

#### 1.4. Tumori nell'adulto ed esposizioni professionali e residenziali

Gli studi epidemiologici precedentemente descritti sono tutti caratterizzati da una valutazione parziale dell'esposizione a campi elettrici e magnetici di frequenza industriale. Gli studi sugli adulti, in particolare, hanno esaminato l'incidenza di tumori in relazione all'esposizione professionale o all'esposizione residenziale, senza una ricostruzione dell'esposizione personale complessiva. L'accertamento non esaustivo dell'esposizione ad un dato fattore di rischio comporta una misclassificazione dell'esposizione e la distorsione nelle misure di associazione (Loomis & Savitz, 1994).

Il primo, e per ora unico, studio epidemiologico sul rischio di tumori nell'adulto in relazione all'esposizione professionale e residenziale a campi magnetici a 50 Hz è stato realizzato in Svezia (Feychting *et al.*, 1997). Si tratta della rielaborazione di un'indagine caso-controllo sull'incidenza di leucemia e tumori cerebrali in relazione all'esposizione residenziale (Feychting & Ahlbom, 1994) già descritta al paragrafo 1.2.1. La base dello studio era rappresentata dai soggetti di età superiore a 15 anni che avessero vissuto per almeno un anno in una proprietà situata a 300 m di distanza da linee elettriche a 220 e 400 kV nel periodo 1960-85 (circa 400000 persone). Nell'ambito di tale coorte sono stati selezionati 325 casi di leucemia, 223 casi di tumore cerebrale e 1091 controlli. La valutazione dell'esposizione residenziale a campi magnetici è stata realizzata mediante calcoli teorici basati sulla distanza dalle linee dalle abitazioni e sul carico delle linee stesse in termini di esposizione cumulativa nei 15 anni precedenti la diagnosi ( $\mu\text{T-anni}$ ). L'informazione utilizzata per valutare l'entità dell'esposizione professionale consisteva nell'attività lavorativa dichiarata all'ultimo censimento precedente la diagnosi. I dati censuali sono stati informatizzati in Svezia a partire dal 1960. Per tale motivo non è stato possibile ottenere l'informazione sulla professione per il 10% degli uomini inclusi nello studio pensionati prima del 1960. D'altra parte, la proporzione di donne con informazione mancante era molto più elevata (43%). Per convertire il titolo professionale in una stima quantitativa di esposizione a campi magnetici è stata utilizzata la matrice occupazione-esposizione realizzata per un altro

studio caso-controllo svedese (Floderus *et al.*, 1993; Floderus *et al.*, 1996) descritto al paragrafo 1.3.2., basata su misure nei luoghi di lavoro effettuate nel periodo 1988-92. L'adattamento della matrice allo studio di Feychting & Ahlbom (1994) ha richiesto l'estrapolazione delle stime di esposizione a periodi precedenti il 1988 e l'estensione a professioni non rappresentate nello studio originale. L'analisi della relazione tra rischio di leucemia o tumore cerebrale ed esposizione residenziale e occupazionale a campi magnetici è stata condotta mediante regressione logistica, controllando l'effetto dell'età, del sesso e dell'esposizione professionale a gas di scarico, benzene, derivati del petrolio, solventi e fumi di saldatura. Da tutte le analisi sono stati esclusi i soggetti senza informazione sulla professione. Nella categoria dei non esposti, inoltre, sono stati inclusi i soggetti con entrambe le esposizioni, residenziali e professionali, inferiori a  $0.13 \mu\text{T}$ , rispettivamente. Per la leucemia si osserva un RR di 3.7 (IC 95% 1.5-9.4) tra gli esposti ad induzioni magnetiche  $\geq 0.2 \mu\text{T}$  sia nei luoghi di lavoro che nelle abitazioni (Tabella 26). Non si osservavano, invece, associazioni tra l'esposizione ed il rischio di tumori cerebrali.

**Tabella 26.** – *Rischio di leucemia in relazione all'esposizione professionale, residenziale e complessiva a campi magnetici a 50 Hz (Feychting et al., 1997).*

Esposizione	Leucemie		AML		CML		CLL	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
<b>Solo residenziale</b>								
Non esposti*	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1.0	-
$\geq 0.20 \mu\text{T}$	0.9	0.4-1.8	1.3	0.4-5.0	0.5	0.1-3.9	0.8	0.3-2.3
<b>Solo professionale</b>								
Non esposti*	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1.0	-
$\geq 0.20 \mu\text{T}$	1.3	0.9-2.0	1.5	0.6-3.6	1.0	0.4-2.8	1.5	0.8-2.7
<b>Residenziale e professionale</b>								
Non esposti*	1.0	-	1.0	-	1.0	-	1.0	-
$\geq 0.20 \mu\text{T}$	3.7	1.5-9.4	6.3	1.5-26.0	6.3	1.5-26.7	2.1	0.4-10.4

Non esposti\* = la categoria di riferimento include le esposizioni residenziali  $< 0.1 \mu\text{T}$  e le esposizioni professionali  $< 0.12 \mu\text{T}$ ; RR = stima del rischio relativo mediante analisi di regressione logistica non condizionale, aggiustata per sesso ed età; IC 95% = intervallo di confidenza al 95%; AML = leucemia mieloide acuta; CML = leucemia mieloide cronica; CLL = leucemia linfatica cronica.

### 1.5. Tumore della mammella ed esposizioni professionali o residenziali

Sono stati ripetutamente segnalati eccessi di tumori della mammella maschile (neoplasia estremamente rara) tra soggetti professionalmente esposti a campi elettromagnetici a bassa frequenza (Tynes & Andersen, 1990; Matanoski *et al.*, 1991; Demers *et al.*, 1991; Loomis, 1992; Tynes *et al.*, 1992; Guénel *et al.*, 1993; Floderus *et al.*, 1994; Fears *et al.*, 1996). Esistono, tuttavia, anche evidenze negative (Rosebaum *et al.*, 1994; Thériault *et al.*, 1994; Stenlund & Floderus, 1997; Cocco *et al.*, 1998).

Agli eccessi di rischio segnalati è stato dato particolare rilievo nel contesto di un'ipotesi che suggerisce che gli eventuali effetti cancerogeni dei campi elettromagnetici siano mediati da un'interferenza sulla produzione notturna di melatonina da parte della ghiandola pineale (epifisi). La diminuita produzione di melatonina favorirebbe l'incremento del livello endogeno dei numerosi ormoni prodotti dall'ipofisi, tra i quali vi sono fattori stimolanti la produzione di ormoni sessuali da parte delle gonadi e fattori stimolanti dei melanociti, con un effetto promotore nei confronti dei tumori ormono-dipendenti (Stevens, 1994). Questa ipotesi è basata su un certo numero di evidenze sperimentali a supporto delle diverse fasi del processo, ma gli studi sull'uomo sono molto scarsi.

Visto che sia i tumori maschili della mammella, sia i tumori del seno nelle donne in pre-menopausa, sono caratterizzati da un'alta prevalenza di tipi estrogeno-dipendenti, sembra naturale chiedersi se l'associazione con l'esposizione professionale a campi elettromagnetici osservata tra gli uomini trovi riscontro anche nelle donne. La questione è di grande interesse sia dal punto di vista scientifico che in termini di sanità pubblica. Infatti, i fattori di rischio da tempo noti per il tumore del seno nella donna (età al menarca ed età alla prima gravidanza) e i fattori protettivi conosciuti (ovarectomia bilaterale e menopausa precoce) depongono per un'implicazione degli ormoni sessuali femminili nella patogenesi di questa neoplasia. Una conferma sperimentale di questa ipotesi è stata recentemente fornita da uno studio prospettico di grandi dimensioni condotto negli Stati Uniti, che ha evidenziato una chiara associazione del rischio di neoplasia con la concentrazione plasmatica di ormoni sessuali femminili (Toniolo *et al.*,

1995). Tuttavia, non sono note le cause dell'incremento del livello di estrogeni circolanti, ed il ruolo delle esposizioni ambientali e professionali sull'incidenza del tumore della mammella è stato poco studiato (John & Gammon, 1993). La ricerca su questo tema, d'altra parte, ha enormi ripercussioni potenziali data l'elevata e crescente incidenza di tumore del seno tra le donne di tutti i paesi industrializzati.

Descriveremo in questo capitolo le evidenze derivanti da sei studi sul tumore della mammella nella donna in relazione all'esposizione in ambito professionale (Loomis *et al.*, 1994; Cantor *et al.*, 1995; Coogan *et al.*, 1996; Tynes *et al.*, 1996), residenziale (Feychting *et al.*, 1998), ovvero in relazione a sorgenti presenti sui luoghi di lavoro o in casa (Coogan & Aschengrau, 1998). Quattro di questi studi sono stati condotti negli Stati Uniti (Loomis *et al.*, 1994; Cantor *et al.*, 1995; Coogan *et al.*, 1996; Coogan & Aschengrau, 1998), uno in Norvegia (Tynes *et al.*, 1996) ed uno in Svezia (Feychting *et al.*, 1998). Due indagini utilizzano dati provenienti da sistemi di sorveglianza della patologia professionale (Loomis *et al.*, 1994; Cantor *et al.*, 1995), altri tre sono studi caso-controllo di popolazione (Coogan *et al.*, 1996; Feychting *et al.*, 1998; Coogan & Aschengrau, 1998) ed uno analizza tre diverse coorti di tipo professionale (Tynes *et al.*, 1996).

I dati di un programma di sorveglianza della mortalità per professione negli Stati Uniti, basato su certificati di morte provenienti da 24 Stati, sono stati utilizzati per valutare il rischio di tumore del seno in relazione alla potenzialità di esposizione a campi elettromagnetici desunta dalla professione (Loomis *et al.*, 1994). L'analisi riguardava 563170 donne con professione nota (42.5% delle decedute sul periodo 1985-89). Sono state inclusi nello studio 27882 casi di tumore mammario e 110949 controlli selezionati tra tutti i decessi per altre cause, ad eccezione di leucemie e tumori cerebrali. Lo 0.2% dei soggetti in studio aveva un titolo professionale che poteva essere incluso tra le "occupazioni elettriche" tradizionali (ingegnere elettrico ed elettronico, riparatore di apparecchi elettrici ed elettronici, installatore e manutentore di linee telefoniche, elettricista, installatore e manutentore di linee elettriche) oppure più specifiche per le donne (programmatore elettronico, operatore di computer, centralinista, operatore delle telecomunicazioni, controllore del traffico aereo). Per la stima del rischio relativo è stato

utilizzato l'odds ratio (OR). Le stime di rischio presentate nella Tabella 27 sono state ottenute mediante analisi di regressione logistica e sono aggiustate per età, gruppo etnico, stato civile e classe sociale. Tra le esposte si osservava un incremento del 40% nel rischio di tumore del seno, concentrato tra le donne tra 45 e 54 anni di età. Le professioni che mostravano eccessi di rischio erano quelle di addetta all'installazione e manutenzione di linee telefoniche (OR = 2.17 IC 95% = 1.17-4.02) e di ingegnere elettrico (OR = 1.73 IC 95% = 0.92-3.25), mentre tra le occupazioni più tipicamente femminili non si evidenziavano associazioni.

Cantor e collaboratori hanno condotto un'analisi della base di dati utilizzata nello studio precedentemente descritto, impostata su diversi criteri di selezione dei controlli e di valutazione dell'esposizione (Cantor *et al.*, 1995). Sono stati considerati 29397 casi di tumore mammario e 102956 controlli selezionati tra le decedute per cause non tumorali sul periodo 1984-89. La classificazione delle professioni relativamente all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 60 Hz è stata realizzata da un igienista industriale, considerando sia la probabilità di esposizione (bassa, media, alta) sia l'intensità di esposizione (bassa, media, alta). Non vengono descritti i titoli professionali considerati esposti. La misura di associazione utilizzata è l'odds ratio, aggiustato per età e stato sociale mediante stratificazione. I risultati dello studio sono riportati nella Tabella 27. Si osservavano incrementi di rischio tra le donne nere più probabilmente esposte. Tra le donne bianche non si osservavano associazioni. Gli Autori ritengono che la loro analisi non supporti un'associazione tra rischio di tumore del seno ed esposizione professionale a campi elettrici e magnetici di bassa frequenza. Tra le donne potenzialmente esposte a livelli elevati di radiofrequenze erano stati, invece, evidenziati modesti eccessi di rischio (14% tra le donne bianche e 29% tra le donne nere).

**Tabella 27.** – Rischio di tumore della mammella femminile in relazione all'esposizione lavorativa a campi elettrici e magnetici: studi di sorveglianza della mortalità per professione.

Studio	Esposizione		Covariate		RR	IC 95%
	Indicatore	Categoria	Variabile	Classe		
Loomis <i>et al.</i> , 1994	Potenzialità di esposizione da professione	Esposte	Età (anni)	Tutte	1.38	1.04-1.82
			Età (anni)	≤44	1.31	0.76-2.27
				45-54	2.15	1.16-3.96
				≥55	1.19	0.81-1.76
Cantor <i>et al.</i> , 1995	Probabilità di esposizione da professione	Bassa Media Alta	Gruppo etnico	Bianca	0.92	0.89-0.95
					1.14	1.05-1.30
					1.09	1.02-1.20
			Gruppo etnico	Nera	0.81	0.70-0.90
					1.29	1.06-1.60
					1.28	1.10-1.60
	Intensità di esposizione da professione	Bassa Media Alta	Gruppo etnico	Bianca	0.94	0.90-0.96
					1.10	1.03-1.20
			Gruppo etnico	Nera	0.97	0.80-1.20
					0.85	0.80-0.92
		1.29	1.10-1.50			
			1.19	0.70-2.10		

RR = rischio relativo; IC 95% = intervallo di confidenza al 95%.

Uno studio caso-controllo di grandi dimensioni sui fattori di rischio per tumore della mammella nella donna, basato su dati provenienti da 4 stati americani, è stato analizzato in relazione alla potenziale esposizione professionale a campi elettrici e magnetici a 60 Hz (Coogan *et al.*, 1996). L'indagine includeva 6888 casi da Registro Tumori, di età inferiore a 75 anni e diagnosticati sul periodo 1988-91. I controlli (9529) sono stati selezionati dagli elenchi dei titolari di permesso di guida ovvero dai registri degli assistiti Medicare. La professione abituale e la storia riproduttiva sono state rilevate mediante intervista telefonica. La professione è stata classificata in quattro livelli di intensità di esposizione a campi magnetici a bassa frequenza (≤ al livello di background, bassa, media, alta). L'odds ratio è stato utilizzato come misura di associazione, e mediante analisi di regressione logistica è stato controllato l'effetto di confondimento esercitato da precedenti familiari di neoplasie mammarie, consumo di alcool, indice di massa corporea, menopausa, scolarità, storia di mammopatia benigna, età al menarca, parità ed età alla nascita del primo figlio. Tutti i fattori di rischio noti per

il tumore mammario avevano mostrato in questo studio associazioni di grandezza e direzione attese. Una selezione dei risultati viene riportata nella Tabella 28. Si può osservare una tendenza ad un modesto incremento del rischio in funzione dell'intensità potenziale di esposizione a campi magnetici, con un effetto più evidente tra i casi insorti prima della menopausa. Tra le professioni con potenziale esposizione a campi d'intensità elevata, le operatrici di computer mostravano un OR di 1.79 (IC 95% 1.03-3.11) e le assemblatrici di apparecchi elettrici ed elettronici un OR di 1.20 (IC 95% 0.66-2.18). Tra le professioni con livello medio d'intensità di esposizione, le operatrici delle telecomunicazioni e le statistiche e ricercatrici scientifiche presentavano modesti e non significativi incrementi di rischio (13% e 22% rispettivamente), mentre nel gruppo professionale degli ispettori di precisione si osservava un OR di 7.99 (IC 95% 1.69-37.84) basato su 9 casi e 2 controlli esposti. Gli Autori ritengono che non sia chiaro se gli eccessi di rischio osservati siano attribuibili all'esposizione professionale a campi magnetici, a qualche altra caratteristica non identificata delle donne addette alle professioni considerate esposte, ovvero all'effetto della variabilità casuale.

In Svezia è analizzata l'eventuale associazione tra tumore della mammella ed esposizione residenziale a campi magnetici a 50 Hz, con un caso-controllo innestato nella coorte dei residenti in prossimità di linee ad alta tensione (Feychting *et al.*, 1998). Erano disponibili per l'analisi 708 casi di tumore della mammella (699 femminili e 9 maschili) e 771 controlli selezionati dalla base dello studio (699 per i casi femminili e 72 per i casi maschili). Come indicatori di esposizione sono stati utilizzati: (a) il campo magnetico medio calcolato per la residenza (nell'ambito del corridoio fiancheggiante le linee elettriche) occupata nell'anno più vicino alla diagnosi o alla corrispondente data per i controlli; (b) l'esposizione stimata per il periodo 1-5 anni dalla diagnosi; (c) l'esposizione cumulativa nei sei anni precedenti la diagnosi. Per quanto concerne l'esposizione nell'anno più vicino alla diagnosi, in riferimento ad induzioni magnetiche calcolate  $\geq 0.2 \mu\text{T}$  non si osservavano incrementi di rischio tra le donne (Tabella 28), mentre tra gli uomini si evidenziava un raddoppio del rischio relativo con ampi margini di confidenza (OR 2.1 IC 95% 0.3-14.1). L'età influenzava l'entità dell'associazione tra

tumore della mammella femminile ed esposizione: l'OR stimato per le donne di età inferiore ai 50 anni era 1.8 (IC 95% 0.7-4.3). Anche la sensibilità della neoplasia agli estrogeni modificava l'associazione: l'OR per induzioni magnetiche calcolate  $\geq 0.1 \mu\text{T}$ , restringendo l'analisi ai casi estrogeno-positivi, era 1.6 (IC 95% 0.6-4.1) e aumentava di valore per le donne al di sotto dei 50 anni (OR 7.4 IC 95% 1.0-178.1).

Negli Stati Uniti è stato condotto uno studio caso-controllo su 259 casi di tumore della mammella identificati tramite il Registro Tumori del Massachusetts, diagnosticati tra il 1983 ed il 1986 in donne stabilmente residenti in cinque città della regione Upper Cape Code (Coogan & Aschengrau, 1998). I casi inclusi nello studio rappresentavano l'80% degli eligibili. L'esperienza di esposizione dei casi è stata confrontata con quella di 738 controlli di popolazione selezionati con differenti metodi (selezione casuale di numeri telefonici, lista di iscritti all'assicurazione sanitaria Medicare, e certificati di morte). Tramite intervista (ai soggetti in studio ovvero ai parenti per i casi ed i controlli deceduti) sono state raccolte informazioni sulle storie professionali e residenziali complete, sulle caratteristiche demografiche, sull'esposizione a fattori di rischio noti per il tumore del seno e sull'uso di diverse sorgenti *indoor* di campi magnetici (riscaldamento elettrico e coperte elettriche). Sulla base della storia residenziale, è stata accertata la prossimità dell'abitazione a linee elettriche di trasmissione o a sottostazioni di distribuzione (sono state considerate "esposte" le case situate a distanze inferiori a 153 m da tali installazioni elettriche). Le attività professionali svolte (almeno un impiego era disponibile per il 91% di casi e controlli) sono state classificate da un igienista industriale in base alla potenzialità di esposizione a campi magnetici a 60 Hz, applicando uno schema elaborato su dati di letteratura e arricchito da misure raccolte in diversi ambienti industriali e d'ufficio. Tale valutazione ha portato alla costruzione di un indicatore di esposizione professionale a tre livelli (assente, media e alta). Gli OR per gli esposti a campi magnetici (esposti ad una particolare sorgente; esposti ad una sola sorgente; esposti a due o più sorgenti) sono stati calcolati in riferimento sempre allo stesso gruppo di non esposti ad alcuna sorgente. Sono stati utilizzati modelli di regressione logistica che includevano un nucleo stabile di covariate (stato in vita



all'intervista, familiarità del tumore della mammella, età al primo parto, storia di mastopatia benigna ed eventuale ricorrenza del tumore mammario). Nella Tabella 28 vengono descritti i risultati principali dello studio. Non si evidenziavano incrementi di rischio associati all'esposizione a campi magnetici attribuibile ad una sola sorgente (OR 0.9; IC 95% 0.6-1.2) o a due o più delle sorgenti indagate (OR 1.2; IC 95% 0.8-1.9). Per quanto riguarda le singole sorgenti, non si osservavano incrementi di rischio associati alla esposizione professionale d'intensità media (OR 0.9; IC 95%0.5-1.7) o elevata (OR 1.2; IC 95%0.4-3.4), né al riscaldamento elettrico (OR 1.0; IC 95%0.7-1.4), né all'uso di coperte elettriche (OR 1.0; IC 95%0.7-1.4). Si osservava un lieve incremento del rischio in relazione alla residenza in prossimità di installazioni elettriche (OR 1.5; IC 95% 0.6-3.3).

**Tabella 28.** – Rischio di tumore della mammella femminile in relazione all'esposizione lavorativa a campi elettrici e magnetici: studi caso-controllo.

Studio	Esposizione		Covariate			RR	IC 95%
	Ambito	Indicatore	Categoria	Variabile	Classe		
Coogan <i>et al.</i> , 1996	Professionale	Potenzialità da professione	Bassa	Menopausa	Prima	1.02	0.91-1.15
			Media		0.82	0.45-1.47	
			Alta		1.98	1.04-3.78	
Feychting <i>et al.</i> , 1998	Residenziale	Campi icalcolati	Bassa	Menopausa	Dopo	1.01	0.89-1.16
			Media		1.10	0.80-1.50	
			Alta		1.33	0.82-2.17	
Coogan & Aschengrau, 1998	Residenziale o Professionale	Una sola sorgente Due o più sorgenti	≥0.2 μT	Età & Sens Estrogeni	Overall	1.0	0.7-1.5
			≥0.1 μT		Età (anni) <50	1.8	0.7-4.3
					<50-E+ Estrogeni	7.4	1.0-178.1
Professionale	Potenzialità da professione	Media	0.9	0.6-1.2			
		Alta	1.2	0.8-1.9			
Residenziale: elettrodotti	Distanza da linee	<153 m.	1.5	0.6-3.3			
Residenziale: elettrodomestici	Riscaldamento elettrico		1.0	0.7-1.4			
Residenziale: elettrodomestici	Coperte elettriche		1.0	0.7-1.4			

Sens. Estrogeni = sensibilità agli estrogeni; RR = rischio relativo; IC 95% = intervallo di confidenza al 95%.

In Norvegia è stata analizzata l'incidenza di tumore del seno in relazione alla professione di radiotelegrafista, utilizzando diverse basi di dati (Tynes *et al.*, 1996). È stata analizzata una coorte di 2619 radiotelegrafiste diplomate tra il 1920 ed il 1980 ("coorte Telecom"). L'incidenza di neoplasie è stata rilevata tramite il Registro Tumori sul periodo 1961-91, ed è stata confrontata con quella della popolazione norvegese mediante il calcolo di rapporti standardizzati d'incidenza (SIR). In un'analisi caso-controllo innestata in questa coorte, sono state confrontate le storie professionali dettagliate relative all'impiego su mercantili tra 50 casi di tumore della mammella e 259 controlli selezionati tra gli altri membri della coorte. Inoltre, sono state individuate 2132 radiotelegrafiste incluse nel registro nazionale delle storie riproduttive di tutte le donne norvegesi nate nel periodo 1935-69 ("coorte di fertilità"). Anche in questo caso, l'incidenza di neoplasie nella coorte (1961-91) è stata confrontata con quella della popolazione norvegese mediante il calcolo di SIR. Infine, utilizzando i dati del censimento 1960, è stata analizzata l'incidenza di tumori nel periodo 1961-91 tra il personale navigante femminile con i seguenti titoli professionali: operatrice radio e telegrafo; centralinista; hostess di bordo; cuoca; assistente di cucina e impiegata ("coorte dei tumori professionali"). Non erano disponibili stime quantitative del livello di esposizione individuale. Gli Autori riferiscono di aver eseguito misure a bordo di tre navi dotate di radiotrasmettenti di vecchio tipo. I telegrafi utilizzavano la banda di frequenze 410-535 kHz, con potenza nominale di 1500 W. I telefoni trasmettevano nella banda 1.6-25 MHz, con potenza nominale di 1500 W in modulazione di frequenza AM. I livelli di campo elettromagnetico a livello del tavolo dell'operatore erano al di sotto dei limiti di sensibilità dello strumento di rilevazione ( $<20$  V/m su tutte le radiofrequenze;  $<0.05$  A/m per frequenze  $>3$  MHz;  $<0.15$  A/m per frequenze inferiori). A 0.5 m dal sintonizzatore si misuravano livelli di campo elettrico pari a 70-200 V/m e induzioni magnetiche di 0.1-0.5 A/m. L'induzione magnetica a 50 Hz a livello dell'operatore, misurata su due navi, era di 0.1-0.2  $\mu$ T. È stato utilizzato un particolare indice di esposizione, il lavoro su turni, considerandolo legato alla probabilità di esposizione a luce artificiale notturna, radiofrequenze e campi magnetici a 50 Hz. I

risultati dello studio vengono descritti nella Tabella 29. Gli Autori ritengono che i dati supportino una possibile associazione tra la professione di radiotelegrafista ed il rischio di tumore della mammella.

**Tabella 29.** – *Rischio di tumore della mammella femminile in relazione all'esposizione lavorativa a campi elettrici e magnetici: studi di coorte.*

Studio	Esposizione		Covariate		RR	IC 95%
	Indicatore	Categoria	Variabile	Classe		
Tynes <i>et al.</i> , 1996 (a) Coorte Telecom	Radiotelegrafista		Età (anni)	Tutte	1.5	1.1-2.0
			Età (anni)	<45	1.1	0.6-1.8
				45-49	1.8	1.0-3.0
				50-54	2.5	1.3-4.3
	>54	1.2		0.5-2.4		
	Lavoro a turni (frequenza-anni)	0	Età (anni)	<50	1.0	-
		0.1-3.1			0.3	0.1-1.2
3.1-20.7		0.9			0.3-2.9	
Lavoro a turni (frequenza-anni)	0	Età (anni)	≥50	1.0	-	
	0.1-3.1			3.2	0.6-17.3	
	3.1-20.7			4.3	0.7-26.0	
Tynes <i>et al.</i> , 1996 (b) Coorte Fertilità	Radiotelegrafista		Età (anni)	Tutte	1.5*	1.0-2.1*
			Età (anni)	<50	1.3	0.8-2.0
				≥50	2.6	1.3-5.5
Tynes <i>et al.</i> , 1996 (c) Coorte censuale	Radiotelegrafista 1960				2.5	1.3-4.2
	Radiotelegrafista 1960-70				5.2	1.9-11.3

RR = rischio relativo; IC 95% = intervallo di confidenza al 95%; \* = stime aggiustate per fattori di rischio riproduttivi.

## 2. MALATTIE NEURODEGENERATIVE

### 2.1. Patogenesi ed epidemiologia delle malattie neurodegenerative

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA), il morbo di Parkinson (MP) e il morbo di Alzheimer (MA) sono malattie neurologiche caratterizzate da processi neurodegenerativi a decorso progressivo.

La sintomatologia clinica che distingue le tre malattie dipende dalla particolare localizzazione della degenerazione neuronale: neuroni motori cortico-spinali e spino-bulbari nella SLA, neuroni dopaminergici della sostanza nera nel MP e neuroni piramidali corticali nel MA (Sacco, 1977).

La sintomatologia d'esordio della sclerosi laterale amiotrofica consiste, nella maggior parte dei casi, in un'atrofia muscolare ingravescente con fascicolazioni a carico degli arti superiori. La paralisi amiotrofica si estende poi progressivamente ad altri distretti muscolari.

Il morbo di Parkinson (o parkinsonismo idiopatico) è caratterizzato sintomatologicamente dalla comparsa di tremore a riposo, bradicinesia e rigidità.

La demenza di Alzheimer si manifesta tipicamente con alterazioni della memoria a breve termine seguita dalla compromissione progressiva delle altre funzioni intellettive.

Tra gli abitanti dell'arcipelago delle Marianne (isole di Guam e Rota), nel Pacifico Occidentale, è stata descritta ed estesamente studiata una sindrome neurodegenerativa complessa, caratterizzata da un'elevata frequenza sia di sclerosi laterale amiotrofica (*lytico*) sia parkinsonismo-demenza (*bodig*) e da casi di associazione clinica delle diverse forme morbose (Reed & Brody, 1975; Yanagihara *et al.*, 1983; Reed *et al.*, 1987; Spencer, 1987).

Anche nei paesi occidentali si osservano casi clinici di sovrapposizione del morbo di Parkinson e della demenza di Alzheimer, aumenti di prevalenza di MP e MA

in familiari di pazienti con SLA e aumento dell'incidenza di MP tra i consanguinei di pazienti con MA (Uitti & Calne, 1993; Jendroska, 1997; Fahim *et al.*, 1998).

Da un punto di vista epidemiologico, le tre entità nosologiche mostrano somiglianze superficiali, quali l'incremento di incidenza con l'età e i trend storici apparentemente in aumento (anche se non è chiaro quanta parte di tale aumento sia attribuibile ad un affinamento delle capacità diagnostiche, all'invecchiamento della popolazione e/o al declino di cause competitive di mortalità).

L'incidenza e la prevalenza annuali di SLA sono circa  $1/10^5$  e  $5/10^5$ , rispettivamente, nella maggior parte dei paesi del mondo; fanno eccezione alcune isole della Micronesia o della penisola di Kii in Giappone dove incidenza e prevalenza sono nell'ordine delle centinaia di casi per  $10^5$  (Chancellor & Warlow, 1992; Romàn, 1996; Brown, 1997). L'età media alla diagnosi è 55 anni; la sopravvivenza dalla diagnosi varia tra 2 e 5 anni e il decesso si verifica per fenomeni bulbari, quali la sincope cardiaca o la paralisi respiratoria (Jackson & Bryan, 1998). Un incremento della mortalità per SLA negli anni '50 e nei primi anni '60, seguito da un netto calo nel decennio successivo, è stato osservato in Giappone (Neilson *et al.*, 1993). Ad interpretazione del fenomeno, gli Autori formulavano l'ipotesi che, a seguito di un picco di esposizione ad agenti ambientali capaci di precipitare la comparsa o aggravare il decorso della malattia, si fosse ridotto il numero di individui suscettibili nella popolazione. Un'osservazione analoga è stata recentemente effettuata in Spagna, dove l'analisi della mortalità per SLA sul periodo 1951-90 ha mostrato una diminuzione dei tassi durante gli anni '60 seguito da un incremento, soprattutto a carico della classe d'età 60-69 anni (Veiga-Cabo *et al.*, 1997). La mortalità per SLA in Italia è andata aumentando dal 1958 al 1987 (Chio *et al.*, 1993): il tasso di mortalità annuale medio su questo periodo, standardizzato sulla popolazione del 1981, era 0.68 per  $10^5$  (IC 95% = 0.64-0.72), con un incremento del 60% tra le donne e del 24% tra gli uomini nel 1983-87 rispetto al 1958-62. Non si osservavano effetti legati alla coorte di nascita e l'incremento in ciascuna delle diverse coorti di nascita era legato all'aumento dei tassi nelle classi d'età più anziane. Gli Autori interpretavano queste osservazioni come un effetto di variabili metodologiche e

demografiche o come un epifenomeno della diminuzione di cause competitive di mortalità, piuttosto che come il riflesso di un aumento dell'incidenza di SLA (Chio *et al.*, 1993). Sul periodo 1980-93 si registra una tendenza ad un ulteriore aumento dei tassi di mortalità per SLA in Italia: il tasso medio annuale (per  $10^{-5}$ , standardizzato sulla popolazione del 1981) passa da 0.86 nel 1980-84, a 1.08 nel 1990-93 (senza differenze di rilievo tra uomini e donne).

L'incidenza annuale di MP è di circa 20 per  $10^{-5}$  e la prevalenza intorno a 3 per  $10^{-3}$  (Uitti & Calne, 1993). Il decorso della malattia è cronico e progressivo, con sopravvivenza superiore ai dieci anni dalla diagnosi. Il decesso si verifica per complicanze legate all'allettamento del paziente. Si è osservato un trend in aumento della mortalità per MP in Italia sul periodo 1969-87 (Bonifati *et al.*, 1993): il tasso medio annuale (standardizzato sulla popolazione del 1981) è passato da 3.2 per  $10^{-5}$  a 4.3 per  $10^{-5}$  ( $p_{\text{trend}} < 0.001$ ). D'altra parte, la mortalità si è mantenuta piuttosto stabile nel periodo 1980-93: i tassi medi annuali di periodo (standardizzati sulla popolazione italiana del 1981) erano 3.9 per  $10^{-5}$  nel 1980-84, 4.3 nel 1985-89 e 3.8 nel 1990-93 (senza differenze di rilievo tra uomini e donne). E' stata recentemente effettuata una stima della prevalenza di MP nella provincia di Roma utilizzando le prescrizioni di farmaci specifici: il carico di casi prevalenti sarebbe stato di 173.5 per 100000 abitanti nel 1990 (Menniti-Ippolito *et al.*, 1995). Il metodo è stato validato in un'area dell'Italia nordoccidentale: la stima di prevalenza basata sulle tecniche epidemiologiche tradizionali (archivi dei medici di base o degli specialisti neurologi e sistema informativo ospedaliero) era di 168 casi (IC 95% 138-204) per 100000 abitanti nel 1991, e la stima ottenuta tramite le prescrizioni di levodopa era 196 casi (IC 95% 163-235), con una sovrastima per le donne e i pazienti più anziani e una sottostima per i casi più giovani e meno gravi (Chio *et al.*, 1998).

L'incidenza di MA è del 5% nelle persone di età superiore ai 65 anni e del 10-20% tra soggetti in età uguale o superiore agli 80 anni; il tempo di sopravvivenza medio dalla diagnosi è di 8 anni e la morte interviene di solito a causa di malattie intercorrenti (Breterel *et al.*, 1992; Henderson, 1994; Lendon *et al.*, 1997). La mortalità per MA è in

aumento: i tassi di mortalità (per  $10^5$ , standardizzati sulla popolazione del 1981) erano 1.14 nel 1985-9 e 2.23 nel 1990-93 (con tassi di mortalità leggermente superiori tra le donne rispetto agli uomini).

Dal punto di vista istologico i processi neurodegenerativi consistono in lesioni non specifiche (un invecchiamento precoce di alcune popolazioni neuronali), genericamente indicative di stress cellulare (Calne *et al.*, 1992). In tutti i tipi di malattie neurodegenerative, le indagini immunocitochimiche rivelano la presenza di una o più delle seguenti alterazioni: corpi del Lewy (o analoghi strutturali rilevati mediante anticorpi monoclonali per l'ubiquitina), grovigli neurofibrillari, placche  $\beta$ -amiloidi e cellule della microglia immunologicamente attivate (Calne *et al.*, 1992).

E' stato suggerito un meccanismo patogenetico comune a SLA, MA e MP, che potrebbe consistere in un danno primitivo ai neuroni glutamatergici della neocorteccia (Uitti & Calne, 1993). Attualmente si stanno accumulando evidenze, derivanti da modelli sperimentali e da studi sul cervello umano, in merito alla possibile rilevanza dello stress ossidativo nella patogenesi della SLA, del MP e del MA (Simonian & Coyle, 1996). Il termine "stress ossidativo" viene utilizzato per sintetizzare le conseguenze citopatologiche di un bilancio sfavorevole tra concentrazione intracellulare di radicali liberi e capacità della cellula di neutralizzarli. Possono, cioè, verificarsi condizioni di stress ossidativo per un aumento della produzione endogena di radicali liberi, per una diminuzione delle sostanze neutralizzanti, per un decremento della capacità di riparazione del danno ossidativo alle macromolecole cellulari, ovvero per una concomitanza di due o più di tali fenomeni (Simonian & Coyle, 1996).

L'analogia delle caratteristiche patologiche, cliniche ed epidemiologiche sembra suggerire l'esistenza di fattori di rischio genetici ed ambientali comuni ai diversi tipi di malattie neurodegenerative (Ben-Shlomo *et al.*, 1996). Una descrizione della storia naturale della sindrome neurodegenerativa osservata tra gli abitanti dell'arcipelago delle Marianne e delle ipotesi eziologiche che si sono avvicinate in circa cinquant'anni di ricerche su questo particolare cluster geografico, si trova in un saggio di Oliver Sacks recentemente tradotto in Italia (Sacks, 1997). È stata suggerita un'ipotesi unificante



sulla possibile eziologia della sindrome di Guam: i risultati dei numerosi studi condotti negli ultimi trenta anni e di nuove indagini epidemiologiche (Zhang *et al.*, 1995 e 1996; McGeer *et al.*, 1997) sarebbero coerenti con un processo risultante dall'interazione tra suscettibilità genetica individuale ed esposizione ad agenti ambientali durante l'adolescenza, in particolare l'assunzione alimentare di cicasina, una potente neurotossina presente nei semi di *Cycas circinalis*, e di elevate concentrazioni di ferro nell'acqua potabile e da irrigazione (Romàn, 1996).

Le cause della SLA, del MA e del MP, dunque, sono ancora sconosciute; le evidenze scientifiche disponibili sembrano, tuttavia, suggerire per le tre principali malattie neurodegenerative un meccanismo patogenetico comune, lunghi periodi di latenza tra induzione e manifestazione clinica, e un'eziologia multifattoriale risultante dall'interazione tra fattori di rischio ambientali e accentuata suscettibilità genetica individuale (Eizirik *et al.*, 1996; Romàn, 1996; Langston, 1998; Small, 1998).

Si ritiene che 5-10% dei casi di sclerosi laterale amiotrofica (SLA) siano di tipo familiare e che la suscettibilità alla malattia venga trasmessa come tratto autosomico dominante; nel 20% dei casi familiari il difetto genetico consisterebbe in mutazioni a carico del gene che codifica l'enzima rame-zinco superossido dismutasi – SOD1 – localizzato sul cromosoma 21; i determinanti dell'insorgenza dei casi sporadici non sono ancora noti ma è verosimile che includano fattori genetici (Brown, 1997; Jackson & Bryan, 1998).

E' oggetto di controversia il ruolo di fattori genetici nell'eziologia del Parkinsonismo idiopatico e gli studi sui gemelli hanno offerto risultati contrastanti (Uitti & Calne, 1993). La presenza di antecedenti familiari nei casi clinici di MP sembra del 20-25 % (Bonifati *et al.*, 1995). Alcune rare forme familiari di MP ad esordio precoce sono risultate associate a mutazioni a carico del gene per l' $\alpha$ -sinucleina, con trasmissione di tipo autosomico dominante (Nussbaum & Polymeropoulos, 1997). Per quanto riguarda i casi sporadici di MP, che costituiscono la frazione prevalente dell'incidenza totale, è stato ipotizzato un ruolo eziologico per il polimorfismo genetico della debrisoquina-4-idrossilasi (CYP2D6) e per l'enzima monoaminoossidasi-B

(MOAB), ma le evidenze scientifiche sono ancora preliminari (Langston, 1998; Veldman *et al.*, 1998).

Circa il 10% dei casi di demenza di Alzheimer sono caratterizzati da esordio precoce e da aggregazione familiare. Per quanto riguarda le forme familiari di MA è stato recentemente suggerito un ruolo eziologico per il gene presenilina 1 (cromosoma 14) e per le mutazioni del gene precursore della proteina  $\beta$ -amiloide (cromosoma 21). Il rischio di MA tra i casi sporadici ad esordio più tardivo sembra influenzato dal polimorfismo del gene codificante l'apolipoproteina E (APOE), con un rischio 4 volte superiore per i portatori dell'allele  $\epsilon 4$  (Slooter & van Duijn, 1997).

Per quanto concerne le esposizioni ambientali e professionali, diverse indagini epidemiologiche condotte negli Stati Uniti e in Europa hanno indicato un'associazione tra metalli pesanti, solventi e pesticidi e rischio di malattie neurodegenerative (Emard *et al.*, 1995; Axelson, 1996; Eizirik *et al.*, 1996).

Diversi studi epidemiologici sui fattori di rischio per i casi sporadici di SLA o di malattie del motoneurone (MMN) nell'insieme, hanno segnalato associazioni con l'esposizione a metalli pesanti e a solventi (cfr. le rassegne di Vanacore *et al.*, 1995 e Romàn *et al.*, 1996). Studi epidemiologici più recenti hanno verificato le associazioni precedentemente osservate e ne hanno segnalate di nuove. Uno studio caso-controllo sulla SLA condotto nello Stato di Washington negli USA ha confermato l'associazione con pregresse esposizioni a pesticidi, ma non con l'esposizione a solventi o metalli pesanti (McGuire *et al.*, 1997). È stato recentemente suggerito un ruolo dell'esposizione ambientale a radiazioni ionizzanti nell'eziologia della malattia del motoneurone. L'andamento temporale della mortalità per SLA in Giappone è risultato correlato al fallout radioattivo legato alla sperimentazione di armi nucleari degli anni '50 e '60 (Neilson *et al.*, 1996<sub>a</sub>). Un'analisi della distribuzione geografica della mortalità per MMN in Inghilterra nel periodo 1981-89 ha evidenziato un'associazione positiva con le concentrazioni indoor di radon ed una correlazione negativa con l'intensità della radiazione gamma (Neilson *et al.*, 1996<sub>b</sub>). Un recente studio inglese sulle malattie del motoneurone (MMN) nei gemelli, ha confermato precedenti stime dell'ereditarietà della

condizione (4-9%) e ha segnalato un rischio aggiuntivo legato all'uso professionale di vernici e alla manutenzione regolare di autoveicoli (Graham *et al.*, 1997).

Il morbo di Parkinson può svilupparsi in seguito all'esposizione ad un contaminante degli oppiacei di sintesi, la metilfeniltetraidropiridina (MPTP), che viene ossidata in vivo a metilfenilpiridinio (MPP<sup>+</sup>); questo metabolita presenta una spiccata tossicità nei confronti dei neuroni dopaminergici della sostanza nera (Langston *et al.*, 1983). È stato ripetutamente osservato che l'incidenza di parkinsonismo idiopatico è più elevata tra i non fumatori e che l'esposizione a pesticidi e pregressi traumi cranici sembrano associati ad incrementi dell'incidenza di MP (cfr. le rassegne di Ben-Shlomo, 1997 e Veldman *et al.*, 1998).

Per quanto concerne il morbo di Alzheimer, c'è ampio consenso sulla eziologia multifattoriale di tale malattia, con influenze multiple sia di tipo genetico sia di tipo ambientale (Iqbal *et al.*, 1995; Alperovitch & Berr, 1996; Slioter & van Duijn, 1997). Tra i determinanti ambientali, sembra che il fumo di sigaretta, i farmaci antiinfiammatori e le terapie estrogeniche sostitutive esercitino un effetto protettivo sul rischio di MA. E' stata suggerita un'associazione con l'esposizione a solventi (Axelson, 1995; Kukull *et al.*, 1995). E' ancora oggetto di controversia il ruolo dell'esposizione ad alluminio nei confronti del rischio di MA (Savory *et al.*, 1996; Forbes & Hill, 1998; Munoz, 1998).

In uno studio molto recente (Hubble *et al.*, 1998) è stata confrontata l'esposizione a diversi fattori di rischio ambientali e la frequenza di particolari fenotipi genetici tra 43 casi di parkinsonismo con demenza (MP-D<sup>+</sup>) e 51 casi di parkinsonismo senza compromissione delle facoltà intellettive (MP-D<sup>-</sup>). La frequenza di CYP2D6-29B<sup>+</sup> era 42% nei casi di MP-D<sup>+</sup> e 33% e nei MP-D<sup>-</sup>. Le frequenze di MAOB-1 nei due gruppi erano di 56% (MP-D<sup>+</sup>) e 55 % (MP-D<sup>-</sup>) e quelle di APOE-ε4 30% e 25%, rispettivamente. Tra i casi di MP-D<sup>+</sup>, rispetto al gruppo "di controllo", era particolarmente rappresentata la combinazione di CYP2D6-29B<sup>+</sup> e pregressa esposizione a pesticidi (12% vs 2%). La combinazione di esposizione a pesticidi e

condizione di debole metabolizzatore della debrisoquina (CYP2D6-29B+) risultava associata al MP-D+ con un rischio relativo di 3.2 (IC 95% 1.1-9.1).

E' in questo quadro di riferimento, dunque, che occorre leggere gli studi epidemiologici che hanno studiato la relazione tra esposizione a campi ELF ed incidenza di malattie neurodegenerative. Si tratta di 11 indagini pubblicate tra il 1986 ed il 1998. Le principali caratteristiche e i risultati di tali studi vengono illustrati nelle Tabelle 30-32, con riferimento alla sclerosi laterale amiotrofica o alle malattie del motoneurone nell'insieme, al morbo di Alzheimer e al morbo di Parkinson, rispettivamente.

## **2.2. Sclerosi laterale amiotrofica ed esposizione a campi ELF**

Il rischio di SLA (o di MMN nell'insieme) in relazione all'esposizione professionale a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz è stata analizzato in 8 indagini pubblicate nel periodo 1986-98.

1. Negli Stati Uniti è stato condotto uno studio caso-controllo su 518 soggetti con sclerosi laterale amiotrofica, identificati tramite il registro degli aderenti all'associazione americana dei malati di SLA, e altrettanti controlli selezionati tra conoscenti dei pazienti (Deapen & Henderson, 1986). Il tasso di partecipazione all'indagine è stato del 86% tra i casi e del 76% tra i controlli. Ai soggetti in studio è stato somministrato un questionario su pregressi traumi fisici (shock elettrico e altri traumi), malattie neurologiche, infezioni e professione svolta nei tre anni precedenti la diagnosi. Sulla base della storia professionale, un medico del lavoro ha attribuito a ciascun soggetto una potenzialità di esposizione a campi elettrici e magnetici, piombo, mercurio, cromo, nichel, arsenico, pesticidi, esposizioni diverse nel corso della produzione di materiali in plastica e nella lavorazione di pelli. Una storia di shock elettrico con perdita di coscienza era associata ad un rischio relativo (RR) di 2.8 (IC 95% 1.0-9.9) e l'aver svolto attività lavorative nel "settore elettrico" comportava un RR di 3.8 (IC 95% 1.4-13.0). Il RR più elevato tra le esposizioni

- professionali analizzate veniva osservato per la lavorazione di materie plastiche (RR 3.7; IC 95% 1.0-20.5).
2. In Svezia è stato realizzato uno studio caso-controllo di mortalità per SLA innestato nella coorte censuale del 1960 (Gunnarson *et al.*, 1991). La base dello studio era rappresentata dai 4 milioni circa di cittadini svedesi nati negli anni 1896-1949, presenti al censimento del 1960 e ancora vivi nel 1970. Sono stati inclusi nello studio 1961 deceduti per SLA (come causa di morte principale o come causa concomitante) nel periodo 1970-83, e 2245 controlli di popolazione selezionati in modo casuale dalla base dello studio. È stato analizzato il rischio di mortalità per SLA in funzione della professione dichiarata al censimento del 1960: tale informazione risultava disponibile per 1375 casi (70%) e 1434 controlli (64%), la maggior parte dei quali erano uomini (1067 casi e 1005 controlli). Tra gli uomini, venivano osservati incrementi di rischio per i lavoratori agricoli non specializzati (con un incremento di rischio particolarmente elevato tra gli agricoltori, manuali e specializzati, residenti in una particolare contea, Skaraborg) e per gli impiegati d'ufficio. Tra i lavoratori del settore elettrico si evidenziava un RR di 1.5, ai limiti della significatività statistica (IC 95% 0.9-2.6). La mortalità per SLA era inferiore all'attesa tra i lavoratori dell'industria chimica e tra gli autisti (professioni per le quali erano stati precedentemente segnalati eccessi di rischio per SLA). Tra le donne (308 casi e 429 controlli) veniva rilevato un incremento di rischio per le infermiere (RR = 1.7; IC 95% 1.0-3.0).
  3. In 9 contee della Svezia centromeridionale è stato realizzato uno studio caso-controllo di popolazione (Gunnarson *et al.*, 1992) che includeva 108 casi di MMN diagnosticati presso tutti i dipartimenti ospedalieri di neurologia della regione e 500 controlli selezionati in modo casuale tra i residenti nella regione in studio. I partecipanti hanno risposto ad un questionario con domande relative alla storia professionale e a diversi potenziali fattori di rischio, quali antecedenti clinici, assunzione di farmaci, contatti con animali, esercizio fisico, abitudini al fumo, assunzione di bevande alcoliche, presenza di otturazioni dentali in amalgama e

familiarità di malattie neurodegenerative. I tassi di risposta al questionario sono stati 85% tra i casi e 75% tra i controlli, risultando disponibili per l'analisi 92 casi e 372 controlli. Ai fini dell'analisi, sono state considerate d'interesse le attività lavorative svolte l'anno precedente la diagnosi per i casi e nell'arco nei 5 anni precedenti la compilazione del questionario per i controlli. Antecedenti familiari di MA, MP, SLA e malattie tiroidee si associavano ad incrementi del RR di MMN. Un rischio elevato per le malattie del motoneurone (MMN) è stato osservato per i lavoratori del settore elettrico (RR = 6.7; IC 95%: 1.0-32.1) e per le attività di saldatura (RR = 3.7; IC 95% 1.1-13.0). Tra le esposizioni professionali auto-dichiarate a singoli agenti chimici o fisici, risultavano associate ad incrementi di rischio quelle a solventi, ad agenti impregnanti e a pesticidi solo tra i soggetti più giovani (45-59 anni), mentre non risultava alcun incremento di rischio tra coloro che si consideravano esposti a campi elettromagnetici sul luogo di lavoro (RR 0.6; IC 95% 0.2-2.0). L'associazione tra lavoro nel settore elettrico e rischio di MMN non sembrava interamente spiegata dalla esposizione a solventi o a metalli pesanti possibile in queste attività lavorative. La concomitanza di esposizione professionale a solventi e familiarità di malattie neurodegenerative accentuava in modo notevole il rischio di MMN (RR 15.6; IC 95% 2.8-87.0) e, in particolare, di SLA o paralisi bulbare (RR 25.1; IC 95% 3.6-175.8).

4. Il sistema di sorveglianza della mortalità professionale degli Stati Uniti (basato su notifiche provenienti da 27 stati) è stato utilizzato per effettuare un'analisi di mortalità proporzionale (PMR) sul periodo 1982-1991, con riferimento alle principali malattie neurodegenerative: malattie del motoneurone (MMN), morbo di Alzheimer (MA), morbo di Parkinson (MP) e demenza presenile (Schulte *et al*, 1996). Sono stati inclusi nello studio tutti i casi in cui una delle malattie neurodegenerative sopra citate risultava come causa di morte principale o come altro stato morboso rilevante (130420 decessi in totale). Le professioni indicate sul certificato di morte sono state codificate e raggruppate, ai fini dell'analisi, in categorie professionali giudicate affini da un igienista industriale e un epidemiologo.

Gli Autori non riportano la proporzione di certificati di morte dotati di informazioni sulla professione, per cui non è chiaro il numero di casi effettivamente disponibili per l'analisi. I rischi relativi di malattie neurodegenerative per professione, sono stati calcolati confrontando le proporzioni di decessi per le malattie in esame sul totale delle morti in un dato gruppo professionale con l'analoga proporzione osservata sull'intero set di dati. Per quanto riguarda il rischio di mortalità per MMN sono stati osservati incrementi di rischio tra gli operatori delle telecomunicazioni (RR = 2.8; IC 95%: 1.1-5.9), gli addetti a centrali elettriche (RR = 2.7; IC 95%: 1.2-5.4) e i riparatori di apparecchiature elettriche (RR = 2.7; IC 95%: 1.1-5.6).

5. In uno studio di limitate dimensioni realizzato in California (USA), Davanipour e coll. (1997) hanno confrontato le pregresse esposizioni professionali di 28 casi (pazienti in cura presso un ambulatorio neurologico specializzato nella cura della SLA) con quelle di 32 soggetti di controllo, scelti tra i parenti (consanguinei o non consanguinei) dei casi. Nessuno dei casi aveva avuto una forma clinica di poliomielite né antecedenti familiari di SLA. Casi e controlli non erano ben bilanciati per sesso ed età: i controlli erano leggermente più anziani dei casi (di 3.6 anni in media) e tra i controlli c'erano più donne (44%) che non tra i casi (32%). Le anzianità lavorative di casi e controlli erano sostanzialmente analoghe (32 anni in media). I soggetti in studio sono stati intervistati in merito alla storia professionale (date di inizio e fine di ogni impiego, descrizione accurata delle attività lavorative e delle specifiche mansioni svolte). Per l'analisi sono state considerate tutte le professioni svolte fino a due anni prima della diagnosi per i casi, e all'età corrispondente per i controlli. Alle 11 professioni attinenti al settore dell'elettricità, utilizzate in molte analisi di mortalità e morbosità professionali condotte negli anni '80-'90 a partire dallo studio di Milham *et al.* (1982), sono state attribuite stime di intensità di esposizione a campi elettrici e magnetici a 50 Hz sulla base dei risultati di successivi studi di valutazione dell'esposizione (Bowman *et al.*, 1992; London *et al.*, 1994). Sono state così create 3 categorie di esposizione: alta (esposizioni continue  $>1 \mu\text{T}$  o intermittenti  $>10 \mu\text{T}$ ); media (esposizioni medie nell'intervallo

0.2-1  $\mu\text{T}$  o intermittenti  $>1 \mu\text{T}$ ); bassa ( $\leq 0.1 \mu\text{T}$ ). In 6 casi sono state utilizzate altre due categorie intermedie: medio-bassa (0.1–0.3  $\mu\text{T}$ ) e medio-alta (0.5–0.75  $\mu\text{T}$ ). A partire da queste stime di esposizione sono poi stati calcolati, per ogni soggetto in studio, un indice di esposizione cumulativa ( $\mu\text{T}$ -anni) ed un indice di esposizione media ( $\mu\text{T}$ ). L'esposizione media stimata era di 0.25  $\mu\text{T}$  (DS = 0.21) per i casi e 0.18  $\mu\text{T}$  (DS = 0.12) per i controlli; l'esposizione cumulativa stimata era 9.42  $\mu\text{T}$ -anni (DS = 9.80) e 5.89  $\mu\text{T}$ -anni (DS = 5.36) per i controlli. Utilizzando entrambi gli indici, sono state condotte analisi del rischio di SLA, mediante regressione logistica per dati non appaiati, sul totale dei soggetti in studio e sui soggetti con anzianità lavorativa  $\geq 20$  anni. Sono state effettuate analisi con l'intensità di esposizione come variabile continua, e anche categorizzando l'esposizione rispetto alla media, alla mediana o al 75° percentile della distribuzione, per ciascuno dei due indici di esposizione. Le analisi di rischio in funzione di un incremento unitario dell'intensità di esposizione (10  $\mu\text{T}$  o 10  $\mu\text{T}$ -anni) non evidenziavano trend lineari. I rischi relativi tra gli esposti a  $\geq 0.41 \mu\text{T}$  e a  $\geq 15.3 \mu\text{T}$ -anni erano 2.5 (IC 95% 0.9-8.1) e 2.3 (IC 95% 0.8-6.6) rispettivamente. Un'associazione statisticamente significativa tra esposizione a campi ELF e rischio di SLA si osservava solo nelle analisi ristrette ai soggetti con elevata anzianità lavorativa.

6. Una nuova analisi del sistema di sorveglianza della mortalità professionale degli Stati Uniti, con riferimento alle malattie neurodegenerative, è stata condotta da Savitz e coll. (1998). Diversamente da Schulte *et al.* (1996) che avevano realizzato un'analisi di mortalità proporzionale, questo studio viene disegnato come un'analisi dei rapporti tra odds di mortalità (MOR). A tale scopo, dall'insieme dei decessi registrati sul periodo 1985-91 (1768411 deceduti uomini) sono stati selezionati 538 casi di malattie neurodegenerative, limitate agli uomini e ai certificati di morte con informazione sulla professione disponibile: 114 SLA, 256 MA e 168 MP, e un gruppo di 1614 controlli appaiati ai casi per periodo ed età alla morte. Venivano esclusi dal gruppo di confronto i casi di leucemia e di tumore cerebrale, a causa delle sospette associazioni tra queste neoplasie e l'esposizione a campi elettrici e



magnetici a bassa frequenza. Le informazioni sull'attività lavorativa sono state desunte dal certificato di morte. L'esposizione d'interesse era rappresentata dalle attività lavorative con potenziale esposizione a campi ELF, consistenti in 10 gruppi professionali già analizzati in un precedente studio di sorveglianza della mortalità per professioni mirato all'analisi dei rischi di leucemia e tumori cerebrali (Loomis & Savitz, 1990). Per il calcolo del rischio relativo di malattie neurodegenerative tra gli addetti al settore "elettrico" e a ciascuno dei 10 diversi gruppi professionali è stata utilizzata un'analisi di regressione logistica in cui veniva controllato il potenziale effetto di confondimento dell'età, del periodo di calendario, della classe sociale e gruppo etnico. Veniva rilevato un modesto aumento di rischio per la SLA (RR =1.3; IC 95% 1.1-1.6) tra gli addetti all'insieme delle professioni del settore elettrico. Le stime di rischio erano leggermente più alte per i lavoratori manuali del settore (RR 1.5; IC 95% 1.2-1.9). Le stime di rischio più elevate si osservavano tra gli operatori di centrali elettriche (RR 4.8; IC 95% 1.9-12.4) e tra gli addetti alla riparazione di strumenti elettrici (RR 3.9; IC 95% 1.6-9.2).

7. Savitz e coll. (1998<sub>b</sub>) hanno recentemente analizzato la mortalità per malattie neurodegenerative (SLA, MA e MP) in una coorte di addetti ad aziende di produzione e distribuzione dell'elettricità (circa 140000 soggetti) seguiti per l'accertamento dello stato in vita e delle cause di morte dal 1950 al 1988. L'esperienza di mortalità di questa coorte era stata precedentemente analizzata in relazione al rischio di leucemie e tumori cerebrali (Savitz & Loomis, 1995). Un'intensità media e cumulativa di esposizione a campi magnetici a 60 Hz è stata attribuita a ciascun membro della coorte, in riferimento al tipo e alla durata della mansioni individuali, sulla base di una matrice occupazione-esposizione costruita mediante realizzazione di misure dirette in un campione di lavoratori in servizio alla fine degli anni '80, rappresentativo delle diverse mansioni presenti nell'industria. Sono state condotte analisi relative sia ai casi in cui la malattia neurodegenerativa compariva come causa principale (28 SLA, 24 MA e 45 MP), sia ai casi in la malattia neurodegenerativa era citata come causa principale o stato morboso

concomitante (33 SLA, 56 MA e 117 MP). La mortalità per SLA, MA e MP nella coorte non differiva da quella attesa sulla base della mortalità della popolazione generale degli Stati Uniti nelle preliminari analisi basate sul calcolo dei rapporti standardizzati di mortalità (SMR). Per la stima dei rischi relativi in funzione della durata e dell'intensità di esposizione a campi magnetici a 60 Hz, sono stati calcolati rapporti tra tassi basati su modelli di regressione di Poisson, nei quali veniva controllato l'effetto di confondimento dell'età, del periodo di calendario, della gruppo etnico, della classe sociale, dello stato in servizio e di eventuali concomitanti esposizioni professionali a policlorobifenili e a solventi. Il rischio di SLA risultava associato alla durata di impiego in mansioni che comportavano induzioni magnetiche d'intensità superiore al background (RR per la classe 5-20 anni = 2.0 e IC 95% 0.7-6.0; RR per la classe  $\geq 20$  anni = 3.1 e IC 95% = 1.0-9.8). D'altra parte, non si osservavano trend delle stime di rischio in relazione all'esposizione cumulativa a campi magnetici se non quando si restringeva l'analisi all'esposizione cumulativa raggiunta almeno venti anni prima del decesso (RR per la categoria 0.4-1.1  $\mu\text{T}$ -anni = 2.3 e IC 95% = 0.8-6.6; RR per la categoria 1.1-2.0  $\mu\text{T}$ -anni = 3.0 e IC 95% = 1.0-9.2). Le analisi effettuate utilizzando il gruppo dei casi esteso alla SLA come causa secondaria, fornivano risultati sovrapponibili.

8. Nello studio di coorte sui 21236 dipendenti di 99 aziende danesi di produzione e distribuzione di elettricità (Johansen & Olsen, 1998), seguiti per l'accertamento dello stato in vita e delle cause di morte dal 1974 al 1993, sono stati analizzati anche i rischi di mortalità per SLA (14 osservati), MP (6 decessi), demenza senile e demenza presenile (4 e 2 osservati). I membri della coorte sono stati classificati in 4 categorie di intensità di esposizione a campi magnetici a 50 Hz (background =  $\leq 0.09 \mu\text{T}$ ; bassa = 0.1-0.29  $\mu\text{T}$ ; media = 0.3-0.99  $\mu\text{T}$ ; alta  $\geq 1 \mu\text{T}$ ) utilizzando una matrice occupazione-esposizione basata su misure dirette in un campione di lavoratori attualmente in servizio. I rischi di mortalità per causa sono stati stimati mediante analisi SMR, con eventi attesi basati sui tassi di mortalità della popolazione generale danese. I rischi di mortalità per causa sono stati, inoltre,

analizzati per categorie di durata e intensità d'esposizione. È stato osservato un incremento del rischio di mortalità per SLA (SMR = 2.0;  $p < 0.05$ ), con una tendenza all'incremento della stima di rischio nei sottogruppi con maggiore anzianità lavorativa (SMR nella classe  $\geq 30$  anni = 2.7;  $p < 0.05$ ) e più elevata intensità di esposizione (SMR - bassa esposizione = 1.9; SMR - media esposizione = 1.9; SMR - alta esposizione = 2.8).

### 2.3. Morbo di Alzheimer ed esposizione a campi ELF

Il rischio di MA in relazione all'esposizione professionale a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz è stato analizzato in 7 indagini pubblicate nel periodo 1995-98.

1. Sobel e coll. (1995) hanno confrontato la frequenza di potenziale esposizione professionale a campi magnetici a 50 Hz tra 378 pazienti con morbo di Alzheimer (provenienti da tre distinte serie cliniche, 2 finlandesi ed 1 californiana) e 475 soggetti di controllo. Dove era stato possibile distinguere le forme familiari di MA da quelle sporadiche (2 su 3 casistiche), i casi familiari erano stati esclusi. I gruppi di controllo consistevano in: (i) pazienti con demenza vascolare di tipo sporadico; (ii) controlli ospedalieri senza malattie neurologiche; (iii) soggetti neurologicamente sani residenti nella comunità di provenienza dei casi. La maggior parte dei soggetti in studio erano donne (70.8% dei casi e 71.6% dei controlli). Le informazioni sull'attività lavorativa sono state raccolte tramite intervista (di tipo diretto per quanto concerne i soggetti di controllo con attività intellettive integre, ovvero indirizzata ai parenti per i casi e i controlli non in grado di rispondere). Alla professione principale di ciascun soggetto è stata attribuita, da un igienista industriale esperto (Bowman et al., 1992; London *et al.*, 1994), una categoria semiquantitativa di esposizione a campi magnetici: alta (per esposizioni continue  $> 1 \mu\text{T}$  o per esposizioni intermittenti  $> 10 \mu\text{T}$ ); media (per esposizioni continue comprese nell'intervallo 0.2-1  $\mu\text{T}$  o per esposizioni intermittenti  $> 1 \mu\text{T}$ ); bassa (esposizioni continue  $< 0.2 \mu\text{T}$  ed esposizioni intermittenti  $< 1 \mu\text{T}$ ). Rientravano nella categoria di esposizione medio-alta 52 soggetti (9.3% dei casi e 3.4% dei controlli). Tra le professioni rappresentate

nel gruppo di esposizione medio-alta, 31 (29 donne) consistevano nel mestiere di sarto o cucitore. A causa della mancanza di dati in letteratura, gli Autori riferiscono di aver misurato le induzioni magnetiche prodotte da 4 diverse macchine per cucire industriali e domestiche: la media delle misure eseguite alla testa, al torace, alle mani, alle ginocchia e ai piedi dell'operatore risultava di  $1.93 \mu\text{T}$ . Nell'analisi combinata delle tre serie (e con notevole consistenza nelle casistiche indipendenti) è stato osservato un incremento di rischio tra gli esposti (media e alta vs. bassa esposizione) di entrambi i sessi (OR = 3.0; IC 95% 1.6-5.4), con un valore più elevato della stima di associazione tra le donne (OR = 3.8; IC 95% 1.7-8.6). L'età alla diagnosi ed il livello di istruzione non risultavano apprezzabili confondenti dell'associazione.

2. Allo scopo di verificare i risultati della precedente indagine, Sobel e coll. (1996) hanno realizzato un altro studio caso-controllo che includeva 326 pazienti con MA provenienti da una clinica specializzata nella diagnosi e nella terapia del MA in California e 152 controlli. I casi erano rappresentati da forme ad esordio tardivo (età  $\geq 65$  anni alla diagnosi). Il gruppo di controllo è stato selezionato tra pazienti affetti da disturbi cognitivi o da forme di demenza non-Alzheimer e non vascolare. I casi di Alzheimer erano prevalentemente donne (73.6%), mentre tra i controlli uomini e donne erano rappresentati in ugual misura (50%). Casi e controlli differivano anche riguardo alla distribuzione per titolo di studio (in particolare, tra le donne, il gruppo che aveva completato al massimo le scuole medie superiori costituiva l'80% dei casi contro il 64% dei controlli). Le informazioni sulla professione principale dei soggetti in studio derivavano dalle schede cliniche dei pazienti. Le attività professionali sono state classificate in due categorie di esposizione a campi magnetici di frequenza industriale (bassa e medio-alta), secondo i criteri utilizzati nello studio precedentemente descritto (Sobel *et al.*, 1995). Tra i soggetti di entrambi i sessi con una probabile media o alta esposizione a campo elettromagnetico è stato osservato un incremento del rischio di malattia (OR

- = 3.9; IC 95% 1.5-10.6), controllando l'effetto di confondimento del sesso, del livello di istruzione e dell'età alla diagnosi.
3. Nell'analisi PMR del sistema di sorveglianza della mortalità professionale degli Stati Uniti sul periodo 1982-91 (Schulte, 1996) sono stati evidenziati incrementi di rischio per la demenza presenile (ICD-IX = 290.1) nel gruppo degli "elettricisti supervisori ed installatori di linee di trasmissione elettrica" (RR = 2.1; IC 95%: 1.03-3.94) e per il morbo di Alzheimer (ICD-IX = 331.0) tra gli addetti a strumenti di trasmissione radiotelevisiva (RR = 29.24, 2 casi osservati).
  4. Per l'analisi MOR del sistema di sorveglianza della mortalità professionale degli Stati Uniti sul periodo 1985-91 (Savitz *et al.*, 1998<sub>a</sub>) erano disponibili 256 decessi per MA (IX-ICD = 331.0), verificatisi in soggetti di sesso maschile e con informazione sulla professione disponibile, e 1614 controlli (deceduti per cause diverse da MA, leucemia e tumori cerebrali). Veniva rilevato un modesto aumento di rischio per MA tra le professioni afferenti al settore "elettrico" (RR 1.2; IC 95% 1.0-1.4). Le stime di rischio erano leggermente più elevate per i lavoratori manuali del settore (RR 1.3; IC 95% 1.2-1.6). Per quanto concerne le analisi per professioni specifiche, l'incremento di rischio osservato sull'insieme delle professioni "elettriche" sembrava spiegato in gran parte dagli eccessi di mortalità per MA nel gruppo degli elettricisti (122 osservati; RR = 1.4; IC 95% 1.1-1.7) e tra gli operatori di centrali elettriche (12 osservati; RR 2.6; IC 95% 1.3-5.1).
  5. Nella coorte americana degli addetti alla produzione e distribuzione di elettricità precedentemente descritta (Savitz *et al.*, 1998<sub>b</sub>), il rischio di MA risultava moderatamente associato all'impiego in mansioni "esposte" a campi magnetici solo per durate d'impiego molto elevate (RR per la classe 5-20 anni = 0.9 e IC 95% 0.3-3.4; RR per la classe  $\geq 20$  anni = 2.1 e IC 95% = 0.6-6.8). Non si osservava tendenza all'aumento delle stime di rischio in funzione dell'esposizione cumulativa se non quando si restringeva l'analisi all'esposizione raggiunta almeno venti anni prima del decesso (lag 20), e anche in questa finestra di latenza si evidenziavano limitati incrementi di rischio per le categorie a più elevata esposizione cumulativa (RR per

la categoria 0.4-1.2  $\mu\text{T-anni}$  = 0.9 e IC 95% = 0.3-3.0; RR per la categoria 1.2-2.3  $\mu\text{T-anni}$  = 1.6 e IC 95% = 0.4-5.5; RR per la categoria 2.3-14.5  $\mu\text{T-anni}$  = 2.7 e IC 95% = 0.8-8.9). Le analisi effettuate utilizzando il gruppo dei casi esteso alle cause di morte secondarie, mostravano risultati negativi, non compatibili con l'ipotesi di un'associazione tra rischio di MA ed esposizione a campi magnetici a 60 Hz.

6. Nello studio di coorte sui dipendenti delle aziende danesi di produzione e distribuzione di elettricità (Johansen & Olsen, 1998) sono stati calcolati i rischi relativi per demenza senile e presenile (probabilmente sinonimo di MA) in relazione alla durata e intensità di esposizione a campi ELF; tuttavia, il numero di casi disponibili per l'analisi (4 e 2 osservati, rispettivamente) era troppo esiguo per fornire risultati informativi.
7. Infine, il registro dei gemelli svedesi è stato utilizzato da Maria Feychting e coll. (1998) per realizzare un'analisi caso-controllo finalizzato a valutare se l'esposizione professionale a campi magnetici a 50 Hz fosse un fattore di rischio per la demenza e, in particolare, per il morbo di Alzheimer. Un campione di 1922 coppie di gemelli (la metà delle quali consisteva in gemelli cresciuti insieme e l'altra metà, invece, di coppie di gemelli allevati separatamente in famiglie adottive) era stato a suo tempo selezionato dal registro di popolazione svedese per partecipare allo Studio Svedese dei Gemelli in Adozione sull'Invecchiamento -"SATSA"- (Pedersen *et al.*, 1991). I gemelli inclusi in questo studio longitudinale, vengono esaminati ogni tre anni. Un sottogruppo di partecipanti al SATSA, che consisteva nelle coppie in età  $\geq 50$  anni, nate entro il 1935 e ancora in vita nel 1987 (1978 soggetti), era stato sottoposto nel periodo 1989-91 ad uno screening per la demenza, effettuato mediante la somministrazione in intervista diretta del Mini-Mental State Examination (MMSE) ovvero tramite un'intervista telefonica che incorporava un test sullo stato mentale; il gruppo era quindi stato seguito prospetticamente mediante la somministrazione ripetuta di batterie di test clinici ad intervalli di 18 mesi (Gatz *et al.*, 1997). Alla fine del 1994, nell'ambito del SATSA erano stati individuati 95 casi di demenza (65 dei quali avevano ricevuto una diagnosi certa o probabile di MA). Feychting e coll.

(1998) hanno selezionato per il loro studio 77 di questi casi di demenza (67.5% donne), 55 dei quali erano affetti da MA. Se ad entrambi i membri di una coppia di gemelli era stata fatta diagnosi di demenza, uno solo dei gemelli - scelto in modo random - veniva incluso nell'indagine. I controlli sono stati selezionati tra i membri di SATSA che avevano partecipato alla terza fase di screening per la demenza mediante MMSE (1992-94), erano nati entro il 1935 e avevano ricevuto un punteggio al test che indicava la piena integrità delle funzioni intellettive. I fratelli di soggetti cui era stata diagnosticata una forma di demenza non erano eligibili per la serie di controllo. Al fine di ripristinare l'indipendenza delle osservazioni, è stato necessario costituire due gruppi di controllo. Ciò serviva a dividere le coppie di gemelli: se entrambi i membri di una coppia risultavano eligibili per l'inclusione, uno dei due veniva selezionato in modo casuale per l'inserimento nel primo gruppo e l'altro veniva incluso nel secondo. Sono state, quindi, create due serie di riferimento (composte da 228 e 238 soggetti, con una proporzione di donne del 61.8% e 59.7% rispettivamente). Tramite intervista sono state raccolte informazioni dettagliate sulla storia lavorativa dei soggetti in studio. Tra gli uomini, la totalità dei casi e il 99% dei controlli aveva svolto un'attività professionale remunerativa. Tra le donne, invece, veniva rilevata una disparità tra casi e controlli nella percentuale di soggetti professionalmente attivi (63% dei casi vs. oltre 86% dei controlli). Alle singole professioni è stata, poi, attribuita un'intensità media di esposizione a campi magnetici a 50 Hz, mediante una matrice professione-esposizione costruita su misure dirette di induzione magnetica in un campione di ambienti di lavoro svedesi (Floderus *et al.*, 1996). Il 75% dei soggetti professionalmente attivi aveva svolto attività per le quali erano disponibili misure dirette di esposizione. Per l'analisi sono state prese in considerazione: (i) la professione svolta più a lungo nella vita; (ii) l'ultima professione prima della diagnosi (o della data di riferimento per i controlli) e (iii) la professione con il livello stimato più alto di esposizione. Per il 33% dei casi e per 31% (gruppo 1) e 36% (gruppo 2) dei controlli, la professione principale era diversa dall'ultima professione svolta. Ai fini dell'analisi, i valori medi individuali di

intensità di esposizione per professione sono stati raggruppati in tre categorie, con intervalli delimitati dal 1° e 3° quartile della distribuzione, corrispondenti a 0.11 e 0.19  $\mu\text{T}$  rispettivamente. Le stime di rischio sono state calcolate mediante regressione logistica, controllando l'effetto di confondimento dell'età, del sesso e del livello di istruzione. Nelle analisi centrate sulla professione principale o sulla professione a maggiore esposizione non si evidenziavano associazioni tra rischio di demenza nell'insieme o di MA e intensità di esposizione a campi ELF. Nell'analisi relativa all'ultima professione svolta, invece, per quanto riguarda l'incidenza di tutte le forme di demenza sono stati osservati significativi incrementi di rischio tra gli esposti a induzioni magnetiche  $\geq 0.2 \mu\text{T}$  (OR 3.3; IC 95% 1.3-8.6 e OR 3.8; IC 95% 1.4-10.2 nei confronti della prima e seconda serie di controlli, rispettivamente). L'analisi basata sull'ultima professione ristretta ai casi di MA evidenziava RR di 2.4 (IC 95% 0.8-6.9) e di 2.7 (IC 95% 0.9-7.8) per gli esposti a  $\geq 0.2 \mu\text{T}$  in riferimento a ciascuno dei due gruppi di controllo. I risultati dell'analisi basata sull'ultima professione per età alla diagnosi ( $\leq 75$  anni e  $> 75$  anni), mostrava valori delle stime di associazione sostanzialmente più elevate per i casi ad esordio precoce rispetto a quelli ad esordio tardivo, sia per tutte le forme di demenza (OR tra gli esposti a  $\geq 0.2 \mu\text{T} \cong 6$ ) che per il MA considerato separatamente (OR tra gli esposti a  $\geq 0.2 \mu\text{T} \cong 5$ ).

#### **2.4. Morbo di Parkinson ed esposizione a campi ELF**

Il rischio di MP in relazione all'esposizione professionale a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz è stata analizzata in 4 indagini pubblicate nel periodo 1986-98.

1. Nell'analisi PMR del sistema di sorveglianza della mortalità professionale degli Stati Uniti sul periodo 1982-91 (Schulte, 1996) si evidenziava un incremento del rischio di mortalità per morbo di Parkinson (43425 decessi totali) tra gli operatori di computer.
2. Nell'analisi MOR del sistema di sorveglianza della mortalità professionale degli Stati Uniti sul periodo 1985-91 realizzata da Savitz e coll. (1998,) non venivano



osservate associazioni tra impiego nel settore "elettrico" e rischio di mortalità per MP (168 casi, uomini con informazioni disponibili sulla professione).

3. Nella coorte americana di addetti alla produzione e distribuzione di elettricità precedentemente descritta (Savitz *et al.*, 1998<sub>b</sub>), la mortalità per MP non risultava associata alla durata e all'intensità di esposizione a campi magnetici, né nella serie limitata ai casi definiti sulla base della causa di morte principale (45 decessi), né nella serie allargata alle cause di morte secondarie (117 casi).
4. Nello studio di coorte sui 21236 dipendenti delle aziende danesi di produzione e distribuzione di elettricità (Johansen & Olsen, 1998), non si evidenziavano incrementi di rischio per il morbo di Parkinson. Tuttavia, la potenza dello studio era in questo caso del tutto inadeguata a valutare la presenza di associazione tra esposizione ed effetto (6 decessi osservati).

Tabella 30. Studi epidemiologici sul rischio di malattie del motoneurone (MMN) o, in particolare, di sclerosi laterale amiotrofica (SLA), in relazione ad attività professionali con potenziale esposizione a campi ELF.

Studio	Disegno	Indicatore esposizione	Categoria esposizione	Sottogruppo	RR (IC 95%)
Deapen & Henderson, 1986	Caso-controllo di prevalenza: 518 coppie di casi da elenchi associazione SLA e controlli amici dei pazienti (USA)	Professione questionario	Professioni "elettriche"	-	3.8 (1.4-13.0)
Gunnarson et al, 1991	Caso-controllo di mortalità innestato in una coorte censuale: 1067 casi di SLA e 1005 controlli di popolazione, (Svezia)	Professione censimento	Professioni "elettriche"	-	1.5 (0.9-2.6)
Gunnarson et al, 1992	Caso-controllo di incidenza: 92 casi incidenti di MMN e 372 controlli di popolazione (Svezia)	Professione questionario	Professioni "elettriche"	-	6.7 (1.0-32.1)
Schulte et al, 1996	Analisi PMR di dati sorveglianza mortalità per professione (USA, 1982-91): 9435 decessi per MMN	Esposizioni dichiarate all'intervista Professione certificato di morte	Saldatori Campi elettromagnetici	-	3.7 (1.1-13.0) 0.6 (0.2-2.0)
Davanipour et al., 1997	Caso-controllo di prevalenza: 28 casi prevalenti SLA e 32 controlli parenti dei casi (USA)	Professione questionario e stima intensità di esposizione	Operatori telecomunicaz. Addetti centrali elettriche Riparatori app. elettrici Esposizione media (mG) Esposizione media (mG)	Uomini bianchi " " Overall ≥20 anni lavoro	2.8 (1.1-5.9) 2.7 (1.2-5.4) 2.7 (1.1-5.6) 1.3 (0.9-1.8) 1.7 (1.1-2.6)
Savitz et al., 1998 <sub>a</sub>	Analisi MOR di dati sorveglianza mortalità per professione: 114 SLA e 1614 controlli (USA;1985-1991)	Professione certificato di morte	Professioni "elettriche"	-	1.3 (1.1-1.6)
Savitz et al., 1998 <sub>b</sub>	Coorte di 139905 addetti a produzione e distribuzione elettricità (USA, 1950-88); 28 (33) decessi per SLA (analisi SMR e Poisson RR)	Matrice esposizione-occupazione basata su storia professionale e misure correnti per mansione	Intera coorte (analisi SMR) Esposizione cumulativa a lag 20 (regressione di Poisson)	<0.4 μT-anni 0.4-1.1 μT-anni 1.1-2.0 μT-anni	0.8 (0.5-1.2) 1.0 (-) 2.3 (0.8-6.6) 3.0 (1.0-9.2)
Johansen & Olsen, 1998	Coorte di 21236 addetti a produzione e distribuzione elettricità (Danimarca, 1974-93); 14 decessi per SLA (analisi SMR)	Matrice esposizione-occupazione basata su storia professionale e misure correnti per mansione	Intera coorte Intensità esposizione	<0.1 μT 0.1-0.29 μT 0.3-0.99 μT ≥1 μT	2.0 (p<0.05) 0.9 (p>0.05) 1.9 (p>0.05) 2.3 (p>0.05) 2.8 (p>0.05)

SLA: sclerosi laterale amiotrofica; MMN = malattie del motoneurone; PMR: rapporto di mortalità proporzionale; MOR: Rapporto degli odds di mortalità; mG = milli Gauss; μT = micro Tesla (1 mG = 10 μT); IU = incremento del rischio per aumento unitario dell'intensità di esposizione.

Tabella 31. Studi epidemiologici sul rischio di morbo di Alzheimer (MA) in relazione ad attività professionali con potenziale esposizione a campi ELF.

Studio	Disegno	Indicatore esposizione	Categoria esposizione	Sottogruppo	RR (IC 95%)
Sobel <i>et al.</i> , 1995	Ca-co di prevalenza; Finlandia;	Professione questionario e intensità esposizione da giudizio esperti	Medio-alta ( $\geq 0.2 \mu\text{T}$ )	Finlandia <sub>1</sub>	2.7 (0.6-12.1)
	53 casi 70 controlli ospedalieri (demenza vascolare); Finlandia; 198 casi 299 controlli ospedalieri (non neurologici); USA: 136 casi 106 controlli di popolazione			Finlandia <sub>2</sub> USA 3 serie	3.2 (1.5-7.2) 2.4 (0.6-9.2) 2.9 (1.6-5.4)
Sobel <i>et al.</i> , 1996	Ca-co di prevalenza: 326 casi; 152 controlli ospedalieri (malattie neurologiche, non demenza vascolare) (USA)	Professione questionario e stima intensità esposizione da giudizio esperti	Medio-alta ( $\geq 0.2 \mu\text{T}$ )		3.9 (1.5-10.6)
Schulte, 1996	Analisi PMR di dati sorveglianza mortalità per professione (USA, 1982-91); 63825 decessi per MA	Professione da certificato di morte	Operatori Trasmissioni Macchinisti ferrovie	Uomini neri	29.2 (3.5- $\infty$ ) 11.5 (23.8-33.7)
Savitz <i>et al.</i> , 1998 <sub>a</sub>	Analisi MOR dati sorveglianza mortalità per professione (solo uomini): 256 MA e 1614 controlli (USA, 1985-1991)	Professione da certificato di morte	Professioni "elettriche"		1.2 (1.0-1.4)
Savitz <i>et al.</i> , 1998 <sub>b</sub>	Coorte 139905 add. produzione e distribuzione elettricità (USA, 1950-88); 24 (56) decessi per MA (SMR e Poisson RR)	JEM basata su storia lavorativa e misure per mansione	Intera coorte		1.0 (0.6-1.5)
			Esp. cumulativa ( $\mu\text{T}$ -anni) a lag 20 (regressione di Poisson)	<0.4 0.4-1.1 1.1-2.3 2.3-14.5	1.0 (-) 0.9 (0.3-3.0) 1.6 (0.4-5.5) 2.7 (0.8-8.9) 0.9 (n.s)
Johansen & Olsen, 1998	Coorte 21236 add. produzione e distribuzione elettricità (DK, 1974-93); 2 decessi per MA (SMR)	JEM basata su storia lavorativa e misure correnti per mansione	Intera coorte		
Feychting, 1998	Ca-co di incidenza innestato in una coorte di gemelli (Svezia); 55 casi MA e 2 gruppi controllo (150 e 164)	JEM: ultima professione da questionario e misure per mansione	0.12-0.19 $\mu\text{T}$ $\geq 0.2 \mu\text{T}$ $\geq 0.2 \mu\text{T}$	<75 aa.- contr <sub>1</sub> <75 aa.- contr <sub>2</sub>	1.8 (0.4-7.9) 4.8 (1.1-21.0) 1.6 (0.3-7.2) 5.0 (1.1-21.8)

Ca-co = caso-controllo; SLA: sclerosi laterale amiotrofica; MA: morbo di Alzheimer; MP: morbo di Parkinson; PMR: rapporto di mortalità proporzionale; MOR: Rapporto degli odds di mortalità; mG = milli Gauss;  $\mu\text{T}$  = micro Tesla (1 mG = 10  $\mu\text{T}$ ); n.s. = non statisticamente significativo; JEM = matrice professione-esposizione.

Tabella 32. Studi epidemiologici sul rischio di morbo di Parkinson (MP) in relazione ad attività professionali con potenziale esposizione a campi ELF.

Studio	Disegno	Indicatore di esposizione	Categoria di esposizione	Sottogruppo	RR (IC 95%)
Schulte, 1996	Analisi PMR dati sorveglianza mortalità per professione (USA; 1982-91): 43425 decessi per MP	Professione da certificato di morte	Operatori di computers	Uomini bianchi	2.4 (1.2-4.5)
Savitz <i>et al.</i> , 1998 <sub>a</sub>	Analisi MOR dati sorveglianza mortalità per professione (USA; 1985-91; solo uomini): 168 MP e 1614 controlli	Professione da certificato di morte	Professioni "elettriche"		1.1 (0.9-1.2)
Savitz <i>et al.</i> , 1998 <sub>b</sub>	Coorte di 139905 addetti produzione e distribuzione elettricità (USA; 1950-88); 45 (117) decessi per MP (analisi SMR e Poisson RR)	JEM basata su storia professionale e misure correnti per mansione	Analisi SMR Esposizione cumulativa a lag 20 (regressione di Poisson)	<0.4 µT-anni 0.4-1.1 µT-anni 1.1-2.3 µT-anni 2.3-14.5 µT-anni	1.1 (0.8-1.4) 1.0 (-) 0.6 (0.2-1.4) 1.0 (0.4-2.2) 0.7 (0.3-1.7)
Johansen & Olsen, 1998	Coorte di 21236 addetti produzione e distribuzione elettricità (Danimarca, 1974-93); 6 decessi per MP (analisi SMR)	JEM basata su storia lavorativa e misure correnti per mansione	Intera coorte (analisi SMR)  Intensità esposizione media (analisi SMR per subcoorti)	≤0.09 µT 0.1-0.29 µT 0.3-0.99 µT ≥1 µT	0.8 (n.s.) 0.7 (n.s.) 1.3 (n.s.) 0.4 (n.s.) 0.6 (n.s.)

SLA: sclerosi laterale amiotrofica; MA: morbo di Alzheimer; MP: morbo di Parkinson; PMR: rapporto di mortalità proporzionale; MOR: Rapporto degli odds di mortalità; mG = milli Gauss; T = micro Tesla (1 mG = 10 T); JEM = matrice professione-esposizione.