering, d. h. HF-EMF könnte keinen Einfluss oder einen inkonsistenten Einfluss auf oxidativen Stress haben, aber das Vertrauen in die Evidenz ist für beide Möglichkeiten sehr gering.

Mehrere Faktoren beeinträchtigten das Vertrauen in die Evidenz: Das Verzerrungsrisiko war in fast allen Studien hoch und die Ergebnisse waren ungenau aufgrund kleiner Stichprobengrößen und großer Konfidenzintervalle, die oft große positive und negative Effekte beinhalten. Viele der in den quantitativen Analysen kombinierten Studien wiesen Inkonsistenzen mit stark variierenden Effektschätzern und hoher statistischer Heterogenität auf, die nicht durch zusätzliche Subgruppenanalysen erklärt werden konnten.

Insgesamt liefern die Ergebnisse keine belastbaren Hinweise für einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber HF-EMF und Veränderungen der Biomarker für oxidativen Stress.

3 Kommentare des BfS

Bei der hier präsentierten Publikation haben Mitarbeitende des BfS als Autor*innen mitgewirkt. Aufgrund dessen sehen wir von einer detaillierten Bewertung und Stellungnahme zu den Inhalten und der Aussagekraft dieser Publikation ab. Wir bedanken uns für Ihr Verständnis und stehen für weitere Fragen zur Publikation gerne zur Verfügung.

| Biomarker | Anzahl Studien | Studienqualität | Effektschätzer (SMD), [95 % KI] | Vertrauen in die Evidenz |
|--|----------------|---------------------------|---|--------------------------|
| In vivo Studien | | | | |
| Oxidierete DNA Basen im Gehirn von Nagetieren | 5 | Stufe 2: 2 Stufe 3: 3 | Variiert von -3.40 [5.15, -1.64] bis 2.20 (0.78, 3.62) | Sehr gering |
| Oxidierete DNA Basen im Gehirn von Kaninchen | 2 | Stufe 2: 2 | Variiert von -1.06 [-2.13, 0.00] bis 5.94 [3.14, 8.73] | Sehr gering |
| Modifizierete Proteine im Gehirn von Nagetieren | 15 | Stufe 2: 3 Stufe 3: 12 | Variiert von -6.11 [-8.16, -4.06] bis 5.33 [2.49, 8.17] | Sehr gering |
| Oxidierete Lipide im Gehirn von Nagetieren | 1 | Stufe 3: 1 | Variiert von -4.10 [-5.48, -2.73] bis 1.27 [0.45, 2.10] | Sehr gering |
| Oxidierete DNA Basen in der Leber von Nagetieren | 2 | Stufe 3: 2 | Variiert von -0.71 [-1.80, 0.38] bis 1.56 [0.19, 2.92] | Sehr gering |
| Oxidierete DNA Basen in der Leber von Kaninchen | 2 | Stufe 2: 2 | Gepoolter Effektschätzer: 0.39 [-0.79, 1.56] | Sehr gering |
| Modifizierete Proteine in der Leber von Nagetieren | 6 | Stufe 3: 6 | Gepoolter Effektschätzer: 0.55 [0.06, 1.05] | Sehr gering |
| Oxidierete DNA Basen im Blut von Nagetieren | 4 | Stufe 3: 4 | Variiert von -1.14 [-2.23, -0.06] bis 1.71 [-0.1, 3.53] | Sehr gering |
| Modifizierete Proteine im Blut von Nagetieren | 3 | Stufe 3: 3 | Gepoolter Effektschätzer: -0.08 [-1.32, 1.16] | Sehr gering |
| Oxidierete DNA Basen im Plasma von Nagetieren | 2 | Stufe 3: 2 | Gepoolter Effektschätzer: 2.25 [1.27, 3.24] | Sehr gering |
| Oxidierete DNA Basen im Hoden von Nagetieren | 2 | Stufe 2: 1 Stufe 3: 1 | Gepoolter Effektschätzer: 1.60 [0.62, 2.59] | Sehr gering |
| Modifizierete Proteine im Eierstock von Nagetieren | 2 | Stufe 3: 2 | Variiert von 0.24 [-0.74, 1.23] bis 2.08 [1.23, 2.94] | Sehr gering |
| Oxidierete DNA Basen in Nagetierzellen | 1 | Stufe 3: 1 | Gepoolter Effektschätzer: 2.49 [1.30, 3.67] | Sehr gering |
| Oxidierete Lipide in Nagetierzellen | 1 | Stufe 3: 1 | Gepoolter Effektschätzer: 0.34 [-0.62, 1.29] | Sehr gering |
| Modifizierete Proteine im Thymus von Nagetieren | 1 | Stufe 3: 1 | Gepoolter Effektschätzer: 6.16 [3.55, 8.76] | Sehr gering |
| In vitro Studien | | | | |
| Oxidierete DNA Basen in humanen Zellen | 3 | Stufe 2: 2 Stufe 3: 1 | Variiert von 0.01 [-0.59, 0.62] bis 7.12 [0.06, 14.18] | Sehr gering |
| Modifizierete Proteine in humanen Zellen | 1 | Stufe 3: 1 | Gepoolter Effektschätzer: 1.07 [-0.05, 2.19] | Sehr gering |
| Oxidierete DNA Basen in Nagetierzellen | 3 | Stufe 1: 1 Stufe 2: 2 | Gepoolter Effektschätzer: 2.07 [-1.38, 5.52] | Sehr gering |
| Modifizierete Proteine in Nagetierzellen | 2 | Stufe 2: 1 Stufe 3: 1 | Gepoolter Effektschätzer: 0.56 [-0.29, 1.41] | Sehr gering |

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse der quantitativen Analysen und der GRADE-Bewertung (Vertrauen in die Evidenz). Ein positiver Effektschätzer zeigt einen Anstieg der Biomarker für oxidativen Stress bei Exposition gegenüber HF-EMF an, ein negativer Effektschätzer eine Verringerung. Ein gepoolter Effektschätzer wurde nur bei geringer statistischer Heterogenität zwischen den Studien berechnet. Andernfalls werden die minimalen und maximalen standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs) angegeben. KI: Konfidenzintervall; Studienqualität – Verzerrungsrisiko: Stufe 1: niedrig, Stufe 2: mittel, Stufe 3: hoch.

Referenzen

- [1] Meyer, F, Bitsch, A, Forman, HJ, Fragoulis, A, Ghezzi, P, Henschenmacher, B, Kellner, R, Kuhne, J, Ludwig, T, Sachno, D, Schmid, G, Tsaioun, K, Verbeek, J, Wright, R. The effects of radiofrequency electromagnetic field exposure on biomarkers of oxidative stress in vivo and in vitro: A systematic review of experimental studies. *Environment International*. 2024; 194:108940.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108940>.
- [2] Verbeek, J, Oftedal, G, Feychting, M, Rongen, E van, Scarfi, MR, Mann, S, Wong, R, Deventer, E van. Prioritizing health outcomes when assessing the effects of exposure to radiofrequency electromagnetic fields: a survey among experts. *Environment International*. 2021; 146:106300.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106300>.
- [3] Kompetenzzentrum Elektromagnetische Felder, Bundesamt für Strahlenschutz. Spotlight on “WHO assessment of health effects of exposure to radiofrequency electromagnetic fields: systematic reviews”, eine Sonderreihe in Environment International. *Spotlight on EMF Research*; Spotlight - Apr/2024 no.2.
URL: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0221-2024042443254>.
- [4] Sies, H, Berndt, C, Jones, DP. Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry*. 2017; 86(1):715–748.
DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>.
- [5] Henschenmacher, B, Bitsch, A, de las Heras Gala, T, Forman, HJ, Fragoulis, A, Ghezzi, P, Kellner, R, Koch, W, Kuhne, J, Sachno, D, Schmid, G, Tsaioun, K, Verbeek, J, Wright, R. The effect of radiofrequency electromagnetic fields (RF-EMF) on biomarkers of oxidative stress in vivo and in vitro: A protocol for a systematic review. *Environment International*. 2022; 158:106932.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106932>.
- [6] Higgins, JPT, Thomas, J, Chandler, J, Cumpston, M, Li, T, Page, MJ, Welch, VA. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version 6.4 (updated August 2024)*. Cochrane, 2023.
- [7] National Toxicology Program (NTP). *Handbook for conducting a literature-based health assessment using OHAT approach for systematic review and evidence integration 2019*.
URL: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/handbookmarch2019_508.pdf.
- [8] National Toxicology Program (NTP). *OHAT risk of bias rating tool for human and animal studies (January 2015)* 2015.
URL: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/riskofbiastool_508.pdf.
- [9] Balshem, H, Helfand, M, Schunemann, HJ, Oxman, AD, Kunz, R, Brozek, J, Vist, GE, Falck-Ytter, Y, Meerpohl, J, Norris, S, Guyatt, GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011; 64(4):401–406.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.

Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz

Postfach 10 01 49

38201 Salzgitter

www.bfs.de

Tel.: +49 30 18333-0

Fax: +49 30 18333-1885

E-Mail: spotlight@bfs.de

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:

urn:nbn:de:0221-2025013150044

Spotlight - Jan/2025 no.3 (Deu)