3. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

3.1. Tumori

3.1.1 Leucemia infantile - Il gruppo di lavoro coordinato dal NRC (1997) concludeva la sua meta-analisi con le seguenti affermazioni. "I risultati degli studi esaminati presentano un quadro piuttosto uniforme a supporto di un'associazione della leucemia infantile con le configurazioni di corrente delle case, con la distanza delle abitazioni dalla sorgente e, limitatamente agli studi Nordici, con la stima di induzione magnetica cumulativa basata su dati storici di carico delle linee in prossimità delle case. Il calcolo del "fail-safe N" ha evidenziato che sarebbero necessari studi negativi basati su centinaia o migliaia di soggetti (4628 nel caso della stima di RRc basata sulle categorie più elevate di esposizione) per controbilanciare l'effetto evidenziato azzerandolo. D'altra parte, a fronte del coerente eccesso di rischio (40-50%) osservato in relazione all'uso di indicatori indiretti di esposizione, il rischio relativo ottenuto combinando le 4 stime relative alle misure dirette di campo magnetico all'interno delle abitazioni è 0.9 (IC 95% = 0.5-1.6) e rimane un enigma".

Il contributo degli studi più recenti sembra in grado di modificare parzialmente le conclusioni del rapporto del NRC. La meta-analisi dei tre studi che hanno utilizzato misure della durata di 24 ore del campo magnetico *indoor* come indicatore di esposizione, sembra ora indicare un eccesso di rischio del 40% circa, di entità superiore al RRc che si ottiene combinando i risultati degli studi basati su procedure indirette di valutazione dell'esposizione. Ciò rende il quadro delle evidenze un po' meno "enigmatico" (Lagorio & Comba, 1998).

È necessario, d'altra parte, sottolineare che i risultati delle meta-analisi sul rischio di leucemia infantile in relazione all'esposizione residenziale a campi magnetici devono essere interpretati con cautela, a causa dei complessi problemi metodologici soggiacenti agli esercizi di rassegna quantitativa della letteratura scientifica, che sono stati oggetto di approfondite riflessioni (Blair et al., 1995).

In conclusione, gli studi epidemiologici suggeriscono un'associazione tra l'esposizione residenziale a campi magnetici a 50 Hz e la leucemia infantile. Il nesso di causalità non è tuttavia dimostrato, sia a causa di limitazioni nel disegno degli studi e nel 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.

Negli Stati Uniti, un gruppo di lavoro del National Institute for Environmental Health Sciences (NIEHS) ha recentemente pubblicato una valutazione degli effetti sanitari dell'esposizione a campi elettrici e magnetici di frequenza industriale, realizzata secondo la metodologia dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (NIEHS, 1998). Tale gruppo di lavoro ha ritenuto che gli studi epidemiologici disponibili fornissero una limitata evidenza di cancerogenicità riguardo alla leucemia infantile, e che l'evidenza relativa ai tumori cerebrali e ai linfomi infantili fosse da considerare inadeguata.

Per valutare l'impatto che l'esposizione a campi magnetici a frequenza industriale potrebbe avere sul rischio di leucemia infantile in Italia, nel caso in cui l'associazione suggerita dagli studi epidemiologici fosse di natura causale, si possono fare alcune stime.

Per stimare il numero di casi attribuibili ad una data esposizione sono necessarie informazioni su: (i) la proporzione di popolazione esposta (Pe) ad un determinato livello del fattore di rischio in studio e (ii) il rischio relativo (RR) per gli esposti. A partire da tali parametri, si può calcolare il rischio attribuibile per la popolazione generale (RAp) secondo la seguente formula:

$$[Pe(RR-1)]/[1+Pe(RR-1)]$$

Il RAp rappresenta la proporzione di nuovi casi di malattia attribuibili all'effetto dell'esposizione in studio o, alternativamente, la frazione di casi prevenibili mediante opportuni interventi di riduzione dell'esposizione. Volendo esprimere questa stima d'impatto in valore assoluto, si può calcolare l'eccesso di casi attribuibili all'esposizione

come prodotto del RAp per il numero dei nuovi casi di malattia diagnosticati ogni anno nella popolazione.

Non sono ancora disponibili in Italia dati sui livelli di esposizione domestica a campi magnetici a 50 Hz basati su campagne di misure nelle abitazioni. I risultati preliminari di un'indagine pilota condotta durante la pianificazione dello studio multicentrico italiano sulla leucemia infantile ("SETIL") suggeriscono che la frequenza di esposizione ad induzioni magnetiche indoor ≥0.2 µT possa essere compresa tra 1 e 10% (Magnani & Salvan, 1997). È stata, invece, realizzata una stima della proporzione di residenti esposta a vari livelli di campi magnetici indoor generati da linee elettriche ad alta tensione (132-380 kV), basata sul numero di edifici residenziali situati a varie distanze da elettrodotti di pertinenza dell'ENEL e delle Ferrovie dello Stato (Anversa et al., 1995). E' anche disponibile una stima del numero medio annuale di nuovi casi di leucemia infantile, basata su proiezioni nazionali dei dati raccolti dai Registri Tumori esistenti in Italia (Magnani et al., 1992).

Per la stima dell'entità dell'associazione tra incidenza di leucemia infantile ed esposizione a livelli di induzione magnetica indoor ≥0.2 μT, sono state utilizzati i diversi rischi relativi combinati (RRc) ottenuti nella meta-analisi di Lagorio e Comba (1998).

I risultati di queste analisi (Tabella 33) sono da interpretare con cautela, in quanto basate su una serie di assunzioni non interamente verificate. L'impatto delle sole linee dell'alta tensione sul rischio di leucemia tra i bambini italiani sembra nel complesso circoscritto. Se, invece, si ipotizza una frequenza di esposizione residenziale ad induzioni magnetiche ≥0.2 μT generate da sorgenti multiple nell'ordine del 1-10%, l'impatto sanitario ipotizzabile assumerebbe un peso più rilevante, in accordo con le previsioni di Grandolfo *et al.* (1989).

Tabella 33. - Casi di leucemia infantile attribuibili ogni anno in Italia all'esposizione residenziale a campi magnetici generati da elettrodotti d'intensità 20.2 µT.

	Esposizione	RRc	Pe	RAp	Casi osservati	Casi in eccesso
Sorgente	Indicatore	(IC 95%)		(IC 95%)		(IC 95%)
Elettrodotti	Wire codes	1.29 (1.08-1.55) 0.0054	0.0054	0.0016 (0.0004-0.0030)	432	0.7 (0.2-1.3)
Elettrodotti	Distanza	1.20 (0.87-1.65)	0.0054	0.0011 (0.0000-0.0035)	432	0.5 (0.0-1.5)
Elettrodotti	Wire codes o distanza	1.27 (1.08-1.49)	0.0054	0.0015 (0.0004-0.0026)	432	0.6 (0.2-1.1)
Elettrodotti	Stime storiche	1.57 (0.89-2.79)	0.0054	0.0031 (0.0000-0.0096)	432	1.3 (0.0-4.1)
Sorgenti multiple	Misure di 24 h (stime più basse)	1.36 (0.98-1.88)	0.01	0.0036 (0.0000-0.0087)	432	1.5 (0.0-3.8)
Sorgenti multiple	Sorgenti multiple Misure di 24 h (stime più elevate)	1.66 (1.09-2.53)	0.10	0.0619 (0.0089-0.1327)	432	26.7 (3.9-57.3)

RRc = rischio relativo combinato (Lagorio & Comba, 1998); IC 95% = intervallo di confidenza al 95%; Pe = proporzione di esposti nella popolazione (Anversa et al., 1995 ovvero ipotesi di variabilità tra 1 e 15%); RAp = proporzione di casi attribuibili all'esposizione; casi osservati = stima del numero medio annuale di casi incidenti di leucemia infantile (Magnani et al., 1992); casi in eccesso = numero di nuovi casi di leucemia infantile attribuibili ogni anno all'esposizione residenziale a campi magnetici d'intensità ≥0.2 µT. 3.1.2 Tumori dell'adulto ed esposizione residenziale.- Li e Thériault, in una rassegna degli studi sui tumori degli adulti in relazione all'esposizione da elettrodotti pubblicati entro il 1994 (Li & Thériault, 1996) concludevano che l'evidenza nel suo insieme non poteva essere considerata di supporto ad un'ipotetica relazione causale tra esposizione residenziale a campi magnetici e incidenza di leucemia, tumori cerebrali o tumore della mammella nell'adulto. Tuttavia, le difficoltà principali nell'interpretazione dei risultati degli studi esaminati e nella spiegazione delle loro incoerenze, risiedevano secondo questi Autori più nell'inadeguata potenza statistica delle indagini che non nella possibilità di distorsioni o di effetti di confondimento non controllati.

I risultati della coorte finlandese di residenti in prossimità di elettrodotti (Verkasalo et al., 1996) rafforzano l'evidenza negativa riguardo alla possibile associazione tra esposizione residenziale a campi magnetici e tumori negli adulti, pur lasciando aperto il problema per alcune particolari neoplasie.

I risultati dello studio caso-controllo di Taiwan (Li et al., 1997), d'altra parte, supportano un ruolo eziologico dell'esposizione residenziale a campi magnetici nei confronti della leucemia nell'adulto, ma non per i tumori cerebrali né per il tumore della mammella nella donna.

Bisogna, tuttavia, sottolineare che la mancata considerazione di altre sorgenti di esposizione, in particolare quelle eventualmente presenti sui luoghi di lavoro, rende estremamente difficile l'interpretazione delle evidenze derivanti dagli studi epidemiologici sul rischio di tumori e l'esposizione residenziale a campi magnetici a 50 Hz condotti tra gli adulti.

Da questo punto di vita, i risultati dell'unico studio che supera i limiti tradizionali degli studi sull'esposizione residenziale negli adulti (Feychting et al., 1997), analizzando il rischio di tumori nell'adulto in relazione ad esposizioni sia residenziali che professionali, sono di notevole interesse. In questo studio, che pure presenta una potenza statistica non ottimale, si osserva un incremento del rischio di leucemia (OR 3.7; IC 95% 1.5-9.4) tra gli esposti sia in ambito residenziale che professionale a

induzioni magnetiche d'intensità uguali o superiori a 0.2 μT, mentre non viene documentata un'associazione tra esposizione e rischio di tumori cerebrali.

Le evidenze sulla relazione tra il rischio di tumori nell'adulto e l'uso di apparecchi elettrici in grado di determinare esposizioni frequenti e durature a campi magnetici elevati e/o intermittenti sono scarse e sono necessarie ulteriori studi.

Il rapporto del NIEHS (1998) considera inadeguate le evidenze epidemiologiche sull'associazione tra esposizione residenziale a campi magnetici e rischio di tumori negli adulti, con particolare riferimento ai risultati degli studi sulla leucemia, sui tumori della mammella e sui tumori cerebrali, a causa di limitazioni nel disegno degli studi, incoerenze di risultati tra studi, e alla presenza di numerosi studi negativi. Viene ribadita, inoltre, che la qualità della valutazione dell'esposizione costituisce una seria limitazione in tutti gli studi disponibili.

Riguardo allo studio di Feychting et al. del 1997, che analizza il contributo delle esposizioni in ambito residenziale e lavorativo, il rapporto del NIEHS (1998) sottolinea l'importanza dell'indagine che, per la prima volta, cerca di superare i limiti di una valutazione incompleta dell'esposizione, ma osserva anche che lo studio ha dimensioni numeriche ridotte e che la valutazione dell'esposizione presenta dei limiti soprattutto per quel che riguarda le donne.

3.1.3 Tumori nell'adulto ed esposizione professionale.- Commentando i risultati degli studi sull'esposizione professionale pubblicati entro il 1994, il National Research Council americano (NRC; 1997) formulava le seguenti osservazioni. "Da un punto di vista metodologico questi nuovi studi rappresentano evidenti progressi rispetto a quelli precedenti basati sul solo titolo professionale. I ricercatori hanno sviluppato approcci elaborati per classificare l'esposizione in modo più accurato e per controllare i potenziali confondenti. Nonostante questi miglioramenti, i profili di associazione non sono diventati né più chiari né più pronunciati, ma neppure sono scomparsi. I rischi relativi del valore di 2-3 per le categorie più elevate di esposizione evidenziati negli studi di alta qualità di Floderus (Floderus et al., 1993) e Thériault (Thériault et al.,

1994) non possono essere ignorati. D'altra parte, le incongruenze relative alle diverse neoplasie per le quali vengono riportati eccessi di rischio, la presenza di studi contraddittori (Sahl et al., 1993) e i gradienti dose-risposta irregolari rendono problematica l'interpretazione delle nuove evidenze. Nell'insieme, gli studi più recenti hanno rafforzato piuttosto che indebolito la probabilità di un'associazione tra tumori ed esposizione professionale a campi elettrici e magnetici, ma non sono riusciti a dimostrare un'associazione con un elevato grado di certezza" (NRC, 1997).

Il rapporto del NIEHS (1998) asserisce che gli studi epidemiologici relativi alla valutazione del rischio di tumori in soggetti professionalmente esposti a campi magnetici depongono per una limitata evidenza di cancerogenicità con riferimento al rischio di leucemia linfatica cronica (CLL), mentre le evidenze relative ad altre neoplasie vengono definite inadeguate.

3.1.4 Tutti i tumori.- Nella valutazione complessiva, i campi elettrici e magnetici a bassissima frequenza vengono classificati dal NIEHS come possibili cancerogeni per l'uomo (gruppo 2B). Viene esplicitamente sottolineato che tale classificazione riflette una decisione conservativa orientata alla sanità pubblica, basata sulla limitata evidenza di un aumento di incidenza della leucemia infantile associato all'esposizione residenziale e di un incremento di frequenza di leucemia linfatica cronica associato all'esposizione professionale (NIEHS, 1998).

Si noti, a questo proposito che in un precedente rapporto ISTISAN (Comba et al., 1995) la valutazione dell'evidenza di cancerogenicità dei campi magnetici a 50 Hz era stata espressa in termini di "probabilità" (gruppo IARC 2A) anziché di "possibilità" (gruppo IARC 2B) come ha fatto il NIEHS. Questa difformità non deve stupire, per due ordini di motivi. In primo luogo, trattandosi dei 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 fra 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.

3.2. Malattie neurodegenerative

Lo studio dei potenziali effetti cancerogeni dell'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz riveste un interesse prioritario in sanità pubblica a causa della gravità degli esiti (con particolare riferimento alle neoplasie infantili) e ha, pertanto, ricevuto un'attenzione preminente da parte della comunità scientifica.

Gli studi sulla relazione tra esposizione a campi ELF d'intensità inferiore ai limiti sanitari basati sulla prevenzione di effetti acuti e malattie a lungo termine di tipo non neoplastico sono molto meno numerosi e l'interpretazione dei risultati disponibili è ancora più problematica.

Questa rassegna si è limitata a quegli effetti analizzati in un numero di indagini epidemiologiche ragionevolmente adeguato a consentire una lettura critica dei risultati.

Abbiamo ritenuto che gli studi sulle malattie neurodegenerative rispondessero a tale criterio d'inclusione.

Le indagini epidemiologiche sulla relazione tra esposizione a campi magnetici a bassa frequenza e rischio di malattie neurodegenerative qui esaminate presentano una notevole variabilità nel disegno dello studio (due studi di coorte su addetti all'industria dell'elettricità; sette studi caso-controllo; due studi di sorveglianza della mortalità per professione), nelle procedure di valutazione dell'esposizione e nei metodi di analisi.

Per quanto riguarda il disegno degli studi, bisogna ricordare in primo luogo i limiti delle analisi di sorveglianza della mortalità professionale nel valutare associazioni tra esposizione ed effetto. Tali limiti sono, in estrema sintesi, dovuti a:

- la scarsa accuratezza della professione quale indicatore di esposizione ad agenti fisici o chimici presenti sui luoghi di lavoro (dovuta alla scarsa validità dell'informazione registrata sul certificato di morte come stima della professione prevalente ovvero alla limitata rappresentatività della professione dichiarata al censimento riguardo alla storia lavorativa personale complessiva);
- ii. la scarsa validità della causa di morte certificata quale indicatore di diagnosi in vita di una malattia neurodegenerativa, in particolare per quanto riguarda il morbo di Parkinson e la demenza di Alzheimer (a causa del lungo decorso di tali patologie e del verificarsi del decesso per cause intercorrenti) e in minor misura per la sclerosi laterale amiotrofica (data la rapida progressione della malattia ed il rapporto diretto tra malattia e circostanze del decesso);
- iii. i metodi di stima del rischio relativo tra gli "esposti", basati su misure di associazione quali i rapporti proporzionali di mortalità (PMR) ed i rapporti tra odds di mortalità (MOR) che sono sensibili a differenze nel profilo complessivo di mortalità delle popolazioni a confronto.

I disegni di tipo caso-controllo e coorte sono adatti, in generale, a valutare ipotesi eziologiche nei confronti di patologie a lunga latenza. Gli studi di coorte, tuttavia, sono poco efficienti (o efficienti solo a costi troppo elevati per essere realizzabili) per studiare l'incidenza di patologie rare. Gli studi caso-controllo, d'altra parte, sono suscettibili a distorsioni legate a procedure inappropriate di selezione dei casi e/o dei

controlli (bias di selezione), ovvero ad errori nell'accertamento dell'esposizione (bias di informazione).

Tra gli studi caso-controllo disponibili, in particolare, si osserva una grande varietà di procedure di selezione dei casi e dei controlli. Per quanto riguarda la scelta dei casi, uno studio utilizza dati di mortalità (Gunnarson et al., 1991), quattro arruolano casi prevalenti (Deapen & Henderson, 1996; Davanipour et al., 1997; Sobel et al., 1995; Sobel et al., 1996) e solo due includono casi di nuova diagnosi (Gunnarson et al., 1992; Feychting et al., 1998), che rappresentano la scelta ottimale da un punto di vista metodologico. Per quanto concerne la selezione di casi e controlli, inoltre, in tre studi su sette entrambi i gruppi di soggetti hanno un chiaro riferimento ad una base di popolazione (Gunnarson et al., 1991; Gunnarson et al., 1992; Feychting et al., 1998), mentre nei rimanenti quattro studi non è possibile escludere distorsioni legate all'uso fonti di selezione dei casi ad adesione volontaria (Deapen & Henderson, 1986), alla selezione di controlli da basi secondarie – ospedali (Sobel et al., 1995; Sobel et al., 1996) e vicini, conoscenti o parenti dei casi – (Deapen & Henderson, 1986; Davanipour et al., 1997) e a diverse percentuali di adesione da parte dei casi e dei controlli considerati eligibili per lo studio.

Per quanto concerne le procedure di valutazione dell'esposizione, la maggior parte delle indagini si limita all'uso del titolo professionale, registrato sul certificato di morte o sulle cartelle cliniche. Solo negli studi più recenti, di coorte (Savitz et al., 1998_b; Johansen & Olsen, 1998) e caso-controllo (Feychting et al., 1998), sono disponibili stime quantitative dell'intensità di induzione magnetica per mansione. Tali stime non sono basate su misure individuali dell'esposizione, ma vengono attribuite all'individuo associando a ciascuna mansione l'intensità media di induzione magnetica misurata su gruppi di lavoratori attualmente in servizio.

Un altro limite degli studi epidemiologici condotti fino ad oggi (esclusivamente di tipo professionale) consiste nella incompletezza della valutazione dell'esposizione personale a campi elettrici e magnetici a bassissima frequenza, in riferimento alle molteplicità di sorgenti presenti in ambito residenziale oltreché lavorativo. Un accertamento incompleto dell'esposizione, anche se di tipo non differenziale (cioè di

identico grado per i casi e per i soggetti di riferimento) produce effetti non facilmente prevedibili, in termini di entità e direzione, sulle misure di associazione (Loomis & Savitz, 1994).

Gli studi esaminati (ad esclusione del caso-controllo di Gunnarson et al., 1992 e della coorte di Savitz et al., 1998_b) non hanno tenuto conto, nell'analisi della relazione tra campi ELF e rischio di malattie neurodegenerative, del potenziale effetto di confondimento da parte di altre esposizioni professionali (ad esempio solventi).

La maggior parte degli studi disponibili, inoltre, non ha analizzato l'interazione tra i diversi fattori di rischio, ambientali ed individuali. Questo è un limite molto importante degli studi condotti sinora, tenuto conto delle ipotesi correnti in merito alla multifattorialità dell'eziologia e alla complessità dei meccanismi patogenetici ipotizzati per le malattie neurodegenerative. In un solo studio (Gunnarson *et al.*, 1992) è stato valutato il rischio relativo connesso all'interazione tra diversi fattori di rischio: il RR per malattie del motoneurone era 15.6 (IC 95% 2.8-87.0) per i soggetti di sesso maschile professionalmente esposti a solventi e con familiarità per malattie neurodegenerative e patologie tiroidee.

In alcuni studi caso-controllo l'eligibilità dei casi è stata ristretta alle forme sporadiche di SLA (Davanipour et al., 1997) o ad esordio tardivo per il MA (Sobel et al., 1995; Sobel et al., 1996), per escludere le forme a possibile eziologia genetica. Questa scelta preclude per definizione la possibilità di individuare fattori di rischio che esercitino azioni non di induzione della malattia, ma di precipitazione o di accelerazione del decorso clinico.

Gli studi di sorveglianza della mortalità per professione sono studi esplorativi, del tutto inadeguati a valutare ipotesi eziologiche (Gunnarson et al., 1991; Schulte et al., 1996; Savitz et al., 1998_a).

La maggior parte degli studi caso-controllo esaminati (Deapen & Henderson, 1986; Sobel et al., 1995; Sobel et al., 1996; Davanipour et al., 1997) presenta notevoli limiti nel disegno.

Due, degli 11 studi esaminati, sono particolarmente solidi nel disegno e relativamente accurati nella stima dell'esposizione individuale: lo studio caso-controllo

sul MA innestato nella coorte dei gemelli svedesi (Feychting et al., 1998) e l'analisi della mortalità per MA, SLA e MP nella coorte americana dei dipendenti delle aziende di produzione e distribuzione di elettricità (Savitz et al., 1998_b). I dati d'incidenza rilevati mediante procedure diagnostiche standardizzate utilizzati nello studio della Feychting (1998) sono senz'altro superiori ai dati di mortalità disponibili per lo studio di Savitz et al. (1998_b), in particolare per quanto riguarda il MA, che può essere facilmente sottoaccertato nei certificati di morte.

Lo studio degli addetti alle industrie "elettriche" danesi (Johansen & Olsen, 1998), pur essendo molto simile allo studio americano (Savitz et al., 1998_b), non ha la potenza statistica sufficiente per essere informativo.

I due studi con le migliori caratteristiche metodologiche (Feychting et al., 1998 e Savitz et al., 1998_b) confermano entrambi l'associazione tra esposizione a campi magnetici e malattie neurodegenerative. I risultati di tali studi presentano, però, alcune incoerenze: il rischio di MA risulta associato alle esposizioni relative all'ultima attività lavorativa prima della diagnosi nello studio di Feychting et al. (1998) e alla professione svolta almeno 20 anni prima della diagnosi nello studio di Savitz et al. (1998_b).

In conclusione, gli studi epidemiologici qui esaminati forniscono qualche suggerimento in merito ad un possibile contributo dell'esposizione a campi magnetici a 50/60 Hz nei confronti del rischio di malattie neurodegenerative, in particolare SLA e MA, che merita di essere verificato attraverso lo sviluppo di ulteriori ricerche.

Sono stati recentemente suggeriti possibili meccanismi d'azione dei campi magnetici a 50/60 Hz nella patogenesi delle malattie neurodegenerative. Potrebbero essere implicate alterazioni del flusso degli ioni calcio attraverso le membrane cellulari (Sobel & Davanipour et al., 1996). Potrebbe anche trattarsi di un effetto indiretto mediato da un'influenza dell'esposizione a campi magnetici sulla secrezione di melatonina, sostanza prodotta dall'epifisi e rilasciata in risposta alla scomparsa della luce solare, implicata in molteplici funzioni neuro-endocrine e dotata di elevate proprietà antiossidanti (Simonian & Coyle, 1996; Reiter, 1998). Ciascuna di queste ipotesi, tuttavia, richiede sostanziali convalide sperimentali.

La possibilità di un'associazione tra malattie neurodegenerative ed esposizione a campi ELF riveste importanti implicazioni da un punto di vista di sanità pubblica, data l'alta prevalenza di queste patologie e il loro prevedibile aumento in tutti i paesi industrializzati, in sintonia con il progressivo invecchiamento della popolazione (Floderus, 1997). Per tale motivo è opportuno prevedere lo sviluppo di indagini epidemiologiche caratterizzate da diagnosi basate su procedure cliniche e strumentali validate, da raffinati metodi di valutazione dell'esposizione ad agenti ambientali, dalla considerazione del ruolo della suscettibilità genetica individuale e, infine, dall'analisi dell'interazione tra diversi fattori di rischio.

3.3 Prospettive

L'esame della letteratura epidemiologica sui tumori e le malattie neurodegenerative fra i soggetti esposti a campi a 50Hz per motivi professionali e residenziali evidenzia una serie di elementi che nel complesso sostengono l'ipotesi della rilevanza eziologica di tali esposizioni, pur senza giungere alla possibilità di formulare una valutazione di nesso causale certo.

Ciò giustifica la raccomandazione di realizzare nuovi e più validi studi epidemiologici, che si caratterizzino per l'adozione di protocolli sempre più sofisticati.

L'esigenza di disporre di ulteriori dati non implica tuttavia il differimento a tempo indeterminato delle politiche di riduzione dell'esposizione, come detto nel "Documento Congiunto dell'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sulla problematica della protezione dei lavoratori e della popolazione dalle esposizioni a campi elettrici e magnetici ed a campi elettromagnetici a frequenze comprese tra 0 Hz e 300 GHz" – 29 gennaio 1998. Tale riduzione dell'esposizione potrà essere attuata con maggior incisività per quanto attiene le nuove linee e installazioni elettriche, rispetto al risanamento della situazione esistente. Per quest'ultimo, infatti, è auspicabile che gli sforzi vengano concentrati sulle situazioni più "estreme", quelle cioè nelle quali il dato medio di una abitazione o un luogo di lavoro si discosta più marcatamente dai valori del

"fondo" urbano, sulla base di considerazioni ispirate a un principio di equità, sul quale si registrano ormai ampie convergenze (Botti & Comba, 1998).

E' infine ragionevole, visto il peso che la leucemia infantile ha nella valutazione complessiva, che il massimo grado di priorità sia assegnato a tutti gli interventi di prevenzione indirizzati agli spazi destinati all'infanzia, quali scuole, asili, nidi e parchi gioco.

APPENDICE

ESPOSIZIONE RESIDENZIALE A CAMPI MAGNETICI A 50/60 HZ

Gli studi epidemiologici sull'associazione tra esposizione residenziale a campi magnetici e rischio di tumori hanno utilizzato indicatori diversi nonché accomunati da un certo grado di imprecisione ed inaccuratezza rispetto al riferimento ideale rappresentato dall'esposizione vera di lungo periodo. Ciò nonostante, la valutazione dell'esposizione negli studi che stiamo esaminando era basata su procedure metodologicamente sofisticate che meritano una descrizione dettagliata.

i. Configurazione di corrente delle abitazioni (wire codes)

La procedura basata sulla configurazione di corrente delle linee elettriche e sulla loro distanza dalle abitazioni è stata introdotta da Wertheimer e Leeper nello studio sulla leucemia infantile pubblicato nel 1979. L'originale classificazione dicotomica (alte e basse configurazioni) era poi stata ampliata a 4 categorie (Wertheimer & Leeper, 1982): poli terminali; configurazioni normalmente basse (OLCC); configurazioni normalmente elevate (OHCC) e configurazioni molto elevate (VHCC). Savitz ha successivamente modificato la denominazione della classe "poli terminali" in "configurazioni molto basse" (VLCC) ed ha introdotto la categoria dei "cavi interrati" (UG) all'estremo inferiore della classificazione (Savitz et al., 1988; Barnes et al., 1989).

L'indicatore wire code è stato utilizzato in 9 dei 37 studi sull'esposizione residenziale in bambini ed adulti pubblicati fino ad oggi (Wertheimer & Leeper, 1979; Fulton et al., 1980; Wertheimer & Leeper, 1982; Savitz et al., 1988; Severson et al., 1988; London et al., 1991; Preston-Martin et al., 1996a; Gurney et al., 1996; Linet et al., 1997).

Tabella 1. - Schema della classificazione "wire coding" (Wertheimer & Leeper, 1982).

Li	nee	Dista	nza dalle	abitazio	ni (m)
		<7.5	7.5-15	15-40	>40
1.	Trasmissione; Distribuzione ≥3 fasi e cavi spessi	VHCC	VHCC	OHCC	OLCC
2.	Distribuzione 3 fasi e cavi sottili	VHCC	OHCC	OLCC	VLCC
3.	Distribuzione ≤220 V - I derivazione (≥3 case)	OHCC	OHCC	OLCC	VLCC
4.	Distribuzione ≤220 V - I (1-2 case) e II derivazione.	OLCC	OLCC	OLCC	VLCC
5.	Poli terminali	VLCC	VLCC	VLCC	VLCC

La procedura di attribuzione del wire code non è intrusiva ed è poco soggetta al problema dei dati mancanti dovuto a rifiuto di partecipazione o a difficoltà tecniche di accedere alle abitazioni dei soggetti emigrati dal luogo di origine. Questo metodo, inoltre, presenta un'elevata riproducibilità (95% di concordanza tra due giudici indipendenti in Savitz et al., 1988) e una notevole stabilità temporale (91% di concordanza tra osservazioni ripetute a distanza di 5 anni in Dovan et al., 1993). La sua validità come stima dell'esposizione residenziale di lunga durata è impossibile da valutare in mancanza di serie storiche di misure dirette indoor. Tuttavia, è legittimo pensare che alcune componenti soggettive, quali la valutazione ad occhio dello spessore dei cavi delle linee di distribuzione trifasiche o la classificazione in più categorie delle linee secondarie di distribuzione, possano comportare un certo grado di misclassificazione dell'esposizione. Per risolvere questo problema è stata proposta una procedura semplificata di wire coding (Kaune & Savitz, 1994), che è stata valutata in una rielaborazione dello studio caso-controllo sui tumori infantili di Savitz et al., (1988) curata da Savitz & Kaune (1993). I risultati (Tabella 2) sembrano indicare una maggiore accuratezza del nuovo schema di classificazione rispetto alla procedura originale.

Tabella 2. - Rischi di leucemia e tumori cerebrali infantili in relazione alla versione originale dei wire codes (in cinque categorie o dicotomica) e in relazione ad una procedura semplificata di assegnazione del wire code in tre livelli (Savitz & Kaune, 1993).

Wire code	Leu	cemie	Tumor	i cerebrali
	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Originali – dicotomici				
LCC	1.0	*	1.0	
HCC	1.5	0.9-2.6	2.1	1.1-3.8
Originali - 5 livelli				
UG	1.0	-	1.0	-
VLCC	0.9	0.3-2.6	1.4	0.5-4.4
OLCC	2.2	0.7-2.1	0.9	0.4-1.8
OHCC	1.4	0.7-2.8	2.0	0.9-4.3
VHCC	2.8	0.9-8.3	1.9	0.5-8.1
Semplificati				
LWC	1.0	-	1.0	
MWC	1.3	0.7-2.1	1.2	0.6-2.3
HWC	2.9	1.5-5.5	2.5	1.1-5.5

Per quanto riguarda l'applicabilità dei wire codes a contesti diversi da quello in cui la procedura fu originalmente sviluppata, è stata dimostrata la necessità di adattare lo schema di classificazione alle

specificità locali e sono stati suggeriti dei protocolli di valutazione per caratterizzare tali specificità (Leeper et al., 1991). Tuttavia, i wire codes sono da considerare estremamente specifici per il contesto nord-americano e sembrano difficilmente esportabili ad altre situazioni.

ii. Campi calcolati e stime storiche di esposizione da elettrodotti

Il problema della stima dell'esposizione pregressa e di lunga durata ai campi magnetici generati dalle linee ed installazione elettriche è stato affrontato in Europa e altrove (prima in Inghilterra, poi in Scandinavia, e recentemente a Taiwan) in modo originale rispetto all'esperienza americana. Complessivamente, 7 dei 37 studi sull'esposizione residenziale in bambini ed adulti ha utilizzato calcoli teorici dei campi magnetici indoor.

Nello studio caso-controllo sulle neoplasie linfoemopoietiche dell'adulto realizzato in Inghilterra (Youngson et al., 1991) sono stati calcolati i campi magnetici generati da linee aeree di trasmissione (275 e 400 kV) e da linee di distribuzione ad alto (da 6.6 a 132 kV) e basso voltaggio (240 e 415 V) in case situate a predefinite distanze dagli elettrodotti (≤500 m dalle linee a maggior voltaggio e ≤250 o ≤100 m dalle linee di voltaggio inferiore), tali che il contributo della linea al campo magnetico all'interno delle abitazioni fosse superiore a 0.01 µT. Per ciascuna residenza abitata dai soggetti in studio nei 5 anni precedenti la diagnosi (o relativa data di riferimento) è stata calcolata una stima del campo magnetico prodotto dagli elettrodotti in condizioni di massimo carico, al centro della casa e ad 1 m dal suolo. Se un'abitazione era situata in prossimità di più elettrodotti, veniva calcolato un campo magnetico medio, come radice quadrata della sommatoria dei quadrati dei singoli contributi di ciascuna linea. L'indicatore di esposizione utilizzato nell'analisi dello studio era il campo magnetico calcolato di valore massimo sui cinque anni di storia residenziale esaminata, con la categoria <0.01 µT presa come riferimento. Tale categoria includeva il 96% dei soggetti in studio, senza differenze tra casi e controlli. Gli esposti a campi magnetici calcolati ≥0.1 µT erano il 4% della popolazione in studio, e gli esposti a livelli ≥0.3 µT erano lo 0.4%.

Le indagini caso-controllo svedesi sulle leucemie e i tumori cerebrali infantili (Feychting & Ahlbom, 1993) e dell'adulto (Feychting & Ahlbom, 1994) prendono come base dello studio i residenti tra il 1960 e il 1985 in abitazioni situate a distanze ≤300 m da linee elettriche a 220 e 400 kV (15000 km di linee distribuite su un territorio di 450000 km²). Rispondevano a tale criterio di eligibilità circa 450000 persone (il 6% della popolazione svedese). Le mappe relative alle aree di localizzazione delle linee, fornite dalle aziende di produzione e distribuzione di energia elettrica, sono state utilizzate dall'Ufficio Generale del Catasto svedese per individuare tutte le proprietà situate all'interno di un corridoio di circa 300 m dalle linee. I residenti in tali proprietà sono state identificati tramite i Registri Anagrafici comunali. Le stime dei campi calcolati sono state realizzate mediante uno specifico programma elaborato dal Dipartimento Energetico nazionale, che prendeva in considerazione l'altezza dei piloni, la distanza tra

piloni, la distanza tra cavi, la posizione relativa dei cavi, l'altitudine dell'abitazione rispetto all'altezza dei piloni e la distanza dell'abitazione dalle linee. Inoltre, per il calcolo dell'induzione magnetica cumulativa, è stato incluso nel modello di predizione il carico medio annuale di ciascuna linea sul periodo 1958-85. Per ogni singola abitazione veniva tenuto conto del diverso contributo di tutte le linee (ad esclusione dei cavi interrati) situate in prossimità.

Nello studio caso-controllo sui tumori infantili (1707 casi e 4788 controlli di popolazione) realizzato in Danimarca (Olsen et al., 1993) sono state ricostruite le storie residenziali complete dei soggetti in studio dalla gestazione alla diagnosi. Tutte le abitazioni identificate (6495 in totale) sono state classificate in base alla distanza da linee elettriche aeree o interrate, con l'ausilio di mappe fornite dalle divisioni locali delle aziende danesi di produzione e distribuzione di elettricità. L'esposizione d'interesse per gli Autori consisteva nell'induzione magnetica generata da linee aeree di trasmissione, da cavi di trasmissione e da sottostazioni di voltaggio compreso tra 50 e 400 kV. Sulla base di predizioni teoriche, venivano considerate come aree potenzialmente esposte le seguenti situazioni: ≤150 m da linee aeree o da sottostazioni di trasformazione a 220 e 400 kV; <75 m da linee aeree o da sottostazioni di trasformazione a 132 e 150 kV; ≤35 m da linee aeree o da sottostazioni di trasformazione a 50-60 kV; <20 m da linee interrate a 220 e 400 kV; ≤5 m da linee interrate a 132 e 150 kV; ≤2.5 m da linee interrate a 50 e 60 kV. Tutte le case situate esternamente alle aree di potenziale esposizione sono state definite come non esposte (99% delle abitazioni totali). L'induzione magnetica media annuale in ciascuna abitazione è stata calcolata sulla base dei seguenti parametri: distanza tra casa ed installazione elettrica, categoria di linea, data di costruzione, date di eventuali successive modificazioni, tipo di pilone (altezza, distanza tra piloni, e distanza tra fasi), ordinamento delle fasi e carico medio annuale di corrente. Per l'analisi sono stati utilizzati due indicatori di esposizione: (a) l'induzione magnetica media annuale, calcolata sul totale delle abitazioni occupate dal soggetto; (b) l'esposizione residenziale cumulativa (µT-mesi), calcolata come sommatoria dei prodotti tra induzione magnetica media annuale di ciascuna abitazione e relativa durata di residenza.

Due studi di coorte finlandesi hanno analizzato l'incidenza di tumori tra i bambini (Verkasalo et al., 1993) e gli adulti (Verkasalo et al., 1996) residenti tra il 1970 e il 1989 in abitazioni situate entro 500 m da linee aeree a 110, 220 e 400 kV. La lunghezza totale della rete di trasmissione e distribuzione a 110-400 kV in Finlandia nel 1989 era di circa 20000 km. Il metodo di valutazione dell'esposizione (Valjus et al., 1995) consisteva in stime storiche del campo magnetico all'interno delle abitazioni ed era basato su due strumenti principali: (a) un sistema informativo geografico (GIS) e (b) un programma per il calcolo teorico dei campi magnetici. Il GIS è stato utilizzato per attribuire ai record delle abitazioni, corredati delle relative coordinate geografiche, le informazioni derivanti dalla mappa delle distribuzioni geografiche delle linee elettriche e le informazioni derivanti dall'archivio sulle caratteristiche strutturali e sul carico medio annuale (1970-89) delle linee stesse. Sono state incluse negli studi 518500 persone

(134800 delle quali di età <16 anni), che rappresentavano il 10% circa della popolazione finlandese. Nel 1989, 174700 edifici risultavano situati entro 500 m dalle linee a 110-400 kV (9.7% di tutti gli edifici finlandesi) e 56163 entro 200 m (3%). La maggior parte delle abitazioni incluse nello studio era in prossimità di linee a 110 kV (91%), mentre il 4% ed il 5% degli edifici si trovava vicino a linee a 220 e 400 kV rispettivamente. Il carico medio annuale delle linee era 111 A (DS 103) per le linee a 110 kV, 182 A (DS 107) per le linee a 220 kV, e 387 A (DS 217) per le linee a 400 kV. Gli Autori stimavano che il campo magnetico atteso nelle abitazioni situate a distanze comprese tra 150 e 200 m dalle linee fosse compreso tra 0.01 e 0.1 µT. Tra gli edifici situati a meno di 200 m dalle linee, 5600 avevano induzioni magnetiche calcolate ≥0.1 μT (0.3% di tutti gli edifici finlandesi e 10% di quelli situati a <200 m dalle linee) e 400 avevano densità di flusso magnetico calcolate ≥1 µT (0.02% di tutti gli edifici finlandesi e 0.7% di quelli situati a <200 m dalle linee). Per quanto concerne i livelli di esposizione residenziale stimati per i soggetti in studio, tra il 1979 ed il 1989, 15600 persone risultavano essere state esposte a densità medie di flusso magnetico all'interno delle abitazioni ≥0.1 µT (0.3% della popolazione finlandese e 3% dei residenti a 500 m dalle linee) e circa 530 a livelli ≥1 μT (0.01% della popolazione finlandese e 0.1% dei residenti a 500 m dalle linee). Nel ventennio 1970-89, l'esposizione residenziale da elettrodotti risultava progressivamente aumentata (il numero di persone mediamente esposte a campi magnetici calcolati di livello ≥0.1 µT era 5 volte superiore nel 1989 rispetto al 1970). In questo stesso periodo il consumo di energia elettrica era triplicato in Finlandia (21.7 TWh nel 1970 e 62.3 TWh nel 1990). Una stima dell'accuratezza della procedura di calcolo dei campi magnetici all'interno delle abitazioni è stata ottenuta utilizzando il metodo di simulazione "Monte Carlo". Per un caso indice sono stati calcolati i campi stimati in relazione a 22000 combinazioni di errori casuali introdotti nelle variabili incluse nel modello. Tra le principali sorgenti di errore sono state individuate: le coordinate spaziali degli edifici, i carichi di corrente, le dimensioni tipiche dei piloni e le altezze dei conduttori. Tra i limiti della procedura, viene sottolineata la mancata considerazione dei campi magnetici generati da cabine di trasformazione situate all'interno di edifici. Il numero di tali installazioni in Finlandia viene stimato nell'ordine di 5000-6000, e secondo gli Autori tali sorgenti sarebbero in grado di innalzare notevolmente il livello del campo magnetico all'interno delle abitazioni.

In Norvegia, stime storiche del campo magnetico interno alle abitazioni sono state utilizzate per la valutazione dell'esposizione residenziale dei bambini inclusi in uno studio caso-controllo sui tumori (Tynes & Haldorsen, 1997). I campi magnetici *indoor* sono stati calcolati, come negli altri studi scandinavi precedentemente descritti, sulla base di informazioni relative alle caratteristiche ed al carico medio annuale delle linee. I ricercatori norvegesi hanno valutato in un'indagine specifica (Reitan *et al.*, 1996) il profilo di variabilità temporale nei carichi di corrente ed il suo impatto sui calcoli di campo magnetico all'interno delle abitazioni situate in prossimità di linee elettriche. Sono state analizzate le variazioni annuali, mensili, settimanali e diurne nel carico di corrente nel sistema di distribuzione

dell'elettricità della città di Oslo. Le variazioni osservate erano notevoli, di un fattore 2-4 per la variabilità stagionale e di un fattore 1.2-1.4 per la variabilità intra-giornaliera, ma non erano necessariamente in rapporto a variazioni di consumo né a modificazioni della temperatura. Gli Autori sostengono che la variabilità osservata è di entità tale da introdurre un sensibile grado di misclassificazione dell'esposizione negli studi epidemiologici che vogliano stimare l'esposizione residenziale a campi magnetici originati da linee di distribuzione mediante calcoli teorici.

Nello studio caso-controllo sui tumori dell'adulto in relazione all'esposizione residenziale a campi magnetici condotto a Taiwan (Lin et al., 1997) sono stati utilizzati indicatori di esposizione basati sul calcolo teorico dei campi magnetici nell'abitazione al momento della diagnosi.

iii. Misure dirette all'interno delle abitazioni

Poiché gli studi epidemiologici sul rischio di tumori in relazione alle esposizioni residenziali a campi magnetici hanno l'obiettivo di stimare le esposizioni pregresse più che le esposizioni attuali, le misure dirette non possono essere considerate come un indicatore intrinsecamente valido dell'esposizione a campi magnetici sperimentata dagli abitanti di una casa, ma vanno interpretate come un altro potenziale marker di tale esposizione (NRC, 1997).

Su 41 studi epidemiologici che hanno analizzato il rischio di tumori in funzione dell'esposizione residenziale a campi magnetici in adulti e bambini, 11 hanno fornito stime di rischio basate su misure dirette dell'induzione magnetica e del campo elettrico all'interno delle abitazioni (Tomenius, 1986; Savitz et al., 1988; Severson et al., 1988; London et al., 1991; Feychting & Ahlbom, 1993; Feychting & Ahlbom, 1994; Preston-Martin et al., 1996_a; Coghill et al., 1996; Michaelis et al., 1997; Linet et al., 1997; Michaelis et al., 1998). Una sintesi dei metodi utilizzati e dei livelli di campo magnetico misurati nei diversi studi viene presentata nella Tabella 3.

Il primo studio che introduce misure dirette di campo magnetico nella procedura di valutazione dell'esposizione è il caso-controllo sui tumori infantili condotto a Stoccolma (Tomenius, 1986), che effettua misure estemporanee di campo magnetico alla porta d'ingresso delle abitazioni, a 0.75 m dal suolo. L'analisi riguarda 2098 delle 2187 residenze totali (96%) occupate dai 1432 soggetti (716 casi e 716 controlli) inclusi nello studio. Il campo magnetico misurato era in media di 0.069 μT (intervallo 0.0004-1.9 μT), senza apprezzabili differenze tra le abitazioni dei casi e dei controlli. Nel 2.3% delle case i livelli di campo magnetico erano ≥0.3 μT. La densità di flusso magnetico misurabile aumentava al diminuire della distanza delle case dalle linee a 200 kV (0.11 μT nell'intervallo 100-150 m; 0.10 μT a 75-99 m; 0.15 μT a 50-74 m; 0.33 μT a 25-49 m; 0.53 μT a ≤24 m).

Il protocollo di misurazione introdotto da Savitz nello studio caso-controllo sui tumori infantili (Savitz et al., 1988) è più complesso. Gli Autori ricostruiscono l'intera storia residenziale dei bambini fino alla data della diagnosi. Vengono stabilite almeno 4 postazioni per le misure di campo elettrico e

magnetico a 60 Hz: porta d'ingresso, stanza del bambino, stanza da letto dei genitori e ogni altra stanza della casa frequentata dal bambino per almeno un ora al giorno. In ogni stanza le misure vengono effettuate al centro, lontano da apparecchi elettrici o da grandi oggetti metallici, ad 1 m dal suolo. In ogni postazione, le misure vengono effettuate con luci ed elettrodomestici spenti e ripetute con tutte le luci accese e i principali elettrodomestici in funzione. Come indicatori di esposizione per l'analisi vengono utilizzate: (a) la media di tutte le misure; (b) la media dei valori misurati nelle tre stanze disponibili per tutte le case; (c) la media dei valori misurati nelle tre stanze pesata per il tempo di permanenza del bambino in ciascuna stanza. Per quanto concerne il campo magnetico, questi tre indicatori erano altamente correlati (r = 0.95) e, perciò, i risultati riportati si limitano a quelli relativi alla media aritmetica di tutte le misure in ciascuna abitazione.

Lo studio caso-controllo sui tumori dell'adulto realizzato nello stato di Washington (Severson et al., 1988) ha impiegato il protocollo di misurazione di Savitz.

Il caso-controllo sulla leucemia infantile condotto a Los Angeles (London et al., 1991) prevedeva l'esecuzione di (a) misure estemporanee all'interno (3-4 stanze) e all'esterno (1-3 postazioni) dell'abitazione e di (b) misure sulle 24 h nella stanza da letto del bambino. Quando per un bambino erano disponibili misure relative a due o più abitazioni, è stata calcolata una media pesata sulla durata della residenza.

Nello studio caso-controllo sui tumori cerebrali infantili condotto a Los Angeles (Preston-Martin et al., 1996_a) sono state eseguite (a) misure estemporanee di campo magnetico alla porta d'ingresso e in prossimità del contatore dell'acqua; (b) un profilo di campo magnetico sul perimetro della casa; (c) misure spot di campo magnetico statico all'interno e all'esterno della casa; (c) misure di campo magnetico integrate sulle 24 h nella stanza da letto del bambino e in un'altra stanza della casa frequentata dal bambino per un congruo periodo di tempo durante la giornata.

Nello studio caso-controllo tedesco sulla leucemia infantile (Michaelis *et al.*, 1997) sono state effettuate misure del campo magnetico di 24 h nella stanza del bambino e nel soggiorno e misure di 30-40 minuti in varie altre stanze della casa mediante dosimetri EMDEX-II. La distribuzione dei valori di induzione magnetica nel campione di abitazioni in studio viene riportata nella Tabella 3. Valori \geq 0.1 μ T venivano osservati nel 5% delle misure sulle 24 h e nel 10% delle misure estemporanee. Solo l'1.5% delle misure di 24 h nella stanza del bambino (7/457) era >0.2 μ T. Cinque di questi casi erano dovuti al contributo di elettrodotti situati in prossimità delle case, e due a sorgenti interne. In tutte le case con mediane dei valori di campo magnetico nella stanza del bambino comprese tra 0.15 e 0.2 μ T, le sorgenti del campo erano interne alle abitazioni. Le misure di 24 h nella stanza del bambino correlavano bene con i valori rilevati durante le ore notturne (r = 0.92). Si osservava un significativo incremento dell'induzione magnetica media su 24 h nella stanza del bambino all'aumentare del numero di alloggi dell'edificio (0.02-0.03 μ T nelle fattorie e nelle ville unifamiliari, 0.04 μ T nelle villette a schiera e 0.06 μ T negli

appartamenti). Lo stesso protocollo di misura è stato adottato nell'estensione di questo studio alla città di Berlino (Michaelis et al., 1998).

L'indicatore di esposizione residenziale a campi magnetici utilizzato nello studio caso-controllo del NCI americano (Linet et al., 1997) consisteva in una media delle misure effettuate in diversi ambienti della casa, pesata sul tempo di permanenza del bambino nelle varie stanze. Il protocollo di misura, elaborato con estrema accuratezza e validato in due studi pilota (Kaune et al., 1994; Friedman et al., 1996), includeva tutte le residenze occupate dai soggetti in studio nei primi cinque anni di vita e prevedeva, in ciascuna abitazione, l'esecuzione di misure del campo magnetico a 60 Hz nella stanza da letto del bambino (24 h e 30 sec), nel soggiorno, cucina e ingresso (30 sec). In ciascuna abitazione sono stato effettuate anche misure del campo geomagnetico (statico). Nel campione di 1354 case per le quali si disponeva di un completo set di misure (Kleinerman et al., 1997) la media pesata delle misure nelle varie state era altamente correlata alla misura di 24 ore nella stanza da letto del bambino (r = 0.97). Le misure alla porta d'ingresso, benché associate in grado minore al valore del campo magnetico misurato sulle 24 h nella stanza da letto del bambino (r = 0.79), sembrava potessero essere utilizzate senza introdurre nello studio un eccessivo grado di misclassificazione dell'esposizione poiché permettevano di classificare a livelli di campo magnetico ≥0.2 µ T una proporzione di case (13.9%) sostanzialmente analoga a quella ottenuta utilizzando le medie pesate di tutte le misure indoor (12.7%) (Kleinerman et al., 1997).

Tabella 3. - Metodi e risultati degli studi epidemiologici basati su misure dirette dei campi magnetici all'interno delle abitazioni.

		Caratteristiche delle misure	e delle misure				
Studio	Esaustività	Postazioni	Condizioni	Durata	Gruppo	Media (μT) DS (μT)	DS (µT)
Tomenius, 1986	%96	Ingresso		Spot	Totale	690.0	
Savitz et al., 1988	53%	Varie stanze (4)	Basso carico	Spot	OHCC OHCC	0.05 0.07 0.12 0.21	0.05 0.07 0.08 0.12
Severson et al., 1988	%95	3 stanze	Basso carico	Spot	Totale	0.093	
London et al., 1991	68% ca-58% co 80% ca-77% co 34%	Stanze non letto Letto bambino	Basso carico	Spot 24 h 24 h	Controlli Controlli UG+VLCC OLCC OHCC	0.060 0.115 0.080 0.104 0.118	0.088
Preston-Martin et al., 1996	78%	Ingresso		Spot	OHOC OHOC OHOC OHOC OHOC	0.05-0.06 0.063 0.073 0.168	, t. t. t.
Michaelis et al., 1997 _a	55% 55% 55% 55%	Stanza bambino Stanza bambino Stanza bambino Soggiorno Varie stanze	- Basso carico	24 h – mediane 24 h – medie Notte – mediane 24 h – mediane Spot		0.039 0.044 0.036 0.042 0.053	0.058 0.059 0.054 0.064 0.071
Linet et al., 1997	83% ca-86% co	Stanza bambino Soggiorno Ingresso TWA 3 postazioni	Basso carico	24 h Spot Spot		0.106 0.098 0.111 0.107	0.121 0.100 0.129 0.109

UG = cavi interrati; VLCC = configurazioni di corrente molto basse; OLCC = configurazioni di corrente normalmente basse; OHCC = configurazioni di corrente normalmente elevate; VHCC = configurazioni di corrente molto elevate; TWA = media delle misure effettuate nelle diverse stanza pesata sul Esaustività = proporzione di soggetti in studio su cui sono state effettuate le misure; basso carico = interruttore generale disattivato; spot = estemporanee; tempo di permanenza del bambino in ciascuna di esse.

In un campione di 1300 case svedesi, abitate da un sottogruppo dei soggetti inclusi negli studi sui tumori infantili e degli adulti (Feychting & Ahlbom 1993; Feychting & Ahlbom 1994), sono state effettuate misure estemporanee di campo magnetico a scopo di validazione dei campi calcolati. Si osservavano differenze significative tra appartamenti e case unifamiliari: la proporzione di valori ≥0.1 µT era del 49% negli appartamenti e del 27% nelle case unifamiliari, e le rispettive proporzioni per valori ≥0.2 µT erano 28% e 14% (Feychting & Ahlbom 1993). Occorre notare che queste elevate induzioni magnetiche interne alle abitazioni non sono rappresentative della situazione generale svedese, ma derivano dal particolare disegno dello studio, limitato ai residenti in prossimità di elettrodotti.

Intensità di campo magnetico *indoor* più elevate nei condomini rispetto alle abitazioni isolate sono state riscontrate anche in Italia. Addari e collaboratori riportano valori medi di campo magnetico misurato pari a $0.083~\mu T$ (intervallo = 0.013-0.250) in appartamenti e pari a $0.021~\mu T$ (intervallo = 0.006-0.055) in case unifamiliari (Addari *et al.*, 1994).

In Canada nel 1993 è stata realizzata un'indagine di valutazione del campo magnetico a 60 Hz in 79 scuole pubbliche (Sun et al., 1995). Gli edifici inclusi nell'indagine erano 57 scuole elementari frequentate da 27108 bambini, 7 scuole medie (3123 ragazzi) e 15 scuole secondarie (14062 studenti). L'età degli edifici variava tra 6 e 35 anni. Otto delle 79 scuole (10%) erano situate in prossimità di linee elettriche di trasmissione (230 e 500 kV) o distribuzione (8 e 115 kV). L'indagine era divisa in due fasi: una prima ricognizione esaustiva di tutte le scuole seguita da ulteriori sopralluoghi e misure finalizzati a caratterizzare con maggiore precisione le situazioni preoccupanti (es. le 8 scuole in prossimità di elettrodotti e gli ambienti delle scuole con sorgenti interne di campi relativamente elevati). La prima fase comportava la preliminare identificazione dei locali frequentati comunemente dai ragazzi e delle sorgenti interne fisse (pannelli elettrici, cavi di alimentazione nel pavimento o nel soffitto, cabine elettriche) e mobili (lavagne luminose, computer, macchine da scrivere elettriche, utensili per lavorazione del legno e del metallo, apparecchiature per la cucina e ventilatori) di campi elettrici e magnetici. Per quanto riguarda le zone della scuola normalmente frequentate dagli studenti, è stato estratto in modo casuale dalla mappa dell'edificio un numero di siti tali da rappresentare in totale un'area equivalente alla metà dello spazio caratterizzato dalla presenza di sorgenti di campo. Si tratta dunque di un disegno che rappresenta in eccesso le zone interne con campi magnetici verosimilmente più elevati rispetto al livello medio di fondo. Per le misure veniva utilizzato un misuratore di campo magnetico automatico (Field Star 1000), montato su un carrello dotato di contachilometri e programmato per effettuare rilevazioni istantanee ad intervalli regolari di 1.22 m. Sono stati campionati in totale 52.5 km di ambienti scolastici. Il percorso all'interno dei diversi ambienti era a forma di "S", con campionamenti nei quattro angoli e al centro della stanza. Nelle aule venivano eseguite misure con tutte le luci accese, e nei laboratori con gli strumenti in funzione. I vari ambienti venivano caratterizzati mediante un codice che veniva digitato all'inizio della rilevazione, in modo da rendere possibile una successiva analisi dei dati per tipo di area. I dati registrati venivano

elaborati da uno specifico software Field Star per produrre indici sintetici di distribuzione. In un secondo momento, sono stati rilevati 2 profili di campo magnetico per ciascuna delle 8 scuole situate in prossimità di elettrodotti. Il primo profilo era perpendicolare alla posizione della linea e partiva dall'estremità dell'edificio scolastico prospiciente alla linea per raggiungere l'estremità opposta passando per il centro della scuola. Il secondo profilo era parallelo ed esterno al primo, ad una distanza di 10-15 m dall'edificio scolastico. All'interno delle scuole sono stati riesaminati i punti ad elevata densità di flusso magnetico identificati durante la prima rilevazione, in condizioni standardizzate di misura (a distanze fisse specifiche per ogni tipo di sorgente e tali da rappresentare le tipiche condizioni d'uso e di esposizione). Le sorgenti fisse sono state cercate con il magnetometro. Nell'analisi dei risultati, per le sorgenti mobili sono stati utilizzati i dati raccolti in questa seconda rilevazione. I risultati dell'indagine sono illustrati nella Tabella 4.

Tabella 4. - Risultati delle misure di induzione magnetica (µT) in 79 scuole canadesi (Sun et al., 1995).

Set di misure	N°	MA	DS	MG	DSG	Min	Max
Totale misure	43009	0.082	0.199	0.033	3.68	Sea dis-	10.7
Scuole elementari	22403	0.064	Diverte 1	0.085	2.01	il Seat	Aug Ton
Scuole medie	3406	0.072	escent in a	0.061	1.93	30-27-16	entities.
Scuole secondarie	17200	0.084	non toric	0.072	1.75		
Medie delle singole scuole	79	0.083	0.063	0.066	1.94	0.011	0.364

MA = media aritmetica; SD \(\frac{1}{2}\) deviazione standard della media aritmetica; MG = media geometrica; DSG = deviazione standard geometrica; Min = valore minimo; Max = valore massimo.

Le differenze nei livelli di campo magnetico per tipo di scuola non sono statisticamente significative. Tuttavia, la presenza di sorgenti interne di campo magnetico era sistematicamente più elevata nelle scuole secondarie e medie rispetto alle elementari (55 sorgenti in 57 scuole elementari, 20 in 7 medie e 275 in 15 secondarie) e la tipologia delle sorgenti variava per tipo di scuola (nelle scuole elementari la proporzione di sorgenti fisse e mobili sul totale era del 74.5% e 25.5% rispettivamente, mentre nelle scuole secondarie il rapporto si invertiva: 13.1% e 86.9% rispettivamente). Il consumo medio di energia della scuola non correlava con il livello di campo magnetico medio misurato. Le scuole ad un solo piano (41/79) mostravano valori di campo magnetico mediamente inferiori (GM = 0.056 μT; IC 95% = 0.046-0.068) a quelli rilevati nelle scuole a due piani (32/79) (GM = 0.080 μT; IC 95% = 0.063-0.100). Nell'analisi per ambiente all'interno degli edifici scolastici, emergevano le classi di dattilografia con una media aritmetica di densità di flusso magnetico pari a 0.266 μT (MG = 0.164 μT), mentre negli altri ambienti venivano comunemente rilevati livelli medi inferiori a 0.1 μT. Le sorgenti interne fisse di campi magnetici producevano livelli medi di campo magnetico tra 0.3 e 0.5 μT e quelle a

maggior impatto sembravano essere i cavi elettrici sotto i pavimenti (MG = 0.493 μT). Tra le sorgenti mobili, il più elevato valore di campo magnetico era relativo alle macchine da scrivere elettriche (1.84 μT). La vicinanza ad elettrodotti non sembrava influenzare apprezzabilmente la densità di flusso magnetico all'interno delle scuole. Gli Autori sottolineano, a questo proposito, che il numero di osservazioni era limitato ad 8 scuole, che gli edifici scolastici considerati avevano cortili e giardini di ampiezza superiore a quella tipica degli edifici abitativi, e che hanno osservato un'attenuazione del campo magnetico da parte degli edifici scolastici, con coefficienti variabili tra 1 e 9. Secondo gli Autori, l'indagine dimostra che l'obiettivo di ridurre il campo magnetico interno alle scuole a livelli ≤0.1 μT è perseguibile a costi minimi, per lo più attraverso una selezione adeguata delle attrezzature elettriche mobili, un'opportuna strategia di collocazione delle aule rispetto alle sorgenti fisse di campo, e piccole modifiche alle procedure d'installazione degli impianti elettrici.

Il problema di quale sia la metrica più appropriata per caratterizzare l'esposizione in termini di parametri critici per gli eventi biologici d'interesse è tuttora irrisolto. Alcuni Autori (Juutilainen et al., 1996) hanno valutato 8 indici di esposizione alternativi costruiti in base a misure dirette (medie di induzione magnetica all'interno delle abitazioni sulle 24 h, proporzione di tempo al di sopra di 3 valori campo, proporzione di tempo all'interno di 4 intervalli di densità di flusso magnetico) nell'analisi di uno studio sulle interruzioni precoci di gravidanza in relazione all'esposizione residenziale a campi magnetici. Per questo specifico effetto biologico, i risultati non avvalorano l'associazione con particolari finestre d'intensità di campo magnetico e una dipendenza a soglia sembrerebbe più plausibile che non una relazione lineare. Tuttavia, gli Autori sottolineano che non è possibile trarre conclusioni generali dai risultati di questo singolo studio, e che occorre raccogliere un maggior numero di evidenze scientifiche su questo tema.

iv. Uso di elettrodomestici

Alcuni apparecchi elettrici di uso domestico potrebbero contribuire sostanzialmente al livello di esposizione personale a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz a causa dell'intensità dei campi generati, della prossimità dell'individuo alla sorgente e della durata giornaliera di esposizione. È questo il caso, ad esempio, delle coperte elettriche che comportano densità di flusso magnetico di 0.4-2.2 μT alla superficie corporea, con frequenti modificazioni dell'intensità del campo a causa all'intermittenza delle fasi operative (Florig & Hoburg, 1990; Wilson *et al.*, 1996). È stato calcolato che, nelle tipiche condizioni d'uso (3-4 mesi l'anno) e di caratteristiche operative (fase operativa = 50% del tempo; intensità di campo magnetico generato = 2.4 μT), l'incremento nel livello medio annuale di esposizione personale a campi magnetici dovuto all'uso di coperte elettriche sia intorno all'80% rispetto ai valori di fondo (Preston-Martin *et al.*, 1988). La frequenza di utilizzatori di coperte elettriche negli Stati Uniti sembrerebbe del 30-

40% (cfr. Tabella 17, §1.2.2). Non abbiamo stime per l'Italia, ma sembra ragionevole pensare che, almeno per ragioni climatiche, la prevalenza d'uso sia inferiore.

Alcuni ricercatori americani, inoltre, hanno richiamato l'attenzione su determinati apparecchi elettrici d'uso personale (rasoi, asciugacapelli e massaggiatori) che possono comportare esposizioni di breve durata ma particolarmente intense (>400 μT) e intermittenti (Wilson et al., 1994; Lovely et al., 1994).

L'esposizione ad elettrodomestici è stata accertata in un numero limitato di studi condotti negli Stati Uniti, sempre facendo ricorso alle dichiarazioni del soggetto nel corso di un'intervista.

Può essere interessante riportare un'esperienza italiana finalizzata a calcolare stime di esposizione personale a campi generati da vari elettrodomestici, basate sull'integrazione delle dichiarazioni individuali sulla presenza in casa e sulla frequenza e durata giornaliera d'uso di varie sorgenti domestiche di campo magnetico con i dati di un archivio di misure di campo generato da diversi apparecchi d'uso domestico (Addari et al., 1994). Le sorgenti di campo prese in considerazione consistono essenzialmente in (a) impianto elettrico dell'abitazione; (b) punti d'illuminazione; (c) elettrodomestici (mobili e fissi). Per le sorgenti mobili di campi elettrici e magnetici la stima del contributo al livello d'esposizione personale risulta relativamente semplice, in quanto il contatto è stretto ed è in relazione all'uso. Per le sorgenti fisse, invece, la valutazione del contributo al livello d'esposizione personale è meno facile perché dipende dalla permanenza del soggetto in prossimità della sorgente quando questa è in funzione. La concordanza tra misure dirette e valori calcolati a partire dall'archivio di misure è buona (>80%).

v. Misure di esposizione personale

La validità di un indicatore di esposizione, nel contesto della stima del rischio cancerogeno ad esso eventualmente associato, viene generalmente valutata in funzione della sua pertinenza e della sua accuratezza nel "fotografare" l'intensità e la durata di esposizione sperimentata dal soggetto durante il periodo eziologico. Tuttavia, per i fattori di rischio ambientali che hanno sorgenti multiple, un altro aspetto importante di validità concerne l'esaustività dei potenziali indicatori nei confronti delle diverse fonti o vie di esposizione.

Una caratteristica comune dei diversi indicatori di esposizione residenziale a campi magnetici sin qui considerati consiste nel fatto che ciascuno di essi è incentrato sul contributo di una sola sorgente di esposizione (elettrodotti o singoli elettrodomestici). D'altra parte, i campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz sono generati da molteplici sorgenti presenti sia nei luoghi di lavoro che in ambito domestico. Alle esposizioni residenziali, inoltre, contribuiscono numerose fonti, esterne e interne all'abitazione. Questo aspetto del problema è stato spesso trascurato: solo tre degli studi epidemiologici sinora realizzati, infatti,

hanno considerato simultaneamente le esposizioni derivanti da più di una sorgente (Wertheimer & Leeper, 1989; Savitz et al., 1990; Feychting et al., 1997).

Loomis & Savitz (1994) hanno valutato la direzione e l'entità della potenziale distorsione nella stima di una relazione dose-risposta dovuta ad incompleto accertamento dell'esposizione personale. Sono state prese in considerazione separatamente le omissioni di componenti costanti e non costanti dell'esposizione personale, in relazione a due tipi di modelli di relazione dose-risposta (lineare e loglineare) e a due diverse misure di associazione (differenze tra rischi, RD e rapporti tra rischi, RR). Tutte le analisi sono basate sulle seguenti assunzioni: esiste una relazione causale tra esposizione ed effetto; l'indicatore di esposizione utilizzato per stimare il contributo della sorgente valutata è accurato e preciso (le misure non sono affette da errore casuale); non vi sono altre distorsioni nel disegno dello studio oltre all'accertamento incompleto dell'esposizione; le esposizioni generate dalle diverse sorgenti hanno effetti quantitativamente e qualitativamente analoghi. Quando si ignora sistematicamente il contributo di una sorgente di grandezza costante si verifica una sottostima dei livelli di esposizione personale uguale per tutti i soggetti ed i gruppi in studio. Tale misclassificazione non differenziale dell'esposizione comporta, nell'ambito di un modello dose-risposta lineare, una sistematica sottostima dei rapporti tra rischi (RR) per livello di esposizione alla sorgente misurata, mentre le differenze tra rischi (RD) sono stimate in modo accurato. Nel contesto di un modello dose-risposta di tipo log-lineare, invece, i RR per livello di esposizione alla sorgente misurata sono accurati mentre le RD sono sistematicamente sovrastimate. Nel caso in cui si ignori il contributo di sorgenti di esposizione che sono differenzialmente distribuite rispetto alla prevalenza o all'intensità di esposizione alla sorgente misurata, allora ciascuna sorgente si comporta come fattore di confondimento dell'associazione tra esposizione ed effetto. Quando c'è una correlazione positiva tra le due componenti la relazione dose-risposta per la componente misurata risulta amplificata; quando c'è una correlazione negativa, la relazione dose-risposta risulta attenuata. Se l'obiettivo di uno studio è quello di stimare l'effetto indipendente delle singole sorgenti sul rischio di malattia in esame, allora la miglior stima di tale effetto sarà costituita dal RR aggiustato per l'effetto di confondimento delle altre sorgenti. Gli Autori suggeriscono, quindi, delle strategie generali per la riduzione delle distorsioni generate da valutazione incompleta dell'esposizione (Loomis & Savitz, 1994). (a) Quando sono note o ipotizzabili molteplici sorgenti di esposizione, la procedura ottimale consiste nell'individuare e misurare tutte queste sorgenti. (b) Quando sono disponibili indicatori di esposizione da diverse sorgenti, occorre anche analizzare i dati con metodi appropriati rispetto agli obiettivi scientifici dell'indagine. Se lo scopo principale è quello di valutare la relazione dose-risposta tra un fattore di rischio ed un effetto biologico, l'approccio più diretto consiste nel costruire un indicatore di esposizione totale che integri il contributo delle diverse fonti. Se l'obiettivo è invece quello di analizzare l'effetto indipendente di ciascuna sorgente, allora bisogna controllare l'effetto di confondimento eventualmente esercitato dall'esposizione generata dalle altre fonti. (c) Se non è possibile raccogliere informazioni esaustive su tutte le sorgenti di esposizione, si può pensare di ottenerle per un piccolo campione della popolazione in studio oppure si può

far ricorso a dati di letteratura, e si può valutare il contributo relativo delle sorgenti misurate e non misurate alle stime di rischio e anche la loro relazione reciproca. Nel caso in cui le diverse esposizioni non siano correlate, la conoscenza del tipo di relazione dose-risposta (lineare o log-lineare) permette di scegliere la misura di associazione più appropriata (RD o RR), in quanto probabilmente non distorta. Altrimenti (esposizioni correlate), se si hanno informazioni sulla direzione di tale associazione, le si possono utilizzare per stimare l'entità della distorsione dovuta all'analisi di una sola sorgente.

In principio, dunque, la procedura ottimale di valutazione dell'esposizione negli studi sugli effetti biologici dei campi magnetici dovrebbe consistere nella misura dell'esposizione personale, connotata dainformazioni sull'intensità, la durata, l'andamento temporale e le caratteristiche biologicamente rilevanti del contributo fornito da tutte le diverse sorgenti di esposizione. Un approccio di questo tipo, benché sia reso possibile dalla disponibilità attuale di dosimetri personali, è difficilmente applicabile in pratica. Infatti, studi prospettici basati su un tale modello di valutazione dell'esposizione, a causa della rarità degli eventi biologici d'interesse, presenterebbero costi proibitivi. D'altra parte, la misura dell'esposizione personale in studi caso-controllo retrospettivi comporta la necessità di estrapolare i valori misurati all'intera storia espositiva dei soggetti in studio, incorrendo nel rischio di una misclassificazione non differenziale dell'esposizione dovuta ad una modifica delle abitudini di vita dei casi successiva alla diagnosi e ad essa collegata. Tuttavia, poiché le informazioni derivanti dallo studio del contributo relativo di diverse sorgenti all'esposizione personale totale e all'eventuale correlazione tra le sorgenti stessi sono preziosissime (Loomis & Savitz, 1994), riteniamo utile presentare una sintesi delle indagini che hanno valutato l'esposizione personale totale a campi magnetici a 50/60 Hz. Tre studi riguardano le esposizioni dei bambini (Kaune et al., 1994; Friedman et al., 1996; Vistnes et al., 1997) e tre le esposizioni in adulti (Merchant et al., 1994; Skotte, 1994; Skotte, 1996).

Nel contesto della pianificazione dello studio caso-controllo sulla leucemia linfatica acuta infantile coordinato dal NCI americano (Linet *et al.*, 1997), è stato condotto uno studio pilota per definire il protocollo di valutazione dell'esposizione. L'indagine includeva 29 bambini di età compresa tra 4 mesi e 8 anni e aveva l'obiettivo specifico di valutare la predittività delle misurazioni stazionarie (*spot* e sulle 24 h) del campo magnetico a 50 Hz, effettuate nelle abitazioni e nelle scuole, nei confronti dell'esposizione personale totale misurata sulle 24 h (Kaune *et al.*, 1994). I valori di esposizione personale risultavano log-normalmente distribuiti, con media geometrica di 0.10 μT (DSG = 1.89) e media aritmetica di 0.13 μT (DS = 0.11) senza differenze tra periodi trascorsi in casa e fuori casa. Tuttavia, la variabilità inter-individuale dell'esposizione personale residenziale (DSG = 2.4) era sostanzialmente più elevata di quella relativa alla componente non residenziale (DSG = 1.4). Le misure stazionarie di campo magnetico nella stanza da letto del bambino (24 h TWA) presentavano una media geometrica di 0.099 μT (DSG = 2.10) e una media aritmetica di 0.131 μT (DS = 0.107) Le misure *spot* all'interno e all'esterno della casa (9 postazioni in totale) presentavano valori di medie geometriche

variabili tra 0.063 e 0.154 μT (medie aritmetiche = 0.093-0.222 μT), con intensità superiori (ma non oltre il 20%) per le misure effettuate con interruttore generale acceso o spento. I valori medi delle misure *spot* effettuate nelle scuole frequentate dai bambini variavano in funzione della postazione di misura con medie geometriche nell'intervallo 0.05-0.09 μT e medie aritmetiche nell'intervallo 0.05-0.12 μT. Nelle classi il valore medio era 0.05 μT, mentre valori superiori si osservano in un insieme particolare di locali, quali laboratori d'arte, di informatica e di musica. Il consumo totale di elettricità nelle 24 h non era correlato alla componente residenziale dell'esposizione personale (r = -0.08), né al campo magnetico misurato sulle 24 h nella stanza del bambino (r = 0.10). I risultati di questa indagine indicavano che la componente più variabile dell'esposizione totale del bambino era quella relativa al tempo trascorso in casa e che le misure di area all'interno delle abitazioni avevano un'eccellente capacità predittiva dell'esposizione personale totale. In particolare, le misure nella stanza del bambino (dove trascorre il 44% di una tipica giornata feriale) erano l'indicatore che meglio correlava con la componente residenziale delle misure di esposizione personale.

Sono stati successivamente pubblicati i risultati di un'indagine di valutazione dell'esposizione personale in un campione di 64 soggetti di controllo (tra 2 e 14 anni) arruolati per lo stesso studio multicentrico sulla leucemia linfatica infantile coordinato dal NCI (Friedman et al., 1996). Il protocollo dell'indagine prevedeva la compilazione di un dettagliato diario di attività (ad intervalli di 15 minuti), una dosimetria personale di 24 h (con la dotazione al bambino di 2 rilevatori, uno per i periodi di tempo trascorsi casa e l'altro per quelli fuori casa) e misure stazionarie di 24 h nella camera da letto del bambino. I bambini inclusi nel campione passavano in media il 68% del loro tempo in casa (76% per i bambini di età <9 anni e 40% per quelli più grandi). La quota di tempo trascorsa fuori casa (32% in media; 24% per i bambini di età <9 anni e 39% per quelli di età ≥9 anni) era largamente ascrivibile all'orario scolastico (23% in media; 27% per i bambini di età ≥9 anni e 9.4% per quelli di età <9 anni). I risultati dell'indagine, per quanto concerne i livelli di campo magnetico misurati, sono riportati nella Tabella 5. I risultati della correlazione tra misure di esposizione personale e misure stazionarie di campo magnetico nella stanza del bambino verranno descritti nel prossimo paragrafo.

Tabella 5. - Esposizione personale a campi magnetici a 50 Hz e misure stazionarie di campo magnetico nella stanza da letto in una giornata feriale (64 bambini, Friedman et al., 1996).

		Età	
Campo magnetico a 50 Hz (µT, mediane)	<9 anni	≥9 anni	Totale
Esposizione personale - in casa	0.111	0.085	0.095
Esposizione personale - fuori casa	0.084	0.087	0.087
Esposizione personale - totale (24 h)	0.113	0.102	0.107
Misure stanza da letto bambino (24 h)	0.089	0.083	0.086

In Norvegia è stata valutata l'esposizione personale a campi magnetici a 60 Hz di 65 bambini in età scolare, residenti in case situate a 28-325 m di distanza da una linea di trasmissione a 300 kV (Vistnes et al., 1997). Si trattava di un'indagine pilota nel contesto dello studio sui tumori infantili realizzato da Tynes & Haldorsen (1997). La metà dei bambini frequentavano una scuola relativamente lontana dalla linea (300 m) e gli altri una scuola a circa 24 m dalla linea. Sono state effettuate dosimetrie personali sulle 24 h (suddivisibili in 4 componenti: in casa; a scuola; fuori casa ma non a scuola; a letto) e calcoli teorici dei campi magnetici all'interno delle abitazioni e delle scuole. Si osservava (Tabella 6) un livello di esposizione personale crescente in funzione della prossimità dell'abitazione alla linea di trasmissione e un innalzamento del livello medio di esposizione personale giornaliera associato alla vicinanza della scuola alla linea. Le misure di esposizione personale sulle 24 h, e ancor più la frazione notturna, correlavano bene con i campi calcolati (r = 0.8 e 0.9, rispettivamente).

Tabella 6. - Esposizione personale a campi magnetici a 50 Hz sulle 24 h (μ T) in funzione delle distanze dell'abitazione e della scuola da una linea di trasmissione a 300 kV (65 bambini, Vistnes et al., 1997).

			Scu	ola		
Abitazione		24	m		300	m
	MA	MG	Tempo >0.2 μT*	MA	MG	Tempo >0.2 μT [*]
≤50 m	0.75	0.58	95.9%	0.69	0.36	76.4%
51-100 m	0.50	0.30	63.1%	0.19	0.09	26.2%
101-200	0.48	0.14	23.8%	0.12	0.065	10.8%
201-235 m	0.27	0.06	20.1%	0.047	0.025	1.57%

MA = media aritmetica; MG = media geometrica; * = percentuale delle 24 h con densità di flusso magnetico >0.2 µT.

Uno studio condotto in Inghilterra tra 258 dipendenti della società di produzione e distribuzione di energia elettrica ha analizzato l'esposizione personale rilevata per almeno 3 giorni in una settimana e i livelli di campo misurato all'interno dell'abitazione su 7 o più giorni consecutivi (Merchant *et al.*, 1994). La media aritmetica della densità di flusso magnetico all'interno delle abitazioni rilevata mediante campionatori stazionari era 0.086 μT (MG = 0.039 μT), con il 5% dei valori ≤0.012 μT e il 5% dei valori ≥0.165 μT. I corrispondenti valori per le componenti residenziali dell'esposizione personale erano leggermente più elevati: MA = 0.099 μT; MG = 0.057 μT). In entrambe le serie di misure, la densità di flusso magnetico medio era largamente superiore per i residenti entro 100 m da linee aeree di voltaggio ≥132 kV (10 soggetti) rispetto ai residenti a distanze maggiori (204 soggetti). In particolare, tra i residenti in prossimità di linee la media aritmetica del campo magnetico all'interno delle abitazioni era 0.973 μT (MG = 0.153 μT) ed i corrispondenti valori per le componenti residenziali dell'esposizione personale

erano: $MA = 0.686 \ \mu T$ e $MG = 0.208 \ \mu T$. Il fattore di maggior impatto sul livello di esposizione personale sembra dunque essere la prossimità dell'abitazione rispetto alle linee ad alto voltaggio. L'esposizione residenziale per coloro che abitavano in prossimità di installazioni elettriche a voltaggi compresi tra 415 V e 66 kV era indistinguibile da quella dei residenti in case lontane da ogni tipo di elettrodotto ($MG = 0.050 \ e 0.054 \ \mu T$ rispettivamente). Coloro che abitavano in appartamenti risultavano esposti a livelli di induzione magnetica superiori a quelli sperimentati dagli abitanti di ville unifamiliari ($MG = 0.109 \ e 0.043 \ \mu T$).

In Danimarca è stata condotta una valutazione dell'esposizione personale a campi magnetici in un gruppo di 301 soggetti esposti in ambito professionale o residenziale (Skotte et al., 1994). Si trattava di 127 addetti alla produzione e distribuzione di energia elettrica, di 54 operai in altri settori industriali, di 55 impiegati d'ufficio e di 49 residenti in prossimità di linee ed installazioni elettriche. L'induzione magnetica media nelle ore non lavorative era 40 volte più elevata tra i soggetti residenti a distanze inferiori a 70 m dalle linee rispetto ai residenti a distanze maggiori (tab. VII).

Tabella 7. Distribuzione dei livelli di induzione magnetica media (μT) per la componente extralavorativa dell'esposizione personale in una giornata feriale (301 soggetti, Skotte et al., 1994).

Gruppo	MA	DS	MG	DSG	Min	Max
Residenti in prossimità di linee	0.44	0.48	0.27	2.80	0.03	2.20
Residenti lontano da linee	0.07	0.09	0.05	2.08	0.01	1.27

MA = media aritmetica; DS = deviazione standard della media aritmetica; MG = media geometrica; DSG = deviazione standard geometrica; Min = valore minimo; Max = valore massimo.

La dose media giornaliera di induzione magnetica sulle 24 h per i residenti in prossimità di linee elettriche era analoga a quella degli addetti a centrali elettriche, linee di trasmissione o sottostazioni (circa 5 µT nelle 24 h) con contributi opposti derivanti dai periodi lavorativi ed extralavorativi.

Nell'indagine appena descritta (Skotte, 1996) erano state effettuate anche misure di campi transitori ad alta frequenza (HFT). L'esposizione a HFT veniva stimata come proporzione del tempo di rilevazione (in ppm) in cui il campo elettrico eccedeva 200 V/m nella banda 5-20 MHz. La proporzione di misure con frequenza di esposizione >0.1 ppm variava tra 6.5 e 9.4% tra gli addetti alla produzione e distribuzione di energia elettrica, mentre era 0.9% per tutti i periodi extralavorativi. Non vi era alcuna differenza nella componente residenziale dell'esposizione personale a HFT tra abitanti in prossimità di linee ad alto voltaggio e residenti lontano da elettrodotti (Tabella 8).

Tabella 8. - Distribuzione dei livelli di esposizione a campi elettromagnetici transitori ad alta frequenza (HFT) per la componente extralavorativa dell'esposizione personale in una giornata feriale (301 soggetti, Skotte et al., 1996).

Gruppo	Nº ever	nti HFT	Misure	con HFT	Misure co	on ppm >0.1
The State of	Min	Max	%	IC 95%	%	IC 95%
Residenti vicino a linee	0.4	7	15.7	5.0-28.6	0.0	0.0-7.0
Residenti lontano da linee	0.3	5	11.5	8.0-15.6	1.0	0.2-3.0
Totale periodi extralavorativi	0.3	7	12.1	8.8-15.9	0.9	0.2-2.5

HFT = proporzione del tempo di rilevazione (in parti per milione, ppm) in cui il campo elettrico eccedeva un livello di soglia nominale di 200 V/m, nella banda 5-20 MHz.

vi. Relazione tra wire codes e misure dirette

Le configurazioni di corrente delle case predicono abbastanza bene l'ordinamento per ranghi della densità di flusso magnetico misurata nelle abitazioni (Tabella 9), ma non sembrano in grado di caratterizzare accuratamente la variabilità totale delle misure (Tabella 10). Questa osservazione potrebbe dipendere dal fatto che le sorgenti locali di campi magnetici all'interno delle case aggiungono una componente di variabilità casuale alle misure *indoor*, mentre i wire codes riflettono unicamente il contributo delle linee ed installazioni elettriche esterne alle abitazioni (NRC, 1997).

Tabella 9. - Campo magnetico all'interno delle abitazioni (mediane, μT) per categoria di wire code.

			Wire	e code	1122
Studio	Misure indoor	VLCC	OLCC	онсс	VHCC
Wertheimer & Leeper, 1982	Spot	< 0.05	< 0.05	0.12	0.25
Savitz et al., 1988 e Barnes et al., 1989	Spot	0.03	0.051	0.090	0.216
London et al., 1991	24 h	0.043	0.058	0.066	0.107
EPRI, 1993	24 h	0.04	0.06	0.08	0.12
Preston-Martin et al., 1996a	24 h	< 0.06	0.043	0.060	0.108

Spot = misure estemporanee; VLCC = configurazioni di corrente molto basse; OLCC = configurazioni di corrente normalmente basse; OHCC = configurazioni di corrente molto elevate; VHCC = configurazioni di corrente molto elevate.

Tabella 10. Proporzione di variabilità delle misure di campo magnetico all'interno delle abitazioni (R^2) spiegata dai wire codes e significatività del modello di predizione (p F).

	Parale 1 - 45	Set	di misure (va	lori log)		
Studio	Wire code	No	Stanza	Durata	R ²	p (F)
Kaune et al., 1987	4 categorie	43	Bambino	24 h	0.17	< 0.0001
Barnes et al., 1989	4 categorie	133	6 (media)	spot	0.19	< 0.0001
Kaune & Savitz, 1994	5 categorie	400	Bambino	spot	0.18	< 0.0001
Kaune & Savitz, 1994	3 categorie	400	Bambino	spot	0.21	< 0.0001

Spot = misure estemporanee; R² = coefficiente di determinazione; p(F) = bontà di adattamento del modello ai dati.

vii. Relazione tra campi magnetici calcolati e campi misurati

In un campione di 1300 abitazioni svedesi, relative ad un sottogruppo di soggetti inclusi negli studi caso-controllo su leucemie e tumori cerebrali nei bambini (Feychting & Ahlbom, 1993) e negli adulti (Feychting & Ahlbom, 1994), è stata valutata la concordanza tra misure dirette estemporanee del campo magnetico all'interno delle abitazioni (media di 4 stanze per abitazione) e campi calcolati in base alla distanze delle case dagli elettrodotti e alle caratteristiche e al carico medio annuale di questi ultimi (Feychting & Ahlbom, 1993). La correlazione tra misure dirette e campi attuali calcolati era buona nel complesso (r = 0.70), ma dipendeva dalla tipologia abitativa: la discordanza tra categorie di intensità di induzione magnetica attribuite dai due indicatori era 11% per le case unifamiliari e 32% per gli appartamenti. L'associazione tra misure dirette e campi storici calcolati era meno buona (r = 0.52).

Nello studio norvegese sui 25 bambini residenti a 300 m di distanza da una linea di trasmissione a 300 kV (Vistnes et al., 1997) la correlazione tra campi magnetici calcolati e misure di induzione magnetica (24 h) era buona (r = 0.81 per i bambini che frequentavano la scuola vicina alla linea e r = 0.98 per i bambini che frequentavano la scuola relativamente più distante). Inoltre, lo studio della concordanza tra la classificazione delle case basata sui campi misurati e quella basata sui campi calcolati (in tre categorie) mostrava che il 70% dei bambini della scuola lontana dalla linea ed il 64% dei bambini che frequentavano la scuola più vicina venivano classificati in modo identico dai due indicatori.

Nello studio caso-controllo sui tumori dell'adulto in relazione all'esposizione residenziale a campi magnetici (Lin et al., 1997) il 6% delle abitazioni dei soggetti in studio (407/6748) è stato oggetto di uno studio di validazione dei calcoli del campo magnetico indoor mediante misure dirette. Le misure, della durata di 30-40 minuti per abitazione, sono state effettuate in condizioni di bassa intensità di carico. La media aritmetica delle misure dirette per ogni abitazione è stata confrontata con il valore di campo magnetico calcolato in relazione alle caratteristiche e al carico dell'elettrodotto più vicino. Per l'analisi i valori dei due diversi indicatori sono stati raggruppati in 3 categorie (<0.1μT, 0.1-0.2μT, >0.2 μT) e la concordanza tra i due sistemi di classificazione è stata misurata mediante la statistica k. L'accordo tra i

due indicatori era discreto (k = 0.64), e aumentava quando l'analisi veniva ristretta al sottogruppo delle abitazioni con campi magnetici misurati e calcolati d'intensità >0.2 μ T (k = 0.82).

viii. Relazione tra misure estemporanee e misure integrate sulle 24 h

I livelli di campo magnetico all'interno delle abitazioni presentano un'elevata variabilità temporale nel breve periodo. La correlazione tra misure estemporanee e misure sulle 24 h era modesta (r = 0.51) in uno studio (Kaune et al., 1987) e discreta (r = 0.76) in un'altra indagine (Michaelis et al., 1997)

Tuttavia, alcuni Autori ritengono che le misure spot di campo magnetico all'interno delle abitazioni debbano essere considerate un metodo utile di valutazione dell'esposizione residenziale e che possano presentare dei vantaggi rispetto alle misure sulle 24 h (Del Pizzo et al., 1991). Le considerazioni a sostegno di questa ultima affermazione sono le seguenti: (a) un dosimetro automatico lasciato in una determinata postazione all'interno di una casa non può caratterizzare la variabilità spaziale del campo magnetico in quella abitazione; (b) i dosimetri automatici sono piuttosto cari ed il loro utilizzo estensivo innalza notevolmente il costo di uno studio; (c) la mancanza di controllo da parte di personale tecnico sul periodo di rilevazione espone alla possibilità di deliberate o accidentali alterazioni dello strumento di misura e/o dell'ambiente monitorato; (d) la precisione delle misure estemporanee del campo magnetico può essere ottimizzata definendo adeguati protocolli di misura. Vengono dunque studiate 40 abitazioni unifamiliari situate alla periferia di Victoria (Australia) effettuando misure spot ripetute a livello del tavolo della sala da pranzo in 5 fasce temporali durante la giornata e misure integrate sulle 24 h nella stessa postazione. I dati vengono analizzati con riferimento alle seguenti valutazioni: (a) accuratezza delle misure spot rispetto ai valori medi integrati sulle 24 h oppure rispetto al valore medio rilevato nelle ore serali e notturne; (b) impatto della misclassificazione introdotta sulle stime di rischio relativo. Per le analisi di accuratezza, le abitazioni in studio sono state classificate in esposte (≥0.075 µT) e non esposte (<0.075 μT) in base ai risultati sia delle misure di campo sulle 24 h, sia delle sole medie notturne. E' stata quindi valutata la probabilità da parte di serie crescenti di misure spot (1-30), in tre diverse fasce orarie (9-13; 13-17; 17-20), di classificare correttamente il livello di campo magnetico all'interno delle abitazioni. Una singola misura spot aveva l'80% di probabilità di classificare correttamente una casa rispetto al valore di campo misurato sulle 24 h, mentre occorrevano 3-4 misure per mantenere questo stesso livello di misclassificazione nei confronti del campo misurato durante le ore notturne. Le misure estemporanee serali erano più affidabili rispetto a quelle effettuate di mattina o nel pomeriggio. Per quanto riguarda l'impatto della misclassificazione introdotta sulle stime di rischio relativo, gli Autori calcolano che, fissando la prevalenza dell'esposizione (≥0.075 µT) al 33%, e utilizzando le stime di sensibilità e specificità calcolate per i diversi protocolli di misure spot valutati (1-30 misure in tre fasce temporali), l'entità della sottostima del RR osservato diminuisce al crescere delle misure spot fino a raggiungere un plateau corrispondente al livello "stabile" di misclassificazione, e comunque aumenta

all'aumentare del valore del RR "vero" (10% circa per un RR vero di 1.5, 30% per un RR vero = 3.0 e 60% per un RR vero = 10.0).

ix. Relazione tra misure nelle abitazioni ed esposizione personale

Nello studio di Friedman e coll. (1996), la correlazione tra l'esposizione personale giornaliera e le misure stazionarie di 24 h nella stanza da letto era buona nel sottogruppo di bambini di età <9 anni (r = 0.75) e modesta tra i bambini più grandi (r = 0.41). Le misure nella stanza da letto spiegavano il 49% della variabilità dell'esposizione personale giornaliera dei bambini di età <9 anni e il 14% di quella osservata nel gruppo dei bambini più grandi. Le misure nella stanza da letto del bambino presentavano una correlazione più elevata (r = 0.76 per i bambini <9 anni e r = 0.72 per quelli ≥ 9 anni) e una migliore predittività (r = 0.51 per i bambini <9 anni e r = 0.47 per i bambini più grandi) nei confronti della sola componente residenziale dell'esposizione personale.

BIBLIOGRAFIA

ADDARI, M., BESSI, F., BOTTAUSCIO, O., CROTTI, G., D'AMORE, G., GALLIMBERTI, I., MOLINARI, G., REPETTO, M., TOFANI, S., TROMBONI, U. Household ELF environment assessment. *International Symposium on Electromagnetic Compatibility*, Rome 13-16 September 1994. p. 21-26.

AHLBOM, A., FEYCHTING, M., KOSKENVUO, M., OLSEN, J.H., PUKKALA, E., SCHULGEN, G., VERKASALO, P. Electromagnetic fields and childhood cancer. *The Lancet* 1993; 342: 1295-1296.

ALFREDSSON, L., HAMMAR, N., KARLEHAGEN, S. Cancer incidence among male railway enginedrivers and conductors in Sweden, 1976-90. Cancer Causes and Control 1996; 7: 377-381.

ALPÉROVITCH, A:, BERR, C. Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. approche épidemiologique. Bull Acad Natle Méd 1996; 180: 1673-1685.

ANVERSA, A., BATTISTI, S., CARRERI, V., CONTI, R., D'AJELLO, L., D'AMORE, G., FUMI, A., GRANDOLFO, M., MUNAFÒ, E., TOFANI, S., VECCHIA, P. Power frequency fields, buildings and the general public: exposure levels and risk assessment. In: Maroni M (Ed). *Proceedings of the International Conference "Healthy Buildings '95"*. Milan, Italy: 11-14 September 1995, pp. 113-126.

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 1994; 140: 805-820.

AXELSON, O. Invited commentary: Possibility that solvent exposure is a risk factor fo Alzheimer disease. Am J Epidemiol 1995; 141: 1075-1079.

AXELSON, O. Where do we go in occupational neuroepidemiology? (Editorial). Scand J Woerk Environ Health 1996; 22: 81-83.

BALLI-ANTUNES, M., PFLUGER, D.H., MINDER, C.E.. The mortality from malignancies of haematopoietic and lymphocytic systems (MHLS) among railway engine drivers. *Environmetrics* 1990; 1: 121-130.

BARIS, D., ARMSTRONG, B.G., DEADMAN, J., THÉRIAULT, G. A mortality study of electrical utility workers in Québec. Occup Environ Med 1996; 53: 25-31.

BARNES, F., WACHTEL, H., SAVITZ, D., FULLER, J. Use of wiring configuration and wiring codes for estimating externally generated electric and magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1989; 10: 13-21.

BEALL, C., DELZELL, E., COLE, P., BRILL, I. Brain tumors among electronics industry workers. Epidemiology 1996: 7: 125-130.

BEN-SHLOMO, Y. The epidemiology of Parkinson's disease. Baillieres Clin Neurol 1997; 6: 55-68.

BEN-SHLOMO, Y., WHITEHEAD, A.S., SMITH, G.D. Parkinson's, Alzheimer's, and motor-neurone disease. *BMJ* 1996, 312: 724.

BLAIR, A., BURG, J., FORAN, J., GIBB, H., GREENLAND, S., MORRIS, R., RAABE, G., SAVITZ, D.A., TETA, J., WARTENBERG, D., WONG, O., ZIMMERMAN, R. Guidelines for application of meta-analysis in environmental epidemiology. *Reg Toxicol Pharmacol* 1995; 22: 189-197.

BONIFATI, V., FABRIZIO, E., VANACORE, N., DE MARI, M., MECO, G. Familial Parkinson's disease: a clinical-genetic analysis. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 272-279.

BONIFATI, V., VANACORE, N., BELLATRECCIA, A., MECO, G. Mortality rates for parkinsonism in Italy. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 9-13.

BOTTI, C., COMBA P. Valori etici nella regolamentazione dell'esposizione a campi elettromagnetici. Ann Ist Super Sanità 1998; 34(2): 275-280.

BOWMAN, J.D. SOBEL, E., LONDON, S.J. ET AL. Electrical and magnetic field exposures and leukemia risk in "electrical" occupation. Electric Power Research Institute Contract RP 799-27, 1992.

BOWMAN, J.D., THOMAS, D.C., LONDON, S.J., PETERS, J.M. Hypothesis: the risk of childhood leukemia is related to combinations of power-frequency and static magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1995; 16: 48-59.

BRETEREL, M.M.B., CLAUS, J.J., VAN DUIJN, C.M., LAUNER, L.J., HOFMAN, A. Epidemiology of Alzheimer disease. *Epidemiol Rev* 1992; 14: 59-82.

BROWN, R.H.Jr. Amyotrophic lateral sclerosis. Insights from genetics. Arch Neurol 1997; 54: 1246-1250.

BUNIN, G.R., BUCKLEY, J.D., BOESEL, C.P., RORKE, L.B., MEADOWS, A.T. Risk factors for atrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 197-204.

CALNE, D.B., HOCHBERG, F.H., SNOW, B.J., NYGAARD, T. Theories of neurodegeneration. *Ann NY Acad Science* 1992; 648: 1-5.

CANTOR, K.P., DOSEMECI, M., BRINTON, L.A., STEWART, P.A. Re: Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1995: 87: 224-225 [Letter].

CHANCELLOR, A.M., WARLOW, C.P. Adult onset motoneuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 1106-1115.

CHIO, A., MAGNANI, C., SCHIFFER, D. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in Italy, 1958 to 1987: a cross-sectional and cohort study. *Neurology* 1993; 43: 927-930.

CHIO, A., MAGNANI, C., SCHIFFER, D. Prevalence of Parkinson's disease in Northwestern Italy: comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases. *Mov Disord* 1998; 13: 400-405.

COCCO, P., FIGGS, L., DOSEMECI, M., HAYES, R., LINET, M.S., HSING, A.W. Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup Environ Med* 1998; 55: 599-604.

COGHILL, R.W., STEWARD, J., PHILIPS, A. Extra low frequency electric and magnetic fields in the bedplace of children diagnosed with leukemia: a case-control study. Eur J Cancer Prev 1996; 5: 153-158.

COLEMAN, M.P., BELL, C.M.J., TAYLOR, H-L., PRIMIC-ZAKELJ, M. Leukaemia and residence near electricity transmission equipment: a case-control study. *Br J Cancer* 1989; 60: 793-798.

COMBA, P., GRANDOLFO, M., LAGORIO, S., POLICHETTI, A., VECCHIA, P. Rischio cancerogeno associato a campi magnetici a 50/60 Hz. Rapporti ISTISAN 1995, 95/29.

COOGAN, P.F., ASCHENGRAU, A. exposure to power frequency magnetic fields and risk of breast cancer in the Upper Cape Cod Cancer Incidence Study. Arch Environ Health 1998; 53: 359-367.

COOGAN, P.F., CLAPP, R.W., NEWCOMB, P.A., WENZL, T.B., BOGDAN, G., MITTENDORF, R., BARON, J.A., LONGNECKER, M.P. Occupational exposure to 60-Hz magnetic fields and risk of breast cancer in women. *Epidemiology* 1996; 7: 459-464.

DAVANIPOUR, Z., SOBEL, E., BOWMANN, J.D., QIAN, Z., WILL, A.D. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1997, 18: 28-35.

DEAPEN, D.M., HENDERSON, B.E. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. Am J Epidemiol 1986, 123 (5):790-799.

DEMERS, P.A., THOMAS, D.B., ROSENBLATT, K.A., JIMENEZ, L.M., MCTIERNAN, A., STALSBERG, H., THOMPSON, W.D., MCCREA CURNEN, M.G., SATARIANO, W., AUSTIN, D.F., ISACSON, P., GREENBERG, R.S., KEY, C., KOLONEL, L.N., WEST, D.W. Occupational exposure to electromagnetic fields and breast cancer in men. Am J Epidemiol 1991; 134: 340-347.

DER SIMONIAN, R., LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled Clinical Trials 1986; 7:177-188.

DOSEMECI, M., BLAIR, A. Occupational cancer mortality among women employed in the telephone industry. *J Occup Med* 1994; 36: 1204-1209.

DOVAN, T., KAUNE, W.T., SAVITZ, D.A.. Repeatability of measurements of residential magnetic fields and wire codes. *Bioelectromagnetics* 1993; 14: 145-159.

EIZIRIK, D.L., SPENCER, P., KISBY, GE. Potential role of environmental genotoxic agents in diabetes mellitus and neurodegenerative diseases. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 1585-1591.

EMARD, J.F., THOUEZ, J.P., GAUVREAU, D. Neurodegenerative diseases and risk factors: a literature review. Soc Sci Med 1995; 40: 847-858.

EPRI (Electric Power Research Institute). Survey of residential magnetic field sources: goals, results, and conclusions. Vol. I. Palo Alto, CA (USA): High Voltage Transmission Research Centre Centre for EPRI, 1993.

FAHIM, S., VAN DUIJN, C.M., BAKER, F.M., LAUNER, L., BRETELER, M.M., SCHUDEL, W.J., HOFMAN, A. A study of familial aggregation of depression, dementia, and Parkinson's disease. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 233-238.

FAJARDO-GUTIERREZ, A., GARDUNO-ESPINOSA, J., YAMAMOTO-KIMURA, L., et al. Close residence to high electric voltage lines and its association with children with leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50: 32-37.

FEAR, N.T., ROMAN, E., CARPENTER, L.M., NEWTON, R., BULL, D. Cancer in electrical workers: an analysis of cancer registration in England, 1981-87. *Br J Cancer* 1996; 73: 935-939.

FEYCHTING, M., AHLBOM, A.. Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines. Am J Epidemiol 1993; 138: 467-481.

FEYCHTING, M., AHLBOM, A.. Magnetic fields, leukemia, and central nervous system tumors in Swedish adults residing near high-voltage power lines. *Epidemiology* 1994; 5: 501-509.

FEYCHTING, M., FORSSÉN, U., FLODERUS, B. Occupational and residential magnetic field exposure and leukemia and central nervous system tumors. *Epidemiology* 1997; 8: 384-389.

FEYCHTING, M., FORSSÉN, U., RUTQVIST, L.E., AHLBOM, A., Magnetic fields and breast cancer in Swedish adults residing near high-voltage power lines. *Epidemiology* 1998; 9: 392-397.

FEYCHTING, M., PEDERSEN, N.L., SVEDBERG, P., FLODERUS, B., GATZ, M. Dementia and occupational exposure to magnetic fields. Scand J Work Environ Health 1998, 24 (1):46-53.

FEYCHTING, M.. Occupational exposure to electromagnetic fields and adult leukemia: a review of the epidemiological evidence. Radiat Environ Biophys 1996; 35: 237-242.

FLODERUS, B. Occupational studies. In: proceedings of the international seminar on biological effects of static and ELF electric and magnetic fields and related health risks. 1997; ICNIRP 4/97:193-201.

FLODERUS, B., PERSSON, T., STENLUND, C. Magnetic fields exposure in the workplace: reference distribution and exposures in occupational groups. *Int J Occup Environ Health* 1996; 2: 226-238.

FLODERUS, B., PERSSON, T., STENLUND, C., WENNBERG, A., ÖST, Å., KNAVE, B. Occupational exposure to electromagnetic fields in relation to leukemia and brain tumors: a case-control study in Sweden. *Cancer Causes and Control* 1993; 4: 465-476.

FLODERUS, B., TÖRNQVIST, S., STENLUND, C. Incidence of selected cancers in Swedish railway workers, 1961-79. Cancer Causes and Control 1994; 5: 189-194.

FLORIG, H.K., HOBURG, J.F. Power-frequency magnetic fields from electric blankets. Health Phys 1990; 58: 493-502.

FORBES, W.F., HILL, G.B. Is exposure to aluminium a risk factor for the development of Alzheimer disease? - Yes. Arch Neurol 1998; 55: 740-741.

FRIEDMAN, D.R., HATCH, E.E., TARONE, R., KAUNE, W.T., KLEINERMAN, R.A., WACHOLDER, S., BOICE, J.D.Jr, LINET, M.S. Childhood exposure to magnetic fields: residential area measurements compared to personal dosimetry. *Epidemiology* 1996; 7: 151-155.

FULTON, J.P., COBB, S., PREBLE, L., LEONE, L., FORMAN, E. Electrical wiring configurations and childhood leukemia in Rhode Island. Am J Epidemiol 1980; 111: 292-296.

GATZ, M., PEDERSEN, N.L., BERG, S., JOHANSONN, K., MORTIMER, J.A., ET AL. Heritability for Alzheimer's disease: the study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol Med Sci* 1997; 52A: M117-M125.

GRAHAM, A.J., MACDONALD, A.M., HAWKES, C.H. British motor neuron disease twin study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 562-569.

GRANDOLFO, M., VECCHIA, P., COMBA, P. Linee ad alta tensione: modalità di esposizione e valutazione del rischio sanitario. Roma: Istituto Superiore di Sanità, Rapporto ISTISAN 89/20, 1989.

GREENLAND, S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 1-30.

GUÉNEL, P., NICOLAU, J., IMBERNON, E., CHEVALIER, A., GOLDBERG, M. Exposure to 50-Hz electric fields and incidence of leukemia, brain tumors and other cancers among French electric utility workers. Am J Epidemiol 1996; 144: 1107-1121.

GUÉNEL, P., RASKMARK, P., BACH ANDERSEN, J., LYNGE, E. Incidence of cancer in persons with occupational exposure to electromagnetic fields in Denmark. *Br J Ind Med* 1993; 50: 758-764.

GUNNARSON, L.G., BODIN, L., SÖDERFELDT, B., AXELSON, O. A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *Br J Ind Med* 1992, 49: 791-798.

GUNNARSON, L.G., LINDBERG, G., SÖDERFELDT, B., AXELSON, O. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 394-398.

GURNEY, J.G., MUELLER, B.A., DAVIS, S., SCHWARTZ, S.M., STEVENS, R.G., KOPECKY, K.J. Childlhood brain tumors occurrence in relation to residential power line configurations, electric heating sources, and electric appliance use. *Am J Epidemiol* 1996; 143 (2): 120-128.

HARRINGTON, J.M., McBRIDE, D.I., SORAHAN, T., PADDLE, G.M., VAN TONGEREN, M. Occupational exposure to magnetic fields in relation to mortality from brain cancer among el electricity generation and transmission workers. *Occup Environ Med* 1997; 54: 7-13.

HATCH, E.E., LINET, M.S., KLEINERMAN, R.A., TARONE, R.E., SEVERSON, R.K., HARTSOCK, C.T., HAINES, C., KAUNE, W.T., FRIEDMAN, D., ROBISON, L.L., WACHOLDER, S. Association between childhood acute lymphoblastic leukemia and use of electrical appliances during pregancy and childhood. *Epidemiology* 1998; 9: 234-245.

HENDERSON, AS. Dementia. Geneva: WHO, 1994.

HUBBLE, J.P., KURTH, J.H., GLATT, S.L., KURTH, M.C., SCHELLENBERG, G.D., HASSANEIN, R.E.S., LIEBERMAN, A., KOLLER, W.C. Gene-toxin interaction as a putative risk factor for Parkinson's disease with dementia. *Neuroepidemiol* 1998; 17: 96-104.

IQBAL, K., MORTIMER, J.A., WINBLAD, B., WISNIEWSKI, H.M. Research advances in Alzheimer's disease and related disorders. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 1995.

JACKSON, C.E., BRYAN, W.W. Amyotrophic lateral sclerosis. Semin Neurol 1998; 18: 27-39.

JENDROSKA, K. The relationship of Alzheimer-type pathology to dementia in Parkinson's disease. J Neural Transm Suppl 1997; 49; 23-31.

JOHANSEN, C, OLSEN, JH. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. Am J Epidemiol 1998; 148: 362-368.

JOHN, E.M., GAMMON, M.D. Radiation and other environmental causes of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 157-162.

JUUTILAINEN, J., HATFIELD, T., LÄÄRÄ, E. Evaluating alternative exposure indices in epidemiologic studies on extremely low-frequency magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1996; 17: 138-143.

KAPLAN, S., ETLIN, S., NOVIKOV, I., MODAN, B. Occupational risks for the development of brain tumors. Am J Ind Med 1997; 31: 15-20.

KAUNE, W.T., SAVITZ, D.A. Simplification of the Wertheimer-Leeper wire code. *Bioelectromagnetics* 1994; 15: 275-282.

KAUNE, W.T., STEVENS, R.G., CALLAHAN, N.J., SEVERSON, R.K., THOMAS, D.B. Residential magnetic and electric fields. *Bioelectromagnetics* 1987; 8: 315-335.

KELSH, M.A., SAHL, J.D. Mortality among a cohort of electric utility workers, 1960-91. Am J Ind Med 1997; 31: 534-544.

KHEIFETS, L.I., AFIFI, A.A., BUFFLER, P.A., ZHANG, Z.W. Occupational electric and magnetic field exposure and brain cancer: a meta-analysis. J Occup Environ Med 1995; 37: 1327-1341.

KHEIFETS, L.I., LONDON, S.J., PETERS, J.M. Leukemia risk and occupational electric field exposure in Los Angeles County, California. Am J Epidemiol 1997; 146: 87-90.

KLEINERMAN, R.A., LINET, M.S., HATCH, E.E., WACHOLDER, S., TARONE, R.E., SEVERSON, R.K., KAUNE, W.T., FRIEDMAN, D.R., HAINES, C.M., MUIRHEAD, C.R., BOICE, J.D. Jr, ROBISON, L.L. Magnetic field exposure assessment in a case-control study of childhood leukemia. *Epidemiology* 1997; 8: 575-583.

KUKULL, W.A., LARSON, E.B., BOWEN, J.D., MCCORMICK, W.C., TERI, L., PFANSCHMIDT, M.L., THOMPSON, J.D., O'MEARA, E.S., BRENNER, D.E., VAN BELLE, G. Solvent exposure as a risk factor for Alzheimer disease: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1059-1071.

LAGORIO, S., COMBA, P. Sintesi delle evidenze epidemiologiche sulla leucemia infantile in relazione alla esposizione residenziale a campi elettrici e magnetici a 50 Hz. Med Lav 1998; 89 (2): 132-141.

LAGORIO, S., MAGNANI, C. Energia elettrica, gas ed altri tipi di energia. In: Costa G, Faggiano F, Lagorio S (Eds). *Mortalità per professioni in Italia negli anni '80*. Roma: Ministero della Sanità - Regione Piemonte - ISPESL. Collana Quaderni ISPESL n. 2, 1995, pp. 105-119.

LANGSTON, J.W. Epidemiology versus genetics in Parkinson's disease: progress in resolving an age-old debate. *Ann Neurol* 1998; 44 (3, suppl 1): S45-S52.

LANGSTON, J.W., BALLARD, P.A., TETRUD, W., IRWIN, I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-980.

LEEPER, E., WERTHEIMER, N., SAVITZ, D., BARNES, F., WACHTEL, H. Modification of the 1979 "Denver wire code" for different wire or plumbing types. *Bioelectromagnetics* 1991; 12: 315-318.

LENDON, C.L., SHALL, F., GOATE, A.M. Exploring the etiology of Alzheimer disease using molecular genetics. *JAMA* 1997; 277: 825-831.

LI, C.-Y., THÉRIAULT, G., LIN, R.S. Epidemiological appraisal of studies of residential exposure to power frequency magnetic fields and adult cancer. Occup Environ Med 1996; 53: 505-510.

LI, C.-Y., THÉRIAULT, G., LIN, R.S. Residential exposure to 60 Hz magnetic fields and adult cancers in Taiwan. *Epidemiology* 1997; 8: 25-30.

LIN, R.S., LU, P.Y. An epidemiologic study of childhood cancer in relation to residential exposure to electromagnetic fields. (Abstract). *DOE-EPRI Contractor's Review Meeting*. Portland, Oregon (USA): November 1989.

LINET, M.S., HATCH, E.E., KLEINERMAN, R.A., ROBISON, L.L., KAUNE, W.T., FRIEDMAN, D.R., SEVERSON, R.K., HAINES, C.M., HARTSOCK, C.T., NIWA, S., WACHOLDER, S., TARONE, R.E. Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. New Engl J Med 1997; 337: 1-7.

LONDON, S.J., BOWMAN, J.D., SOBEL, E., THOMAS, D.C., GARABRANT, D.H., PEARCE, N., BERNSTEIN, L., PETERS, J.M. Exposure to magnetic fields among electrical workers in relation to leukemia risk in Los Angeles County. *Am J Ind Med* 1994; 26: 47-60.

LONDON, S.J., THOMAS, D.C., BOWMAN, J.D., SOBEL, E., CHENG, T.-C., PETERS, J.M.. Exposure to residential electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 923-937.

LOOMIS, D.P. Cancer of the breast among men in electrical occupations. *The Lancet* 1992: 339: 1482-1483.

LOOMIS, D.P., SAVITZ, D.A. Effect of incomplete exposure assessment on epidemiologic doseresponse analyses. Scand J Work Environ Health 1994; 20: 200-205.

LOOMIS, D.P., SAVITZ, D.A. Mortality from brain cancer and leukemia among electrical workers. Br J Ind Med 1990; 47: 633-638.

LOOMIS, D.P., SAVITZ, D.A., ANANTH, C.V. Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 921-925.

LOVELY, R.H., BUSCHBOM, R.L., SLAVICH, A.L., ANDERSON, L.E., HANSEN, N.H., WILSON, B.W. Adult leukemia risk and personal appliance use: a preliminary study. *Am J Epidemiol* 1994; 104 (6): 510-517.

LOWENTHAL, R., PANTON, J., BAIKIE, M., LICKISS, J. Exposure to high tension power lines and childhood leukemia: a pilot study [letter]. *Med J Aust* 1991; 155: 347.

MAGNANI, C., CAPOCACCIA, R., GIORDANO, L., MOSSO, M.L., PASTORE, G., PRATI, S., TERRACINI, B. Stima del numero di casi incidenti di tumore maligno in età pediatrica in Italia, per regione. *Riv Ital Pediatr* 1992; 18: 203-207.

MAGNANI, C., SALVAN, A. Italian multicentric epidemiological study on childhood lymphatic and hematological malignancies and neuroblastoma (with special reference to electromagnetic fields). Poster presented at the Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine, Bologna (Italy): 8-13 June 1997.

MATANOSKI, G.M., BREYSSE, P.N., ELLIOTT, E.A. Electromagnetic field exposure and male breast cancer. *The Lancet* 1991; 337: 737.

MATANOSKI, G.M., ELLIOTT, E.A., BREYSSE, P.N., LYNBERG, M.C. Leukemia in telephone linemen. Am J Epidemiol 1993; 137: 609-619.

McDOWALL, M.E. Mortality of persons resident in the vicinity of electricity transmission facilities. Br J Cancer 1986; 53: 271-279.

McGEER, P.L., SCHWAB, C., McGEER, E.G., HADDOCK, R.L., STEELE J.C. Familial nature and continuing morbidity of the amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of Guam. *Neurology* 1997; 49: 400-409.

McGUIRE, V., LONGSTRETH, W.T., NELSON, L.M., KOEPSELL, T.D., CHECKOWAY, H., MORGAN, M.S., VAN BELLE, G. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1076-1088.

MEINERT, R., MICHAELIS, J. Meta-analyses of studies on the association between electromagnetic fields and childhood cancer. *Radiat Environ Biophys* 1996; 35: 11-18.

MELE, A., SZKLO, M., VISANI, G., STAZI, M.A., CASTELLI, G., PASQUINI, P., MANDELLI, F., AND THE ITALIAN LEUKEMIA STUDY GROUP. Hair dye use and other risk factors for leukemia and pre-leukemia: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 609-619.

MENNITI-IPPOLITO, F., SPILA-ALEGIANI, S., VANACORE, N., BONIFATI, V., DIANA, G., MECO, G., RASCHETTI, R. Estimate of parkinsonism prevalence through drug prescription histories in the province of Rome, Italy. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 49-54.

MERCHANT, C.J., RENEW, D.C., SWANSON, J. Exposure to power-frequency magnetic fields in the home. *J Radiol Prot* 1994; 14: 77-87.

MICHAELIS, J., SCHÜZ, J., MEINERT, R., MENGER, M., GRIGAT, J.-P., KAATSCH, P., KALETSCH, U., MIESNER, A., STAMM, A., BRINKMANN, K., KÄRNER, H. Childhood leukemia and electromagnetic fields: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes and Control* 1997; 8: 167-174.

MICHAELIS, J., SCHÜZ, J., MEINERT, R., ZEMANN, E., GRIGAT, J.-P., KAATSCH, P., KALETSCH, U., MIESNER, A., BRINKMANN, K., KALKNER, W., KÄRNER, H. Combined risk estimates for two German population-based case-control studies on residential magnetic fields and childhood acute leukemia. *Epidemiology* 1998; 9: 92-94.

MILHAM, S. Jr. Increased incidence of cancer in a cohort of office workers exposed to strong magnetic fields. Am J Ind Med 1996; 30: 702-704.

MILHAM, S.Jr. Mortality from leukemia in workers exposed to electrical and magnetic fields. New Eng J Med 1982; 307: 249.

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. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 150-160.

MUNOZ, D.G. Is exposure to aluminium a risk factor for the development of Alzheimer disease? - No. Arch Neurol 1998; 55: 737-739.

MYERS, A., CLAYDEN, A.D., CARTWRIGHT, R.A., CARTWRIGHT, S.C. Childhood cancer and overhead powerlines: a case-control study. *Br J Cancer* 1990; 62: 1008-1014.

NATIONAL INSTITUTE OF ENVIRONMENTAL HEALTH SCIENCES (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.

NATIONAL RADIOLOGICAL PROTECTION BOARD (NRPB). Electromagnetic fields and the risk of cancer. Report of an advisory group on non-ionising radiation. Chilton (UK): NRPB, 1992.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC). Possible health effects of exposure to residential electric and magnetic fields. Washington, DC (USA): National Academy Press, 1997.

NEILSON, S., KONDO, K., ROBINSON, I. A new analysis of motor neuron disease mortrality in Japan, 1950-1990: rise and fall in the postwar years. *J Neurol Sci* 1993; 117: 46-53.

NEILSON, S., ROBINSON, I., ROSE, F.C. Ecological correlates of motor neuron disease mortality: a hypothesis concerning an epidemiological association with radon gas and gamma exposure. *J Neurol* 1996_b; 243: 329-336.

NEILSON, S., ROBINSON, I., ROSE, F.C. Mortality from motor neuron disease in Japan 1950-1990: association with fallout from atmospheric weapons testing. *J Neurol Sci* 1996_a; 134: 61-66.

NUSSBAUM, R.L., POLYMEROPOULOS, M.H. Genetic of Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1687-1691.

OLSEN, J.H., NIELSEN, A., SCHULGEN, G. Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. BMJ 1993; 307: 891-895.

PEDERSEN, N.L., MCCLEARN, G.E., PLOMIN, R, NESSELROADE, J.R., BERG, S., DE FAIRE, U. The Swedish adoption Twin study of aging: an update. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1991; 40: 7-20.

PETRIDOU, E., KASSIMOS, D., KALMANTI, M., KOSMIDIS, H., HAIDAS, S., FLYTZANI, V., TONG, D., TRICHOPOULOS, D. Age of exposure to infections and risk of childhood leukemia. *BMJ* 1993; 307: 774.

PETRIDOU, E., TRICHOPOULOS, D., KRAVARITIS, A., POURTSIDIS, A., DESSYPRIS, N., SKALKIDIS, Y., KOGEVINAS, M., KALMANTI, M., KOLIOUSKAS, D., KOSMIDIS, H., PANAGIOTOU, J.P., PIPEROPOULOU, F., TZORTZATOU, F., KALAPOTHAKI, V. Electrical power lines and chilhood leukemia: a study from Greece. *Int J Cancer* 1997; 73: 345-348.

PRESTON-MARTIN, S., GURNEY, J.G., POGODA, J.M., HOLLY, E.A., MUELLER, B.A.. Brain tumor risk in children in relation to use of electric blankets and water bed heaters. Results from the United States West Coast Childhood Brain Tumor Study. *Am J Epidemiol* 1996, 143 (11): 1116-1122.

PRESTON-MARTIN, S., LEWIS, S., WINKELMANN, R., BORMAN, B., AULD, J., PEARCE, N. Descriptive epidemiology of primary cancer of the brain, cranial nerves, and cranial meninges in New Zealand, 1948-88. Cancer Causes and Control 1993; 4: 529-538.

PRESTON-MARTIN, S., NAVIDI, W., THOMAS, D., LEE, P.-J., BOWMAN, J., POGODA, J. Los Angeles study of residential magnetic fields and chilhood brain tumors. *Am J Epidemiol* 1996_a; 143 (2): 105-119.

PRESTON-MARTIN, S., PETERS, J.M., YU, M.C., GARABRANT, D.H., BOWMAN, J.D. Myelogenous leukemia and electric blanket use. *Bioelectromagnetics* 1988; 9:207-213.

REED D.M, LABARTHE D., CHEN K.M., STALLONES R. A cohort study of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam and Rota. Am J Epidemiol 1987; 125: 92-100.

REED, D.M., BRODY, J.A. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam, 1945-72. I. Descriptive epidemiology. Am J Epidemiol 1975; 101: 287-301.

REITAN, J.B., TYNES, T., KVAMSHAGEN, K.A., VISTNES, A.I. High-voltage overhead power lines in epidemiology: patterns of time variations in current load and magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1996; 17: 209-217.

REITER ,R.J. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 359-384.

ROMÀN, G. Neuroepidemiology of amyotrophic lateral sclerosi: clues to aetiology and pathogenesis. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 131-137.

ROSEMBAUM, P.F., VENA, J.E., ZIELEZNY, M.A., MICHALEK, A.M. Occupational exposures associated with male breast cancer. Am J Epidemiol 1994; 139: 30-36.

SACCO, G. Malattie degenerative eredofamiliari e sporadiche. In: FAZIO C. E LOEB C. (Eds). Neurologia. Roma: Società Editrice Universo, 1977, vol. II, pp. 971-1045.

SACKS, O. L'isola delle cicadine. In: Sacks O. L'isola dei senza colori. Milano: Adelphi Edizioni SpA, 1997, pp. 123-230.

SAHL, J.D., KELSH, M.A., GREENLAND, S. Cohort and nested case-control studies of hematopoietic cancers and brain cancer among electric utility workers. *Epidemiology* 1993; 4: 104-114.

SAVITZ, D.A., AHLBOM, A. Epidemiologic evidence on cancer in relation to residential and occupational exposures. In: Carpenter DO & Ayrapetyan S (Eds). *Biological effects of electric and magnetic fields. Vol. 2. Beneficial and harmful effects.* San Diego, CA: Academic Press, 1994, pp. 233-261.

SAVITZ, D.A., CHECKOWAY, H., LOOMIS, D.P. Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiology* 1998_b; 9: 398-404.

SAVITZ, D.A., DUFORT, V., ARMSTRONG, B., THÉRIAULT, G. Lung cancer in relation to employment in the electrical utility industry and exposure to magnetic fields. *Occup Environ Med* 1997; 54: 396-402.

SAVITZ, D.A., JOHN, E.M., KLECKNER, R.C. Magnetic field exposure from electric appliances and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 763-773.

SAVITZ, D.A., KAUNE, W,T. Childhood cancer in relation to a modified residential wire code. *Environ Health Perspect* 1993; 101 (1): 76-80.

SAVITZ, D.A., LOOMIS, D.P. Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers. Am J Epidemiol 1995; 141: 123-134.

SAVITZ, D.A., LOOMIS, D.P. Magnetic fields exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers. Am J Epidemiol 1995; 141: 123-134.

SAVITZ, D.A., LOOMIS, D.P., TSE, C.J. Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. Arch Environ Health 1998, 53 (1):71-74.

SAVITZ, D.A., WACHTEL, H., BARNES, F.A., JOHN, E.M., TVRDIK, J.G. Case-control study of childhood cancer and exposure to 60-Hz magnetic fields. Am J Epidemiol 1988; 128: 21-38.

SAVORY, J., EXLEY, C., FORBES, W.F., HUANG, Y., JOSHI, J.G., KRUCK, T., MCLACHLAN, D.R.C., WAKAYAMA, I. Can the controversy on the role of aluminium in Alzheimer's disease beresolved? What are the suggested approaches to this controversy and methodological issues to be considered? *J Toxicol Environ Health* 1996; 48: 615-635.

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. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 9-15.

SCHROEDER, J.C., SAVITZ, D.A. Lymphoma and multiple myeloma mortality in relation to magentic field exposure among electric utility workers. Am J Ind Med 1997; 32: 392-402.

SCHULTE, P.A., BURNETT, C.A., BOENIGER, M.F., JOHNSON, J. Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. Am J Publ Health 1996, 86 (9): 1281-1288.

SEVERSON, R.K., STEVENS, R.G., DAVIS, S., SEVER, L.E. The Authors replay [to the letter of Wertheimer N, Leeper E. Acute nonlymphocitic leukemia and residential exposure to power-frequency magnetic fields.] *Am J Epidemiol* 1989; 130: 425-427.

SEVERSON, R.K., STEVENS, R.G., KAUNE, W.T, THOMAS, D.B., HEUSER, L., DAVIS, S., SEVER, L.E. Acute nonlymphocytic leukemia and residential exposure to power frequency magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 10-20.

SIMONIAN, N.A., COYLE, J.T. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 83-105.

SKOTTE, J.H. Exposure to high-frequency transient electromagnetic fields. Scand J Work Environ Health 1996; 22: 39-44.

SKOTTE, J.H. Exposure to power-frequency electromagnetic fields in Denmark. Scand J Work Environ Health 1994; 20: 132-138.

SLOOTER, A.J.C., VAN DUIJN, C.M. Genetic epidemiology of Alzheimer disease. *Epidemiol Rev* 1997; 19: 107-119.

SMALL, G.W. The pathogenesis of Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 9): 7-14.

SOBEL, E., DAVANIPOUR, Z. Electromagnetic field exposure may cause increased production of amyloid beta and eventually lead to Alzheimer's disease. *Neurology* 1996, 47: 1594-1600.

SOBEL, E., DAVANIPOUR, Z., SULKAVA, R., ERKINJUNTTI, T., WIKSTROM, J., HENDERSON, V.W., BUCKWALTER, G., BOWMANN, J.D., LEE, P-J. Occupations with exposure to electromagnetic fields: a possible risk factor for Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1995, 142: 515-524.

SOBEL, E., DUNN, M., DAVANIPOUR, Z., QIAN, Z., CHUI, H.C.T AL. Elevated risk of Alzheimer's disease among workers with likely electromagnetic field exposure. *Neurology* 1996, 47: 1477-1481.

SPENCER, PS, NUNN, P.B., HUGON, J., LUDOLPH, A.C., ROSS, S.M., ROY, D.N., ROBERTSON, R.C. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987; 237: 517-522.

STENLUND, C., FLODERUS, B. Occupational exposure to magnetic fields in relation to male breast cancer and testicular cancer: a Swedish case-control study. Cancer Causes and Control 1997; 8: 184-191.

STEVENS, R.G. Electric power and risk of hormone-related cancer. In Carpenter DO & Ayrapetyan S (Eds). Biological effects of electric and magnetic fields. Vol. 2. Beneficial and harmful effects. San Diego, CA: Academic Press, 1994, pp. 263-278.

SUN, W.Q., HÉROUX, P., CLIFFORD, T., SADILEK, V., HAMADE, F. Characterization of the 60-Hz magnetic fields in schools of the Carleton Board of Education. Am Ind Hyg Ass J 1995; 56: 1215-1224.

SWANSON, J. Measurements of static magnetic fields in homes in the UK and their implication for epidemiological studies of exposure to alternating magnetic fields. J Radiol Prot 1994; 14: 67-75.

THÉRIAULT, G., GOLDBERG, M., MILLER, A.B., ARMSTRONG, B., GUÉNEL, P., DEADMAN, J., IMBERNON, E., TO, T., CHEVALIER, A., CYR, D., WALL, C. Cancer risk associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers in Ontario and Quebec, Canada, and France: 1970-89. Am J Epidemiol 1994; 139: 550-572.

THÉRIAULT, G., LY C.-Y. Risks of leukemia among residents close to high voltage transmission lines. Occup Environ Med 1997; 54: 625-628.

TOMENIUS, L. 50-Hz electromagnetic environment and the incidence of childhood tumors in Stockholm County. *Bioelectromagnetics* 1986; 7: 191-207.

TONIOLO, P., LEVITZ, M., ZELENIUCH-JACQUOTTE, A., BANERJEE, S., KOENIG, K.L., SHORE, R.E., STRAX, P., PASTERNACK, B.S. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 190-197.

TYNES, T., ANDERSEN, A. Electromagnetic fields and male breast cancer. The Lancet 1990; 335: 1596.

TYNES, T., ANDERSEN, A., LANGMARK, F. Incidence of cancer in Norwegian workers potentially exposed to electromagnetic fields. Am J Epidemiol 1992; 136: 81-88.

TYNES, T., HALDORSEN, T. Magnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high voltage power lines. Am J Epidemiol 1997; 145: 219-226.

TYNES, T., HANNEVIK, M., ANDERSEN, A., VISTNES, A.I., HALDORSEN, T. Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators. Cancer Causes and Control 1996; 7: 197-204.

TYNES, T., JYNGE, H., VISTNES, A.I. Leukemia and brain tumors in Norwegian railway workers, a nested case-control study. Am J Epidemiol 1994_b; 139: 645-653.

TYNES, T., REITAN, J.B., ANDERSEN, A. Incidence of cancer among workers in Norwegian hydroelectric power companies. Scand J Work Environ Health 1994, 20: 339-344.

UITTI, R.J., CALNE, D.B. Pathogenesis of idiopathic Parkinsonism. Eur Neurol 1993; 33 (suppl 1): 6-23.

VALJUS, J., HONGISTO, M., VERKASALO, P.K., JÄRVINEN, P.J., HEIKKALÄ, K.V., KOSKENVUO, M. Residential exposure to magnetic fields generated by 110-400 kV power lines in—Finland. *Bioelectromagnetics* 1995; 16: 365-376.

VANACORE, N., CORSI, L., FABRIZIO, E., BONIFATI, V., MECO, V. Rapporti tra l'esposizione a fattori tossici ambientali e malattia del neurone di moto: osservazioni su un caso. [Relationship between exposure to environmental toxins and motoneuron disease: a case report]. Med Lav 1995; 86: 522-533.

VEIGA-CABO, J., ALMAZAN-ISLA, J., SENDRA-GUTIERREZ, J.M, DE PEDRO-CUESTA, J. Differential features of motor neuron disease mortality in Spain. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 1024-1032.

VELDMAN, B.A., WIJN, A.M., KNOERS, N., PRAAMSTRA, P., HORSTINK, M.W. Genetic and environmental risk factors in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 1998; 100: 15-26.

VENA, J.E., FREUDENHEIM, J.L., MARSHALL, J.R., LAUGHLIN, R., SWANSON, M., GRAHAM, S. Risk of premenopausal breast cancer and use of electric blankets. Am J Epidemiol 1994; 140: 974-979.

VENA, J.E., GRAHAM, S., HELLMANN, R., SWANSON, M., BRASURE, J. Use of electric blankets and risk of postmenopausal breast cancer. Am J Epidemiol 1991; 134: 180-185.

VERKASALO, P.K., PUKKALA, E., HONGISTO, M., VALJUS, J.E., JÄRVINEN, P.J., HEIKKALÄ, K.V., KOSKENVUO, M. Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *BMJ* 1993; 307: 895-899.

VERKASALO, P.K., PUKKALA, E., KAPRIO, J., HEIKKALÄ, K.V., KOSKENVUO, M. Magnetic fields of high voltage power lines and risk of cancer in Finnish adults: nationwide cohort study. *BMJ* 1996; 313 (October 26): 1047-1051.

VERREAULT, R., WEISS, N.S., HOLLENBACH, K.A., STRADER, C.H., DALING, J.R. Use of electric blankets and risk of testicular cancer. Am J Epidemiol 1990; 131: 759-762.

VISTNES, A.I., RAMBERG, G.B., BJØRNEVIK, L.R., TYNES, T., HALDORSEN, T. Exposure of children to residential magnetic fields in Norway: is proximity to power lines an adequate predictor of exposure? *Bioelectromagnetics* 1997; 18: 47-57.

WASHBURN, E.P., ORZA, M.J., BERLIN, J.A., NICHOLSON, W.J., TODD, A.C., FRUMKIN, H., CHALMERS, T.C. Residential proximity to electricity transmission and distribution equipment and risk of childhood leukemia, childhood lymphoma, and childhood nervous system tumors: systematic review, evaluation, and meta-analysis. *Cancer Causes and Control* 1994; 5: 299-309.

WERTHEIMER, N., LEEPER, E. Acute nonlymphocitic leukemia and residential exposure to power-frequency magnetic fields [Letter]. Am J Epidemiol 1989; 130: 423-425.

WERTHEIMER, N., LEEPER, E. Adult cancer related to electrical wires near the homes. *Int J Epidemiol* 1982: 11: 345-355.

WERTHEIMER, N., LEEPER, E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. Am J Epidemiol 1979; 109: 273-284.

WERTHEIMER, N., LEEPER, E. Magnetic field exposure related to cancer subtypes. Ann NY Acad Sci 1987: 502: 43-54.

WERTHEIMER, N., SAVITZ, D.A., LEEPER, E. Childhood cancer in relation to indicators of magnetic fields from ground current sources. *Bioelectromagnetics* 1995; 16: 86-96.

WILSON, B.W., HANSEN, N.H., DAVIS, K.C. Magnetic-field flux density and spectral characteristics of motor-driven personal appliances. *Bioelectromagnetics* 1994; 15: 439-446.

WILSON, B.W., LEE, G.M., YOST, M.G., DAVIS, K.C., HEIMBIGNER, T., BUSCHBOM, R.L. Magnetic-field characteristics of electric bed-heating devices. *Bioelectromagnetics* 1996; 17: 174-179.

YANAGIHARA, R.T., GARRUTO, R.M., GAJDUSEK, D.C. Epidemiologic surveillance of amyotrofic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the Commonwealth of the northern Mariana Islands. *Ann Neurol* 1983; 13: 79-86.

YOUNGSON, J.H.A.M., CLAYDEN, A.D., MYERS, A., CARTWRIGHT, R.A. A case/control study of adult haematological malignancies in relation to overhead powerlines. *Br J Cancer* 1991; 63: 977-985.

ZHANG, Z.X., ANDERSON, D.W., MANTEL, N., ROMÀN, GC. Motoneuron disease on Guam: temporal occurrence, 1941-85. Acta Neurol Scand 1995; 92: 299-307.

ZHANG, Z.X., ANDERSON, D.W., MANTEL, N., ROMÀN, GC. Motoneuron disease on Guam: geographic and familial occurrence, 1956-85. Acta Neurol Scand 1996; 94: 51-59.

Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità e Responsabile scientifico: Giuseppe Benagiano

Direttore responsabile: Vilma Alberani

Stampato dal Servizio per le attività editoriali dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA

La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN deve essere preventivamente autorizzata.

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1º marzo 1988

Roma, dicembre 1998 (n. 4) 7º Suppl.

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori