



Bundesamt
für Strahlenschutz

Spotlight on EMF Research

**Spotlight on “Genotoxicity of
radiofrequency electromagnetic
fields on mammalian cells in vitro: A
systematic review with narrative
synthesis” by Romeo et al. in
Environment International (2024)**

Kategorie [Hochfrequente Felder, Übersichtsarbeit]

Spotlight - Oct/2025 no.1 (Deu)

Kompetenzzentrum Elektromagnetische Felder (KEMF)

1 Einordnung des Artikels in den Kontext durch das BfS

Hochfrequente elektromagnetische Felder (HF-EMF) sind allgegenwärtig, was Bedenken hinsichtlich möglicher gesundheitlicher Auswirkungen durch HF-EMF-Exposition hervorruft. Während die von der Internationalen Kommission zum Schutz vor nichtionisierender Strahlung (ICNIRP) empfohlenen Expositionsgrenzwerte Schutz vor wissenschaftlich gesicherten Effekten, wie etwa Temperaturerhöhungen, bieten, bleibt die Frage möglicher Langzeiteffekte – beispielsweise ein erhöhtes Krebsrisiko bei langanhaltender Exposition unterhalb dieser Grenzwerte – weiterhin umstritten. Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) stufte HF-EMF im Jahr 2011 als möglicherweise krebserregend ein [2]. Seitdem wurden umfangreiche experimentelle Studien durchgeführt, um das genotoxische Potenzial (DNA-schädigende Wirkung) von HF-EMF zu klären; deren Ergebnisse sind jedoch nicht eindeutig [3]. Der vorliegende systematische Review [1] stellt daher den ersten Versuch dar, sämtliche verfügbare und geeignete Evidenz zu den potenziellen genotoxischen Effekten von HF-EMF in experimentellen *In-vitro*-Studien an Säugetieren systematisch zu bewerten.

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

Genotoxizität ist ein zentrales Merkmal von Karzinogenen und in diesem systematischen Review wird die verfügbare Evidenz zum DNA-schädigenden Potenzial von HF-EMF anhand von mechanistischen *In-vitro*-Studien untersucht. Ein Protokoll für die vorliegende Studie wurde zuvor veröffentlicht [4] und beschreibt detailliert die Suchstrategie, Einschlusskriterien, Qualitätsbewertung sowie Ansätze für die geplante Datensynthese und Evidenzbewertung. Entsprechend der Leitlinien für systematische Reviews bewerteten die Autoren die Studienqualität anhand von Kriterien zum Verzerrungsrisiko (*Risk of Bias*, RoB), wie sie im *Office of Health Assessment and Translation* (OHAT) Handbuch zur Durchführung literaturbasierter Gesundheitsbewertungen definiert sind [5], wobei diese für *In-vitro*-Studien angepasst wurden [6]. Mittels einer dreistufigen Qualitätsskala klassifizierten sie die Studien entsprechend ihrer Anfälligkeit für Verzerrungen gemäß den OHAT-Empfehlungen [5, 7]: geringes Verzerrungsrisiko und insgesamt hohe Studienqualität (Stufe 1), hohes Verzerrungsrisiko und insgesamt geringe Studienqualität (Stufe 3); alle anderen (Stufe 2). Für die Zuordnung zu der Qualitätsstufe war insbesondere ausschlaggebend: (1) identische experimentelle Bedingungen in den Studiengruppen, (2) Zuverlässigkeit der Expositionscharakterisierung, (3) Zuverlässigkeit der Erhebung der Ergebnisse sowie (4) Überwachung und Kontrolle der Temperatur (zur Unterscheidung von thermischen und nicht-thermischen Effekten).

Zur Bewertung des Vertrauens in die Evidenz auf Basis des *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)-Ansatzes orientierten sich die Autoren an den OHAT-Leitlinien für Tierversuche [7] und passten diese für mechanistische *In-vitro*-Studien an. Der Vertrauensgrad wurde dabei hauptsächlich auf Grundlage des Verzerrungsrisikos und der Indirektheit, d. h. der wahrscheinlichen biologischen Relevanz des verwendeten experimentellen Modells für den Menschen (z. B. basierend auf der Reversibilität der detektierten DNA-Schädigung), festgelegt. Ungenauigkeit, Inkonsistenz und Publikationsbias wurden für die GRADE-Bewertung nicht berücksichtigt.

Nach Sichtung der Titel und Abstracts von 7.750 Studien und Bewertung der Einschlusskriterien wurden $n = 159$ Studien mit insgesamt $n = 1.111$ Experimenten in den systematischen Review eingeschlossen. Die meisten Experimente wurden an humanen Zellen durchgeführt ($n = 838$, überwiegend periphere Blutlymphozyten), seltener an tierischen Zellen ($n = 273$, überwiegend Nagetierzellen). Primärzellen wurden häufiger eingesetzt als Zelllinien (609 vs. 502). Bezüglich der Expositionen fanden die meisten Experimente mit Frequenzen statt, die mit drahtloser Kommunikation assoziiert sind (10 MHz bis 6 GHz), gefolgt von Frequenzen über 6 GHz; Expositionen unter 10 MHz waren selten. Etwa 50 % der Experimente wurden mit Expositionen unterhalb der ICNIRP-Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung durchgeführt, 34 % lagen darüber und ca. 18 % waren an oder nahe den Grenzwerten. Die Expositionsdauer war überwiegend lang (72 % zwischen >1 h und <24 h), gefolgt von kurzzeitigen Expositionen (<1 h, ca. 22 %). Einige Experimente verwendeten chronische Expositionen (>24 h, ca. 7 %).

Bezüglich der Studienqualität wurden 7 % der Studien als hoch, 25 % als niedrig und 69 % als mittel eingestuft. Die häufigsten Probleme beim Verzerrungsrisiko waren eine fehlende Verblindung der Forschenden, ein geringes Vertrauen in die Charakterisierung der Exposition und der Ergebnisse sowie nicht-identische experimentelle Bedingungen zwischen den Studiengruppen.

Die Autoren entschieden sich für eine narrative Synthese anstelle einer quantitativen Metaanalyse unter Berücksichtigung etablierter Leitlinien [8, 9]. Grund hierfür waren hauptsächlich Schwierigkeiten, Daten aus grafischen Darstellungen (z. B. Balkendiagrammen) zu extrahieren. Ein weiterer Grund war die hohe Heterogenität der Studien bezüglich Studiendesign, Expositionsbedingungen, gemessenen Endpunkten und methodischer Qualität. Die eingeschlossenen Studien wurden nach Endpunkten gruppiert und die extrahierten Daten für jede experimentelle Bedingung tabellarisch geordnet. Effekte wurden danach beurteilt, ob sie irreversibel oder reversibel sind und ob statistisch signifikante Veränderungen in den exponierten Proben im Vergleich zu Kontrollen vorlagen oder nicht. Weitere Synthesen erfolgten stratifiziert nach Expositionsbedingungen und zusammenfassender Qualitätsstufe. Für die GRADE-Bewertung wurden nur Studien mit statistisch signifikanten Effekten der HF-EMF-Exposition für jeden Endpunkt berücksichtigt (Tabelle 1).

Endpunkte	Anzahl Studien mit signifikanten Effekten	Anzahl Experimente mit signifikanten Effekten vs. keine Effekte	Anzahl Studien mit signifikanten Effekten nach Qualität (hoch/mittel/gering)	Vertrauen in die Evidenz
Primäre Endpunkte (irreversible Schäden)				
Mutationen	1 von 3	1 vs. 9	0/1/0	Sehr gering
Schwesterchromatidaustausch	1 von 16	4 vs. 32	0/1/0	Gering
Störungen der Spindelfasern	4 von 4	8 vs. 1	0/4/0	Gering
Aneuploidie	1 von 4	2 vs. 6	0/1/0	Gering
Chromosomenaberrationen	7 von 31	17 vs. 71	1/3/3	Sehr gering
Mikrokerne	15 von 55	54 vs. 211	1/11/3	Gering
Sekundäre Endpunkte (reversible Schäden)				
DNA-Strangbrüche	24 von 89	101 vs. 544	5/18/1	Gering
8-Oxoguanin Addukte	3 von 4	8 vs. 6	1/2/4	Sehr gering
Chromatinkondensation	8 von 9	22 vs. 13	0/4/4	Sehr gering

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse der narrativen Synthese und der GRADE-Bewertung (Vertrauen in die Evidenz). Studienqualität/Verzerrungsrisiko in drei Stufen: hoch, mittel, gering.

Die Autoren konstatierten, dass bei etwa 80 % der Experimente keine statistisch signifikanten Effekte der HF-EMF-Exposition auf die untersuchten Endpunkte beobachtet wurden (Tabelle 1), unabhängig von Expositionsmerkmalen, -level und -dauer. Bemerkenswert fanden die Autoren, dass Experimente mit den niedrigsten Expositions-niveaus und -dauern die höchste Rate an statistisch signifikanten Ergebnissen aufwiesen, was im Gegensatz zu dem erwarteten Dosis-Wirkungs-Verhältnis steht (Hinweis der Redaktion von *Spotlight on EMF Research*: Dies gilt für Expositionen oberhalb von 10 MHz; für Expositionen unter 10 MHz legt Abbildung 4a von Romeo et al. eine Assoziation zwischen der Rate statistisch signifikanter Ergebnisse und steigenden Expositionslevels nahe, wobei dieser Eindruck jedoch nur auf 30 Experimenten basiert). Sie stellten weiterhin fest, dass das Fehlen eines statistisch signifikanten Effekts vor allem bei den Studien mit hoher und mittlerer Studienqualität vorherrscht, während sich bei den Studien mit geringer Qualität der gegenteilige Trend zeigt.

te: nur bei letzteren (basierend auf der zusammenfassenden Bewertung des Verzerrungsrisikos) überstieg die Anzahl der Studien mit berichteten Effekten die Anzahl der Studien ohne Effekt (z. B. Chromatinkondensation). Das Vertrauen in die Evidenz wird für alle untersuchten Endpunkte als gering bis sehr gering eingeschätzt (Tabelle 1).

Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die qualitative Analyse der in der vorliegenden Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien darauf hindeutet, dass HF-EMF-Exposition die Entstehung genotoxischer Effekte *in vitro* wahrscheinlich nicht erhöht.

3 Kommentare des BfS

Romeo et al. liefern eine umfassende systematische Übersichtsarbeit über die Effekte von HF-EMF-Exposition auf die Genotoxizität in experimentellen *In-vitro*-Studien, ein Thema von hoher Relevanz für den Strahlenschutz. Die Autoren schlossen eine große Anzahl mechanistischer Studien ein, die verschiedene biologische Endpunkte untersuchten, die mit Genotoxizität assoziiert sind. Ihr Vorgehen zur Ableitung der Schlussfolgerungen ist transparent. Die Schlussfolgerungen basieren jedoch auf einer qualitativen Synthese, da Einschränkungen in der Datenbasis eine aussagekräftigere quantitative Metaanalyse verhinderten. Als Hauptgrund nannten die Autoren, dass die meisten eingeschlossenen Studien ihre Ergebnisse ausschließlich in grafischer Form (z. B. Balkendiagramme) berichteten und alle Versuche, mittels Mess-Software Datenpunkte zu bestimmen, sehr ungenau waren. Im Gegensatz dazu wurden in anderen systematischen Reviews zu den Effekten von HF-EMF [10, 11] digitale Messprogramme zur Extraktion grafischer Daten erfolgreich eingesetzt, was Metaanalysen ermöglichte. Darüber hinaus hatten die Autoren mit dem Mangel an spezifischen Leitlinien für systematische Übersichtsarbeiten zu mechanistischen *In-vitro*-Studien zu kämpfen, was den Review-Prozess weiter erschwerte. Die inhärenten Einschränkungen einer narrativen Synthese führten zu Einschränkungen im Detailgrad, den sie in ihre Schlussfolgerungen bezüglich der Endpunkte einfließen lassen konnten. Folglich ist der für jeden Endpunkt entscheidende Maßstab in diesem Review die Korrelation zwischen Studien, die statistisch signifikante Effekte berichten, und der Studienqualität.

Um das Vertrauen in die Evidenz für die untersuchten Endpunkte zu bewerten, passten die Autoren das GRADE-System in ihrer narrativen Synthese auf zwei Arten an: i) Sie beschränkten die Bewertung auf Studien, die einen statistisch signifikanten Effekt zeigen (statt alle Studien pro Endpunkt einzubeziehen), und ii) ließen sie die GRADE-Kategorien „Inkonsistenz“, „Ungenauigkeit“ und „Publikationsbias“ sowie die Hochstufungskategorie „große Effektstärke“ weg. Folglich konzentriert sich die Evidenzbewertung für jeden Endpunkt auf die Qualität der Studien mit signifikantem Effekt und nicht auf die Sicherheit der gesamten Evidenz. Die Schlussfolgerung, dass das Vertrauen in Studien mit signifikanten Effekten von gering bis sehr gering ist, zusammen mit der festgestellten Beziehung zwischen Risk of Bias (RoB) und signifikanten Effekten, stützt den Hauptbefund des Reviews, dass HF-EMF-Exposition wahrscheinlich nicht das Auftreten von genotoxischen Effekten *in vitro* erhöht, was mit den Ergebnissen früherer narrativer Reviews [12, 13] übereinstimmt.

Es ist wichtig zu beachten, dass die ausschließliche Berücksichtigung von Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen die kumulative Wirkung nicht-signifikanter Befunde außer Acht lassen kann. Eine quantitative Zusammenfassung könnte einen insgesamt signifikanten Effekt aufzeigen, den ein rein narrativer Ansatz nicht erkennen kann. Daher ist es für eine umfassende und objektive Bewertung vorzuziehen, die gesamte Evidenz, einschließlich der Studien mit nicht-signifikanten Ergebnissen, zu berücksichtigen.

Trotz der oben dargestellten methodischen Schwächen narrativer Synthesen gelingt es diesem systematischen Review, den aktuellen Forschungsstand zu den Effekten von HF-EMF auf die Genotoxizität umfassend darzustellen. Aus Sicht des Strahlenschutzes liefern die Ergebnisse dieses systematischen Reviews keine belastbaren Hinweise für einen Zusammenhang zwischen HF-EMF-Exposition und genotoxischen Effekten in experimentellen *In-vitro*-Studien, was mit der Schlussfolgerung der Autoren übereinstimmt. Dieser systematische Review ist eine der Evidenzquellen, die in einen breiteren systematischen Übersichtsbericht zur Untersuchung potenzieller krebserzeugender Effekte von HF-EMF einfließen, welcher derzeit von mehreren öffentlichen italienischen Forschungsinstituten durchgeführt wird.

Referenzen

- [1] Romeo, S, Sannino, A, Rosaria Scarfi, M, Lagorio, S, Zeni, O. Genotoxicity of radiofrequency electromagnetic fields on mammalian cells in vitro: A systematic review with narrative synthesis. *Environment International*. 2024; 193:109104.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.109104>.
- [2] International Agency for Research Cancer (IARC). *IARC classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans*. 2011.
URL: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr208_E.pdf.
- [3] Vijayalaxmi, Prihoda, TJ. Comprehensive review of quality of publications and meta-analysis of genetic damage in mammalian cells exposed to non-ionizing radiofrequency fields. *Radiation Research*. 2019; 191(1):20–30.
DOI: <https://doi.org/10.1667/rr15117.1>.
- [4] Romeo, S, Zeni, O, Sannino, A, Lagorio, S, Biffoni, M, Scarfi, MR. Genotoxicity of radiofrequency electromagnetic fields: Protocol for a systematic review of in vitro studies. *Environment International*. 2021; 148:106386.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106386>.
- [5] National Toxicology Program (NTP). *Handbook for conducting a literature-based health assessment using OHAT approach for systematic review and evidence integration*. National Institute of Environmental Health Sciences, 2015.
URL: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/handbookjan2015_508.pdf.
- [6] Rooney, AA, Boyles, AL, Wolfe, MS, Bucher, JR, Thayer, KA. Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments. *Environmental Health Perspectives*. 2014; 122(7):711–718.
DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.1307972>.
- [7] National Toxicology Program (NTP). *Handbook for conducting a literature-based health assessment using OHAT approach for systematic review and evidence integration*. National Institute of Environmental Health Sciences, 2019.
URL: https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/ohat/pubs/handbookmarch2019_508.pdf.
- [8] Campbell, M, McKenzie, JE, Sowden, A, Katikireddi, SV, Brennan, SE, Ellis, S, Hartmann-Boyce, J, Ryan, R, Shepperd, S, Thomas, J, Welch, V, Thomson, H. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: Reporting guideline. *BMJ*. 2020; 368:l6890.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l6890>.
- [9] Popay, J, Roberts, H, Sowden, A, Petticrew, M, Arai, L, Rodgers, M, Britten, N, Roen, K, Duffy, S. *Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews: A product from the ESRC Methods Programme ; Version 1*. 2006.
DOI: <https://doi.org/10.13140/2.1.1018.4643>.
- [10] Cordelli, E, Ardoino, L, Benassi, B, Consales, C, Eleuteri, P, Marino, C, Sciortino, M, Villani, P, Brinkworth, MH, Chen, G, McNamee, JP, Wood, AW, Belackova, L, Verbeek, J, Pacchierotti, F. Effects of radiofrequency electromagnetic field (RF-EMF) exposure on male fertility: A systematic review of experimental studies on non-human mammals and human sperm in vitro. *Environment International*. 2024; 185:108509.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108509>.
- [11] Cordelli, E, Ardoino, L, Benassi, B, Consales, C, Eleuteri, P, Marino, C, Sciortino, M, Villani, P, Brinkworth, MH, Chen, G, McNamee, JP, Wood, AW, Belackova, L, Verbeek, J, Pacchierotti, F. Effects of radiofrequency electromagnetic field (RF-EMF) exposure on pregnancy and birth outcomes: A systematic review of experimental studies on non-human mammals. *Environment International*. 2023; 180:108178.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108178>.

- [12] Vijayalaxmi, Foster, KR. The need for consensus guidelines to address the mixed legacy of genetic damage assessments for radiofrequency fields. *International Journal of Radiation Biology*. 2023; 99(7):1016–1026.
DOI: <https://doi.org/10.1080/09553002.2023.2188936>.
- [13] Karipidis, K, Mate, R, Urban, D, Tinker, R, Wood, A. 5G mobile networks and health-a state-of-the-science review of the research into low-level RF fields above 6 GHz. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2021; 31(4):585–605.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41370-021-00297-6>.

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:0221-2025101655856

Spotlight - Oct/2025 no.1 (Deu)