



**ANPA**

**Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente**

**RASSEGNA DEGLI EFFETTI DERIVANTI  
DALL'ESPOSIZIONE AI CAMPI ELETTROMAGNETICI**

**RTI CTN\_AGF 2/2000**



**ANPA**  
**Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente**  
*Dipartimento Stato dell'Ambiente, Controlli e Sistemi Informativi*

**Rassegna degli effetti derivanti dall'esposizione  
ai campi elettromagnetici**

Autori

B. M. Stievano (ARPA Veneto), M. Erna (ARPA Veneto)

Responsabile di progetto ANPA  
Maria Belli, Salvatore Curcuruto



Responsabile CTN\_AGF  
Pierluigi Mozzo

## **Informazioni legali**

L'Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente o le persone che agiscono per conto dell'Agenzia stessa non sono responsabili per l'uso che può essere fatto delle informazioni contenute in questo rapporto.

Informazioni aggiuntive sull'argomento sono disponibili nel sito Internet (<http://www.sinanet.anpa.it>)

Riproduzione autorizzata citando la fonte

Stampato in Italia

Stampato su carta ecologica

**Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente**  
*Dipartimento Stato dell'Ambiente, Controlli e Sistemi Informativi*  
Via Vitaliano Brancati, 48  
00144 Roma

**Centro Tematico Nazionale – Agenti Fisici**  
*c/o ARPA Veneto*  
P.le L. A. Scuro, 10  
37134 Verona

## NOTA INTRODUTTIVA

Nel presente lavoro di rassegna sugli effetti biologici delle radiazioni non ionizzanti si è adottata la suddivisione negli intervalli di frequenza da 0 a 100 kHz e da 100 kHz a 300 GHz.

Per ognuno degli intervalli di frequenza sono stati riportati i risultati conseguiti dagli studi epidemiologici, dagli studi in vivo e infine dagli studi in vitro.

Il lavoro è stato svolto sulla base dei documenti di seguito elencati:

International Commission on Non Ionizing Radiation Protection (ICNIRP).

ICNIRP Guidelines "Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz) "Health Physics April 1998, vol. 74, n. 4

Indirizzo Web: <http://www.icnirp.de/>.

National Institute of Environmental Health Sciences degli Stati Uniti (NIEHS) .

NIEHS Report on: Health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields".

Indirizzo Web: <http://www.niehs.gov/emfrapid/>

European Cooperation in the Field of Scientific and Technical Research (COST).

COST 244: Biomedical Effects of Electromagnetic Fields. Position Document. Biological effects relevant to amplitude-modulated radiofrequency fields.

Indirizzo Web: <http://www.radio.fer.hr/cost244/main>.

World Health Organization (WHO).

Promemoria n. 182: Campi elettromagnetici e salute pubblica: Proprietà fisiche ed effetti sui sistemi biologici. Revisione Maggio 1998.

Promemoria n. 205: Campi elettromagnetici e salute pubblica: campi a frequenza estremamente bassa (ELF). Novembre 1998.

Promemoria n. 183: Campi elettromagnetici e salute pubblica: Effetti sanitari dei campi a radiofrequenza1.

Revisione Maggio 1998.

Indirizzo Web: <http://www.who.int>

Lagorio S., Comba P., Iavarone I., Zapponi G.A. Tumori e malattie neurovegetative in relazione all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz: rassegna degli studi epidemiologici. Istituto Superiore di Sanità; Rapporto ISTISAN 98/31; 1998.

Indirizzo Web: <http://www.iss.it>

## INDICE

NOTA INTRODUTTIVA .....	I
<b>1 I CAMPI ELETTROMAGNETICI .....</b>	<b>1</b>
1.1 Caratteristiche generali .....	1
1.2 L'interazione tra i campi elettromagnetici e i sistemi biologici .....	1
1.2.1 <i>Meccanismi di accoppiamento diretto</i> .....	2
1.2.2 <i>Meccanismi di accoppiamento indiretto</i> .....	6
<b>2 METODI DI INDAGINE .....</b>	<b>7</b>
2.1 Studi epidemiologici .....	7
2.2 Studi in vivo .....	9
2.3 Studi in vitro .....	9
<b>3 GLI EFFETTI DEI CAMPI DI FREQUENZA INFERIORE</b>	
<b>A 100 kHz .....</b>	<b>10</b>
3.1 Studi epidemiologici .....	10
3.1.1 <i>Tumori infantili</i> .....	11
3.1.2 <i>Tumori negli adulti</i> .....	14
3.1.3 <i>Effetti non cancerogeni nell'uomo</i> .....	17
3.2 Studi in vivo .....	19
3.2.1 <i>Studi clinici sui volontari</i> .....	19
3.2.2 <i>Esperimenti sugli animali</i> .....	22
3.3 Studi in vitro .....	27
3.4 Effetti indiretti di campi elettrici e magnetici .....	31
3.5 Alcune teorie sui possibili meccanismi di interazione biofisica con i campi ELF .....	32
3.6 Conclusioni sugli effetti per frequenze inferiori a 100 kHz .....	34
<b>4 GLI EFFETTI DEI CAMPI DI FREQUENZA TRA 100 kHz</b>	
<b>E 300 GHz .....</b>	<b>37</b>
4.1 Studi epidemiologici .....	37
4.1.1 <i>Effetti sulla gestazione</i> .....	37
4.1.2 <i>Studi sul cancro</i> .....	37
4.2 Studi in vivo .....	38

4.2.1	<i>Studi clinici sui volontari</i> .....	38
4.2.2	<i>Studi sugli animali</i> .....	39
4.3	<b>Effetti biologici dei campi a radiofrequenza pulsati e modulati</b>	
	in ampiezza.....	41
4.3.1	<i>Studi epidemiologici</i> .....	42
4.3.2	Studi in vivo .....	43
4.3.3	Studi in vitro .....	44
4.3.4	Commenti del COST244 sugli studi condotti .....	45
4.3.5	Conclusioni sugli effetti specifici dei campi a radiofrequenza modulati in ampiezza.....	48
4.4	Effetti indiretti dei campi elettrici e magnetici.....	49
4.5	Conclusioni sugli effetti per frequenze tra 100 kHz e 300 GHz.....	50
	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	52

# **1 I CAMPI ELETTROMAGNETICI**

## **1.1 Caratteristiche generali**

Secondo la loro frequenza ed energia, le onde elettromagnetiche possono essere classificate come "radiazioni ionizzanti" o "radiazioni non ionizzanti" (NIR).

Le radiazioni ionizzanti sono onde elettromagnetiche di frequenza estremamente alta (raggi X e raggi gamma), che possiedono un'energia fotonica sufficiente per produrre la ionizzazione (cioè per creare atomi o parti di molecole elettricamente carichi positivamente e negativamente), rompendo i legami atomici che tengono unite le molecole nelle cellule.

Radiazioni non ionizzanti (NIR) è un termine generale per quella parte dello spettro elettromagnetico in cui l'energia fotonica è troppo bassa per rompere i legami atomici. Le NIR comprendono la radiazione ultravioletta (UV), la luce visibile, la radiazione infrarossa, i campi a radiofrequenze (10 kHz e 300 MHz) e microonde (300 MHz a 300 GHz), i campi a frequenza estremamente bassa (o campi ELF, dall'inglese Extremely Low Frequency) ed i campi elettrici e magnetici statici. I campi ELF sono definiti come quelli di frequenza fino a 300 Hz. A frequenze così basse corrispondono lunghezze d'onda in aria molto grandi (6000 km a 50 Hz e 5000 km a 60 Hz), e, in situazioni pratiche, il campo elettrico e quello magnetico agiscono in modo indipendente l'uno dall'altro.

Le sorgenti che emettono campi ELF sono principalmente legate alla trasmissione e all'uso dell'energia elettrica alla frequenza industriale di 50 o 60 Hz. I campi a radiofrequenza (RF) sono definiti come quelli la cui frequenza è compresa tra 300 Hz e 300 GHz. Le sorgenti artificiali generano campi RF di diverse frequenze, che di conseguenza, interagiscono in modo diverso con i sistemi biologici. Le comuni sorgenti artificiali di campi RF comprendono: monitor e apparecchi con schermo video (3 - 30 kHz), radio AM (30 kHz - 3 MHz), riscaldatori industriali ad induzione (0,3 - 3 MHz), termoincollatrici a radiofrequenza, marconiterapia (3-30 MHz), radio FM (87-105 MHz), telefonia mobile (900-1800 MHz), emittente televisiva (47 - 230 MHz e 470 - 862 MHz), forni a microonde e radarterapia (0,3 - 3 GHz), radar e collegamenti satellitari (3 - 30 GHz).

## **1.2 L'interazione tra i campi elettromagnetici e i sistemi biologici**

Le onde elettromagnetiche possono produrre effetti biologici che possono arrecare un danno alla salute. Un effetto biologico si verifica quando l'esposizione alle onde elettromagnetiche provoca qualche variazione fisiologica notevole o rilevabile in un

sistema biologico. Un danno alla salute avviene quando l'effetto biologico è al di fuori dell'intervallo in cui l'organismo può normalmente compensarlo, e ciò porta a qualche condizione di detrimento della salute. Alcuni effetti biologici possono essere innocui, come ad esempio quella reazione corporea che consiste in un aumento della circolazione sanguigna nella pelle in risposta ad un leggero aumento del riscaldamento da parte del sole. Alcuni effetti possono essere vantaggiosi, come la sensazione di calore da parte dei raggi diretti del sole in una giornata fredda, o possono addirittura portare ad effetti positivi per la salute, come nel caso del sole che aiuta la produzione di vitamina D. Alcuni effetti biologici possono produrre effetti nocivi per la salute, come il dolore per le ustioni solari o il cancro della pelle.

L'interazione tra sistemi biologici e campi elettromagnetici può essere diretta o indiretta; nel primo caso, il campo esterno provoca direttamente l'effetto biologico. Si parla invece di accoppiamento indiretto quando l'interazione tra campo e corpo si verifica tramite un terzo elemento, generalmente un oggetto conduttore posto ad un potenziale elettrico diverso da quello del sistema biologico con cui viene a contatto.

### ***1.2.1 Meccanismi di accoppiamento diretto***

Il meccanismo di interazione tra campi elettromagnetici e corpo dell'individuo dipende dalla frequenza del campo: le grandezze dosimetriche utilizzate nei vari intervalli di frequenza sono:

- densità di corrente,  $J$ , nell'intervallo di frequenza fino a 10 MHz;
- corrente,  $I$ , nell'intervallo di frequenza fino a 110 MHz;
- tasso di assorbimento di energia specifico, SAR, nell'intervallo di frequenza da 100 kHz a 10 GHz;
- assorbimento specifico di energia, SA, per i campi pulsati nell'intervallo di frequenza da 300 MHz a 10 GHz;
- densità di potenza,  $S$ , nell'intervallo di frequenza da 10 a 300 GHz.

In Tabella n. 1.1 sono riportate le grandezze elettriche, magnetiche, elettromagnetiche e dosimetriche e delle loro unità di misura:

<b>GRANDEZZA</b>	<b>SIMBOLO</b>	<b>UNITÁ DI MISURA SI</b>
conducibilità	$\sigma$	Siemens per metro ( $S m^{-1}$ )
corrente	$i$	Ampere (A)
densità di corrente	$\varphi$	Ampere per metro ( $A m^{-1}$ )
frequenza	$\phi$	Hertz (Hz)
intensità di campo elettrico	$E$	Volt per metro ( $V m^{-1}$ )
intensità di campo magnetico	$H$	Ampere per metro ( $A m^{-1}$ )
densità di flusso magnetico	$B$	tesla (T)
permeabilità magnetica	$\mu$	henry per metro ( $H m^{-1}$ )
permittività	$\epsilon$	farad per metro ( $F m^{-1}$ )
densità di potenza	$\Sigma$	watt per metro quadrato ( $W m^{-2}$ )
assorbimento specifico di energia	$\Sigma A$	joule per chilogrammo ( $J kg^{-1}$ )
tasso di assorbimento specifico di energia	$\Sigma AP$	watt per chilogrammo ( $W kg^{-1}$ )

## **Tabella n. 1.1: Grandezze elettriche, magnetiche, elettromagnetiche e dosimetriche**

### *Interazione con campi elettrici e magnetici a bassa frequenza*

Come già detto alle basse frequenze il campo elettrico e quello magnetico interagiscono con il corpo umano in modo indipendente l'uno dall'altro.

L'esposizione a campi elettrici e magnetici a bassa frequenza comporta un assorbimento trascurabile di energia elettromagnetica e, conseguentemente un aumento non apprezzabile della temperatura corporea.

Il campo elettrico induce la formazione di correnti elettriche interne, la polarizzazione di cariche legate (formazione di dipoli elettrici) e la riorientazione di dipoli già esistenti nei tessuti. L'importanza di questi diversi tipi di effetti dipende dalle proprietà elettriche del corpo, ad esempio la conducibilità elettrica, da cui dipende il flusso di corrente, e la permittività magnetica, che influisce sull'ampiezza dei fenomeni di polarizzazione. Tali grandezze variano a seconda del tipo di tessuto biologico e inoltre dipendono dalla frequenza del campo applicato.

L'interazione tra corpo umano e campo magnetico variabile nel tempo a bassa frequenza provoca la formazione di campi elettrici indotti e di correnti circolari, le cui intensità sono proporzionali alle dimensioni del corpo investito, alla conducibilità elettrica dei tessuti e al tasso di variazione temporale dell'intensità del flusso magnetico ( $d\Phi_B/dt$ ). Il percorso e l'intensità delle correnti indotte dipendono dalla conducibilità elettrica del tipo di tessuto all'interno del corpo.

La grandezza dosimetrica che descrive l'interazione alle basse frequenze è la densità di correnti indotte, il campo elettrico indotto all'interno del corpo e le correnti indotte sono legati fra loro dalla legge di Ohm:

$$J = \sigma E_{\text{int}}$$

dove  $\sigma$  è la conducibilità del mezzo,  $E$  è il campo elettrico interno e  $J$  è la densità di corrente interna.

### *Interazione con campi elettromagnetici ad alta frequenza (3 kHz – 300 GHz)*

Il meccanismo primario di interazione dei campi con frequenza maggiore di 100 kHz è costituito dall'assorbimento di energia elettromagnetica e dall'aumento di temperatura conseguente.

Nonostante l'energia trasportata dalla radiazione elettromagnetica sia direttamente proporzionale alla frequenza ciò non implica che l'effetto biologico dei campi elettromagnetici sia maggiore alle frequenze più elevate. Infatti, la capacità della radiazione di penetrare all'interno dei tessuti biologici è inversamente proporzionale alla frequenza, oltre a dipendere dalle caratteristiche elettriche del tessuto colpito. Perciò il corpo umano assorbe più energia nel range delle radiofrequenze, mentre nel campo delle microonde (più precisamente per  $f > 10$  GHz) l'assorbimento diventa un fenomeno prevalentemente superficiale.

Un altro parametro che gioca un ruolo estremamente importante nel meccanismo di interazione biologica con i campi elettromagnetici è la dimensione  $L$  dell'oggetto irradiato rispetto sia alla lunghezza dell'onda incidente  $\lambda$ , sia alla orientazione reciproca

tra oggetto e direzione del campo. Nel caso del corpo umano la dimensione maggiore è l'altezza, anche se, soprattutto per campi polarizzati orizzontalmente, non si possono trascurare anche le altre dimensioni. In maniera molto semplicistica, si può descrivere l'azione del campo esterno, per un determinato orientamento, in base al verificarsi di una delle seguenti tre condizioni:

- $\lambda \gg L$
- $\lambda \approx L$
- $\lambda \ll L$

Nell'intervallo di frequenza compreso tra 10 kHz e qualche MHz è verificata la prima condizione; questo implica che le varie parti del corpo sono esposte a un campo praticamente uniforme, anche se variabile nel tempo. Inoltre il campo elettrico e quello magnetico sono fra loro disaccoppiati e, conseguentemente, si comportano come due fattori di esposizione indipendenti. Entrambi inducono, anche se con meccanismi diversi, campi elettrici interni, i quali a loro volta generano correnti interne.

I meccanismi responsabili del trasferimento di energia del campo elettrico sono:

- correnti di conduzione: il campo elettrico esercita una forza sulle cariche libere presenti nei tessuti e la corrente elettrica così originata sviluppa calore per effetto Joule;
- induzione di dipoli: il campo elettrico provoca l'allontanamento delle cariche elettriche di segno opposto, generando una polarizzazione;
- allineamento dei dipoli elettrici già esistenti, come le molecole d'acqua.

Anche gli ultimi due meccanismi, caratteristici dei materiali dielettrici, sono di tipo dissipativo, in quanto le forze di attrito associate ai moti vibrazionali e rotazionali dei dipoli, siano essi indotti o permanenti, dissipano l'energia elettromagnetica assorbita trasformandola in calore.

La componente magnetica della radiazione è in grado di trasferire direttamente energia solo se nei tessuti è presente una quantità sufficiente di dipoli magnetici; anche in questo caso, il lavoro compiuto dalla forza per allineare i dipoli viene trasformato in calore a causa delle forze di attrito. Tuttavia l'esiguo numero di dipoli magnetici presenti nei tessuti biologici rende trascurabile questo tipo di meccanismo. Il trasferimento di energia nella materia vivente avviene prevalentemente in modo indiretto, dato che il campo magnetico esterno genera un campo elettrico interno; è quest'ultimo, tramite i meccanismi precedentemente descritti, che rende possibile lo scambio energetico.

Le intensità delle correnti indotte, come già precedentemente descritto per i campi a bassissima frequenza, dipendono da vari fattori, quali l'intensità del campo, l'orientazione, la sezione anatomica e le caratteristiche elettriche (conducibilità, permeabilità magnetica) del tessuto irradiato. In questo intervallo di frequenza, le correnti indotte possono provocare sia surriscaldamento per effetto Joule, in quanto circolano all'interno di tessuti con resistività non nulla, e sia effetti di stimolazione muscolare e nervosa, al pari dei campi a bassissima frequenza. Nella regione delle RF a frequenza più bassa prevale l'effetto di stimolazione su quello termico, il cui peso aumenta al crescere della frequenza fino a diventare l'effetto predominante per frequenze di qualche MHz. È chiaro quindi che esiste una finestra in cui entrambi questi meccanismi di interazione sono significativi e devono essere considerati separatamente.

Nell'intervallo di frequenza in cui il valore della lunghezza d'onda della radiazione incidente è dello stesso ordine di grandezza della dimensione dell'oggetto investito ( $\lambda \approx L$ ) l'assorbimento di energia elettromagnetica raggiunge il suo valore massimo. Se la distanza tra corpo esposto e sorgente è sufficiente a garantire che sia verificata la condizione di campo lontano, la radiazione si propaga come un'onda elettromagnetica e le componenti elettrica e magnetica della radiazione tornano ad essere accoppiate. In questo caso l'oggetto esposto funge da antenna e, se la dimensione  $L$  è allineata con la direzione del campo, ha luogo il fenomeno della risonanza elettromagnetica. Per un oggetto metallico e sottile la condizione di risonanza avviene per  $L/\lambda=0,5$ , mentre per il corpo umano si verifica quando  $L/\lambda=0,4$ . Un uomo (503) alto 1,75 m ha una frequenza di risonanza di assorbimento a 70 MHz. Se l'individuo è in condizione di messa a terra la frequenza di risonanza si dimezza (431).

Quando la lunghezza d'onda della radiazione incidente è molto inferiore alle dimensioni del corpo umano (microonde di frequenza superiore a qualche GHz) l'interazione biologica è molto simile a quella che si verifica con la radiazione ottica. All'aumentare della frequenza infatti, il decremento progressivo della capacità di penetrazione all'interno dei tessuti confina lo scambio energetico agli strati più superficiali del corpo umano, e i fenomeni di interazione si raccordano con quelli caratteristici della radiazione infrarossa, la regione spettrale che segue immediatamente le microonde.

La grandezza dosimetrica che meglio descrive lo scambio energetico che avviene tra radiazione elettromagnetica e materia vivente è il SAR (Specific Absorption Rate), ovvero la quantità di energia ceduta nell'unità di tempo divisa per la massa corporea, quantitativamente descritto dalla seguente relazione:

$$\text{SAR} = (\sigma E_{\text{int}}^2)/\rho$$

dove:

$\sigma$  = conducibilità del tessuto;

$\rho$  = densità del tessuto;

$E_{\text{int}}$  = campo elettrico indotto internamente

Il SAR è direttamente proporzionale alla conducibilità elettrica dei tessuti, a sua volta legata al contenuto d'acqua presente negli stessi. Ciò spiega la disomogeneità della reazione all'irraggiamento delle varie parti del corpo, anche in condizioni di esposizione omogenea; ad esempio, il tessuto muscolare e il sangue assorbono quantità di energia maggiori del tessuto osseo o del grasso.

Il calore prodotto all'interno del corpo o in una parte di esso è direttamente proporzionale alla potenza assorbita, e quindi al SAR, tuttavia l'incremento conseguente di temperatura non è necessariamente proporzionale al SAR, dato che dipende anche dal metabolismo e dalle caratteristiche termiche dei tessuti interessati, quali le proprietà attive e passive di scambiare calore.

Gli effetti dell'interazione con i campi elettromagnetici vengono definiti "termici" quando il riscaldamento conseguente all'assorbimento di energia elettromagnetica è tale da provocare un incremento della temperatura corporea dell'organismo rispetto al suo normale valore fisiologico. Se il sistema di termoregolazione è in grado di mantenere costante la temperatura fisiologica dell'organismo, si parla di effetti "atermici" (o isotermici), che possono essere correlati con lo stress termico cronico. Infine, quando lo

scambio di calore è talmente esiguo da non suscitare alcuna reazione termoregolatrice, possono verificarsi effetti “non termici”, che non sono associabili al surriscaldamento macroscopico dei tessuti.

### ***1.2.2 Meccanismi di accoppiamento indiretto***

Vi sono due tipi di meccanismi di interazione indiretta:

- le correnti di contatto causate appunto dal contatto tra il corpo umano e un oggetto caratterizzato da un potenziale elettrico differente;
- interazione tra campo elettromagnetico e dispositivi medici indossati o impiantati.

I campi elettromagnetici possono generare una distribuzione di cariche superficiali su un oggetto conduttore; se un uomo si trova nelle immediate vicinanze o viene a contatto diretto con tale oggetto può avvenire una scarica elettrica. L'intensità e la distribuzione spaziale di tali correnti dipendono dalla frequenza del campo e dalle dimensioni dell'oggetto, della persona e dell'area di contatto.

## **2 METODI DI INDAGINE**

Esistono sostanzialmente tre metodi di indagine utilizzati dalla ricerca per investigare, in genere, la tossicità di un agente ritenuto nocivo:

- studi epidemiologici;
- studi di laboratorio in vivo;
- studi di laboratorio in vitro.

### **2.1 Studi epidemiologici**

Gli studi epidemiologici vengono condotti per investigare l'associazione tra un effetto sulla salute di una popolazione e l'esposizione ad un potenziale agente nocivo. Uno studio epidemiologico disegnato ed eseguito in modo appropriato consiste di diverse fasi, che comprendono l'identificazione della popolazione oggetto dello studio, la definizione dell'esposizione da esaminare, la scelta del tipo di studio da condurre (ad esempio uno studio di coorte o uno studio caso-controllo), e la determinazione del periodo durante il quale l'esposizione è rilevante per l'insorgenza della malattia in esame. Tutti questi fattori influenzano in modo sostanziale la qualità dello studio e, conseguentemente, l'interpretazione che si deve attribuire ai risultati dello stesso.

Gli studi epidemiologici di tipo caso-controllo sono i più appropriati per studiare l'insorgenza di malattie rare, come la leucemia, all'interno di una popolazione che presenta un vasto ventaglio di caratteristiche e di condizioni espositive, come ad esempio le popolazioni a livello nazionale. Gli studi di coorte, invece, sono indicati nelle indagini condotte all'interno di campioni con caratteristiche espositive più specifiche (ad esempio i lavoratori impiegati in particolari attività o industrie) o su patologie caratterizzate da alti tassi di incidenza.

Nelle ricerche cliniche o di laboratorio, eseguite con gli appropriati controlli, gli oggetti dello studio vengono sottoposti a trattamenti o a condizioni espositive noti e controllati. Nelle indagini epidemiologiche, invece, non è possibile attribuire l'esposizione in modo casuale a ciascun soggetto all'interno del campione. Questo implica che i ricercatori devono disegnare lo studio in modo che le persone che sviluppano la malattia (casi) rispecchino in tutti gli aspetti, tranne che per l'esposizione, gli individui che non presentano la stessa patologia (controlli); in tal modo, si tenta di limitare gli effetti di eventuali distorsioni (bias).

Una distorsione dovuta ad un'inappropriata selezione dei casi e dei controlli viene introdotta quando l'esposizione è legata a delle caratteristiche che rendono più, o meno, probabile la selezione degli uni rispetto agli altri, o, una volta selezionati, la loro partecipazione. È inoltre possibile introdurre dei bias da selezione dei casi, ad esempio, in uno studio di mortalità in cui il tasso di sopravvivenza differisca tra gli esposti ed i non esposti, e, contemporaneamente, l'esposizione risulti legata allo status socioeconomico. Tale differenza può, infatti, essere dovuta alla diversa distribuzione

della mortalità nei vari gruppi socioeconomici legata alla possibilità di aver avuto le appropriate cure mediche. Inoltre, per patologie facilmente curabili o che concedono lunghi periodi di sopravvivenza, i malati adeguatamente curati possono decedere per altri motivi e quindi non venire inclusi nelle liste dei casi.

Negli studi caso-controllo è quindi fondamentale avere a disposizione degli strumenti che consentano di associare ad ogni caso uno o più controlli caratterizzati da aspetti del tutto simili (età, status socioeconomico, regione di residenza, attività lavorativa et.) tranne che per l'esposizione. Nelle nazioni nordiche e in quelle europee in genere, vengono abitualmente utilizzati come base per la selezione dei controlli i registri nazionali sulla popolazione, che forniscono molte indicazioni sulle caratteristiche socioeconomiche, sulla salute e sull'attività lavorativa degli individui selezionati. Se la partecipazione allo studio è alta è molto improbabile che si verifichino bias da selezione, anche se la partecipazione dei controlli può essere influenzata dal fatto che questi ultimi siano, o meno, esposti all'agente in esame. Nelle nazioni, come ad esempio gli Stati Uniti, dove tali registri non esistono è necessario adottare altri metodi per identificare, contattare e reclutare i controlli. Spesso la selezione viene effettuata tramite l'estrazione casuale dei numeri di telefono (random digit dialing) che però presenta l'inconveniente di introdurre distorsioni, dato che le persone appartenenti agli stati socioeconomici più bassi possono non avere il telefono. Ciò può determinare bias negli studi sulle leucemie infantili (13).

L'impossibilità di assegnare le diverse condizioni espositive in modo casuale può introdurre possibili effetti di confondimento. Il confondimento si verifica quando l'esposizione in esame è associata ad un altro fattore che influenza quantitativamente il rischio di contrarre la malattia in oggetto. Ad esempio, il fumo aumenta il rischio di contrarre i tumori orali ed è inoltre associato al consumo di alcool, in quanto la percentuale di fumatori è maggiore tra i consumatori di alcool rispetto a quella presente nei non consumatori abituali. Quindi, una ricerca sul legame tra consumo di alcool e tumori orali segnalerebbe un incremento del rischio se non tenesse opportunamente conto della maggior presenza di fumatori all'interno del gruppo degli esposti (bevitori di alcool). I fattori di confondimento possono produrre distorsioni in eccesso o in difetto, a seconda dei legami esistenti tra esposizione, malattia, confondente. Si noti, i confondenti possono essere corretti, o almeno controllati, tramite metodi statistici. Nel caso delle leucemie infantili o della leucemia linfatica cronica, tuttavia, la conoscenza fattori di confondimento non è sufficiente a garantirne l'identificazione ed il controllo all'interno degli studi epidemiologici.

Un'altra limitazione degli studi epidemiologici, sempre dovuta all'impossibilità di assegnare e controllare l'esposizione, è rappresentata dalla errata classificazione espositiva, vale a dire da un'errata determinazione dei livelli di esposizione. Tale errore può distorcere notevolmente le misure di associazione riportate da uno studio. Per esempio, negli studi epidemiologici condotti sulle esposizioni nei luoghi di lavoro (studi occupazionali), la valutazione dell'esposizione viene spesso basata indirettamente sul tipo di lavoro eseguito dalle persone. Tuttavia il nome della mansione attribuito ad un tipo di lavorazione può essere errato, oppure una stessa mansione può comportare diversi gradi di esposizione per individui distinti. Le informazioni sulle condizioni espositive possono essere prospettive (prima dell'insorgenza della malattia) o retrospettive (dopo l'insorgenza della malattia). In quest'ultimo caso, soprattutto quando le informazioni vengono richieste direttamente al lavoratore tramite un questionario, il ricordo dell'esposizione può essere influenzato dal fatto che il paziente è affetto dalla

malattia e che sia a conoscenza dei possibili legami tra la patologia e l'agente a cui è stato esposto; questo tipo di distorsioni causa una disparità di valutazione dell'esposizione tra il gruppo delle persone esposte e il gruppo dei non esposti.

## **2.2 Studi in vivo**

Negli studi in vivo, condotti sull'uomo (volontari) o su animali, viene esaminato l'effetto dell'agente nocivo sull'intero organismo biologico.

Gli studi compiuti su volontari hanno il vantaggio di osservare gli effetti dei campi elettromagnetici sulla specie animale "giusta"; tuttavia, è chiaro che, per motivi etici, l'intensità dell'esposizione deve sempre essere mantenuta a livelli bassi, e non può mai superare delle determinate soglie. Per questo motivo, molti argomenti della ricerca biologica vengono analizzati più appropriatamente con i modelli animali che non con gli esseri umani, in quanto l'esposizione all'agente ambientale può essere invasiva, e non limitata a bassi dosaggi, e può essere studiata in condizioni rigorosamente controllate. L'uso di modelli animali nello studio degli effetti dei campi elettromagnetici è limitato da due problemi fondamentali: l'estrapolazione dei risultati conseguiti a specie diverse e l'estrapolazione delle condizioni espositive di laboratorio a quelle ambientali. Rispetto alle caratteristiche di un'esposizione ambientale legata ai campi elettromagnetici, gli studi sugli animali sono stati condotti a livelli di intensità generalmente molto più elevati e con un maggiore grado di uniformità, sia in frequenza che in intensità di campo. Queste condizioni sperimentali sono state scelte per massimizzare la possibilità di rilevare gli eventuali effetti di una determinata situazione espositiva.

## **2.3 Studi in vitro**

Storicamente, la sperimentazione su sostanze potenzialmente tossiche si è basata sull'impiego di sistemi cellulari in vitro strettamente controllati; per identificare gli effetti potenzialmente cancerogeni o tossici di un agente, le cellule vengono generalmente esposte a dosaggi anche molto superiori a quelli che caratterizzano l'esposizione ambientale all'agente in questione. Successivamente vengono misurati una serie di parametri per rilevare le alterazioni avvenute nei processi cellulari, quali la differenziazione, la proliferazione, l'espressione dei geni e la trasduzione dei segnali.

### **3 GLI EFFETTI DEI CAMPI DI FREQUENZA INFERIORE A 100 kHz**

#### **3.1 Studi epidemiologici**

Gli studi epidemiologici hanno utilizzato vari metodi per stimare l'esposizione ai campi elettromagnetici ELF, al fine di indagare possibili correlazioni tra questi ultimi e l'insorgenza di neoplasie. L'esposizione residenziale è stata valutata sostanzialmente in cinque modi diversi: le configurazioni elettriche (wire codes), basate essenzialmente sulla distanza tra l'abitazione e i dispositivi di trasmissione e distribuzione dell'energia elettrica (linee elettrica ad alta, media, bassa tensione, trasformatori, et.); le stime del campo magnetico, effettuate mediante calcoli teorici del campo emesso da alcune tipologie di linee elettriche utilizzando i dati storici del carico delle stesse; misure puntuali (spot) di campo magnetico, che forniscono un valore singolo ed istantaneo del campo magnetico in uno o più punti all'interno della casa; misure medie di campo magnetico, che sono sostanzialmente delle misure spot di pochi secondi ripetute per almeno 24 ore e mediate su tutta la durata del campionamento; infine, misure dosimetriche mediate, durante le quali il soggetto indossa un misuratore che campiona e registra per 48 ore l'andamento del campo magnetico, successivamente mediato nel tempo.

Dall'esame della validità dei diversi metodi di valutazione dell'esposizione (12, 15-20) si è concluso che ciascuno di essi presenta delle limitazioni. I wire codes e le stime di campo magnetico presentano il vantaggio di offrire un quadro più stabile nel tempo e quindi di fornire delle indicazioni probabilmente più corrette dell'esposizione durante il periodo di insorgenza dei tumori. Tali metodi, tuttavia, hanno lo svantaggio, rispetto a quelli basati sulle misure, di non considerare affatto il campo magnetico prodotto dagli elettrodomestici e dai dispositivi elettrici di comune utilizzo all'interno delle abitazioni. Il contributo degli apparecchi elettrici, infatti, presenta dei livelli di intensità di campo magnetico molto simili a quelli emessi dalle linee di elettriche e, quindi, non dovrebbe essere trascurato a priori. L'esame della correlazione tra wire codes e misure dirette di campo magnetico (15, 17, 19, 20) ha portato a concludere che l'accordo tra i due metodi è variabile. ICNIRP conclude che sia le misure dirette del campo magnetico che le stime della configurazione delle linee elettriche sono metodi di valutazione dell'esposizione ai campi magnetici molto approssimata, e non è ancora chiaro quale sia l'approccio migliore.

Sono state pubblicate diverse rassegne di studi epidemiologici sui possibili legami tra rischio cancerogeno ed esposizione ai campi con frequenza di rete (312, 356, 313; 311, 366, 337, 373, 380, 355, 506, 383, 321, 322). Rassegne simili sono state pubblicate anche relativamente al rischio di effetti negativi sulla riproduzione associati all'esposizione con campi elettromagnetici (330, 329, 369, 355, 380).

### ***3.1.1 Tumori infantili***

Vi è una notevole controversia sulla possibilità di un legame tra l'esposizione a campi magnetici ELF e rischio tumorale. A riguardo sono stati pubblicati molti studi da quando, nel 1979, Leeper e Wertheimer (1) riportarono un'associazione tra mortalità per tumori infantili e vicinanza delle abitazioni alle linee di distribuzione dell'energia elettrica; tali case vennero classificate come abitazioni ad "alta configurazione di corrente". Emerse l'ipotesi di un aumento nel rischio di tumori infantili dovuto alla presenza di sorgenti di campo magnetico esterne.

Ad oggi, sono stati pubblicati diversi studi su tumori infantili ed esposizione ai campi magnetici a frequenza di rete generati dalle linee elettriche di distribuzione. I metodi di valutazione dell'esposizione in queste ricerche vanno dalle misure a breve termine alla stima della distanza relativa tra la linea e l'abitazione, e, nella maggior parte degli studi, alla configurazione della linea elettrica (wire codes); in alcuni studi si è anche tenuto conto del carico storico di corrente (1, (25), 354, 382, 21, 331, 22, 26, 27, 28, 31, 23, 29). Tali studi sono inclusi sia nella rassegna del NIEHS che nelle linee guida dell'ICNIRP. Nella rilettura critica del NIEHS gli studi epidemiologici, suddivisi per tipologia dei criteri scelti per la valutazione dell'esposizione, vengono presentati e commentati assieme. ICNIRP, invece, riporta le conclusioni della rassegna NAS 1996 (355) e, singolarmente, i risultati ottenuti dalle indagini pubblicate successivamente a (355). Per completezza riportiamo brevemente di seguito le conclusioni di NAS 1996 (355).

La coerenza dei risultati sulle associazioni tra leucemia e vicinanza delle abitazioni alle linee elettriche portò la U.S. National Academy of Sciences Committee a concludere che i bambini residenti in prossimità delle linee elettriche fossero soggetti ad un maggior rischio di contrarre leucemie (355). Poiché gli studi singoli si basavano su piccoli campioni statistici, gli intervalli di confidenza che ne risultavano erano estremamente grandi. Tuttavia, considerando questi studi assieme, i risultati erano coerenti con un rischio relativo di 1.5 (355). Contrariamente a quanto atteso, alcuni di questi studi non riportarono alcuna associazione tra misure di campo magnetico ELF e rischio di leucemia o altre neoplasie infantili. Conseguentemente, la Commissione non si convinse che l'incremento del rischio fosse dovuto all'esposizione al campo magnetico ed ipotizzò che la causa risiedesse in un fattore di confondimento associato alla vicinanza alle linee elettriche, tuttavia non vennero presentate ipotesi plausibili per il fattore confondente.

Il NIEHS ha riconosciuto ai quattro studi epidemiologici (21, 22, 23, 24), pubblicati successivamente a (1) e nei quali il metodo di stima dell'esposizione era sempre basato sui wire codes, un livello di qualità sufficiente per essere utilizzati nella valutazione dell'associazione causale tra leucemie infantili ed esposizione ai campi magnetici. Di questi, due studi hanno riportato un'associazione positiva (21, 22), in quanto il rischio cancerogeno aumentava nelle categorie di configurazione di corrente più elevata; al contrario, i rimanenti due (23, 24) non hanno riscontrato alcuna correlazione con il rischio per le leucemie infantili. Secondo il NIEHS, tutte queste indagini, compresa la prima (1), possono essere state affette dai vari tipi di bias descritti precedentemente, incluso il bias da esposizione (1), il bias da selezione dei controlli (1, 21, 22, 23, 24) e l'assenza di analisi di possibili fattori di confondimento (1, 21, 22, 23, 24). Le indagini in oggetto differiscono inoltre per il tipo di patologia prescelto per l'analisi dell'associazione, che va da tutte le leucemie per gli studi (1, 21, 22, 24) alla sola

leucemia linfoblastica acuta (23, 24), che costituisce la forma leucemica più diffusa nei bambini. ICNIRP pone particolare attenzione allo studio americano di Linet et al. nel 1997 (23); si tratta di un caso-controllo di vaste dimensioni (638 casi e 620 controlli) nel quale sono state effettuate sia misure mediate sulle 24 ore nella camera da letto e sia misure brevi di 30 secondi in tutte le altre stanze dell'abitazione in cui il bambino aveva vissuto per più del 70% nei 5 anni precedenti la diagnosi, o il tempo corrispondente per i relativi controlli. Alle 416 coppie caso-controllo che non avevano cambiato casa negli anni precedenti la diagnosi, sono state assegnate le relative "configurazioni di corrente" (wire-codes) delle abitazioni. Mentre non ci sono indicazioni di associazione tra la categoria dei wire-codes e la leucemia, i risultati delle misure suggeriscono una correlazione con un rischio relativo di 1,2-1,5 per  $B > 0,2 \mu\text{T}$  e di 1,7 per  $B > 0,3 \mu\text{T}$ . Secondo ICNIRP, lo studio di Linet et al. costituisce il maggior contributo alla ricerca nel settore per le sue dimensioni, il numero di soggetti nelle categorie ad elevata esposizione, la tempestività delle misure dopo la data della diagnosi (generalmente entro i 24 mesi), gli altri strumenti utilizzati per la stima dell'esposizione e la qualità delle analisi, comprendenti molti confondenti. ICNIRP conclude che la qualità di tale ricerca è tale da indebolire (anche se non invalidare) significativamente l'ipotesi precedentemente osservata di associazione con i wire-codes.

Dei quattro studi epidemiologici (26-29) condotti nelle nazioni nordiche e basati sulle valutazioni numeriche del campo emesso dalle linee, tre (26, 27, 28) hanno osservato un eccesso di rischio di leucemia nei gruppi esposti; tuttavia, sempre secondo il NIEHS, solo lo studio (26) ha ottenuto dei risultati statisticamente significativi. Il maggior pregio di queste quattro indagini risiede nel fatto che, basandosi tutte su popolazioni statistiche, presentano una modestissima probabilità di distorsione sia per la selezione dei controlli che per il tasso di partecipazione. Le limitazioni maggiori (NIEHS) consistono nell'esiguo numero sia di casi totali che di individui (quindi sia casi che controlli) classificati come esposti. L'indicazione fornita in generale da tali ricerche è di un modesto aumento del rischio (30). Lo studio norvegese, più recente, (29), basato su 500 casi di tutti i tipi di tumore infantile, non ha riportato alcuna associazione tra leucemia e campo magnetico. I calcoli di campo magnetico utilizzati sono quelli relativi alle linee elettriche prossime alle abitazioni in cui il bambino ha vissuto nell'anno della diagnosi. Nessuna associazione, inoltre, tra leucemia, tumore cerebrale, o linfoma e distanza dalle linee di distribuzione, esposizione durante il primo anno di vita, esposizione della madre al tempo del concepimento ed esposizioni più elevate del valore mediano calcolato per i controlli. Tuttavia, secondo ICNIRP, il numero di casi esposti riscontrati è molto piccolo.

Il NIEHS ritiene che i quattro studi (21, 22, 26, 31) nei quali il criterio di classificazione delle categorie espositive si basa sulle misure dirette e puntuali (spot) siano di qualità decisamente superiore rispetto a tutti gli altri. Due di questi lavori (21, 22) hanno riportato un incremento del rischio poco significativo mentre gli altri due (26, 31) non hanno riscontrato alcuna associazione. L'analisi combinata (metanalisi) di tali indagini non indica alcun apprezzabile incremento del rischio per la leucemia.

Quattro indagini epidemiologiche (22-24, 31) hanno adottato come metodo di stima dell'esposizione le misure sulle 24 ore del campo magnetico; tali ricerche hanno esaminato tre differenti tipologie di leucemie infantili: la leucemia linfatica acuta (23, 24), la leucemia acuta (31) e tutte le leucemie, compresa la non linfatica, (22, 24). Secondo NIEHS, in due di questi studi (22, 24) non si sono riscontrate differenze significative dell'incidenza tra le classi dei bambini esposti e dei non esposti. Nello

studio più vasto (23) solo in una delle classi di esposizione più elevata si sono ottenuti eccessi di rischio statisticamente significativi, mentre nel quarto lavoro (31), sempre secondo NIEHS, i risultati conseguiti hanno un valore statistico che dipende dalla definizione delle categorie di esposizione. ICNIRP riporta solo lo studio tedesco, in quanto pubblicato successivamente alla rassegna americana del NAS (31). Lo studio, di tipo caso-controllo, ha incluso 129 casi di leucemia e 328 controlli; l'esposizione, stimata mediante misure di 24 ore nel letto del bambino, riguarda solo l'abitazione in cui il bambino aveva vissuto più a lungo nel periodo precedente la diagnosi. ICNIRP riporta che il rischio relativo osservato per  $B > 0,2 \mu T$  è elevato, in quanto assume il valore di 3,2.

Se combinate tra loro, le conclusioni di queste ricerche indicano una debole associazione tra l'esposizione, valutata tramite misure di 24 ore del campo magnetico all'interno dell'abitazione, e l'incidenza della leucemia infantile (30).

Nello studio (24), in cui la valutazione dell'esposizione è stata stimata utilizzando misure dosimetriche sia di campo magnetico che di campo elettrico, sono state analizzate da un lato tutte le leucemie e, separatamente, la leucemia linfatica acuta. In generale i dati ottenuti riportano un'associazione negativa sia con il campo elettrico che con il campo magnetico (quello misurato e quello calcolato nei due anni precedenti la diagnosi). Tale studio, ovviamente, non avalla l'ipotesi di un'associazione tra l'esposizione ai campi ELF-EMF e le leucemie infantili.

Alcuni studi, tra i quali anche certi descritti precedentemente (22, 32, 33), hanno inoltre considerato l'uso degli elettrodomestici più comuni. Mentre il NIEHS conclude che i risultati ottenuti in queste indagini non offrono un quadro coerente, secondo ICNIRP gli studi che hanno indagato sull'uso in genere di dispositivi elettrici (soprattutto coperte elettriche) in relazione al rischio cancerogeno, o altri danni alla salute, hanno generalmente riportato risultati negativi (45, 387, 52, 386, 65). Secondo ICNIRP, dei due studi caso-controllo che hanno analizzato l'utilizzo di dispositivi elettrici e rischio di leucemie infantili, il primo (33) suggerisce una correlazione con l'uso nel periodo prenatale di coperte elettriche da parte della madre; il secondo (22), trova un'associazione tra leucemia e uso, da parte dei bambini, di phon e TV in bianco e nero (ICNIRP).

Le indagini epidemiologiche si sono interessate anche di altre due forme di neoplasie infantili: il tumore cerebrale, la seconda forma di tumore più frequente nei bambini, e il linfoma. I primi due studi (1, 21), precedentemente citati, hanno riportato un eccesso di rischio per tumore cerebrale infantile nei bambini esposti, utilizzando i wire codes per stabilire le categorie espositive. Studi successivi, basati sui wire codes (34, 35), sulle stime numeriche di campo magnetico (26-28,36) e sulle misure dirette di campo magnetico (35) non hanno replicato gli stessi risultati. Anche il linfoma infantile è stato oggetto di indagine in diversi studi epidemiologici (1, 21, 26-28, 36). Secondo NIEHS, in tutte queste ricerche il numero di casi di linfoma nelle categorie espositive più elevate è troppo esiguo per poter rilevare possibili effetti conseguenti all'esposizione. In generale, sempre secondo NIEHS, i risultati ottenuti non sono sufficienti a sostenere l'ipotesi che i campi magnetici ELF possano incrementare il rischio di contrarre tumori cerebrali e linfomi nei bambini. ICNIRP a riguardo cita i lavori (29, 35), NAS 1996 e la ricerca di Guenel et al. 1996 (336); le conclusioni sono sostanzialmente le stesse di NIEHS.

## *Conclusioni sui tumori infantili*

ICNIRP ha concluso che i dati finora raccolti non sono sufficienti a stabilire dei criteri quantitativi per limitare l'esposizione, nonostante diversi studi epidemiologici conducano alla formulazione di un'ipotesi plausibile, ma non dimostrata, di associazione tra esposizione a campi a 50/60 Hz ed insorgenza di alcune forme di neoplasia. Per tale motivo le linee guida dell'ICNIRP propongono dei valori per i limiti dell'esposizione umana che tengono conto esclusivamente degli effetti acuti, vale a dire quelli causati da esposizioni brevi, in quanto ritiene che siano gli unici ad avere un fondamento scientifico universalmente provato ed accettato.

La conclusione del NIEHS è che nessuno degli studi epidemiologici citati fornisce, singolarmente, prove sufficientemente consistenti dell'esistenza di un legame tra esposizione a campi magnetici e leucemia infantile. Conseguentemente, NIEHS consiglia di considerare tutti i risultati conseguiti nel loro complesso e di preferire le conclusioni delle meta-analisi a quelle delle singole indagini. Le indicazioni fornite dagli studi basati su alcune tipologie di valutazione dell'esposizione (soprattutto i wire codes) suggeriscono una debole associazione tra incremento del rischio e incremento dell'esposizione; comunque, lo scarso numero di casi inclusi in tali indagini non consente di dimostrare a pieno tale associazione. Secondo NIEHS l'evidenza riscontrata, seppure debole, non esclude la possibilità che l'esposizione a campi ELF causi il cancro; la questione della cancerogenicità dei campi magnetici rimane, quindi, ancora aperta.

Basandosi sulle indicazioni fornite principalmente dagli ultimi studi, condotti eseguendo misurazioni del campo magnetico indoor, Lagorio e Comba (321) ritengono che le indagini epidemiologiche suggeriscano un'associazione tra l'esposizione residenziale ai campi magnetici a 50 Hz e la leucemia infantile. "Il nesso di causalità non è tuttavia dimostrato, sia a causa del disegno degli studi e del controllo di potenziali fattori di confondimento, sia per il carattere contrastante dei dati ottenuti mediante differenti procedure di valutazione dell'esposizione (talvolta anche all'interno dello stesso studio), sia infine a causa della mancanza di un chiaro meccanismo d'azione per l'eventuale cancerogenicità dei campi magnetici di frequenza industriale" (321).

### ***3.1.2 Tumori negli adulti***

#### *Studi residenziali*

Diversi recenti studi (40,45-50) hanno esaminato il rischio di leucemie (sia di tutte le leucemie prese assieme che di tipi specifici) in relazione all'esposizione residenziale. Le indagini basate sulle valutazioni numeriche dei campi magnetici (40,47-50) hanno fornito esiti sia positivi che negativi dipendentemente dal tipo di leucemia in oggetto e dalla definizione delle categorie espositive. In particolare, secondo NIEHS, l'analisi del rischio di leucemia linfatica cronica, condotta nei lavori (40,48,49), ha condotto a risultati incoerenti ed inconsistenti. I rimanenti studi, basati sui wire codes (46) e sulle misure dirette di campo magnetico (46,48) non hanno riscontrato alcun aumento del rischio. NIEHS ritiene che le informazioni ottenute siano inadeguate al fine di valutare un possibile legame tra leucemia ed esposizione, soprattutto per quanto riguarda la

leucemia linfatica cronica, per la quale alcuni studi occupazionali indicano una debole associazione.

ICNIRP sottolinea che gli studi finora pubblicati a riguardo sono molto pochi (355) e si basano tutti su piccoli campioni statistici (1, 350, 46, 331, 368, 48, 49). Conseguentemente ICNIRP ritiene che sia molto arduo ricavarvi delle conclusioni.

Altri studi hanno inoltre considerato il rischio leucemico in relazione all'utilizzo dei dispositivi elettrici (45, 51), riportando risultati inconsistenti e che in genere non sostengono l'ipotesi di un incremento del rischio associato all'uso degli elettrodomestici (NIEHS).

In letteratura sono disponibili poche informazioni riguardo ai possibili legami tra tumore alla mammella, sia nella donna che nell'uomo, ed esposizione residenziale ai campi ELF. Un'associazione debole e statisticamente non significativa tra uso di coperte elettriche e tumore alla mammella è stata indicata da un vasto studio americano (52), peraltro non confermata da un successivo tentativo di replicare i risultati (53). Secondo NIEHS, entrambi i lavori non hanno trovato alcuna correlazione con la durata dell'esposizione. Altri tre studi basati sulle stime numeriche di campo magnetico (50, 54, 55) non hanno riportato alcuna associazione tra cancro alla mammella ed esposizione ai campi magnetici; gli stessi autori hanno conseguito esito negativo anche dall'analisi del rischio di tumori al sistema nervoso centrale (40, 47, 48, 50, 55).

NIEHS conclude che nessuno degli studi sul legame tra esposizione residenziale ai campi magnetici e cancro indica un'associazione positiva. NIEHS ritiene tuttavia che la leucemia linfatica acuta, la forma specifica di leucemia per la quale gli studi occupazionali suggeriscono una debole correlazione, non sia stata adeguatamente esaminata nelle indagini residenziali, concludendo che non è possibile escludere un'associazione positiva.

L'ISS sottolinea a riguardo, che, in genere, negli studi epidemiologici sull'esposizione residenziale dell'adulto non sono state prese in considerazione le altre sorgenti di esposizione, particolarmente quelle presenti sul posto di lavoro, rendendo perciò difficilmente interpretabili le evidenze osservate. Relativamente all'esposizione prodotta dall'utilizzo di dispositivi elettrici, l'ISS conclude affermando che le evidenze di cancerogenicità finora osservate sono scarse e sostenendo la necessità di compiere ulteriori indagini per esaminare la questione.

### *Studi occupazionali*

Le indagini epidemiologiche sulle malattie associate all'esposizione professionale ai campi ELF sono precedenti a quelle relative all'esposizione residenziale. Ricerche condotte su vari disturbi alla salute nelle sottostazioni ad alta tensione nell'Unione Sovietica hanno focalizzato per prime l'attenzione sui campi elettrici (37). I primi studi statunitensi (38, 39) hanno aperto un nuovo filone di ricerca che include più di cento indagini epidemiologiche sull'esposizione professionale ai campi ELF e diverse patologie. Milham 1982 (39) basò la selezione dei casi principalmente sugli archivi dei certificati di morte, che fornivano i titoli delle mansioni lavorative e informazioni relative alla mortalità per tumori. L'autore utilizzò i titoli delle mansioni svolte come metodo estremamente approssimato di valutazione dell'esposizione, associando ad ogni categoria lavorativa un'esposizione presunta al campo magnetico, e trovando, in questo modo, un eccesso di rischio di leucemia tra i lavoratori *elettrici*. Studi successivi riscontrarono elevati incrementi di rischi per diversi tipi di tumori, quali leucemie,

sistema nervoso, e, in pochi casi, tumore alla mammella sia femminile che maschile (367, 118, 117, 29, 346). Secondo ICNIRP, oltre ad aver fornito dei risultati incoerenti, questi studi sono tutti basati su stime espositive valutate in base al nome della mansione lavorativa svolta e soffrono della mancanza di un'analisi di fattori di confondimento, quali solventi a base di benzene, che vengono sovente utilizzati in questo tipo di lavorazioni.

Studi più recenti hanno tentato di colmare le lacune dei precedenti lavori utilizzando misure dirette di campo EM e considerando la durata dell'attività lavorativa svolta. La rilettura critica di ICNIRP comprende Floderus et al.1993 (41), Theriault et al. 1994 (42), Savitz and Loomis 1995 (44), lavori nei quali è stato riscontrato un notevole aumento del rischio associato a diverse tipologie di tumore, tuttavia variabili da studio a studio. ICNIRP conclude che se effettivamente esistesse un legame reale tra esposizione professionale ai campi magnetici e tumori ci si aspetterebbero risultati molto più coerenti fra loro e stime di associazione maggiori.

NIEHS considera, a riguardo, i cinque studi sulla associazione tra esposizione ai campi magnetici e leucemia linfatica cronica (40-44), che hanno riportato esiti sia positivi che negativi. I due studi statunitensi (43, 44) non hanno riscontrato alcuna associazione. Tuttavia, poiché in uno di questi (44) la selezione dei casi è avvenuta mediante i certificati di morte, NIEHS ritiene che sia possibile che tale scelta abbia introdotto confondenti nella diagnosi dei casi a causa del lungo tempo di sopravvivenza che caratterizza la leucemia linfatica acuta. Dei rimanenti studi, il (42) indica un eccesso di rischio, che comunque secondo NIEHS non arriva ad avere rilevanza statistica, mentre i due lavori scandinavi (40, 41) mostrano aumenti di rischio significativi all'interno di una o più categorie di esposti. Tutti questi studi presentano delle limitazioni che vanno dal disegno dell'indagine epidemiologica alla determinazione dei criteri di valutazione dell'esposizione; analizzati assieme forniscono una debole evidenza di associazione tra esposizione professionale ai campi magnetici e leucemia linfatica cronica (NIEHS).

Nei medesimi studi (40-44) è stata esaminata anche la leucemia mieloide acuta; secondo NIEHS i risultati ottenuti non sono sufficienti a sostenere l'ipotesi di associazione con i campi magnetici ELF.

Per gli ambienti lavorativi è stata inoltre indagata l'associazione tra esposizione ai campi magnetici e una grande varietà di altre neoplasie, inclusi il tumore al cervello, il tumore alla mammella (sia maschile che femminile), il cancro ai testicoli, i tumori nei figli dei lavoratori, il linfoma, il mieloma multiplo, il melanoma, il linfoma non-Hodgkin, i tumori alla tiroide ed altri ancora. Secondo NIEHS esistono delle evidenze di associazione tra esposizione ai campi ELF e tumore al cervello e, per le donne, tumore alla mammella; tuttavia NIEHS ritiene che gli studi che hanno riportato tali associazioni presentano delle incoerenze e delle limitazioni tali da non poter essere considerati adeguati a sostenere, o confutare, l'esistenza di effetti sulla salute. Nelle rimanenti indagini sono state riscontrate associazioni negative o troppo deboli per avvallare l'ipotesi di cancerogenicità (NIEHS).

I ricercatori hanno inoltre indagato la possibilità che anche il campo elettrico possa essere correlato con il cancro. Per le tre compagnie per l'energia elettrica coinvolte nello studio sul campo magnetico di Theriault et al. 1994 (42) vennero anche analizzati i dati relativi all'esposizione al campo elettrico. All'interno di una di queste compagnie si notò che tra i casi di leucemia vi era un maggior numero di lavoratori esposti rispetto ai relativi controlli. Inoltre, l'associazione era più forte in un gruppo di lavoratori che erano stati esposti ad elevati campi sia elettrici e sia magnetici (353). Non fu invece

riscontrata alcuna correlazione tra leucemia ed esposizione professionale cumulativa a campi elettrici nella seconda compagnia, ma alcune analisi riportarono un'associazione con il tumore cerebrale (336) e con il tumore al colon, associazione peraltro non confermata, secondo ICNIRP, dai successivi studi basati su grandi campioni di lavoratori *elettrici*. Infine, anche nella terza compagnia non si riportarono correlazioni tra elevati campi elettrici e tumori cerebrali o leucemia, ma tale studio, essendo di dimensioni modeste, aveva poche probabilità di rilevare eventuali effetti nocivi (75). La conclusione dell'ICNIRP è che i risultati della ricerca epidemiologica sull'esposizione ai campi EM e il cancro, comprese le leucemie infantili, non sono sufficientemente forti per stabilire, in assenza di riscontri provenienti dalla ricerca di laboratorio, delle basi scientifiche per definire dei limiti di esposizione. Tale conclusione è in accordo con le rassegne critiche precedenti a ICNIRP: 312, 313, 355, 332.

### **3.1.3 Effetti non cancerogeni nell'uomo**

#### *Effetti sulla gestazione*

L'ipotesi che il lavoro con un videoterminale (VDU Video Display Unit) potesse influenzare l'esito di una gestazione nacque alla fine degli anni '70, quando vennero notati in Australia, in Europa e nel Nord America, diversi cluster di esiti avversi nella gestazione. Questi cluster consistevano in gruppi di donne in stato interessante che lavoravano con VDU e sembravano presentare un non usuale elevato numero di aborti spontanei o di nascite di neonati con malformazioni. Ciò portò allo svolgimento nel Nord America ed in Europa di molti studi epidemiologici e su animali.

Dal punto di vista dell'emissione dei campi elettrici e magnetici il VDU è un dispositivo elettrico complesso, che copre praticamente l'intero spettro elettromagnetico; tuttavia l'emissione più massiccia avviene nel range di frequenza che va da 50 o 60 Hz (frequenza di rete) a 15-35 kHz (frequenza di formazione dell'immagine sullo schermo). Basandosi sui lavori di Bergqvist 1993 (326), Shaw and Croen 1993 (369), NRPB 1994b (313), Tenforde 1996 (380), ICNIRP sostiene che gli studi epidemiologici non hanno prodotto evidenze consistenti di esiti negativi sulla gestazione nelle donne che lavoravano con i videoterminali. Ad esempio, sempre secondo ICNIRP, le metanalisi non hanno riscontrato un aumento nel rischio di aborti spontanei o malformazioni negli studi basati sul confronto tra lavoratrici incinte che utilizzavano VDUs con quelle che non ne facevano uso (369). Altri due studi occupazionali sono stati condotti ponendo particolare rilievo alle misure di campo elettrico e magnetico emessi dai VDUs; nel primo (56) non è stata osservata alcuna associazione, mentre il secondo (57) ha riportato un eccesso significativo di rischio legato ad esposizioni elevate. NIEHS osserva, tuttavia, che in quest'ultima indagine il tasso di partecipazione era molto basso, soprattutto tra i controlli, e ciò può aver condotto ad una sovrastima dei risultati.

Il ridotto peso alla nascita (60, 61), il ritardo nella crescita intrauterina (60), la nascita prematura (61) e le anomalie congenite derivanti dall'esposizione paterna (62) non sono associate all'esposizione professionale ai campi ELF (NIEHS e ICNIRP). Sia NIEHS che ICNIRP pongono particolare rilievo allo studio americano (60) in quanto caratterizzato da un grande numero di casi, da un alto tasso di partecipazione e da una dettagliata valutazione delle condizioni espositive. Infatti, i criteri di valutazione

dell'esposizione prescelti includevano misure dosimetriche settimanali, misure di 24 ore all'interno dell'abitazione, un questionario sull'utilizzo di coperte elettriche, letti ad acqua scaldati elettricamente e VDU, e la raccolta di informazioni relative al carico di corrente circolante nelle linee elettriche esterne prossime alla casa. ICNIRP conclude che la maggior parte delle informazioni finora raccolte non trovano associazione tra effetti negativi sulla riproduzione ed esposizione lavorativa ai VDU (313, 380). Anche secondo l'OMS questi studi, presi nel loro insieme, non sono in grado di dimostrare l'esistenza di alcun effetto sui processi riproduttivi dovuti ai campi EM emessi dai VDU. Le indagini hanno suggerito, tuttavia, che se effetti sulla riproduzione sono presenti, questi possono essere collegati ad altri fattori legati al lavoro, quali lo stress.

Tre studi (63-65) hanno esaminato il rischio di anomalie congenite in relazione all'uso materno di dispositivi riscaldati elettricamente, come letti ad acqua e coperte, nel periodo di gestazione; in tutti gli studi non è stata riscontrata alcuna associazione con l'uso dei letti ad acqua, mentre per l'utilizzo delle coperte elettriche sono stati riportati risultati inconsistenti (NIEHS).

Dei due studi residenziali di coorte che hanno esaminato l'interruzione di gravidanza (58, 59) il primo (58) ha ottenuto un eccesso di rischio nelle categorie espositive più elevate, ma non in quelle intermedie e il secondo (59) non ha osservato alcuna associazione.

### *Malattie neurodegenerative*

Gli studi sulla relazione tra malattie non neoplastiche a lungo termine ed esposizione a campi ELF, d'intensità inferiore ai limiti sanitari fondati sulla prevenzione degli effetti acuti, sono molto meno numerosi di quelli condotti per valutare la cancerogenicità. Secondo Lagorio e Comba (321), l'interpretazione dei risultati disponibili è estremamente problematica, in quanto le indagini epidemiologiche sul rischio di malattie neurodegenerative indotte dall'esposizione ai campi magnetici ELF presentano una notevole variabilità nel disegno dello studio, nelle procedure di valutazione dell'esposizione e nei metodi di analisi. "La maggior parte degli studi disponibili, inoltre, non ha analizzato l'interazione tra i diversi fattori di rischio, ambientali ed individuali"(321).

Cinque studi occupazionali (66-70) hanno valutato l'insorgenza del morbo di Alzheimer in relazione all'esposizione ai campi ELF, riportando tutti un incremento del rischio in una o più categorie di esposti. Per quattro di questi studi (66-69) i risultati sono statisticamente significativi. Tuttavia, NIEHS ritiene che i limiti di cui tutti questi lavori soffrono sono tali da renderli inadatti alla valutazione di un'associazione causale tra campi ELF e morbo di Alzheimer. Due di questi (66, 67), infatti, si basano sui certificati di morte che non sono consistenti con la malattia in esame. Altri due (68, 69) hanno utilizzato differenti gruppi di casi e di controlli, e in alcuni gruppi di controlli erano presenti persone affette da altre forme di demenza; inoltre, la determinazione dell'esposizione dei casi è stata effettuata mediante informazioni approssimate. Anche lo studio rimanente (70) soffre di parecchie limitazioni. In definitiva, secondo NIEHS, i risultati ottenuti non sono appropriati per stimare la possibilità di un'associazione.

L'associazione tra esposizione ai campi magnetici e la sclerosi laterale amiotrofica è stata analizzata in tre studi (66, 71, 72), dei quali solo uno (71) ha riportato un eccesso di rischio nella categoria espositiva più elevata, mentre gli altri due hanno ottenuto esiti negativi. Inoltre, secondo NIEHS, l'assenza di controlli sugli altri fattori di rischio noti,

quali scosse elettriche e la storia familiare della sclerosi laterale amiotrofica, rendono ancor più difficile l'interpretazione dei risultati ottenuti.

### *Altre patologie*

Nella rassegna critica del NIEHS vengono presi in considerazione una serie di altri studi condotti per valutare eventuali correlazioni tra l'esposizione ai campi em e altre patologie, come la depressione e i disturbi cardiovascolari.

Nei tre studi epidemiologici occupazionali condotti a riguardo (72-74), non è stata osservata alcuna associazione tra esposizione ELF e depressione o suicidio.

Delle due indagini epidemiologiche occupazionali (75, 76) eseguite per valutare la possibilità di danni al sistema cardiocircolatorio, la prima (75) ha osservato un decremento significativo del rischio. La seconda (76), basata sui dati di cinque società di servizi, è stata condotta per approfondire l'ipotesi di un incremento della mortalità per aritmia cardiaca e infarto miocardico acuto, supportata dagli effetti sul ritmo cardiaco rilevati negli studi clinici (77) sui volontari. Nonostante siano state osservate associazioni significative in relazione all'esposizione, NIEHS ritiene che la mancanza di altri studi in grado di produrre ulteriori conferme non consente di concludere in favore di un'associazione tra esposizione ELF e disturbi cardiocircolatori.

## **3.2 Studi in vivo**

### ***3.2.1 Studi clinici sui volontari***

Gli studi clinici sull'esposizione umana ai campi ELF sono stati sostanzialmente condotti attraverso tre principali filoni di ricerca che comprendono un vasto numero di indagini sui lavoratori impiegati nelle compagnie per l'elettricità eseguite in Unione Sovietica a partire dagli anni 1960 (37), la ricerca di laboratorio condotta in Germania negli anni 70 (78, 79) e, infine, il programma di ricerca clinica sull'uomo iniziato nel 1982 al Midwest Research Institute negli Stati Uniti (80). Sono stati progettati e costruiti una serie di laboratori specializzati per le misure dell'esposizione umana in Australia (81), Canada (82), Inghilterra (83), Francia (84), Germania (78), Nuova Zelanda (85), Federazione Russia (86) e negli Stati Uniti (87, 88). In molti di questi laboratori la ricerca sui volontari è tuttora in corso.

Nella ricerca di laboratorio sono stati studiati un vasto numero di effetti, molti dei quali non sembrano avere ripercussioni sulla salute, come, ad esempio, la vibrazione della peluria corporea causata dall'esposizione ad intensi campi elettrici, o la sensazione visiva di sfarfallio conseguente all'esposizione a campi magnetici di intensità elevata. Diversi studi hanno dimostrato che la maggior parte delle persone è in grado di percepire un campo elettrico a 50/60 Hz con intensità maggiore di  $20 \text{ kVm}^{-1}$ , mentre una piccola minoranza riesce ad avvertire campi inferiori a  $5 \text{ kVm}^{-1}$  (384; 377).

Il sistema nervoso centrale è stato una delle prime aree analizzate come possibile sito dell'interazione con i campi ELF. Le ricerche sulle modificazioni nell'attività cerebrale (elettroencefalografia) durante lo stato di veglia (79, 80, 86, 89-94) hanno riportato in genere, secondo NIEHS, esiti negativi, mostrando effetti modesti o addirittura

irrilevanti, soprattutto per le esposizioni nell'intervallo di frequenza delle ELF. Gli studi (95-97) hanno osservato una riduzione della durata e della qualità del sonno durante l'esposizione a campi ELF. NIEHS ritiene che le limitazioni di cui sono affetti, come il fatto che i volontari siano stati disturbati per prelievi di sangue e che non si fossero adattati all'ambiente del laboratorio, sono tali da invalidarne i risultati.

Campi magnetici sufficientemente intensi sono in grado di stimolare direttamente i tessuti muscolari ed i nervi periferici; tali campi, infatti, somministrati mediante brevi impulsi, vengono già utilizzati per scopi clinici per verificare la buona funzionalità dei percorsi nervosi. La stimolazione muscolare e nervosa è stata rilevata anche in volontari esposti a campi magnetici con transienti di 1 kHz e densità di flusso magnetico di parecchi millitesla; conseguentemente le correnti indotte dai gradienti nei tessuti periferici avevano intensità dell'ordine di  $1 \text{ A m}^{-2}$ . Campi magnetici variabili nel tempo che inducono correnti interne maggiori di  $1 \text{ A m}^{-2}$  possono eccitare i neuroni e sono in grado di ingenerare effetti biologici irreversibili, quali la fibrillazione cardiaca (381, 361). Nello studio di Polson et al. 1982 (359) basato sulle registrazioni miocardiografiche del braccio si è osservato che campi pulsati caratterizzati da  $\text{dB/dt} > 10^4 \text{ Ts}^{-1}$  stimolavano il nervo mediano del tronco. L'eccitabilità dei tessuti dipende molto dalla durata dell'esposizione al campo magnetico.

Negli studi sulle funzioni visive e mentali sono stati riportati effetti con soglie inferiori a  $100 \text{ mA m}^{-2}$ . Nei lavori di Stollery 1986 (83) e 1987 (374), l'autore ha riscontrato variazioni nel tempo di risposta a test logici complessi sottoposti ai volontari, ai quali veniva applicato un debole flusso di corrente elettrica mediante elettrodi attaccati alla testa e alle spalle; la densità di corrente aveva valori compresi tra 10 e  $40 \text{ mA m}^{-2}$ . In molti altri studi, inoltre, i volontari esposti a campi magnetici ELF di intensità compresa tra 3 e 5 mT (79) hanno provato una sensazione visiva di debole sfarfallio, fenomeno noto come magnetofosfeni. Questi effetti visivi possono essere indotti applicando direttamente alla testa una debole corrente elettrica. Nella retina il valore di soglia della densità di corrente alla frequenza di 20 Hz per l'induzione dei fosfeni è di  $10 \text{ mA m}^{-2}$ , valore molto superiore alle densità di corrente elettrica endogene circolanti nei tessuti. Per frequenze sia superiori che inferiori i valori di soglia sono più elevati (345; 376).

Alla frequenza di 50 Hz sono stati condotti studi sui "visually evoked potentials" che hanno mostrato avere una soglia a 60 mT (79); in accordo con questi risultati, Sander et al. 1982 (365) e Graham et al. 1994 (92) non hanno riportato alcun effetto utilizzando campi rispettivamente a 50 Hz e con 5 mT di intensità, e 60 Hz e  $30 \mu\text{T}$ , associato ad un campo elettrico di intensità non superiore a  $12 \text{ kV m}^{-1}$ .

Lo studio delle variazioni del battito cardiaco conseguente all'esposizione ai campi ELF ha seguito due filoni di ricerca: le variazioni del numero di battiti per minuto (ritmo cardiaco) e le modificazioni dei segnali elettrochimici inviati al cuore (attività cardiaca). Per quanto riguarda il primo filone, dei cinque studi clinici condotti nello stesso laboratorio (80, 91-93, 99), tutti hanno osservato una riduzione del battito in almeno una delle categorie di esposti. In particolare, si sono osservate modeste variazioni nelle funzioni cardiache dei volontari contemporaneamente esposti a campi elettrici e magnetici, di intensità rispettivamente  $9 \text{ kV m}^{-1}$  e  $20 \mu\text{T}$  (91, 93). Il battito cardiaco a riposo è risultato essere leggermente ridotto di 3-5 battiti al minuto, nel periodo immediatamente successivo all'esposizione. Tale fenomeno, ridotto se i volontari erano svegli, non si è ripetuto per esposizioni inferiori ( $6 \text{ kV m}^{-1}$  e  $10 \mu\text{T}$ ) e nemmeno superiori ( $12 \text{ kV m}^{-1}$  e  $30 \mu\text{T}$ ). ICNIRP sottolinea che in questi studi i soggetti esposti non avevano modo di rilevare la presenza del campo e che non sono stati osservati altri

effetti sensoriali coerenti. In un esperimento condotto una linea ad alta tensione (98) non si sono riportati effetti di alcun tipo. La conclusione del NIEHS è che sia alquanto improbabile che l'esposizione a basse dosi comporti rischi per la salute, dato che gli effetti ottenuti sono generalmente molto modesti e il meccanismo di interazione biologica è ancora oscuro. Solo NIEHS prende in considerazione il filone di studi sulle variazioni dell'attività cardiaca attraverso l'analisi retrospettiva (77) della letteratura precedentemente pubblicata. È stata osservata una riduzione dell'attività cardiaca; tuttavia, anche se il decremento dell'attività cardiaca è associato all'aumento di rischio di morte improvvisa per problemi cardiovascolari, non è chiaro se variazioni transitorie indotte in individui sani possano comportare un rischio per la salute. NIEHS sostiene che mentre i risultati di (77) non sono consistenti, lo studio epidemiologico (76), discusso precedentemente, indica la necessità di eseguire ulteriori ricerche per approfondire il tema.

La ricerca di laboratorio si è inoltre interessata a due tipi di effetti biologici che possono fornire una possibile spiegazione biologica all'ipotesi di cancerogenicità dei campi ELF: variazioni nel tasso della melatonina (un ormone associato allo stato di sonno) e variazioni nel sistema immunitario. La possibilità che i campi ELF alterino i livelli di melatonina notturna è stata valutata in undici studi (81, 84, 96, 100-106). Sia ICNIRP che NIEHS concordano nell'affermare che le ricerche cliniche (81, 84, 96, 102, 103) non hanno condotto alla dimostrazione della riduzione dei livelli di melatonina notturna nel sangue. Negli studi occupazionali (100, 101, 105, 106) mentre sono state riscontrate delle variazioni del tasso dei metaboliti della melatonina nelle urine, a seguito dell'esposizione diurna professionale (quando i livelli di melatonina sono bassi), non si sono osservate alterazioni dei livelli della melatonina notturna. Nell'unico studio residenziale (104) è stata riportata una riduzione significativa associata con le misure di campo effettuate nel letto, ma non associata con altre misure di esposizione, quali i wire codes e l'esposizione totale su 72 ore. Secondo NIEHS, se valutati assieme i precedenti studi sostengono, anche se debolmente, l'ipotesi che l'esposizione ai campi ELF possa alterare i livelli di melatonina notturna negli uomini. Dall'analisi di un vasto numero di altri ormoni, tra i quali il testosterone, gli ormoni della tiroide, e diversi ormoni dovuti a stress, non è stato rilevato alcun effetto dell'esposizione ELF sui livelli di tali ormoni.

Dei tre studi eseguiti per valutare possibili conseguenze dei campi ELF sul sistema immunitario (80, 107, 108) nessuno ha riscontrato associazioni positive.

Infine, è stata indagata la possibilità che l'esposizione ELF sia in grado di generare cambiamenti d'umore e ipersensibilità, che possono manifestarsi come reazioni fisiologiche, turbe del sonno, affaticamento, mal di testa, perdita della concentrazione, vertigini, fatica oculare, e disturbi alla cute. Mentre ICNIRP, basandosi solo sui lavori di Sander et al. 1982 (365), Ruppe et al. 1995 (363), conclude che i campi magnetici a 50 Hz di intensità compresa tra 2 e 5 mT non provocano effetti fisiologici o psicologici sui volontari, NIEHS ritiene che le sintomatologie sopra descritte siano difficili da studiare clinicamente anche perché sembrano presentarsi in modo intermittente. Gli studi (109-113), eseguiti, secondo NIEHS in modo appropriato, al fine di valutare i possibili legami tra le persone che avvertono tali sintomi e i campi ELF, hanno riportato esiti negativi, ad eccezione del (112) nel quale è stato osservato un incremento dell'incidenza di sfoghi cutanei negli individui esposti a campi elettrici maggiori di 31 V/m, rispetto ai controlli (esposti a campi di intensità inferiore a 10 V/m). NIEHS ritiene che tali dati siano comunque insufficienti a provare l'esistenza di un'associazione tra campi ELF ed ipersensibilità.

### **3.2.2 Esperimenti sugli animali**

#### *Studi sul cancro*

Per l'esposizione ELF sono stati eseguiti pochi studi condotti sull'intero ciclo vitale dell'animale (114-116). In tali indagini i gruppi di animali sono stati esposti, per periodi di durata fino a due anni, a livelli di campo magnetico di intensità di gran lunga superiore a quelli che caratterizzano le esposizioni umane residenziali; non sono stati riportati effetti consistenti. Nel più vasto studio condotto all'interno del National Toxicology Program (115) basato su quattro classi animali sesso/specie, sono state definite quattro categorie di esposizione (i controlli e gli animali esposti continuamente per 18.5 ore al giorno a livelli di 2, 200, 1000  $\mu$ T e in modo intermittente a campi di 1000  $\mu$ T). Non sono stati osservati effetti clinici legati all'esposizione; nessuna evidenza di cancerogenesi nei topi, sia maschi che femmine, e nelle femmine di ratto, per tutte le categorie espositive. Per i ratti maschi è stato riscontrato un possibile incremento dell'incidenza dei tumori tiroidei.

Uno studio molto simile (114) è stato eseguito sulle femmine di ratto sottoposte a campi magnetici a 60 Hz e polarizzati linearmente. L'esposizione (nulla per i controlli, continua e di intensità 2, 20, 200 e 2000  $\mu$ T per le categorie esposte) iniziava all'interno dell'utero due giorni prima della nascita, e continuava per 20 ore al giorno nei due anni successivi. Non sono stati riportati effetti clinici o cancerogeni dell'esposizione al campo magnetico a 60 Hz. Lo stesso risultato si è avuto per un ulteriore studio (116) condotto su ratti di entrambi i sessi e caratterizzato da esposizioni di 22,6 ore al giorno per due anni a campi magnetici a 50 Hz di intensità 500 e 5000  $\mu$ T.

Le indagini epidemiologiche hanno suggerito una possibile associazione tra esposizione a campi magnetici e tumore alla mammella nell'uomo (117, 118) e nella donna (119); dagli studi eseguiti sui ratti (120, 372) è emersa l'ipotesi che l'incremento dell'incidenza di tumori alla mammella osservato sia da addebitare ad un effetto di soppressione della produzione di melatonina pineale ed al conseguente aumento dei livelli dell'ormone steroide.

Dopo una prima ricerca positiva (121) che segnalava la possibile azione dei campi magnetici ELF come promotori tumorali nei confronti del cancro alla mammella, è stata condotta una serie di studi per indagare il possibile ruolo dei campi ELF come iniziatori e promotori tumorali nei roditori (122-124). In queste indagini, che utilizzavano come cavie femmine di ratto di tipo Sprague-Dawley, il tumore veniva iniziato per via intragastrica mediante la somministrazione di un agente cancerogeno chimico, il DMBA; a questo seguiva l'esposizione continua e giornaliera, per tredici settimane, a campi magnetici a 50 Hz. Il primo studio di questa serie (122), i cui risultati vennero poi analizzati istologicamente nello studio (125), mostrò che campi magnetici di intensità dell'ordine delle centinaia di  $\mu$ T agivano come promotori sulla crescita e lo sviluppo del tumore alla mammella, ma non alteravano il tasso di incidenza. Lo stesso laboratorio ripeté l'esperimento utilizzando diverse intensità di campo magnetico allo scopo di evidenziare una relazione dose-risposta (126-128); il risultato fu un eccesso, statisticamente non significativo, di tumori totali nel gruppo degli animali esposti. Gli

effetti riscontrati all'interno dei vari studi sulla latenza e sulla dimensione del tumore sono risultati fra loro inconsistenti.

Anche il National Toxicology Program (129) ha condotto studi simili, in cui gli animali venivano esposti a campi magnetici alla frequenza di rete sia europea (50 Hz, 100 o 500  $\mu$ T) che americana (60 Hz, 100  $\mu$ T) per 18,5 ore al giorno nelle 13 settimane successive alla somministrazione intragastrica di quattro dosi settimanali di DMBA. Nonostante non sia stata evidenziata alcuna differenza nell'incidenza e nella dimensione del tumore alla ghiandola mammaria tra il gruppo degli esposti e quello dei controlli, NIEHS ritiene che l'elevata incidenza tumorale in entrambi i gruppi possa aver notevolmente ridotto la capacità dello studio di rilevare l'azione di promozione tumorale. L'esperimento è stato quindi ripetuto con un dosaggio di DMBA più basso, ottenendo che l'incidenza, la latenza e la dimensione del tumore, il numero totale di tumori e il numero di tumori per specie animale non sono alterati dall'esposizione ai campi magnetici; nel gruppo degli esposti è stato inoltre osservato un numero totale di neoplasie alla mammella leggermente più basso, ma statisticamente non significativo, rispetto a quello dei controlli. Un altro studio, in cui l'esposizione durava 26 settimane e gli animali venivano trattati con una sola dose di DMBA (129), ha condotto a dei risultati sostanzialmente simili, riportando un decremento significativo dell'incidenza tumorale nelle due categorie espositive. Anche per questo studio NIEHS sottolinea che l'elevata incidenza del cancro alla mammella all'interno del gruppo degli esposti e dei controlli può aver ridotto la sensibilità dello studio nel rilevare la possibile azione di promozione dei campi magnetici. Secondo NIEHS questa serie di studi (129) fornisce una forte evidenza all'ipotesi che i campi magnetici non agiscono come promotori per lo sviluppo del cancro alla mammella.

Un altro laboratorio (130) ha condotto esperimenti simili sulle femmine di ratto Sprague-Dawley trattate con DMBA e successivamente esposte a campi magnetici a 50 Hz, inclusi transienti. Le uniche differenze dagli studi precedentemente descritti consistono nel diverso disegno sperimentale; i risultati conseguiti sono anche in questo caso negativi.

Secondo ICNIRP, prima di concludere che i campi magnetici ELF agiscano come promotori del tumore alla mammella è necessario che altri laboratori replichino indipendentemente gli stessi risultati. NIEHS, invece, dalla sua analisi critica della letteratura pubblicata, basata su un numero notevolmente più ampio di lavori rispetto a quelli considerati da ICNIRP, conclude che i differenti esiti di tutte queste ricerche, rilette considerando anche i limiti del modello sperimentale di cancerogenesi a più stadi alla ghiandola mammaria, non forniscono sufficienti prove per avallare l'ipotesi che i campi magnetici agiscano come promotori tumorali per il cancro alla mammella iniziato con cancerogeni chimici.

Gli esperimenti sulla cancerogenesi della pelle nell'animale costituiscono ormai uno strumento ben definito per lo studio dell'iniziazione, della promozione e dello sviluppo del cancro (131). Diversi laboratori hanno analizzato l'evoluzione tumorale promossa o co-promossa dai campi magnetici, sia a 50 che 60 Hz, utilizzando questo modello (132-137 e 351). Di questi, tre studi (351, 135, 136) non hanno riportato alcun effetto dell'esposizione, sia intermittente che continua, dei campi magnetici ELF sullo sviluppo di tumori indotti da cancerogeni chimici. Stuchly et al. 1992 (132) notarono che un campo magnetico a 60 Hz di intensità 2 mT agiva come copromotore, assieme ad un estere (phorbol ester), altro promotore tumorale, nello sviluppo del tumore della pelle nei topi durante la fase iniziale; tuttavia l'importanza statistica di questa osservazione

svani al termine dell'esperimento. Precedenti studi degli stesse autori non rilevarono alcuna attività di promozione dei campi 60 Hz e 2 mT sulla crescita di cellule tumorali della pelle trattate con DMBA (351). Sia ICNIRP che NIEHS ritengono che i risultati di queste ricerche non mostrano alcun effetto significativo di promozione sullo sviluppo del tumore alla pelle.

Il tumore al fegato nei ratti è un modello sperimentale comunemente utilizzato per studiare la cancerogenesi a molti stadi in tessuti diversi da quelli epiteliali (138). Esperimenti sullo sviluppo del tumore al fegato inizializzato con cancerogeni chimici e trattato con promotori tumorali in ratti parzialmente epatoctomizzati non hanno rilevato alcuna attività di promozione o co-promozione di campi a 50 Hz di intensità compresa tra 0,5 e 50  $\mu$ T (139, 140).

Diversi studi epidemiologici, come già esposto precedentemente, hanno suggerito l'ipotesi di una possibile associazione tra esposizione ELF e incrementi del rischio per la leucemia. Due tipi di modelli sperimentali sugli animali sono stati impiegati per capire se i campi magnetici possono alterare l'insorgenza o l'incidenza della leucemia: induzione con raggi X o con cancerogeni chimici seguiti dall'esposizione ELF; iniezione di cellule leucemiche nell'animale seguita dall'esposizione ELF.

Nel più vasto studio sull'esposizione ELF (141) condotto su più di 2000 topi, le leucemie e il linfoma sono stati iniziati sia con cancerogeni chimici che con diversi dosaggi di radiazione X; successivamente a questo trattamento, una parte dei topi è stata esposta a campi magnetici di 1400  $\mu$ T per 30 mesi. L'esposizione ai campi magnetici non ha modificato l'incidenza e l'insorgenza di entrambi le neoplasie e il tasso di mortalità per linfoma e per i vari tipi di leucemia. In un altro studio (142), non sono stati riscontrati effetti di promozione nei topi esposti a campi magnetici a 50 Hz di intensità 1000  $\mu$ T, precedentemente trattati con DMBA per generare leucemie e linfoma.

Dei due studi condotti sui ratti Fischer inoculati con cellule di leucemia linfocitica (143, 144), il primo (144) non ha riportato alcuna differenza significativa nello sviluppo della leucemia tra il gruppo dei controlli e quello dei topi esposti con continuità a campi magnetici a 60 Hz di intensità 1000  $\mu$ T. Nel secondo lavoro (143) in alcuni animali è stata inoculata un'ulteriore piccola dose di cellule tumorali allo scopo di aumentare la sensibilità, e, inoltre, l'esposizione ELF è stata somministrata anche in modo intermittente (3 minuti accesa, 3 minuti spenta). Non sono stati osservati effetti significativi dell'esposizione continua ai campi nei due gruppi di ratti inoculati con diverse dosi; tuttavia, nei topi inoculati con la dose maggiore ed esposti a campi intermittenti è stato riscontrato un lieve decremento nella latenza della neoplasia.

I risultati conseguiti nello studio lifetime (115) (discusso precedentemente) sull'esposizione ELF sono in perfetto accordo con l'ipotesi di assenza di effetti sulla leucemia e sul linfoma, dato che nei gruppi di animali, suddivisi per sesso e specie, esposti a valori molto elevati di campo magnetico per due anni consecutivi non si sono riscontrati incrementi dell'incidenza.

Sono stati eseguiti due studi sui topi geneticamente modificati per aumentarne il rischio di leucemia (145, 146); entrambi non hanno riportato alcuna evidenza di effetti, legati all'esposizione ai campi magnetici, sull'incidenza del linfoma.

Diverse ricerche sugli animali hanno analizzato il rischio di tumore al cervello, sulla scia dei risultati di alcuni studi epidemiologici che indicavano un incremento di rischio dovuto all'esposizione ELF. NIEHS sottolinea la necessità di interpretare i risultati di tali indagini con le dovute cautele, in quanto i roditori sono relativamente insensibili all'induzione del tumore cerebrale mediante cancerogeni chimici. Gli studi lifetime nei

roditori (114-116) hanno dimostrato l'assenza di effetti dovuti all'esposizione ai campi magnetici ELF sul tumore cerebrale. Nel vasto studio (141), discusso precedentemente, sulla iniziazione e promozione della leucemia nelle femmine di topo, furono preparate e rianalizzate (147) le sezioni di cervello contenenti le metastasi primarie, ma anche in questo modo non si riscontrarono effetti dei campi magnetici.

Secondo NIEHS dai dati provenienti dalla ricerca sugli animali non è possibile concludere che i campi ELF alterino l'incidenza o lo sviluppo del cancro. Esistono sporadiche evidenze di effetti, incluso l'aumento dei tumori, di non facile interpretazione e che da sole, in assenza di un supporto proveniente dalla ricerca epidemiologica, non sono in grado di sostenere l'ipotesi di un incremento di rischio di leucemie dovuto all'esposizione a campi ELF.

### *Studi su effetti non cancerogeni*

A dispetto del grande numero di studi condotti allo scopo di individuare gli effetti biologici dei campi elettrici e magnetici ELF, pochi studi sistematici hanno definito le soglie del campo al di sopra delle quali si hanno *perturbazioni significative delle funzioni biologiche*. È stato ben accertato che le correnti elettriche indotte possono stimolare direttamente i nervi e la muscolatura non appena vengono superati i valori di soglia (385, 328; 380). Ma anche le correnti che non sono in grado di eccitare direttamente i tessuti possono tuttavia influenzare l'attività elettrica e l'eccitabilità neurale (ICNIRP, 316). È noto che le funzioni del sistema nervoso centrale sono sensibili ai campi elettrici endogeni generati dalle cellule nervose adiacenti, caratterizzati da livelli di intensità inferiori a quelli necessari per la stimolazione diretta. Correnti e campi elettrici indotti di intensità superiori a quelle dei segnali bioelettrici endogeni, normalmente presenti nei tessuti, sono la causa di una quantità di effetti fisiologici, la cui gravità aumenta al crescere della densità di corrente elettrica indotta (327, 380). Effetti sui tessuti e modificazioni delle funzioni cognitive del cervello sono state riportate per densità di corrente comprese tra 10-100 mA m<sup>-2</sup> (312, 355). Per frequenze nell'intervallo 10 Hz e 1 kHz, le soglie della stimolazione neurale e neuromuscolare vengono superate quando la densità di corrente supera valori compresi tra 100 e diverse migliaia di mA m<sup>-2</sup>; per frequenze esterne a tale intervallo le soglie della stimolazione assumono valori progressivamente più elevati (ICNIRP, 316). Quando la densità di corrente supera 1 mA m<sup>-2</sup> possono aver luogo effetti gravi o addirittura fatali, quali extrasistole, fibrillazione ventricolare, tetano muscolare e blocco respiratorio. La gravità delle conseguenze e la probabilità che si verifichino danni irreversibili ai tessuti aumentano se l'esposizione a densità di correnti indotte superiori a 10-100 mA m<sup>-2</sup> è cronica. ICNIRP conclude quindi che è appropriato limitare l'esposizione umana a campi che inducono correnti interne maggiori a 10 mA m<sup>-2</sup> nella testa, nel tronco e nel collo, nell'intervallo di frequenza 10 Hz e 1 kHz.

In generale, i modelli sperimentali adottati nello studio di possibili effetti non cancerogeni dell'esposizione ELF si sono ispirati alle metodologie e agli obiettivi caratteristici delle indagini relative ad altri agenti fisici e chimici, quali droghe, radiazioni ionizzanti.

Gli effetti dell'esposizione ELF sul *sistema immunitario* sono stati analizzati in molti esperimenti su animali; NIEHS ritiene che i risultati ottenuti non forniscano evidenze sufficienti. Lo studio (148) riportò risultati positivi sui babbuini, risultati che, tuttavia, non furono replicati in un successivo tentativo. NIEHS reputa che i lavori (127, 149)

presentano delle difficoltà metodologiche che rendono ardua l'interpretazione degli esiti conseguiti. Altre indagini non hanno riportato effetti, o effetti consistenti, dell'esposizione ELF sulle funzionalità del sistema immunitario (150, 151).

Sette studi (152-158) hanno analizzato i parametri ematologici e clinici di roditori esposti ai campi ELF senza riscontrare alcuna evidenza di alterazione.

Una grande varietà di animali, comprendente primati non umani, piccioni e roditori, sono stati esposti a campi elettrici e magnetici di elevata intensità allo scopo di verificare eventuali *modificazioni comportamentali e fisiologiche a carico del sistema nervoso*. La capacità degli animali di percepire i campi elettrici è un fenomeno ormai ben conosciuto, e le soglie di sensibilità per gli animali sembrano simili.

Alcuni studi (159-162) condotti sui babbuini e sui roditori allo scopo di verificare se i campi elettrici e magnetici hanno un'influenza su alcune reazioni neuro-comportamentali, quali la fuga, l'avversione, l'apprendimento e la capacità di agire, hanno riportato esiti positivi, anche se, come sottolinea NIEHS, non vi è alcuna evidenza che i campi em provochino gli stessi effetti ai tipici livelli di intensità ambientale. L'esposizione simultanea a campi magnetici ed elettrici sembra modulare le reazioni comportamentali acute osservate negli animali che percepiscono il campo elettrico (163, 164).

Sono state osservate deboli evidenze riguardo alla possibilità che l'esposizione ai campi elettrici possa alterare il comportamento appreso; infatti, gli studi condotti sui babbuini (160, 161) indicano che gli effetti sono minimi. Al contrario, l'esposizione ai campi magnetici è stata associata ad effetti nocivi (165, 166), benefici (167) o nulli (168, 169) a seconda dell'attività che l'animale doveva svolgere e della durata dell'esposizione. Le ricerche sui primati non umani hanno osservato che l'esposizione combinata a campi elettrici e magnetici non altera la capacità di agire.

Gli studi epidemiologici hanno aperto la discussione sulle possibili influenze dei campi ELF sull'*apparato riproduttivo e sullo sviluppo embrionale*. Sono stati eseguiti anche studi su diverse specie di uccelli allo scopo di verificare il ruolo teratogenico dei campi ELF, ma non è chiaro quale sia la loro rilevanza rispetto alle ricerche compiute sui mammiferi. Nello studio (171), condotto per valutare la dannosità sullo sviluppo fetale e sulla riproduzione in genere nei roditori, sono state utilizzate diverse categorie espositive (controlli, esposizione continua a 2, 200 e 1000  $\mu$ T ed esposizione intermittente a 1000  $\mu$ T); non sono state osservate evidenze di malformazioni e danni al feto alla madre. Un'ulteriore indagine condotta su più generazioni di ratti continuamente esposti non ha riportato alterazioni nelle capacità riproduttive e nello sviluppo embrionale (172). La rilettura critica di ICNIRP si basa su altri studi (330, 329, 380), dai quali ICNIRP deduce la scarsa plausibilità dell'ipotesi che campi a bassa frequenza possano provocare danni sullo sviluppo embrionale e postnatale dei mammiferi. Inoltre, sempre secondo ICNIRP, dalle ricerche finora compiute (447, 510) è improbabile che mutazioni somatiche e modificazioni genetiche possano essere addebitate all'esposizione a campi elettrici e magnetici ELF.

All'inizio del Programma EMF-RAPID era emersa l'ipotesi che il campo magnetico riducesse i *livelli di melatonina* agendo sulla retina, che fungeva così da recettore sensibile. Si ipotizzò che tale decremento potesse costituire un fattore di rischio per il cancro (120, 173). Conseguentemente sono stati eseguiti una serie di studi su diverse specie di mammiferi al fine di verificare i livelli di melatonina nel sangue. NIEHS reputa che i risultati di tali indagini, in generale, siano inconsistenti e non raggiungano un livello qualitativo sufficiente. Mentre i dati relativi ai roditori indicano un debole

decremento della concentrazione di tale ormone, quelli sulle pecore e sui babbuini non individuano alcun effetto. L'esito di queste indagini è in pieno accordo con i riscontri riportati dagli studi epidemiologici e clinici sui volontari discussi in precedenza.

L'esposizione prolungata a campi elettrici riduce leggermente la concentrazione della melatonina nei ratti (174-177); tuttavia, il significato biologico di questo fenomeno non è ancora chiaro. Nel primo di una serie di studi (178-180) su criceti esposti a campi magnetici elevati si è osservato un effetto di soppressione della melatonina sia pineale che plasmatica, ma tale risultato non è stato replicato negli studi successivi. Ricerche su ratti sottoposti a differenti esposizioni, per intensità di campo e durata dell'esposizione rispetto al ciclo diurno (buio e luce), non hanno riscontrato effetti consistenti dei campi magnetici sui livelli di melatonina. Alcuni esperimenti di laboratorio (123, 181-184) hanno riportato nei ratti una riduzione della concentrazione della melatonina pineale notturna e di quella presente nel sangue dovuta ad esposizioni prolungate a campi magnetici, ma altri laboratori non hanno replicato tali risultati (127, 129, 185, 186). NIEHS sottolinea che l'interpretazione dei dati provenienti da questa mole di indagini è notevolmente complicata dalla variabilità dei fattori di confondimento fra i vari studi, come le specie animali in oggetto, le razze, il sesso, l'esposizione combinata ad agenti chimici, le caratteristiche del campo e i parametri scelti per descrivere l'effetto. Gli studi sull'esposizione ELF prolungata degli agnelli (187, 188) e sui babbuini (189) non hanno mostrato modificazioni sui livelli della melatonina. A riguardo ICNIRP cita soltanto gli studi di Tenforde 1991 (377) e (380) 1996, nei quali campi elettrici indotti inferiori a  $10 \text{ mV m}^{-1}$ , corrispondenti a densità di corrente indotte di circa  $2 \text{ mA m}^{-2}$ , hanno provocato la soppressione delle sintesi della melatonina notturna. Tuttavia, secondo ICNIRP, non è ancora chiaro se tali modificazioni biologiche dovute ai campi a bassa frequenza portino ad effetti nocivi sulla salute; per questo motivo le sue linee guida si basano esclusivamente sulla limitazione degli effetti acuti

### 3.3 Studi in vitro

Vi è un gran numero di componenti, processi e sistemi cellulari che possono essere influenzati dai campi ELF. Dato che non si conosce nulla sul potenziale meccanismo di interazione biologica con i campi ELF, NIEHS evidenzia la necessità di considerare accuratamente gli effetti osservati associandoli all'intervallo di intensità di dosaggio applicata, in quanto la loro estrapolazione a livelli di esposizione inferiore potrebbe risultare inappropriata. Questo perché potrebbero esistere differenti meccanismi di interazione in funzione dell'intervallo di intensità di campo applicata. NIEHS sottolinea anche che non è tuttora chiaro quali siano i parametri fisici che determinano la "dose" dell'esposizione ai campi ELF. Inoltre, bisogna tener presente che i campi ELF che caratterizzano l'esposizione ambientale sono più complessi dei campi elettrici e magnetici alla frequenza di rete (50 o 60 Hz), in quanto il loro spettro contiene anche i transienti (picchi intermittenti e sbalzi di frequenza del campo) e le armoniche superiori (multipli interi della fondamentale a 50 o 60 Hz). Per questo motivo è estremamente importante che le condizioni espositive di laboratorio siano rigorosamente controllate al fine di garantire la conoscenza completa delle caratteristiche dell'esposizione.

La quantità degli studi in vitro eseguiti negli ultimi vent'anni è decisamente enorme; molte di queste indagini sono state condotte nel medesimo laboratorio utilizzando un

unico protocollo sperimentale. All'interno del Programma EMF-RAPID è stata data particolare attenzione a quegli esperimenti cellulari in grado di chiarire i potenziali meccanismi di interazione biologica che possono fornire una spiegazione plausibile alle correlazioni positive con l'esposizione al campo magnetico osservate in alcuni studi epidemiologici. A causa della complessità dell'esposizione ai campi ELF, la ricerca di laboratorio ha compiuto notevoli sforzi per unificare i metodi espositivi utilizzati negli studi al fine di garantire la confrontabilità dei risultati conseguiti nei diversi esperimenti. Con la supervisione del DOE (U.S. Department of Energy ) sono stati, quindi, eseguiti una serie di controlli sulla qualità dei laboratori aderenti a questo programma di ricerca. Grazie al Programma EMF-RAPID sono stati conseguiti considerevoli progressi nel campo della ricerca in vitro. Molti di questi studi sull'esposizione ELF si sono focalizzati su processi comunemente associati al cancro, quali la proliferazione cellulare, l'inibizione della differenziazione e la distruzione dei percorsi di trasduzione dei segnali. NIEHS ritiene che siano state osservate evidenze di effetti biologici consistenti solo per induzioni magnetiche superiori a circa 100  $\mu\text{T}$  e per campi elettrici interni approssimativamente maggiori di 1 mV/m. Ad oggi non esistono meccanismi biofisici universalmente accettati che possano spiegare plausibilmente gli effetti che si verificano per intensità di campo inferiori, compresi quelli legati alle osservazioni riportate negli studi epidemiologici.

Riguardo all'ipotesi di cancerogenicità dei campi ELF, è stato compiuto un notevole lavoro per verificare se l'esposizione ELF può danneggiare il DNA o indurre mutazioni genetiche. L'energia associata ai campi ELF è sempre stata ritenuta insufficiente a causare lesioni dirette al DNA; questa affermazione è sostenuta (ICNIRP) dai risultati di studi di laboratorio condotti per rilevare danni al DNA o ai cromosomi, mutazioni e aumento della frequenza di trasformazioni dovute all'esposizione a campi ELF (312, 259, 349, 380). Altre ricerche hanno inoltre indagato i potenziali effetti citogenetici dei campi magnetici puramente sinusoidali (alla frequenza di rete) o pulsati, utilizzando cellule umane direttamente prelevate dal sangue o dal liquido amniotico, o colture di cellule umane linfocitiche e leucemiche. NIEHS ritiene che la varietà di esecuzione di questi studi assicuri, in generale, l'assenza di evidenze di danni ai cromosomi, anche con esposizioni a campi magnetici particolarmente elevate (190, 191). In una ricerca condotta utilizzando campi magnetici pulsati (192) è stato osservato un effetto di aberrazione cromosomica; tuttavia, la dose di esposizione applicata non differiva quantitativamente dai dosaggi impiegati in altri studi che non hanno riportato alcun effetto. Relativamente pochi studi hanno affrontato la questione delle mutazioni genetiche indotte dall'esposizione ai campi ELF (193). Ricerche eseguite sui batteri o sulle cellule di lievito (194, 195) non hanno riportato alcun danno alla struttura del DNA per livelli di campo magnetico inferiori a 1000  $\mu\text{T}$ . Comunque, per intensità maggiori (400.000  $\mu\text{T}$ , 50 Hz), estremamente al di sopra delle intensità di campo magnetico ambientale, è stato osservato un incremento delle mutazioni genetiche in due linee cellulari (196, 197). Lo stesso effetto è stato riportato per esposizioni a campo magnetico di intensità 500  $\mu\text{T}$  applicate successivamente a dosaggi di radiazioni ionizzanti (197, 198); l'esposizione ELF da sola non aveva comunque alcun esito.

Altre indagini, condotte per studiare la capacità dei campi ELF di alterare la riparazione delle lesioni del DNA, procurate con perossido di idrogeno o radiazioni ionizzanti, non hanno riscontrato alcun effetto sia con i campi elettrici che con quelli magnetici (199-201). NIEHS sostiene, in pieno accordo con la conclusione di ICNIRP, che l'ampia variabilità dell'impostazione sperimentale e delle metodologie applicate in tutto questo

filone di ricerca dimostra la totale assenza di effetti genotossici conseguenti all'esposizione ai campi ELF. L'assenza di effetti sulla struttura genetica suggerisce che i campi ELF, se effettivamente hanno un ruolo nel processo di cancerogenesi, agiscano più come promotori tumorali che come iniziatori, aumentando la proliferazione delle cellule alterate anziché causare le lesioni iniziali al DNA o alla cromatina. L'influenza sullo sviluppo tumorale potrebbe essere esercitata da possibili effetti epigenetici, come l'alterazione dei percorsi dei messaggi cellulari o l'espressione dei geni.

Da una serie di studi su cellule leucemiche umane (202, 203) emerse l'ipotesi che i campi ELF potessero risultare cancerogeni agendo in qualche modo sulla trascrizione dei geni. Inizialmente venne osservato che l'esposizione ad intensi campi ELF incrementava l'espressione di diversi geni rilevanti per la cancerogenesi. Successivamente, si rilevò la presenza di questi effetti anche per livelli di intensità più simili a quelli ambientali (204) e in tre tipologie di linee cellulari (203, 205, 206). I risultati di tali ricerche ebbero un peso notevole, in quanto alcuni di questi geni giocano un ruolo centrale nello sviluppo del cancro. Tuttavia i tentativi condotti successivamente da diversi laboratori non riuscirono a replicare i primi risultati (207-210).

Diverse ricerche sono state eseguite per verificare la possibilità che i campi ELF possano indurre modificazioni nella trascrizione e traduzione delle proteine "heat-shock", che sono un importante strumento per il controllo dello stress all'interno della cellula. Solo un laboratorio si è interessato a questa problematica osservando un incremento di queste proteine (212-214).

I processi di trasduzione dei segnali aiutano le cellule a comunicare con l'ambiente esterno e con le altre cellule. I segnali coadiuvano la regolazione dei processi cellulari, come l'espressione dei geni, l'attività metabolica, la differenziazione e la proliferazione. È stata avanzata l'ipotesi che i segnali provenienti dalla membrana cellulare, i quali controllano i processi intracellulari, siano il mezzo attraverso il quale i campi ELF possano influenzare le funzioni cellulari. Secondo questa ipotesi, i segnali elettrici non penetrano attraverso la superficie esterna della membrana cellulare ma è il rilascio delle proteine, conseguente all'esposizione ELF, all'esterno della membrana che può alterare le funzioni cellulari.

Numerosi laboratori hanno condotto ricerche per valutare i potenziali effetti dei campi ELF sulla trasduzione dei segnali cellulari, che, se alterati, possono risultare in un incremento del rischio cancerogeno. In generale, NIEHS ritiene che l'insieme delle evidenze riportate suggerisce che esposizioni a campi magnetici di intensità superiore a 100  $\mu$ T e a campi elettrici superiori a 1 mV/m alterino i processi di trasduzione dei segnali. Gli studi condotti a livelli di campo inferiori hanno prodotto, sempre secondo NIEHS, esiti inconsistenti.

Relativamente all'influenza dell'esposizione ELF sulla trasduzione dei segnali, recenti studi hanno indagato sul possibile ruolo che i campi ELF possono avere nella formazione delle cellule B della leucemia (la forma più diffusa di leucemia tra i bambini). Una serie di studi (215-217) che ha focalizzato l'attenzione su un tipo particolare di segnale (the protein kinase C-linked signaling cascade), ha riportato alterazioni per esposizione a campi magnetici di 100  $\mu$ T. Un tentativo di replica (218) non ha tuttavia riprodotto lo stesso esito.

Un altro campo di indagine, sempre legato all'ipotesi di cancerogenicità dei campi ELF, si è rivolto agli effetti sull'ODC, un enzima che viene attivato durante la cancerogenesi. Un primo studio (219) ha riportato un incremento dell'attività dell'ODC come risposta

all'esposizione a campi elettrici sinusoidali a 60 Hz di intensità 10 mV/cm. Successivi lavori compiuti da altri autori (220-222) hanno tutti riscontrato alterazioni dovute ai campi magnetici, nonostante le condizioni sperimentali, quali il tipo di tessuto, l'intensità di campo, la durata dell'esposizione, variassero da studio a studio. Il primo di questi (220) ha osservato un incremento dell'attività dell'ODC nelle cellule di linfoma nel topo, esposte a campo magnetico sinusoidale a 60 Hz e di 10  $\mu$ T di intensità. Secondo ICNIRP, gli studi (219, 220) sono affetti da molteplici lacune (ad esempio scarso controllo della temperatura, mancanza di appropriati controlli interni sui campioni, l'uso di tecniche a bassa risoluzione per analizzare la produzione delle copie di RNA messaggero) che hanno reso difficile la replica (208, 364) di alcune osservazioni chiave riportate sull'espressione dei geni e sulla sintesi proteica. ICNIRP ritiene quindi di fondamentale importanza dimostrare la riproducibilità degli effetti osservati e il loro rapporto con i tumori o con altri effetti nocivi sulla salute. La rilettura critica del NIEHS comprende studi più recenti, come (223, 224), che non sono riusciti a replicare l'influenza dei campi ELF sull'ODC. Per ICNIRP, l'incremento momentaneo nell'attività dell'ODC ottenuto come risposta all'esposizione al campo è risultato essere di modeste dimensioni e non associato alla sintesi de novo dell'enzima (a differenza dei promotori chimici quali il phorbol ester) (444). ICNIRP conclude sostenendo la necessità di condurre ulteriori studi al fine di stabilire se l'ODC produce degli effetti anche in vivo.

Una delle caratteristiche della cancerogenesi è l'abnorme proliferazione cellulare; questo complicato processo è controllato da un grande numero di segnali cellulari. Tra i diversi esperimenti condotti per studiare la proliferazione cellulare in vitro come potenziale bersaglio dell'azione dei campi ELF, alcuni (225-227) hanno osservato delle alterazioni sulla proliferazione; le condizioni sperimentali usate in queste indagini variano sia per le caratteristiche espositive (intensità di campo magnetico compresa tra 1000 e 5000  $\mu$ T) sia per le linee cellulari utilizzate. Due studi successivi (228, 229) non hanno confermato tali risultati, nonostante il protocollo sperimentale adottato nello studio (229) fosse molto simile a quello utilizzato nel lavoro (227). Un ulteriore studio (230), nel quale sono state seguite diverse metodologie per stimare indipendentemente la proliferazione cellulare, ha riscontrato un incremento per esposizioni a campi magnetici nell'intervallo di frequenza da 50 a 100 Hz e caratterizzati da livelli di intensità compresi tra 100 e 700  $\mu$ T.

La soppressione del normale ciclo circadiano della melatonina è stata additata come uno dei possibili meccanismi attraverso il quale l'esposizione ai campi ELF incrementa il rischio di tumore alla mammella (120). Gli studi in vitro sulle cellule umane di tumore alla mammella (231) hanno mostrato che trattando le colture con livelli fisiologici di melatonina si otteneva un decremento della proliferazione cellulare e che tale effetto poteva essere annullato dall'esposizione a campi magnetici ELF sinusoidali di 1,2  $\mu$ T. Conseguentemente, il campo d'indagine si è allargato ad altri effetti antiproliferativi; ad esempio, lo studio (232) sul tamoxifen (una terapia antitumorale) ha riportato la soppressione di tali effetti dopo l'esposizione a un campo di 1,2  $\mu$ T. Un'altra ricerca (233) ha rilevato esiti molto simili. Il primo laboratorio ha inoltre osservato una serie di effetti comparabili utilizzando una seconda linea cellulare di tumore umano alla mammella (234) e una linea cellulare di glioma umano (235). Secondo NIEHS sono necessari ulteriori studi che confermino i precedenti risultati in quanto non è chiara l'implicazione per la salute umana dato che gli effetti osservati sono molto modesti (236).

Numerose indagini si sono interessate dei potenziali effetti dei campi ELF sui processi caratteristici della differenziazione cellulare, quali, ad esempio, le caratteristiche della superficie cellulare, la morfologia, la dimensione e l'orientazione della cellula. Molti di questi studi hanno osservato che il campo elettrico influenza il comportamento cellulare. Due indagini sulle alterazioni della produzione delle matrix protein (237, 238) hanno trovato una correlazione positiva tra la dose di campo elettrico applicato e lo stato di differenziazione della cellula. Le ricerche sulle alterazioni a carico della superficie cellulare hanno utilizzato una grande varietà di tipologie di cellule. In due di questi lavori (239, 240) gli effetti osservati sono stati ricondotti all'esposizione ai campi elettrici. Un'ulteriore indagine (241) ha inoltre riportato che l'esposizione a un campo elettrico a 60 Hz agiva sopprimendo la formazione di cellule di tipo osteoclastico nelle colture di midollo.

Molti studi hanno suggerito l'ipotesi che deboli segnali elettrici nell'intervallo delle ELF possano interagire con la membrana cellulare inducendo reazioni biochimiche nel citoplasma e, conseguentemente, alterazioni funzionali della cellula e dello stato riproduttivo. Semplici modelli di funzionamento di singole cellule immerse in campi deboli hanno permesso di stimare che segnali elettrici extracellulari di intensità superiori a circa  $10\text{-}100\text{ mV m}^{-1}$ , (corrispondenti ad una densità di corrente di  $2\text{-}20\text{ mA m}^{-2}$ ) superano i livelli di rumore biofisico endogeno nella membrana cellulare (324). Altri lavori hanno suggerito che campi indotti inferiori a  $100\text{ mV m}^{-1}$  possono alterare diverse proprietà strutturali e funzionali della membrana (370, 379).

Si è ipotizzato che forze e momenti magnetomeccanici oscillatori operanti sulle particelle di magnetite all'interno del tessuto cerebrale possano fornire un meccanismo di interazione con i campi magnetici ELF. Kirschvink et al. 1992b (341) hanno proposto un modello in cui le forze magnetiche ELF sulle particelle di magnetite agiscono aprendo e chiudendo i canali ionici sensibili alla pressione nelle membrane. Tuttavia, ICNIRP ritiene che il maggiore limite di questo modello risiede nella scarsità di particelle di magnetite relativamente al numero delle cellule del cervello. Ad esempio, il tessuto cerebrale umano contiene pochi milioni di particelle di magnetite per grammo, distribuite in  $10^5$  gruppi di 5-10 particelle (262). Il numero di cellule cerebrali supera il numero delle particelle di magnetite di un fattore circa 100, e, secondo ICNIRP, diventa quindi difficile immaginare come le interazioni magnetomeccaniche oscillanti di un campo ELF con i cristalli di magnetite possano influenzare significativamente i canali ionici sensibili alla pressione nel cervello. ICNIRP conclude affermando la necessità di eseguire ulteriori studi per stabilire il ruolo biologico della magnetite e dei possibili meccanismi attraverso i quali questo minerale funge da trasduttore dei segnali magnetici ELF.

### **3.4 Effetti indiretti dei campi elettrici e magnetici**

Gli effetti indiretti dei campi elettromagnetici possono avvenire attraverso il contatto diretto (toccando, sfiorando, etc.) tra una persona ed un oggetto, ad esempio una struttura metallica immersa in un campo EM, con un differente potenziale elettrico. Tale contatto provoca un rapido passaggio delle cariche elettriche (corrente di contatto) accumulate sulla superficie dell'oggetto o del corpo umano. Nell'intervallo di frequenza fino a circa 100 kHz le correnti di contatto possono causare la stimolazione muscolare e

dei nervi periferici. Per livelli di intensità di corrente crescenti il fenomeno si manifesta come percezione, dolore causato dalla scossa elettrica o dalla bruciatura, incapacità di lasciare un oggetto, difficoltà respiratorie e, per correnti molto elevate, fibrillazione ventricolare cardiaca (381). I valori di soglia di questi effetti dipendono dalla frequenza, e il valore minimo si presenta nell'intervallo di frequenza tra 10 e 100 Hz. La soglia per gli effetti di stimolazione dei nervi periferici rimane bassa fino a parecchi kHz. Appropriati controlli di funzionamento e di organizzazione, ed eventualmente l'uso di tute o altri dispositivi di protezione personale possono prevenire il verificarsi di questi inconvenienti.

Quando un individuo arriva a brevissima distanza da un oggetto posto ad un potenziale elettrico diverso possono realizzarsi delle scariche sotto forma di scintille, anche in assenza di un vero e proprio contatto fisico (381, 431). In un gruppo di volontari, elettricamente isolati dal suolo e con la punta di un dito prossima ad un oggetto posto a massa, la soglia più bassa di percezione delle scariche a scintilla è risultata essere compresa tra 0,6 e 1,5 kV m<sup>-1</sup> nel 10% dei casi. Nelle medesime condizioni espositive si è osservato che il livello di campo elettrico di soglia per sensazioni di fastidio è compreso tra 2,0 e 3,5 kV m<sup>-1</sup>. Elevate correnti di contatto causano contrazione muscolare. In un gruppo di volontari maschi il valore di corrente al di sopra del quale il 50esimo percentile degli esposti non era più in grado di rilasciare un oggetto è risultato essere di 9 mA alla frequenza di 50/60 Hz, 16 mA a 1 kHz, circa 50 mA a 10 kHz e circa 130 mA a 100 kHz (431).

In Tabella n. 3.2 sono riassunte le soglie di corrente per vari effetti indiretti nell'intervallo di frequenza fino a 100 kHz (431).

Effetto indiretto	Soglia di corrente (mA) alla frequenza		
	50/60 Hz	1 kHz	100 kHz
Percezione	0,2-0,4	0,4-0,8	25-40
Dolore sul dito in contatto	0,9-1,8	1,6-3,3	33-55
Scossa dolorosa/soglia per il rilascio di oggetti	8-16	12-24	112-224
Grave scossa/difficoltà respiratorie	12-23	21-41	160-320

**Tabella n. 3.2: Intervalli di valori soglia di corrente per gli effetti indiretti sull'uomo, la donna e i bambini**

### **3.5 Alcune teorie sui possibili meccanismi di interazione biofisica con i campi ELF**

Le leggi che regolano l'interazione dei campi elettromagnetici con la materia sono state formulate un secolo fa e sono sinteticamente descritte dalle equazioni di Maxwell. L'applicazione pratica di tali leggi non presenta alcuna difficoltà se sono noti i parametri descrittivi del sistema in oggetto e dei campi, ma nel caso di sistemi biologici, data la complessità, la dinamica e la struttura degli organismi viventi, la soluzione delle equazioni di Maxwell diventa estremamente complicata. Le funzioni della materia vivente sono attivate da segnali chimici ed elettrici strettamente controllati dalla

struttura dell'organismo. I primi tentativi di spiegare gli effetti biologici dell'esposizione ELF si sono principalmente focalizzati sull'applicazione della teoria elettromagnetica agli organismi viventi, al fine di calcolare la forza e l'energia trasferite alle molecole biologiche dai campi ELF. Le valutazioni teoriche hanno dimostrato che i deboli campi elettrici e magnetici caratteristici delle tipiche esposizioni ambientali non possiedono un'energia sufficiente per indurre modificazioni chimiche.

Sono stati proposti diversi meccanismi di interazione tra campi ELF e materia vivente. Alcune teorie (242-248) ipotizzano che l'influenza dei campi ELF sia dovuta ad effetti di risonanza tra il campo magnetico oscillante (a frequenza di rete) e quello statico terrestre. La ricerca sperimentale ha fornito deboli supporti a queste teorie (12) e inoltre la validità stessa delle assunzioni su cui si basano queste ipotesi è stata posta in discussione (249).

Un'altra teoria (250-255) ha proposto le alterazioni del trasferimento di elettroni da una molecola all'altra come meccanismo teorico di interazione con i campi ELF. Tuttavia, dato che le energie coinvolte nei legami elettronici sono diversi ordini di grandezza superiori a quelle trasportate dai campi elettrici e magnetici ELF esterni (256-260), è molto arduo accettare una simile spiegazione.

È anche possibile che i campi ELF interagiscano con le particelle di minerali magnetici (ad esempio magnetite) presenti nelle cellule umane (261-264). Gli studi compiuti a riguardo (263-265) suggeriscono, tuttavia, che tali effetti abbiano luogo solo in presenza di campi magnetici di intensità elevata escludendo perciò l'applicazione di questo modello teorico alle normali condizioni di esposizione ambientale. NIEHS ritiene comunque che l'abbandono di questa teoria sia prematura (12, 266).

I campi magnetici sono in grado di alterare alcuni tipi specifici di reazioni chimiche (267-273). I potenziali effetti dei campi ELF sono stati previsti da una serie di lavori analitici (274-278). Anche se queste reazioni sono state osservate per campi intensi (279), esistono dei lavori, in realtà pochi, sugli effetti dei campi di intensità moderata o addirittura bassa.

I processi biochimici sono generalmente di tipo dinamico. È stata avanzata l'ipotesi che i campi ELF agiscano non tanto causando modificazioni nel normale stato del sistema, quanto inducendo lievi alterazioni nella frequenza degli eventi che regolano altri processi, specialmente quelli che riguardano le sostanze chimiche che vengono spostate all'interno della cellula o tra la cellula e l'ambiente extracellulare (250, 277, 280-286). Tale ipotesi è supportata da studi sia teorici (287-291) che biologici (292-294). Tuttavia è ancora aperto il dibattito sull'applicabilità del modello alle esposizioni umane ambientali.

Tutte le teorie sugli effetti biologici dei campi ELF mancano di una descrizione dettagliata e quantitativa del processo di interazione ipotizzato. Comunque, anche in assenza supporti sperimentali, i modelli teorici si rilevano essere molto utili poiché possono dare indicazioni sui dati necessari, suggerire ciò che non è stato considerato nei precedenti esperimenti, proporre i legami con i rischi in determinate situazioni. NIEHS ritiene che le teorie biofisiche attuali indicano una debole evidenza di effetti per esposizioni inferiori a 100  $\mu$ T. Tuttavia, a causa della complessità dei sistemi biologici e dei limiti delle assunzioni su cui si basano i modelli teorici, NIEHS sostiene di considerare con cautela i risultati finora riscontrati.

### 3.6 Conclusioni sugli effetti per frequenze inferiori a 100 kHz

ICNIRP sostiene che gli studi di laboratorio forniscono deboli evidenze riguardo all'ipotesi che i campi magnetici alle frequenze di rete possano svolgere un ruolo di promotori tumorali, ad eccezione del cancro alla mammella. Nonostante ritenga che siano necessari ulteriori studi per chiarire i possibili effetti dei campi ELF sulla trasduzione dei segnali elettrici nelle cellule e sulla regolazione endocrina (processi che possono influenzare lo sviluppo tumorale promuovendo la proliferazione delle cellule iniziate), ICNIRP conclude affermando che non sono state prodotte finora prove sufficienti ad avallare l'ipotesi di cancerogenicità di questi campi; conseguentemente, nella stesura delle sue linee guida non tiene conto della letteratura sull'ipotesi di cancerogenicità dei campi ELF.

Gli studi di laboratorio compiuti sui sistemi cellulari ed animali non hanno dimostrato che i campi a bassa frequenza producono effetti nocivi non cancerogeni, quando le densità di corrente indotta sono pari o inferiori a  $10 \text{ mA m}^{-2}$ . Per livelli più elevati ( $10\text{-}100 \text{ mA m}^{-2}$ ), sono stati osservati effetti significativi e consistenti sui tessuti, come ad esempio variazioni funzionali a carico del sistema nervoso ed altri ancora (380).

ICNIRP ritiene che i dati relativi al rischio cancerogeno associato all'esposizione ai campi ELF tra le persone residenti in prossimità delle linee elettriche indicano coerentemente un lieve incremento del rischio per le leucemie infantili, anche se gli studi più recenti rimettono in discussione tale debole correlazione. Questi stessi studi, comunque, non riportano incrementi di rischio per tutti gli altri tipi di neoplasie nei bambini e negli adulti. ICNIRP sottolinea che il meccanismo su cui si basa la possibile correlazione tra leucemia infantile e vicinanza alle linee elettriche è ancora sconosciuto. Se tale associazione non dipende dai campi magnetici a frequenza di rete emessi dalle linee, allora altri fattori di rischio per le leucemie dovranno essere correlati alle linee elettriche. Dato che gli studi di laboratorio non forniscono alcun sostegno all'ipotesi di cancerogenicità, ICNIRP conclude che i risultati degli studi epidemiologici sono insufficienti a proporre dei limiti espositivi.

Alcune ricerche hanno riportato un incremento del rischio per certi tipi di tumori, come le leucemie, tumori del sistema nervoso, cancro alla mammella, tra i lavoratori nelle industrie elettriche. ICNIRP segnala che nella maggior parte di questi studi, l'esposizione ai campi ELF è stata stimata in modo estremamente approssimato in base al titolo della mansione svolta. Tuttavia nei lavori più recenti sono stati utilizzati metodi più sofisticati per la valutazione dell'esposizione; alcuni di essi riportano un incremento del rischio per le leucemie, altri per il tumore al cervello. ICNIRP considera tali esiti largamente incoerenti e insufficienti a fornire le basi per la definizione di linee guida. Inoltre i numerosi studi epidemiologici non provano in modo convincente che esistano effetti dannosi sulla riproduzione (ICNIRP).

Gli studi in laboratorio sulle reazioni biologiche e sui volontari hanno fornito qualche indicazione sugli effetti nocivi dei campi a bassa frequenza ai livelli ai quali le persone sono generalmente esposte. Per gli effetti minori sulle funzioni del sistema nervoso il valore di soglia della densità di corrente è stato stimato essere  $10 \text{ mA m}^{-2}$  nell'intervallo di frequenze fino a 1 kHz (ICNIRP). Gli effetti più coerenti dell'esposizione tra i volontari sono la manifestazione di fosfeni visivi e la diminuzione del battito cardiaco durante, o immediatamente dopo, l'esposizione ai campi ELF; tuttavia ICNIRP sostiene che la possibilità che questi effetti transitori siano associati a un qualche danno a lungo termine non è dimostrata. Anche se in molte specie di roditori è stata osservata una

riduzione della sintesi notturna della melatonina pineale conseguente all'esposizione a deboli campi elettrici e magnetici ELF, le ricerche sull'esposizione controllata dell'uomo non hanno condotto alla determinazione di effetti certi e coerenti (ICNIRP). Gli studi effettuati con campi magnetici a 60 Hz e con intensità fino a 20  $\mu$ T non hanno riportato variazioni percettibili dei livelli di melatonina nel sangue.

Anche NIEHS sostiene che l'evidenza scientifica relativa alla possibilità che l'esposizione ai campi ELF possa arrecare un danno alla salute è debole. Secondo NIEHS, l'evidenza più forte di effetti sulla salute emerge dalle associazioni riportate dagli studi epidemiologici con due forme di neoplasie: la leucemia infantile e la leucemia linfatica cronica negli adulti professionalmente esposti. Concordemente a ICNIRP, NIEHS ritiene che gli studi presi singolarmente offrono un debole supporto a tale ipotesi, ma nel loro complesso forniscono un quadro consistente di incremento di rischio leucemico, modesto e legato all'aumento dell'esposizione; l'eccesso di rischio osservato per la leucemia linfatica cronica è più debole di quello riportato per la leucemia infantile. Al contrario, gli studi sperimentali e sulla tossicologia animale non sono riusciti a dimostrare consistentemente l'esistenza di effetti sulla salute, anche se qualche ricerca ha riportato sporadici risultati, tra i quali l'incremento di rischio di tumore. In ogni caso, gli esperimenti sugli animali non hanno riportato indicazioni di aumento del rischio di leucemia (NIEHS).

Secondo NIEHS, l'assenza di una connessione tra le osservazioni provenienti dalle indagini epidemiologiche e la ricerca sperimentale (sugli animali e sui possibili meccanismi di interazione) complicano seriamente l'interpretazione dei risultati conseguiti. I dati sull'uomo si riferiscono alla specie animale "giusta", alle esposizioni tipiche dell'uomo e mostrano una coerenza che è difficile ignorare. Tuttavia, data la modesta entità dell'eccesso di rischio osservato, altri fattori o una qualche fonte di errore possono spiegare questi risultati. Anche NIEHS, come ICNIRP, sottolinea che finora non sono stati individuati altri plausibili fattori di rischio diversi dall'esposizione ELF.

Le indagini epidemiologiche sono caratterizzate da una scarsa capacità di individuare relazioni causa ed effetto, contrariamente agli studi di laboratorio che, per definizione, vengono eseguiti in condizioni sperimentali rigidamente controllate. Tutti gli studi di laboratorio, condotti sia sugli esseri umani che sugli animali, e la maggior parte delle ricerche sui possibili meccanismi di interazione non hanno riportato alcuna relazione causale tra esposizione ai campi ELF, a livelli di intensità ambientale, e modificazioni biologiche funzionali o stati patologici (NIEHS). L'assenza di risultati positivi consistenti provenienti dalla ricerca sugli animali e sulle cellule indebolisce, anche secondo NIEHS, l'ipotesi che le associazioni riportate siano da addebitare all'esposizione ELF, ma non confuta completamente i risultati delle indagini epidemiologiche. Infatti, sulla base di tali risultati, NIEHS conclude sostenendo che esiste una debole evidenza di associazione con il rischio di leucemia, ma i risultati ottenuti sono insufficienti a porre dei limiti espositivi. Inoltre NIEHS non ritiene plausibile l'incremento di rischio associato ad altre forme di neoplasia o ad altri effetti sulla salute dell'uomo.

Il gruppo di lavoro del NIEHS, usando i criteri stabiliti dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (International Agency for Research on Cancer, IARC), ha concluso che i campi ELF debbano essere considerati come un "possibile cancerogeno per l'uomo" (gruppo IARC 2B).

"Possibile cancerogeno per l'uomo" è la più bassa di tre categorie ("possibilmente cancerogeno per l'uomo", "probabilmente cancerogeno per l'uomo" e "cancerogeno per l'uomo") usate dalla IARC per classificare l'evidenza scientifica relativa ad agenti potenzialmente cancerogeni. La IARC ha due ulteriori classificazioni dell'evidenza scientifica: "non classificabile" e "probabilmente non cancerogeno per l'uomo", (gruppo IARC 2A) ma il gruppo di lavoro del NIEHS ha ritenuto che vi fosse abbastanza evidenza per eliminare queste categorie. "Possibile cancerogeno per l'uomo" è una classificazione usata per denotare un agente per il quale vi sia una limitata evidenza di cancerogenicità nell'uomo ed un'evidenza meno che sufficiente negli animali da esperimento. Quindi la classificazione è basata sulla solidità dell'evidenza scientifica, non su quanto l'agente sia cancerogeno, ovvero su quanto elevato sia il suo rischio di cancro. Quindi, "possibile cancerogeno per l'uomo" significa che esiste una limitata evidenza credibile che suggerisca che l'esposizione a campi ELF può provocare il cancro.

NIEHS conclude quindi affermando che non si può escludere, in base all'evidenza disponibile, che l'esposizione a campi ELF causi il cancro, ma sono necessarie ulteriori ricerche, focalizzate e di alta qualità, per risolvere il problema.

Nel rapporto ISTISAN del 1995 (322) l'evidenza di cancerogenicità dei campi magnetici a 50 Hz è stata espressa in termini di "probabilità" (gruppo IARC 2A) anziché "possibilità" (gruppo IARC 2B), come sostenuto dal NIEHS. Riguardo a tale divergenza il rapporto ISTISAN 98/31 (321) riporta: "..Questa difformità non deve stupire, per due ordini di motivi. In primo luogo, trattandosi di criteri di valutazione messi a punto dalla IARC, sarà l'Agenzia stessa a formulare, come peraltro è nel suo programma, la valutazione ufficiale che farà testo e alla quale ci si dovrà attenere. Più in generale, comunque, si può osservare che entrambe le valutazioni (possibilità e probabilità) cadono in una categoria di incertezza che si distingue fortemente tanto dalla valutazione di cancerogenicità certa (gruppo 1), quanto dalla probabile mancanza di effetti cancerogeni (gruppo 4). In questa regione la distinzione tra probabile e possibile ha un significato relativo, e dipende largamente dal peso che viene attribuito a criteri di causalità come la riproducibilità o la plausibilità biologica. Se si privilegia la riproducibilità, ad esempio, si giunge facilmente ad una allocazione alla categoria 2A sulla base dei dati relativi alla leucemia infantile; questo modello causale incorpora in qualche misura un principio cautelativo. Se, d'altra parte, si annette maggiore importanza alla comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari soggiacenti, privilegiando la plausibilità biologica, ci si orienta verso una allocazione alla categoria 2B. Questo modello causale incorpora un principio di efficacia, in base al quale è interessante definire qualcosa come causa solo se è chiara la modalità con cui tale causa opera, anche al fine di contrastarla adottando misure efficaci.

Appare chiara da questa sintetica presentazione del problema che entrambe le posizioni sono legittime, purché si esplicitino con chiarezza i criteri adottati. Non appaiono invece corroborate dai dati né la posizione di coloro che sostengono che non vi sia alcun effetto a lungo termine di cui preoccuparsi, né la posizione di chi sostiene che la cancerogenicità dei campi a 50 Hz sia ormai dimostrata."

## **4 GLI EFFETTI DEI CAMPI DI FREQUENZA TRA 100 kHz E 300 GHz**

### **4.1 Studi epidemiologici**

#### ***4.1.1 Effetti sulla gestazione***

Due studi estensivi su donne trattate con diatermia a microonde per allievare il dolore dovuto alle contrazioni uterine durante il lavoro non hanno prodotto evidenze consistenti di effetti dannosi per il feto (448, 449). Tuttavia, sette ricerche sugli esiti delle gravidanze tra lavoratrici professionalmente esposte alle microonde e sulle malformazioni alla nascita dei loro figli hanno prodotto risultati sia negativi che positivi. In uno dei più vasti studi epidemiologici su lavoratrici che impiegavano dispositivi per la diatermia a onde corte, come saldatrici plastiche e fisioterapiste, non è stata riscontrata alcuna variazione statisticamente significativa del numero di aborti e di malformazioni del feto (469). Altri studi condotti su analoghe popolazioni di donne lavoratrici hanno, al contrario, osservato un aumento nel rischio di aborti spontanei e malformazioni alla nascita (473, 481). Uno studio compiuto su addetti ai radar di sesso maschile non ha riportato alcuna associazione tra esposizione alle microonde e sindrome di Down nei figli degli stessi (512).

ICNIRP ritiene che gli studi sulle possibili relazioni tra gli esiti delle gravidanze e l'esposizione alle microonde soffrono, in generale, della mancanza di stime appropriate dell'esposizione e dell'esiguo numero dei soggetti inclusi. Secondo ICNIRP, nonostante tutti questi lavori indichino concordemente la possibilità di effetti negativi, è estremamente difficile trarre conclusioni sul rischio senza condurre studi epidemiologici caratterizzati da una dettagliata valutazione delle condizioni espositive.

#### ***4.1.2 Studi sul cancro***

Due studi epidemiologici condotti su lavoratori assegnati ai radar nell'industria aeronautica e nelle forze armate degli U.S. non hanno riscontrato alcun incremento dell'incidenza di nuove patologie e della mortalità dovuta a qualunque causa (438, 485, 431). Simili risultati sono stati ottenuti da Lillienfeld et al. 1978 (505) in una ricerca sugli impiegati dell'ambasciata americana a Mosca, che erano cronicamente esposti a bassi livelli di microonde. Selvin et al. 1992 (490) non hanno osservato incrementi nel rischio di tumori fra i bambini cronicamente esposti alle microonde emesse da un potente trasmettitore vicino alle loro residenze. Studi più recenti non hanno riportato incrementi significativi nei tumori al sistema nervoso tra lavoratori e personale militare esposti a campi a microonde (441, 460). Inoltre, non è stato rilevato alcun eccesso nella

mortalità per tumori tra gli utilizzatori di telefoni cellulari (462, 454, 455); tuttavia, ICNIRP reputa che è ancora troppo presto per osservare un effetto dell'esposizione ai campi generati dai dispositivi per la telefonia mobile sull'incidenza dei tumori o sulla mortalità.

Esiste una ricerca che ha riportato un eccesso di rischio cancerogeno tra il personale militare (493), ma ICNIRP ritiene che i risultati di questo studio siano di difficile interpretazione in quanto, non sono ben definite sia la dimensione del campione che i criteri di valutazione dell'esposizione. In un lavoro successivo Szmigielski et al. 1996 (492) hanno riportato un incremento dei casi di leucemie e di linfoma tra il personale militare esposto ai campi EM, ma anche in questo caso ICNIRP sostiene che i metodi di valutazione dell'esposizione non sono ben chiari. Pochi studi più recenti condotti sulla popolazione residente vicino trasmettitori hanno suggerito l'ipotesi di un eccesso di incidenza delle leucemie (462, 454, 455), ma per ICNIRP i risultati ottenuti non sono consistenti.

ICNIRP conclude quindi che sono pochi gli studi epidemiologici validi che hanno individuato nelle popolazioni esposte ai campi RF degli effetti sulla salute; infatti, le maggiori difficoltà che affliggono la ricerca epidemiologica risiedono nell'identificazione di popolazioni caratterizzate da un'adeguata esposizione alle RF, negli appropriati controlli di popolazione e, infine, nella possibilità di eseguire stime accurate e possibilmente retrospettive dell'esposizione. Anche UNEP/WHO/ICNIRP 1993 (431) conclude che gli studi epidemiologici, assieme a quelli clinici comparativi, non forniscono evidenze sufficienti dell'esistenza di effetti nocivi delle RF negli individui esposti. Analogamente il Gruppo di Lavoro per le Radiazioni Non Ionizzanti del NRPB 1992 (312) ritiene che non vi siano evidenze di effetti cancerogeni dovuti all'esposizione ai campi elettromagnetici, sia in ambiente lavorativo, come nelle industrie elettriche, elettroniche e delle telecomunicazioni, e sia generata dall'uso di dispositivi elettrici (312).

## **4.2 Studi in vivo**

### ***4.2.1 Studi clinici sui volontari***

Gli studi effettuati da Chatterjee et al. 1986 (445) hanno dimostrato che aumentando la frequenza da 100 kHz a 10 MHz circa l'effetto dominante dell'esposizione a campi elettromagnetici di elevata intensità passa dalla stimolazione nervosa e muscolare agli effetti di riscaldamento. A 100 kHz la principale sensazione osservata è quella di un formicolio ai nervi, mentre a 10 MHz è una sensazione di riscaldamento della pelle. Come già accennato in precedenza, l'esistenza di una finestra in frequenza all'interno della quale si verificano in modo significativo sia effetti di stimolazione nervosa e muscolare che effetti di surriscaldamento dei tessuti pone l'esigenza di stabilire criteri di protezione in grado di prevenire gli uni e gli altri. Per frequenze comprese tra 10 MHz e 300 GHz, il principale effetto dovuto all'assorbimento di energia elettromagnetica è il riscaldamento dei tessuti con conseguente innalzamento della temperatura, che, se raggiunge circa 1-2 °C, può provocare effetti nocivi, quali spossatezza e colpi di calore (498).

Volontari sottoposti al passaggio di correnti elettriche nelle gambe, di intensità circa 100-200 mA, hanno riportato una sensazione di calore. Secondo ICNIRP è inverosimile che il valore del SAR corrispondente provochi un incremento localizzato della temperatura maggiore di 1 °C (445, 446, 463), valore indicato come limite superiore di innalzamento della temperatura che non provoca effetti dannosi (431). I risultati degli studi sui volontari eseguiti da Gandhi et al. 1986 (459) per frequenze fino a 50 MHz e da Tofani et al. 1995 (495) per frequenze fino a 110 MHz (limite superiore della banda FM) indicano concordemente un livello di riferimento di 100 mA per la corrente circolante nelle gambe, livello al di sotto del quale si evitano effetti di surriscaldamento (452).

Sono stati compiuti numerosi studi sulle reazioni del sistema di termoregolazione nei volontari a riposo esposti a campi EM generati da dispositivi per la risonanza magnetica (509, 348). ICNIRP ritiene che questi lavori, in generale, hanno dimostrato che esposizioni di durata non superiore a 30 minuti e caratterizzate da valori di SAR minori o uguali a 4 W kg<sup>-1</sup> danno origine a incrementi della temperatura corporea non superiori a 1 °C.

#### ***4.2.2 Studi sugli animali***

Sono state pubblicate numerose ricerche sulle risposte comportamentali e fisiologiche di animali di laboratorio, come roditori, cani, primati non umani, alle interazioni termiche con campi elettromagnetici a frequenze superiori a 10 MHz. Le reazioni di termosensibilità e termoregolazione coinvolgono l'ipotalamo e i recettori termici localizzati sulla pelle e all'interno del corpo. I segnali che trasportano le informazioni relative ai cambiamenti della temperatura confluiscono nel sistema nervoso centrale e modificano l'attività dei principali sistemi di controllo neuroendocrino, regolando le reazioni fisiologiche e comportamentali necessarie per mantenere l'omeostasi.

Studi condotti su animali di laboratorio sottoposti a campi EM, tali da provocare un eccesso di assorbimento di energia pari a circa a 4 W kg<sup>-1</sup>, hanno rivelato la struttura caratteristica della risposta termoregolatrice, che consiste in una fase iniziale di incremento della temperatura corporea a cui segue una fase di stabilizzazione della stessa, derivante dall'attivazione dei meccanismi di termoregolazione (476). Lo stadio iniziale di questa risposta è contrassegnata dall'incremento del volume sanguigno dovuto al passaggio di fluido dallo spazio extracellulare al sistema circolatorio, e dall'aumento del battito cardiaco e della pressione sanguigna intraventricolare. Queste modificazioni della dinamica dell'apparato cardiaco rappresentano una risposta termoregolatrice in quanto facilitano la conduzione del calore verso la superficie corporea.

Diversi studi sui roditori e sulle scimmie hanno inoltre dimostrato l'esistenza di una componente comportamentale delle reazioni termoregolatrici. Per valori di SAR compresi tra 1 e 3 W kg<sup>-1</sup> sono state osservate riduzioni nell'attività dei ratti e delle scimmie (491, 435, 451, 450). Nelle scimmie le alterazioni comportamentali dovute ai meccanismi di termoregolazione iniziano quando la temperatura della regione dell'ipotalamo subisce un incremento di circa 0,2-0,3 °C (434). L'ipotalamo è considerato il centro dei normali processi di termoregolazione, e la sua attività può essere modificata da lievissimi innalzamenti della temperatura locale, anche se la temperatura rettale rimane costante.

Un grande numero di effetti fisiologici è stato individuato grazie agli studi su sistemi cellulari ed animali esposti a livelli di radiazioni tali da provocare incrementi della temperatura corporea di 1-2 °C (477). Questi effetti comprendono alterazioni delle funzioni neuronali e neuromuscolari, incremento della permeabilità della barriera ematoencefalica, danno oculare (opacità del cristallino e anormalità della cornea), alterazioni del sistema immunitario associate a stress, modificazioni ematiche, alterazioni dell'apparato riproduttivo ( ad esempio diminuzione della produzione di sperma), teratogenicità, e, infine, variazioni della morfologia cellulare, del contenuto di acqua e di elettroliti, e delle funzioni della membrana.

In condizioni di esposizione corporea parziale ad elevati campi EM, possono avere luogo danni termici rilevanti a carico dei tessuti più sensibili al calore, ovvero quelli meno vascolarizzati, come gli occhi e i testicoli. Esposizioni della durata di 2-3 ore e caratterizzate da valori di SAR compresi tra 100 e 140 W kg<sup>-1</sup> hanno provocato le cataratte nei conigli; per tali valori di SAR il corrispondente incremento della temperatura lenticolare è di 41-43 °C (461). Nelle scimmie esposte a livelli di intensità di campo simili, o anche maggiori, non sono state osservate le cataratte, probabilmente a causa della diversa capacità di assorbimento dell'energia elettromagnetica da parte dell'occhio della scimmia rispetto a quello del coniglio. A frequenze molto alte, 10-300 GHz, l'assorbimento di energia elettromagnetica è confinato principalmente negli strati superficiali della pelle, nei tessuti sottocutanei e nella parte più esterna dell'occhio. In tale intervallo, l'assorbimento diventa sempre più superficiale al crescere della frequenza, e si possono prevenire i danni oculari evitando esposizioni caratterizzate da densità di potenza maggiori di 50 W m<sup>-2</sup> (511, 431).

Recentemente si è destato un considerevole interesse nei confronti dei possibili effetti cancerogeni dell'esposizione ai campi a microonde nell'intervallo di frequenza utilizzato per i sistemi di telecomunicazione, come i telefoni cellulari e le stazioni radio base. I risultati delle ricerche finora condotte sono state riassunte dal documento dell'ICNIRP del 1996 (464). Secondo ICNIRP molti di questi lavori suggeriscono che i campi a microonde non sono mutagenici, e che sia inverosimile che agiscano come degli iniziatori tumorali (312, 447, 431). Al contrario, altre recenti ricerche avanzano l'ipotesi che l'esposizione di roditori alle microonde, a livelli di SAR dell'ordine di 1 W kg<sup>-1</sup>, causino rotture del DNA nelle cellule cerebrali e dei testicoli (489, 412, 413); tuttavia, sia ICNIRP 1996 (464) e sia Williams 1996 (496) hanno sottolineato che le carenze metodologiche di questi studi possono aver pesantemente influito sull'esito dei risultati riportati.

In un vasto studio condotto su ratti esposti per più di 25 mesi alle microonde, è stato osservato un eccesso delle principali neoplasie nel gruppo dei ratti esposti rispetto al gruppo dei relativi controlli (397). Tuttavia, ICNIRP sostiene che l'incidenza dei tumori benigni non differiva all'interno dei due gruppi, e nessun tipo specifico di tumore prevaleva in maniera significativa nel gruppo dei ratti esposti rispetto al gruppo dei ratti controllo. ICNIRP ritiene che i risultati di questa ricerca, presi nel loro complesso, non forniscono evidenze sul ruolo di iniziatori tumorali dei campi elettromagnetici MO.

Diversi studi hanno esaminato l'effetto dell'esposizione alle microonde sullo sviluppo di cellule tumorali pre- iniziate. Szmigielski et al. 1982 (494) hanno osservato un incremento nel tasso di crescita delle cellule del sarcoma al polmone trapiantate in ratti esposti ad elevati livelli di campi a microonde. Secondo ICNIRP è possibile che ciò sia provocato da un indebolimento delle difese immunitarie del soggetto ospite come reazione allo stress termico dovuto all'esposizione alle microonde. Recenti studi che

hanno utilizzato livelli atermici di irradiazione delle microonde non hanno riscontrato alcun effetto sullo sviluppo del melanoma nel topo e del glioma cerebrale nel ratto (488, 427).

### **4.3 Effetti biologici dei campi a radiofrequenza pulsati e modulati in ampiezza**

Gli effetti biologici dei campi a radiofrequenza (RF) modulati in ampiezza (AM) sono stati oggetto di discussione da quando i primi studi pubblicati a riguardo (392; 394) hanno suggerito che deboli campi RF modulati a bassissima frequenza possono indurre effetti specifici diversi da quelli termici prodotti da intensi campi RF. La discussione è stata recentemente riaperta a causa della crescente esposizione umana alla radiazione RF, dovuta essenzialmente all'aumento dell'utilizzo dei telefoni cellulari.

La maggior parte dei nuovi dispositivi di telecomunicazione personale emettono campi RF pulsati o modulati; nei sistemi più usati in Europa (GSM) la frequenza di pulsazione è di 217 o 100 Hz, che quindi cade nell'intervallo delle ELF. Per questo motivo, è stata avanzata l'ipotesi che i campi RF modulati a queste frequenze possano indurre effetti simili a quelli causati dall'esposizione ai campi magnetici ELF. Nonostante i livelli di esposizione generati da questi dispositivi siano generalmente molto inferiori ai limiti espositivi previsti, l'elevato numero di persone che li utilizzano impone continue ricerche per assicurare che non vi siano rischi associati all'esposizione prolungata.

Non vi sono teorie universalmente accettate che spieghino il meccanismo biofisico attraverso il quale i campi AM possono influenzare gli organismi viventi senza causare surriscaldamento generale o localizzato. Qualunque teoria tenti di dare una risposta a tale quesito, infatti, deve chiarire il processo fisico mediante il quale segnali elettrici anche molto deboli possono influenzare l'attività cellulare. Inoltre, se la risposta biologica dipende dalla frequenza della modulante, e non solo della portante, deve essere chiarito come un segnale RF venga demodolato in un segnale a bassissima frequenza. Sono stati proposti diversi meccanismi teorici di interazione (ad esempio 405; 396), tutti rivisitati nel lavoro di Postow and Swicord 1996 (425). COST244 precisa che molte delle teorie proposte hanno una scarsa rilevanza per la comprensione dei possibili effetti dei campi RF AM, in quanto si tratta di speculazioni qualitative, inadeguate ad essere verificate mediante esperimenti di laboratorio. Alcuni meccanismi di interazione, al contrario, sono stati formulati con il dovuto rigore e si possono prestare alla verifica sperimentale.

Alcuni effetti prodotti dai campi pulsati possono essere causati da uno scambio di calore molto localizzato, anche in assenza di surriscaldamento globale dell'organismo o di stimolazione delle reazioni del sistema di termoregolazione. Inoltre, a parità di energia depositata nei tessuti, i campi pulsati sembrano produrre effetti biologici più accentuati rispetto a quelli indotti da onde EM continue, soprattutto quando esiste una soglia ben definita per la stimolazione dell'effetto (464). Un ottimo esempio di ciò è l'effetto di "percezione uditiva delle microonde" (457, 458, 474, 425): le persone dotate di un udito normale, sono in grado udire i campi pulsati di frequenza compresa approssimativamente tra 200 MHz e 6,5 GHz. La sensazione uditiva è stata descritta come un ronzio, un tintinnio o uno scoppiettio, a seconda delle caratteristiche di modulazione del campo. L'effetto di percezione uditiva delle microonde è stata attribuita ad un'interazione termoelastica nella corteccia uditiva del cervello, con una

soglia di sensibilità di circa  $100\text{-}400\text{ mJ m}^{-2}$  per impulsi di durata minori di  $30\text{ }\mu\text{s}$  alla frequenza di  $2,45\text{ GHz}$  (corrispondenti ad un valore di SA compreso tra  $4\text{-}16\text{ mJ kg}^{-1}$ ). Il fenomeno della sensibilità uditiva alle microonde dimostra l'esistenza di effetti biologici specifici della radiazione RF AM; tuttavia, in questo caso, non si tratta di effetti "non termici", ma di alterazioni comunque riconducibili a meccanismi di scambio di calore. ICNIRP precisa, infine, che esposizioni ripetute o prolungate agli effetti di percezione uditiva delle microonde possono risultare stressanti e potenzialmente nocive. Alcune ricerche indicano che la retina, l'iride e la cornea degli occhi dei primati sono sensibili a bassi livelli di radiazione a microonde pulsata (471, 431). Variazioni degenerative nelle cellule della retina sensibili alla luce sono state osservate per livelli di assorbimento di energia di  $26\text{ mJ kg}^{-1}$ . In seguito alla somministrazione di timolo maleate, utilizzato nel trattamento del glaucoma, la soglia di danno alla retina è scesa a  $2,6\text{ mJ kg}^{-1}$ . Nonostante il fallimento dei tentativi di replicare parzialmente e indipendente questi risultati per le onde elettromagnetiche continue (470) tenderebbe ad avvallare l'ipotesi dell'esistenza di effetti specifici dei campi RF pulsati o AM, ICNIRP sostiene che è al momento impossibile stabilire quali siano le possibili implicazioni sulla salute dei risultati ottenuti da Kues et al. 1985 (471).

#### ***4.3.1 Studi epidemiologici***

Soltanto la rassegna del COST244 prende in considerazione i pochi studi epidemiologici pubblicati sulle RF AM (401, 402). L'uso dei telefoni cellulari è molto recente e le indagini epidemiologiche sugli eventuali effetti collegati al loro utilizzo sono solo agli inizi; pertanto, i risultati non sono ancora disponibili (COST244).

COST244 riporta uno studio condotto sulla popolazione di un villaggio, cronicamente esposta alle RF pulsate generate da una vicina stazione radio locale. La stazione consiste di due radar che operano nella banda di frequenza compresa tra  $156\text{ e }162\text{ MHz}$  ed emettono pulsazioni di durata  $0,8\text{ ms}$  con frequenza della pulsazione di  $24,4\text{ Hz}$ . I livelli di esposizione mediati nel tempo non superano il valore di  $100\text{ }\mu\text{W/cm}^2$  (406), ma COST sottolinea l'assenza di qualsiasi stima dettagliata dell'esposizione RF a cui la popolazione è stata sottoposta. Uno studio epidemiologico (407) ha riportato differenze significative nelle funzioni motorie, nella memoria e nella concentrazione degli scolari residenti nella zona esposta rispetto a quelli che vivevano in una vicina area di riferimento. Tuttavia le caratteristiche emissive della stazione di Skrunda sono per molti aspetti diverse da quelle tipiche di un telefono cellulare. Secondo COST244, in assenza di un'ipotesi plausibile di interazione con la radiazione RF AM, le osservazioni ottenute sulla popolazione di Skrunda offrono un contributo molto limitato alla comprensione degli effetti sulla salute causati dai sistemi di comunicazione mobile.

Armstrong et al. 1994 (391) hanno ottenuto un'associazione positiva tra tumore polmonare ed esposizione ai campi elettromagnetici pulsati in uno studio condotto sui lavoratori impiegati nell'industria elettrica. Tale associazione, indipendente dal fumo e da altre esposizioni professionali, mostrava una relazione esposizione-risposta monotona, con rapporti di previsione (odds ratio) maggiori di 10 nelle categorie espositive più elevate. Per altre tipologie di neoplasie sono stati riscontrati incrementi minori. L'esposizione ai campi elettromagnetici pulsati è stata valutata direttamente utilizzando dei dosimetri personali, progettati per misurare i rapidi transitori ( $E > 200$

V/m e frequenza compresa tra 5 e 20 MHz) prodotti dai sistemi elettrici. Tuttavia solo più tardi si scoprì che tali dispositivi misuravano anche segnali a frequenze più elevate, in particolare le trasmissioni dei walkie-talkies e delle radio dei camionisti. COST ritiene quindi che i risultati, comunque interessanti, siano difficilmente interpretabili dato che in realtà non si sa cosa abbiano misurato i dosimetri. COST sottolinea inoltre la presenza di altri fattori che limitano l'evidenza di una relazione causale, tra i quali le deboli evidenze di associazione tra tumore polmonare ed esposizione ai campi EM precedentemente osservate, e i modesti valori di rischio di tumore al polmone nei lavoratori dell'industria elettrica rispetto a quello della popolazione generale.

#### 4.3.2 Studi in vivo

Si è osservato che nei topi in stato di veglia l'esposizione intensa a campi pulsati sopprime le reazioni di spavento e stimola movimenti corporei (480, 510, 431). Per pulsazioni di 10  $\mu$ s, 200 J kg<sup>-1</sup> è il valore di soglia di energia specifica di assorbimento nel cervello rilevata per la stimolazione dei movimenti corporei. Non è ancora chiaro quale sia il meccanismo che determina questo tipo di effetti delle microonde pulsate, ICNIRP ritiene che vi sia un legame con il fenomeno di percezione uditiva delle microonde. Le soglie uditive nei roditori sono più basse di circa un ordine di grandezza rispetto a quelle umane, ovvero 1-2 mJ kg<sup>-1</sup> per impulsi di durata inferiore a 30  $\mu$ s. È stato osservato che pulsazioni di tale estensione incidono sul metabolismo dei neurotrasmettitori e sulla concentrazione dei recettori neurali, coinvolti nelle reazioni di stress e di ansietà in diverse regioni del cervello dei ratti.

Lai 1994 (410) ha pubblicato una vasta rassegna sugli effetti neurologici delle RF, effetti che vanno dal livello ionico e molecolare (flusso dello ione Ca<sup>++</sup>, neurotrasmettitori, et.) a quello comportamentale (effetti psicologici) e comprendono anche reazioni sull'anatomia, sulla morfologia, sulla fisiologia, sull'elettrofisiologia e sull'interazione con i farmaci. Molti degli esperimenti condotti recentemente da Lai hanno riportato modificazioni neurochimiche nei ratti indotte da bassi livelli di radiazione MO; in particolare, sono state osservate alterazioni dell'azione di farmaci e droghe.

Nei ratti sono stati riportati altri effetti, indipendentemente dall'assunzione di farmaci, sulle attività del sistema colinergico legate alle funzioni comportamentali, comprese l'apprendimento e la memoria. Sembra che l'attivazione degli oppioidi endogeni indotti dalle microonde abbia giocato un ruolo decisivo in alcuni di questi effetti (COST244); i risultati conseguiti recentemente da Lai 1994 (411) indicano che la perdita di memoria provocata dalle MO coinvolge il sistema colinergico ed è inoltre modulata solo dagli oppioidi endogeni centrali, mentre quelli periferici non sono responsabili di tale processo.

ICNIRP include nella sua rassegna un recente studio eseguito da Repacholi et al. (1997) (484) utilizzando campi pulsati, simili a quelli impiegati nella telefonia mobile digitale; gli autori della ricerca hanno osservato un raddoppio dell'incidenza del linfoma nel gruppo dei topi esposti rispetto a 101 topi controllo. Il campione degli esposti era formato da 100 femmine di topi transgenici di tipo *E $\mu$ -pim 1*, sottoposte per più di 18 mesi a campi a 900 MHz, pulsati a 217 Hz e con ampiezza dell'impulso di 0,6  $\mu$ s. Dato che i topi erano liberi di muoversi all'interno della gabbia, il SAR ha subito notevoli variazioni (0,01-4,2 W kg<sup>-1</sup>). Poiché i valori del SAR metabolico a riposo di questi topi

è compreso tra 7 e 15 W kg<sup>-1</sup>, solo le esposizioni più elevate, corrispondenti all'estremo superiore dell'intervallo di SAR indotto, possono aver prodotto qualche debole effetto di riscaldamento. Da questo fatto ICNIRP deduce che questo studio possa rivelare l'esistenza di un'interazione atermica, che necessita comunque di ulteriori indagini. ICNIRP precisa tuttavia che, prima di trarre conclusioni sul rischio di cancerogenicità, è necessario risolvere alcune questioni. Innanzitutto, questo studio deve essere replicato per accertare l'esistenza di una relazione dose-risposta; inoltre gli animali devono essere sottoposti a variazioni più ridotte di valori di SAR. Infine, prima di generalizzare questi effetti all'uomo, ICNIRP sostiene la necessità di condurre altri studi su specie animali diverse e di stabilire se i risultati riscontrati su animali transgenici possano essere trasferiti all'uomo.

### 4.3.3 *Studi in vitro*

La discussione delle interazioni atermiche dei campi EM ad alta frequenza è principalmente basata sui risultati ottenuti dagli studi in vitro, condotti utilizzando campi a modulazione di ampiezza (AM) di intensità tali da generare valori di SAR ben al di sotto di quelli necessari a provocare effetti termici. Due primi studi, eseguiti in due laboratori indipendenti, hanno riportato che campi VHF con modulazioni di ampiezza a frequenze molto basse (6-20 Hz) causano un modesto, ma significativo, rilascio di ioni Ca<sup>++</sup> dalla superficie delle cellule cerebrali dei polli (440, 394). Successivamente un altro studio (436) non raggiunse l'obiettivo di replicare questi risultati utilizzando lo stesso tipo di campi AM. Altre indagini sugli effetti dei campi AM sull'omeostasi dello ione Ca<sup>++</sup> hanno riportato risultati sia negativi che positivi. Ad esempio, sono stati osservati effetti dei campi AM sui legami tra Ca<sup>++</sup> e membrana cellulare nelle cellule del neuroblastoma, del pancreas, dei tessuti cardiaci, e del cervello nei gatti, ma non nelle cellule nervose e cerebrali del ratto e in quelle muscolo-scheletriche del pollo (425).

È stato inoltre osservato che i campi a modulazione di ampiezza alterano l'attività elettrica del cervello (439), inibiscono la funzione citotossica dei linfociti T (347), diminuiscono l'attività del chinasi, un enzima che catalizza le reazioni di fosforilazione, nei linfociti (443) e provocano un incremento transitorio nella funzione citoplasmatica dell'ODC, un enzima essenziale per la proliferazione cellulare (444, 343). Al contrario, non sono stati riscontrati effetti su una grande varietà di altri sistemi cellulari e di funzioni cruciali, quali le trasformazioni neoplastiche cellulari e varie caratteristiche elettriche ed enzimatiche della membrana (425). Balcer-Kubiczek and Harrison 1991 (437) hanno osservato che le trasformazioni neoplastiche nelle cellule C3H/10T1/2 venivano accelerate durante l'esposizione a campi di 2,45 GHz pulsati o modulati a 120 Hz; tale osservazione è di particolare importanza per stabilire possibili effetti cancerogeni. L'effetto dipendeva dall'intensità del campo, ma aveva luogo solo se nel mezzo per la coltura delle cellule era presente il TPA, un promotore tumorale chimico. Secondo ICNIRP, i risultati suggeriscono che le microonde pulsate possono esercitare un'azione cancerogena combinata con agenti chimici che accrescono il tasso di proliferazione delle cellule neoplastiche. ICNIRP precisa che al momento non sono stati compiuti tentativi di replicare queste osservazioni e che le loro implicazioni sulla salute umana non sono ancora chiare.

#### 4.3.4 *Commenti del COST244 sugli studi condotti*

La breve rilettura critica proposta da COST244 è focalizzata sulla letteratura recentemente pubblicata riguardo agli effetti biologici dei campi modulati RF. Più che fornire un'analisi critica dei dettagli di ciascuno studio, tale rassegna si propone di dare indicazioni sulla coerenza dei risultati rispetto alle effettive caratteristiche dell'esposizione.

Le ricerche che suggeriscono l'esistenza di effetti biologici dei campi RF AM di debole intensità sono state compiute utilizzando una grande varietà di reazioni e di modelli biologici. COST244 sottolinea che tutti gli studi riportati nella sua rassegna mancano di una replica dei risultati, replica condotta in almeno un laboratorio indipendente. COST244 conclude quindi affermando l'impossibilità di considerare come effetti biologici provati i risultati finora conseguiti.

La grande varietà di metodologie e di modelli biologici usati nella ricerca di laboratorio rende molto difficile tracciare un quadro coerente dei possibili effetti dei campi RF AM. Sia gli studi in vitro e sia la ricerca in vitro hanno riscontrato effetti genotossici a livelli di SAR relativamente bassi. COST244 sottolinea che, tuttavia, la ricerca condotta su molte specie animali non ha rilevato chiare evidenze di effetti collegati all'insorgenza dei tumori. Continuando la discussione sugli effetti generati dai campi AM di intensità relativamente modesta, COST244 ritiene che l'evidenza, osservata in qualche studio in vivo, di alterazioni del comportamento e di altre funzionalità del sistema nervoso non sia sufficientemente supportata dalla ricerca in vitro sugli effetti sulle cellule muscolari e nervose.

Per valutare la consistenza dei risultati ottenuti, COST244 raffronta in Tabella n. 4.3 i parametri espositivi utilizzati negli studi più recenti, riportando l'entità dell'esposizione in termini di SAR medio e valore di picco.

Perché vi siano degli effetti biologici specifici dei campi AM dipendenti dalla frequenza del segnale modulante è necessario che all'interno della cellula o dei tessuti avvengano dei processi di demodulazione della portante. La velocità dei meccanismi di demodulazione, qualsiasi essi siano, pongono un limite superiore alla frequenza della portante del segnale che deve essere demodulato; i dati disponibili nella Tabella n. 4.3, non evidenziando effetti dipendenti dalla frequenza della portante, non riescono a rilevare la possibile esistenza di tale limite. COST244 sottolinea infatti che, con livelli di SAR generalmente bassi, sono stati riportati effetti utilizzando portanti sia a 2,45 GHz che a circa a 900 MHz (800-1000 MHz), frequenze usate nella maggior parte degli studi. Nell'unico studio condotto con una portante a 9 GHz (398) è stata somministrata un'intensa esposizione caratterizzata da un livello di SAR di 90 W/kg.

Nonostante i diversi meccanismi teorici proposti per spiegare gli effetti di deboli campi RF modulati a bassissima frequenza, non esiste una teoria biofisica che sia in grado di predire a quali frequenze di modulazione abbiano luogo effetti biologici. Gli studi elencati in Tabella n. 4.3 non aiutano a chiarire una dipendenza dalla frequenza di modulazione; la maggior parte degli effetti sono stati osservati per frequenze inferiori a 1000 Hz, ma COST244 sottolinea come sia difficile paragonare i risultati ottenuti a frequenze diverse, dato che la maggior parte degli studi si è focalizzata su un'unica frequenza di modulazione. Due degli studi che hanno utilizzato diverse frequenze (423, 426, 428) non hanno riportato indicazioni chiare sulla dipendenza dalla frequenza;

Kolomytkin et al. 1994 (408) hanno osservato reazioni solo alla frequenza di 16 Hz. Seaman and deHaan 1993 (430) hanno riportato effetti a tutte le frequenze di modulazione, osservando tuttavia una risposta differente al variare della frequenza. Navakatikian and Tomashevsakya 1994 (420) hanno sempre campi pulsati e modulati a 400 Hz; COST244 precisa che la frequenza di ripetizione dell'impulso, compresa tra 0,05 e 0,5 Hz, può essere stata determinante nel causare gli effetti riscontrati. Inoltre, è importante sottolineare che sono stati riportati effetti a livelli di SAR relativamente bassi (SAR medio 0,05 – 1,5 W/kg) per frequenze di modulazione di 217 Hz e di 50-60 Hz, tipiche dei dispositivi elettrici comunemente utilizzati.

Molti studi, infine, hanno utilizzato solo una frequenza di modulazione, e non è ancora chiaro se gli effetti osservati dipendano dalla frequenza di modulazione. Inoltre, due studi hanno riportato effetti usando campi AM, effetti non osservati per campi CW, mentre altri tre studi hanno osservato effetti differenti indotti dall'esposizione AM e da quella CW.

Riferim.	Variabile biologica esaminata	Frequenza		Valore di SAR (W/kg)		Effetti osservati		Durata
		Portante (MHz)	Modulante (Hz)	Media	Picco	CW	AM	
<b>Cellule nervose o muscolari in vitro</b>								
Seaman e deHaan 93	intervalli inter-beat nelle cellule cardiache di pollo	2450	10000 0.8-1.7, 16	1.2-12.2 12-43.5	11-11.2 24-87	+	+d +d	190 s 190 s
Field et al. 93	neuroni di lumaca: tasso di attivazione-resistenza di ingresso	2450	100	80	80000	/	-+	45 min
Schwartz e Mealing 93	rana: flusso di Ca <sup>++</sup> e forza di contrazione	1000	0.5 o 16	3.2*10 <sup>-6</sup> - 1.6	6.4*10 <sup>-6</sup> -3.2	/	-	2 h
Yee et al. 94	cuore di rana: velocità di conduzione	2450	16	0.003, 2, 6	3-6000	/	-	2 h
<b>Genotossicità</b>								
d'Ambrosio et al. 95	linfociti umani: micronuclei	9000	50	90	180	-	+	10 min.
Maes et al. 93	linfociti umani: - aberrazione cromosomica e micronuclei- scambio di cromatidi fratelli	2450	50	75	225	/	+ -	30 o 120 min
Maes et al. 95	linfociti umani: - aberrazione cromosomica	954	217	1.5	12	/	+	2 h
Philippova et al. 94	legame legante-recettore:- acido glutammico: cellule dell'ippocampo: nascita di nuove cellule epatiche	900	1-100	0.5-1.8	2.5-90	/	+	15 min
Litovitz	attività dell'ODC	915	55-65	2.5	2.63	/	/	8 h

Riferim.	Variabile biologica esaminata	Frequenza		Valore di SAR (W/kg)		Effetti osservati		Durata
		Portante (MHz)	Modulante (Hz)	Media	Picco	CW	AM	
<b>Sistema nervoso in vivo</b>								
Lai 92	high-affinity choline uptake	2450	500	0.6	600	+	+	45 min
Kolomyt kin et al. 94	ratti: attività AchE nel neopallio recettori GABA e GLU	880, 880 o 915	16, 3, 5, 7, o 30 16, 3, 5, 7, 30	0.02-0.4 0.02-0.4	0.04-0.8 0.04-0.8	- -	+ - + -	1 h 5 min
Navakati kian e Tomashevskaya 94	ratti: alterazioni endocrine e nel comportamento	2450 (CW) 3000 (PW)	400 e 0.05, 0.28 o 0.5	0.03-0.75	1.5-375*10 <sup>2</sup>	+	+d	0.5-12 h (15-60 d 7-12 h/d)
Mann e Röscke 96	alterazioni del sonno nell'uomo	900	217	0.05	0.4	/	+	8 h
Miro et al. 96	ormoni preipofisari nell'uomo	900	217	1	8	/	-	2 h per 20 d
Salford et al. 93a 94	permeabilità della barriera ematoencefalografica nei ratti	915	8-200	0.016-5	3.3	+	+	2-960 min
<b>Genotossicità in vivo</b>								
Lai e Singh 95 96	rotture singole o doppie dei filamenti di DNA nel cervello di ratto	2450	500	0.6 1.2	600 1200	+	+ +d	2 h
<b>Cancerogenicità in vivo</b>								
Chou et al. 92	ratti: -155 effetti legati a neoplasie primarie	2450	8 e 800	0.15-0.4	38-100	/	- +	/
Salford et al. 93b	crescita tumorale nel cervello di ratto dopo iniezione di cellule di glioma	915	4, 8, 16, 50, o 200	0.008-1.67	3.33	-	-	7 h per 9-16 d
Chagnaud et al. 96	crescita tumorale sopravvivenza parametri immunologici	900	217	0.065 o 0.24	0.52 o 1.92	/	-	2 h per 10 d

**Tabella n. 4.3: Recenti studi sugli effetti biologici dei campi a radiofrequenza modulati in ampiezza**

Legenda

Valore di picco del SAR (W/kg): per i campi a modulazione pulsata è qui definito come il SAR durante la pulsazione, ed è stato calcolato dividendo la media temporale del SAR (generalmente indicata nello studio originale) per il duty cycle. Per modulazioni sinusoidali il valore di picco è il doppio del valore medio.

Effetti a CW ed effetti a AM:

+ = è stato osservato un effetto;

++ = effetto più forte di quelli osservati per altri parametri espositivi;

d = l'effetto osservato è differente da quelli riportati per altre condizioni espositive, ma non è possibile

determinare quale sia quello più rilevante (esempio alterazioni in direzioni opposte);  
- = nessun effetto.

#### **4.3.5 Conclusioni sugli effetti specifici dei campi a radiofrequenza modulati in ampiezza**

La ricerca sui possibili effetti specifici dei campi a radiofrequenza modulati in ampiezza ha prodotto una serie di osservazioni frammentate, ottenute utilizzando una grande varietà di modelli sperimentali e di parametri espositivi. Inoltre, la ricerca scientifica non è ancora riuscita ad individuare un meccanismo plausibile di interazione biologica. Conseguentemente, COST244 sostiene che i risultati finora disponibili, sia a livello sperimentale che teorico, non formano un quadro coerente che possa indicare l'esistenza di precisi effetti biologici per determinati valori della modulazione d'ampiezza dei campi a radiofrequenza.

COST244 conclude sostenendo la necessità di compiere ulteriori passi in avanti nella ricerca degli effetti biologici dei campi RF AM; allo scopo, gli studi dovranno essere disegnati in modo da investigare contemporaneamente sugli effetti dei campi CW e AM. Se si riporteranno risultati riproducibili, le indagini dovranno essere rivolte allo studio della dipendenza degli effetti biologici dalla frequenza di modulazione e della portante.

ICNIRP ritiene che l'interpretazione dei diversi effetti biologici dei campi elettromagnetici AM finora osservati è ulteriormente complicata dall'apparente esistenza di "finestre" di risposta, sia nel dominio della densità di potenza che in quello della frequenza. Non ci sono ancora modelli universalmente accettati che spieghino adeguatamente questo fenomeno, che modifica sostanzialmente il concetto tradizionale di relazione monotona tra l'intensità di campo e la gravità degli effetti biologici prodotti.

ICNIRP conclude sugli effetti biologici dei campi RF modulati in ampiezza affermando che è impossibile, in generale, utilizzare l'enorme quantità di informazioni ricavate per fissare dei limiti per l'esposizione umana. Infatti, non solo la letteratura sugli effetti atermici dei campi elettromagnetici AM è estremamente complessa, ma gli effetti riscontrati non sono stati stabiliti con precisione e, inoltre, non sono chiare le loro implicazioni sulla salute umana.

#### **4.4 Effetti indiretti dei campi elettrici e magnetici**

Nell'intervallo di frequenze comprese tra 100 kHz e 110 MHz, possono verificarsi scosse e bruciature sia quando una persona tocca un oggetto metallico elettricamente carico ed isolato, sia quando il contatto avviene tra una persona carica ed un oggetto metallico elettricamente isolato. Si noti che il limite superiore dell'intervallo di frequenze per le correnti di contatto (110 MHz) è imposto da una carenza di informazione sulle alte frequenze, e non dall'assenza di effetti. Tuttavia, 110 MHz è anche il limite superiore della banda di trasmissione delle FM. I valori di soglia di questi effetti, che, per livelli di intensità di corrente crescenti, vanno dalla semplice percezione al dolore, sono stati misurati e controllati negli esperimenti sui volontari (445, 381, 442); le soglie sono riassunte in Tabella n. 4.4.

Effetto indiretto	Soglia di corrente (mA) alla frequenza	
	100 kHz	1 MHz
Percezione	25-40	25-40
Dolore sul dito in contatto	33-55	28-50
Scossa dolorosa/soglia per il rilascio di oggetti	112-224	Non determinata
Grave scossa/difficoltà respiratorie	160-320	Non determinata

**Tabella n. 4.4: Intervalli di valori soglia di corrente per gli effetti indiretti sull'uomo, la donna e i bambini**

In generale, si è osservato che le soglie di corrente che causano percezione e dolore nell'intervallo di frequenza 100 kHz – 1 MHz sembrano non variare significativamente per frequenze fino a 110MHz. Come già notato precedentemente per le frequenze più basse, la sensibilità di donne, uomini e bambini ai campi elettromagnetici differisce significativamente a seconda dell'intervallo di frequenza considerato. I dati riportati in Tabella n. 4.4 rappresentano il 50<sup>mo</sup> percentile dei valori su un campione costituito da persone di diversa dimensione e di diversa sensibilità alle correnti di contatto (ICNIRP).

#### 4.5 Conclusioni sugli effetti per frequenze tra 100 kHz e 300 GHz

Gli esperimenti condotti dimostrano concordemente che esposizioni di individui a riposo, di durata approssimativamente di 30 minuti e in grado di produrre valori di SAR sull'intero corpo compresi tra 1 e 4 W kg<sup>-1</sup>, provocano un incremento della temperatura corporea minore di 1 °C. I dati sugli animali indicano che la soglia per le reazioni comportamentali rientra nel medesimo intervallo di SAR. Esposizioni a campi più intensi, in grado di produrre valori di incremento di SAR di 4 W kg<sup>-1</sup>, possono sopraffare le risposte termoregolatrici del corpo e provocare livelli nocivi di riscaldamento nei tessuti. Diversi studi di laboratorio condotti su roditori e primati hanno rilevato un vasto spettro di danni ai tessuti dovuti a livelli di surriscaldamento, sia dell'intero corpo che parziale, tali da determinare un incremento della temperatura di 1-2 °C. La sensibilità ai danni termici varia sensibilmente a seconda del tipo di tessuto, e, anche per quelli più sensibili, la soglia per gli effetti irreversibili non è mai superiore a 4 W kg<sup>-1</sup>, in condizioni ambientali normali. Queste informazioni costituiscono il fondamento razionale per il limite occupazionale di 0,4 W kg<sup>-1</sup>, che offre un ampio margine di sicurezza in condizioni di elevata temperatura e umidità ambientali e di intensa attività fisica.

Gli studi sui volontari, sottoposti ad esposizioni controllate, e quelli epidemiologici, condotti su lavoratori esposti a sorgenti come i radar, i dispositivi medici per la diatermia, le termosaldatrici, hanno fornito i dati relativi alle reazioni umane ai campi elettromagnetici ad alta frequenza. I risultati indicano concordemente che, nei tessuti, incrementi di temperatura maggiori di 1 °C possono causare effetti biologici negativi (ICNIRP). Le indagini epidemiologiche eseguite sui lavoratori esposti e sulla popolazione generale non hanno riscontrato altri effetti rilevanti per la salute associati alle esposizioni ambientali tipiche. Nonostante vi siano delle carenze negli studi

epidemiologici, ad esempio l'inadeguatezza dei metodi di valutazione dell'esposizione, le ricerche non hanno fornito prove sufficienti ad avvallare l'ipotesi che i campi elettromagnetici, a livelli tipici di esposizione, incrementino il rischio cancerogeno o quello di danni alla capacità riproduttiva, come aborti e malformazioni alla nascita. Ciò è in pieno accordo con i risultati delle ricerche di laboratorio eseguite sui sistemi cellulari ed animali, le quali non hanno riscontrato effetti teratogenici o cancerogeni a livelli atermici di esposizione ai campi ad alta frequenza (ICNIRP).

L'esposizione ai campi pulsati di intensità sufficientemente elevata causa effetti noti, quali il fenomeno della percezione uditiva delle microonde e varie reazioni comportamentali. Le ricerche epidemiologiche eseguite sui lavoratori esposti e sulla popolazione generale hanno fornito poche informazioni e non hanno evidenziato alcun effetto rilevante per la salute (ICNIRP).

Un grande numero di studi sugli effetti biologici dei campi elettromagnetici a modulazione di ampiezza, per lo più condotti con bassi livelli di esposizione, hanno prodotto risultati sia positivi che negativi. Un'analisi d'insieme di tutte queste ricerche rivela che gli effetti dei campi AM variano ampiamente a seconda dei parametri espositivi, delle cellule o dei tessuti considerati, e delle funzioni biologiche esaminate. In generale, gli effetti dell'esposizione dei sistemi biologici a livelli atermici di campi AM sono modesti, e difficilmente possono essere associati a potenziali conseguenze sulla salute. Non ci sono evidenze consistenti sull'esistenza di finestre di risposta, sia in frequenza che in densità di potenza, ai campi modulati (ICNIRP).

Scosse e bruciature possono costituire l'effetto indiretto dei campi elettromagnetici ad alta frequenza quando avviene un contatto tra una persona e un oggetto metallico. Nell'intervallo di frequenze comprese tra 100 kHz e 110 MHz, i valori di soglia delle correnti di contatto, che, per livelli di intensità di corrente crescenti, provocano dalla semplice percezione al dolore, non variano significativamente con la frequenza. La soglia della percezione varia da 25 a 40 mA per individui di diversa corporatura; quella del dolore varia tra circa 30 e 55 mA. Per valori maggiori di 50 mA possono verificarsi gravi ustioni nella zona di contatto con l'oggetto metallico (ICNIRP).

Una revisione dei dati scientifici svolta dall'OMS nell'ambito del Progetto internazionale CEM (Monaco, Novembre 1996) ha concluso che, sulla base della letteratura attuale, non c'è nessuna evidenza convincente che l'esposizione a RF abbrevi la durata della vita umana, né che induca o favorisca il cancro. Comunque, la stessa revisione ha anche evidenziato che sono necessari ulteriori studi, per delineare un quadro più completo dei rischi sanitari, specialmente per quanto concerne un possibile rischio di cancro connesso all'esposizione a bassi livelli di campi RF.

## 5 BIBLIOGRAFIA

1. Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *American Journal of Epidemiology* 109:273-284; 1979.
2. Galvin MJ, Bernheim NJ, Boorman GA, Portier CJ, Wolfe MS, eds. *Research and Communication Project Summaries, September 1994 - December 1998*. Research Triangle Park: National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, 1999.
3. Bracken TD, Montgomery JH, eds. *Proceedings of EMF Engineering Review Symposium, Status and Summary of EMF Engineering Research (Draft)*. Charleston: U.S. Department of Energy, 1998.
4. NRC National Research Council, Committee on the International Means for Assessment of Risk to Public Health. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*. Washington:National Academy Press, 1983.
5. NRC National Research Council, Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants. *Science and Judgment in Risk Assessment*. Washington:National Academy Press, 1994.
6. Presidential/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management. *Framework for Environmental Health Risk Management*. Final Report. Washington, 1997.
7. Portier CJ, Wolfe MS. Risk communication: Focus in the NIEHS RAPID review of EMF hazards. In: *Proceedings of the ICNIRP/WHO Symposium on Communicating Risks from Exposure to EMF*, Australia, December 1997.
8. Portier CJ, Wolfe MS. Linking science to decisions: A strategy for electric and magnetic fields. In: *Proceedings of the ICNIRP/WHO Symposium on Research Priorities for Evaluating Risks from Exposure to EMF*, Bologna, June 1997.
9. Portier CJ, Wolfe MS, eds. *EMF Science Review Symposium Breakout Group Reports for Theoretical Mechanisms and In Vitro Research Findings*. Research Triangle Park: National Institute of Environmental Health Sciences, 1997.
10. Portier CJ, Wolfe MS, eds. *EMF Science Review Symposium Breakout Group Reports for Epidemiological Research Findings*. San Antonio: National Institute of Environmental Health Sciences, 1998.
11. Portier CJ, Wolfe MS, eds. *EMF Science Review Symposium Breakout Group Reports for Clinical and In Vivo Laboratory Findings*. NIH Publication No. 98-4400. Research Triangle Park: National Institute of Environmental Health Sciences, 1998.
12. Portier CJ, Wolfe MS, eds. *Assessment of Health Effects from Exposure to Power-Line Frequency Electric and Magnetic Fields - NIEHS Working Group Report* NIH Publication No. 98-3981. Research Triangle Park: National Institute of Environmental Health Sciences, 1998.
13. Poole C, Trichopoulos D. Extremely low-frequency electric and magnetic fields and cancer. *Cancer Causes and Control* 2:267-276; 1991.

14. Rothman KR. Causal inference in epidemiology. In: *Modern Epidemiology*. Boston:Little, Brown and Company, 1986;7-21.
15. Kaune WT. Assessing human exposure to power-frequency electric and magnetic fields. *Environmental Health Perspectives* 101:121-133; 1993.
16. Feychting M, Kaune WT, Savitz DA, Ahlbom A. Estimating exposure in studies of residential magnetic fields and cancer: Importance of short-term variability, time interval between diagnosis and measurement, and distance to power line. *Epidemiology* 7:220-224; 1996.
17. Kheifets LI, Kavet R, Sussman SS. Wire codes, magnetic fields, and childhood cancer. *Bioelectromagnetics* 18:99-110; 1997.
18. Neutra RR, DelPizzo V. When 'wire codes' predict cancer better than spot measurements of magnetic fields. *Epidemiology* 7:217-218; 1996.
19. NRC National Research Council, Committee on the Possible Effects of Electromagnetic Fields on Biologic Systems. *Possible Health Effects of Exposure to Residential Electric and Magnetic Fields*. Washington:National Academy Press, 1997.
20. Tarone RE, Kaune WT, Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison LL, Boice JD, Wacholder S. Residential wire codes: Reproducibility and relation with measured magnetic fields. *Occupational and Environmental Medicine* 55:333-339; 1998.
21. Savitz DA, Wachtel H, Barnes FA, John EM, Tvrdik JG. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. *American Journal of Epidemiology* 128:21-38; 1988.
22. London SJ, Thomas DC, Bowman JD, Sobel E, Cheng T-C, Peters JM. Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia. *American Journal of Epidemiology* 134:923-937; 1991.
23. Linet MS, Hatch EE, Kleinerman RA, Robison LL, Kaune WT, Friedman DR, Severson RK, Haines CM, Hartsock CT, Niwa S, Wacholder S, Tarone RE. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *New England Journal of Medicine* 337:1-7; 1997.
24. McBride ML, Gallagher RP, Thériault G, Armstrong BG, Tamaro S, Spinelli JJ, Deadman JE, Fincham B, Robson D, Chaoi W. Power-frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada. *American Journal of Epidemiology* 149:831-842; 1999.
25. Fulton JP, Cobb S, Preble L, Leone L, Forman E. Electrical wiring configurations and childhood leukemia in Rhode Island. *American Journal of Epidemiology* 111:292-296; 1980.
26. Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. *American Journal of Epidemiology* 138:467-481; 1993.
27. Olsen JH, Nielsen A, Schulgen G. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. *British Medical Journal* 307:891-895; 1993.
28. Verkasalo PK, Pukkala E, Hongisto MY, Valjus JE, Jarvinen PJ, Heikkila KV, Koskenvuo M. Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *British Medical Journal* 307:895-898; 1993.
29. Tynes T, Andersen A, Langmark F. Incidence of cancer in Norwegian workers potentially exposed to electromagnetic fields. *American Journal of Epidemiology* 136:81-88; 1992.

30. Wartenberg D, Dietrich F, Goldberg R, Poole C, Savitz D. A meta-analysis of studies of childhood cancer and residential exposure to magnetic fields PR-702871. Research Triangle Park: Report for the National Institute of Environmental Health Sciences, 1998.
31. Michaelis J, Schuz H, Meiner R, Zemann E, Grigat J-P, Kaatsch P, Kaletsch U, Miesner A, Brinkmann K, Kalkner W, Karner H. Combined risk estimates for two German population-based case-control studies on residential magnetic fields and childhood acute leukemia. *Epidemiology* 9:92 - 94; 1998.
32. Hatch EE, Linet MS, Kleinerman RA, Tarone RE, Severson RK, Hartsock CT, Haines C, Kaune WT, Friedman D, Robison LL, Wacholder S. Association between childhood acute lymphoblastic leukemia and use of electric appliances during pregnancy and childhood. *Epidemiology* 9:234-245; 1998.
33. Savitz DA, John EM, Kleckner RC. Magnetic field exposure from electric appliances and childhood cancer. *American Journal of Epidemiology* 131:763-773; 1990.
34. Gurney JG, Mueller BA, Davis S, Schwartz SM, Stevens RG, Kopecky KJ. Childhood brain tumor occurrence in relation to residential power line configuration, electric heating sources, and electric appliance use. *American Journal of Epidemiology* 143:120-128; 1996.
35. Preston-Martin S, Navidi W, Thomas D, Lee P-J, Bowman J, Pogoda J. Los Angeles study of residential magnetic fields and childhood brain tumors. *American Journal of Epidemiology* 143:105-119; 1996.
36. Tynes T, Haldorsen T. Electromagnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high-voltage power lines. *American Journal of Epidemiology* 145:219-226; 1997.
37. Asanova TP, Rakov AN. The health status of people working in the electric field of open 400-500 KV switching structures. *Gigiena Truda I Professionalnye Zabolevaniia* 10:50-52; 1966.
38. Wertheimer N, Leeper E. Magnetic field exposure related to cancer subtypes. *Annals of the New York Academy of Science* 502:43-54; 1987.
39. Milham S. Mortality from leukemia in workers exposed to electrical and magnetic fields (Letter to the editor). *New England Journal of Medicine* 307:249; 1982.
40. Feychting M, Forssen U, Floderus B. Occupational and residential magnetic field exposure and leukemia and central nervous system tumors. *Epidemiology* 8:384-389; 1997.
41. Floderus B, Persson T, Stenlund C, Wennberg A, Ost A, Knave B. Occupational exposure to electromagnetic fields in relation to leukemia and brain tumors: A case-control study in Sweden. *Cancer Causes and Control* 4:465-476; 1993.
42. Thériault G, Goldberg M, Miller AB, Armstrong B, Guénel P, Deadman J, Imbernon E, To T, Chevalier A, Cyr D, Wall C. Cancer risks associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers in Ontario and Quebec, Canada, and France:1970-1989. *American Journal of Epidemiology* 139:550-572; 1994.
43. London SJ, Bowman JD, Sobel E, Thomas DC, Garabrant DH, Pearce N, Bernstein L, Peters JM. Exposure to magnetic fields among electrical workers in relation to leukemia risk in Los Angeles County. *American Journal of Industrial Medicine* 26:47-60; 1994.

44. Savitz DA, Loomis DP. Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers. *American Journal of Epidemiology* 141:123-134; 1995.
45. Preston-Martin S, Peters JM, Yu MC, Garabrant DH, Bowman JD. Myelogenous leukemia and electric blanket use. *Bioelectromagnetics* 9:207-213; 1988.
46. Severson RK, Stevens RG, Kaune WT, Thomas DB, Heuser L, Davis S, Sever LE. Acute nonlymphocytic leukemia and residential exposure to power frequency magnetic fields. *American Journal of Epidemiology* 128:10-20; 1988.
47. Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields and cancer in people residing near Swedish high voltage power lines: Institutet for Miljomedicin (IMM), 1992.
48. Feychting M, Ahlbom A. Magnetic fields, leukemia, and central nervous system tumors in Swedish adults residing near high-voltage power lines. *Epidemiology* 5:501-509; 1994.
49. Verkasalo PK. Magnetic fields and leukemia -- Risk for adults living close to power lines. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 22:1-56; 1996.
50. Li C-Y, Thériault G, Lin RS. Residential exposure to 60-Hertz magnetic fields and adult cancers in Taiwan. *Epidemiology* 8:25-30; 1997.
51. Lovely RH, Buschbom RL, Slavich AL, Anderson LE, Hansen NH, Wilson BW. Adult leukemia risk and personal appliance use: A preliminary study. *American Journal of Epidemiology* 140:510-517; 1994.
52. Vena JE, Graham S, Hellmann R, Swanson M, Brasure J. Use of electric blankets and risk of postmenopausal breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 134:180-185; 1991.
53. Gammon MD, Schoenberg JB, Britton JA, Kelsey JL, Stanford JL, Malone KE, Coates RJ, Brogan DJ, Potischman N, Swanson CA, Brinton LA. Electric blanket use and breast cancer risk among younger women. *American Journal of Epidemiology* 148:556-563; 1998.
54. Feychting M, Forssen U, Rutqvist LE, Ahlbom A. Magnetic fields and breast cancer in Swedish adults residing near high-voltage power lines. *Epidemiology* 9:392-397; 1998.
55. Verkasalo PK, Pukkala E, Kaprio J, Heikkila KV, Koskenvuo M. Magnetic fields of high voltage power lines and risk of cancer in Finnish adults: Nationwide cohort study. *British Medical Journal* 313:1047-1051; 1996.
56. Schnorr TM, Grajewski BA, Hornung RW, Thun MJ, Egeland GM, Murray WE, Conover DL, Halperin WE. Video display terminals and the risk of spontaneous abortion. *New England Journal of Medicine* 324:727-733; 1991.
57. Lindbohm M-L, Hietanen M, Kyyronen P, Sallmen M, Von Nandelstadh P, Taskinen H, Pekkarinen M, Ylikoski M, Hemminki K. Magnetic fields of video display terminals and spontaneous abortion. *American Journal of Epidemiology* 136:1041-1051; 1992.
58. Juutilainen J, Matilainen P, Saarikoski S, Laara E, Suonio S. Early pregnancy loss and exposure to 50-Hz magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 14:229-236; 1993.
59. Belanger K, Leaderer B, Kellenbrand K, Holford T, McSharry J-E, Power M-E, Bracken M. Spontaneous abortion and exposure to electric blankets and heated water beds. *Epidemiology* 9:36-42(1998).
60. Bracken MB, Belanger K, Hellenbrand K, Dlugosz L, Holford TR, McSharry J-E, Adesso K, Leaderer B. Exposure to electromagnetic fields during pregnancy

- with emphasis on electrically heated beds: Association with birthweight and intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 6:263-270; 1995.
61. Grajewski B, Schnorr TM, Reefhuis J, Roeleveld N, Salvan A, Mueller C, Murray WE, Conover DL. Work with video display terminals and the risk of reduced birthweight and preterm birth. *American Journal of Industrial Medicine* 32:681-688; 1997.
  62. Tornqvist S. Paternal work in the power industry: Effects on children at delivery. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 40:111-117; 1998.
  63. Wertheimer N, Leeper E. Possible effects of electric blankets and heated waterbeds on fetal development. *Bioelectromagnetics* 7:13-22; 1986.
  64. Dlugosz L, Vena J, Byers T, Sever L, Bracken M, Marshall E. Congenital defects and electric bed heating in New York state: A register-based case-control study. *American Journal of Epidemiology* 135:1000-1011; 1992.
  65. Li D-K, Checkoway H, Mueller BA. Electric blanket use during pregnancy in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies among women with a history of subfertility. *Epidemiology* 6:485-489; 1995.
  66. Savitz D, Checkoway H, Loomis D. Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiology* 9:398-404; 1998.
  67. Savitz D, Loomis D, Chiu-Kit T. Electrical occupations and neurodegenerative disease: Analysis of U.S. mortality data. *Archives of Environmental Health* 53:1-5; 1998.
  68. Sobel E, Davanipour Z, Sulkava R, Erkinjuntti T, Wikstrom J, Henderson VW, Buckwalter G, Bowman JD, Lee P-J. Occupations with exposure to electromagnetic fields: A possible risk factor for Alzheimer's disease. *American Journal of Epidemiology* 142:515-524; 1995.
  69. Sobel E, Davanipour Z. Electromagnetic field exposure may cause increased production of amyloid beta and may eventually lead to Alzheimer's disease. *Neurology* 47:1594-1600; 1996.
  70. Feychting M, Pedersen N, Svedberg P, Floderus B, Gatz M. Dementia and occupational exposure to magnetic fields. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 24:46-53; 1998.
  71. Davanipour Z, Sobel E, Bowman JD, Qian Z, Will AD. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 18:28-35; 1997.
  72. Johansen C, Olsen JH. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders and electric shocks among utility workers. *American Journal of Epidemiology* 148:362-368; 1998.
  73. Savitz DA, Boyle CA, Holmgren P. Prevalence of depression among electrical workers. *American Journal of Industrial Medicine* 25:165-176; 1994.
  74. Baris D, Armstrong BG, Deadman J, Thériault G. A case cohort study of suicide in relation to exposure to electrical and magnetic fields among electrical utility workers. *Occupational and Environmental Medicine* 53:17-24; 1996.
  75. Baris D, Armstrong BG, Deadman J, Thériault G. A mortality study of electrical utility workers in Quebec. *Occupational and Environmental Medicine* 53:25-31; 1996.

76. Savitz DA, Liao D, Sastre A, Kleckner RC. Magnetic field exposure and cardiovascular disease mortality among electric utility workers. *American Journal of Epidemiology* 149:135-142; 1999.
77. Sastre A, Cook MR, Graham C. Nocturnal exposure to intermittent 60 Hz magnetic fields alter human cardiac rhythm. *Bioelectromagnetics* 19:98-106; 1998.
78. Hauf R, Wiesinger J. Biological effects of technical electric and electromagnetic VLF fields. *International Journal of Biometeorology* 17:213-215; 1973.
79. Silny J. The influence thresholds of the time-varying magnetic field in the human organism. In: *Proceedings of the Symposium on Biological Effects of Static and ELF-Magnetic Fields*, Neuherberg, May;1-11; 1986.
80. Graham C, Cohen HD, Cook MR. Immunological and biochemical effects of 60-Hz electric and magnetic fields in humans MRI Project No. RA-338-C. Kansas City: Midwest Research Institute, 1990.
81. Wood AW, Armstrong SM, Sait ML, Devine L, Martin MJ. Changes in human plasma melatonin profiles in response to 50 Hz magnetic field exposure. *Journal of Pineal Research* 25:116-127(1998).
82. Blondin J-P, Nguyen D-C, Sbeghen J, Goulet D, Cardinal C, Maruvada PS, Plante M, Bailey WH. Human perception of electric fields and ion currents associated with high-voltage DC transmission lines. *Bioelectromagnetics* 17:230-241; 1996.
83. Stollery BT. Effects of 50 Hz electric currents on mood and verbal reasoning skills. *British Journal of Industrial Medicine* 43:339-349; 1986.
84. Selmaoui B, Lambrozo J, Touitou Y. Magnetic fields and pineal function in humans: Evaluation of nocturnal acute exposure to extremely low frequency magnetic fields on serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin circadian rhythms. *Life Science* 58:1539-1549; 1996.
85. Podd JV, Whittington CJ, Barnes GRG, Page WH, Rapley BI. Do ELF magnetic fields affect human reaction time? *Bioelectromagnetics* 16:317-323; 1995.
86. Lyskov EB, Juutilainen J, Jousmaki V, Partanen J, Medvedev S, Hanninen O. Effects of 45-Hz magnetic Fields on the functional state of the human brain. *Bioelectromagnetics* 14:87-95; 1993.
87. Cohen HD, Graham C, Cook MR, Phelps JW. ELF exposure facility for human testing. *Bioelectromagnetics* 13:169-182; 1992.
88. Doynov P, Cohen HD, Cook MR, Graham C. Test facility for human exposure to AC and DC magnetic fields. *Bioelectromagnetics* In press(1999).
89. Lyskov E, Juutilainen V, Jousmaki V, Hanninen O, Medvedev S, Partanen J. Influence of short-term exposure of magnetic field on the bioelectrical processes of the brain and performance. *International Journal of Psychophysiology* 14:227-231; 1993.
90. Bell GB, Marino AA, Chesson AL. Alterations in brain electrical activity caused by magnetic fields: detecting the detection process. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 83:389-397; 1992.
91. Cook MR, Graham C, Cohen HD, Gerkovich MM. A replication study of human exposure to 60-Hz fields: Effects on neurobehavioral measures. *Bioelectromagnetics* 13:261-285; 1992.
92. Graham C, Cohen H, Cook M, Phelps J, Gerkovich M, Fotopoulos S. A double-blind evaluation of 60-Hz field effects on human performance, physiology, and

- subjective state. In: *Interaction of Biological Systems with Static and ELF Electric and Magnetic Fields* (Anderson LE, ed). Springfield, 471-486; 1987.
93. Graham C, Cook MR, Cohen HD, Gerkovich MM. A dose response study of human exposure to 60 Hz electric and magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 15:447-463; 1994.
  94. Graham C, Cook M, Hoffman S, Gerkovich M. An electrophysiological study of human EEG activity in 60-Hz magnetic fields. In: *Bioelectromagnetics Society, 17th Annual Meeting, Boston, MA, 18-22 June*; 84; 1995.
  95. Akerstedt T, Arnetz B, Ficca G, Lars-Eric P. Low frequency electromagnetic fields suppress slow wave sleep. *Sleep Research* 26:260; 1997.
  96. Akerstedt T, Arnetz T, Picca G, Paulsson LE, Kallner A. Effects of low frequency electromagnetic fields on sleep and some hormones (summary). *Stress Research Reports* 275; 1997.
  97. Graham C, Cook MR. Human sleep in 60 Hz magnetic fields. *Bioelectromagnetics* In press(1999).
  98. Korpinen L, Partanen J, Uusitalo A. Influence of 50 Hz electric and magnetic fields on the human heart. *Bioelectromagnetics* 14:329-340; 1993.
  99. Maresh CM, Cook M.R., Cohen HD, Graham C, Gunn WS. Exercise testing in the evaluation of human responses to powerline frequency fields. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 59:1139-1145; 1988.
  100. Arnetz BB, Berg M. Melatonin and adrenocorticotrophic hormone levels in video display unit workers during work and leisure. *Journal of Occupational Medicine* 38:1108-1110; 1996.
  101. Burch JB, Reif JS, Yost MG, Keffe TJ, Pitrat CA. Nocturnal excretion of a urinary melatonin metabolite in electric utility workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 24:183-189; 1998.
  102. Graham C, Cook MR, Riffle DW, Gerkovich MM, Cohen HD. Nocturnal melatonin levels in human volunteers exposed to intermittent 60 Hz magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 17:263-273; 1996.
  103. Graham C, Cook MR, Riffle DW. Human melatonin during continuous magnetic field exposure. *Bioelectromagnetics* 18:166-171; 1997.
  104. Kaune W, Davis S, Stevens R. Relation between residential magnetic fields, light-at-night and nocturnal urine melatonin levels in women TR-107242-V1. Palo Alto: EPRI, Fred Hutchinson Research Center, 1997.
  105. Pfluger DH, Minder CE. Effects of exposure to 16.7 Hz magnetic fields on urinary 6-hydroxymelatonin sulfate excretion of Swiss railway workers. *Journal of Pineal Research* 21:91-100; 1996.
  106. Wilson BW, Wright CW, Morris JE, Buschbom RL, Brown DP, Miller DL, Sommers-Flannigan R, Anderson LE. Evidence for an effect of ELF electromagnetic fields on human pineal gland function. *Journal of Pineal Research* 9:259-269; 1990.
  107. Selmaoui B, Bogdan A, Auzeby A, Lambrozo J, Touitou Y. Acute exposure to 50 Hz magnetic field does not affect hematologic or immunologic functions in healthy young men: A circadian study. *Bioelectromagnetics* 17:364-372; 1996.
  108. Hauf R. Electric and magnetic fields at power frequencies with particular reference to 50 and 60 Hz. In: *Nonionizing Radiation Protection* (Suess M, ed). Copenhagen: World Health Organization, 1982.

109. Andersson B, Berg M, Arnetz BB, Melin L, Langlet I, Liden S. A cognitive-behavioral treatment of patients suffering from 'electric hypersensitivity.' Subjective effects and reactions in a double-blind provocation study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 38:752-758; 1996.
110. Arnetz BB. Technological stress: Psychophysiological aspects of working with modern information technology. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 23:97-103; 1997.
111. Arnetz BB, Berg M, Arnetz J. Mental strain and physical symptoms among employees in modern offices. *Archives of Environmental Health* 52:63-67; 1997.
112. Sandström M, Lyskov E, Berglund A, Medvedev S, Mild K. Neurophysiological effects of flickering light in patients with perceived electrical hypersensitivity. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 39:15-22; 1997.
113. Swanbeck G, Bleeker T. Skin problems from visual display units. *Acta Dermatologica Venereologica* 69:46-51; 1989.
114. Mandeville R, Franco E, Sidrac-Ghali S, Paris-Nadon L, Rocheleau N, Mercier G, Desy M, Gaboury L. Evaluation of the potential carcinogenicity of 60 Hz linear sinusoidal continuous-wave magnetic fields in Fisher F344 rats. *FASEB Journal* 11:1127-1136; 1997.
115. NTP. Toxicology and Carcinogenesis Studies of 60-Hz Magnetic Fields in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Whole Body Exposure Studies). Technical Report Series No. 488 NIH Publication No. 98-3978. Research Triangle Park: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Toxicology Program, 1998.
116. Yasui M, Kikuchi T, Ogawa M, Otaka Y, Tsuchitani M, Iwata H. Carcinogenicity test of 50 Hz sinusoidal magnetic fields in rats. *Bioelectromagnetics* 18:531-540; 1997.
117. Matanoski GM, Breyse PN, Elliott EA. Electromagnetic field exposure and male breast cancer. *Lancet* 337:737; 1991.
118. Demers PA, Thomas DB, Rosenblatt KA, Jimenez LM, McTiernan A, Stalsberg H, Stemhagen A, Thompson WD, Curnen MGM, Satanano W, Austin DF, Isacson P, Greenberg RS, Key C, Kolonel LN, West DW. Occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer in men. *American Journal of Epidemiology* 134:340-347; 1991.
119. Coogan PF, Clapp RW, Newcomb PA, Wenzl TB, Bogdan G, Mittendorf R, Baron JA, Longnecker MP. Occupational exposure to 60-Hertz magnetic fields and risk of breast cancer in woman. *Epidemiology* 7:459-464; 1996.
120. Stevens RG. Electric power use and breast cancer: A hypothesis. *American Journal of Epidemiology* 125:556-561; 1987.
121. Beniashvili DS, Bilanishvili VG, Menabde MZ. Low-frequency electromagnetic radiation enhances the induction of rat mammary tumors by nitrosomethyl urea. *Cancer Letters* 61:75-79; 1991.
122. Löscher W, Mevissen M, Lehmacher W, Stamm A. Tumor promotion in a breast cancer model by exposure to a weak alternating magnetic field. *Cancer Letters* 71:75-81; 1993.
123. Löscher W, Wahnschaffe U, Mevissen M, Lerchl A, Stamm A. Effects of weak alternating magnetic fields on nocturnal melatonin production and mammary carcinogenesis in rats. *Oncology* 51:288-295; 1994.

124. Mevissen M, Stamm A, Buntenkotter S, Zwingelberg R, Wahnschaffe U, Löscher W. Effects of magnetic fields on mammary tumor development induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in rats. *Bioelectromagnetics* 14:131-143; 1993.
125. Baum A, Mevissen M, Kamino K, Mohr U, Löscher W. A histopathological study on alterations in DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats with 50 Hz, 100 mT magnetic field exposure. *Carcinogenesis* 16:119-125; 1995.
126. Mevissen M, Lerchl A, Löscher W. Study on pineal function and DMBA-induced breast cancer formation in rats during exposure to a 100-mg, 50-Hz magnetic field. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 48:169-185; 1996.
127. Mevissen M, Lerchl A, Szamel M, Löscher W. Exposure of DMBA-treated female rats in a 50-Hz, 50 microtesla magnetic field: Effects on mammary tumor growth, melatonin levels and T-lymphocyte activation. *Carcinogenesis* 17:903-910; 1996.
128. Mevissen M, Haubler M, Lerchl A, Löscher W. Acceleration of mammary tumorigenesis by exposure of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-100-mt magnetic field: Replication study. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 53:401-418; 1998.
129. NTP. Studies of Magnetic Field Promotion in Sprague-Dawley Rats. Technical Report Series No. 489 NIH Publication No. 98-3979. Research Triangle Park: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Environmental Health Sciences, National Toxicology Program, 1998.
130. Ekström T, Mild KH, Homberg B. Mammary tumors in Sprague-Dawley rats after initiation with DMBA followed by exposure to 50 Hz electromagnetic fields in a promotional scheme. *Cancer Letters* 123:107-111; 1998.
131. DiGiovanni J. Multistage carcinogenesis in mouse skin. *Pharmaceutical Therapy* 54:63-128; 1992.
132. Stuchly MA, McLean JRN, Burnett R, Goddard M, Lecuyer DW, Mitchel REJ. Modification of tumor promotion in the mouse skin by exposure to an alternating magnetic field. *Cancer Letters* 65:1-7; 1992.
133. McLean J, Thansandote A, Lecuyer D, Goddard M, Tryphonas L, Scaiano JC, Johnson F. A 60-Hz magnetic field increases the incidence of squamous cell carcinomas in mice previously exposed to chemical carcinogens. *Cancer Letters* 92:121-125; 1995.
134. McLean JRN, Thansandote A, Lecuyer D, Goddard M. The effect of 60-Hz magnetic fields on co-promotion of chemically induced skin tumors on SENCAR mice: A discussion of three studies. *Environmental Health Perspectives* 105:94-96; 1997.
135. Rannug A, Ekström T, Mild KH, Holmberg B, Gimenez-Conti I, Slaga TJ. A study on skin tumour formation in mice with 50 Hz magnetic field exposure. *Carcinogenesis* 14:573-578; 1993.
136. Rannug A, Holmberg B, Ekström T, Mild KH, Gimenez-Conti I, Slaga TJ. Intermittent 50 Hz magnetic field and skin tumor promotion in SENCAR mice. *Carcinogenesis* 15:153-157; 1994.
137. Sasser LB, Anderson LE, Morris JE, Miller DL, Walborg EF, Jr., Kavet R, Johnston DA, DiGiovanni J. Lack of co-promoting effect of a 60 Hz magnetic field on skin tumorigenesis in SENCAR mice. *Carcinogenesis* 19:1617-1621; 1998.

138. Dragan YP, Pitot HC. The role of the stages of initiation and promotion in phenotypic diversity during hepatocarcinogenesis in the rat. *Carcinogenesis* 13:739-750; 1992.
139. Rannug A, Holmberg B, Ekström T, Mild KH. Rat liver foci study on coexposure with 50 Hz magnetic fields and known carcinogens. *Bioelectromagnetics* 14:17-27; 1993.
140. Rannug A, Holmberg B, Mild KH. A rat liver foci promotion study with 50-Hz magnetic fields. *Environmental Research* 62:223-229; 1993.
141. Babbitt JT, Kharazi AI, Taylor JMG, Rafferty CN, Kovatch R, Bonds CB, Mirell SG, Frumkin E, Dietrich F, Zhuang D, Hahn TJM. Leukemia/lymphoma in mice exposed to 60-Hz magnetic fields: Results of the chronic exposure study TR-110338. Los Angeles: EPRI, 1998.
142. Shen YH, Shao BJ, Chiang H, Fu YD, Yu M. The effects of 50 Hz magnetic field exposure on dimethylbenz(alpha) anthracene induced thymic lymphoma/leukemia in mice. *Bioelectromagnetics* 18:360-364; 1997.
143. Anderson LE, Sasser LB, Morris JE, Miller DL. Large granular lymphocytic (LGL) leukemia in rats exposed to 60 Hz magnetic fields: results of the second study using continuous and intermittent fields TR-109469. Palo Alto: EPRI, 1997.
144. Sasser LB, Morris JE, Miller DL, Rafferty CN, Ebi KL, Anderson LE. Exposure to 60 Hz magnetic fields does not alter clinical progression of LGL leukemia in Fischer rats. *Carcinogenesis* 17:2681-2687; 1996.
145. McCormick DL, Ryan BM, Findlay JC, Gauger JR, Johnson TR, Morrissey RL, Boorman GA. Exposure to 60 Hz magnetic fields and risk of lymphoma in PIM transgenic and TSG-p53 (p53 knockout) mice. *Carcinogenesis* 19:1649-1653; 1998.
146. Harris AW, Basten A, Gebiski V, Noonan D, Finnie J, Bath ML, Bangay MJ, Repacholi MH. A test of lymphoma induction by long-term exposure of Em-Pim1 transgenic mice to 50 Hz magnetic fields. *Radiation Research* 149:300-307; 1998.
147. Kharazi AI, Babbitt JT, Boorman GA, Hahn TJ. Brain tumors in mice exposed to 60 Hz magnetic fields No. 97-B: EPRI, UCLA, 1998.
148. Murthy KK, Rogers WR, Smith HD. Initial studies on the effects of combined 60 Hz electric and magnetic field exposure on the immune system of non human primates. *Bioelectromagnetics Supplement* 3:93-102; 1995.
149. Mevissen M, Haussler M, Szamel M, Emmendorffer A, Thun-Battersby S, Löscher W. Complex effects of long-term 50 Hz magnetic field exposure in vivo on immune functions in female Sprague-Dawley rats depend on duration of exposure. *Bioelectromagnetics* 19:259-270; 1998.
150. Tremblay L, Houde M, Mercier G, Gagnon J, Mandeville R. Differential modulation of natural and adaptive immunity in Fischer rats exposed for 6 weeks to 60 Hz linear sinusoidal continuous-wave magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 17:373-383; 1996.
151. House RV, Ratajczak HV, Gauger JR, Johnson TR, Thomas PT, McCormick DL. Immune function and host defense in rodents exposed to 60-Hz magnetic fields. *Fundamental Applied Toxicology* 34:228-239; 1996.
152. Boorman GA, Gauger JR, Johnson TR, Tomlinson MJ, Findlay JC, Travlos GS, McCormick DL. Eight-week toxicity study of 60 Hz magnetic fields in F344 rats and B6C3 F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology* 35:55-63; 1997.

153. Lorimore SA, Kowalczyk CI, Saunders RD, Wright EG. Lack of acute effects of 20 mT, 50 Hz magnetic fields on murine hematopoiesis. *International Journal of Radiation Biology* 58:713-723; 1990.
154. Margonato V, Veicsteinas A, Conti R, Nicolini P, Cerretelli P. Biologic effects of prolonged exposure to ELF electromagnetic fields in rats. I. 50 Hz electric fields. *Bioelectromagnetics* 14:479-493; 1993.
155. Margonato V, Nicolini P, Conti R, Zecca L, Veicsteinas A, Cerretelli P. Biologic effects of prolonged exposure to ELF electromagnetic fields in rats: II. 50 Hz magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 16:343-355; 1995.
156. Picazo ML, Vallejo D, Bardasano JL. An introduction to the study of ELF magnetic field effects on white blood cells in mice. *Electro- and Magnetobiology* 13:77-84; 1994.
157. Picazo ML, Sanz P, Vallejo D, Alvarez-Ude JA, Bardasano JL. Effects of ELF magnetic fields on hematological parameters: an experimental model. *Electro- and Magnetobiology* 14:75-89; 1995.
158. Zecca L, Mantegazza C, Margonato V, Cerretelli R, Caniatti M, Piva R, Dondi D, Hagino N. Biological effects of prolonged exposure to ELF electromagnetic fields in rats: III. 50 Hz electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 19:57-66; 1998.
159. Creim JA, Lovely RH, Kaune WT, Phillips RD. Attempts to produce taste-aversion learning in rats exposed to 60-Hz electric fields. *Bioelectromagnetics* 5:271-282; 1984.
160. Rogers WR, Orr JL, Smith HD. Initial exposure to 30 kV/m or 60 kV/m 60 Hz electric fields produces temporary cessation of operant behavior of nonhuman primates. *Bioelectromagnetics Supplement* 3:35-47; 1995.
161. Rogers WR, Orr JL, Smith HD. Nonhuman primates will not respond to turn off strong 60 Hz electric fields. *Bioelectromagnetics Supplement* 3:48-60; 1995.
162. Stern S, Laties VG. 60-Hz electric fields: Detection by female rats. *Bioelectromagnetics* 6:99-103; 1985.
163. Coelho AM, Jr., Easley SP, Rogers WR. Effects of exposure to 30 kV/m, 60-Hz electric fields on the social behavior of baboons. *Bioelectromagnetics* 12:117-135(1991).
164. Orr JL, Rogers WR, Smith HD. Exposure of baboons to combined 60 Hz electric and magnetic fields does not produce work stoppage or affect operant performance on a match-to-sample task. *Bioelectromagnetics Supplement* 3:61-70; 1995.
165. Sienkiewicz ZJ, Haylock RGE, Saunders RD. Deficits in spatial learning after exposure of mice to a 50 Hz magnetic field. *Bioelectromagnetics* 19:79-84; 1998.
166. Lai H. Spatial learning deficit in the rat after exposure to a 60 Hz magnetic field. *Bioelectromagnetics* 17:494-496; 1996.
167. Kavaliers M, Ossenkopp K-P, Prato FS, Innes DGL, Galea LAM, Kinsella DM, Perrot-Sinal TS. Spatial learning in deer mice: Sex differences and the effects of endogenous opioids and 60 Hz magnetic fields. *Journal of Comparative Physiology A - Sensory Neural and Behavioral Physiology* 179:715-724; 1996.
168. Sienkiewicz ZJ, Robbins L, Haylock RGE, Saunders RD. Effects of prenatal exposure to 50 Hz magnetic fields on development in mice: II. Postnatal development and behavior. *Bioelectromagnetics* 15:363-375; 1994.

169. Sienkiewicz ZJ, Larder S, Saunders RD. Prenatal exposure to a 50 Hz magnetic field has no effect on spatial learning in adult mice. *Bioelectromagnetics* 17:249-252; 1996.
170. Coelho AM, Jr., Rogers WR, Easley SP. Effects of concurrent exposure to 60 Hz electric and magnetic fields on the social behavior of baboons. *Bioelectromagnetics Supplement* 3:71-92; 1995.
171. Ryan BM, Mallett E, Johnson TR, Gauger JR, McCormick DL. Developmental toxicity study of 60 Hz (power frequency) magnetic fields in rats. *Teratology* 54:73-83; 1996.
172. Ryan BM, Symanski RR, Pomeranz LE, Johnson TR, Gauger JR, McCormick DL. Multi-generation reproductive toxicity assessment of 60 Hz magnetic fields using a continuous breeding protocol in rats. *Teratology* 56:159-162; 1999.
173. Baldwin WS, Barrett JC. Melatonin: Receptor-mediated events that may affect breast and other steroid hormone-dependent cancers. *Molecular Carcinogenesis* 21:149-155; 1998.
174. Wilson BW, Anderson LE, Hilton DI, Phillips RD. Chronic exposure to 60-Hz electric fields: Effects on pineal function in the rat. *Bioelectromagnetics* 2:371-380; 1981.
175. Wilson BW, Chess EK, Anderson LE. 60-Hz electric-field effects on pineal melatonin rhythms: Time course for onset and recovery. *Bioelectromagnetics* 7:239-242; 1986.
176. Reiter RJ, Anderson LE, Buschbom RL, Wilson BW. Reduction of the nocturnal rise in pineal melatonin levels in rats exposed to 60-Hz electric fields in utero and for 23 days after birth. *Life Science* 42:2203-2206; 1988.
177. Grota LJ, Reiter RJ, Keng P, Michaelson S. Electric field exposure alters serum melatonin but not pineal melatonin synthesis in male rats. *Bioelectromagnetics* 15:427-437; 1994.
178. Yellon SM. Acute 60 Hz magnetic field exposure effects on the melatonin rhythm in the pineal gland and circulation of the adult Djungarian hamster. *Journal of Pineal Research* 16:136-144; 1994.
179. Truong H, Yellon SM. Effect of various acute 60 Hz magnetic field exposures on the nocturnal melatonin rise in the adult Djungarian hamster. *Journal of Pineal Research* 22:177-183; 1997.
180. Yellon SM, Truong HN. Melatonin rhythm onset in the adult Siberian hamster: Influence of photoperiod but not 60-Hz magnetic field exposure on melatonin content in the pineal gland and in circulation. *Journal of Biological Rhythms* 13:52-59; 1998.
181. Kato M, Honma K, Shigemitsu T, Shiga Y. Effects of exposure to a circularly polarized 50-Hz magnetic field on plasma and pineal melatonin levels in rats. *Bioelectromagnetics* 14:97-106(1993).
182. Kato M, Honma K, Shigemitsu T, Shiga Y. Circularly polarized 50-Hz magnetic field exposure reduces pineal gland melatonin and blood concentrations of long-evans rats. *Neuroscience Letters* 166:59-62; 1994.
183. Kato M, Honma K, Shigemitsu T, Shiga Y. Horizontal or vertical 50-Hz, 1- $\mu$ T magnetic fields have no effect on pineal gland or plasma melatonin concentration of albino rats. *Neuroscience Letters* 168:205-208; 1994.

184. Selmaoui B, Touitou Y. Sinusoidal 50-Hz magnetic fields depress rat pineal NAT activity and serum melatonin. Role of duration and intensity of exposure. *Life Science* 57:1351-1358; 1995.
185. John TM, Liu G-Y, Brown GM. 60 Hz magnetic field exposure and urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in the rat. *Bioelectromagnetics* 19:172-180; 1998.
186. Kato M, Honma K, Shigemitsu T, Shiga Y. Recovery of nocturnal melatonin concentration takes place within one week following cessation of 50 Hz circularly polarized magnetic field exposure for six weeks. *Bioelectromagnetics* 15:489-492; 1994.
187. Lee JM, Jr., Stormshak F, Thompson JM, Thinesen P, Painter LJ, Olenchek EG, Hess DL, Forbes R, Foster DL. Melatonin secretion and puberty in female lambs exposed to environmental electric and magnetic fields. *Biology of Reproduction* 49:857-864; 1993.
188. Lee JM, Jr., Stormshak F, Thompson JM, Hess DL, Foster DL. Melatonin and puberty in female lambs exposed to EMF: A replicate study. *Bioelectromagnetics* 16:119-123; 1995.
189. Rogers WR, Reiter RJ, Smith HD, Barlow-Walden L. Rapid-onset/offset, variably scheduled 60 Hz electric and magnetic field exposure reduces nocturnal serum melatonin concentration in nonhuman primates. *Bioelectromagnetics Supplement* 3:119-122; 1995.
190. Scarfi MR, Lioi MB, Zeni O, Franceschetti G, Franceschi C, Bersani F. Lack of chromosomal aberration and micronucleus induction in human lymphocytes exposed to pulsed magnetic fields. *Mutation Research* 306:129-133; 1994.
191. Paile W, Jokela K, Koivistoinen A, Salomaa S. Effects of 50 Hz sinusoidal magnetic fields and spark discharges on human lymphocytes in vitro. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 36:15-22; 1995.
192. Khalil AM, Qassem W. Cytogenetic effects of pulsing electromagnetic field on human lymphocytes in vitro: chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and cell kinetics. *Mutation Research* 247:141-146; 1991.
193. McCann J, Dietrich F, Rafferty C. The genotoxic potential of electric and magnetic fields - An update. *Mutation Research* 411:45-86; 1998.
194. Ager DD, Radul JA. Effect of 60-Hz magnetic fields on ultraviolet light-induced mutation and mitotic recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research* 283:279-286(1992).
195. Morandi MA, Pak CM, Caren RP, Caren LD. Lack of an EMF-induced genotoxic effect in the Ames assay. *Life Science* 59:263-271; 1996.
196. Miyakoshi J, Ohtsu S, Shibata T, Takebe H. Exposure to magnetic field (5 mT at 60 Hz) does not affect cell growth and c-myc gene expression. *Journal of Radiation Research (CHIBA)* 37:185-191(1996).
197. Miyakoshi J, Mori Y, Yamagishi N, Yagi K, Takebe H. Suppression of high-density magnetic field (400 mT at 50 Hz)-induced mutations by wild-type p53 expression in human osteosarcoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 243:579-584(1998).
198. Walleczek J, Shiu E, Hahn GM. Increase in radiation-induced HPRT gene mutation frequency from nonthermal exposure to non-ionizing 60-Hz electromagnetic fields. *Radiation Research* In press(1999).
199. Cantoni O, Sestili P, Fiorani M, Dacha M. The effect of 50 Hz sinusoidal electric and/or magnetic fields on the rate of repair of DNA single/double strand breaks in

- oxidatively injured cells. *Biochemistry and Molecular Biology International* 37:681-689(1995).
200. Frazier ME, Reese JA, Morris JE, Jostes RF, Miller DL. Exposure of mammalian cells to 60-Hz magnetic or electric fields: analysis of DNA repair of induced, single-strand breaks. *Bioelectromagnetics* 11:229-234(1990).
  201. Whitson GL, Carrier WL, Francis AA, Shih CC, Georghiou S, Regan JD. Effects of extremely low frequency (ELF) electric fields on cell growth and DNA repair in human skin fibroblasts. *Cell and Tissue Kinetics* 19:39-47(1986).
  202. Goodman R, Wei L-X, Xu J-C, Henderson A. Exposure of human cells to low-frequency electromagnetic fields results in quantitative changes in transcripts. *Biochimica et Biophysica Acta* 1009:216-220(1989).
  203. Goodman R, Shirley-Henderson A. Transcription and translation in cells exposed to extremely low frequency electromagnetic fields. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 25:335-355(1991).
  204. Goodman R, Bumann J, Wei L-X, Shirley-Henderson A. Exposure of human cells to electromagnetic fields: Effect of time and field strength on transcript levels. *Electro- and Magnetobiology* 11:19-28(1992).
  205. Gold S, Goodman R, Shirley-Henderson A. Exposure of Simian virus-40-transformed human cells to magnetic fields results in increased levels of T-antigen mRNA and protein. *Bioelectromagnetics* 15:329-336(1994).
  206. Lin H, Goodman R, Henderson AS. Specific region of the c-myc promoter is responsive to electric and magnetic fields. *Journal of Cellular Biochemistry* 54:281-288(1994).
  207. Desjobert H, Hillion J, Adolphe M, Averlant G, Nafziger J. Effects of 50 Hz magnetic fields on c-myc transcript levels in nonsynchronized and synchronized human cells. *Bioelectromagnetics* 16:277-283(1995).
  208. Lacy-Hulbert A, Wilkins RC, Hesketh TR, Metcalfe JC. No effect of 60 Hz electromagnetic fields on myc or beta-actin expression in human leukemic cells. *Radiation Research* 144:9-17(1995).
  209. Owen RD. MYC mRNA abundance is unchanged in subcultures of HL60 cells exposed to power-line frequency magnetic fields. *Radiation Research* 150:23-30(1998).
  210. Saffer JD, Thurston SJ. Short exposure to 60 Hz magnetic fields do not alter myc expression in HL60 or Daudi cells. *Radiation Research* 144:18-25(1995).
  211. Jin M, Lin H, Han L, Opler M, Maurer S, Blank M, Goodman R. Biological and technical variables in myc expression in HL60 cells exposed to 60 Hz electromagnetic fields. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 44:111-120(1997).
  212. Goodman EM, Greenebaum B, Marron MT. Magnetic fields alter translation in *Escherichia coli*. *Bioelectromagnetics* 15:77-83(1994).
  213. Weisbrot DR, Khorkova O, Lin H, Henderson AS, Goodman R. The effect of low frequency electric and magnetic fields on gene expression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 31:167-177(1993).
  214. Lin H, Opler M, Head M, Blank M, Goodman R. Electromagnetic field exposure induces rapid, transitory heat shock factor activation in human cells. *Journal of Cellular Physiology* 66:482-488(1997).
  215. Dibirdik I, Kristupaitis D, Kurosaki T, Tuel-Ahlgren L, Chu A, Pond D, Tuong D, Luben R, Uckun F. Stimulation of Src family protein-tyrosine kinases as a proximal and mandatory step for SYK kinase-dependent phospholipase

- C( $\gamma$ )<sup>2</sup> activation in lymphoma B-cells exposed to low energy electromagnetic fields. *Journal of Biological Chemistry* 273:4035-4039(1998).
216. Kristupaitis D, Dibirdik I, Vassilev A, Mahajan S, Kurosaki T, Chu A, Tuel-Ahlgren L, Tuong D, Pond D, Luben R, Uckun FM. Electromagnetic field-induced stimulation of Bruton's tyrosine kinase. *Journal of Biological Chemistry* 273:12397-12401(1998).
  217. Uckun FM, Kurosaki T, Jin J, Jun X, Morgan A, Takata M, Bolen J, Luben R. Exposure of B-lineage lymphoid cells to low energy electromagnetic fields stimulates lyn kinase. *Journal of Biological Chemistry* 270:27666-27670(1995).
  218. Miller SC, Furniss MJ. Bruton's tyrosine kinase activity and inositol-1,4,5-trisphosphate production are not altered in the DT40 lymphoma B cells exposed to power line frequency magnetic fields. *Journal of Biological Chemistry* 273:32618-32626(1998).
  219. Byus CV, Pieper SE, Adey WR. The effects of low-energy 60-Hz environmental electromagnetic fields upon the growth-related enzyme ornithine decarboxylase. *Carcinogenesis* 8:1385-1389(1987).
  220. Litovitz TA, Krause D, Mullins JM. Effect of coherence time of the applied magnetic field on ornithine decarboxylase activity. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 178:862-865(1991).
  221. Mevissen M, Kietzmann M, Löscher W. In vivo exposure of rats to a weak alternating magnetic field increases ornithine decarboxylase activity in the mammary gland by a similar extent as the carcinogen DMBA. *Cancer Letters* 90:207-214(1995).
  222. Valtersson U, Mild KH, Mattsson M-O. Ornithine decarboxylase activity and polyamine levels are different in Jurkat and CEM-CM3 cells after exposure to a 50 Hz magnetic field. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 43:169-172(1997).
  223. Azadniv M, Klinge CM, Gelein R, Carstensen EL, Cox C, Brayman AA, Miller MW. A test of the hypothesis that a 60-Hz magnetic field affects ornithine decarboxylase activity in mouse L929 cells in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 214:627-631(1995).
  224. Cress LW, Owen RD, Desta AB. Ornithine decarboxylase activity in L929 cells following exposure to 60 Hertz magnetic fields. *Carcinogenesis* In press(1999).
  225. Antonopoulos A, Yang B, Stamm A, Heller W-D, Obe G. Cytological effects of 50 Hz electromagnetic fields on human lymphocytes in vitro. *Mutation Research* 346:151-157(1995).
  226. Rosenthal M, Obe G. Effects of 50-Hertz electromagnetic fields on proliferation and on chromosomal alterations in human peripheral lymphocytes untreated or pretreated with chemical mutagens. *Mutation Research* 210:329-335(1989).
  227. West RW, Hinson WG, Lyle DB, Swicord ML. Enhancement of anchorage-independent growth in JB6 cells exposed to 60 Hertz magnetic fields. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 34:39-43(1994).
  228. Saffer JD, Chen G, Colburn NH, Thurston SJ. Power frequency magnetic fields do not contribute to transformation of JB6 cells. *Carcinogenesis* 18:1365-1370(1997).
  229. Snawder JE, Edwards RM, Conover DL, Lotz WG. Effect of magnetic field exposure on anchorage-independent growth of a promoter sensitive mouse epidermal cell line (JB6). *Environmental Health Perspectives* In press(1999).

230. Katsir G, Baram S, Parola A. Effect of sinusoidally varying magnetic fields on cell proliferation and adenosine deaminase specific activity. *Bioelectromagnetics* 19:46-52(1998).
231. Liburdy RP, Sloma TR, Sokolic R, Yaswen P. ELF magnetic fields, breast cancer, and melatonin: 60 Hz fields block melatonin's oncostatic action on ER+ breast cancer cell proliferation. *Journal of Pineal Research* 14:89-97(1993).
232. Harland JD, Liburdy RP. Environmental magnetic fields inhibit the antiproliferative action of tamoxifen and melatonin in a human breast cancer cell line. *Bioelectromagnetics* 18:555-562(1997).
233. Blackman CF, Benane SG, House DE. The influence of magnetic fields on tamoxifen-induced inhibition of MCF-7 cell growth. Submitted(1999).
234. Harland JD, Levine GA, Liburdy RP. Differential inhibition of tamoxifen's oncostatic functions in a human breast cancer cell line by a 12 mG (1.2 mT) magnetic field. In: *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine* (Bersani F, ed). Bologna:Plenum Press, 1998.
235. Afzal SMJ, Liburdy RP. Magnetic fields reduce the growth inhibitory effects of tamoxifen in a human brain tumor cell line. In: *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*. (Bersani F, ed). Bologna:Plenum Press, 1998.
236. Baldwin WS, Travlos GS, Risinger JI, Barrett JC. Melatonin does not inhibit estradiol-stimulated proliferation in MCF-7 and BG-1 cells. *Carcinogenesis* 19:1895-1900(1998).
237. Fitzsimmons RJ, Farley J, Adey WR, Baylink DJ. Embryonic bone matrix formation is increased after exposure to a low-amplitude capacitively coupled electric field, in vitro. *Biochimica et Biophysica Acta* 882:51-56(1986).
238. McLeod KJ, Lee RC, Ehrlich HP. Frequency dependence of electric field modulation of fibroblast protein synthesis. *Science* 236:1465-1469(1987).
239. Horton P. Stimulation of neuronal differentiation proteins in PC12 cells by combined AC/DC magnetic fields. In: *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*. (Blank M, ed). San Francisco:San Francisco Press, Inc., 1993;619-622.
240. McLeod KJ, Rubin CT. In vivo sensitivity of bone tissue to electromagnetic field exposure. *Science* Submitted(1998).
241. Rubin J, McLeod KJ, Titus L, Nanes MS, Catherwood BD, Rubin CT. Formation of osteoblast-like cells is suppressed by low frequency, low intensity electric fields. *Journal of Orthopaedic Research* 14:7-15(1996).
242. Chiabrera A, Bianco B, Caratozzolo F, Giannetti G, Grattarola M, Viviani R. Electric and magnetic field effects on ligand binding to the cell membrane. In: *Interactions Between Electromagnetic Fields and Cells* (Chiabrera A, Nicolini C, Schwann HP, eds). London:Plenum Press, 1985.
243. Liboff AR. Cyclotron resonance in membrane transport. In: *Interactions Between Electromagnetic Fields and Cells* (Chiabrera A, Nicolini C, Schwann HP, eds). London:Plenum Press, 1985;281-296.
244. Lednev VV. Possible mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems. *Bioelectromagnetics* 12:71-75(1991).
245. Lednev VV. Possible mechanism for the effect of weak magnetic fields on biological systems: Correction of the basic expression and its consequences. In: *Electricity and Magnetism in Biology and Medicine* (Blank M, ed). San Francisco:San Francisco Press, Inc., 1993;550-552.

246. Lednev VV. Interference with the vibrational energy sublevels of ions bound in calcium-binding proteins as the basis for the interaction of weak magnetic fields with biological systems. In: *On the Nature of Electromagnetic Field Interactions with Biological Systems* (Frey AH, ed). Austin:R. G. Landes Company, 1994;59-72.
247. Blanchard JP, Blackman CF. Clarification and application of an ion parametric resonance model for magnetic field interactions with biological systems. *Bioelectromagnetics* 15:217-238(1994).
248. Blanchard JP, Blackman CF. A mechanistic model for biological effects of magnetic fields. *Biological Effects of Nonionizing Electromagnetic Radiation Digest Update* 5:11-16(1995).
249. Adair RK. Criticism of Lednev's mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems. *Bioelectromagnetics* 13:231-235(1992).
250. Grundler W, Kaiser F, Keilmann F, Walleczek J. Mechanisms of electromagnetic interaction with cellular systems. *Naturwissenschaften* 79:551-559(1992).
251. Blank M. Na, K-ATPase function in alternating electric fields. *FASEB Journal* 6:2434-2438(1992).
252. Blank M, Soo L. Temperature dependence of electric field on Na, K-ATPase. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 28:291-299(1992).
253. Blank M, Soo L, Papstein V. Effects of low frequency magnetic fields on Na, K-ATPase activity. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 38:267-273(1995).
254. Derenyi I, Astumian RD. Spontaneous onset of coherence and energy storage by membrane transporters in an RLC electric circuit. *Physical Review Letters* 80:4602-4605(1998).
255. Polk C. Can static magnetic fields affect proton and electron transfer within the inner mitochondrial membrane? In: *The Annual Review of Research on Biological Effects of Electric and Magnetic Fields from the Generation, Delivery & Use of Electricity.*, San Diego, CA, 9-13 November 1997.
256. Pethig R. *Dielectric and Electronic Properties of Biological Materials*. New York:John Wiley & Sons, 1979.
257. Arkin MR, Stemp EDA, Holmlin RE, Barton JK, Hormann A, Olson EC, Barbara PF. Rates of DNA-mediated electron transfer between metallonintercalators. *Science* 273:475-480(1996).
258. Meade TJ, Kayyem JF. Electron transfer through DNA: Site-specific modification of duplex DNA with ruthenium donors and acceptors. *Angewandte Chemie International Edition (English)* 34:352-354(1995).
259. Murphy JC, Kaden DA, Warren J, Sivak A. Power frequency electric and magnetic fields: A review of genetic toxicity. *Mutation Research* 296:221-240(1993).
260. Stemp EDA, Arkin MR, Barton JK. Electron transfer between metallointercalators bound to DNA: Spectral identification of the transient intermediate. *Journal of the American Chemical Society* 117:2375-2376(1995).
261. Kirschvink JL. Comment on "Constraints on biological effects of weak extremely-low-frequency electromagnetic fields". *Physiological Review* 46:2178-2184(1992).
262. Kirschvink JL, Kobayasi-Kirschvink A, Diaz-Ricci JC, Kirschvink SJ. Magnetite in human tissues: A mechanism for the biological effects of weak ELF magnetic fields. *Bioelectromagnetics Supplement* 1:101-113(1992).

263. Vaughan TE, Weaver JC. Energetic constraints on the creation of cell membrane pores by magnetic particles. *Biophysical Journal* 71:616-622(1996).
264. Vaughan TE, Weaver JC. Molecular change due to biomagnetic stimulation and transient magnetic fields: Mechanical interference constraints on possible effects by cell membrane pore creation via magnetic particles. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 46:121-128(1998).
265. Adair RK. Effect of ELF magnetic fields on biological magnetite. *Bioelectromagnetics* 14:1-4(1993).
266. Polk C. Effects of extremely-low frequency magnetic fields on biological magnetite. *Bioelectromagnetics* 15:261-270(1994).
267. Blankenship RE, Schaafsma TJ, Parson WW. Magnetic field effects on radical pair intermediates in bacterial photosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 461:297-305(1977).
268. Hoff AJ, Rademaker H, Van Grondelle R, Duysens LNM. On the magnetic field dependence of the yield of the triplet state in reaction centers of photosynthetic bacteria. *Biochimica et Biophysica Acta* 460:547-554(1977).
269. Werner H, Schulten K, Weller A. Electron transfer and spin exchange contributing to the magnetic field dependence of the primary phototchemical reaction of bacterial photosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 502:255-268(1978).
270. Cozens FL, Scaiano JC. A comparative study of magnetic field effects on the dynamics of geminate and random radical pair processes in micelles. *Journal of the American Chemical Society* 115:5204-5211(1993).
271. Hamilton CA, Hewitt JP, McLauchlan KA, Steiner UE. High resolution studies of the effects of magnetic fields on chemical reactions. *Molecular Physics* 65:423-438(1988).
272. McLauchlan KA. Magnetokinetics, mechanistics and synthesis. *Chemistry in Britain* 25:895-898(1989).
273. Walleczek J. Magnetokinetic effects on radical pairs: A paradigm for magnetic field interactions with biological systems at lower than thermal energy. In: *Advances in Chemistry Series. Electromagnetic Fields: Biological Interactions and Mechanisms*, vol 250 (Blank M, ed). Washington:American Chemical Society, 1995;395-420.
274. Adair RK. Effects on radical pair reformation of very weak magnetic fields. In: *The Annual Review of Research on Biological Effects of Electric and Magnetic Fields from the Generation, Delivery & Use of Electricity*, San Diego, CA, 9-13 November 1997;20-22.
275. Brocklehurst B, McLauchlan KA. Free radical mechanism for the effects of environmental electromagnetic fields on biological systems. *International Journal of Radiation Biology* 69:3-24(1996).
276. Canfield JM, Belford RL, Debrunner PG, Schulten KJ. A perturbation theory treatment of oscillating magnetic fields in the radical pair mechanism. *Chemical Physics* 182:1-18(1994).
277. Eichwald C, Kaiser F. Model for external influences on cellular signal transduction pathways including cytosolic calcium oscillations. *Bioelectromagnetics* 16:75-85(1995).
278. Grissom CB. Magnetic field effects in biology: A survey of possible mechanisms with emphasis on radical-pair recombination. *Chemical Reviews* 95:3-24(1995).

279. Chignell CF, Sik RH. The effect of static magnetic fields on the photohemolysis of human erythrocytes by ketoprofen. *Photochemistry and Photobiology* 67:591-595(1998).
280. Kaiser F. Explanation of biological effects of low-intensity electric, magnetic and electromagnetic fields by nonlinear dynamics. In: *Ninth Annual Review of Progress in Applied Computational Electromagnetics*, Monterey, 22-26 March 1993;425-431.
281. Barnes FS. Interaction of DC and ELF electric fields with biological materials and systems. In: *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*. Second Edition (Polk C, Postow E, eds). Boca Raton: CRC Press, 1996;103-147.
282. Eichwald C, Kaiser F. Model for receptor-controlled cytosolic calcium oscillations and for external influences on the signal pathway. *Biophysical Journal* 65:2047-2058(1993).
283. Eichwald C, Walleczek J. Activation-dependent and biphasic electromagnetic field effects: Model based on cooperative enzyme kinetics in cellular signaling. *Bioelectromagnetics* 17:427-435(1996).
284. Eichwald C, Walleczek J. Model for magnetic field effects on radical pair recombination in enzyme kinetics. *Biophysical Journal* 71:623-631(1996).
285. Sevcikova H, Marek M, Muller SC. The reversal and splitting of waves in an excitable medium caused by an electrical field. *Science* 257:951-954(1992).
286. Wachtel H. Firing-pattern changes and transmembrane currents produced by extremely low frequency fields in pacemaker neuron. In: *Hanford Life Sciences Symposium, 18th Annual Meeting, Richland, 16-18 October 1978*.
287. Bezrukov SM. The status of 1/f noise research in biological systems: Empirical picture and theories. In: *Proceedings of the First International Conference on Unsolved Problems of Noise, Szeged, Hungary, 1996*.
288. Bezrukov SM, Vodyanoy I. Stochastic resonance in non-dynamical systems without response thresholds. *Nature* 385:319-321(1997).
289. Astumian RD, Adair RK, Weaver JC. Stochastic resonance at the single-cell level (letter). *Nature* 388:632-633(1997).
290. Bezrukov SM, Vodyanoy I. Stochastic resonance at the single-cell level. *Nature* 388:632-633(1997).
291. Galvanoskis J, Sandblom J. Amplification of electromagnetic signals by ion channels. *Biophysical Journal* 73:3056-3065(1997).
292. Collins JJ, Imhoff TT, Grigg P. Noise-enhanced information transmission in rat SA1 cutaneous mechanoreceptors via aperiodic stochastic resonance. *Journal of Neurophysiology* 76:642-645(1996).
293. Douglass JK, Wilkens L, Pantazelou E, Moss F. Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature* 365:337-340(1993).
294. Gluckman BJ, Netoff TI, Neel EJ, Ditto WL, Spano ML, Schiff SJ. Stochastic resonance in a neuronal network from mammalian brain. *Physical Review Letters* 77:4098-4101(1996).
295. Silva M, Hummon N, Rutter D, Hooper C. Power frequency magnetic fields in the home. *IEEE Transactions on Power Delivery* 4:465-478(1989).
296. Yost MG, Lee GM, Duane BD, Fisch J, Neutra RR. California protocol for measuring 60 Hz magnetic fields in residences. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 7:772-777(1992).

297. Zaffanella L. Survey of Residential Magnetic Field Sources. Volume 1: Goals, Results and Conclusions. Volume 2: Protocol, Data analysis, and Management TR-102759-V1, TR-102759-V2. Palo Alto: EPRI, 1993.
298. Kleinerman RA, Linet MS, Hatch EE, Wacholder S, Tarone RE, Severson RK, Kaune WT, Friedman DR, Haines CM, Muirhead CR, Boice JD, Jr., Robison LL. Magnetic field exposure assessment in a case-control study of childhood leukemia. *Epidemiology* 8:575-583(1997).
299. Zaffanella LE, Kalton GW. Survey of Personal Magnetic Field Exposure Phase II: 1000-Person Survey EMFRAPID Program Engineering Project #6. Oak Ridge, TN: Lockheed Martin Energy Systems, Inc., 1998.
300. Kaune WT, Stevens RG, Callahan NJ, Severson RK, Thomas DB. Residential magnetic and electric fields. *Bioelectromagnetics* 8:315-335(1987).
301. DelPizzo V, Salzberg MR, Farish SJ. The use of 'spot' measurements in epidemiological studies of the health effects of magnetic field exposure. *International Journal of Epidemiology* 20:448-455(1991).
302. Kavet R, Silva JM, Thornton D. Magnetic field exposure assessment for adult residents of Maine who live near and far away from overhead transmission lines. *Bioelectromagnetics* 13:35-55(1992).
303. DelPizzo V, Salzberg MR. Relative-risk-estimate bias and loss of power in the Mantel test for trend resulting from the use of magnetic-field point-in-time ("spot") measurements in epidemiological studies based on an ordinal exposure scale. *Bioelectromagnetics* 13:363-378(1992).
304. Dovan T, Kaune WT, Savitz DA. Repeatability of measurements of residential magnetic fields and wire codes. *Bioelectromagnetics* 14:145-159(1993).
305. Kaune WT, Darby SD, Gardner SN, Hrubec Z, Iriye RN, Linet MS. Development of a protocol for assessing time-weighted-average exposures of young children to power-frequency magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 15:33-51(1994).
306. Kaune WT, Zaffanella LE. Assessing historical exposures of children to power-frequency magnetic fields. *Journal of Exposure Analysis Environmental Epidemiology* 4:149-170(1994).
307. Friedman DR, Hatch EE, Tarone R, Kaune WT, Kleinerman RA, Wacholder S, Boice JD, Linet MS. Childhood exposure to magnetic fields: Residential area measurements compared to personal dosimetry. *Epidemiology* 7:151-155(1996).
308. Bowman J, Thomas D, Jiang L, Jiang F, Peters J. Residential magnetic fields predicted from wiring configurations: I. Exposure model. *Bioelectromagnetics* Submitted(1999).
309. Kheifets L, Afifi AA, Buffler P, Zhang Z, Matkin C. Occupational electric and magnetic field exposure and leukemia. *Journal of Occupation and Environmental Health* 39:1074-1091(1997).
310. Lynch CG. EMF Literature Reviews and Reports: 1990-1998. Minneapolis: Robert S. Banks Associates, Inc., 1998.
311. ORAU Oak Ridge Associated Universities Panel. Health Effects of Low-Frequency Electric and Magnetic Fields: Prepared for the Committee on Interagency Radiation Research and Policy Coordination: Oak Ridge Associated Universities, 1992.
312. NRPB National Radiation Protection Board. Electromagnetic Fields and the Risk of Cancer: Report of an Advisory Group on Non-Ionising Radiation. Oxon, 1992.

313. NRPB National Radiation Protection Board. Electromagnetic Fields and the Risk of Cancer: Supplementary Report by the Advisory Group on Non-Ionizing Radiation. Chilton: National Radiological Protection Board, 1994.
314. Hardell L, Holmberg B, Malker H, Paulsson L-E. Exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and the risk of malignant diseases - An evaluation of epidemiological and experimental findings. *European Journal of Cancer Prevention* 4:3-107(1995).
315. European Commission Directorate V. Public Health and Safety at Work - Non ionizing radiation: Sources, Exposure and Health Effects ISBN 92-827-5492-8. Luxembourg, 1996.
316. ICNIRP International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Physics* 74:494-522(1998).
317. SNBOSH Swedish National Board of Occupational Safety and Health. Low-Frequency Electrical and Magnetic Fields: The Precautionary Principle for National Authorities. Guidance for Decision-Makers. Solna, 1996.
318. Banks RS, Carpenter DO. AC electric and magnetic fields: A new health issue (article and commentary). *Health Environmental Digest* 2:1-4(1988).
319. Grandolfo M. Extremely low frequency magnetic fields and cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 5:379-381(1996).
320. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 75:2186-2195(1995).
321. Lagorio S., Comba P., Iavarone I., Zapponi G.A. Tumori e malattie neurovegetative in relazione all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz: rassegna degli studi epidemiologici. Istituto Superiore di Sanità; Rapporto ISTISAN 98/31; 1998.
322. Comba P., Grandolfo M., Lagorio S., Polichetti A., Vecchia P. Rischi cancerogeno associato a campi magnetici a 50/60 Hz. Istituto Superiore di Sanità; Rapporto ISTISAN 95/29; 1995.
323. National Institute of Environmental Science (NIEHS). Assessment of health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields. USA: NIEHS, U.S. NIH, U.S. DHHS, NIH Publication N° 98-3981, 1998.
324. Astumian R.D., Weaver J.C., Adair R.K.. Rectification and signal averaging of weak electric fields by biological cells. *PNAS*; 92:3740-3743; 1995
325. Beniashvili D.S., Bilanishvili V.G., Meneabde M.Z. The effect of low frequency fields on the development of experimental tumors. *Vopr. Onkol.*; 37:937-941; 1991.
326. Bergqvist U. Pregnancy outcome and VDU work – a review. In: Luczak, H., Cakir, A., An Cakir G., eds. *Work with Display Units '92 – Selected Proceedings of the 3rd International Conference WWDO '92*, Berlin, Germany 1-4 Sept. 1992. Amsterdam. Elsevier, 70-76; 1993.
327. Bernhardt J.H. The direct influence of electromagnetic fields on nerve and muscle of man within the frequency range of 1 Hz to 30 MHz. *Radiat. Environ. Biophys.*; 16:309-323;1979.
328. Bernhardt J.H. Basic criteria of ELF standards: world-wide achievement in public and occupational health protection against radiation. *Proceeding of the Eight International Congress of the International Radiation Protection Association*, 933-936; 1992.

329. Brent R.L., Beckman D.A., Landel C.P. Clinical Teratology. *Curr. Opin. Pediatr*; 5: 201-211; 1993.
330. Chernoff N., Rogers J.M., Kavet R.A. A review of the literature on potential reproductive and developmental toxicity of electric and magnetic fields. *Toxicology*; 4: 91-126; 1992.
331. Coleman M.P., Bell C.M.J., Taylor, H.L., Primic-Zakelj M. Leukemia and Residence Near Electricity Transmission Equipment: A Case-Control Study. *British Journal of Cancer*: 60; 793-798, 1989.
332. Commission on Radiological Protection Protection against low frequency electric and magnetic fields in energy supply and use. Recommendation, approved on 16th/17th February 1995. In: *Berichte der Strahlenschutzkommission des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit*, heft 7. Stuttgart, Fischer; 1997.
333. Goodman R., Basset C.A., A.S. Henderson. Pulsing EMFs Induce Cellular Transcription. *Science*; 220: 1283-1285; 1983.
334. Goodman R., Henderson A. Exposure of salivary gland cells to low frequency electromagnetic fields alters polypeptide synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 85: 3928-3932; 1988.
335. Greene I.J., Skowronski W.J., Mullins J.M., Nardone R.M. Delineation of electric and magnetic field effects of extremely low frequency electromagnetic radiation on transcription. *Biophys. Res. Comm.*; 174:742-749; 1997.
336. Guenel P, Nicolau J., Imbernon E., Chevalier A., Goldberg M. Exposure to 50 Hz electric field and incidence of leukemia, brain tumors, and other cancer among French electric utility workers. *Am. J. Epidemiol.* 144:1107-1121; 1996.
337. Heath C.W. Jr. Electromagnetic field exposure and cancer: a review of epidemiological evidence. *Ca. Cancer J. Clin.*; 46: 29-44; 1996.
338. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. *Health Phys.*; 66:100-106; 1994.
339. International Labour Organization. Protection of workers from power frequency electric and magnetic fields. Geneva, International Labour Office; (Occupational Safety and Health Series, No.69); 1994.
340. International Radiation Protection Association / International Commission On Non-Ionizing Radiation. Interim guidelines on limits of exposure to 50/60 Hz electric and magnetic fields. *Health Phys.*; 58:113-121; 1990.
341. Kirschvink J.L., Kobayasi-Kirschvink A., Woodford B.J. Magnetite biomineralization in the human brain. *Proc. Nat. Acad. Sci.*; 89:7683-7687; 1992b.
342. Li C.Y., Theriault G., Lin R.S. Epidemiological appraisal of studies of residential exposure to power frequency magnetic fields and adult cancer. *Occup. Environ. Med.*; 53:505-510; 1996.
343. Litovitz T.A., Montrose C.J., Wang W. Dose- Response implications of the transient nature of electromagnetic-field-induced bioeffects; theoretical hypothesis and predictions. *Bioelectromagnetics*; Suppl.1:237-246; 1992.
344. Loscher W., Mevissen M. Linear relationship between flux density and tumor co-promoting effect of prolonged magnetic field exposure in a breast cancer model. *Cancer Letters*, 96:175-180, 1995.
345. Lovsund P., Oberg P.A., Nilson S.E.G. Magneto- and electrophosphenes: a comparative study. *Med. and Biol. Eng and Comput.*, 18:758-764, 1980.

346. Loomis D.P., Savitz D.A., Ananth C.V. Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*; 86:921-925; 1994.
347. Lyle D. B., Schetchter P., Adey W.R., Lundak R.L. Suppression of t-lymphocyte cytotoxicity following exposure to sinusoidally amplitude modulated fields. *Bioelectromagnetics*; 4:281-292; 1983.
348. Magin R.L., Liburdy R.P., Persson B. Biological effects and safety aspects of nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Ann. NY Acad. Sci.*; 649; 1992.
349. McCann J., Dietrich F., Rafferty C., Martin A.A. A critical review of the genotoxic potential of electric and magnetic fields. *Mutation Research*, 297:61-95, 1993.
350. McDowell M.E. Mortality of persons resident in the vicinity of electricity transmission facilities. *British Journal of Cancer*, 53:271-279, 1986.
351. McLean J., Stuchly M.A., Mitchel R.E., Wilkinson D., Yang H., Goddard M., Lecuyer D.W., Schunk M., Callary E., Morrison D. Cancer promotion in a mouse-skin model by a 60-Hz magnetic field: II Tumor development and immune response. *Bioelectromagnetics*, 12:273-287, 1991.
352. Michaelis J., Schuz J., Meinert R., Menger M., Grigat J-P., Kaatsch P., Kaletsch U., Miesner A., Stamm A., Brinkmann K., Karner H. Childhood leukemia and electromagnetic fields: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes and Control*; 8:167 – 174; 1997.
353. Miller A.B., To T., Agnew D.A., Wall C., Green L.M. Leukemia following occupational exposure to 60 Hz electric and magnetic fields among Ontario electric utility workers. *American Journal of Epidemiology*; 144:150-160;1996.
354. Myers A., Cartwright R.A., Bonnell J.A., Male J.C., Cartwright S.C. Overhead power lines and childhood cancer. *International Conference on Electric Fields in Medicine and Biology*, London, December 4-5.;The Institute of Electrical Engineers Conf. Publ. No. 257; 1985.
355. National Academy of Sciences/National Research Council. Possible health effects of exposure to electric and magnetic fields. Washington, DC, National Academy Press, 1996.
356. National Radiological Protection Board. Electromagnetic fields and the risk of cancer. Summary of the views of the Advisory Group on Non-Ionizing Radiation on epidemiological studies published since its 1992 report. Chilton, UK, National Radiological Protection Board; NRPB Documents 4(5); 1993.
357. National Radiological Protection Board. Health effects of the use of visual display units. Report by the Advisory Group on Non-Ionizing Radiation. Chilton, UK, National Radiological Protection Board; NRPB Documents 5(2); 1994.
358. Phillips J.L., Haggren W., Thomas W.J., Ishida-Jones T., Adey W.R. Magnetic field-induced changes in specific gene transcription. *Biochim. Biophys. Acta*; 1132:140-144; 1992.
359. Polson M.J.R., Barker A.T., Freestone I.L. Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. *Med. Biol. Eng. Computing*, 20:243-244; 1982.
360. Preston-Martin S., Navidi W., Thomas D., Lee P.-J., Bowman J., Pogoda J. Brain tumor risk in children in relation to the use of electric blankets and water bed heaters: results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study. *American Journal of Epidemiology* 143:1116-1122; 1996.

361. Reilly J.P. Peripheral nerve stimulation by induced currents: exposure to time-varying magnetic fields. *Med. Biol. Eng. Computing*, 3:101-109; 1989.
362. Reilly J.P. *Electrical stimulation and electropathology*. Cambridge, Cambridge University Press; 1992.
363. Ruppe I., Hentschel K., Eggert S., Goltz S. Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von 50 Hz Magnetefeldern. *Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Fb 11.003*; 1995.
364. Saffer J.D., Thurston S.J. Cancer risk and electromagnetic fields. *Nature*; 375: 22-23, 1995.
365. Sander R., Brinkmann J., Khune B. Laboratory studies on animals and human beings exposed to 50 Hz electric and magnetic fields. *CIGRE International Congress on Large High Voltage Electric Systems, Paris, 1-9 September, CIGRE Paper 36-01*; 1982.
366. Savitz D.A. Overview of epidemiological research on electric and magnetic fields and cancer. *Am. Ind. Hyg. Ass. J.*; 54:197-204; 1993.
367. Savitz D.A., Ahlbom A. Epidemiologic evidence on cancer in relation to residential and occupational exposure. In: *Biological effects of electric and magnetic fields, Vol 2*. New York, Academic Press; 233-262; 1994.
368. Schreiber G.H., Swaen G.M.H., Meijers J.M.M., Slangen J.J.M., Sturmans F. Cancer mortality and residence near electricity transmission equipment: a retrospective cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 22:9-15, 1993.
369. Shaw G.W., Croen L.A. Human adverse reproductive outcomes and electromagnetic fields exposures: review of epidemiologic studies. *Environ. Health Persp.* 101: 107-119; 1993.
370. Sienkiewicz Z.J., Saunders R.D., Kowalczuk C.I. The biological effects of exposure to non-ionising electromagnetic fields and radiation. II. Extremely low frequency electric and magnetic fields. Chilton, UK, National Radiological Protection Board, NRPB-R239; 1991.
371. Silny J. ;The influence threshold of the time-varying magnetic field in the human organism. In: Bernhardt J.H., ed. *Biological Effects of Static and ELF-Magnetic Fields*. Munich, MMV Medizin Verlag; 105-112; 1986.
372. Stevens R.G., Davis S., Thomas D.B., Anderson L.E., Wilson B. W. Electric power, pineal function, and the risk of breast cancer. *FASEB J*, 6:853-860, 1992.
373. Stevens R. G., Davis S. The melatonin hypothesis - electric power and the risk of breast cancer. *Health Persp.*; 104 (Suppl. 1): 135-140; 1996.
374. Stollery B.T. Effects of 50 Hz electric currents on vigilance and concentration. *British Journal of Industrial Medicine* 44: 111-118; 1987
375. Stuchly M.A., McLean J.R.N., Burnett R., Goddard M., Lecuyer D.W., Mitchell R.E.J. Modelling induced currents in biological cells exposed to low-frequency magnetic fields. *Phys. Med. Biol.*; 39: 1319-1330; 1994.
376. Tenforde T.S. Biological interactions and human health effects of extremely-low-frequency magnetic. In: *Extremely-low-frequency electromagnetic fields: the question of cancer*. (Anderson L.E., Stevens R.G., Wilson B.W. eds.). Columbia, OH, Battelle Press; 291-315; 1990.
377. Tenforde T.S. Biological interactions and potential health effects of extremely-low-frequency electric and magnetic fields. *Bioelectrochem Bioenerg*; 25:1-17; 1991.

378. Tenforde T.S. Biological interactions and potential health effects of extremely-low-frequency magnetic fields from power lines and other common sources. *Annu. Rev. Public Health*; 13 :173-196; 1992a.
379. Tenforde T.S. Cellular and molecular pathways of extremely-low-frequency electromagnetic field interactions with living systems. In: Blank M., ed. *Electricity and magnetism in biology and medicine*. San Francisco, San Francisco Press; 1-8; 1993.
380. Tenforde T.S. Interaction of extremely low frequency magnetic fields with living systems. In: Polk C., Postow E. eds., *Biological effects of electromagnetic fields*. Boca Raton, FL, CRC Press; 185 - 230; 1996.
381. Tenforde T.S., Kaune W.T. Interaction of extremely low frequency electric and magnetic fields with humans. *Health Physics*; 53: 585-606; 1987.
382. Tomenius L. 50-Hz electromagnetic environment and the incidence of childhood tumors in Stockholm county. *Bioelectromagnetics*; 7:191-207, 1986.
383. Ueno S. (ed.). *Biological effects of magnetic and electromagnetic fields*. New York, Plenum Press; 1996.
384. United Nations Environment Programme /World Health Organization/International Radiation Protection Association. *Extremely Low Frequency (ELF) fields*. Geneva, World Health Organization; Environmental Health Criteria 35; 1984.
385. United Nations Environment Programme /World Health Organization/International Radiation Protection Association. *Magnetic Fields*. Geneva, World Health Organization; Environmental Health Criteria 69; 1987.
386. Vena JE, Freudenheim J.L, Marshall J.R., Laughlin R., Swanson M., Graham S. Risk of premenopausal breast cancer and use of electric blankets. *American Journal of Epidemiology*; 140:974-979; 1994.
387. Verreault R., Weiis N.S., Hollenbach K.A., Strader C.H., Daling J.R. Use of electric blankets and risk of testicular cancer. *American Journal of Epidemiology*; 131:759-762; 1990.
388. Walleczek J. Electromagnetic field effects on cells of the immune system: the role of calcium signaling. *FASEB Journal*; 6:3177-3185; 1992.
389. Walleczek J., Lyburdy R.P. Nonthermal 60 Hz sinusoidal magnetic field exposure enhances  $45\text{Ca}^{2+}$  uptake in rat thymocytes: dependence on mitogen activation. *FEBS Lett*; 271: 157-160; 1990.
390. Xi W., Stuchly M.A. High spatial resolution analysis of electric currents induced in men by ELF magnetic fields. *Appl. Comput. Electromagn. Soc. J.*; 9:127-134; 1994.
391. Armstrong B., Thériault G., Guénel P., Deadman J., Goldberg M., Héroux P. Association between exposure to pulsed electromagnetic fields and cancer in electric utility workers in Quebec Canada and France. *Am. J. Epidemiol.*; 140: 805-820; 1994.
392. Bawin S.M., Gavalas-Medici R.J., Adey W.R. Reinforcement of transient brain biorhythms by amplitude-modulated VHF fields. In: *Biological and Clinical Effects of Low Frequency Magnetic and Electric Fields*. Laurado Sances and Battocletti Eds. Charles C. Thomas: pp 172-; 1975.
393. Bach Andersen J., Johansen C., Frølund Pedersen G., Raskmark P. On the possible health effects related to GSM and DECT transmissions. A tutorial study Center for Personkommunikation Aalborg University; 1995.

394. Blackman C.F., Elder J.A., Weil C.M., Benane S.G., Eichinger D.C., House D.E. Induction of calcium ion efflux from brain tissue by radiofrequency radiation: effects of modulation frequency and field strength. *Radio Sci.* 14 (6S):93-98; 1979.
395. Chagnaud J.-L., Després B., Veyret B. Effects of pulsed microwaves on the immune system and on chemically induced tumors in rats. In: *Biological Effects Relevant to Amplitude Modulated RF Fields*. Simunic Ed. Proceedings of the COST 244 Workshop Kuopio 3-4 September 1995 pp. 2-6; 1996.
396. Chiabrera A., Bianco B., Moggia E., Tommasi T. Basal cell metabolism and sensitivity to low-intensity AM RF fields. In: *Biological Effects Relevant to Amplitude Modulated RF Fields*. Simunic Ed. Proceedings of the COST 244 Workshop Kuopio 3-4 September 1995 pp. 7-16; 1996.
397. Chou C.-K., Guy A.W., Kunz L.L., Johnson R.B., Crowley J.J., Krupp J.H. Long-term low-level microwave irradiation of rats. *Bioelectromagnetics* 13 pp. 469-496; 1992.
398. D'Ambrosio G., Lioi M.B., Massa R., Scarfi M.R., Zeni O. Genotoxic effects of amplitude-modulated microwaves on human lymphocytes exposed in vitro under controlled conditions. *Electro- and Magnetobiol.* 14 pp. 157-164; 1995.
399. Elder J.A. Thermal cumulative and life span effects and cancer in mammals exposed to radiofrequency radiation. In: *Biol. Effects of Electric and Magn. Fields* Carpenter D.O. Ed Vol 2 pp. 279-295; 1994.
400. Field A.S., Ginsburg K., Lin J.C. The effect of pulsed microwaves on passive electrical properties and interspike intervals of snail neurons. *Bioelectromagnetics* 14 pp. 503-520; 1993.
401. Goldsmith J.R. Epidemiologic evidence of radiofrequency radiation (microwave) effect on health in military broadcasting and occupational studies. *Int. J. Occup. Environ. Health* 1 pp. 47-57; 1995.
402. Goldsmith J.R. Epidemiological studies of radio-frequency radiation: current status and areas of concern. *Sci. Total Environ.* 180 pp. 3-8; 1996.
403. Guy A.W. Bioeffects of long-term exposure of animals in Radiofrequency Radiation Standards; Biological effects Dosimetry Epidemiology and Public health policy. Klauenberg Grandolfo and Erwin Eds Plenum Press Nato ASI series. Series A: Life Sciences 274 pp. 311-326; 1995.
404. Haider T., Knasmueller S., Kundi M., Haider M. Clastogenic effects of radiofrequency radiations on chromosomes of tradescantia. *Mutat. Res.* 324 pp. 65-68; 1994.
405. Kaiser F. Amplitude modulated signals and non-linear oscillations: possible mechanisms for interaction of weak electromagnetic fields with biological systems. In: *Biological Effects Relevant to Amplitude Modulated RF Fields*. Simunic Ed. Proceedings of the COST 244 Workshop Kuopio 3-4 September 1995 pp. 26-41; 1996.
406. Kalnins T., Krizbergs R., Romancuks A. Measurement of the intensity of electromagnetic radiation from the Skrunda radio location station Latvia. *Sci. Total Environ.* 180 pp. 51-56; 1996.
407. Kolodynski A.A., Kolodynska V.V. Motor and psychological functions of school children living in the area of the Skrunda radio location station in Latvia. *Sci. Total Environ.* 180 pp. 87-93; 1996.

408. Kolomytkin O., Kusnetsov V., Yurinska M., Zharikov S., Zharikova A. Response of brain receptor systems to microwave energy exposure. In: *On the Nature of Electromagnetic Field Interactions with Biological Systems* Frey ed. Landes Co pp. 194-206; 1994.
409. Lai H. Research on the neurological effects of nonionizing radiation at the University of Washington. *Bioelectromagnetics* 13 pp. 513-526; 1992.
410. Lai H. Neurological effects of radiofrequency electromagnetic radiation. In: *Advances in Electromagnetic Fields in Living Systems*. Lin J.C. Ed Vol 1 pp. 27-80; 1994.
411. Lai H., Horita A., Guy A.W. Microwave irradiation affects radial arm maze performance in the rat. *Bioelectromagnetics* 15 pp. 95-104; 1994.
412. Lai H., Singh N.P. Acute low intensity microwave exposure increases DNA single-strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* 16 pp. 207-210; 1995.
413. Lai H., Singh N.P. Single- and double-strand DNA breaks in rat brain cells after acute exposure to radiofrequency electromagnetic radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 69 pp. 513-521; 1996.
414. Litovitz T.A., Krause D., Penafiel M., Elson E.C., Mullins J.M. The role of coherence time in the effect of microwaves on ornithine decarboxylase activity. *Bioelectromagnetics* 14 pp. 395-403; 1993.
415. Maes A., Verschaeve L., Arroyo A., Dewagter C., Vercruyssen L. In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 14 pp. 495-501; 1993.
416. Maes A., Collier M., Slaets D., Verschaeve L. Cytogenetic effects of microwaves from mobile communication frequencies (954 MHz). *Electro- Magnetobiol.* 14 pp. 91; 1995.
417. Mann K., Röschke J. Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on human sleep. *Neuropsychobiology* 33 41-47; 1996.
418. McKinlay A.F., Allen S.G., Dimbylow P.J., Muirhead C.R., Saunders R.D. Restrictions on human exposure to static and time varying electromagnetic fields and radiation: Scientific basis and recommendations for the implementation of the Board's statement in Document of the NRPB Didcot UK 4 pp. 7-63; 1993.
419. Meltz M.L. Biological effects versus health effects: an investigation of the genotoxicity of microwave radiation in *Radiofrequency Radiation Standards; Biological effects Dosimetry Epidemiology and Public health policy*. Klauenberg Grandolfo and Erwin Eds Plenum Press Nato ASI series. Series A: Life Sciences 274 pp. 235-241; 1995.
420. Navakatikian M.A., Tomashevskaya L.A. Phasic behavioral and endocrine effects of microwaves of nonthermal intensity. In: *Biol. Effects of Electric and Magn. Fields* Carpenter D.O. Ed Vol 1 pp. 333-342; 1994.
421. Pedersen G.F. Amplitude modulated RF fields stemming from a GSM phone. In: *Biological Effects Relevant to Amplitude Modulated RF Fields*. Simunic Ed. Proceedings of the COST 244 Workshop Kuopio 3-4 September 1995 pp. 55-65; 1996.
422. Persson B.R.R., Salford L.G. Permeability of the blood-brain barrier in rats induced by continuous wave and pulse-modulated 915 MHz electromagnetic radiation exposure in TEM-cells. In: *Biological Effects Relevant to Amplitude Modulated RF Fields*. Simunic Ed. Proceedings of the COST 244 Workshop Kuopio 3-4 September 1995 pp. 66-72; 1996.

423. Philippova T.M., Novoselov V.I., Alekseev S.I. Influence of microwaves on different types of receptors and the role of peroxidation of lipids on receptor protein shedding. *Bioelectromagnetics* 15 pp. 183-192; 1994.
424. Polson P., Heynick L.N. Overview of the RF radiation bioeffects database. In: *Radiofrequency Radiation Standards; Biological effects Dosimetry Epidemiology and Public health policy*. Klauenberg Grandolfo and Erwin Eds Plenum Press Nato ASI series. Series A: Life Sciences 274 pp. 311-326; 1995.
425. Postow E., Swicord M.L. "Modulated fields and "window" effects." In: *CRC Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*. Polk and Postow Eds CRC Press pp. 535-581; 1996.
426. Salford L.G., Brun A., Eberhardt J.L., Persson B.R.R. Permeability of the blood brain barrier induced by 915 MHz electromagnetic radiation; continuous wave and modulated at 8 16 50 and 200 Hz. *Bioelectrochem. Bioenerg.* 30 pp. 293-301; 1993a.
427. Salford L.G., Brun A., Persson B.R.R., Eberhardt J. Experimental studies of brain tumour development during exposure to continuous and pulsed 915 MHz radiofrequency radiation. *Bioelectrochem. Bioenerg.* 30 pp. 313-318; 1993b.
428. Salford L.G., Brun A., Stureson K., Eberhardt J.L., Persson B.R.R. Permeability of the Blood Brain Barrier Induced by 915 MHz Electromagnetic Radiation Continuous Wave and Modulated at 8 16 50 and 200 Hz. *Micros. Res. Tech.* 27 pp. 535-542; 1994.
429. Schwartz J.L., Mealing G.A.R. Calcium ion movement and contractility in atrial strips of frog heart are not affected by low frequency modulated 1-GHz electromagnetic radiation. *Bioelectromagnetics* 14 pp. 521-533; 1993.
430. Seaman R.L., deHaan R.L. Inter beat intervals of cardiac cell aggregates during exposure to 2.45-GHz CW pulsed and square wave modulated microwaves. *Bioelectromagnetics* 14 pp. 41-55; 1993.
431. United Nations Environment Programme /World Health Organization/International Radiation Protection Association. *Electromagnetic Fields (300 Hz to 300 Ghz)*. Geneva, World Health Organization; Environmental Health Criteria 137; 1993.
432. Wu R.Y., Chiang H., Shao B.J., Li N.G., Fu Y.D. Effects of 2.45-GHz microwave radiation and phorbol ester 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate on dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice. *Bioelectromagnetics* 15 pp. 531-538; 1994.
433. Yee K.C., Chou C-K., Guy A.W. Character of the effect of microwave on conduction velocity of frog ventricular muscle. *Bioelectromagnetics* 15 pp. 555-561; 1994.
434. Adair E.R., Adams B.W., Akel G.M.M. Minimal changes in hypothalamic temperature accompany microwave-induced alteration of thermoregulatory behaviour. *Bioelectromagnetics*; 5:13 -30; 1984
435. Adair E.R., Adams B.W. Microwaves modify thermoregulatory behaviour in squirrel monkey. *Bioelectromagnetics*, 1:1- 20; 1980.
436. Albert E.N., Slaby F., Roche J. Effects of amplitude modulated 147 MHz radiofrequency radiation on calcium ion efflux from avian brain tissue. *Radiat. Res*; 109: 19-27; 1987

437. Balcer-Kubiczek E.K., Harrison G.H. Neoplastic transformation of C3H/10T1/2 cells following exposure to 120 Hz modulated 2.45 GHz microwave and phorbol ester tumor promoter. *Radiation Res.*; 126: 65-72; 1991
438. Barron C.I., Baraff A.A.. Medical considerations of exposure of microwaves (radar). *J. Am. Med. Assoc.*; 168: 1194-1199; 1958.
439. Bawin S.M., Gavalas- Medici R.J., Adey W.R. Reinforcement of transient brain rhythms by amplitude modulated VHF fields. In: *Biological and clinical effects of low frequency magnetic and electric fields.* (Llaurado J.G., Sances A., Battocletti J.H., eds.), Springfield, IL, Charles C. Thomas: 172-186; 1974.
440. Bawin S.M., Kaczmarek L.K. Adey W.R. Effects of modulated VHF fields on the central nervous system. *Ann. NY Acad. Sci.*; 274:74-81;1975.
441. Beall C., Delzell E., Cole P., Brill I. Brain tumors among electronic industry workers. *Epidemiology*; 7:125-130;1996.
442. Bernhardt J.H. The establishment of frequency dependent limits for electric and magnetic fields and evaluation of indirect effects. *Radiat. Environ. Biophys.*; 27:1-27;1988.
443. Byus C.V., Lundak R.L., Fletcher R.M., Adey W.R. Alterations in protein kinase activity following exposure of cultured human lymphocytes to modulated microwave fields. *Bioelectromagnetics*; 5: 341-351; 1984
444. Byus Craig V., et al. Increased ornithine decarboxylase activity in cultured cells exposed to low energy modulated microwave fields and phorbol ester tumor promoters. *Cancer Research*, 48, pp. 4222-4226, August 1, 1988.
445. Chattarjee I., Wu D., Gandhi O.P. Human body impedance and threshold currents for perception and pain for contact hazards analysis in the VLF-MF band. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*; BME: 33: 486-494; 1986.
446. Chen J.Y., Gandhi O.P. Thermal implications of high SARs in the body extremities at the ANSI recommended MF-VHF safety levels. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*; BME: 35: 435-441; 1988.
447. Cridland N.A. *Electromagnetic fields and cancer: a review of relevant cellular studies.* Chilton, NRBP-R256, HMSO, London; 1993.
448. Daels J.A Microwave heating of the uterine wall during parturition. *Obstet. Gynecol.*; 42:76-79; 1973
449. Daels J.A. Microwave heating of the uterine wall during parturition. *J. Microwave Power*; 11:166-167; 1976
450. D' Andrea J. A., Dewitt J.R., Gandhi O.P., Stensaas S., Lords J.L., Neilson H.C. Behavioral and physiological effects of chronic 2450 MHz microwave irradiation of the rat at 0.5 mW/cm<sup>2</sup>. *Bioelectromagnetics*; 7: 45-56; 1986
451. De Lorge J.O., Ezell C.S., Observing responses of rats exposed to 1.28 and 5.62 GHz microwaves. *Bioelectromagnetics*; 1: 183-198; 1980.
452. Dimbylow P.J. FDTD calculations of the whole body average SAR in an anatomically realistic model of the human body from 1 MHz to 1 GHz. *Phys. Med. Biol.*, 42:479-490, 1997.
453. Dimbylow P.J. and Mann, J.M. SAR calculations in an anatomically realistic model of the head for mobile communication transceivers at 900 MHz and 1.8 GHz. *Phys. Med. Biol.*, 39:1527-1553, 1994.
454. Dolk H., Elliot P., Shaddick G., Walls P., Grundy C., Thakrar B. Cancer incidence near radio and television transmitters. II. All high power transmitters. *Am. J. Epidemiol.* ;145:10-17; 1997b.

455. Dolk H., Shaddick G., Walls P., Grundy C., Thakrar B., Kleinschmidt I., Elliot P. Cancer incidence near radio and television transmitters. I. Sutton Coldfield transmitter. *Am. J. Epidemiol.* ;145:1-9; 1997a.
456. Durney C.H., Massoudi H., Iskander M.F. Radiofrequency radiation dosimetry handbook. Reg. No. SAM-TR 85-73.;U.S. Air Force School of Aerospace, Medical Division, Brooks Air Force Base, Texas; 1985.
457. Frey, A.H. Auditory system response to radiofrequency energy. *Aerospace med.*; 32:1140-1142; 1961.
458. Frey, A.H., Messenger R. Human perception of illumination with pulsed ultra-high frequency electromagnetic radiation. *Science*; 181:356-358; 1973.
459. Gandhi O.P., Chen J.Y., Riazzi A. Current induced in a human being for plane-wave exposure conditions 0-50 MHz and for RF sealers. *IEE Transactions on Biomedical Engineering*; BME 33 (8): 757-767; 1986.
460. Grayson J.K. Radiation exposures, socioeconomic status, and brain tumor risk in the US Air Force: a nested case-control study. *Am. J. Epidemiol.* ; 143:480-486; 1996.
461. Guy A.W., Lin J.C., Kranar P.O., Emery A. Effects of 2450 MHz radiation on the rabbit eye. *IEEE Transactions on Microwave Theory Tech*, MTT-23:492-498; 1975.
462. Hocking B., Gordon I. R., Grain H. L., Hatfield G. E. Cancer incidence and mortality and proximity to TV towers. *Med. J. Australia*;165:601-605; 1996.
463. Hoque M., Gandhi O.P. Temperature distributions in the human leg for VLF-VHF exposures at the ANSI recommended safety levels. *IEEE Transactions on Microwave Theory Tech*, MTT-35:442-449; 1988.
464. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Health issues related to the use of hand-held radiotelephones and transmitters. *Health Phys.*; 70:587-593; 1996.
465. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Guidelines for limiting exposure to time varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Physics* 74:494-522; 1998.
466. Institute of Electrical and Electronic Engineers. Standard for Safety Levels with Respect to Human Exposure to Radio Frequency Electromagnetic Fields, 3 kHz to 300 GHz. ANSI/IEEE C95.1-1992, 1992.
467. International Radiation Protection Association / International Commission On Non-Ionizing Radiation. Guidelines on limits of exposure to radiofrequency electromagnetic fields in the frequency range from 100 kHz to 300 GHz. *Health Phys.*; 54:115-123; 1988.
468. Jokela K., Puranen L., Gandhi O.P. Radiofrequency currents induced in the human body for medium-frequency/high-frequency broadcast antennas. *Health Phys.*; 66:237-244; 1994.
469. Kallen B., Malmquist G., Moritz U. Delivery outcome among physiotherapists in Sweden: Is non-ionizing radiation a fetal hazard? *Arch. Environom. Health*; 37:81-85;1982.
470. Kammimura Y., Sato K., Saiga T., Amemiya Y. Effects of 2.45 GHz microwave irradiation on monkey eyes. *IEICE Transactions Commun*, E77B(6):693-698, 1994.

471. Kues H.A., Hirst L.W., Luty G.A., D'Anna S.A., Dunkelberger G.R. Effects of 2.45 GHz microwave waves on primate corneal endothelium. *Bioelectromagnetics*, 6:177-188, 1985.
472. Kuster N., Balzano Q. Energy absorption mechanisms by biological bodies in the near field of dipole antennas. *IEEE Transactions on Vehicular Technology*, VT-42:17-23; 1992.
473. Larsen A.I., Olsen J., Svane O. Gender-specific reproductive outcome and exposure to high-frequency electromagnetic radiation among physiotherapists. *Scand. J. Work Environ. Health*; 17:324-329; 1991.
474. Lin J.C. *Microwave auditory effects and applications*. Springfield, IL, Charles C. Thomas; 1978.
475. McKinlay A.F., Andersen J.B., Bernhardt J.H., Grandolfo M., Hossmann K.A., Mild K.H., Swerdlow A.J., Van Leeuwen M., Verschaeve L., Veyret B. Radiotelephones and human health – proposal for a European research programme. Report of European Commission Expert Group. Brussels, European Commission Directorate General XIII; 1996.
476. Michaelson S.M. Biological effects and health hazards of FR and MW energy: fundamentals and overall phenomenology. In: Grandolfo M., Michaelson S.M., Rindi A., eds. *Biological effects and dosimetry of non-ionizing radiation*. New York, Plenum Press; 337-357; 1983.
477. Michaelson S.M., Elson E.E.C. Modulated fields and “window” effects. In: Polk C, Postow E, eds *Biological effects of electromagnetic fields*. Boca Raton, FL, CRC Press; 435-533; 1996.
478. National Council on Radiation Protection. *Radiofrequency electromagnetic fields. Properties, quantities and units, biophysical interaction, and measurement*. Washington, DC, National on Radiation Protection and Measurement; NCRP Report 67; 1981.
479. National Council on Radiation Protection. *A practical guide to the determination of human exposure to 1981 radiofrequency fields*. Washington, DC, National on Radiation Protection and Measurement; NCRP Report 119; 1993.
480. National Radiological Protection Board. *Biological effects of exposure to non-ionising electromagnetic fields and radiation. III Radiofrequency and microwave radiation*. Chilton, UK, National Radiological Protection Board; Report R-24; 1991.
481. Oucellet-Hellstrom R., Stewart W.F. Miscarriages among female physical therapists, who report using radio- and microwave-frequency electromagnetic radiation. *American Journal of Epidemiology*; 138:775-786; 1993.
482. Ramsey J.D., Kwon Y.C. Simplified decision rules for predicting performance loss in the heat. In: *Proceedings Seminar on heat stress indices*. Luxembourg, CEC 337; 1988.
483. Repacholi M.H. Low-level exposure to radiofrequency fields: Health effects and research needs. *Bioelectromagnetics* 19: 1-19; 1998.
484. Repacholi M.H., Basten A., Gebiski V., Noonan D., Finnie J., Harris A.W. Lymphomas in E $\alpha$ Pim1 transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Rad. Res.*; 147:631-640; 1997.
485. Robinette C.D., Silverman C., Jablon S. Effects upon health of occupational exposure to microwave radiation (radar). *American Journal of Epidemiology* 112:39-53; 1980.

486. Rothman K.J., Chou C-K., Morgan R., Balzano Q., Guy A.W., Funch D.P., Preston-Martin S., Mandel J., Steffens R., Carlo G. Assessment of cellular telephone and other radiofrequency exposure for epidemiologic research. *Epidemiology*; 7:291-298; 1996.
487. Rothman K.J., Loughlin J.E., Funch D.P., Dreyer N.A. Overall mortality of cellular telephone customers. *Epidemiology*; 7:303-305; 1996.
488. Santini R., Hosni M., Deschaux P., Packeco H. B16 melanoma development in black mice exposed to low-level microwave radiation. *Bioelectromagnetics*; 9: 105-107; 1988.
489. Sarkar S., Ali, S., Bahari, J. Effects of low power microwave on the mouse genome: a direct DNA analysis. *Mutat Res*, 320:141-147, 1994.
490. Selvin S., Schulman J., Merrill D.W. Distance and risk measures for analysis of spatial data: a study of childhood cancers. *Social Science Medicine*, 34:769-777, 1992.
491. Stern S., Margolin L., Weiss B., Lu S.T., Michaelson S.M. Microwaves: effects on thermoregulatory behavior in rats. *Science*; 206: 1198-1201; 1979.
492. Szmigielski S. Cancer morbidity in subjects occupationally exposed to high frequency (radiofrequency and microwave) electromagnetic radiation. *Science of the Total Environment*; 180:9-17; 1996.
493. Szmigielski S., Bielec M., Lipski S., Sokolska G. Immunological and cancer-related aspects of exposure to low-level microwave and radiofrequency fields. In: Marino A.A. ed. *Modern bioelectricity*: New York, Marcel Dekker;861-925, 1988.
494. Szmigielski S., Szudzinski A., Pietraszek A., Bielec M., Wremble J.K. Accelerated development of spontaneous and benzopyrene-induced skin cancer in mice exposed to 2450 MHz microwave radiation. *Bioelectromagnetics*, 3:179-191, 1982.
495. Tofani S., D'Amore G., Fiandino G., Benedetto A., Gandhi O.P., Chen J.Y. Induced foot-currents in humans exposed to VHF radio-frequency electromagnetic fields. *IEEE Transactions on Electromagnetic Compatibility*, EC-37: 96; 1995.
496. Williams G.M. Comment on "Acute low-intensity microwave exposure increases DNA single-strand break in rat brain cells" by Henry Lai and Narendra P. Singh. *Bioelectromagnetics*; 17:165; 1996.
497. Allen S.G, Bernhardt J.H., Driscoll C.M.H., Grandolfo M., Mariutti G.F., Matthes R., Mckinlay A.F., Steinmetz M., Vecchia P., Willock M. Proposals for basic restrictions for protection against occupational exposure to electromagnetic non-ionizing radiation. Recommendations of International Working Group set under the auspices of the Commission of the European Communities. *Phys. Med* ; VII: 77-89; 1991.
498. American Conference Of Government Industrial Hygienists. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Government Industrial Hygienists: 1996.
499. Blank M. *Electromagnetic fields: biological interactions and mechanisms*. American Chemical Society Press; 1995.
500. Cohen B.H., Lillienfield A.M., Kramer A.M., Hyman L.C.C. Parental factors in down's syndrome: results of the second Baltimore case control study. In:

- Population cytogenetics – studies in humans (Hook E.B., Porter I.H. eds). New York, Academy Press: 301-352; 1977.
501. DIN VDE 0848. Teil 1, Sicherheit in elektromagnetischen Feldern, Mess und Berechnungsverfahren.;Beuth Verlag, Berlin; 1995
  502. Gandhi O.P. Some numerical methods for dosimetry: extremely low to microwave frequency. *Radio Science*; 220:1283-1285; 1995.
  503. International Commission on Radiological Protection. Human respiratory tract model for radiological protection. Publication 66, Table B.6: p189, Oxford, Pergamon; 1994.
  504. Liburdy R.P. Biological interactions of cellular systems with time-varying magnetic fields. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 649: 74-95; 1992.
  505. Lillienfeld A.M., Tonascia J., Tonascia S., Libauer C.A., Cauthen G.M. Foreign service health status study – evaluation of health status of foreign service and other employees from selected eastern European posts. Final report.;Washington, DC, Department of State; Contract No. 6025-619073, NTIS PB-288163; 1978.
  506. Polk C., Postow E. Biological effects of electromagnetic fields. Second edition. Boca Raton, FL, CRC Press, 1996.
  507. Repacholi M.H., Stolwijk J.A.J. Criteria for evaluating scientific literature and developing exposure limits. *Rad. Protect. Austral.*; 9: 79-84; 1991.
  508. Repacholi M.H., Cardis E. Criteria for EMF health risk assessment. *Radiat Prot Dosim* 72: 305-312; 1997.
  509. Shellock F.G., Crues J.V. Temperature, heart rate, and blood pressure changes associated with clinical imaging at 1.5 T. *Radiology*, 163: 259-262; 1987.
  510. Sienkiewicz Z.J., Cridland N.A., Kowalczyk C.I., Saunders R.D. Biological effects of electromagnetic fields and radiation. In: Stone W.R., Hyde G., eds. *The review of radio science 1990-1992*; Oxford, Oxford University Press, pp. 737-770, 1993.
  511. Sliney D., Wolbarsht M. Safety with laser and other optical sources. London, plenum Press; 1980.
  512. Cohen B.H., Lillienfeld A.M., Kramer A.M., Hyman L.C.C. Parental factors in down's syndrome: results of the second baltimore case control study. In: *Population cytogenetics – studies in humans* (Hook E.B., Porter I.H. eds). New York, Academy Press: 301-352; 1977.
  513. European Cooperation in the Field of Scientific and Technical Research. COST 244 Workshop "Biological Effects Relevant to Amplitude Modulated RF Fields". University of Kuopio Kuopio Finland on 3-4 September 1995.
  514. European Cooperation in the Field of Scientific and Technical Research. COST 244: Biomedical effects of electromagnetic fields. Position document. Indirizzo Web: <http://www.radio.fer.hr/cost244/main>.
  515. National Institute of Environmental Science (NIEHS). NIEHS Report on: Health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields". Indirizzo Web: <http://www.niehs.nih.gov/emfrapid>.
  516. World Health Organization. Indirizzo Web: <http://www.who.int> .