

# Vom Menschen erzeugte elektromagnetische Felder und oxidativer Stress- Biologische Effekte und Konsequenzen für die Gesundheit

David Schuermann 1,\* und Meike Mevissen 2,\*

Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 3772. <https://doi.org/10.3390/ijms22073772>

Empfangen: 17. Februar 2021 Angenommen: 30. März 2021 Veröffentlicht: 6. April 2021

Copyright: © 2021 bei den Autoren. Lizenznehmer: MDPI, Basel, Schweiz.

*Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel verbreitet unter den Bedingungen der Creative Commons.*

*Er wurde aus dem Englischen übersetzt mit deepl.com und redigiert durch H.U. Stettler, St.Gallen – es gilt die englische Originalfassung*

1 Departement für Biomedizin, Universität Basel, Mattenstrasse 28, CH-4058 Basel, Schweiz

2 Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Laenggassstrasse 124 ,CH-3012 Bern, Schweiz

\* Korrespondenz: david.schuermann@unibas.ch (D.S.); meike.mevissen@vetsuisse.unibe.ch (M.M.)

## **Zusammenfassung:**

Mit der zunehmenden Nutzung elektrischer Geräte und mobiler Kommunikationssysteme hat sich die öffentliche und berufliche Exposition gegenüber elektromagnetischen Feldern (EMF) im extrem niederfrequenten und hochfrequenten Bereich zu einem viel diskutierten Umweltrisikofaktor für die Gesundheit entwickelt. Hochfrequente (RF) EMF und extrem-niederfrequente (ELF) MF wurden von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als möglicherweise krebserregend für den Menschen (Gruppe 2B) eingestuft. Die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), die möglicherweise zu zellulärem oder systemischem oxidativem Stress führen kann, wurde häufig im Zusammenhang durch EMF-Exposition in Tieren und Zellen beobachtet. In dieser Übersicht fassen wir die wichtigsten experimentellen Ergebnisse zu oxidativem Stress im Zusammenhang mit EMF-Exposition aus Tier- und Zellstudien des letzten Jahrzehnts zusammen. Die Beobachtungen werden im Kontext der molekularen Mechanismen und gesundheitsrelevanten Funktionen wie neurologische Funktion, Genomstabilität Immunantwort und Reproduktion.

Die meisten Tier- und viele Zellstudien zeigten erhöhten oxidativen Stress, verursacht durch RF-EMF und ELF-MF. Um das Risiko für die menschliche Gesundheit durch anthropogene Exposition abzuschätzen, müssen auch experimentelle Studien am Menschen und epidemiologische Studien berücksichtigt werden.

## **Schlüsselwörter:**

oxidativer Stress; ROS; elektromagnetisches Feld; extrem niedrige Frequenz; Hochfrequenz; Umwelt und öffentliche Gesundheit; Umweltexposition; Tierstudie; kultivierte Zellen

## 1. Einleitung

Reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS), sowie verwandte reaktive Stickstoff-Spezies (RNS), sind an vielen biologischen Prozessen beteiligt; dennoch stellen sie eine Gefahr für das biologische Material und die Physiologie von Zellen dar [1-3]. Schutzmechanismen, wie Antioxidantien und antioxidative Enzyme, halten physiologische Konzentrationen von ROS in Zellen aufrecht, während externe und interne Stimuli die Menge an ROS beeinflussen, indem sie die Aktivität der beteiligten ROS-bildenden und -abbauenden Enzymen verändern [4]. So führt z. B. ein erhöhter Energiebedarf bei körperlicher Aktivität zu einem temporären Zustand von oxidativem Stress, und viele Umweltrisikofaktoren wie ionisierende Strahlung im ultravioletten (UV) Licht oder im Radioaktivitätsspektrum wirken teilweise über die Bildung von ROS. Pathophysiologische Werte von ROS stören viele lebenswichtige zelluläre Prozesse und Funktionen, wie z. B. Entzündungen, Zellproliferation und -differenzierung, Wundheilung, neuronale Aktivität, Reproduktion und Verhalten, indem sie biochemische und Signalprozesse verändern oder sogar zu oxidativen Schäden an DNA, RNA und Proteinen oder zur Peroxidation von Fettsäuren führen [5,6]. Wenn dieser ungünstige Zustand über einen längeren Zeitraum anhält oder wiederholt auftritt, kann er zu Veränderungen des biologischen Materials sowie der genetischen und epigenetischen Information führen und zu gesundheitlichen Fehlfunktionen führen. Dementsprechend können veränderte ROS-Spiegel und Veränderungen von Biomarkern von oxidativem Stress als Ursache oder Folge bei vielen Krankheiten beobachtet werden, wie z. B. Krebs, Diabetes, angeborenen Fehlbildungen oder neurodegenerativen Syndromen [1,3].

Der Einfluss von elektromagnetischen Feldern (EMF), als ein vom Menschen geschaffener Umweltfaktor mit zunehmender Bedeutung, auf die ROS-Bildung, die oxidativen Stress auslöst, ist wiederholt diskutiert worden. Entsprechende Hypothesen und experimentelle Befunde wurden in früheren Übersichtsarbeiten zu diesem Thema zusammengefasst und diskutiert [7-16]. Obwohl es konsistente Beweise für EMF-induzierte ROS-Bildung in experimentellen Studien gibt, ist ein vollständiges Bild und ein wissenschaftlicher Konsens in Bezug auf epidemiologische Zusammenhänge und mögliche negative und langfristige Folgen für die Gesundheit noch nicht erreicht worden.

In diesem Review wurden kürzlich veröffentlichte relevante Tier- und Zellstudien identifiziert und ausgewertet mit dem Ziel, eine aktualisierte Einschätzung einer Kausalität zwischen oxidativem Stress und der Exposition bei magnetischen und elektromagnetischen Feldern und deren möglichen Auswirkungen auf die Gesundheit zu liefern. Der Fokus wurde dabei auf umwelt- und technologierelevante Frequenzbereiche gelegt: extrem niederfrequente Magnetfelder (ELF-MF), typisch für 50/60 Hz Wechselstrom (AC)-Leitungen und hochfrequente elektromagnetische Felder (RF-EMF) im Frequenzbereich von 800 MHz bis 2,5 GHz, wie sie für aktuelle Mobilfunksysteme verwendet werden. Dabei wurden hauptsächlich experimentelle Studien an Tieren und kultivierten und/oder Primärzellen, die in der begutachteten Literatur von 2010-2020 veröffentlicht wurden berücksichtigt. (Ergänzende Materialien, Tabellen S1-S4). Diese Studien lieferten Daten über den Einfluss der Exposition auf die Bildung von ROS, Marker von oxidativem Stress und Veränderungen der Schutzmechanismen die dem oxidativen Stress entgegenwirken.

Einige Studien sind rein deskriptiv oder enthalten mechanistische Aspekte, die speziell Korrelationen und beeinflusste Prozesse nachverfolgen und untersuchen. In Tierversuchen kann das Gleichgewicht von ROS und den antioxidativen Gegenspielern im gesamten Organismus untersucht werden. Darüber hinaus können funktionelle Veränderungen, die meist auf einem dauerhaften Ungleichgewicht beruhen und daher für die Gesundheit wichtig sind, im Tierversuch evaluiert

werden. Neben Untersuchungen zu Biomarkern des oxidativen Stresses können auch molekulare, morphologische oder funktionelle Veränderungen wie z. B. induzierte DNA-Schäden, Lern- und Gedächtnisstörungen, Organanomalien und verminderte Spermienzahl oder -beweglichkeit sind aussagekräftiger für die Abschätzung möglicher Gesundheitseffekte. Daher sind Studien, die funktionelle Veränderungen zeigen, für die Abschätzung des Einflusses von EMF auf die menschliche Gesundheit besonders wichtig.

In den folgenden Kapiteln fassen wir wichtige Erkenntnisse aus Tier- und Zellstudien zu oxidativem Stress und EMF-Exposition nach Organsystemen und verwandten Zelltypen zusammen und wir bewerten ihre Relevanz für die menschliche Gesundheit. Darüber hinaus werden allgemeine Aspekte einbezogen, die unabhängig von Zelltyp und/oder Organ/Gewebe sind, aber für eine solche Bewertung berücksichtigt werden müssen.

Für diesen narrativen Review wurde eine Teilmenge von Tier- und Zellstudien, die in den letzten 10 Jahren in englischer Sprache publiziert wurden und die für die Fragestellung als relevant erachtet wurden, bewertet und einbezogen, um einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand zu geben.

Die eingeschlossenen Studien wurden aus den bei BERENIS verfügbaren Datenbanken extrahiert (<https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/topics/electrosmog/newsletter-of-the-swiss-expert-group-on-electromagneticfields-a/beratende-expertengruppe-nis-berenis.html>, Zugriff am 10. Juni 2020),

EMF Portal (<https://www.emf-portal.org/en>, Zugriff am 25. Juni 2020) und

PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, abgerufen am 30. Juni 2020).

## **2. Hintergrundinformationen zu Oxidativem Stress**

Die chemischen Prozesse der Oxidation und Reduktion sind die Grundlage für alle biochemischen Reaktionen, die biologische Aktionen und Leben ermöglichen. Der relativ reaktive molekulare Sauerstoff in unserer Atmosphäre spielt eine zentrale Rolle bei der Gewinnung von Energie aus Sonnenlicht als auch bei der Umwandlung dieser Energie durch die Zellatmung in den Mitochondrien, die sie für andere biologische Prozesse verfügbar macht. Es ist wichtig für die Funktion von Zellen und Organismen ist es wichtig, dass die reduzierenden und oxidierenden Moleküle in etwa im Gleichgewicht sind. Dies wird als Redox-Gleichgewicht bezeichnet. Wenn dieses Gleichgewicht gestört ist, spricht man von oxidativem Stress, in der Regel durch eine Zunahme der oxidativen Prozesse [2,3]. Der oxidative Zustand wird kontrolliert und durch zelleigene Sensoren, Signalwege und Abwehrmechanismen kontrolliert und aufrechterhalten, wobei die transkriptionelle Regulation vieler antioxidativer und zytoprotektiver Enzyme durch das NRF2-KEAP1-System, bestehend aus dem Redoxzustands-erkennenden Kelch-like ECH-associated Protein 1 (KEAP1) und dem Transkriptionsfaktor Nuclear Factor Erythroid 2 Related Factor 2 (NRF2), eine zentrale Rolle spielt [17,18].

### **2.1. Entstehung von ROS und oxidativem Stress**

Oxidativer Stress tritt vor allem dann auf, wenn die Menge der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) die Neutralisationskapazität übersteigt. Neben den Superoxiden ( $\text{-O}_2$ ) und Hydroxyl ( $\text{-OH}$ )-Radikalen sind auch Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) und Singulett-Sauerstoff ( $1\text{O}_2$ ), sowie organische Verbindungen wichtig [2,3]. Eine Hauptquelle für ROS sind die Mitochondrien, die in jeder Zelle vorhanden sind und eine zentrale Rolle bei der Energieversorgung spielen. ROS werden gebildet bei Stoffwechsel-

vorgängen der mitochondrialen Elektronentransportkette ("Atmungskette"), insbesondere das Superoxid-Anion-Radikal  $-O_2^-$ ,  $H_2O_2$ , und das Hydroxylradikal  $-OH$ . Es wird geschätzt, dass in der mitochondrialen Atmungskette etwa 2 % des verbrauchten Sauerstoffs des verbrauchten Sauerstoffs nicht in Wasser, sondern in Superoxidradikale umgewandelt werden. Anhaltender oxidativer Stress kann zur Zerstörung von Mitochondrien, Mikrofilamenten und Proteinen führen, die durch Oxidation ihre Funktion verlieren, was schließlich zu einer Beeinträchtigung ihrer Funktion bei Stoffwechselprozessen führt.

Weitere wichtige Quellen für ROS sind die Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH)-Oxidasen (NOX) und Stoffwechselprozesse, an denen z. B. hämhaltige Cytochrome wie das entgiftende Enzym Cytochrom P450 beteiligt sind [1,3,4,19]. NOX Enzymkomplexe bestehen aus mehreren Untereinheiten und kommen in verschiedenen Formen in unterschiedlichen Zelltypen vor [20]. Sie produzieren aus molekularem Sauerstoff das Superoxidradikal, das je nach Zelltyp oder Organ nicht nur zur Abwehr von Krankheitserregern, sondern auch als Signalmolekül genutzt dient. Entsprechend befinden sich die NADPH-Oxidasen entweder an Zellmembranen oder an den Membranen spezifischer Organellen (Phagosomen) von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und dendritischen Zellen des Immunsystems, wo gefangene Mikroorganismen abgetötet werden [21].

In Immunzellen, wie auch in vielen anderen Zelltypen, spielen reaktive stickstoffhaltige Moleküle, das gasförmige freie Radikal Stickstoffmonoxid ( $-NO$ ), zusätzlich zu ROS eine Rolle. Dieses wird von drei Typen ubiquitär exprimierter Stickstoffmonoxid-Synthasen (NOS) produziert, die als endotheliale (eNOS), neuronale (nNOS) und induzierbare (iNOS) Isoformen existieren [1,2]. Während eNOS und nNOS Calcium/Calmodulin-regulierte Enzyme sind, stellt iNOS eine zytokin-induzierbare Form dar, die in Immunzellen (Makrophagen und Mikrogliazellen) zu einer starken Stickstoffmonoxid ( $NO$ )-Synthese führt und an Immunprozessen und dem kontrollierten Zelltod beteiligt ist.  $NO$  selbst ist ein wichtiger Botenstoff, der z. B. an der Regulation der Blutzirkulation durch Gefäßerweiterung, an neuronalen Funktionen und der Immunabwehr beteiligt ist. Zwar ist es in normalen Konzentrationen nicht per se zytotoxisch,  $NO$  kann jedoch spontan mit Superoxid zu hochreaktivem Peroxynitrit reagieren, das DNA und Proteine schädigen kann, während es in Makrophagen z. B. auch zur Abwehr von Infektionen dient. Neben dem Fenton-Chemie-Weg stellt der Peroxynitrit-Weg eine große Bedrohung für biologisches Material durch oxidativen Stress dar.

Superoxid-Radikale können durch Superoxid-Dismutasen (SOD) zu Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) umgewandelt werden. Diese Enzymfamilie ist somit die erste antioxidative Verteidigungslinie zur Kontrolle des Superoxid-Radikals ( $-O_2^-$ ), ein Nebenprodukt des Sauerstoffstoffwechsels oder welches spezifisch in Immunzellen durch NADPH-Oxidasen produziert wird [22]. Unter Beteiligung von Metall-Ionen wandeln sie Superoxidradikale in das weniger reaktive  $H_2O_2$  um. Superoxid-Dismutasen kommen in verschiedenen Varianten in den meisten Lebewesen und Zelltypen vor und wirken im Zytoplasma, in den Mitochondrien und im Extrazellulärraum.

## **2.2. Schützende Mechanismen**

Obwohl diese reaktiven Moleküle potenziell Schäden an biologischem Material verursachen und die Funktionalität beeinträchtigen können, sollte ihr Vorhandensein und ihre Produktion nicht generell als schädlich angesehen werden. Wie in einigen Beispielen im vorherigen Kapitel angedeutet, sind sie sogar unentbehrlich für einige biologische Funktionen und Mechanismen [1,2,19,23]. Zum Beispiel sind  $-NO$  und  $H_2O_2$  nicht nur an der Immunantwort beteiligt, sondern spielen auch eine zentrale Rolle bei der Regulation des Redoxzustandes.  $H_2O_2$  wird auch für Wundheilungsprozesse oder die korrekte Bildung von Proteinstrukturen benötigt. Für den Organismus ist es wichtig, die ROS Konzentrationen auf einem tolerierbaren Niveau zu halten, was durch die kooperative Wirkung von

Antioxidantien und enzymatischen Schutzmechanismen, gesteuert durch den NRF2-KEAP1-Pfad-Weg, dem Schlüsselregulator des oxidativen Zustands und der Entgiftung von Xenobiotika geschieht [17,18]. Zum Beispiel wirken Provitamin A, die Vitamine C und E sowie Glutathion (GSH) als Antioxidantien.

Darüber hinaus spielt eine Reihe von Enzymen eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle von ROS. Peroxidasen sind in der Lage, verschiedene Formen von reaktiven Peroxiden zu verarbeiten, wobei H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Lipidperoxide die biologisch relevantesten bei Säugetieren sind. Verschiedene Strategien und Kofaktoren werden verwendet, um diese Radikale durch die Anlagerung von Elektronen zu neutralisieren. Die Peroxidase namens Katalase (CAT) spielt eine Schlüsselrolle im antioxidativen Abwehrsystem vieler lebender Organismen. Sie spaltet H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zu Wasser und Sauerstoff ab und neutralisiert es so [1,3]. CAT kommt in praktisch allen Zelltypen vor und erfüllt seine Funktion in spezialisierten Zellorganellen, den Peroxisomen, oder im Zytoplasma und in den Mitochondrien.

Peroxiredoxine (PRDx) bauen ebenfalls H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ab, sowie sowie organische Peroxide [24]. Neben anderen Funktionen regulieren sie zum Beispiel die Zytokin-vermittelte Signalkaskaden und kommen als antioxidative Enzyme in Mitochondrien und in roten Blutkörperchen vor. Auch Glutathionperoxidasen (GPx) und das GSH-System sind lebenswichtig. Bei Menschen und Säugetieren sind mehrere Typen von Glutathionperoxidasen mit Präferenzen entweder für Lipidperoxide oder H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> identifiziert worden [25]. Die Varianten von GPx kommen sowohl in spezifischen Zelltypen als auch extrazellulär oder im Plasma vor. Diese Enzyme können Peroxide in einem mehrstufigen Prozess entfernen, indem sie reduziertes GSH in oxidiertes Glutathion Disulfid (GSSG) umwandeln. Durch die Wirkung der Glutathion-Reduktase (GR) wird GSSG dann wieder in GSH umgewandelt, das die vorherrschende Form von Glutathion und ein wichtiges Antioxidans unter physiologischen Bedingungen ist.

### **2.3. Nachweis von Oxidativem Stress**

Intrazelluläre ROS-Konzentrationen hängen vom Gleichgewicht zwischen ROS-Erzeugung und ihrer Eliminierung ab. Im Allgemeinen können Schwankungen in der ROS-Produktion und die schnelle Reaktion der damit verbundenen Schutzmechanismen gemessen werden. Mehrere experimentelle Ansätze wurden beschrieben, um die ROS-Bildung nachzuweisen, wobei Farbstoffe, die bei Kontakt mit ROS fluoreszieren am häufigsten verwendet werden [26]. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Spezifität und Sensitivität für eine bestimmte ROS-Spezies je nach Methode und verwendeter Verbindung begrenzt ist. Die Aktivität oder Menge der Superoxid-Dismutasen (SODs), Katalasen (CATs) oder Peroxidasen kann ebenfalls als Indikator für oxidativen Stress verwendet werden.

Ein wichtiger und häufig verwendeter Biomarker für oxidativen Stress ist die Verfügbarkeit von GSH bzw. das Verhältnis von reduziertem zu oxidiertem Glutathion (GSH/GSSG). Die Aktivität der Glutathion-Reduktase gibt ebenfalls Auskunft über den Redox-Zustand. Neben der direkten Messung der ROS-Produktion und des antioxidativen Abwehrprozesses können auch Schäden an Biomolekülen oder deren Abbauprodukte nachgewiesen werden, insbesondere als Indikator für anhaltenden oxidativen Stress. Ein Anstieg der oxidierten Basen in der DNA (d. h. 8-Oxo-G/8-OHdG) und die Carbonylierung von Proteinen dienen als Surrogatmarker für ROS. Malondialdehyd (MDA), ein Abbauprodukt von ungesättigten Fettsäuren, ist ebenfalls ein häufig analysierter Biomarker für oxidativen Stress [27]. Malondialdehyd wird gebildet bei normalen enzymatischen Reaktionen, aber auch durch ROS-induzierte Peroxidation von Membranlipiden (Lipidperoxidation). MDA selbst ist hochreaktiv und kann zu strukturellen Veränderungen und Schäden an DNA und Proteinen führen. Erhöhte MDA-Werte werden bei vielen chronischen Krankheiten beobachtet, und solche pathologischen Spiegel können zu einer Vielzahl von langfristigen Gesundheitsbeeinträchtigungen beitragen.

### **3. Einfluss von EMF auf das Nervensystem**

Aufgrund ihrer Langlebigkeit und begrenzten Erneuerung werden Neuronen als besonders empfindlich gegenüber oxidativem Stress eingeschätzt. Oxidativer Stress, verursacht durch chronische Entzündungen, kann zu erheblichen Zellschäden führen. So wurden die Bildung von ROS und anhaltender oxidativer Stress mit neurodegenerativen Erkrankungen und Alterung in Verbindung gebracht [1,20,23], wobei - neben vielen anderen Faktoren und Umwelteinflüssen eine Beteiligung von EMF-induziertem oxidativem Stress denkbar ist. Andererseits sind viele Aspekte der neuronalen Entwicklung, Plastizität und Signalverarbeitung grundlegend von der Bildung von ROS abhängig, um eine normale Funktionalität zu etablieren und sicherzustellen [19,23,28]. Somit müssen zeitliche Veränderungen der ROS-Bildung in Gehirnzellen nicht unbedingt zu negativen und gesundheitsrelevanten Effekten führen.

#### **3.1. Beobachtungen an EMF-exponierten Tieren**

Nach kurz- oder langzeitiger EMF-Exposition wurden die ROS-Produktion und die damit verbundenen antioxidativen Abwehrsysteme hauptsächlich in Labortieren, nämlich Ratten und Mäusen, untersucht (Ergänzende Materialien, Tabellen S1 und S3). Zusätzlich zu der grundlegenden Frage, ob EMF-Exposition oxidativen Stress verursacht, sind in einigen Fällen Informationen über dessen vorübergehende oder permanente Natur, die ROS-Messungen in mehreren Tiergruppen mit unterschiedlicher Expositionsdauern, lieferten zusätzliche Daten in Bezug auf die gesundheitlichen Auswirkungen. Fundierte Aussagen zur gesundheitlichen Auswirkung sind jedoch nur möglich, wenn zusätzliche funktionelle Untersuchungen, wie z. B. das Lernverhalten oder das Auftreten von DNA-Schäden, ebenfalls gemessen werden. Kleine Gruppengrößen, ab fünf Tieren aufwärts, gelten als aussagekräftige Studien mit Versuchstieren.

In der letzten Dekade wurden etwa 50 Originalstudien über EMF-Exposition und oxidativen Stress im Gehirn an Labortieren veröffentlicht.

In einer umfassenden Arbeit mit Sprague-Dawley-Ratten wurde eine erhöhte ROS-Aktivität oder Bildung von MDA, 8-OHdG und Serumnitrit wurde nach 6-monatiger HF-EMF-Exposition bei verschiedenen Frequenzen (900, 1800, und 2100 MHz) für 2 h pro Tag beobachtet [29]. Die ganzkörperspezifische Absorptionsrate (SAR) von 0,174-0,638 W/kg lag unterhalb der bestehenden gesetzlichen Grenzwerte und Empfehlungen. Gleichzeitig wurden Hinweise auf erhöhte DNA-Schäden im Gehirn gefunden, die mit der applizierten Frequenz korrelierte, sich aber nur bei 2100 MHz signifikant von den Scheinkontrollen unterschied.

Gleichzeitig war die Kapazität des antioxidativen Schutzsystems erschöpft, da die gemessenen antioxidativen Marker signifikant niedriger waren im Vergleich zu schein-exponierten Tieren [29]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der durch RF-EMF induzierte oxidative Stress zu DNA-Schäden in Neuronen bei längerer Exposition der Tiere führen kann. Praktisch identische Ergebnisse wurden auch in mehreren anderen Studien gefunden [30-34]. In der Studie von Megha et al, wurden Fischer-344 Ratten bei RF-EMF mit Frequenzen von 900, 1800 und 2450 MHz bei Ganzkörper-SAR-Werten von 0,59, 0,58 bzw. 0,66 mW/kg für 60 Tage (2 h/Tag und 5 Tage/Woche) ausgesetzt [32]. Biomarker für oxidativen Stress (einschließlich MDA) und verschiedene Entzündungsmarker waren korrelierend mit der steigenden Frequenz erhöht, während die antioxidative Aktivität (SOD, GSH) abnahm [32]. Ähnliche Beobachtungen wurden von Sahin et al. berichtet, die eine erhöhte ROS-Produktion im Gehirn von Wistar-Ratten nach Universal Mobile Telecommunications System/Dritte Generation (UMTS/3G)-modulierter RF-EMF-Exposition (2100 MHz, Ganzkörper-SAR: 0,4 W/kg; 6 h/Tag und 5 Tage/Woche) feststellten [33].

Dieser ROS-Anstieg trat jedoch nur nach 10, nicht aber nach 40 Tagen Exposition auf, korrelierend mit DNA-Schäden, aber verminderter Lipidperoxidation in Gehirnzellen [33]. Die Abwesenheit von DNA-Schäden nach 40 Tagen könnte auf eine Anpassung an die Exposition oder eine erhöhte Kapazität der DNA-Reparatur hinweisen. Hinweise auf eine Anpassung an oder Erholung von induziertem oxidativen Stress durch 900 MHz RF-EMF (2,5 mW/cm, 1 h/Tag) wurde auch bei männlichen SpragueDawley-Ratten beobachtet. Die ROS-Werte waren im Gehirn nach 60 Tagen Befeldung erhöht. Allerdings unterschieden sich ROS-Konzentrationen nicht von den Kontrollen nach einer Regenerationsphase von 30 Tagen ohne Bestrahlung [35]. Korrelierend mit der Expositionsdauer wurden veränderte Spiegel von DNA-Schäden auch in Hippocampus-Zellen nach 900 MHz HF-EMF-Exposition gefunden [34]. RF-EMF Exposition für 90 Tage (1-4 h/Tag, 5 Tage/Woche bei 0,231 W/kg) erhöhte ROS-Bildung, reduzierte antioxidative Marker (SOD und CAT) und induzierte die Bildung von entzündlichen Zytokinen. Darüber hinaus wurden neuronale Zelldegeneration und andere morphologische Veränderungen des Gehirns beobachtet [34]. Im Gegensatz dazu wurde ein Anstieg des oxidativen Stresses induziert RF-EMF-Exposition induziert, ohne dass die DNA-Schadenspiegel in einigen anderen Studien beeinflusst wurden [36-39].

Ergänzend zu den Studien mit funktionellen Aspekten wurden auch deskriptive Studien mit Analysen von ROS mit und ohne Messungen von antioxidativen Biomarkern veröffentlicht. Im Hinblick auf gesundheitliche Effekte sind sie weniger aussagekräftig, insbesondere wenn keine Daten darüber vorliegen, ob die beobachteten Effekte vorübergehend oder anhaltend sind. Dennoch deuten die meisten Studien auf Veränderungen der ROS-Bildung und/oder der Biomarker für oxidativen Stress hin [35,40-46], wobei in einigen Fällen morphologische Veränderungen des Hirngewebes untersucht und nachgewiesen wurden [35,42,43,46-48].

Die Studie von Kesari et al. beschrieb einen Anstieg der ROS-Bildung und eine Erhöhung der oxidativen Stressmarker, eine deutliche Reduktion von antioxidativen Markern und eine erhöhte Apoptose-Rate im Gehirn von Wistar-Ratten, die täglich für 2 h bei 900 MHz RF-EMF für 45 Tage exponiert waren (gepulst bei 217 Hz; SAR: 0,9 W/kg) [49].

Die Auswirkungen der Exposition auf diesen Messwert wurden einmalig nach einer Expositionsdauer von 45 Tagen gemessen, was darauf hindeutet, dass eine verlängerte RF-EMF-Exposition in diesem Fall nicht zu einer Erschöpfung der ROS Produktion und/oder Adaptation führte. In ähnlicher Weise wurde RF-EMF (915 MHz, 0,79 mW/cm<sup>2</sup>) Exposition von männlichen Wistar-Ratten für 1 h/Tag für 1 Monat führte zu erhöhtem oxidativen Stress und NO-Bildung und reduzierten antioxidativen Markern [50]. Diese rein deskriptiven Studien haben Einschränkungen, insbesondere wenn ein Mobiltelefon zur Exposition verwendet wurde, die Dosimetrie fehlte und/oder kein SAR-Wert oder keine Dosis angegeben wurde. Der Marker für ROS-bedingte DANN Schäden, 8-Oxo-G, war ebenfalls nach HF-EMF-Exposition (2,45 GHz, Ganzkörper-SAR: 0,2 W/kg für 30 Tage und 1 h/Tag) in Rattengehirnen erhöht, während die oxidativen Proteinprodukte nicht verändert wurden [44]. Auch hier handelt es sich um eine deskriptive Studie, die sich auf mögliche antioxidative Effekte von Knoblauchextrakten konzentrierte, ähnlich wie eine zweite Studie einer anderen Gruppe [41], in der RF-EMF (1,8 GHz, Ganzkörper-SAR: 0,4 W/kg, 1 h) nach 3-wöchiger Exposition einen Anstieg der Protein-Oxidation sowie mehr NO im Gehirn zeigte. Die Lipidperoxidation im Gehirn wurde bei Ganzkörper-SAR-Werten im Bereich von 0,1-0,3 W/kg gefunden [48].

Shahin et al. (2017) fanden ebenfalls einen Anstieg von ROS und damit verbundene Veränderungen im antioxidativen Abwehrsystem im Hypothalamus von weiblichen Schweizer Mäusen, die bei 1800 MHz RF-EMF für 100 Tage exponiert waren, wobei kein SAR-Wert berichtet wurde [51]. Die gleiche Gruppe berichtete über Veränderungen von stressbezogenen Hormonen und assoziierten Markern im Hippocampus von männlichen Schweizer Mäusen, die bei 2,45 GHz RF-EMF mit 0,0146 W/kg SAR für 15, 30 oder 60 Tage exponiert wurden [52]. Dieser Stress, der wahrscheinlich mit der induzierten

NO-Produktion und -Signalisierung assoziiert ist, führte zu einer Verminderung der Lern- und räumlichen Gedächtnisleistung dieser Mäuse. Langfristige Exposition für 8 Monate bei 1950 MHz (SAR: 5 W/kg, 2 h/Tag für 5 Tage/Woche) zeigte keine bemerkenswerten Unterschiede in programmiertem Zelltod, oxidativem Stress, Apoptose, Genotoxizität und motorischer Aktivität bei 14 Monate alten weiblichen Mäusen (C57BL/6J) im Vergleich zu Kontrollen [37]. Bei den Tieren wurde ein altersbedingter Anstieg des oxidativen Stresses beobachtet, aber die HF-EMF-Exposition induzierte keinen oxidativen Stress, und das Bewegungsverhalten der Tiere war nicht beeinträchtigt.

Ein Anstieg der ROS-Marker im Vergleich zu schein-exponierten und Käfig-Kontrollen wurde auch im Rückenmark von sehr jungen und mittelalten Sprague-Dawley Ratten nach 900 MHz HF-EMF-Exposition (1 h/Tag, berechnete Ganzkörper-SAR: 0,01 W/kg) für 25 Tage [53]. Interessanterweise waren die Biomarker für die antioxidative Aktivität erhöht, was darauf hinweist, dass die Kapazität des antioxidativen Systems noch nicht erschöpft war und vermutlich in der Lage war, der ROS Bildung entgegenzuwirken. Dennoch wurden morphologische Veränderungen des Rückenmarks, wie z. B. Gewebeverlust, Vakuolisierung und Veränderungen der Myelin-Integrität, beobachtet, die die neuronale Signalübertragung beeinträchtigen könnten. Solche Veränderungen, insbesondere Demyelinisierung und Vernarbung der Myelinscheide, treten z. B. bei Multipler Sklerose auf. Veränderungen der neurochemischen Parameter sowie pathophysiologische Schäden durch entzündliche Prozesse in verschiedenen Hirnregionen (z. B. Hippocampus und Kortex), sind in der Regel mit reduzierten Gedächtnisleistung, DNA-Schäden und/oder Apoptose verbunden. Korrelierend mit der Frequenz der Strahlung wurden solche Effekte von Megha et al. bei HF-EMF-Exposition niedriger Intensität (Ganzkörper-SAR: etwa 0,6 mW/kg) berichtet [32]. Sie lieferten spärliche Informationen über die Dosimetrie, und die tatsächliche Exposition im Gehirn weicht wahrscheinlich von den geschätzten Ganzkörper-SAR-Werten ab. Es wurde jedoch eine erhöhte ROS-Produktion im im Gehirn von Nagern bei höheren SAR-Werten (>1 W/kg) gefunden [35,43,54,55]. Ertilav et al. berichteten einen Anstieg von ROS in hippocampalen Neuronen sowie in Spinalganglien nach RF-EMF Exposition von jungen weiblichen Wistar-Ratten [43]. Die Ratten wurden 12 Wochen lang (1 h/Tag, 5 Tage/Woche) bei 900 oder 1800 MHz RFEMF mit 217 Hz Pulsen bei einer durchschnittlichen Ganzkörper -SAR von 0,1 W/kg (lokale SAR im Bereich von 0,01-1,1 W/kg mit den höchsten Werten für den Kopfbereich). Transient-Rezeptor-Potential-Kationenkanal Unterfamilie V Mitglied 1 (TRPV1) Ströme, intrazelluläre Kalzium-Konzentrationen, mitochondriale Membran-Depolarisation und Apoptose waren ebenfalls einer frequenzabhängigen Weise signifikant erhöht in neuronalen Zellen des exponierten Tieres [43]. Diese Beobachtungen sind potentiell relevant aufgrund der die Rolle der Spinalganglien und des Hippocampus bei der Schmerzweiterleitung und dem Verhalten, sowie kognitiven Funktionen, obwohl keine funktionellen Experimente zu Schmerz oder Gedächtnisleistung durchgeführt worden sind. Weder Messungen noch Berechnungen der SAR-Werte im Gehirn und Rückenmark wurden vorgelegt, daher bleibt das Ausmaß der Exposition dieser Gewebe unklar.

Eine Beeinträchtigung des Lernverhaltens und der Gedächtnisleistung durch Exposition wurde in anderen Studien beobachtet [56-58]. Tang et al. berichteten über eine Verminderung der Gedächtnisleistung bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten nach 900 MHz HF-EMF-Exposition (Ganzkörper-SAR:0,016 W/kg, Gehirn-SAR: 2 W/kg) für 28 Tage, verbunden mit Veränderungen in der Aktivität des des Mitogen-aktivierten Protein-Kinase-Signalweges (mpk-1, externe Signal-regulierte Kinase (pERK)) [57]. In ähnlicher Weise war die kognitive Leistung von Fischer-344-Ratten vermindert nach einer 900 MHz RF-EMF-Exposition für 30 Tage (Ganzkörper-SAR: 0,0058 W/kg), was mit erhöhtem oxidativen Stress und Entzündungsmarkern im Gehirn verbunden war [56]. Die Exposition bei 1500 MHz RF-EMF verringerte die SOD-Werte im Gehirn von Wistar-Ratten, was mit neuronaler Toxizität und Veränderungen der Lern- und Gedächtnisleistung korreliert [58]. Somit deuten die



Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass eine erhöhte Bildung von ROS durch RF-EMF-Exposition mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten verbunden ist.

Es gibt nur wenige Studien an Wistar-Ratten, die bei einem Wireless Fidelity (WiFi) Signal (2,45 GHz) exponiert wurden [50,59-61]. Othman et al. fanden bei den Nachkommen eine beeinträchtigte Neuroentwicklung während der ersten 17 postnatalen Tage, einen Anstieg der zerebralen ROS und Lipidperoxidation am 28. postnatalen Tag, aber nicht am 43. postnatalen Tag nach pränataler Exposition für 2 h/Tag, und verringerte Antioxidantien-Spiegel (CAT, SOD) [61], was auf eine Erschöpfung der antioxidativen Kapazität im Gehirn hinweist. In einer Studie der gleichen Gruppe war die pränatale WiFi-Exposition in Kombination mit körperlicher Einschränkung mit erhöhtem Angstverhalten, motorischen Defiziten und beeinträchtigtem Erkundungsverhalten bei erwachsenen männlichen Ratten verbunden. Zurückhaltende Tiere, WiFi exponierte Ratten und eine Kombination aus beidem führten bei beiden Geschlechtern zu erhöhtem oxidativen Stress im Gehirn [60]. WiFi-Exposition erwachsener männlicher Wistar-Ratten allein oder mit physischem Zwang beeinträchtigte das Lernverhalten und die Gedächtnisleistung, begleitet von einer oxidativen Stressreaktion im Gehirn. [59]. Wenn auch mit einigen methodischen Mängeln, zeigte die Studie von Asl et al. eine erhöhte ROS- und NO-Produktion bei Ratten, die bei RF-EMF/WiFi (2450 MHz; 0,98 mW/cm<sup>2</sup>) exponiert waren [50].

Im Zusammenhang mit neurologischen Störungen wurde auch die unmittelbare Reaktion auf eine kurzzeitige RFEMF-Exposition untersucht. In einem Mausmodell mit chemisch induzierter Epilepsie wurde der Einfluss von RF-EMF auf den durch Epilepsie verursachten oxidativen Stress untersucht, indem sie (900 MHz, SAR: 0,3 W/kg) für 15 und 30 min vor und/oder nach Induktion der epileptischen Anfällen exponiert wurden [62]. Während die antioxidative Aktivität signifikant reduziert war, wurden Marker für ROS und Lipidperoxidation im Gehirn induziert, wobei der Zeitpunkt der HF-EMF-Exposition nicht ausschlaggebend für die beobachteten Effekte war. In einem Alzheimer-Krankheit Modell wurden der Stress-Marker Cortison und Marker für oxidativen Stress im Gehirn von Ratten nach HF-EMF-Exposition für 15 min (1,5, 6 W/kg) und für 45 min (6 W/kg) gemessen, zeitgleich mit der Bewertung der Gedächtnisleistung. Während der oxidative Stress im Gehirn anstieg, verringerten sich die Cortison-Spiegel und die Gedächtnisleistung der RF-EMF-exponierten Alzheimer Tiere deutlich, ein Effekt, der bei Wildtyp-Tieren (ohne Alzheimer) nicht beobachtet wurde [63]. Diese Studie deutet darauf hin, dass Tiere mit einem vorherigen neurodegenerativen Zustand empfindlicher auf RF-EMF-Exposition reagieren könnten. Im Vergleich zu neuronalen Effekten von HF-EMF wurden weniger Studien für den niederfrequenten Bereich veröffentlicht. Ein dosisabhängiger Anstieg von ROS, Lipid Peroxidation und eine verminderte antioxidative Abwehr wurden in verschiedenen Gehirnregionen von jungen männlichen Wistar-Ratten, die kontinuierlich bei 50 Hz ELF-MF (50 und 100  $\mu$ T) für 90 Tage exponiert waren [64]. Stärker ausgeprägt bei der höheren Feldstärke war auch die Produktion von ROS und die antioxidative Reaktion vermindert nach ELF-MF-Exposition (100 und 500  $\mu$ T, 50 Hz) von männlichen Sprague-Dawley-Ratten für 2 h/Tag über eine Gesamtdauer von 10 Monaten [65].

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie mit kürzerer Expositionsdauer erzielt. Bei männlichen Ratten, die 7 Tage lang bei ELF-MF (500  $\mu$ T, 50 Hz) exponiert wurden, wurden die ROS in verschiedenen Bereichen des Gehirns erhöht und eine erhöhte Lipidperoxidation und Aktivität der schützenden antioxidativen Mechanismen beobachtet [66].

Bei höheren Magnetfeldstärken (2,3 mT) wurde eine erhöhte ROS-Produktion im Kleinhirn von männlichen Mäusen (Balb/C) nach einer kurzen Exposition (3 h) mit 60 Hz ELF-MF, während einige antioxidative Marker erhöht waren (SOD, Ascorbinsäure) und andere unverändert blieben (GSH, GPx) [67]. Offensichtlich werden antioxidative Prozesse bereits nach so kurzer Expositionszeit initiiert. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass das antioxidative System bereits erschöpft oder beeinträchtigt ist,

was auf einen Zustand von oxidativem Stress hinweist, wie in Studien mit längerer Exposition. Zum Beispiel wurde die ROS-Produktion, sowie die Lipidperoxidation im Gehirn von jungen männlichen Sprague-Dawley-Ratten nach 40 Hz ELF-MF-Exposition (7 mT) verändert, abhängig von der Dauer der täglichen Exposition (30 versus 60 min) über 10 Tage [68]. In dieser Situation war eine 30-minütige tägliche Exposition ausreichend, um die Lipidperoxidation zu erhöhen, während nachweisbare ROS-Bildung eine 60-minütige Exposition erforderte, was auf einen Schwellenwert für die Expositionsdauer oder die kumulative Dosis hinweisen.

Wie bereits erwähnt, kann der durch die Exposition von Tieren in Röhren verursachte Stress zu systemischem oxidativem Stress führen. In der Studie von Martinez-Samarano et al. wurde eine Veränderung von verschiedenen Biomarkern für oxidativen Stress (SOD, CAT, NO) und erhöhte ROS-Konzentrationen im Gehirn von männlichen Ratten nach akuter 60 Hz ELF-MF-Exposition für 2 h (2,4 mT) gemessen, sowohl in Käfigen als auch in Röhren [69]. Die SOD-Konzentrationen waren bei den gefesselten ELF-MF-exponierten Tieren im Vergleich zu den Tieren in Käfigkontrollen und den jeweiligen Scheinkontrollen signifikant niedriger.

Die CAT-Werte waren bei ELF-MF-exponierten Tieren in Käfigen im Vergleich zu den Scheinkontrollen, aber es wurde ein Unterschied in den CAT-Gehalten gefunden, wenn in Röhren gehaltene Ratten mit der entsprechenden Scheinkontrolle verglichen wurden. Die NO-Gehalte waren signifikant niedriger bei ELF-MF-exponierten Ratten in Röhren im Vergleich zu allen anderen Gruppen.

Diese Daten zeigen, dass ELF-MF selbst bei kurzfristiger Exposition eine adaptive Reaktion induziert, die zur Aktivierung von schützenden antioxidativen Maßnahmen führt. Das Stresshormon Kortison war nur bei den Kontrolltieren erhöht, die Zeit in Röhren verbrachten, während die ELF-MF-Exposition das Ergebnis nicht veränderte [69]. Es gibt auch Hinweise auf eine Entzündungsreaktion im Gehirn. NO war in verschiedenen Hirnregionen von männlichen Sprague-Dawley Ratten erhöht, die 5 Tage lang einer 60 Hz ELF-MF (2 mT) für 5 Tage ausgesetzt waren, was durch einen erhöhten Spiegel von nNOS unterstützt wurde [70]. Dennoch blieb die Anzahl der Neuronen unverändert und ultrastrukturelle Untersuchungen der Mitochondrien zeigten keine Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen. Da NO mit Superoxid reagieren kann, könnte dies dann je nach Ausmaß zu einer Schädigung von DNA und Proteinen führen. Es wurden jedoch keine weiteren Untersuchungen in dieser Richtung durchgeführt, so dass eine eindeutige Aussage über die Schädigung beider Biomoleküle durch ELF-MF nicht möglich ist.

Neben der Dauer und der Dosis der Exposition ist auch das Alter der Tiere ein Faktor mit Einfluss auf die Abwehrmechanismen gegen Stressfaktoren, da Abwehr- und Gegenregulationsmechanismen mit dem Alter abnehmen [71]. In Übereinstimmung mit diesem Gedanken zeigten Falone et al., dass das Ausmaß der antioxidativen Abwehrmechanismen in der Großhirnrinde weiblicher Sprague-Dawley-Ratten unabhängig von der Exposition altersabhängig war [72]. Die antioxidative Kapazität war bei 19 Monate alten Tieren im Vergleich zu 3 Monate alten Tieren weniger effizient, insgesamt wurde ein Einfluss der 50 Hz ELF-MF-Exposition (100  $\mu$ T) für 10 Tage auf die antioxidative Aktivität insgesamt beobachtet. Die CAT-Aktivität war signifikant verringert und SOD und GSH Reduktase waren bei den jungen Ratten nach ELF-MF-Exposition erhöht. Bei jungen Tieren wurde dies von Anzeichen einer erhöhten Neuromodulation begleitet (erhöhte Werte des Nervenwachstumsfaktors Faktor NGF und Tropomyosin-Rezeptor-Kinase A TrKA). Solche Neurotrophine bewirken gezielte Verbindungen zwischen Neuronen und führen zu einer Aktivierung von zellulären Signalwegen, die letztlich zu einem antiapoptotischen Effekt führen können. Im Gegensatz dazu waren ältere Ratten nicht in der Lage, solche schützenden Prozesse zu stimulieren, und es wurde eine deutliche Reduktion der antioxidativen Parameter im Gehirn gefunden [72,73]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass EMF ein Risikofaktor bei älteren Personen aufgrund ihrer reduzierten Kapazität der antioxidativen Abwehr sein könnte.

Umwelt-Kofaktoren können auch das Auftreten und die Reaktion von oxidativem Stress modulieren. Im Gehirn von Kummig-Mäusen wurde die Wirkung von Aluminium mit und ohne 50 Hz ELF-MF-Befeldung (2 mT) für 6 Tage/Woche und 8 Wochen auf das Auftreten von oxidativem Stress, sowie auf Tau- und phosphorylierte Tau-Proteine, untersucht. Das Tau-Protein ist wichtig bei neurodegenerativen Syndromen wie der Alzheimer-Krankheit, da es an Mikrotubuli in Zellen bindet und deren Zusammenhalt reguliert. ELF-MF-Exposition verursachte einen Anstieg von ROS und eine Reduktion der gemessenen antioxidativen Biomarker, während die zusätzliche Gabe von Aluminium keine weitere Beeinträchtigung förderte [74]. Strukturelle Anomalien, eine Verringerung der Anzahl von Neuronen und Veränderungen in der phosphorylierten Form von Tau an S404 und S396 wiesen auf neurodegenerative Effekte der subchronischen ELF-MF Exposition hin, was durch die Beeinträchtigung der Lern- und Gedächtnisleistung bei ELF-MF-exponierten Tieren unterstützt wurde.

Insgesamt zeigen die Studien in Bezug auf RF-EMF und ELF-MF, dass verschiedene Faktoren Einfluss auf die Reaktion auf EMF-Exposition haben. Neben der Dauer und Dosis der Exposition sind adaptive Prozesse und altersbedingte Fähigkeiten zur Reaktion auf oxidativen Stress von zentraler Bedeutung.

### **3.2. Beobachtungen in EMF-exponierten kultivierten neuronalen Zellen**

Zur Unterstützung der Befunde in Tieren wurde EMF-induzierter oxidativer Stress auch am häufigsten in kultivierten häufig in kultivierten Zellen neuronalen Ursprungs untersucht (Ergänzende Materialien, Tabellen S2 und S4). In den letzten 10 Jahren wurden mehr als 30 Manuskripte veröffentlicht, in denen - neben anderen Endpunkten - der Einfluss von EMF auf die Bildung von Radikalen und ROS oder Biomarker für oxidativen Stress analysiert wurde, etwa die Hälfte im Nieder- und die Hälfte im hochfrequenten Bereich. Die verwendeten Zellmodelle waren überwiegend Tumorzellen neuronalen Ursprungs (Neuroblastom: SH-SY5Y, NB69, Neuro-2a; Gliom: U-87MG, C6; Phäochromozytom: PC12), zusätzlich zu etablierten Zelllinien (HT22) und primären Neuronen des Gehirns, sowie Astrozyten von Menschen und Nagetieren.

Der Einfluss von ELF-MF wurde hauptsächlich in Tumorzelllinien untersucht, wo die Exposition häufig die ROS-Bildung oder Marker für oxidativen Stress beeinflusste und zu Veränderungen im antioxidativen Abwehrsystem führen. Es ist wichtig zu beachten, dass Tumorzellen oft ein intrinsisch gestörtes oxidatives Gleichgewicht haben und daher anders auf EMF oder andere Behandlungen reagieren können als eine normale Zelle. Jedoch reagierten primäre Neuronen aus dem Gehirn auch auf wiederholte 50 Hz ELF-MF Exposition bei einer Flussdichte von 2 mT durch eine erhöhte Produktion von ROS, eine Hochregulierung der NADPH-Oxidase NOX2 und einen schnelleren neuronalen Zelltod, besonders ausgeprägt in älteren Zellkulturen [75].

Dies deutet darauf hin, dass die Befunde aus den Experimenten mit Tumorzellen zumindest teilweise auf normale und immortalisierte Zellen übertragbar sind. Zum Beispiel wurden leicht erhöhte Werte für Superoxid und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Werte für Superoxid und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in SH-SY5Y Neuroblastomzellen [76-78] gefunden, wenn diese für 1-3 Tage einem 1 mT-Feld ausgesetzt wurden. Darüber hinaus wurde der Anstieg von ROS durch die Gabe von SOD abgeschwächt [79] und Veränderungen in verschiedenen Markern für oxidativen Stress (CAT-Aktivität, oxidative Proteinmodifikation) wurden beobachtet. Andererseits schien der Anstieg von ROS stärker ausgeprägt zu sein, wenn akute Zellreaktionen, etwa 1 bis 6 h nach Expositionsbeginn, ausgewertet wurden [78,80]. Gleichzeitig wurde eine erhöhte Aktivität der NO-Synthase beobachtet, was auf eine Funktion von ROS und NO als Signalmolekül in diesem Zusammenhang hinweisen könnte. In der Tat gibt es Hinweise auf eine ROS-vermittelte Veränderung zellulärer Signalwege durch ELF-MF-Exposition aus Studien mit Neuroblastomzellen [77,81]. Darüber hinaus wurde in PC-12-Tumor Tumorzellen, dass eine kurze ELF-MF-Exposition von 30 min (0,1 und 1 mT) einen Differenzierungsprozess auslöste, der durch einen schnellen Anstieg der

ROS-Bildung vermittelt wurde [82]. Dieser Anstieg der ROS trat nicht auf, wenn die Zellen im Differenzierungsprozess fortgeschritten waren oder für eine längere Zeit exponiert wurden [82,83]. Ähnliche Mechanismen mit ROS-Bildung als Signalmolekül schien zu funktionieren, wenn mesenchymale Stammzellen aus menschlichem Knochenmark in neurale Zellen unter 50 Hz ELF-MF-Exposition (1 mT) differenziert wurden [84,85]. Hier wurde die Effizienz und Anteil der Differenzierung zu den verschiedenen neuronalen Zelltypen durch die Exposition verändert, höchstwahrscheinlich weil die erhöhte ROS-Bildung Signalkaskaden auslöste oder modifizierte.

Es ist möglich, dass eine konstante Stimulation der ROS-Bildung kumulativ die antioxidativen Abwehrsysteme anregt. Daher sind nach kurzen Expositionen wenig oder keine Hinweise auf antioxidative Stressmarker, wie z. B. das Verhältnis von GSH/GSSG, nachgewiesen worden [86], während nach längerer Exposition Erhöhungen dieser Marker sowie Veränderungen der Zellantwort auf zusätzlichen Stress, beobachtet wurden [76,87]. In diesem Zusammenhang ist es auch erwähnenswert, dass ähnliche Beobachtungen auch für schwächere ELF-MF ( $\leq 100 \mu\text{T}$ ) in Kombination mit anderen Auslösern von oxidativem Stress gemacht wurden, wobei die zellulären Anpassungen und Folgen noch über einen längeren Zeitraum nachweisbar waren [88-91]. Daher gibt es ziemlich konsistente Hinweise, dass die Exposition mit 50 Hz ELF-MF zu einer erhöhten Bildung von ROS in kultivierten Zellen neuronalen Ursprungs führt. Als Folge davon löst die Aktivierung einer Vielzahl von zellulären Regulationsmechanismen entsprechende Zellreaktionen aus, wobei es auch zu persistenten oxidativen Stresssituationen führen kann.

Ähnliche Beobachtungen wurden in RF-EMF-exponierten neuronalen Zellen gemacht, obwohl die Befunde weniger konsistent und teilweise sogar widersprüchlich waren. Dies könnte auch an der technisch und dosimetrisch anspruchsvolleren Durchführung in diesem Frequenzbereich liegen und der Unterschiedlichkeit der untersuchten HF-EMFs hinsichtlich Dosis, Trägerfrequenzen, Einbeziehung der Signalmodulation, etc. Zum Beispiel wurden in isolierten Rattenneuronen, die die 24 Stunden lang einem GSM-Signal (1,8 GHz-)Signal ausgesetzt waren, eine erhöhte ROS-Bildung, zusätzlich zu Anzeichen von DNA-Schäden und reduzierter Funktionalität der Mitochondrien bei 2 W/kg SAR gefunden [92], während dieser Anstieg erst bei 4 W/kg SAR in einer anderen Studie signifikant nachweisbar war [93].

In isolierten Astrozyten von Menschen, Mäusen und Ratten gab es jedoch keinen Hinweis auf einen Anstieg von ROS durch 900 MHz-GSM-Signale für 24 h, und es wurde sogar weniger ROS in den Mitochondrien produziert (SAR: 0,2 W/kg) [94]. Auch in den Astrozyten wurden keine Anzeichen einer Entzündung, wie z.B. mehr iNOS oder NO-Bildung nach Exposition mit 1,8 GHz RF-EMF für 1-24 h gefunden (SAR:1 W/kg) [95], obwohl ein akuter Anstieg von ROS nach 20 min Exposition mit modulierten aber nicht unmodulierten 900 MHz RF-EMF gefunden wurde [96]. Andererseits zeigte in einer neuronalen Zelllinie der Maus die Exposition bei einem 1,95 GHz RF-EMF (UMTS/3G-Signal) marginale Effekte auf die ROS-Bildung und andere Parameter, modulierte aber differentiell Signalwege und Zytotoxizität, wenn die ROS-Bildung durch Glutamat oder  $\beta$ -Amyloid ausgelöst wurde [97,98].

Eine Reihe von Studien wurde mit neuronalen Tumorzellen durchgeführt. Kein Anstieg der ROS Bildung gefunden wurde in SH-SY5Y Neuroblastom- oder U-87MG Gliomzellen nach akuter Exposition mit 872 MHz RF-EMF (GSM-Signal oder Trägerwelle, SAR: 5 W/kg) [99,100], einem 900 MHz GSM-Signal (SAR: 4 W/kg, 2 min an/aus) [101], einer Kombination aus modulierten 867/1950 MHz RF-EMFs (SAR: 4 W/kg) [102], und ein 1,8 GHz GSM-Signal (SAR: 2/10 W/kg) [103]. In Kurzzeit-Ko-Expositions-Experimenten wurde die Wirkung einer ROS-auslösenden Substanz wie Menadion und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durch diese HF-EMFs verstärkt [99,102]. Im Gegensatz dazu reagierten diese Zelltypen reagierten auf einen nicht modulierten 1,8 GHz HF-EMF und vergleichbare Expositionsdauer mit der Bildung von ROS, oxidativer Proteinmodifikation, Lipidperoxidation und einer Veränderung des antioxidativen Abwehrsystems (GSH) [104,105]. Ähnlich wie bei den Beobachtungen für ELF-MF, scheint der ROS-

Anstieg nach kurzer und nicht nach kontinuierlicher Exposition stärker zu sein ( $\geq 12$  h) HF-EMF-Exposition [94,103,105]. Bei längerer Exposition gibt es wiederum Hinweise auf eine Verstärkung des antioxidativen Abwehrsystems, eine Beeinflussung der mitochondrialen Funktion und die Autophagie-Aktivität [101,106], bis hin zu einer Akkumulation von DNA-Schäden und Zelltod [92,105,107].

### **3.3. Bewertung von EMF-induziertem oxidativem Stress im Nervensystem**

Generell muss unterschieden werden zwischen Studien, die rein deskriptiv sind und solchen, die gleichzeitig funktionelle Effekte untersuchen, wie z.B. Lern- und Gedächtnisleistung. Letztere liefern mehr Informationen über eine mögliche gesundheitsrelevante Auswirkung auf die Tiere aufgrund von erhöhtem oxidativem Stress durch die EMF-Exposition. Es ist auch wichtig zu beachten, dass für die Beurteilung der gesundheitlichen Relevanz die ROS-Bildung und der temporäre oxidative Stress nicht per se schädlich sind [1,3,4,23]. Diese reaktiven Moleküle sind auch Teil physiologischer Prozesse und erfüllen Funktionen, z. B. bei der Immunantwort oder der korrekten Bildung von Proteinstrukturen. Schäden mit möglicher gesundheitlicher Relevanz treten nur auf, wenn das Redox-Gleichgewicht, das durch Sensoren, zelluläre Signalwege und schützende Antioxidantien kontrolliert und aufrechterhalten wird, über einen längeren Zeitraum dauerhaft oder wiederholt gestört wird.

Ist Letzteres der Fall, werden verschiedene physiologische Prozesse wie die Zellproliferation, die neuronale Differenzierung und Aktivität sowie die Entwicklung beeinträchtigt. ROS-Bildung und verminderte antioxidative Gegenregulation treten auch bei Alterungsprozessen auf. Daher sind Modelle die den Einfluss von EMF-Exposition auf das Redoxsystem untersuchen von Bedeutung für eine mögliche Beeinträchtigung von alten Menschen oder solchen mit vorbestehenden Schäden (Neurodegeneration). Oxidativer Stress ist die Ursache und/oder Folge von neurodegenerativen Syndromen wie Alzheimer und Morbus Parkinson die mit einer verminderten Lern- und Gedächtnisleistung einhergehen.

Ein erhöhtes Auftreten von ROS, sowie die Belastung und Erschöpfung antioxidativer Mechanismen nach Exposition mit verschiedenen EMF im Hochfrequenzbereich und SAR auch bei Werten unterhalb der empfohlenen Grenzwerte, und Schäden an der DNA waren mit längerer Exposition über Wochen oder Monate verbunden, die in vielen Fällen nur für wenige Stunden pro Tag [29-34]. Eine Studie berichtete jedoch auch, dass eine Erholung und eine Rückkehr zu normalen Werten nach dem Ende der Exposition auftraten [35].

Studien zu Mechanismen, die z. B. mit Kalziumkanälen zusammenhängen, sind besonders aufschlussreich, da von der Kalziumkonzentration abhängige zelluläre Reaktionen zu einer Vielzahl von pleiotropen Effekten führen können [9]. Es wurde gezeigt, dass spannungsabhängige Kalziumkanäle durch nicht-thermische pulsmodierte 27 MHz RF-EMF aktiviert werden, was zu einem Anstieg von NO führt [108], während nicht-selektive Kalziumkanäle wie Transient-Rezeptor-Potential (TRP)-Kanäle durch oxidativen Stress aktiviert werden [109,110]. Zum Beispiel wird der TRPV1-Kanal, der Calcium-permeablen TRP-Superfamilie, nicht nur durch Reize wie Hitze und Capsaicin, sondern auch durch oxidativen Stress aktiviert. Die Aktivierung von TRPV-Kanälen durch oxidativen Stress/EMF führte zu nachweislich zu einer Erhöhung der neuronalen Kalziumkonzentration, die zu physiologischen Veränderungen und pathologischen Prozessen wie Apoptose führen kann [43,111,112]. Das Vorkommen von TRPV1 ist besonders hoch in Neuronen des Hippocampus und in Spinalganglien, wo es wahrscheinlich an der Übertragung von Schmerzen beteiligt ist, die bei neurodegenerativen Prozessen beeinträchtigt ist [109,110].

Die Veränderungen im Redox-Gleichgewicht wurden zum Teil von morphologischen Veränderungen begleitet, die denen bei neurodegenerativen Erkrankungen ähneln [34,35,42,43,46-48,53]. Generell deuten Studien, in denen ROS, antioxidative Marker, Lernverhalten und Gedächtnisleistung untersucht wurden, auf eine Beeinträchtigung der neuronalen Funktionen der Tiere hin. Es ist also - zumindest in

Tiermodellen – festgestellt worden, dass eine erhöhte ROS-Produktion durch EMF mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten verbunden ist [51,52,56-60]. Insbesondere beeinflusste die RF-EMF Exposition die Gedächtnisleistung von Tieren mit neurodegenerativen Vorschädigungen des Gehirns (d.h. Alzheimer-Modell) stärker als bei Wildtyp-Kontrolltieren [63], was auf eine Verstärkung von Zuständen mit beeinträchtigtem Lernverhalten durch RF-EMF hinweist. Zusätzlich zu solchen Vorerkrankungen können auch andere Umwelt- oder Risikofaktoren eine Rolle dabei spielen, ob und in welchem Ausmaß oxidativer Stress aufgrund von EMF-Exposition auftritt. Es gibt Hinweise, dass Alter ein solcher Risikofaktor ist [72]. Aufgrund ihrer reduzierten antioxidativen Kapazität im Gehirn sind ältere Individuen weniger effizient in der Kompensation der erhöhten ROS-Bildung, und adaptive Prozesse sind schneller erschöpft als bei jungen Menschen [71]. Auch Neugeborene sind anfälliger für oxidativen Stress, da die antioxidativen Schutzmechanismen in den ersten Lebenstagen oder -wochen, je nach Spezies, noch nicht voll entwickelt sind.

Bei der Bewertung von experimentellen Studien müssen auch methodische Faktoren berücksichtigt werden. Häufig wurde die HF-EMF-Exposition in Karussell-Expositionssystemen durchgeführt, in denen die Tiere während der Exposition in enge Röhren gesetzt werden, was eine homogene und definierte Exposition ermöglicht. Dieses Verfahren stellt jedoch eine Fehlerquelle dar, wenn die Tiere nicht vorher trainiert werden, da Restraint-Stress auch zu oxidativem Stress führen kann [69]. Bei diesen Experimenten sind Scheinkontrollen und ein vorheriges Training der Tiere an die Bedingungen der Exposition wichtig. Neben der erhöhten ROS-Produktion wird auch eine Veränderung im Angstverhalten, aber nicht in der Gedächtnisleistung, wurde nach WiFi-Exposition von Ratten, die in Röhren exponiert wurden, was durch die Exposition verstärkt wurde [59,60].

ROS-Bildung und Beeinträchtigung der antioxidativen Schutzmaßnahmen durch EMF wurden in Zellstudien mit Neuronen oder neuronalen Zellen gezeigt, die zum Verständnis der Mechanismen beitragen, die den Beobachtungen in Tiermodellen zugrunde liegen. Es gibt konsistente Hinweise, dass zelluläre Signalwege, die durch ROS reguliert werden, betroffen sind [77,81,82,97,98]. Das Ausmaß der Induktion sowie die Möglichkeit der Gegenregulation müssen berücksichtigt werden, wobei vermutlich ein Schwellenwert oder eine Persistenz erforderlich ist, um eine gesundheitliche Beeinträchtigung zu bewirken. Es scheint, dass der Grad der Zelldifferenzierung oder das Alter entscheidend ist; Zellen, die weiter differenziert waren, waren im Allgemeinen weniger empfindlich im Vergleich zu undifferenzierten Zellen oder Zellen in einem frühen Stadium der Differenzierung [75,82,84,85]. Es ist bemerkenswert, dass die Induktion von ROS und Anzeichen von oxidativem Stress in neuronalen Zellen, die ELF-MF ausgesetzt waren, reproduzierbarer zu sein scheinen als bei RF-EMF [75–82,92–94,96–105,113]. Höhere Dosen der HF-EMF-Exposition führten meist zu ausgeprägteren Effekten, wenn auch nicht konsistent, und ein Temperaturanstieg oder andere Confounder können nicht immer ausgeschlossen werden [92,93,96,99-103]. Andere methodische Faktoren, wie z.B. die Aufbewahrung von Scheinkontrollen in einem separaten Inkubator, stellen ein Risiko für falsch-positive Ergebnisse dar [114,115]. Zum Beispiel spielen Vibrationen sowie EMF des Inkubators selbst, oder dessen unzureichende Abschirmung eine Rolle. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Faktoren die in einigen Studien erfassten Messparameter beeinflusst haben. Die Dauer der Exposition scheint eine Rolle zu spielen, wobei eine kürzere Exposition über wenige Stunden eher zu einer erhöhten ROS-Produktion und einer zeitlichen Reduktion der antioxidativen Prozesse führte [78,80,94,96,103,105].

#### **4. EMF-Effekte auf das Blut- und Immunsystem**

Der Einfluss von technologiebedingtem EMF auf Zellen des Immunsystems ist in den letzten Jahren ebenfalls häufig untersucht worden [8,11,12]. Die Funktion des Immunsystems ist untrennbar mit der Bildung von ROS und NO verbunden. ROS und NO spielen eine wichtige Rolle bei der Eliminierung von

fremden oder geschädigten Zellen durch Phagozytose und sind an der Entzündungsreaktion und der Aktivierung der Immunantwort beteiligt [2,21].

Insofern ist es denkbar, dass eine Unterdrückung, aber auch eine ständige Aktivierung dieser Prozesse durch EMF zu einer Beeinträchtigung der Gesundheit führen könnte. Daher ist der Einfluss von EMF auf verschiedene Aspekte der Immunantwort und die Entwicklung der hämatopoetischen Zellen sowie der Mikrogliazellen als funktionelles Äquivalent im zentralen Nervensystem untersucht worden (Ergänzende Materialien, Tabellen S1-S4). Während mehrere Publikationen zu oxidativem Stress und EMF-Exposition in isolierten und kultivierten Blut- und Immunzellen verfügbar sind, ist die Anzahl der Tierstudien begrenzt, wovon nur einige Informationen über ROS-Marker im Blut lieferten.

#### **4.1. Oxidativer Stress in EMF-exponierten Tieren**

Exogene Einflüsse, wie z.B. Stress, können die Reaktion des Organismus auf nachfolgende Stimuli verändern. In einer Kurzzeitstudie wurden Mäuse bei 900 MHz RF-EMF (SAR: 0,5 W/kg) 4 h/Tag für 1 Woche ausgesetzt, bevor sie mit dem Krebsmedikament Bleomycin behandelt wurden [38]. Diese

Substanz wirkt durch Oxidation von Molekülen, was zu oxidativem Stress führt und unter anderem DNA-Schäden. Interessanterweise waren die Leukozyten der RF-EMF-exponierten Tiere im Vergleich zu Kontrollen weniger durch Bleomycin geschädigt, und ROS war im Plasma und einigen Geweben verringert, während SOD in der Lunge erhöht war [38]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass RF-EMF-Exposition systemische Veränderungen verursachen kann, die wiederum die zelluläre Antwort auf andere Stressoren beeinflusst. Dieses Phänomen ist als "adaptive Antwort" bekannt, welches wahrscheinlich eine wichtige Rolle in realen Lebenssituationen spielt, in denen viele Stress- und Umweltstimuli gleichzeitig auftreten. Ähnliche Ergebnisse wurden bei jungen und jugendlichen Wistar-Ratten nach 900 MHz RF-EMF-Exposition (SAR: 0,28-0,78 W/kg) beobachtet [116].

ROS und oxidative Stressmarker wurden direkt nach 45 Tagen Exposition für 2 h pro Tag oder nach einer Erholungsphase von 15 Tagen gemessen [116]. Dieser Ansatz erleichtert die Bestimmung der Persistenz nach der Exposition und der Fähigkeit des Organismus, dem oxidativen Stress entgegenzuwirken. RF-EMF erhöhte die antioxidative Aktivität in allen lymphoiden Organen unabhängig vom Alter, und dass die Erholungszeit nicht ausreichte, um zu normalen SOD-Werte zu erreichen, wenn die Exposition nach 2 Wochen begonnen wurde, im Vergleich zu den Tieren nach 10 Wochen. Da die Biomarker für oxidativen Stress bei allen Tieren nach der HF-EMF-Exposition erhöht waren, kann dieser Unterschied daher rühren, dass die Enzyme des schützenden antioxidativen Abwehrsystems bei den sehr jungen Ratten noch nicht voll entwickelt bzw. vorhanden sind. Je nach Marker war die Normalisierung in der Erholungsphase bei den 10 Wochen alten Ratten erfolgreicher.

In den meisten lymphoiden Organen sowie in Plasma und Lymphozyten wurde direkt nach der Exposition eine erhöhte Lipid-Peroxidation direkt nach der Exposition und am Ende der Erholungsphase gesehen [116]. Diese umfassende und gut dokumentierte Studie zeigt zum einen, dass die oxidative Stresssituation über einen längeren Zeitraum anhalten kann und zum anderen, dass sehr junge Individuen weniger in der Lage sind, den Anstieg der ROS zu kompensieren.

Bei Wistar-Ratten wurden ähnliche Ergebnisse gezeigt, einschließlich einer erhöhten Lipidperoxidation aufgrund einer Exposition mit 2,45 GHz WiFi-ähnlichen Signalen für 35 Tage (50 Hz-Pulse, Ganzkörper SAR: 0,14 W/kg) in der Milz [48] und für 28 Tage (217 Hz-Impulse, SAR: 0,143 W/kg, 45 min/Tag) in Plasma und Erythrozyten [117], begleitet von einer reduzierten Aktivität von antioxidativen Markern. Außerdem waren oxidative DNA- (8-Oxo-G) und Proteinprodukte, die auf oxidativen Stress hinweisen, in Plasmazellen von Ratten nach einer täglichen 1-stündigen Exposition mit 2,45 GHz RF-EMF (Ganzkörper-SAR: 0,2 W/kg) für 30 Tage erhöht [44]. Anzeichen von oxidativem Stress wurden bei RF-EMF-exponierten Mäusen beschrieben. Veränderungen von ROS und Enzymen der antioxidativen

Abwehr (SOD, CAT, Glutathion-S-Transferase (GST)) wurden im Blut sowie in der Leber, Nieren und Eierstöcken von trächtigen Parkes-Mäusen gefunden, die bei 2450 MHz RF-EMF (SAR: 0,023 W/kg) für 45 Tage exponiert waren [118]. Die gleiche Gruppe berichtete auch über Veränderungen in stressbezogenen Hormonen und assoziierten Markern im Blut von Schweizer Mäusen, die bei 2450 MHz RFEMF (SAR: 0,0146 W/kg) für 15, 30 oder 60 Tage exponiert wurden [52]. Im Gegensatz dazu wurden keine Effekte auf oxidativen Stress, Lipidperoxidation oder erhöhte NO-Konzentrationen im Blutserum von Wistar-Ratten nach Exposition bei 1,8 GHz RF-EMF (Ganzkörper-SAR: 0,4 W/kg) täglich für 1 h für 3 Wochen gemessen [41]. Ebenso waren die Lipidperoxidation und reduziertes GSH im Blut von Ratten nicht erhöht, die bei UMTS-moduliertem RF-EMF täglich für 40 min für 2 Wochen exponiert wurden [119]. Allerdings wurden die Tiere mit einem Mobiltelefon im Gesprächsmodus in ihren Käfigen exponiert, was mit großen Schwankungen und Unsicherheiten bezüglich der Expositionsdosis verbunden ist.

Neuere Tierstudien zum oxidativen Stress, der durch die Exposition mit 50 Hz ELF-MF induziert wird, sind selten. Eine 10-monatige Exposition bei einer Feldstärke von 100  $\mu$ T bei männlichen Sprague-Dawley Ratten führte zu Modifikationen von DNA-Basen (8-Oxo-G und andere) in weißen Blutkörperchen, die durch oxidative Prozesse entstehen und mutagen sein können [120]. Interessant ist, dass diese Effekte bei einer höheren Feldstärke von 500  $\mu$ T nicht mehr beobachtet wurden. Allerdings können keine direkten Schlüsse gezogen werden, da DNA-Schäden nicht untersucht wurden. Erhöhte ROS-Produktion und Lipidperoxidation wurden im Plasma von weiblichen Ratten nach ELF-MF (50 Hz, 100  $\mu$ T) Exposition für 3 h/Tag gemessen. Diese Wirkungen schienen mit der Dauer der Exposition kumulativ zu sein und waren bei 100 Tagen stärker als bei 50 Tagen Exposition [121].

#### **4.2. Radikalbildung in EMF-exponierten Zellen des Blutes und des Immunsystems**

In der Mehrzahl der *in vitro*-Studien wurden Krebszelllinien als Modellsystem verwendet, z.B. verschiedene myeloische Leukämiezellen wie THP-1 Monozyten, K562 Myelozyten, NB-4 und HL60 Promyelozyten und RAW 264.7 Makrophagen. Darüber hinaus wurden etablierte Mikroglia-Zellen (Mensch: HMO6, CHME-5; Maus: N9) und isolierte hämatopoetische Stammzellen, Monozyten, Makrophagen und T-Zellen von Menschen und Mäusen verwendet (Ergänzende Materialien, Tabellen S2 und S4).

Ein Anstieg der Superoxidbildung wurde in K562-Leukämiezellen nach 50 Hz ELF-MF-Exposition für 1 h bei relativ niedrigen Flussdichten (25, 50, 100  $\mu$ T) beobachtet [122]. In diesem Zellsystem scheint auch der Zeitpunkt der Untersuchung eine Rolle zu spielen. Eine transiente Stimulation der CAT-Aktivität und ein Zeitfenster für eine erhöhte Produktion von Superoxid und iNOS wurden für ELF-MF-Exposition (1 mT) gefunden [123]. In diesem Fall wurde das Superoxid durch Cytochrom-P450-Enzyme erzeugt, die als Phase-I-Enzyme eine wichtige Rolle bei der Biotransformation von Substanzen, einschließlich Nahrungsbestandteilen und Pharmazeutika, spielen. Die Exposition veränderte auch die Zell-Reaktion auf den Tumor-Promotor Phorbol-12-Myristat-13-Acetat (PMA), der Zell-Differenzierungs-Prozesse auslöst, die ROS beinhalten. Längere oder wiederholte ELF-MF-Exposition lieferte jedoch kaum Hinweise auf oxidativen Stress und ROS-Bildung, obwohl auch hier ein Einfluss der Exposition und anderer Faktoren auf die Zellreaktionen gefunden wurden [124,125]. Begleitet von einer Stimulierung der ROS-Bildung andererseits verstärkte eine verlängerte 50 Hz ELF-MF-Exposition (2 mT) die Differenzierung von NB4 Promyelozyten-Leukämie-Zellen durch all-trans-Retinsäure (ATRA), aber nicht durch PMA [126].

Es gab auch einige Studien, die die Auswirkungen von ELF-MF auf die Phagozytose und die Immunfunktion untersuchten. Zum Beispiel wurde in der THP-1 humanen monozytären Leukämie Zelllinie, dass eine ELF-MF-Exposition (1 mT) zu einer erhöhten iNOS-Aktivität und NO-Produktion führte, während die Aktivität der antioxidativen Enzyme SOD und CAT reduziert war [127,128]. Unter



beiden Fällen führte eine zusätzliche Exposition zu Veränderungen in der durch Staphylokokken oder Lipopolysaccharide (LPS) ausgelösten Immunantwort. In dieser Hinsicht modulierte die 50 Hz ELF-MF-Exposition die zelluläre Antwort auf die LPS-Behandlung und die zugrunde liegenden Signalkaskaden, die antioxidative Häm-Oxygenase-1 (HO-1), die der induzierten ROS-Bildung und Veränderungen im oxidativen Status entgegenwirkt [129]. Ein verstärkender Effekt von 60 Hz ELF-MF (0,8 mT) auf die induzierte Immunantwort und NO-Produktion wurde in RAW246.7-Maus Makrophagen-Tumorzellen der Maus gefunden [130], während eine Verringerung der NO-Produktion durch LPS in der gleichen Zelllinie, die bei 50 Hz ELF-MF (0,5 mT) exponiert wurde [131]. Diese gegensätzlichen Effekte können auf die unterschiedliche Reihenfolge der Behandlungen zurückzuführen sein. In isolierten Maus-Makrophagen wurde eine leicht erhöhte ROS-Produktion beobachtet, die in gewissem Maße einer induzierten Immunantwort ähnelt, aber die Signalwege überlagerten sich nur teilweise [132]. Dies könnte darauf hinweisen, dass ELF-MF keine echte Immunantwort auslöst, jedoch eine zelluläre Situation schafft, die zu einer veränderten Antwort auf weitere Stimuli oder Stresssituationen führt. Zum Beispiel hatten frühere Expositionen mit 10 und 50 Hz, aber nicht mit 100 Hz, ELF-MF (1 mT) einen schützenden Effekt, der die Apoptose und ROS-Bildung in menschlichen Mikroglia-Zellen reduzierte, wenn diese durch Sauerstoff- und Zuckerkonzentrationen metabolisch gestresst waren - d.h. Bedingungen, die ähnlich sind, wie sie bei einer Hirnischämie auftreten [133].

Hinweise auf eine entzündliche Zellantwort hinsichtlich iNOS-Aktivität und NO-Produktion wurden in Mikrogliazellen der Maus gefunden, die einem GSM-Signal (SAR: 2 W/kg) [95] für 24 h oder für kurze Zeit (20 min) gepulsten 2,45 GHz RF-EMF ausgesetzt waren [134,135]. In beiden Situationen wurde die Aktivierung von STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) und Mitogen-aktivierter Proteinkinase (MAPK)-Signalwege beobachtet, ebenso wie Veränderungen in der Produktion von zellulären Botenstoffen und eine Reduktion der mikroglialen Phagozytose. Es sollte aber beachtet werden, dass die Exposition bei gepulsten 2,45 GHz RF-EMF mit 6 W/kg SAR vorübergehend die Aktivität der mitochondrialen Cytochrom-c-Oxidase veränderte, ohne zu oxidativem Stress zu führen [101]. Eine Abnahme der Phagozytose wurde auch in RAW264.7-Makrophagen-Zellen beobachtet, begleitet von einem RF-EMF-induzierten Anstieg der NO-Synthese [136]. Dieser Effekt nahm mit der Dauer der Exposition zu, unabhängig davon, ob 900 MHz, 2,45 GHz oder eine Kombination (SAR: 80-400 mW) angewendet wurde. Auf der anderen Seite förderte 2,45 GHz RF-EMF (SAR: 0,4 W/kg) die Phagozytose von ko-exponierten schwarzen Kohlenstoff-Partikeln, veränderte die Immunantwort und erhöhte NO-Produktion und Zelltoxizität [137].

In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass eine Erhöhung des oxidativen Stresses durch RFEMF in Populationen von Immunzellen aus menschlichem Blut beobachtet wurde, die mittels Durchflusszytometrie angereichert wurden [138-140]. Es ist jedoch zu beachten, dass dies im Gegensatz zu kultivierten Zellen/Zelllinien nicht notwendigerweise eine Immunreaktion widerspiegelt, sondern möglicherweise eine Verstärkung des Zellalterungs- bzw. Zelltodprozesses aufgrund einer starken Stresssituation durch die Entfernung aus ihrer normalen Umgebung. Weiterhin wurden leukämische HL60-Zellen und differenzierende CD34+ (Oberflächenmarker "cluster of differentiation 34") menschliche Blutstammzellen (HSCs) auch auf die Auswirkungen der HF-EMF-Exposition auf den oxidativen Haushalt untersucht. In beiden Zelltypen wurde kein Hinweis gefunden, dass die Exposition bei 900 MHz GSM-, 1,95 GHz UMTS- und 2,53 GHz LTE-Signalen bei SAR-Werten von 0,5-4 W/kg zu einer erhöhten ROS-Bildung entweder nach kurzer (4 h) oder längerer Exposition führte [141]. In einer weiteren Studie mit Stamm- und anderen Blut Zellen wurde ein vorübergehender Anstieg der ROS-Bildung nach 1 h UMTS-Exposition beobachtet (SAR: 40 mW/kg) [142]. Dies war auch der Fall in leukämischen HL60-Zellen, in denen 900 MHz RF-EMF bei einem berechneten SAR-Wert von 0,25 mW/kg eine erhöhte ROS-Bildung auslöste, die nach 30 min deutlich nachweisbar war, sich nach 4 h abschwächte und nach 24 h der Exposition verschwand [143]. Die ROS-Konzentrationen korrelierten gut mit einem temporären Anstieg der oxidativen DNA-Schäden sowie mit der Energieproduktion der

Mitochondrien. In der gleichen Zelllinie wurden auch Anzeichen einer erhöhten Lipidperoxidation (MDA) beobachtet, wenn die Zellen 2,45 GHz RF-EMF mit 217 Hz-Pulsen bei geschätzten 0,1 W/kg SAR exponiert wurden, während keine Änderung in der GSH- und GPx-Aktivität zu beobachten war [144].

### **4.3. Bewertung der EMF-Wirkungen auf Blut und Immunorgane**

ROS spielen eine wichtige Rolle bei der Eliminierung von fremden oder geschädigten Zellen, während sie auch an Entzündungsreaktionen und der Aktivierung der Immunantwort beteiligt sind [21]. Langfristige Hemmung und wiederholte Aktivierung von ROS können wahrscheinlich gesundheitliche Auswirkungen verursachen. Es gibt Hinweise, dass EMF die Reaktion auf andere (Stress-)Faktoren beeinflusst [38,124-126, 129,130,137]. Ein solcher Crosstalk zwischen den Zellreaktionen ist im realen Leben wichtig, da Menschen Menschen und Tiere unterschiedlichen und wechselnden Stress- und Umweltfaktoren ausgesetzt sind, im Gegensatz zu experimentellen Studien. Zum Beispiel reduzierte chemisch induzierter oxidativer Stress die Produktion von ROS bei Tieren nach anschließender Exposition mit RF-EMF, was auf eine adaptive Reaktion hinweist [38]. Beobachtungen in diese Richtung wurden auch in Zellstudien gemacht.

Zum Beispiel wurde gezeigt, dass Immunantworten und Phagozytose durch HF-EMF-Exposition verändert wurden [95,134-137]. Ähnlich wie die für das zentrale Nervensystem berichteten Befunde, gibt es Hinweise, dass die Effekte der EMF-Exposition im lymphatischen System altersabhängig sind. Sehr junge Tiere konnten den oxidativen Stress auch nach einer Erholungsphase nicht kompensieren, während dies bei älteren Tieren nach vollständiger Entwicklung des antioxidativen Schutzsystems möglich war [116]. Darüber hinaus scheint in kultivierten Zellen der Zeitpunkt der Analyse des oxidativen Stresses eine Rolle zu spielen, und eine kurzfristige Exposition führte zu einem Anstieg des oxidativen Stresses in lymphoiden und leukämischen Zellen [123,143]. Dieser Anstieg war meist temporär, und die ausgelösten Prozesse waren teilweise ähnlich einer echten Immunantwort [132].

Insgesamt liegen jedoch nur wenige Tier- und Zellstudien zum Einfluss der EMF-Exposition auf den oxidativen Stress und die Abwehr des Immunsystems vor. Derzeit erlauben die Daten keine abschließende Bewertung möglicher gesundheitlicher Effekte. Dennoch sind Abhängigkeiten von den Vorbedingungen, dem Alter und der Expositionsdauer wahrscheinlich ähnlich wie beim Nervensystem.

## **5. EMF-Exposition und Oxidativer Stress: Auswirkungen auf die Fortpflanzung**

### **5.1. Bei Tieren**

Einflüsse von EMF auf männliche Fortpflanzungsorgane und Spermien sowie deren Vorstufen wurden in mehr als 30 Tierstudien untersucht (Ergänzende Materialien, Tabellen S1 und S3). Bei Sprague Dawley Ratten, die bei 900 MHz RF-EMF (Ganzkörper SAR: 0,0067 W/kg) für 1 h/Tag für 21 Tage exponiert wurden, nahm das Hodengewicht ab und verschiedene morphologische Veränderungen wurden beobachtet, einschließlich mitochondrialer Integrität, Apoptose und erhöhte antioxidative Aktivität [145]. Bei erwachsenen Wistar-Ratten wurden signifikante Veränderungen der Spermien-Anzahl und Vitalität der Spermien, morphologische Veränderungen und erhöhte ROS-Werte und Lipidperoxidation in Spermien und ihren Vorläuferstadien nach HF-EMF-Exposition mit einem 3G/UMTS Signal (SAR: 0,26 W/kg) für 45 Tage (2 h/Tag) gefunden, gleichzeitig mit einer Abnahme der Spermien mit aktiven Mitochondrien [146]. Ähnliche Ergebnisse wurden von Shahin et al. berichtet [55]. Auch hier wurde eine signifikante Abnahme der Spermienzahl und -vitalität festgestellt, die mit einem Anstieg verschiedener oxidativer Stressfaktoren (ROS, NO, MDA) und einer Abnahme der antioxidativen Aktivitäten (SOD, GST, CAT) verbunden waren. Darüber hinaus war die Menge an iNOS in den Vorläufern von Spermien und in Leydig-Zellen erhöht [55]. Diese Befunde weisen auf funktionelle und morphologische Beeinträchtigung der Spermatozoen durch RF-EMF-Exposition, verbunden mit einem Anstieg von ROS. Liu et al. berichteten über ROS-Bildung und oxidativen Stress

in Rattenspermien, sowie Gewebeveränderungen und erhöhte Apoptose nach Exposition mit 900 MHz RF-EMF (SAR: 0,66 W/kg) für 2 h/Tag und 50 Tage [147]. Ein Anstieg von ROS, der zu histologischen und morphologischen Veränderungen von Hoden und Keimzellen sowie DNA-Schäden führte, wurde bei Schweizer Mäusen nach Exposition mit 900 MHz RF-EMF (SAR: 0,0054-0,0516 W/kg) zweimal für 3 h/Tag über 35 Tage nachgewiesen [148].

In Hoden von Ratten wurde eine erhöhte Lipidperoxidation nach 2,45 GHz HF-EMF-Exposition (50 Hz-Pulse, Ganzkörper-SAR: 0,14 W/kg, 2 h/Tag) über 3 Wochen gefunden [48]. Exposition bei 2,45 GHz RF-EMF (217 Hz-gepulst, Ganzkörper-SAR: 0,143 W/kg) von männlichen Wistar-Ratten für 30 Tage bei 1 h/Tag veränderte den GSH-Gehalt nicht und erhöhte die Lipidperoxidation im Hodengewebe, was durch die Behandlung mit Melatonin ausgeglichen werden konnte [149]. Analoge Ergebnisse wurden für männliche Wistar-Ratten berichtet, die bei 900 MHz (gepulst, Ganzkörper-SAR: 1,2 W/kg) für 2 h/Tag für insgesamt 3 Wochen exponiert waren. Die Lipidperoxidation und die NO-Produktion waren erhöht und die GSH-Werte waren vermindert [150]. Pandey et al. berichteten über mitochondriale Schäden, zelluläre Schäden und DNA-Schäden in Spermatozyten von männlichen Schweizer Mäusen, die 35 Tage lang bei 900 MHz RF-EMF (SAR: 0,0045-0,0056 W/kg) exponiert waren, und führten diese auf oxidativen Stress zurück [151]. Die Exposition bei einem 900 MHz RF-EMF (SAR: 1,075 W/kg) für 2 h/Tag über 8 Wochen führte zu Veränderungen der MDA-Konzentrationen und des ROS-Fängers GST bei männlichen Wistar-Ratten [152]. Die gleichen Autoren berichteten auch über einen signifikanten Anstieg von ROS, Veränderungen von oxidativen Stress-Markern, DNA-Schäden, erhöhter Apoptose, Entzündung und Gewebetoxizität in Hoden von Schweizer Mäusen, die bei 1,8 GHz RF-EMF (SAR: 0,05 W/kg) für 120 Tage exponiert wurden [153]. RF-EMF Exposition von männlichen Wistar-Ratten bei 900 MHz, 2 h/Tag für 35 Tage (SAR: 0,9 W/kg) [154], sowie sowie 4 h/Tag für 20, 40 und 60 Tage (SAR: 0,043-0,135) [155], zeigten Veränderungen in verschiedenen oxidativen Stressmarkern in den Hoden, wobei in einer Studie auch DNA-Schäden nachgewiesen wurden [154]. Ähnliche Ergebnisse wurden bei männlichen Wistar-Ratten nach Exposition mit einem 900/1800 MHz Dual-Band-Mobiltelefon (keine Felder gemessen oder SAR berechnet) für 1, 2, oder 3 h/Tag gefunden [156]. In einer Studie wurde eine kombinierte 900/1800/1900 MHz RF-EMF-Exposition für 15, 30 und 60 min/Tag für 14 Tage (SAR: 0,9 W/kg) realisiert, die zu Veränderungen der oxidativen Stress-Markern und Gewebetoxizität in Hoden von Wistar-Ratten führten [157].

Vorangegangene Belastungen oder bestehende Krankheiten, wie z. B. Diabetes, können den Organismus empfindlicher machen. Lipidperoxidation, NO-Produktion und eine Abnahme von GSH wurde im Hodengewebe männlicher Wistar-Ratten nach Exposition bei 50 Hz ELF-MF (8,2 mT) und 2,1 GHz RF-EMF (SAR: 0,23 W/kg) für 20 min/Tag für 4 Wochen nachgewiesen. Diese Effekte waren bei Ratten mit Diabetes stärker ausgeprägt als bei gesunden Tieren [158].

RF-EMF Effekte auf die weibliche Fortpflanzung wurden ebenfalls durchgeführt. Zum Beispiel, RF-EMF Exposition für 1 h/Tag, 5 Tage/Woche für 52 Wochen bei allen untersuchten Frequenzen (900, 1800, 2450 MHz, SAR: 0,1 W/kg) zu einem Anstieg der Lipidperoxidation, aber zu keinen signifikanten Veränderungen in anderen oxidativen Stressmarkern in den Uteri weiblicher Wistar-Ratten [112]. Im Endometrium von Wistar-Ratten wurden erhöhte Lipidperoxidation (MDA), NO-Produktion und verringerte gemessene antioxidative Biomarker (GSH, GPx, CAT) nach Exposition mit einem 217 Hz-gepulsten 900 MHz RF-EMF mit einer Ganzkörper-SAR von 0,014-4 W/kg für 30 min/Tag für 30 Tage gefunden [159]. Die großen SAR-Schwankungen mit möglichen Temperaturerhöhungen bringen jedoch eine gewisse Unsicherheit mit sich, ob die beobachteten morphologischen Veränderungen, Apoptose und Immunmodulation aufgrund des oxidativen Stresses und/oder durch Gewebeerwärmung entstanden. In ähnlicher Weise wurden eine erhöhte ROS-Produktion und damit verbundene Veränderungen der oxidativen Stress Marker im Uterus und den Eierstöcken von weiblichen Schweizer Mäusen gefunden, die bei 1,8 GHz RF-EMF für 100 Tage ausgesetzt waren. Es

wurden jedoch keine SAR-Werte berichtet [51]. Eine weitere Studie an weiblichen Mäusen zeigte erhöhten oxidativen Stress und morphologische Veränderungen an den Implantationsstellen der Embryonen in der Plazenta, wenn weibliche Parkes-Mäuse bei 2,45 GHz RF-EMF (SAR: 0,023 W/kg) für 2 h/Tag für 45 Tage exponiert wurden [118]. Dies führte zu Beeinträchtigung der Reproduktion, gemessen als Implantationsversagen oder Resorption der Embryonen, die möglicherweise durch eine erhöhte Bildung von ROS verursacht wurde. Dies betrifft ein sehr frühes Stadium der Schwangerschaft (entspricht den Tagen 7-8 beim Menschen), wenn sich die Blastozyste an der der Gebärmutterwand einnisten.

Für die Entwicklung ist es auch von Bedeutung, ob die Exposition der Muttertiere zu oxidativen Stress in den Föten verursacht und ob dies zu irgendwelchen Beeinträchtigungen in den Nachkommen führt. In der Studie von Özorak et al. wurden Wistar-Ratten bei 217 Hz-gepulsten 900 MHz, 1800 MHz oder 2,45 GHz RF-EMF (Ganzkörper-SAR: 0,18 W/kg; 10 V/m) für 60 min/Tag im Uterus und bis zu 6 Wochen nach der Geburt exponiert [160]. Für alle drei Frequenzen war die Lipidperoxidation bei den Neugeborenen zunächst vermindert (4. Woche nach der Geburt), während sie nach 6 Wochen signifikant erhöht war. Antioxidative Marker in RF-EMF-exponierten Ratten waren signifikant niedriger als bei den Kontrolltieren zu allen drei gemessenen Zeitpunkten (4, 5 und 6 Wochen postpartal) und bei allen Frequenzen signifikant niedriger als die der Kontrolltiere [160]. ROS wurden nicht analysiert, aber die erhöhte Lipidperoxidation bei RF-EMF exponierten Tieren in der 6. Lebenswoche und die Abnahme der antioxidativen Marker deuten auf eine oxidative Stresssituation hin. Erhöhte ROS-Produktion wurde auch in den Eierstöcken von weiblichen Wistar-Ratten nach einer 2,45 GHz RF-EMF-Exposition (SAR: 0,1 W/kg) für 1 h/Tag in utero und/oder 1 h/Tag vom postnatalen Tag 21 bis zur Pubertät gefunden [161].

## **5.2. In kultivierten Zellen**

Die Funktionalität von Zellen des Fortpflanzungssystems wurde ebenfalls auf Effekte von EMF untersucht (Ergänzende Materialien, Tabellen S2 und S4). Aufgrund ihrer Temperaturempfindlichkeit, Entwicklungseigenschaften und der Verfügbarkeit wurden hauptsächlich männliche Keimzellen und Zellen aus dem Fortpflanzungsorgan verwendet. Darunter befanden sich zwei Maus-Zelllinien, GC-1 und GC-2, die zwei Stadien der Spermienentwicklung repräsentieren, wurden am häufigsten verwendet, aber auch Spermien und Spermatogonien von Menschen und Mäusen sowie die Testosteron-produzierenden Leydig-Zellen aus Hodengewebe, wurden ebenfalls untersucht.

Die Mehrzahl der in den letzten 10 Jahren veröffentlichten Studien konzentrierte sich auf Untersuchungen von HF-EMF-Effekten, so dass kaum neuere Daten über den Einfluss von 50 Hz ELF-EMF auf den oxidativen Haushalt vorliegen. In spermatogenen GC-1 aber nicht in GC-2 Maus-Zelllinien wurde ein konsistenter Anstieg von Superoxid nach Exposition mit 50 Hz ELF-MF (2,5 mT) für 2 h festgestellt, während die NO-Konzentrationen unverändert blieben [162,163]. Hier wurden jedoch Veränderungen nach einer Erholungszeit von 2 Tagen und nicht-unmittelbare Reaktionen gemessen; daher sind diese Effekte sind also eher Hinweise auf Langzeit- oder Sekundäreffekte. Der Einfluss von längerer ELF-MF-Exposition für 24 h (1, 2, 3 mT) auf das Genom wurde in einer anderen Studie mit GC-2-Zellen untersucht, mit einem marginalen Anstieg der DNA-Schäden bei der höchsten Dosis, was als Folge von oxidativen Effekten interpretiert wurde [164], aber es wurden keine Daten zur ROS-Bildung oder oxidativem Stress angegeben.

Ex-vivo-Untersuchungen ergaben ambivalente Beobachtungen und Schlussfolgerungen in einigen Studien mit menschlichen Spermien zum Einfluss von RF-EMF in Bezug auf oxidativen Stress und Qualität, obwohl ähnliche Expositionsdauern (45-90 min) und Dosen (SAR: 1-6 W/kg) angewendet wurden [165-168]. Zwei Studien berichteten keine Anzeichen für oxidative DNA-Schäden oder andere

negative Effekte, wie induzierter Zelltod und Verminderung der Spermienqualität, wenn Spermien bei einem 900 MHz GSM- oder einem 1,95 GHz UMTS-Signal exponiert wurden [166,167].

Im Gegensatz dazu wurden nach Exposition mit einem 900 MHz-GSM- oder 1,95 GHz-UMTS-Signal oxidativer Stress und in einigen Fällen massive DNA-Schäden und ein Verlust der Spermiovitalität nach Exposition mit einem 900 MHz GSM- oder 2,45 GHz WiFi-Signal beobachtet [165,168].

Es ist jedoch zu beachten, dass die beiden Studien ohne signifikante Effekte unter kontrollierten Temperatur- und Expositionsbedingungen durchgeführt wurden, während die anderen beiden Nutzergeräte verwendeten. Es muss berücksichtigt werden, dass die Exposition von Zellen mit kommerziellen Nutzergeräten (z. B. Mobiltelefonen) oft mit vielen Unsicherheiten, Störfaktoren und/oder Schwankungen in der Exposition behaftet sind.

Nach 24-stündiger Exposition mit einem 1,8 GHz RF-EMF (GSM-Signal, kontinuierlich oder intermittierend) wurde ein Anstieg der oxidativen DNA-Schäden, der ROS-Produktion und der Autophagie-Aktivität in GC-2 Zellen bei der höchsten SAR-Dosis von 4 W/kg beobachtet [164,169-171]. Daher gibt es Hinweise darauf, dass der Anstieg der ROS-Produktion nicht sofort, sondern mit zunehmender Expositionszeit (>12 h) oder kumulativer Dosis einhergeht [170]. Dennoch wurde ein Anstieg der mitochondrialen Superoxid-Produktion in der gleichen Zelllinie nach 2-6 h Exposition mit unmodulierten 1,8 GHz HF-EMF bei niedrigeren Dosen (SAR: 0,15 W/kg) beobachtet, begleitet von Lipidperoxidation [172]. In dieser umfassenden Studie wurden diese Beobachtungen in GC-1-Zellen und frisch isolierten Spermatogonien bestätigt und der Ursprung der beobachteten RF-EMF-Effekte wurde der mitochondrialen Atmungskette zugeschrieben. Auch bei höheren Expositionsintensitäten (SAR: 1,5 W/kg) wurde keine Zunahme, sondern eher eine Abnahme der mitochondrialen ROS-Bildung gemessen und keine Veränderung der globalen ROS- und Lipidperoxidationswerte wurden in Mäusespermatozoen festgestellt [172]. Folglich reagierten die Mäusespermien anders auf RF-EMF Exposition als die Vorstufen der Spermienentwicklung, repräsentiert durch die GC-1 und GC-2 Zellen. Die exponierten Spermazellen zeigten Hinweise auf oxidative DNA-Schäden und reduzierte Qualität, obwohl es keine Indikatoren für oxidativen Stress gab.

Zusätzliche Hinweise auf einen Einfluss von RF-EMF auf die Reproduktion ergaben sich aus Studien an Leydig-Zellen von Mäusen, in denen die Exposition bei einem 1,8 GHz GSM-Signal (SAR: 0,116 W/kg) oder einem 1,95 GHz RF-EMF (SAR: 3 W/kg) zu einer verminderten Testosteronproduktion führte [173,174]. Während es Hinweise auf oxidativen Stress (d.h. CAT und MDA) [173] nach einer kurzen Exposition für 1-3 h gab, wurde eine erhöhte ROS-Bildung nach der 24 h der Exposition nicht nachgewiesen [174].

Schließlich wurden Wirkungen auf ein Modellsystem für die weibliche Reproduktion in kultivierten präantralen Follikeln der Maus nach Entwicklungsinduktion untersucht. Die Exposition 2,45 GHz RF-EMF (SAR: 0,77-0,88 W/kg) für 1 h/Tag beeinflusste das Wachstum und die Entwicklung der Follikel, was mit erhöhter Lipidperoxidation und oxidativen Stressmarkern verbunden war [175].

### **5.3. Bewertung der EMF-Effekte auf Reproduktion und Fertilität**

Der Einfluss auf die Fertilität und die Entwicklung von Föten ist ein wichtiges Thema, da sich entwickelnde Organismen und Zellen besonders empfindlich auf externe Stressfaktoren reagieren. Auswirkungen von EMF auf die Fortpflanzung, vorwiegend nach RF-EMF Exposition, wurden in männlichen Fortpflanzungsorganen und Spermien und deren Vorläuferstadien untersucht. Zusätzlich wurden die Muttertiere EMF exponiert, und mögliche Schäden in frühen und späten Stadien der Schwangerschaft sowie in der Nachkommenschaft untersucht [51,112,159].

Die Mehrzahl der Befunde aus den Tierstudien weisen auf eine funktionelle und morphologische Beeinträchtigung von Hoden und Spermien durch EMF-Exposition hin (überwiegend für RF-EMF) hin, die mit einem Anstieg von ROS, einer Verminderung der antioxidativen Kapazität und Lipidperoxidation verbunden war [48,55,146-151,153,154]. Ein vorheriger Insult oder eine vorbestehende Krankheit (z. B. Diabetes) erwies sich als Risikofaktor, der den oxidativen Stress verstärkte, der nicht kompensiert werden konnte [158]. Nach in utero Exposition wurden altersabhängige Effekte auf oxidative Stressmarker bei den Nachkommen beobachtet, die sich je nach untersuchtem Organsystem unterschieden [160,161]. Eine Studie zu Beeinträchtigungen in frühen Stadien der Schwangerschaft zeigte Hinweise auf eine verminderte Blastozystenimplantation [118].

In Zellstudien wurden hauptsächlich männliche Keimzellen und Zellen aus männlichen Fortpflanzungsorganen verwendet. Diese sind sehr temperaturempfindlich, so dass Temperaturschwankungen während der Bestrahlung ausgeschlossen werden müssen, da sonst falsch-positive Befunde die Auswertung beeinflussen [114,115]. Dies war in vielen Zellstudien nicht der Fall, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass einige Befunde falsch-positiv sind. Insgesamt liefern die wenigen Zellstudien keine verlässlichen Hinweise auf eine Beeinträchtigung von Spermien und deren Vorstufen durch EMF-induzierten oxidativen Stress, obwohl einige von ihnen über Hinweise auf ROS Bildung und oxidativen Stress berichten [164,169-172].

## **6. Weitere Beobachtungen von durch EMF induziertem oxidativem Stress**

Zusätzlich zu der umfangreichen Literatur über Effekte von EMF auf das Nerven-, Immun- und Reproduktionssystem, wurden eine Reihe von Studien über oxidativen Stress in anderen Organsystemen und Zelltypen veröffentlicht worden (Ergänzende Materialien, Tabellen S1-S4).

### **6.1. Oxidative Einflüsse auf andere Organe**

Hinweise auf eine Anpassung an oxidativen Stress und antioxidative Prozesse, induziert durch 900 MHz RF-EMF-Exposition (2,5 mW/cm<sup>2</sup>) für 1 h/Tag wurde in der Leber und Niere von männlichen Sprague-Dawley Ratten gefunden. Die ROS-Bildung war in beiden Organen nach 60 Tagen RF-EMF-Exposition erhöht, was mit Veränderungen von Markern der Leber- und Nierenfunktion verbunden war.

Funktion verbunden war. Diese Veränderungen waren jedoch nach 30 Tagen der Regeneration nicht mehr vorhanden, was auf eine Adaptation hinweist [35]. Untersuchungen zum oxidativen Stress in der Leber von Jugendlichen Sprague-Dawley Ratten nach 900 MHz RF-EMF (SAR: 0,0096 W/kg) Exposition für 1 h/Tag - während der postnatalen Tage 35-59 - resultierte nicht in einer signifikanten Induktion von ROS, führte aber zu einigen Veränderungen der oxidativen Stressmarker [176]. Im Gegensatz dazu zeigten Analysen von Lebergewebe am postnatalen Tag 60 dagegen Veränderungen in ROS, oxidativen Stressmarkern und Gewebetoxizität nach in utero Exposition bei 1,8 GHz (SAR: 0,12 W/kg) für 20 Tage und 6, 12, 24 h/Tag [177].

RF-EMF-Exposition (950 MHz) von Ratten, Muttertieren und deren Nachkommen unterschiedlichen Alters (Neugeborene bis zu 30 Tage nach der Geburt) für bis zu 51 Tage führte zu einigen Veränderungen im oxidativen Stress und DNA-Schäden in der Leber. Diese Effekte waren abhängig von Alter, Expositionsdauer und Dosis (Ganzkörper-SARs: 0,51, 0,18, 0,18 und 0,06 W/kg für Neugeborene, jeweils am Tag 6, Tag 15 und Tag 30 nach der Geburt,) [178]. Eine verringerte Lipidperoxidation wurde nur bei Neugeborenen nach RF-EMF-Exposition in utero gefunden, während für die Proteinoxidation und CAT keine Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet wurden.

Unterschiede zwischen den Gruppen für die Protein-Oxidation und CAT beobachtet wurden. Der DNA-Schaden war nur bei den 30 Tage alten exponierten Tieren erhöht, während er bei den 15 Tage alten

Tieren reduziert war. Daher sind die Ergebnisse zu DNA-Schäden nicht schlüssig und könnten aufgrund der großen Variabilität zufällig sein.

Ob ein vorbestehender Zustand oder eine Krankheit, wie z. B. Diabetes, das Ausmaß oxidativen Stresses beeinflusst oder dessen Abwehr moduliert, wurde an männlichen Sprague-Dawley-Ratten in einem Diabetes-Modell untersucht [179]. Ratten mit Diabetes zeigten im Vergleich zu gesunden Ratten eine ausgeprägtere Produktion von ROS und erhöhte Lipidperoxidation in der Leber nach 28 Tagen einer 900 MHz RF-EMF-Exposition (E-Feld: 25 V/m) für 4 h/Tag. Leider wurde in dieser Studie kein SAR-Wert in dieser Studie berichtet, und die Beobachtung der divergierenden Aktivität von SOD und CAT ist etwas kontraintuitiv, da beide Marker für die antioxidative Abwehr sind [179].

In der Studie von Esmekaya et al. waren die Lipidperoxidation und die NO-Produktion sowohl in der Leber als auch in Lunge, Herz und Niere männlicher Ratten nach Exposition mit gepulsten 900 MHz RF-EMF (Ganzkörper-SAR: 1,2 W/kg) für 2 h/Tag für 3 Wochen erhöht, während die GSH Gehalte vermindert waren [150]. Shahin et al. berichteten über Veränderungen von ROS und den oxidativen Stress Marker SOD, CAT und GST in Leber und Niere von trächtigen Parkes-Mäusen, die 45 Tage lang bei 2450 MHz RF-EMF (SAR: 0,023 W/kg) exponiert waren [118].

Die gleiche Gruppe fand einen Anstieg von ROS und damit verbundene Hinweise auf oxidativen Stress in der Leber und Niere von männlichen Schweizer Mäusen, die bei 2450 MHz RF-EMF (SAR: 0,018 W/kg) für 30 Tage exponiert wurden [55].

Erhöhte Lipidperoxidation sowie eine Abnahme der antioxidativen Marker wurde in den Nieren von Ratten beobachtet, die bei 217 Hz gepulsten 900, 1800 MHz oder 2450 MHz RF-EMF (Ganzkörper-SAR: 0,18 W/kg; 10 V/m) für 5 Tage/Woche und 60 min/Tag von in utero bis 6 Wochen nach der Geburt exponiert waren [160]. Interessanterweise war die Lipidperoxidation in den exponierten Tieren in der vierten Lebenswoche vermindert, während die antioxidativen Biomarker zu allen drei untersuchten Zeitpunkten (4, 5 und 6 Wochen nach der Geburt) durchgängig niedriger waren als die der entsprechenden Kontrollen. Bei Anwendung eines 2450 MHz RF-EMF wurden in einer Studie an Wistar-Ratten Veränderungen sowohl bei ROS als auch bei oxidativen Stressmarkern in der Niere [180], während für ROS keine Veränderungen gefunden wurden [181]. In ähnlicher Weise untersuchten vier Studien oxidativen Stress in der Niere von Sprague-Dawley Ratten unter Verwendung von 900 MHz HF-EMF-Signalen, sie ergaben ebenfalls ambivalente Ergebnisse. Zwei davon berichteten über Veränderungen der ROS-Bildung, des oxidativen Stresses und der Gewebetoxizität [35,182], eine zeigte erhöhte ROS, Gewebetoxizität und Apoptose, ohne antioxidative Marker zu bewerten [183], und eine fand keinen Hinweis auf oxidativen Stress, obwohl sie Nierentoxizität beschrieb [184]. Andere Untersuchungen an der Niere zeigten Veränderungen von ROS, oxidativem Stress, Gewebetoxizität und Apoptose bei Anwendung von 2,1 GHz RF-EMF [185].

Im Herzen von Wistar-Ratten führte eine 2,45 GHz RF-EMF-Exposition für 5 min (50, 100, 150, 200 mW/cm<sup>2</sup>) oder 30 Tage (SAR: 0,1 W/kg) zu Veränderungen in ROS und oxidativen Stressmarkern und erhöhter Gewebetoxizität und Apoptose [186] bzw. zu mehr Lipidperoxidation und reduzierter SOD [187]. Zwei Studien an Sprague-Dawley-Ratten untersuchten oxidativen Stress im Herzen unter Anwendung von im Labor erzeugten 900 MHz HF-EMF-Signalen. Nach in utero Exposition während der Trächtigkeitstage 13-21 bei 0,025 W/kg SAR für 1 h/Tag und Untersuchung am postnatalen Tag 21 gab es deutliche Hinweise auf oxidativen Stress, Gewebetoxizität und Apoptose im Herzen [188]. In einer anderen Studie mit jungen Ratten wurden erhöhte ROS und erhöhte Apoptose, aber keine Veränderungen der antioxidativen Abwehr oder der Gewebetoxizität nach 900 MHz RF-EMF Exposition (SAR: 0,0093 W/kg) für 1 h/Tag an den postnatalen Tagen 21-59 festgestellt [189].

Schließlich gibt es einige sporadische Berichte über oxidativen Stress im Zusammenhang mit RF-EMF

Exposition in anderen Gewebetypen. Zum Beispiel wurde eine 2,45 GHz WiFi-Exposition (Ganzkörper-SAR: 0,1 W/kg) bei männlichen Wistar-Ratten eine erhöhte Lipidperoxidation in der Schleimhaut des Vokaltraktes gefunden, während keine Unterschiede in antioxidativen Biomarkern gemessen wurden [190]. Erhöhte Lipidperoxidation, Apoptose und pathologische Gewebeveränderungen wurden in der Blase junger Ratten gefunden, die bei 900 MHz RF-EMF (SAR: 0,0067 W/kg) exponiert wurden [183]. Zwei Tierstudien zu möglichem oxidativen Stress an den Augen wurden veröffentlicht [119,191], beide zeigten keine erhöhte ROS-Produktion. Die Exposition bei 2,45 GHz RF-EMF, gepulst mit 217 Hz (Ganzkörper SAR: 0,1 W/kg), für 1 h/Tag und 30 Tage hatte keinen merklichen Effekt auf die Lipidperoxidation im Auge, während antioxidative Biomarker (GPx und GSH) signifikant vermindert waren [191]. In Kombination mit Melatonin-Behandlung wurden diese Effekte rückgängig gemacht, was durch die antioxidative Wirkung von Melatonin erklärt wurde. Im Gegensatz dazu gab es keine Hinweise auf erhöhten oxidativen Stress und NO-Produktion durch 1,8 GHz RF-EMF (Ganzkörper-SAR: 0,4 W/kg) bei Wistar-Ratten, die 1 h/Tag für 3 Wochen exponiert wurden [119]. Allerdings wurde die Exposition der Tiere in den Käfige mit einem Mobiltelefon im Gesprächsmodus durchgeführt, was zwangsläufig mit großen Unsicherheit und Variabilität der SAR verbunden ist.

Für die ELF-MF-Exposition wurden in letzter Zeit nur wenige Tierstudien mit Messwerten zum oxidativen Stress veröffentlicht. Kein Hinweis auf eine erhöhte Lipidperoxidation (MDA) in der Leber wurde von Erdal et al. gefunden, in denen Wistar-Ratten beider Geschlechter bei 50 Hz ELF-MF (1 mT) für 4 h/Tag und 445 Tage ausgesetzt wurden [192]. Die Ergebnisse einer Studie an männlichen Wistar Ratten, die bei 60 Hz ELF-MF (2,4 mT) für 2 h exponiert wurden, zeigten eine Beeinträchtigung der antioxidativen Abwehr in Herz und Nieren [193]. Allerdings zeigten Ratten, die in Röhren eines Karussellaufbaus für die Exposition – aber ohne ELF-MF - gehalten wurden, ähnliche Konzentrationen von ROS und antioxidativen Markern, was darauf hindeutet, dass die Stresssituation, die durch eine Einschließung in Röhren verursacht wird, ebenfalls oxidativen Stress auslöst. Diese Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit von geeigneten Schein-Expositions-Kontrollen für solche Experimente, um störende Faktoren auszuschließen, die auch zu oxidativem Stress führen. Allerdings wurde in dieser Studie nicht angegeben, ob die Tiere vorher trainiert wurden, in die Röhren zu gehen, um diesen Stressfaktor auszuschließen.

## **6.2. Experimentelle Daten zur Wirkung von EMF auf Haut-, Epithel- und Krebszellen**

Aufgrund ihrer Funktion als Barriere und erste Verteidigungslinie gegenüber der Umwelt, sind Haut und Epithelzellen von Interesse für mögliche EMF-Effekte. Allerdings wurden im letzten Jahrzehnt nur experimentelle Studien mit kultivierten Zellen und keine mit Tieren durchgeführt. Eine Reihe von Zelltypen mit unterschiedlichen Funktionen und Eigenschaften wurden verwendet, wie z.B. Fibroblasten aus der Haut von Ratten (Rat-1), Mäusen (NIH/3T3, McCoy) und Menschen (HSF) oder menschliche Fibroblasten. Darüber hinaus gibt es experimentelle Daten von menschlichen Keratinozyten (NCTC2544, HaCaT), spezialisierten Epithelzellen der Brustdrüse (MCF10A), Lungenfibroblasten von Mensch (IMR-90, MRC-5) und Hamster (V79), Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO), Zellen der menschlichen Netzhaut (RPE-1) und Linse (HLE-B3) des Auges sowie menschliche Amnion Zellen (FL, HTR-8/SV40neo). Aufgrund der Verwendung einer Vielzahl von Zelltypen und der begrenzten Anzahl direkt vergleichbarer Studien ist das aktuelle Bild bezüglich der Effekte von EMF-Exposition auf Haut und Epithelzellen uneinheitlich. Dennoch gibt es einige Hinweise darauf, dass EMF zumindest vorübergehend zu einer erhöhten ROS-Produktion und oxidativem Stress in diesen Zelltypen führen kann, wobei die Mehrzahl der Daten aus Zellstudien im ELF-MF-Bereich stammt. Ein vorübergehender Anstieg von ROS wurde in menschlichen Keratinozyten (NCTC-2544) und in embryonalen Fibroblasten der Maus (MEF) bei kontinuierlicher Exposition mit 50 Hz ELF-MF beobachtet [194,195]. In Keratinozyten wurde nach 1-2 Stunden Exposition ein Anstieg der



ROS-Bildung festgestellt, gleichzeitig mit Veränderungen der oxidativen Stress-Marker (GSH, GPx, SOD) [194]. Nach 4 h Exposition, zeigten die ROS-Messungen keine Unterschiede mehr zu den Kontrollzellen, aber es gab Anzeichen eines Aufbaus der antioxidativen Abwehr. Bemerkenswert ist auch, dass dieser expositionsbedingte Anstieg der ROS bei niedrigen (50 und 100  $\mu$ T), aber nicht bei höheren Feldstärken gefunden wurde, d.h. nicht in dem Bereich, der in vielen anderen Studien verwendet wurde. Dennoch wurde auch in Mäusefibroblasten eine erhöhte ROS-Bildung nach Exposition mit ELF-MF (2 mT) in einem Zeitfenster von 2-6 h, korrelierend mit einem Anstieg der Autophagie festgestellt [195]. Mit fortschreitender Expositionsdauer passten sich die Zellen an die Exposition an und reagierten nicht mehr mit erhöhter ROS-Produktion. In IMR-90-Lungenfibroblasten die 3 Tage lang bei starken 60 Hz ELF-MF (6 mT) exponiert wurden, führte diese verlängerte Exposition sogar zu einer reduzierten ROS-Bildung [196]. Zusammen mit Fluktuationen der antioxidativen Marker wurde eine vorübergehende Reduktion der Superoxid-, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- und NO-Konzentration für MRC-5-Lungenfibroblasten berichtet, die täglich für 1 h bei starken 50 Hz ELF-MF (10 mT) für die Tage 1-3 exponiert wurden, während ein deutlicher Anstieg nach 7 Tagen gefunden wurde [197]. Im Rahmen der Untersuchung des Einflusses von 50 Hz ELF-MF auf Wundheilungs- und Entzündungsprozesse wurde eine ähnliche Expositionsdauer (3-6 h) in Fibroblasten und in HaCaT-Keratinocyten eine erhöhte iNOS-Expression und Aktivität, während CAT-Aktivität und Superoxidbildung reduziert waren [198,199]. Ähnliche Beobachtungen wurden in zwei anderen Zelltypen gemacht, Brust- (MCF10A) und Netzhautepithelzellen (RPE-1), bei denen nach ELF-MF-Exposition keine Anzeichen oder sogar eine Tendenz zu reduziertem oxidativen Stress beobachtet wurden [200,201]. Allerdings wurden einige der Messungen nach einer längeren Erholungsphase durchgeführt und stellen daher vermutlich keine direkten Effekte der Exposition dar, sondern eher eine sekundäre Zellreaktion.

Eine Forschergruppe führte eine Reihe von Studien an FL-Zellen durch, die aus dem Epithel der Fruchtblase stammen [202-205]. Sie fanden einen leichten Anstieg von ROS im Zytoplasma und, mit einer gewissen Verzögerung, eine Superoxid-Produktion in den Mitochondrien in der Zeitspanne von 5-30 min nach Beginn der Exposition mit einer 50 Hz ELF-MF (0,4 mT) Exposition [202]. In diesem Fall ist es jedoch wahrscheinlich, dass die Exposition eher zur Aktivierung von zellulären Signalwegen und nicht zu kanonischem oxidativem Zellstress führte [203-205]. Zum Beispiel verändert die ELF-MF Exposition die Aktivität/Erregbarkeit von epidermalen Wachstumsfaktoren (EGF)-Rezeptoren in der Zellmembran, wodurch der MAPK-Signalweg und die nachfolgenden Zellreaktionen umgestaltet werden.

Die Funktion der EMF-induzierten Produktion von Radikalen als Signalmoleküle für die Aktivierung des MAPK-Signalweges wurde bereits in einer Pionierstudie für RF-EMF postuliert [206]. In Rat-1 Rattenhaut-Fibroblasten stimulierte eine kurze Exposition mit unmodulierten 875 MHz RF-EMF die NADH-Oxidase und die ROS-Produktion, wodurch die Empfindlichkeit des EGF-Rezeptors erhöht und der MAPK-Signalweg aktiviert wurde. Bei der Anwendung von RFEMF gibt es weitere Hinweise auf eine transiente ROS-Bildung und oxidativen Stress, durch einige wenige Studien. In embryonalen NIH/3T3-Fibroblasten der Maus wurde ein Anstieg von ROS gefunden, am ausgeprägtesten nach Exposition mit einem 1,8 GHz GSM-Signal (SAR: 2 W/kg, 5/10 min an/aus) für 1-2 h oder einer Kombination aus einem 837 Hz GSM- und einem 1,95 GHz UMTS-Signal (SAR: 4 W/kg) [102,207]. Im Gegensatz dazu führte die kombinierte Exposition mit diesen beiden Signalen in MCF10A Brustepithelzellen nicht zu einem Anstieg von ROS und Veränderungen der oxidativen Stress-Markern [208]. Ebenso wurde kein Anstieg der mitochondrialen Superoxid-Bildung beobachtet bei Exposition mit 1,8 GHz RF-EMF (SAR: 0,15 W/kg) für 2-6 h in einer anderen Maus-Fibroblasten Zelllinie [172]. Somit scheint der temporäre Anstieg von ROS keine allgemeine Zellreaktion zu sein, sondern spezifisch für bestimmte Zelltypen.

Wiederum an Mäusefibroblasten durchgeführt, wurde eine ungewöhnlich hohe Zellsterblichkeit gefunden nach kontinuierlicher 1,8 GHz RF-EMF-Exposition (1,2 W/m<sup>2</sup>) für 2 Tage [105]. Im Gegensatz

zu den meisten anderen vergleichbaren Untersuchungen, war die ROS-Bildung nicht temporär und kurz nach Beginn der Exposition nachweisbar, sondern wurde erst nach 6 h deutlich und nahm mit der mit der Expositionsdauer. Dieser Befund deutet darauf hin, dass die ROS-Bildung möglicherweise nicht ein direktes Ergebnis der Exposition ist, sondern ein sekundärer Effekt, der auf Apoptose zurück zu führen ist. Ähnliche Mechanismen könnten bei der ROS-Erhöhung nach Exposition von CHO-Zellen bei einem GSM-modulierten 900 MHz RF-EMF (SAR 2 W/kg) für 12 und 24 h wirken [209]. Dieser Gedanke wird durch weitere Beobachtungen an Hamster- (V79) und menschlichen (HSF) Fibroblasten unterstützt. Ohne eine negative Auswirkung auf die Lebensfähigkeit zu haben oder zu einem Zellschaden zu führen, führte die Exposition mit 1,8 GHz RF-EMF (SAR: 1,6/3 W/kg, GSM-Signal oder Trägerwelle) zu einem frühen transienten Anstieg der ROS-Bildung, die nach 24 h Exposition wieder aufhörte [113,210,211]. In Übereinstimmung mit diesen Schlussfolgerungen wurde in der Studie keine Hinweise auf oxidative DNA-Schäden in Lungenfibroblasten gefunden, unabhängig von der Expositionsdauer (1, 4, 24 h) mit unterschiedlichen Dosen (SAR: 0,5, 2, 4,9 W/kg) und Modulationen von 1,95 GHz RF-EMFs (GSM, UMTS, WiFi) [212]. Allerdings wurde eine leichte Reduktion der Zellvitalität nach 6-24 h Exposition mit einem 1,8 GHz GSM-Signal (SAR: 2,3 und 4 W/kg) in HLE B3 Linsenepithelzellen beobachtet, begleitet von einem Anstieg des Lipidperoxidationsmarkers MDA [213]. Genexpression und Proteinspiegel für wichtige antioxidative Enzyme (SOD, CAT, GPx1) waren erniedrigt. Daraus schlossen die Autoren, dass die höheren ROS-Konzentrationen, die nach 30-90 min Exposition auf eine verminderte Aktivität des antioxidativen Abwehrsystems zurückzuführen sind. Dies steht im Gegensatz zu anderen Zelltypen, bei denen die ROS-Produktion auf die Stimulation oxidierender Enzyme wie den NADH-Oxidasen zurückgeführt wurde.

Zusätzlich zu den Studien mit kultivierten Zellen, die einer der biologischen Funktionen oder Organen zugeordnet werden konnten, gibt es auch einige experimentelle Ergebnisse, die in verschiedenen Primär- oder Tumorzellen unterschiedlicher Herkunft erzeugt wurden. Obwohl es kaum möglich ist, ein einheitliches Bild und umfassende Schlussfolgerungen abzuleiten, liefern diese Ergebnisse zusätzliche Informationen über den Einfluss von EMF auf den oxidativen Haushalt von Zellen. Zum Beispiel verursachte 50 Hz ELF-MF (100  $\mu$ T) keine Veränderung der ROS-Bildung oder des GSH Spiegel in Herzmuskelzellen, sowohl nach kontinuierlicher als auch nach Intervallexposition mit kurzen Zeiten [214]. Im Gegensatz dazu führte in einer murinen Plattenepithelkarzinom-Linie (AT478) eine Exposition bei 1 mT für 16 min zu einem Anstieg der ROS-Bildung und der Aktivitäten von SOD und GPx, während die MDA-Konzentrationen abnahmen [215]. Andere Krebszelllinien reagierten jedoch unterschiedlich auf eine 50 Hz ELF-MF-Exposition (6 mT) für 2 h. Die ROS-Werte blieben in Gist-T1 gastrointestinalen Stromatumorzellen unverändert, erhöht in HCT-116 kolorektalen Zellen und tendenziell niedriger in HEK293T embryonalen Nierenzellen [201]. Kontinuierliche 60 Hz ELF-MF-Exposition (6 mT) der HeLa-Gebärmutterhalskrebszellen führte zu niedrigeren ROS und besserer Zelllebensfähigkeit [196], wohingegen bei Brustkrebszellen ein Anstieg der ROS-Bildung nach 2 h festgestellt wurde, begleitet von induzierter Apoptose bei längerer Exposition mit ELF-MF (1 mT) [216]. Bemerkenswert ist, dass hier die ROS-Bildung nach Exposition mit 200 Hz und nicht mit 50 Hz ELF-MF beobachtet wurde, während letztere generell stärkere Effekte auf die Apoptose zeigte.

Im HF-EMF-Bereich wurden analoge Beobachtungen in MDA-MB-231 Brustkrebszellen gemacht, die einer 900 MHz GSM Brustkrebs-Zellen, die bei einem 900 MHz GSM-ähnlichen Signal (SAR: 0,36 W/kg) exponiert wurden. Die RF-EMF-Exposition für 1 h führte zu einem Anstieg der ROS-Bildung und induzierte den Zelltod [217]. Apoptose und mehr ROS wurde auch in MCF-7 Brustkrebszellen nach Exposition mit 217 Hz gepulsten 900, 1800 und 2450 MHz RF-EMF (durchschnittliche SAR: 0,36 W/kg) für 1 h nachgewiesen [111]. RF-EMF-induzierter Zelltod wurde auch in embryonalen Nierenzellen (HEK293, HEK293T) beobachtet, die bei einer unmodulierten 940 MHz Trägerwelle (SAR: 90 mW/kg) [218] oder 2,45 GHz (E-Feld: 2 V/m) [219,220] für ca. 1 h exponiert waren. Die Ergebnisse der Analysen der Marker für oxidativen Stress fiel unterschiedlich aus. Während die 2,45 GHz RF-EMF zu höheren

MDA-Werten und reduzierten Aktivitäten von SOD und GPx führte, verringerte die Exposition bei 940 MHz RF-EMF die MDA-Werte über die Zeit, während SOD erhöht wurde, wobei maximalen Veränderungen 30-45 min nach Beginn der Exposition für ca. 1 h auftraten [219,220]. Allerdings unterschieden sich die Ergebnisse der Analysen der Marker für oxidativen Stress. Während der 2,45 GHz RF-EMF zu höheren MDA-Werten und reduzierten Aktivitäten von SOD und GPx führte, verringerte die Exposition bei 940 MHz RF-EMF die MDA-Werte über die Zeit, während SOD erhöht wurde, wobei die maximalen Veränderungen 30-45 min nach Beginn der Exposition auftraten. In ähnlichen Zeitfenstern wurde ein vorübergehender Anstieg der ROS-Bildung beobachtet, begleitet von Veränderungen der oxidativen Stress-Marker, nach der Exposition von HEK293-Zellen bei 940 MHz RF-EMF (SAR: 90 mW/kg) [218] oder MC3T3-E1 Osteoblasten-Zellen bei einem 2,45 GHz WiFi-Signal (SAR: 0,16/0,85 W/kg) [221]. Der Grund für eine Reduktion der Zellzahlreduktion ist nicht immer die induzierte Apoptose, sondern könnte aus der Förderung der Zellseneszenz resultieren [222]. Dies wurde in der Population verschiedener Krebszellen beobachtet, aber auch bei Stammzellen aus Fettgewebe nach Exposition mit einem 1,7-GHz LTE-Signal (SAR: 1 und 2 W/kg) für 3 Tage beobachtet. Dargestellt für HuH7-Leberkrebs Zellen und die Fett-Stammzellen, spielte die erhöhte Bildung von mitochondrialen und Gesamt-ROS durch die Exposition eine Rolle bei der Förderung der Seneszenz, da mehr Zellen mit stärkeren ROS-Signale vorhanden waren.

Auf der anderen Seite hatte die Exposition bei 900 MHz RF-EMF (SAR: 80 oder 170 mW/kg) in isolierten Schilddrüsenzellen weder die Zell-Vitalität beeinflusst noch Hinweise auf oxidativen Stress oder einen Anstieg der ROS-Bildung gezeigt [223].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch EMF-Exposition von kultivierten Zellen keine universelle zelluläre Reaktion, sondern eine Vielzahl von Mechanismen und Stressreaktionen einschließlich ROS-Bildung und oxidativem Stress ausgelöst werden, abhängig vom Zelltyp und den experimentellen Bedingungen. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass etablierte Zelllinien und insbesondere Krebszellen, die die Mehrheit der untersuchten Zelllinien darstellen, möglicherweise stärker und variabler reagieren als normale Zellen, was wahrscheinlich auf ihren veränderten Stoffwechsel und ihre Regulationsmechanismen zurückzuführen ist.

## 7. Schlussfolgerungen

Die Mehrheit der jüngsten Tierstudien zur erhöhten ROS Produktion und zum oxidativen Stress, verursacht durch EMF, zielten auf Untersuchungen des Nervensystems und der Fortpflanzung ab.

Analog dazu wurden in Zellstudien am häufigsten Neuronen oder neuronenhähnliche Zellen verwendet. Tierstudien zu oxidativem Stress und möglicher Beeinträchtigung der Reproduktion in verschiedenen Stadien (Spermienreifung, sehr frühe Stadien der Trächtigkeit wie die Einnistung und Auswirkungen bei Neugeborenen und nach einigen Wochen der EMF-Exposition der Muttertiere während der Schwangerschaft) folgen an zweiter Stelle. Diese Tierstudien wurden durch einige Zellstudien unterstützt, hauptsächlich in Mauszelllinien des männlichen Fortpflanzungssystems und in Spermien. Insgesamt wurden mehr Zellstudien als Tierstudien veröffentlicht, wobei neben den oben genannten Zelltypen des Nerven- und Fortpflanzungssystems, Immun- und Krebszellen sowie isolierte Zellen aus der Haut und Epithelien. Für diesen Bericht wurden Tier- und Zellstudien entsprechend ihrer Qualität und Fragestellung ausgewählt, um einen informativen Überblick über die verfügbaren Studien zu geben; es handelt sich jedoch nicht um eine systematische Übersichtsarbeit.

Zusammenfassend wurden in der Mehrzahl der Tierstudien und in mehr als der Hälfte der Zellstudien Hinweise auf erhöhten oxidativen Stress durch HF-EMF und ELFEMF berichtet.

Untersuchungen an Wistar- und Sprague-Dawley-Ratten erbrachten konsistente Hinweise auf oxidativen Stress nach HF-EMF-Exposition im Gehirn und in den Hoden sowie einige Hinweise auf oxidativen Stress im Herzen. Beobachtungen an Sprague-Dawley-Ratten scheinen ebenfalls konsistente Beweise für oxidativen Stress in der Leber und den Nieren zu liefern. Bei Mäusen wurde oxidativer Stress, induziert durch RF-EMF, vorwiegend im Gehirn und in den Hoden, sowie in Leber, Nieren und Eierstöcken nachgewiesen. Diese Beobachtungen wurden gemacht mit einer einer Vielzahl von Zelltypen, Expositionszeiten und Dosen (SAR oder Feldstärken) innerhalb der gesetzlichen Grenzwerte und Empfehlungen. Sicherlich waren einige Studien mit methodischen Unsicherheiten oder Schwächen behaftet oder sind nicht sehr umfassend hinsichtlich Expositionszeit, Dosis, Anzahl und quantitative Analyse der verwendeten Biomarker, um nur einige zu nennen. Es zeichnet sich ein Trend ab, der auch unter Berücksichtigung dieser methodischen Schwächen deutlich wird: nämlich, dass EMF-Exposition, selbst im niedrigen Dosisbereich, durchaus zu Veränderungen im zellulären oxidativen Gleichgewicht führen kann. Organismen und Zellen sind in der Lage, auf oxidativen Stress zu reagieren, und viele Beobachtungen nach EMF-Exposition deuten auf eine Anpassung nach einer Erholungsphase hin. Ungünstige Bedingungen, wie Krankheiten (Diabetes, neurodegenerative Erkrankungen), beeinträchtigen die Abwehrmechanismen des Körpers, einschließlich der antioxidativen Schutzmechanismen, und Personen mit solchen vorbestehenden Zuständen sind eher in der Lage, gesundheitliche Auswirkungen zu erleiden. Die Studien zeigen, dass sehr junge oder alte Individuen weniger effizient auf oxidativen Stress reagieren können, was natürlich auch für andere Stressoren gilt, die oxidativen Stress verursachen.

Weitere Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen sind notwendig, um diese Phänomene und Beobachtungen besser zu verstehen und diese Phänomene und Beobachtungen zu bestätigen.

Ergänzende Materialien: Die folgenden Materialien sind online unter

<https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijms22073772/s1>

Tierstudien mit HF-EMF-Exposition; Tabelle S1

Zell-Studien mit RF-EMF-Exposition; Tabelle S2

Tierstudien mit ELF-MF-Exposition; Tabelle S3

Zellstudien mit ELF-MF-Exposition; Tabelle S4

#### **Beiträge der Autoren:**

Konzeptualisierung, D.S. und M.M.; Methodik, D.S. und M.M.; Datenkuratierung, D.S. und M.M.; Erstellung des schriftlichen Originalentwurfs, D.S. (Zellstudien) und M.M. (Tierstudien) und M.M.; Projektverwaltung, D.S. und M.M.; Akquisition von Fördermitteln, D.S. und M.M.

Akquisition, D.S. und M.M. Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und sind damit einverstanden.

Finanzierung: Diese Forschung wurde teilweise durch das Bundesinstitut für Umwelt (BAFU) finanziert, Schweiz. Das APC wurde von der Universität Bern finanziert.

Danksagungen: Wir danken Christopher Portier und Bettina Freymüller für das kritische Lesen und Editieren des Manuskripts. Wir danken den anonymen Gutachtern für ihre Vorschläge zur Verbesserung des Manuskripts.

Wir weisen darauf hin, dass ein Kurzbericht erstellt und auf der Webseite des BAFU (<https://www.bafu.admin.ch/bafu/en/home/topics/electrosmog/newsletter-of-thewiss-expert-group-on-electromagnetic-fields-a.html>, abgerufen am 21. Januar 2021) auf der Basis der Daten und der Schlussfolgerung in dieser Übersichtsarbeit publiziert wird.

***Interessenkonflikte:***

***Die Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte. Die Geldgeber hatten keinen Einfluss auf die Sammlung, Analyse oder Interpretation der Daten, auf das Schreiben des Manuskripts oder auf die Veröffentlichung der Ergebnisse.***

## **Abkürzungen**

<b>8-OHdG</b>	<b>8-Oxo-2'-Deoxyguanosin, 8-Oxo-G</b>
<b>AC</b>	<b>Wechselstrom</b>
<b>ATRA</b>	<b>All-trans-Retinolsäure</b>
<b>CAT</b>	<b>Katalase</b>
<b>ELF-MF</b>	<b>Extrem-niederfrequentes Magnetfeld</b>
<b>EMF</b>	<b>Elektromagnetisches Feld</b>
<b>eNOS</b>	<b>Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase</b>
<b>ERK</b>	<b>Externe Signal-regulierte Kinase</b>
<b>GPx</b>	<b>Glutathion-Peroxidase</b>
<b>GSH</b>	<b>Glutathion</b>
<b>GSM</b>	<b>Globales System für mobile Kommunikation, 2G</b>
<b>GSSG</b>	<b>Glutathion-Disulfid</b>
<b>GST</b>	<b>Glutathion-S-Transferase</b>
<b>GR</b>	<b>Glutathion-Reduktase</b>
<b>HSC</b>	<b>Hämatopoetische Stammzelle</b>
<b>IARC</b>	<b>Internationale Agentur für Krebsforschung</b>
<b>iNOS</b>	<b>Induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase</b>
<b>LPS</b>	<b>Lipopolysaccharid</b>
<b>LTE</b>	<b>long-term evolution, 4G</b>
<b>MAPK</b>	<b>Mitogen-aktivierte Proteinkinase</b>
<b>MDA</b>	<b>Malondialdehyd</b>

**NADPH** Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat  
**nNOS** Neuronale Stickstoffmonoxid-Synthase  
**NO** Stickstoffmonoxid  
**NOS** Stickstoffmonoxid-Synthase  
**NOX** NADPH-Oxidase  
**PMA** Phorbol-12-Myristat-13-Acetat  
**PRDx** Peroxiredoxin  
**RF-EMF** Hochfrequentes Magnetfeld  
**ROS** Reaktive Sauerstoffspezies  
**SAR** Spezifische Absorptionsrate  
**SOD** Superoxid-Dismutase  
**TRPV1** Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1  
**UMTS** Universelles mobiles Telekommunikationssystem, 3G  
**UV** Ultraviolett  
**WiFi** Wireless Fidelity, WLAN-Standard

## Referenzen (englische Originaltitel)

1. Brieger, K.; Schiavone, S.; Miller, F.J., Jr.; Krause, K.H. Reactive oxygen species: From health to disease. *Swiss. Med. Wkly.* 2012, 142, w13659. [CrossRef] [PubMed]
2. Droge, W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 2002, 82, 47–95. [CrossRef] [PubMed]
3. Sies, H.; Berndt, C.; Jones, D.P. Oxidative Stress. *Annu. Rev. Biochem.* 2017, 86, 715–748. [CrossRef] [PubMed]
4. Halliwell, B.; Gutteridge, J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*; Oxford University Press: Oxford, UK, 2015; p. 944.
5. Marnett, L.J. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000, 21, 361–370. [CrossRef]
6. Cadet, J.; Davies, K.J.A.; Medeiros, M.H.; Di Mascio, P.; Wagner, J.R. Formation and repair of oxidatively generated damage in cellular DNA. *Free Radical Biol. Med.* 2017, 107, 13–34. [CrossRef] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3772 25 of 33
7. Yakymenko, I.; Tsybulin, O.; Sidorik, E.; Henshel, D.; Kyrlylenko, O.; Kyrlylenko, S. Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation. *Electromagn. Biol. Med.* 2016, 35, 186–202. [CrossRef]
8. Wang, H.; Zhang, X. Magnetic Fields and Reactive Oxygen Species. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18. [CrossRef]

9. Tamrin, S.H.; Majedi, F.S.; Tondar, M.; Sanati-Nezhad, A.; Hasani-Sadrabadi, M.M. Electromagnetic Fields and Stem Cell Fate: When Physics Meets Biology. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2016, 171, 63–97. [CrossRef]
10. Santini, S.J.; Cordone, V.; Falone, S.; Mijit, M.; Tatone, C.; Amicarelli, F.; Di Emidio, G. Role of Mitochondria in the Oxidative Stress Induced by Electromagnetic Fields: Focus on Reproductive Systems. *Oxid. Med. Cell. Longevity* 2018, 2018, 5076271. [CrossRef]
11. Rosado, M.M.; Simko, M.; Mattsson, M.O.; Pioli, C. Immune-Modulating Perspectives for Low Frequency Electromagnetic Fields in Innate Immunity. *Front. Public Health* 2018, 6, 85. [CrossRef]
12. Manna, D.; Ghosh, R. Effect of radiofrequency radiation in cultured mammalian cells: A review. *Electromagn. Biol. Med.* 2016, 35, 265–301. [CrossRef]
13. Lai, H. Exposure to Static and Extremely-Low Frequency Electromagnetic Fields and Cellular Free Radicals. *Electromagn. Biol. Med.* 2019, 38, 231–248. [CrossRef]
14. Falone, S.; Santini, S., Jr.; Cordone, V.; Di Emidio, G.; Tatone, C.; Cacchio, M.; Amicarelli, F. Extremely Low-Frequency Magnetic Fields and Redox-Responsive Pathways Linked to Cancer Drug Resistance: Insights from Co-Exposure-Based In Vitro Studies. *Front. Public Health* 2018, 6, 33. [CrossRef]
15. Dasdag, S.; Akdag, M.Z. The link between radiofrequencies emitted from wireless technologies and oxidative stress. *J. Chem. Neuroanat.* 2016, 75, 85–93. [CrossRef]
16. Georgiou, C.D. Oxidative stress-induced biological damage by low-level EMFs: Mechanism of free radical pair electron spinpolarization and biochemical amplification. In *Non-thermal Effects and Mechanisms of Interaction Between Electromagnetic Fields and Living Matter*; Giuliani, L., Soffritti, M., Eds.; European Journal of Oncology—Library: Bologna, Italy, 2010; Volume 5, pp. 63–113.
17. Baird, L.; Yamamoto, M. The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway. *Mol. Cell. Biol.* 2020, 40. [CrossRef]
18. Tonelli, C.; Chio, I.I.C.; Tuveson, D.A. Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxid. Redox Signal.* 2018, 29, 1727–1745. [CrossRef]
19. Sies, H.; Jones, D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020, 21, 363–383. [CrossRef]
20. Bedard, K.; Krause, K.H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2007, 87, 245–313. [CrossRef]
21. Yang, Y.; Bazhin, A.V.; Werner, J.; Karakhanova, S. Reactive oxygen species in the immune system. *Int. Rev. Immunol.* 2013, 32, 249–270. [CrossRef]
22. Wang, Y.; Branicky, R.; Noe, A.; Hekimi, S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J. Cell Biol.* 2018, 217, 1915–1928. [CrossRef]
23. Oswald, M.C.W.; Garnham, N.; Sweeney, S.T.; Landgraf, M. Regulation of neuronal development and function by ROS. *FEBS Lett.* 2018, 592, 679–691. [CrossRef]
24. Rhee, S.G.; Kil, I.S. Multiple Functions and Regulation of Mammalian Peroxiredoxins. *Annu. Rev. Biochem.* 2017, 86, 749–775. [CrossRef]
25. Brigelius-Flohe, R.; Maiorino, M. Glutathione peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta* 2013, 1830, 3289–3303. [CrossRef]

26. Zhang, Y.F.; Dai, M.H.; Yuan, Z.H. Methods for the detection of reactive oxygen species. *Anal. Methods* 2018, 10, 4625–4638. [CrossRef]
27. Tsikas, D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal. Biochem.* 2017, 524, 13–30. [CrossRef]
28. Wilson, C.; Munoz-Palma, E.; Gonzalez-Billault, C. From birth to death: A role for reactive oxygen species in neuronal development. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2018, 80, 43–49. [CrossRef]
29. Alkis, M.E.; Bilgin, H.M.; Akpolat, V.; Dasdag, S.; Yegin, K.; Yavas, M.C.; Akdag, M.Z. Effect of 900-, 1800-, and 2100-MHz radiofrequency radiation on DNA and oxidative stress in brain. *Electromagn. Biol. Med.* 2019, 38, 32–47. [CrossRef]
30. Hussein, S.; El-Saba, A.A.; Galal, M.K. Biochemical and histological studies on adverse effects of mobile phone radiation on rat's brain. *J. Chem. Neuroanat.* 2016, 78, 10–19. [CrossRef]
31. Kesari, K.K.; Meena, R.; Nirala, J.; Kumar, J.; Verma, H.N. Effect of 3G cell phone exposure with computer controlled 2-D stepper motor on non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway in rat brain. *Cell Biochem. Biophys.* 2014, 68, 347–358. [CrossRef]
32. Megha, K.; Deshmukh, P.S.; Banerjee, B.D.; Tripathi, A.K.; Ahmed, R.; Abegaonkar, M.P. Low intensity microwave radiation induced oxidative stress, inflammatory response and DNA damage in rat brain. *Neurotoxicology* 2015, 51, 158–165. [CrossRef]
33. Sahin, D.; Ozgur, E.; Guler, G.; Tomruk, A.; Unlu, I.; Sepici-Dinçel, A.; Seyhan, N. The 2100MHz radiofrequency radiation of a 3G-mobile phone and the DNA oxidative damage in brain. *J. Chem. Neuroanat.* 2016, 75, 94–98. [CrossRef] [PubMed]
34. Sharma, S.; Shukla, S. Effect of electromagnetic radiation on redox status, acetylcholine esterase activity and cellular damage contributing to the diminution of the brain working memory in rats. *J. Chem. Neuroanat.* 2020, 106, 101784. [CrossRef] [PubMed]
35. Ragy, M.M. Effect of exposure and withdrawal of 900-MHz-electromagnetic waves on brain, kidney and liver oxidative stress and some biochemical parameters in male rats. *Electromagn. Biol. Med.* 2015, 34, 279–284. [CrossRef] [PubMed] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3772 26 of 33
36. Motawi, T.K.; Darwish, H.A.; Moustafa, Y.M.; Labib, M.M. Biochemical modifications and neuronal damage in brain of young and adult rats after long-term exposure to mobile phone radiations. *Cell Biochem. Biophys.* 2014, 70, 845–855. [CrossRef] [PubMed]
37. Jeong, Y.J.; Son, Y.; Han, N.K.; Choi, H.D.; Pack, J.K.; Kim, N.; Lee, Y.S.; Lee, H.J. Impact of Long-Term RF-EMF on Oxidative Stress and Neuroinflammation in Aging Brains of C57BL/6 Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19. [CrossRef] [PubMed]
38. Zong, C.; Ji, Y.; He, Q.; Zhu, S.; Qin, F.; Tong, J.; Cao, Y. Adaptive response in mice exposed to 900 MHz radiofrequency fields: Bleomycin-induced DNA and oxidative damage/repair. *Int. J. Radiat. Biol.* 2015, 91, 270–276. [CrossRef] [PubMed]
39. Furtado-Filho, O.V.; Borba, J.B.; Maraschin, T.; Souza, L.M.; Henriques, J.A.; Moreira, J.C.; Saffi, J. Effects of chronic exposure to 950 MHz ultra-high-frequency electromagnetic radiation on reactive oxygen species metabolism in the right and left cerebral cortex of young rats of different ages. *Int. J. Radiat. Biol.* 2015, 91, 891–897. [CrossRef]



40. Akbari, A.; Jelodar, G.; Nazifi, S. Vitamin C protects rat cerebellum and encephalon from oxidative stress following exposure to radiofrequency wave generated by a BTS antenna model. *Toxicol. Mech. Methods* 2014, 24, 347–352. [CrossRef]
41. Avci, B.; Akar, A.; Bilgici, B.; Tunçel, Ö.K. Oxidative stress induced by 1.8 GHz radio frequency electromagnetic radiation and effects of garlic extract in rats. *Int. J. Radiat. Biol.* 2012, 88, 799–805. [CrossRef]
42. Bodera, P.; Makarova, K.; Zawada, K.; Antkowiak, B.; Paluch, M.; Sobiczewska, E.; Sirav, B.; Siwicki, A.K.; Stankiewicz, W. The effect of 1800MHz radio-frequency radiation on NMDA receptor subunit NR1 expression and peroxidation in the rat brain in healthy and inflammatory states. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 92, 802–809. [CrossRef]
43. Ertlav, K.; Uslusoy, F.; Ataizi, S.; Naziro ğlu, M. Long term exposure to cell phone frequencies (900 and 1800 MHz) induces apoptosis, mitochondrial oxidative stress and TRPV1 channel activation in the hippocampus and dorsal root ganglion of rats. *Metab. Brain Dis.* 2018, 33, 753–763. [CrossRef]
44. Gürler, H.; Bilgici, B.; Akar, A.K.; Tomak, L.; Bedir, A. Increased DNA oxidation (8-OHdG) and protein oxidation (AOPP) by low level electromagnetic field (2.45 GHz) in rat brain and protective effect of garlic. *Int. J. Radiat. Biol.* 2014, 90, 892–896. [CrossRef]
45. Naziro ğlu, M.; Çelik, Ö.; Özgül, C.; Çi ğ, B.; Do ğan, S.; Bal, R.; Gümral, N.; Rodríguez, A.B.; Pariente, J.A. Melatonin modulates wireless (2.45 GHz)-induced oxidative injury through TRPM2 and voltage gated Ca(2+) channels in brain and dorsal root ganglion in rat. *Physiol. Behav.* 2012, 105, 683–692. [CrossRef]
46. Varghese, R.; Majumdar, A.; Kumar, G.; Shukla, A. Rats exposed to 2.45GHz of non-ionizing radiation exhibit behavioral changes with increased brain expression of apoptotic caspase 3. *Pathophysiology* 2018, 25, 19–30. [CrossRef]
47. Kerimo ğlu, G.; Hanci, H.; Bas, O.; Aslan, A.; Erol, H.S.; Turgut, A.; Kaya, H.; Cankaya, S.; Sönmez, O.F.; Odaci, E. Pernicious effects of long-term, continuous 900-MHz electromagnetic field throughout adolescence on hippocampus morphology, biochemistry and pyramidal neuron numbers in 60-day-old Sprague Dawley male rats. *J. Chem. Neuroanat.* 2016, 77, 169–175. [CrossRef]
48. Chauhan, P.; Verma, H.N.; Sisodia, R.; Kesari, K.K. Microwave radiation (2.45 GHz)-induced oxidative stress: Whole-body exposure effect on histopathology of Wistar rats. *Electromagn. Biol. Med.* 2017, 36, 20–30. [CrossRef]
49. Kesari, K.K.; Kumar, S.; Behari, J. 900-MHz microwave radiation promotes oxidation in rat brain. *Electromagn. Biol. Med.* 2011, 30, 219–234. [CrossRef]
50. Asl, J.F.; Goudarzi, M.; Shoghi, H. The radio-protective effect of rosmarinic acid against mobile phone and Wi-Fi radiation-induced oxidative stress in the brains of rats. *Pharmacol. Rep.* 2020. [CrossRef]
51. Shahin, S.; Singh, S.P.; Chaturvedi, C.M. Mobile phone (1800MHz) radiation impairs female reproduction in mice, *Mus musculus*, through stress induced inhibition of ovarian and uterine activity. *Reprod. Toxicol.* 2017, 73, 41–60. [CrossRef]
52. Shahin, S.; Banerjee, S.; Swarup, V.; Singh, S.P.; Chaturvedi, C.M. From the Cover: 2.45-GHz Microwave Radiation Impairs Hippocampal Learning and Spatial Memory: Involvement of Local Stress Mechanism-Induced Suppression of iGluR/ERK/CREB Signaling. *Toxicol. Sci.* 2018, 161, 349–374. [CrossRef]

53. İkinci, A.; Mercantepe, T.; Unal, D.; Erol, H.S.; Sahin, A.; Aslan, A.; Bas, O.; Erdem, H.; Sönmez, O.F.; Kaya, H.; et al. Morphological and antioxidant impairments in the spinal cord of male offspring rats following exposure to a continuous 900MHz electromagnetic field during early and mid-adolescence. *J. Chem. Neuroanat.* 2016, 75, 99–104. [CrossRef]
54. Bilgici, B.; Akar, A.; Avci, B.; Tuncel, O.K. Effect of 900 MHz radiofrequency radiation on oxidative stress in rat brain and serum. *Electromagn. Biol. Med.* 2013, 32, 20–29. [CrossRef]
55. Shahin, S.; Mishra, V.; Singh, S.P.; Chaturvedi, C.M. 2.45-GHz microwave irradiation adversely affects reproductive function in male mouse, *Mus musculus* by inducing oxidative and nitrosative stress. *Free Radic. Res.* 2014, 48, 511–525. [CrossRef]
56. Megha, K.; Deshmukh, P.S.; Banerjee, B.D.; Tripathi, A.K.; Abegaonkar, M.P. Microwave radiation induced oxidative stress, cognitive impairment and inflammation in brain of Fischer rats. *Indian J. Exp. Biol.* 2012, 50, 889–896.
57. Tang, J.; Zhang, Y.; Yang, L.; Chen, Q.; Tan, L.; Zuo, S.; Feng, H.; Chen, Z.; Zhu, G. Exposure to 900 MHz electromagnetic fields activates the mcp-1/ERK pathway and causes blood-brain barrier damage and cognitive impairment in rats. *Brain Res.* 2015, 1601, 92–101. [CrossRef]
58. Tan, S.; Wang, H.; Xu, X.; Zhao, L.; Zhang, J.; Dong, J.; Yao, B.; Wang, H.; Zhou, H.; Gao, Y.; et al. Study on dose-dependent, frequency-dependent, and accumulative effects of 1.5 GHz and 2.856 GHz microwave on cognitive functions in Wistar rats. *Sci. Rep.* 2017, 7, 10781. [CrossRef]
59. Othman, H.; Ammari, M.; Sakly, M.; Abdelmelek, H. Effects of repeated restraint stress and WiFi signal exposure on behavior and oxidative stress in rats. *Metab. Brain Dis.* 2017, 32, 1459–1469. [CrossRef]
60. Othman, H.; Ammari, M.; Sakly, M.; Abdelmelek, H. Effects of prenatal exposure to WIFI signal (2.45GHz) on postnatal development and behavior in rat: Influence of maternal restraint. *Behav. Brain Res.* 2017, 326, 291–302. [CrossRef] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3772 27 of 33
61. Othman, H.; Ammari, M.; Rtibi, K.; Bensaid, N.; Sakly, M.; Abdelmelek, H. Postnatal development and behavior effects of in-utero exposure of rats to radiofrequency waves emitted from conventional WiFi devices. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2017, 52, 239–247. [CrossRef]
62. Esmekaya, M.A.; Tuysuz, M.Z.; Tomruk, A.; Canseven, A.G.; Yücel, E.; Aktuna, Z.; Keskil, S.; Seyhan, N. Effects of cell phone radiation on lipid peroxidation, glutathione and nitric oxide levels in mouse brain during epileptic seizure. *J. Chem. Neuroanat.* 2016, 75, 111–115. [CrossRef]
63. Bouji, M.; Lecomte, A.; Gamez, C.; Blazy, K.; Villégier, A.S. Impact of Cerebral Radiofrequency Exposures on Oxidative Stress and Corticosterone in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer Dis. JAD* 2020, 73, 467–476. [CrossRef] [PubMed]
64. Manikonda, P.K.; Rajendra, P.; Devendranath, D.; Gunasekaran, B.; Channakeshava; Aradhya, S.R.; Sashidhar, R.B.; Subramanyam, C. Extremely low frequency magnetic fields induce oxidative stress in rat brain. *Gen. Physiol. Biophys.* 2014, 33, 81–90. [CrossRef] [PubMed]
65. Akdag, M.Z.; Dasdag, S.; Ulukaya, E.; Uzunlar, A.K.; Kurt, M.A.; Taşkin, A. Effects of extremely low-frequency magnetic field on caspase activities and oxidative stress values in rat brain. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010, 138, 238–249. [CrossRef] [PubMed]
66. Jelenković, A.; Janać, B.; Pešić, V.; Jovanović, D.M.; Vasiljević, I.; Prolić, Z. Effects of extremely low-frequency magnetic field in the brain of rats. *Brain Res. Bull.* 2006, 68, 355–360. [CrossRef] [PubMed]

67. Chu, L.Y.; Lee, J.H.; Nam, Y.S.; Lee, Y.J.; Park, W.H.; Lee, B.C.; Kim, D.; Chung, Y.H.; Jeong, J.H. Extremely low frequency magnetic field induces oxidative stress in mouse cerebellum. *Gen. Physiol. Biophys.* 2011, 30, 415–421. [CrossRef] [PubMed]
68. Ciejka, E.; Kleniewska, P.; Skibska, B.; Goraca, A. Effects of extremely low frequency magnetic field on oxidative balance in brain of rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2011, 62, 657–661. [PubMed]
69. Martínez-Sámano, J.; Torres-Durán, P.V.; Juárez-Oropeza, M.A.; Verdugo-Díaz, L. Effect of acute extremely low frequency electromagnetic field exposure on the antioxidant status and lipid levels in rat brain. *Arch. Med. Res.* 2012, 43, 183–189. [CrossRef]
70. Cho, S.I.; Nam, Y.S.; Chu, L.Y.; Lee, J.H.; Bang, J.S.; Kim, H.R.; Kim, H.C.; Lee, Y.J.; Kim, H.D.; Sul, J.D.; et al. Extremely low-frequency magnetic fields modulate nitric oxide signaling in rat brain. *Bioelectromagnetics* 2012, 33, 568–574. [CrossRef]
71. Hamilton, M.L.; Van Remmen, H.; Drake, J.A.; Yang, H.; Guo, Z.M.; Kewitt, K.; Walter, C.A.; Richardson, A. Does oxidative damage to DNA increase with age? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 10469–10474. [CrossRef]
72. Falone, S.; Mirabilio, A.; Carbone, M.C.; Zimmitti, V.; Di Loreto, S.; Mariggiò, M.A.; Mancinelli, R.; Di Ilio, C.; Amicarelli, F. Chronic exposure to 50Hz magnetic fields causes a significant weakening of antioxidant defence systems in aged rat brain. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2008, 40, 2762–2770. [CrossRef]
73. Bediz, C.S.; Baltaci, A.K.; Mogulkoc, R.; Öztekin, E. Zinc supplementation ameliorates electromagnetic field-induced lipid peroxidation in the rat brain. *Tohoku J. Exp. Med.* 2006, 208, 133–140. [CrossRef]
74. Deng, Y.; Zhang, Y.; Jia, S.; Liu, J.; Liu, Y.; Xu, W.; Liu, L. Effects of aluminum and extremely low frequency electromagnetic radiation on oxidative stress and memory in brain of mice. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013, 156, 243–252. [CrossRef]
75. Zeng, Y.; Shen, Y.; Hong, L.; Chen, Y.; Shi, X.; Zeng, Q.; Yu, P. Effects of Single and Repeated Exposure to a 50-Hz 2-mT Electromagnetic Field on Primary Cultured Hippocampal Neurons. *Neurosci. Bull.* 2017, 33, 299–306. [CrossRef]
76. Benassi, B.; Filomeni, G.; Montagna, C.; Merla, C.; Lopresto, V.; Pinto, R.; Marino, C.; Consales, C. Extremely Low Frequency Magnetic Field (ELF-MF) Exposure Sensitizes SH-SY5Y Cells to the Pro-Parkinson's Disease Toxin MPP+ . *Mol. Neurobiol.* 2016, 53, 4247–4260. [CrossRef]
77. Consales, C.; Cirotti, C.; Filomeni, G.; Panatta, M.; Butera, A.; Merla, C.; Lopresto, V.; Pinto, R.; Marino, C.; Benassi, B. Fifty-Hertz Magnetic Field Affects the Epigenetic Modulation of the miR-34b/c in Neuronal Cells. *Mol. Neurobiol.* 2018, 55, 5698–5714. [CrossRef]
78. Reale, M.; Kamal, M.A.; Patruno, A.; Costantini, E.; D'Angelo, C.; Pesce, M.; Greig, N.H. Neuronal cellular responses to extremely low frequency electromagnetic field exposure: Implications regarding oxidative stress and neurodegeneration. *PLoS ONE* 2014, 9, e104973. [CrossRef]
79. Consales, C.; Panatta, M.; Butera, A.; Filomeni, G.; Merla, C.; Carri, M.T.; Marino, C.; Benassi, B. 50-Hz magnetic field impairs the expression of iron-related genes in the in vitro SOD1(G93A) model of amyotrophic lateral sclerosis. *Int. J. Radiat. Biol.* 2019, 95, 368–377. [CrossRef]
80. Reale, M.; D'Angelo, C.; Costantini, E.; Tata, A.M.; Regen, F.; Hellmann-Regen, J. Effect of Environmental Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields Exposure on Inflammatory Mediators

and Serotonin Metabolism in a Human Neuroblastoma Cell Line. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2016, 15, 1203–1215. [CrossRef]

81. Martínez, M.A.; Úbeda, A.; Moreno, J.; Trillo, M.A. Power Frequency Magnetic Fields Affect the p38 MAPK-Mediated Regulation of NB69 Cell Proliferation Implication of Free Radicals. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 510. [CrossRef]

82. Morabito, C.; Guarnieri, S.; Fano, G.; Mariggio, M.A. Effects of acute and chronic low frequency electromagnetic field exposure on PC12 cells during neuronal differentiation. *Cell. Physiol. Biochem.* 2010, 26, 947–958. [CrossRef]

83. de Groot, M.W.; Kock, M.D.; Westerink, R.H. Assessment of the neurotoxic potential of exposure to 50Hz extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMF) in naive and chemically stressed PC12 cells. *Neurotoxicology* 2014, 44, 358–364. [CrossRef] [PubMed]

84. Park, J.E.; Seo, Y.K.; Yoon, H.H.; Kim, C.W.; Park, J.K.; Jeon, S. Electromagnetic fields induce neural differentiation of human bone marrow derived mesenchymal stem cells via ROS mediated EGFR activation. *Neurochem. Int.* 2013, 62, 418–424. [CrossRef] [PubMed] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3772 28 of 33

85. Jeong, W.Y.; Kim, J.B.; Kim, H.J.; Kim, C.W. Extremely low-frequency electromagnetic field promotes astrocytic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells by modulating SIRT1 expression. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2017, 81, 1356–1362. [CrossRef] [PubMed]

86. Villarini, M.; Gambelungha, A.; Giustarini, D.; Ambrosini, M.V.; Fatigoni, C.; Rossi, R.; Dominici, L.; Levorato, S.; Muzi, G.; Piobbico, D.; et al. No evidence of DNA damage by co-exposure to extremely low frequency magnetic fields and aluminum on neuroblastoma cell lines. *Mutat. Res.* 2017, 823, 11–21. [CrossRef]

87. Falone, S.; Santini, S., Jr.; Cordone, V.; Cesare, P.; Bonfigli, A.; Grannonico, M.; Di Emidio, G.; Tatone, C.; Cacchio, M.; Amicarelli, F. Power frequency magnetic field promotes a more malignant phenotype in neuroblastoma cells via redox-related mechanisms. *Sci. Rep.* 2017, 7, 11470. [CrossRef]

88. Höytö, A.; Herrala, M.; Luukkonen, J.; Juutilainen, J.; Naarala, J. Cellular detection of 50 Hz magnetic fields and weak blue light: Effects on superoxide levels and genotoxicity. *Int. J. Radiat. Biol.* 2017, 93, 646–652. [CrossRef]

89. Kesari, K.K.; Juutilainen, J.; Luukkonen, J.; Naarala, J. Induction of micronuclei and superoxide production in neuroblastoma and glioma cell lines exposed to weak 50 Hz magnetic fields. *J. R. Soc. Interface* 2016, 13, 20150995. [CrossRef]

90. Kesari, K.K.; Luukkonen, J.; Juutilainen, J.; Naarala, J. Genomic instability induced by 50Hz magnetic fields is a dynamically evolving process not blocked by antioxidant treatment. *Mutat. Res.* 2015, 794, 46–51. [CrossRef]

91. Luukkonen, J.; Liimatainen, A.; Juutilainen, J.; Naarala, J. Induction of genomic instability, oxidative processes, and mitochondrial activity by 50Hz magnetic fields in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Mutat. Res.* 2014, 760, 33–41. [CrossRef]

92. Xu, S.; Zhou, Z.; Zhang, L.; Yu, Z.; Zhang, W.; Wang, Y.; Wang, X.; Li, M.; Chen, Y.; Chen, C.; et al. Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation induces oxidative damage to mitochondrial DNA in primary cultured neurons. *Brain Res.* 2010, 1311, 189–196. [CrossRef]

93. Zuo, W.Q.; Hu, Y.J.; Yang, Y.; Zhao, X.Y.; Zhang, Y.Y.; Kong, W.; Kong, W.J. Sensitivity of spiral ganglion neurons to damage caused by mobile phone electromagnetic radiation will increase in

lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro model. *J. Neuroinflammation* 2015, 12, 105. [CrossRef]

94. Tsoy, A.; Saliev, T.; Abzhanova, E.; Turgambayeva, A.; Kaiyrylkyzy, A.; Akishev, M.; Saparbayev, S.; Umbayev, B.; Askarova, S. The Effects of Mobile Phone Radiofrequency Electromagnetic Fields on beta-Amyloid-Induced Oxidative Stress in Human and Rat Primary Astrocytes. *Neuroscience* 2019, 408, 46–57. [CrossRef]

95. Lu, Y.; He, M.; Zhang, Y.; Xu, S.; Zhang, L.; He, Y.; Chen, C.; Liu, C.; Pi, H.; Yu, Z.; et al. Differential pro-inflammatory responses of astrocytes and microglia involve STAT3 activation in response to 1800 MHz radiofrequency fields. *PLoS ONE* 2014, 9, e108318. [CrossRef]

96. Campisi, A.; Gulino, M.; Acquaviva, R.; Bellia, P.; Raciti, G.; Grasso, R.; Musumeci, F.; Vanella, A.; Triglia, A. Reactive oxygen species levels and DNA fragmentation on astrocytes in primary culture after acute exposure to low intensity microwave electromagnetic field. *Neurosci. Lett.* 2010, 473, 52–55. [CrossRef]

97. Kim, J.Y.; Kim, H.J.; Kim, N.; Kwon, J.H.; Park, M.J. Effects of radiofrequency field exposure on glutamate-induced oxidative stress in mouse hippocampal HT22 cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 2017, 93, 249–256. [CrossRef]

98. Lee, J.S.; Kim, J.Y.; Kim, H.J.; Kim, J.C.; Lee, J.S.; Kim, N.; Park, M.J. Effects of combined radiofrequency field exposure on amyloid-beta-induced cytotoxicity in HT22 mouse hippocampal neurones. *J. Radiat. Res.* 2016, 57, 620–626. [CrossRef]

99. Luukkonen, J.; Hakulinen, P.; Mäki-Paakkanen, J.; Juutilainen, J.; Naarala, J. Enhancement of chemically induced reactive oxygen species production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells by 872 MHz radiofrequency radiation. *Mutat. Res.* 2009, 662, 54–58. [CrossRef]

100. Luukkonen, J.; Juutilainen, J.; Naarala, J. Combined effects of 872 MHz radiofrequency radiation and ferrous chloride on reactive oxygen species production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Bioelectromagnetics* 2010, 31, 417–424. [CrossRef]

101. Zielinski, J.; Ducray, A.D.; Moeller, A.M.; Murbach, M.; Kuster, N.; Mevissen, M. Effects of pulse-modulated radiofrequency magnetic field (RF-EMF) exposure on apoptosis, autophagy, oxidative stress and electron chain transport function in human neuroblastoma and murine microglial cells. *Toxicol. In Vitro* 2020, 68, 104963. [CrossRef]

102. Kang, K.A.; Lee, H.C.; Lee, J.J.; Hong, M.N.; Park, M.J.; Lee, Y.S.; Choi, H.D.; Kim, N.; Ko, Y.G.; Lee, J.S. Effects of combined radiofrequency radiation exposure on levels of reactive oxygen species in neuronal cells. *J. Radiat. Res.* 2014, 55, 265–276. [CrossRef]

103. Poullétier de Gannes, F.; Haro, E.; Hurtier, A.; Taxile, M.; Ruffié, G.; Billaudel, B.; Veyret, B.; Lagroye, I. Effect of exposure to the edge signal on oxidative stress in brain cell models. *Radiat. Res.* 2011, 175, 225–230. [CrossRef]

104. Marjanovic Cermak, A.M.; Pavicic, I.; Trosic, I. Oxidative stress response in SH-SY5Y cells exposed to short-term 1800 MHz radiofrequency radiation. *J. Environ. Sci. Health Part A Toxic/Hazard. Subst. Environ. Eng.* 2018, 53, 132–138. [CrossRef]

105. Xing, F.; Zhan, Q.; He, Y.; Cui, J.; He, S.; Wang, G. 1800 MHz Microwave Induces p53 and p53-Mediated Caspase-3 Activation Leading to Cell Apoptosis In Vitro. *PLoS ONE* 2016, 11, e0163935. [CrossRef]

106. von Niederhäusern, N.; Ducray, A.; Zielinski, J.; Murbach, M.; Mevissen, M. Effects of radiofrequency electromagnetic field exposure on neuronal differentiation and mitochondrial function in SH-SY5Y cells. *Toxicol. In Vitro* 2019, 61, 104609. [CrossRef]
107. Wang, X.; Liu, C.; Ma, Q.; Feng, W.; Yang, L.; Lu, Y.; Zhou, Z.; Yu, Z.; Li, W.; Zhang, L. 8-oxoG DNA glycosylase-1 inhibition sensitizes Neuro-2a cells to oxidative DNA base damage induced by 900 MHz radiofrequency electromagnetic radiation. *Cell. Physiol. Biochem.* 2015, 37, 1075–1088. [CrossRef] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3772 29 of 33
108. Pilla, A.A. Electromagnetic fields instantaneously modulate nitric oxide signaling in challenged biological systems. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012, 426, 330–333. [CrossRef]
109. Duitama, M.; Vargas-Lopez, V.; Casas, Z.; Albarracin, S.L.; Sutachan, J.J.; Torres, Y.P. TRP Channels Role in Pain Associated With Neurodegenerative Diseases. *Front. Neurosci.* 2020, 14, 782. [CrossRef]
110. Yamamoto, S.; Shimizu, S. Significance of TRP channels in oxidative stress. *Eur. J. Pharmacol.* 2016, 793, 109–111. [CrossRef]
111. Çiğ, B.; Nazıroğlu, M. Investigation of the effects of distance from sources on apoptosis, oxidative stress and cytosolic calcium accumulation via TRPV1 channels induced by mobile phones and Wi-Fi in breast cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta* 2015, 1848, 2756–2765. [CrossRef]
112. Yüksel, M.; Nazıroğlu, M.; Ozkaya, M.O. Long-term exposure to electromagnetic radiation from mobile phones and Wi-Fi devices decreases plasma prolactin, progesterone, and estrogen levels but increases uterine oxidative stress in pregnant rats and their offspring. *Endocrine* 2016, 52, 352–362. [CrossRef]
113. Xu, S.; Chen, G.; Chen, C.; Sun, C.; Zhang, D.; Murbach, M.; Kuster, N.; Zeng, Q.; Xu, Z. Cell type-dependent induction of DNA damage by 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields does not result in significant cellular dysfunctions. *PLoS ONE* 2013, 8, e54906. [CrossRef] [PubMed]
114. Simkó, M.; Remondini, D.; Zeni, O.; Scarfi, M.R. Quality matters: Systematic analysis of endpoints related to “cellular life” in vitro data of radiofrequency electromagnetic field exposure. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016, 13. [CrossRef] [PubMed]
115. Vijayalaxmi; Prihoda, T.J. Comprehensive Review of Quality of Publications and Meta-analysis of Genetic Damage in Mammalian Cells Exposed to Non-Ionizing Radiofrequency Fields. *Radiat. Res.* 2019, 191, 20–30. [CrossRef]
116. Aydin, B.; Akar, A. Effects of a 900-MHz electromagnetic field on oxidative stress parameters in rat lymphoid organs, polymorphonuclear leukocytes and plasma. *Arch. Med. Res.* 2011, 42, 261–267. [CrossRef] [PubMed]
117. Gumral, N.; Nazıroğlu, M.; Koyu, A.; Ongel, K.; Celik, O.; Saygin, M.; Kahrıman, M.; Caliskan, S.; Kayan, M.; Gencil, O.; et al. Effects of selenium and L-carnitine on oxidative stress in blood of rat induced by 2.45-GHz radiation from wireless devices. *Biol. Trace Elem. Res.* 2009, 132, 153–163. [CrossRef] [PubMed]
118. Shahin, S.; Singh, V.P.; Shukla, R.K.; Dhawan, A.; Gangwar, R.K.; Singh, S.P.; Chaturvedi, C.M. 2.45 GHz microwave irradiation-induced oxidative stress affects implantation or pregnancy in mice, *Mus musculus*. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2013, 169, 1727–1751. [CrossRef] [PubMed]
119. Demirel, S.; Doganay, S.; Turkoz, Y.; Dogan, Z.; Turan, B.; Firat, P.G. Effects of third generation mobile phone-emitted electromagnetic radiation on oxidative stress parameters in eye tissue and blood of rats. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2012, 31, 89–94. [CrossRef]

120. Yokus, B.; Akdag, M.Z.; Dasdag, S.; Cakir, D.U.; Kizil, M. Extremely low frequency magnetic fields cause oxidative DNA damage in rats. *Int. J. Radiat. Biol.* 2008, 84, 789–795. [CrossRef]
121. Yokus, B.; Cakir, D.U.; Akdag, M.Z.; Sert, C.; Mete, N. Oxidative DNA damage in rats exposed to extremely low frequency electro magnetic fields. *Free Radical Res.* 2005, 39, 317–323. [CrossRef]
122. Mannerling, A.C.; Simkó, M.; Mild, K.H.; Mattsson, M.O. Effects of 50-Hz magnetic field exposure on superoxide radical anion formation and HSP70 induction in human K562 cells. *Radiat. Environ. Biophys.* 2010, 49, 731–741. [CrossRef]
123. Patruno, A.; Tabrez, S.; Pesce, M.; Shakil, S.; Kamal, M.A.; Reale, M. Effects of extremely low frequency electromagnetic field (ELF-EMF) on catalase, cytochrome P450 and nitric oxide synthase in erythro-leukemic cells. *Life Sci.* 2015, 121, 117–123. [CrossRef]
124. Ay ,Se, I.G.; Zafer, A.; ,Sule, O.; I ,Sil, I.T.; Kalkan, T. Differentiation of K562 cells under ELF-EMF applied at different time courses. *Electromagn. Biol. Med.* 2010, 29, 122–130. [CrossRef]
125. Brisdelli, F.; Bennato, F.; Bozzi, A.; Cinque, B.; Mancini, F.; Iorio, R. ELF-MF attenuates quercetin-induced apoptosis in K562 cells through modulating the expression of Bcl-2 family proteins. *Mol. Cell. Biochem.* 2014, 397, 33–43. [CrossRef]
126. Provenzano, A.E.; Amatori, S.; Nasoni, M.G.; Persico, G.; Russo, S.; Mastrogiacomo, A.R.; Gambarara, A.; Fanelli, M. Effects of Fifty-Hertz Electromagnetic Fields on Granulocytic Differentiation of ATRA-Treated Acute Promyelocytic Leukemia NB4 Cells. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018, 46, 389–400. [CrossRef]
127. Akan, Z.; Aksu, B.; Tulunay, A.; Bilsel, S.; Inhan-Garip, A. Extremely low-frequency electromagnetic fields affect the immune response of monocyte-derived macrophages to pathogens. *Bioelectromagnetics* 2010, 31, 603–612. [CrossRef]
128. Patruno, A.; Pesce, M.; Marrone, A.; Speranza, L.; Grilli, A.; De Lutiis, M.A.; Felaco, M.; Reale, M. Activity of matrix metallo proteinases (MMPs) and the tissue inhibitor of MMP (TIMP)-1 in electromagnetic field-exposed THP-1 cells. *J. Cell. Physiol.* 2012, 227, 2767–2774. [CrossRef]
129. Patruno, A.; Costantini, E.; Ferrone, A.; Pesce, M.; Diomede, F.; Trubiani, O.; Reale, M. Short ELF-EMF Exposure Targets SIRT1/Nrf2/HO-1 Signaling in THP-1 Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21. [CrossRef]
130. Kim, S.J.; Jang, Y.W.; Hyung, K.E.; Lee, D.K.; Hyun, K.H.; Jeong, S.H.; Min, K.H.; Kang, W.; Jeong, J.H.; Park, S.Y.; et al. Extremely low-frequency electromagnetic field exposure enhances inflammatory response and inhibits effect of antioxidant in RAW 264.7 cells. *Bioelectromagnetics* 2017, 38, 374–385. [CrossRef]
131. Nakayama, M.; Nakamura, A.; Hondou, T.; Miyata, H. Evaluation of cell viability, DNA single-strand breaks, and nitric oxide production in LPS-stimulated macrophage RAW264 exposed to a 50-Hz magnetic field. *Int. J. Radiat. Biol.* 2016, 92, 583–589. [CrossRef] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3772 30 of 33
132. Frahm, J.; Mattsson, M.O.; Simkó, M. Exposure to ELF magnetic fields modulate redox related protein expression in mouse macrophages. *Toxicol. Lett.* 2010, 192, 330–336. [CrossRef]
133. Duong, C.N.; Kim, J.Y. Exposure to electromagnetic field attenuates oxygen-glucose deprivation-induced microglial cell death by reducing intracellular Ca(2+) and ROS. *Int. J. Radiat. Biol.* 2016, 92, 195–201. [CrossRef] [PubMed]
134. He, G.L.; Liu, Y.; Li, M.; Chen, C.H.; Gao, P.; Yu, Z.P.; Yang, X.S. The amelioration of phagocytic ability in microglial cells by curcumin through the inhibition of EMF-induced pro-inflammatory responses. *J. Neuroinflammation* 2014, 11, 49. [CrossRef] [PubMed]

135. He, G.L.; Luo, Z.; Shen, T.T.; Li, P.; Yang, J.; Luo, X.; Chen, C.H.; Gao, P.; Yang, X.S. Inhibition of STAT3- and MAPK-dependent PGE2 synthesis ameliorates phagocytosis of fibrillar beta-amyloid peptide (1-42) via EP2 receptor in EMF-stimulated N9 microglial cells. *J. Neuroinflammation* 2016, 13, 296. [CrossRef] [PubMed]
136. López-Furelos, A.; Salas-Sánchez, A.A.; Ares-Pena, F.J.; Leiro-Vidal, J.M.; López-Martín, E. Exposure to radiation from single or combined radio frequencies provokes macrophage dysfunction in the RAW 264.7 cell line. *Int. J. Radiat. Biol.* 2018, 94, 607–618. [CrossRef]
137. Sueiro-Benavides, R.A.; Leiro-Vidal, J.M.; Salas-Sánchez, A.A.; Rodríguez-González, J.A.; Ares-Pena, F.J.; López-Martín, M.E. Radiofrequency at 2.45 GHz increases toxicity, pro-inflammatory and pre-apoptotic activity caused by black carbon in the RAW 264.7 macrophage cell line. *Sci. Total Environ.* 2020, 142681. [CrossRef]
138. Kazemi, E.; Mortazavi, S.M.; Ali-Ghanbari, A.; Sharifzadeh, S.; Ranjbaran, R.; Mostafavi-Pour, Z.; Zal, F.; Haghani, M. Effect of 900 MHz Electromagnetic Radiation on the Induction of ROS in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *J. Biomed. Phys. Eng.* 2015, 5, 105–114.
139. Lasalvia, M.; Scrima, R.; Perna, G.; Piccoli, C.; Capitano, N.; Biagi, P.F.; Schiavulli, L.; Ligonzo, T.; Centra, M.; Casamassima, G.; et al. Exposure to 1.8 GHz electromagnetic fields affects morphology, DNA-related Raman spectra and mitochondrial functions in human lympho-monocytes. *PLoS ONE* 2018, 13, e0192894. [CrossRef]
140. Lu, Y.S.; Huang, B.T.; Huang, Y.X. Reactive oxygen species formation and apoptosis in human peripheral blood mononuclear cell induced by 900 MHz mobile phone radiation. *Oxid. Med. Cell. Longevity* 2012, 2012, 740280. [CrossRef]
141. Gläser, K.; Rohland, M.; Kleine-Ostmann, T.; Schrader, T.; Stopper, H.; Hintzsche, H. Effect of Radiofrequency Radiation on Human Hematopoietic Stem Cells. *Radiat. Res.* 2016, 186, 455–465. [CrossRef]
142. Durdik, M.; Kosik, P.; Markova, E.; Somsedikova, A.; Gajdosechova, B.; Nikitina, E.; Horvathova, E.; Kozics, K.; Davis, D.; Belyaev, I. Microwaves from mobile phone induce reactive oxygen species but not DNA damage, preleukemic fusion genes and apoptosis in hematopoietic stem/progenitor cells. *Sci. Rep.* 2019, 9, 16182. [CrossRef]
143. Sun, Y.; Zong, L.; Gao, Z.; Zhu, S.; Tong, J.; Cao, Y. Mitochondrial DNA damage and oxidative damage in HL-60 cells exposed to 900 MHz radiofrequency fields. *Mutat. Res.* 2017, 797–799, 7–14. [CrossRef]
144. Naziro ğlu, M.; Ći ğ, B.; Do ğan, S.; U ğuz, A.C.; Dilek, S.; Faouzi, D. 2.45-Gz wireless devices induce oxidative stress and proliferation through cytosolic Ca(2)(+) influx in human leukemia cancer cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 2012, 88, 449–456. [CrossRef]
145. Hanci, H.; Kerimo ğlu, G.; Mercantepe, T.; Odaci, E. Changes in testicular morphology and oxidative stress biomarkers in 60-day-old Sprague Dawley rats following exposure to continuous 900-MHz electromagnetic field for 1 h a day throughout adolescence. *Reprod. Toxicol.* 2018, 81, 71–78. [CrossRef]
146. Gautam, R.; Singh, K.V.; Nirala, J.; Murmu, N.N.; Meena, R.; Rajamani, P. Oxidative stress-mediated alterations on sperm parameters in male Wistar rats exposed to 3G mobile phone radiation. *Andrologia* 2019, 51, e13201. [CrossRef]



147. Liu, Q.; Si, T.; Xu, X.; Liang, F.; Wang, L.; Pan, S. Electromagnetic radiation at 900 MHz induces sperm apoptosis through bcl-2, bax and caspase-3 signaling pathways in rats. *Reprod. Health* 2015, 12, 65. [CrossRef]
148. Pandey, N.; Giri, S. Melatonin attenuates radiofrequency radiation (900 MHz)-induced oxidative stress, DNA damage and cell cycle arrest in germ cells of male Swiss albino mice. *Toxicol. Ind. Health* 2018, 34, 315–327. [CrossRef]
149. Oksay, T.; Nazirođlu, M.; Dođgan, S.; Güzel, A.; Gümral, N.; Koşar, P.A. Protective effects of melatonin against oxidative injury in rat testis induced by wireless (2.45 GHz) devices. *Andrologia* 2014, 46, 65–72. [CrossRef]
150. Esmekaya, M.A.; Ozer, C.; Seyhan, N. 900 MHz pulse-modulated radiofrequency radiation induces oxidative stress on heart, lung, testis and liver tissues. *Gen. Physiol. Biophys.* 2011, 30, 84–89. [CrossRef]
151. Pandey, N.; Giri, S.; Das, S.; Upadhaya, P. Radiofrequency radiation (900 MHz)-induced DNA damage and cell cycle arrest in testicular germ cells in swiss albino mice. *Toxicol. Ind. Health* 2017, 33, 373–384. [CrossRef]
152. Shahin, N.N.; El-Nabarawy, N.A.; Gouda, A.S.; Megarbane, B. The protective role of spermine against male reproductive aberrations induced by exposure to electromagnetic field—An experimental investigation in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019, 370, 117–130. [CrossRef]
153. Shahin, S.; Singh, S.P.; Chaturvedi, C.M. 1800 MHz mobile phone irradiation induced oxidative and nitrosative stress leads to p53 dependent Bax mediated testicular apoptosis in mice, *Mus musculus*. *J. Cell. Physiol.* 2018, 233, 7253–7267. [CrossRef]
154. Kesari, K.K.; Kumar, S.; Behari, J. Effects of radiofrequency electromagnetic wave exposure from cellular phones on the reproductive pattern in male Wistar rats. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2011, 164, 546–559. [CrossRef]
155. Sokolovic, D.; Djordjevic, B.; Kocic, G.; Stoimenov, T.J.; Stanojkovic, Z.; Sokolovic, D.M.; Veljkovic, A.; Ristic, G.; Despotovic, M.; Milisavljevic, D.; et al. The Effects of Melatonin on Oxidative Stress Parameters and DNA Fragmentation in Testicular Tissue of Rats Exposed to Microwave Radiation. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2015, 24, 429–436. [CrossRef] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3772 31 of 33
156. Oyewopo, A.O.; Olaniyi, S.K.; Oyewopo, C.I.; Jimoh, A.T. Radiofrequency electromagnetic radiation from cell phone causes defective testicular function in male Wistar rats. *Andrologia* 2017, 49. [CrossRef]
157. Al-Damegh, M.A. Rat testicular impairment induced by electromagnetic radiation from a conventional cellular telephone and the protective effects of the antioxidants vitamins C and E. *Clinics (Sao Paulo)* 2012, 67, 785–792. [CrossRef]
158. Kuzay, D.; Ozer, C.; Sirav, B.; Canseven, A.G.; Seyhan, N. Oxidative effects of extremely low frequency magnetic field and radio frequency radiation on testes tissues of diabetic and healthy rats. *Bratisl. Lek. Listy* 2017, 118, 278–282. [CrossRef]
159. Guney, M.; Ozguner, F.; Oral, B.; Karahan, N.; Mungan, T. 900 MHz radiofrequency-induced histopathologic changes and oxidative stress in rat endometrium: Protection by vitamins E and C. *Toxicol. Ind. Health* 2007, 23, 411–420. [CrossRef]
160. Özorak, A.; Nazirođlu, M.; Çelik, Ö.; Yüksel, M.; Özçelik, D.; Özkaya, M.O.; Çetin, H.; Kahya, M.C.; Kose, S.A. Wi-Fi (2.45 GHz)- and mobile phone (900 and 1800 MHz)-induced risks on oxidative stress

and elements in kidney and testis of rats during pregnancy and the development of offspring. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013, 156, 221–229. [CrossRef]

161. Sangun, O.; Dundar, B.; Darici, H.; Comlekci, S.; Doguc, D.K.; Celik, S. The effects of long-term exposure to a 2450 MHz electromagnetic field on growth and pubertal development in female Wistar rats. *Electromagn. Biol. Med.* 2015, 34, 63–71. [CrossRef]

162. Solek, P.; Majchrowicz, L.; Kozirowski, M. Aloe arborescens juice prevents EMF-induced oxidative stress and thus protects from pathophysiology in the male reproductive system in vitro. *Environ. Res.* 2018, 166, 141–149. [CrossRef]

163. Solek, P.; Majchrowicz, L.; Bloniarz, D.; Krotoszynska, E.; Kozirowski, M. Pulsed or continuous electromagnetic field induce p53/p21-mediated apoptotic signaling pathway in mouse spermatogenic cells in vitro and thus may affect male fertility. *Toxicology* 2017, 382, 84–92. [CrossRef] [PubMed]

164. Duan, W.; Liu, C.; Zhang, L.; He, M.; Xu, S.; Chen, C.; Pi, H.; Gao, P.; Zhang, Y.; Zhong, M.; et al. Comparison of the genotoxic effects induced by 50 Hz extremely low-frequency electromagnetic fields and 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields in GC-2 cells. *Radiat. Res.* 2015, 183, 305–314. [CrossRef] [PubMed]

165. Vasan, S.S.; Veerachari, S.B. Mobile Phone Electromagnetic Waves and Its Effect on Human Ejaculated Semen: An in vitro Study. *Int. J. Infertil. Fetal Med.* 2012, 3, 15–21. [CrossRef]

166. Nakatani-Enomoto, S.; Okutsu, M.; Suzuki, S.; Suganuma, R.; Groiss, S.J.; Kadowaki, S.; Enomoto, H.; Fujimori, K.; Ugawa, Y. Effects of 1950 MHz W-CDMA-like signal on human spermatozoa. *Bioelectromagnetics* 2016, 37, 373–381. [CrossRef]

167. Falzone, N.; Huyser, C.; Franken, D.R.; Leszczynski, D. Mobile phone radiation does not induce proapoptosis effects in human spermatozoa. *Radiat. Res.* 2010, 174, 169–176. [CrossRef]

168. Ding, S.S.; Sun, P.; Zhang, Z.; Liu, X.; Tian, H.; Huo, Y.W.; Wang, L.R.; Han, Y.; Xing, J.P. Moderate Dose of Trolox Preventing the Deleterious Effects of Wi-Fi Radiation on Spermatozoa In vitro through Reduction of Oxidative Stress Damage. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2018, 131, 402–412. [CrossRef]

169. Li, R.; Ma, M.; Li, L.; Zhao, L.; Zhang, T.; Gao, X.; Zhang, D.; Zhu, Y.; Peng, Q.; Luo, X.; et al. The Protective Effect of Autophagy on DNA Damage in Mouse Spermatocyte-Derived Cells Exposed to 1800 MHz Radiofrequency Electromagnetic Fields. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018, 48, 29–41. [CrossRef]

170. Liu, K.; Zhang, G.; Wang, Z.; Liu, Y.; Dong, J.; Dong, X.; Liu, J.; Cao, J.; Ao, L.; Zhang, S. The protective effect of autophagy on mouse spermatocyte derived cells exposure to 1800MHz radiofrequency electromagnetic radiation. *Toxicol. Lett.* 2014, 228, 216–224. [CrossRef]

171. Liu, C.; Duan, W.; Xu, S.; Chen, C.; He, M.; Zhang, L.; Yu, Z.; Zhou, Z. Exposure to 1800 MHz radiofrequency electromagnetic radiation induces oxidative DNA base damage in a mouse spermatocyte-derived cell line. *Toxicol. Lett.* 2013, 218, 2–9. [CrossRef]

172. Houston, B.J.; Nixon, B.; King, B.V.; Aitken, R.J.; De Iulii, G.N. Probing the Origins of 1,800 MHz Radio Frequency Electromagnetic Radiation Induced Damage in Mouse Immortalized Germ Cells and Spermatozoa in vitro. *Front. Public Health* 2018, 6, 270. [CrossRef]

173. Qin, F.; Shen, T.; Cao, H.; Qian, J.; Zou, D.; Ye, M.; Pei, H. CeO<sub>2</sub>NPs relieve radiofrequency radiation, improve testosterone synthesis, and clock gene expression in Leydig cells by enhancing antioxidation. *Int. J. Nanomed.* 2019, 14, 4601–4611. [CrossRef]

174. Lin, Y.Y.; Wu, T.; Liu, J.Y.; Gao, P.; Li, K.C.; Guo, Q.Y.; Yuan, M.; Lang, H.Y.; Zeng, L.H.; Guo, G.Z. 1950MHz Radio Frequency Electromagnetic Radiation Inhibits Testosterone Secretion of Mouse Leydig Cells. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017, 15. [CrossRef]
175. Koohestani, N.V.; Zavareh, S.; Lashkarbolouki, T.; Azimipour, F. Exposure to cell phone induce oxidative stress in mice preantral follicles during in vitro cultivation: An experimental study. *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd)* 2019, 17, 637–646. [CrossRef]
176. Okatan, D.O.; Kulaber, A.; Kerimo ğlu, G.; Odaci, E. Altered morphology and biochemistry of the female rat liver following 900 megahertz electromagnetic field exposure during mid to late adolescence. *Biotech. Histochem.* 2019, 94, 420–428. [CrossRef]
177. Tumkaya, L.; Yilmaz, A.; Akyildiz, K.; Mercantepe, T.; Yazici, Z.A.; Yilmaz, H. Prenatal Effects of a 1,800-MHz Electromagnetic Field on Rat Livers. *Cells Tissues Organs* 2019, 207, 187–196. [CrossRef]
178. Furtado-Filho, O.V.; Borba, J.B.; Dallegrave, A.; Pizzolato, T.M.; Henriques, J.A.; Moreira, J.C.; Saffi, J. Effect of 950 MHz UHF electromagnetic radiation on biomarkers of oxidative damage, metabolism of UFA and antioxidants in the livers of young rats of different ages. *Int. J. Radiat. Biol.* 2014, 90, 159–168. [CrossRef]
179. Ismaili, L.A.; Joumaa, W.H.; Moustafa, M.E. The impact of exposure of diabetic rats to 900 MHz electromagnetic radiation emitted from mobile phone antenna on hepatic oxidative stress. *Electromagn. Biol. Med.* 2019, 38, 287–296. [CrossRef] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3772 32 of 33
180. Kuybulu, A.E.; Öktem, F.; Çiriş, I.M.; Sutcu, R.; Örmeci, A.R.; Çömlekçi, S.; Uz, E. Effects of long-term pre- and post-natal exposure to 2.45 GHz wireless devices on developing male rat kidney. *Ren. Fail.* 2016, 38, 571–580. [CrossRef]
181. Boder, P.; Stankiewicz, W.; Antkowiak, B.; Paluch, M.; Kieliszek, J.; Sobiech, J.; Niemcewicz, M. Influence of electromagnetic field (1800 MHz) on lipid peroxidation in brain, blood, liver and kidney in rats. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2015, 28, 751–759. [CrossRef]
182. Odaci, E.; Ünal, D.; Mercantepe, T.; Topal, Z.; Hanci, H.; Türedi, S.; Erol, H.S.; Mungan, S.; Kaya, H.; Çolako ğlu, S. Pathological effects of prenatal exposure to a 900 MHz electromagnetic field on the 21-day-old male rat kidney. *Biotech. Histochem.* 2015, 90, 93–101. [CrossRef]
183. Türedi, S.; Kerimo ğlu, G.; Mercantepe, T.; Odaci, E. Biochemical and pathological changes in the male rat kidney and bladder following exposure to continuous 900-MHz electromagnetic field on postnatal days 22-59. *Int. J. Radiat. Biol.* 2017, 93, 990–999. [CrossRef]
184. Okatan, D.O.; Okatan, A.E.; Hanci, H.; Demir, S.; Yaman, S.O.; Colako ğlu, S.; Odaci, E. Effects of 900-MHz electromagnetic fields exposure throughout middle/late adolescence on the kidney morphology and biochemistry of the female rat. *Toxicol. Ind. Health* 2018, 34, 693–702. [CrossRef]
185. Bedir, R.; Tumkaya, L.; Mercantepe, T.; Yilmaz, A. Pathological Findings Observed in the Kidneys of Postnatal Male Rats Exposed to the 2100 MHz Electromagnetic Field. *Arch. Med. Res.* 2018, 49, 432–440. [CrossRef]
186. Zhu, W.; Cui, Y.; Feng, X.; Li, Y.; Zhang, W.; Xu, J.; Wang, H.; Lv, S. The apoptotic effect and the plausible mechanism of microwave radiation on rat myocardial cells. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2016, 94, 849–857. [CrossRef]
187. Gumral, N.; Saygin, M.; Asci, H.; Uguz, A.C.; Celik, O.; Doguc, D.K.; Savas, H.B.; Comlekci, S. The effects of electromagnetic radiation (2450 MHz wireless devices) on the heart and blood tissue: Role of melatonin. *Bratisl. Lek. Listy* 2016, 117, 665–671. [CrossRef]

188. Türedi, S.; Hanci, H.; Topal, Z.; Ünal, D.; Mercantepe, T.; Bozkurt, I.; Kaya, H.; Odaci, E. The effects of prenatal exposure to a 900-MHz electromagnetic field on the 21-day-old male rat heart. *Electromagn. Biol. Med.* 2015, 34, 390–397. [CrossRef]
189. Kerimoğlu, G.; Mercantepe, T.; Erol, H.S.; Turgut, A.; Kaya, H.; Çolakoğlu, S.; Odaci, E. Effects of long-term exposure to 900 megahertz electromagnetic field on heart morphology and biochemistry of male adolescent rats. *Biotech. Histochem.* 2016, 91, 445–454. [CrossRef]
190. Aynali, G.; Nazıroğlu, M.; Çelik, Ö.; Doğan, M.; Yarıktas, M.; Yasan, H. Modulation of wireless (2.45 GHz)-induced oxidative toxicity in laryngotracheal mucosa of rat by melatonin. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol* 2013, 270, 1695–1700. [CrossRef]
191. Tök, L.; Nazıroğlu, M.; Doğan, S.; Kahya, M.C.; Tök, O. Effects of melatonin on Wi-Fi-induced oxidative stress in lens of rats. *Indian J. Ophthalmol.* 2014, 62, 12–15. [CrossRef]
192. Erdal, N.; Gürgül, S.; Tamer, L.; Ayaz, L. Effects of long-term exposure of extremely low frequency magnetic field on oxidative/nitrosative stress in rat liver. *J. Radiat. Res.* 2008, 49, 181–187. [CrossRef]
193. Martínez-Sámamo, J.; Torres-Durán, P.V.; Juárez-Oropeza, M.A.; Elías-Viñas, D.; Verdugo-Díaz, L. Effects of acute electromagnetic field exposure and movement restraint on antioxidant system in liver, heart, kidney and plasma of Wistar rats: A preliminary report. *Int. J. Radiat. Biol.* 2010, 86, 1088–1094. [CrossRef] [PubMed]
194. Calcabrini, C.; Mancini, U.; De Bellis, R.; Diaz, A.R.; Martinelli, M.; Cucchiari, L.; Sestili, P.; Stocchi, V.; Potenza, L. Effect of extremely low-frequency electromagnetic fields on antioxidant activity in the human keratinocyte cell line NCTC 2544. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2017, 64, 415–422. [CrossRef] [PubMed]
195. Chen, Y.; Hong, L.; Zeng, Y.; Shen, Y.; Zeng, Q. Power frequency magnetic fields induced reactive oxygen species-related autophagy in mouse embryonic fibroblasts. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2014, 57, 108–114. [CrossRef] [PubMed]
196. Song, K.; Im, S.H.; Yoon, Y.J.; Kim, H.M.; Lee, H.J.; Park, G.S. A 60 Hz uniform electromagnetic field promotes human cell proliferation by decreasing intracellular reactive oxygen species levels. *PLoS ONE* 2018, 13, e0199753. [CrossRef]
197. Lekovic, M.H.; Drekovic, N.E.; Granica, N.D.; Mahmutovic, E.H.; Djordjevic, N.Z. Extremely low-frequency electromagnetic field induces a change in proliferative capacity and redox homeostasis of human lung fibroblast cell line MRC-5. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2020, 27, 39466–39473. [CrossRef]
198. Costantini, E.; Sinjari, B.; D'Angelo, C.; Murmura, G.; Reale, M.; Caputi, S. Human Gingival Fibroblasts Exposed to Extremely Low-Frequency Electromagnetic Fields: In Vitro Model of Wound-Healing Improvement. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20. [CrossRef]
199. Patruno, A.; Amerio, P.; Pesce, M.; Vianale, G.; Di Luzio, S.; Tulli, A.; Franceschelli, S.; Grilli, A.; Muraro, R.; Reale, M. Extremely low frequency electromagnetic fields modulate expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in the human keratinocyte cell line HaCat: Potential therapeutic effects in wound healing. *Br. J. Dermatol.* 2010, 162, 258–266. [CrossRef]
200. Hong, M.N.; Han, N.K.; Lee, H.C.; Ko, Y.K.; Chi, S.G.; Lee, Y.S.; Gimm, Y.M.; Myung, S.H.; Lee, J.S. Extremely low frequency magnetic fields do not elicit oxidative stress in MCF10A cells. *J. Radiat. Res.* 2012, 53, 79–86. [CrossRef]

201. Wang, D.; Zhang, L.; Shao, G.; Yang, S.; Tao, S.; Fang, K.; Zhang, X. 6-mT 0-120-Hz magnetic fields differentially affect cellular ATP levels. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018, 25, 28237–28247. [CrossRef]
202. Feng, B.; Dai, A.; Chen, L.; Qiu, L.; Fu, Y.; Sun, W. NADPH oxidase-produced superoxide mediated a 50-Hz magnetic field-induced epidermal growth factor receptor clustering. *Int. J. Radiat. Biol.* 2016, 92, 596–602. [CrossRef]
203. Feng, B.; Qiu, L.; Ye, C.; Chen, L.; Fu, Y.; Sun, W. Exposure to a 50-Hz magnetic field induced mitochondrial permeability transition through the ROS/GSK-3 $\beta$  signaling pathway. *Int. J. Radiat. Biol.* 2016, 92, 148–155. [CrossRef] *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3772 33 of 33
204. Feng, B.; Ye, C.; Qiu, L.; Chen, L.; Fu, Y.; Sun, W. Mitochondrial ROS Release and Subsequent Akt Activation Potentially Mediated the Anti-Apoptotic Effect of a 50-Hz Magnetic Field on FL Cells. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016, 38, 2489–2499. [CrossRef]
205. Sun, L.; Chen, L.; Bai, L.; Xia, Y.; Yang, X.; Jiang, W.; Sun, W. Reactive oxygen species mediates 50-Hz magnetic field-induced EGF receptor clustering via acid sphingomyelinase activation. *Int. J. Radiat. Biol.* 2018, 94, 678–684. [CrossRef]
206. Friedman, J.; Kraus, S.; Hauptman, Y.; Schiff, Y.; Seger, R. Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *Biochem. J.* 2007, 405, 559–568. [CrossRef]
207. Hou, Q.; Wang, M.; Wu, S.; Ma, X.; An, G.; Liu, H.; Xie, F. Oxidative changes and apoptosis induced by 1800-MHz electromagnetic radiation in NIH/3T3 cells. *Electromagn. Biol. Med.* 2015, 34, 85–92. [CrossRef]
208. Hong, M.N.; Kim, B.C.; Ko, Y.G.; Lee, Y.S.; Hong, S.C.; Kim, T.; Pack, J.K.; Choi, H.D.; Kim, N.; Lee, J.S. Effects of 837 and 1950 MHz radiofrequency radiation exposure alone or combined on oxidative stress in MCF10A cells. *Bioelectromagnetics* 2012, 33, 604–611. [CrossRef]
209. Jooyan, N.; Goliaei, B.; Bigdeli, B.; Faraji-Dana, R.; Zamani, A.; Entezami, M.; Mortazavi, S.M.J. Direct and indirect effects of exposure to 900MHz GSM radiofrequency electromagnetic fields on CHO cell line: Evidence of bystander effect by non-ionizing radiation. *Environ. Res.* 2019, 174, 176–187. [CrossRef]
210. Marjanovic Cermak, A.M.; Pavicic, I.; Tariba Lovakovic, B.; Pizent, A.; Trosic, I. In vitro non-thermal oxidative stress response after 1800 MHz radiofrequency radiation. *Gen. Physiol. Biophys.* 2017, 36, 407–414. [CrossRef]
211. Marjanovic, A.M.; Pavicic, I.; Trosic, I. Cell oxidation-reduction imbalance after modulated radiofrequency radiation. *Electromagn. Biol. Med.* 2015, 34, 381–386. [CrossRef]
212. Schuermann, D.; Ziemann, C.; Barekati, Z.; Capstick, M.; Oertel, A.; Focke, F.; Murbach, M.; Kuster, N.; Dasenbrock, C.; Schar, P. Assessment of Genotoxicity in Human Cells Exposed to Modulated Electromagnetic Fields of Wireless Communication Devices. *Genes* 2020, 11. [CrossRef]
213. Ni, S.; Yu, Y.; Zhang, Y.; Wu, W.; Lai, K.; Yao, K. Study of oxidative stress in human lens epithelial cells exposed to 1.8 GHz radiofrequency fields. *PLoS ONE* 2013, 8, e72370. [CrossRef]
214. Wang, Y.; Liu, X.; Zhang, Y.; Wan, B.; Zhang, J.; He, W.; Hu, D.; Yang, Y.; Lai, J.; He, M.; et al. Exposure to a 50 Hz magnetic field at 100 microT exerts no DNA damage in cardiomyocytes. *Biol. Open* 2019, 8. [CrossRef]
215. Buldak, R.J.; Polaniak, R.; Buldak, L.; Zwirska-Korczała, K.; Skonieczna, M.; Monsiol, A.; Kukla, M.; Dulawa-Buldak, A.; Birkner, E. Short-term exposure to 50 Hz ELF-EMF alters the cisplatin-induced oxidative response in AT478 murine squamous cell carcinoma cells. *Bioelectromagnetics* 2012, 33, 641–651. [CrossRef]

216. Xu, A.; Wang, Q.; Lin, T. Low-Frequency Magnetic Fields (LF-MFs) Inhibit Proliferation by Triggering Apoptosis and Altering Cell Cycle Distribution in Breast Cancer Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21. [CrossRef]
217. Kahya, M.C.; Nazirođlu, M.; Ćiđg, B. Selenium reduces mobile phone (900 MHz)-induced oxidative stress, mitochondrial function, and apoptosis in breast cancer cells. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014, 160, 285–293. [CrossRef]
218. Sefidbakht, Y.; Moosavi-Movahedi, A.A.; Hosseinkhani, S.; Khodaghali, F.; Torkzadeh-Mahani, M.; Foolad, F.; Faraji-Dana, R. Effects of 940 MHz EMF on bioluminescence and oxidative response of stable luciferase producing HEK cells. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2014, 13, 1082–1092. [CrossRef]
219. Özsobaci, N.P.; Ergün, D.D.; Tunçdemir, M.; Özçelik, D. Protective Effects of Zinc on 2.45 GHz Electromagnetic Radiation-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in HEK293 Cells. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020, 194, 368–378. [CrossRef]
220. Pastaci Özsobaci, N.; Düzgün Ergün, D.; Durmus, S.; Tunçdemir, M.; Uzun, H.; Gelisgen, R.; Özçelik, D. Selenium supplementation ameliorates electromagnetic field-induced oxidative stress in the HEK293 cells. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 2018, 50, 572–579. [CrossRef]
221. Wang, M.; Yang, G.; Li, Y.; Wu, Q.; Li, Y. Protective Role of Vitamin C in Wi-Fi Induced Oxidative Stress in MC3T3-E1 Cells in Vitro. *Appl. Comput. Electromagn. Soc. J.* 2020, 35, 587–594.
222. Choi, J.; Min, K.; Jeon, S.; Kim, N.; Pack, J.K.; Song, K. Continuous Exposure to 1.7 GHz LTE Electromagnetic Fields Increases Intracellular Reactive Oxygen Species to Decrease Human Cell Proliferation and Induce Senescence. *Sci. Rep.* 2020, 10, 9238. [CrossRef]
223. Silva, V.; Hilly, O.; Strenov, Y.; Tzabari, C.; Hauptman, Y.; Feinmesser, R. Effect of cell phone-like electromagnetic radiation on primary human thyroid cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 2016, 92, 107–115. [CrossRef] [PubMed]