

# ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

## **Approccio metodologico multidisciplinare allo studio degli effetti neurocomportamentali associati all'esposizione al campo magnetico a 50 Hz**

Nicola Vanacore (a, b), Marta Benedetti (c), Domenico Conte (d),  
Paola De Nardo (c), Editto Fabrizio (b), Andrea Giovani (e), Fabriziomaria Gobba (f),  
Aldo Isidori (d), Federica Lorenzi (e), Elisabetta Massimi (e), Carlo Mastrocola (e),  
Giuseppe Meco (b), Isabella Napolitani (b), Maurizio Nordio (d), Roberta Pacifici (g),  
Alessandro Polichetti (h), Umberto Raucci (i), Luigi Tubani (e), Pietro Comba (c)

*(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*(b) Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

*(c) Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*(d) Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

*(e) Dipartimento di Medicina Clinica, Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

*(f) Istituto di Scienze Igienistiche, Microbiologiche, Biostatistiche, Università di Modena*

*(g) Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*(h) Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*(i) Dipartimento di Emergenza, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma*

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**04/1**

Istituto Superiore di Sanità

**Approccio metodologico multidisciplinare allo studio degli effetti neurocomportamentali associati all'esposizione al campo magnetico a 50 Hz.**

Nicola Vanacore, Marta Benedetti, Domenico Conte, Paola De Nardo, Editto Fabrizio, Andrea Giovani, Fabriziomaria Gobba, Aldo Isidori, Federica Lorenzi, Elisabetta Massimi, Carlo Mastrocola, Giuseppe Meco, Isabella Napolitani, Maurizio Nordio, Roberta Pacifici, Alessandro Polichetti, Umberto Raucci, Luigi Tubani, Pietro Comba  
2004, 63 p. Rapporti ISTISAN 04/1

Obiettivo del presente rapporto è mettere a punto una metodologia atta a studiare i disturbi neurocomportamentali segnalati da soggetti residenti in prossimità di linee e installazioni elettriche, attraverso un approccio basato sia sulla valutazione dei dati soggettivi, sia sull'esame di alcuni parametri immunitari, endocrinologici e cardiologici. Indicazioni che suggeriscono la possibilità di questo tipo di effetti sono riportate nella letteratura internazionale, anche se non vi è tuttora un consenso nella comunità scientifica sull'esistenza di questi fenomeni e sulla loro entità. Il rapporto è integrato da un questionario anamnestico messo a punto da un'unità operativa nonché dalle indicazioni relative a sei strumenti già pubblicati e validati dei quali viene raccomandato l'utilizzo. È ora opportuno saggiare questa metodologia sul campo, in relazione ad ambiti territoriali nei quali si concentrino livelli di esposizione dell'ordine di unità di  $\mu\text{T}$ . Il passaggio dallo studio di casi singoli a indagini epidemiologiche sul campo comporta la stesura di protocolli nei quali siano affrontate le questioni connesse, oltre che con la qualità del dato, con la validità dello studio in termini di assenza di distorsioni, controllo del confondimento e consapevolezza del peso della variabilità casuale in relazione alla numerosità dei soggetti studiati. La messa a punto di adeguati protocolli epidemiologici sarà oggetto di una seconda fase del lavoro dell'unità operativa.

*Parole chiave:* Campi magnetici, Disturbi neurocomportamentali, Melatonina, Monitoraggio immunitario, Variabilità del ciclo cardiaco

Istituto Superiore di Sanità

**Multidisciplinary methodological approach to the study of neurobehavioural symptoms associated with exposure to 50 Hz magnetic field.**

Nicola Vanacore, Marta Benedetti, Domenico Conte, Paola De Nardo, Editto Fabrizio, Andrea Giovani, Fabriziomaria Gobba, Aldo Isidori, Federica Lorenzi, Elisabetta Massimi, Carlo Mastrocola, Giuseppe Meco, Isabella Napolitani, Maurizio Nordio, Roberta Pacifici, Alessandro Polichetti, Umberto Raucci, Luigi Tubani, Pietro Comba  
2004, 63 p. Rapporti ISTISAN 04/1

The purpose of the present report is to set up a procedure aimed at studying neurobehavioural symptoms reported by subjects resident in proximity of electric lines and installations. The suggested approach is based on the evaluation of subjective symptoms, clinical assessment, laboratory findings and 24 hour monitoring of heart rate variability and blood pressure. Evidence of a possible association between the aforementioned outcomes and exposure to 50 Hz magnetic fields is supported by international literature. The report is integrated by an *ad hoc* anamnestic questionnaire. It is now suggested to test the present approach in the field, with reference to populations resident in areas with 50 Hz magnetic fields exposure levels of one to few  $\mu\text{T}$ . Shifting from the study of individual cases to population based investigations will require the development of protocols taking into account not only data quality but also lack of bias, control of confounding and sample size determination. The design and implementation of population studies will be the object of the second phase of this research project.

*Keywords:* Magnetic fields, Neurobehavioural symptoms, Melatonin, Immunological monitoring, Heart rate variability

Si ringraziano Cinzia Carboni, Massimo Corbo e Giovanni Lardo del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria per la loro preziosa collaborazione alle fasi di *information retrieval* e redazione del rapporto, e Antonella Martino per il suo qualificato contributo all'*editing* del documento.

Per informazioni su questo documento scrivere a: [comba@iss.it](mailto:comba@iss.it)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2004

# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
<b>Esame della letteratura scientifica</b> .....	2
Studi sugli effetti neurocomportamentali.....	2
Studi sugli effetti immunitari.....	5
Studi sulla melatonina.....	7
Azione biologica della melatonina.....	7
Melatonina e campi ELF.....	9
Studi sulla variabilità del ciclo cardiaco.....	10
Studi sulla pressione arteriosa.....	11
Studi sulla valutazione degli effetti biologici e sanitari di popolazioni animali.....	11
<b>Metodologia proposta</b> .....	14
Definizione di caso.....	14
Criteri di inclusione.....	14
Criteri di esclusione.....	14
Somministrazione di questionari e valutazione diagnostica.....	15
Questionario anamnestico.....	15
Questionari neurocomportamentali.....	15
Questionario sul profilo della personalità.....	16
Parametri ematologici e immunologici.....	17
Valori emocromocitometrici.....	17
Monitoraggio immunologico.....	17
Dosaggio urinario della 6-sulfossimetatonina.....	17
Valutazione della variabilità del ciclo cardiaco mediante tecnica HRV.....	18
Definizione della frequenza cardiaca.....	18
Parametri per la valutazione della variabilità della frequenza cardiaca.....	19
Limiti dell'analisi HRV.....	19
Monitoraggio della pressione arteriosa.....	20
Definizione della variabilità pressoria.....	20
Parametri per la valutazione del monitoraggio della pressione arteriosa.....	20
Limiti del monitoraggio della pressione arteriosa.....	21
Valutazione di alcuni parametri negli animali da compagnia i cui proprietari sono oggetto di indagini.....	21
<b>Criteri per lo sviluppo delle ricerche</b> .....	22
Informazione ai soggetti che partecipano allo studio.....	22
Disponibilità di <i>counselling</i> .....	22
Ritorno di informazione.....	22
<b>Bibliografia</b> .....	24
<b>Appendice</b>	
Questionario ELF.....	35



## INTRODUZIONE

Il presente rapporto costituisce il primo prodotto dell'unità operativa "Studio epidemiologico sullo stato di salute della popolazione residente in prossimità di linee ad alta tensione" (responsabile scientifico Dott. Pietro Comba) afferente al progetto finalizzato "Effetti diretti ed indiretti dei campi elettromagnetici sulla salute" (Ministero della Salute-Istituto Superiore di Sanità, Ricerca Finalizzata Fondi anno 2000, Fasc. 0A1/F, Responsabile scientifico Dott. Paolo Vecchia).

Mandato dell'unità operativa è mettere a punto una metodologia atta a studiare i disturbi neurocomportamentali segnalati da soggetti residenti in prossimità di linee e installazioni elettriche, attraverso un approccio basato sia sulla valutazione dei dati soggettivi, sia sull'esame di alcuni parametri immunitari, endocrinologici e cardiologici. Indicazioni che suggeriscono la possibilità di questo tipo di effetti sono riportati nella letteratura internazionale, anche se non vi è tuttora un consenso nella comunità scientifica sull'esistenza di questi fenomeni e sulla loro entità.

Il rationale della metodologia proposta deriva dalla letteratura scientifica di cui si presenta una rassegna.

Quindi si forniscono le indicazioni sulle procedure da seguire per una valutazione clinica e strumentale dei casi in oggetto, integrate da un questionario anamnestico messo a punto dall'unità operativa, nonché dalle indicazioni relative a sette strumenti già pubblicati e validati dei quali viene raccomandato l'utilizzo: un questionario anamnestico; il *General Health Questionnaire* (versione a 28 item); il questionario di Beck sulla depressione (*Beck Depression Inventory*, BDI); il questionario sugli eventi stressanti della vita; il questionario per la valutazione della qualità del sonno (*Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI); il questionario per la valutazione dell'ansia di "stato" (STAI-Y1) e di "tratto" (STAI-Y2); infine un test di personalità quale il *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI).

L'utilizzo di strumenti standardizzati da parte di quanti, negli istituti di ricerca e nelle strutture sanitarie sia ospedaliere che territoriali, affrontano su basi scientifiche la valutazione degli effetti neurocomportamentali associati all'esposizione a campi a 50 Hz rappresenta, a giudizio dell'unità operativa, un contributo alla riduzione della variabilità e al miglioramento della comparabilità dei risultati ottenuti.

L'ultima sezione, "Criteri per lo sviluppo delle ricerche", infine, fornisce alcune indicazioni per implementare la metodologia proposta nell'ambito di studi epidemiologici a livello territoriale.

## ESAME DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA

Studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che l'esposizione a campi a frequenza estremamente bassa (*Extremely Low Frequency*, ELF) di elevata intensità, possono essere percepiti dall'uomo anche attraverso sensazioni visive (magnetofosfeni) e microscosse (1). Vi sono valutazioni contrastanti sul significato sanitario di tali effetti, che non dovrebbero comunque verificarsi in relazione a campi di intensità quale quella prodotta da linee e installazioni elettriche. In particolare i magnetofosfeni si verificano, orientativamente, in corrispondenza di campi magnetici di 2-10 T (2); anche l'esposizione a campi elettrici può causare fosfeni, in corrispondenza di valori dell'ordine dei 40 kV/m (3).

L'esposizione a campi elettromagnetici di intensità compatibile con quelli generati da linee e installazioni elettriche, è stata messa in relazione con la comparsa di diversi effetti sulla salute; in questa sede verranno esaminati sinteticamente quelli di interesse per questo studio.

### Studi sugli effetti neurocomportamentali

Alcune segnalazioni di autori sovietici in merito ad una accresciuta prevalenza di disturbi neurologici e circolatori e di alterazioni ematologiche in lavoratori di sottostazioni ad alta tensione apparvero già negli anni '60 e '70 (4-6). Asanova e Rakov (4), in particolare, descrissero casi di cefalea associata a indolenza, affaticamento, irritabilità, disturbi del sonno e diminuzione della libido in lavoratori delle sottostazioni, in relazione a tensioni di 400 e 500 kV. I disturbi segnalati dai lavoratori erano comparsi alcuni mesi dopo l'avvio del funzionamento delle sottostazioni in esame (5).

Sono da segnalare le analogie intercorrenti fra questi quadri e i disturbi associati al lavoro a turni o al *jet-lag*. Una causa comune potrebbe essere la desincronizzazione della ritmicità endocrina circadiana, dovuta ad una azione dei campi ELF sulla secrezione epifisaria di melatonina (7). Su questo punto si tornerà in dettaglio nel paragrafo sulla melatonina.

Tentativi di replicare questi primi risultati in altri paesi portarono a riscontri nel complesso contraddittori, come emerge dalle rassegne di Knave e Törnqvist (8) e Michaelson (9); da parte di alcuni autori fu segnalata un'accresciuta frequenza di quadri depressivi e di suicidi in relazione ad elevati livelli del campo magnetico nelle case (10, 11). Una serie di carenze dei protocolli d'indagine, tuttavia non consentono di assegnare valore conclusivo a questi risultati.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel suo documento sui campi ELF precedentemente citato (1), passa in rassegna questi studi senza giungere a conclusioni definitive, anche a causa della diversità dei metodi impiegati dai vari autori e della mancanza di dati quantitativi sull'esposizione; viene pertanto raccomandata l'effettuazione di ulteriori ricerche. Per quanto riguarda l'Italia, va citata l'indagine di Baroncelli *et al.* (12, 13), svolta in collaborazione dall'Istituto Superiore di Sanità, l'Istituto per le Ricerche sulle Onde Elettromagnetiche del CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche) e il Servizio Sanitario delle Ferrovie dello Stato. In questo studio si esaminò lo stato di salute di 627 lavoratori di sottostazioni delle Ferrovie dello Stato e non si osservarono differenze significative tra gli esposti a campi ELF e il gruppo di riferimento per quanto riguarda una serie di esami mirati relativi a disturbi del sistema nervoso, del sistema cardiovascolare e ad alterazioni ematologiche.

In una rassegna della letteratura relativa agli effetti fisiologici e psicologici dell'esposizione a campi ELF, Gamberale (14) concludeva affermando che campi elettrici e magnetici quali

quelli incontrati in prossimità delle linee ad alta tensione o delle sottostazioni, non costituiscono un pericolo per la salute della popolazione generale e dei lavoratori esposti professionalmente. Conclusioni analoghe venivano raggiunte da Magnani (15) con riferimento agli effetti sullo stato generale di salute e agli effetti acuti sul sistema nervoso. Entrambi questi autori, d'altro canto, segnarono l'inadeguatezza dei dati disponibili per quanto riguarda la valutazione di eventuali effetti sulla prole (aborti spontanei, malformazioni, morti perinatali e alterazioni della sex-ratio) legati all'esposizione a campi ELF.

Successivamente alla pubblicazione di questi documenti, è comparso uno studio di Poole *et al.* (16) sui sintomi depressivi in rapporto alla residenza in prossimità delle linee di trasmissione. In questo studio gli autori effettuarono interviste telefoniche sui sintomi depressivi e la cefalea in rapporto alla residenza in prossimità di un elettrodotto. Lo studio evidenziò un'associazione statisticamente significativa fra i sintomi depressivi e la residenza in proprietà confinanti con la fascia di rispetto dell'elettrodotto: tale associazione non veniva spiegata da numerose altre variabili di possibile significato eziologico, né dalle convinzioni personali dei soggetti intervistati. Nel medesimo studio, Poole *et al.* hanno affrontato il tema della cefalea, definita in base al questionario del *National Health Interview Survey*. È stato evidenziato un incremento della frequenza di questa patologia, di circa il 50%, fra i residenti in proprietà confinanti con la fascia di rispetto dell'elettrodotto; come nel caso della depressione, l'associazione non risulta spiegata da altre variabili né dalle convinzioni personali dei soggetti. Un successivo studio di McMahan *et al.* (17) non confermò questi risultati. Uno studio di prevalenza sui sintomi depressivi fra i lavoratori elettrici nel complesso non fornì supporto all'ipotesi di uno specifico incremento di rischio in questa professione (18).

In anni più recenti sono stati pubblicati ulteriori contributi significativi. Beale *et al.* (19) studiarono la relazione fra esposizione a campo magnetico e una serie di variabili neurocomportamentali tenendo conto di potenziali fattori di confondimento quali le opinioni dei soggetti intervistati in materia di rischi da campi magnetici. Un campione di 540 soggetti residenti in prossimità di linee di trasmissione effettuò test neuropsicologici relativi ai principali ambiti della memoria, dell'attenzione e della salute mentale (complessivamente, 24 item). I campi magnetici furono misurati in ogni stanza occupata per almeno un'ora al giorno. Fu trovata una relazione lineare fra l'esposizione a campi magnetici, la frequenza di alcuni sintomi psichiatrici e la difficoltà a effettuare un test che richiede memoria, attenzione e coordinamento visuale-motorio.

Verkasalo *et al.* (20) studiarono un campione di 12000 soggetti che avevano compilato un questionario relativo alla sintomatologia depressiva, valutarono per ognuno la distanza fra l'abitazione e le linee dell'alta tensione; non si osservò un'associazione fra residenza in prossimità delle linee e depressione, mentre il rischio di depressione grave risultò più che quadruplicato fra i soggetti che abitavano a meno di 100 metri dalle linee dell'alta tensione.

In Francia, Bonhomme-Faivre *et al.* (21) studiarono un gruppo di lavoratori che si trovavano in un laboratorio situato al di sopra di alcuni trasformatori, cavi dell'alta tensione (13000 V) e un generatore di corrente. Il campo magnetico a livello del pavimento era compreso fra 1.2  $\mu$ T e 6.6  $\mu$ T. Confrontando i 13 lavoratori di questo laboratorio con 13 soggetti che lavoravano in locali adiacenti, si osservò fra gli esposti un aumento significativo di alcuni disturbi neurovegetativi, una diminuzione significativa di alcune popolazioni linfocitarie e un aumento delle cellule *Natural Killer* (NK). Questi effetti sembrano essere reversibili se cessa l'esposizione (22). Anche l'ipotesi di un accresciuto rischio di suicidio per i soggetti esposti a campi ELF è stata recentemente sostenuta da van Wijngaardern *et al.* (23): l'esame di circa 500 casi di suicidio verificatisi fra 130.000 lavoratori dell'industria elettrica ha infatti evidenziato un incremento di rischio per i soggetti che lavoravano nelle mansioni con maggiori livelli di esposizione, e una relazione dose-risposta fra il rischio e il livello di esposizione nell'ultimo

anno. Il fenomeno è più accentuato per i lavoratori relativamente giovani (sotto i 50 anni) e gli autori ipotizzano che si tratti di suicidi indotti da depressione associata all'esposizione a campi ELF.

In aggiunta agli studi epidemiologici precedentemente esaminati, esiste una vasta letteratura costituita da segnalazioni di casi che lamentano la comparsa di numerosi sintomi aspecifici a carico di diversi organi e apparati, il cui scatenamento è soggettivamente riferito alla vicinanza di linee elettriche, apparecchiature elettriche, stazioni radio base per la telefonia cellulare, antenne radiotelevisive e altre fonti di campi elettromagnetici. Questa materia è stata oggetto di recenti rassegne di Gobba (24) e Levallois (25) alla quale si farà riferimento. Per descrivere le manifestazioni in esame sono state coniate definizioni quali "electricity hypersensitivity" (EHS), "electromagnetic hypersensitivity", "electrosensitivity" (26, 27) oppure, nella nostra lingua, "ipersensibilità ai campi elettromagnetici" o "elettrosensibilità" o altre simili.

È necessario rilevare che, nell'accezione medica corrente, il termine "ipersensibilità" di regola presuppone l'esistenza di un'alterazione della funzione immunitaria; in questo caso viene invece utilizzato in modo non rigoroso, per descrivere una presupposta maggiore suscettibilità nei confronti dei campi elettrici e/o magnetici o elettromagnetici senza alcun meccanismo riconosciuto. È anche su questa base che i termini "EHS", "ipersensibilità ai campi elettromagnetici", o gli altri equivalenti, non sono termini medici ufficialmente accettati, né la EHS risulta rientrare tra le forme trattate nei più autorevoli testi di medicina interna.

La reale consistenza numerica dei soggetti che riferiscono "ipersensibilità ai campi elettromagnetici" è largamente discussa: alcuni autori hanno tentato delle stime nelle diverse nazioni europee, ma le proporzioni proposte variavano ampiamente dallo 0% ad oltre il 30% della popolazione a seconda della fonte e dei criteri adottati per la definizione dei casi (26, 27). Ad esempio, in uno studio condotto nel 1996 per la Comunità Europea, è stata richiesta ad istituzioni pubbliche (es. Ministeri o Università) e a gruppi di autodifesa, o altre associazioni di cittadini, di varie nazioni europee, una stima degli "ipersensibili ai campi elettromagnetici" presenti sul territorio: le stime fornite dalle istituzioni pubbliche variavano da poche centinaia a non più di un migliaio di casi per nazione, quelle delle associazioni da alcune centinaia di migliaia fino ad alcuni milioni (26). Nella interpretazione di questi risultati si deve comunque tenere presente il problema dell'attuale mancanza di criteri condivisi per la definizione dei casi, che rende qualunque stima arbitraria e discutibile.

I disturbi lamentati dalle persone che riferiscono "ipersensibilità ai campi elettromagnetici" riguardano principalmente i sistemi nervoso e cardiovascolare e l'apparato cutaneo. Caratteristicamente, la frequenza e l'intensità dei sintomi sono molto variabili da caso a caso e inoltre, nello stesso soggetto, frequentemente variano nel tempo (26, 28, 29).

Gobba (24) descrive le principali caratteristiche della "ipersensibilità ai campi elettromagnetici": i casi sono stati segnalati in numerosi Paesi europei, inclusa l'Italia, negli Stati Uniti e in alcuni Paesi asiatici; i sintomi vengono riferiti alla vicinanza con linee elettriche, varie apparecchiature elettriche, apparati per le trasmissioni, ecc.; non sembra avere particolari predilezioni di età; più spesso sono interessate persone di sesso femminile, con grado di istruzione medio-alta, e con una buona attenzione alle proprie condizioni di salute; i sintomi lamentati più di frequente risultano essere:

- astenia anche intensa, apatia, difficoltà nell'elaborazione del pensiero;
- disturbi del sonno o del ritmo sonno-sveglia;
- astenia muscolare, specie alle gambe;
- disestesie di vario tipo, talvolta non ben definiti, specie alle estremità;
- mialgie agli arti;
- dolore non localizzato oppure contemporaneamente presente in varie localizzazioni, di tipo puntorio oppure gravativi, o bruciore, o non ben definito;

- disturbi cutanei tipo eritema, tensione cutanea, prurito, sensazione di calore o bruciore;
- talvolta (molto raramente) anche papule o pustole;
- irritabilità, perdita della memoria, ansietà, instabilità dell'umore;
- nausea, tachicardia o palpitazioni;
- cefalea, vertigini;
- alterazioni della termoregolazione, spesso con sudorazioni profuse;
- vari altri.

Il tipo di sintomi lamentati, la frequenza e la intensità sono molto variabili da caso a caso; nello stesso caso l'intensità dei sintomi può variare nel tempo; in un certo numero di casi, in un secondo momento è stato possibile dimostrare la presenza di altre patologie mediche in grado di spiegare i sintomi.

Un fondamentale problema, finora irrisolto, è che, a parte il dato anamnestico riferito dalle persone, che soggettivamente attribuiscono la comparsa della sintomatologia all'esposizione ai campi elettromagnetici, non esistono criteri accettati per porre diagnosi di "ipersensibilità ai campi elettromagnetici" (26, 30-32). Dagli studi di letteratura non sono desumibili valide indicazioni della esistenza di una "soglia" per lo scatenamento dei disturbi e anzi, le situazioni che sulla base dei dati anamnestici risulterebbero in grado di indurre la comparsa di sintomatologia, comportano spesso livelli di campo verosimilmente molto bassi, almeno in base alle conoscenze attuali sugli effetti biologici dei campi. Un'altra osservazione è che sia le alte che le basse frequenze sembrano in grado di scatenare analoghi sintomi di "ipersensibilità", talvolta anche nella stessa persona; questo fatto risulta in apparente contraddizione con altri effetti indotti dai campi elettromagnetici (26).

Il possibile meccanismo patogenetico è attualmente ignoto e, sebbene talune ipotesi siano state proposte (33, 34), non esistono dimostrazioni al proposito (26, 30, 31). Va osservato che la riduzione della secrezione notturna di melatonina, misurabile attraverso la determinazione della 6-sulfossimelatonina urinaria, è stata osservata in numerosi gruppi di soggetti esposti a campi ELF per motivi lavorativi o ambientali, come espressamente citato anche nelle conclusioni della Monografia della *International Agency for Research on Cancer* (IARC) sui campi ELF (35). Il fatto che tale riscontro non sia stato riprodotto nei volontari esposti per una notte a livelli di campo ELF anche più elevati di quelli presenti nell'ambiente non detrae da quanto sopra esposto, ma prefigura la necessità di considerare negli studi livello e durata della esposizione e variabilità interindividuale. Lo studio di Leone *et al.* (36) sulla correlazione fra andamento della cefalea a grappolo ed escrezione urinaria della 6-sulfossimelatonina avvalorava il ruolo della regolazione della secrezione di melatonina nella patogenesi di questo tipo di cefalea.

## Studi sugli effetti immunitari

I risultati di diversi studi epidemiologici hanno mostrato che l'esposizione ambientale cronica a campi magnetici a 50 Hz è associata ad un incremento del rischio di leucemia infantile mentre i dati relativi al rischio per gli adulti per esposizioni sia ambientali sia professionali sono più incerti (35). Alcuni autori hanno effettuato ricerche sull'associazione fra esposizione a campi magnetici e alterazioni di parametri immunitari, anche al fine di chiarire un meccanismo di possibile rilevanza eziologica sul piano della cancerogenesi.

La maggior parte degli studi sono stati condotti su modello animale e hanno preso in considerazione le cellule effettrici e le molecole più coinvolte nei meccanismi di immunosorveglianza della cancerogenesi; i linfociti T citotossici, le cellule Natural Killer (NK), i macrofagi e alcuni anticorpi secreti dai linfociti B.

Gli studi sulla capacità dei linfociti T e B di rispondere proliferando a diversi stimoli mitogenici, in modelli murini e ratti, hanno dato risultati nettamente contrastanti (37, 38).

L'attività antitumorale specifica dei linfociti T citotossici è stata valutata in due studi *in vivo* su modello murino; nessun effetto rilevante è stato dimostrato in correlazione ad un'esposizione prolungata a campi elettromagnetici a bassa frequenza (39).

L'attività delle cellule NK è stata anche saggiata in diversi studi su modello murino e in ratti. Mentre alcuni studi riportano una invariata attività citotossica delle cellule NK, altri mostrano una netta diminuzione dell'attività citotossica principalmente rilevante e significativa nelle femmine di topo e meno consistente e non significativa nel modello maschile (40, 41).

Due studi su modello murino hanno anche indagato sulla produzione di anticorpi da parte dei macrofagi dimostrando l'assenza di correlazione tra esposizione e attività macrofagica (42).

In diversi studi su modello animale condotti per dimostrare una relazione tra esposizione ai campi elettromagnetici e alterazione della risposta immune e crescita tumorale, gli autori suggeriscono che i cambiamenti immuno-ematologici osservati sono indice di possibile sviluppo di patologie tumorali (leucemie o linfoma) ma le condizioni sperimentali molto diverse e le correlazioni non sempre significative non consentono una univoca interpretazione (39-41, 43).

Sull'uomo sono stati condotti pochi studi, anch'essi spesso con risultati non concordi.

Uno studio precedentemente citato con riferimento ai disturbi neurocomportamentali riguarda 13 soggetti esposti a campi magnetici a 50 Hz per almeno 8 ore giornaliere per 1-5 anni. Il campo magnetico era generato da un trasformatore posto al piano inferiore a quello dove lavoravano i soggetti in esame; si osservavano 1.2-6.6  $\mu\text{T}$  all'altezza del pavimento e 0.3-1.5  $\mu\text{T}$  a 150 cm dal livello del pavimento. In questi soggetti si osserva leucopenia, neutropenia, una riduzione significativa delle sottopopolazioni linfocitarie CD4+, CD3+ e CD2+ e un incremento del numero di cellule NK circolanti rispetto ad una popolazione di 13 controlli appaiati per sesso, età e stato socio-economico (21). Tra i dati più interessanti appare il monitoraggio dei parametri immunologici in due soggetti esposti permanentemente e seguiti per circa sei anni. Questo monitoraggio dimostra che l'allontanamento dall'esposizione riconduce i parametri ematologici ai valori normali e la riesposizione ripristina il deficit osservato sotto esposizione.

È importante notare che sei dei tredici soggetti esposti a campi ELF dopo sei mesi dalla cessazione dell'esposizione presentano un aumento dei valori di linfociti CD4+, CD3+, CD2+ e una riduzione delle cellule NK avvicinandosi ai valori della popolazione di controllo (22).

Un altro studio è stato condotto da Boscolo *et al.* (44) su quindici soggetti, sette uomini e otto donne, addetti alla sorveglianza di un museo. I soggetti erano esposti a campi magnetici indotti da una cabina elettrica (360 v, 50 Hz, 0.2-3.6  $\mu\text{T}$ ) per 20 ore a settimana.

Le donne e gli uomini esposti mostravano oltre ad una riduzione significativa di linfociti B, una riduzione di cellule NK che negli uomini era più consistente che nelle donne. Inoltre, in tutti i soggetti esposti, i livelli ematici e la produzione sotto stimolo mitogenico di interferon- $\gamma$ , da parte delle cellule mononucleate del sangue periferico, erano significativamente ridotti rispetto ai soggetti di controllo. Viceversa, in entrambi i sessi, nessuna differenza significativa si riscontrava nel numero e percentuale di linfociti T, linfociti T helper e suppressor allo stato basale o in condizioni di attivazione.

Dasdag *et al.* (45) hanno condotto uno studio su sedici saldatori, di età compresa tra i 20 e i 40 anni, esposti a campi elettromagnetici (50 Hz, 0.1-0.25  $\mu\text{T}$ ) per almeno 10 anni.

I saldatori non presentavano rispetto ai controlli significative differenze nel numero di linfociti T maturi ma una diminuzione dei linfociti CD4+ e CD8+ che non alterava comunque il rapporto CD4/CD8 e non risultava, secondo gli autori, rilevante dal punto di vista clinico.

In conclusione, gli studi sinora svolti sull'argomento suggeriscono un legame tra l'esposizione a campi elettromagnetici e risposta immune probabilmente mediato dal sistema neuroendocrino e i fattori neuroimmuni solubili (44, 46).

Tuttavia, il numero esiguo di studi, l'eterogeneità delle condizioni di esposizione, la scarsa numerosità del campione esaminato, la mancanza di notizie puntuali sugli stili di vita dei soggetti esaminati, importanti fattori di confondimento sulla risposta immune umana, e la mancanza spesso di gruppi di controllo adeguati, sono tra i principali ostacoli per formulare ad oggi una ipotesi consistente.

## Studi sulla melatonina

### Azione biologica della melatonina

La melatonina (N-acetil-5-metossitriptamina) è il principale ormone secreto dalla ghiandola pineale di tutti i mammiferi. La sintesi della melatonina non è esclusiva né della pineale né dei mammiferi, ma avviene anche all'interno di altri organismi vegetali o animali, mono o pluricellulari (47, 48). Dopo essere stata identificata per la prima volta nel tessuto della ghiandola pineale dei bovini è stata classificata esclusivamente come un ormone. Recentemente si è visto che possiede caratteristiche particolari che la differenziano dagli altri ormoni: (a) è sintetizzata anche in sede extra-pineale; (b) non è rilasciata esclusivamente nel torrente circolatorio; (c) non viene immagazzinata nella pineale; (d) possiede diverse azioni non mediate dai recettori (ad esempio, lo *scavenging* dei radicali liberi). Oltre a queste caratteristiche, quella che maggiormente la differenzia dagli ormoni definiti in maniera classica è che oltre ad essere sintetizzata endogenamente può essere anche introdotta nell'organismo in maniera esogena attraverso gli alimenti. La melatonina è infatti presente in concentrazione piuttosto elevate nei vegetali, nella frutta, nei semi, nella farina, nel riso e in alcune erbe medicinali. La melatonina introdotta con la dieta è rapidamente bioutilizzabile (49).

Solo una percentuale della melatonina totale presente nell'organismo dei mammiferi è secreta dalla pineale. È certo che essa venga sintetizzata nella retina, ma è molto probabile che sia sintetizzata anche nell'intestino, nei linfociti e monociti, nell'ovaio e nella lente oculare. In sede extra-pineale la melatonina è stata identificata: (a) in tessuti od organi dove sono presenti cellule con funzioni endocrine (mucosa gastrica, epitelio, fegato, reni, ghiandole surrenali, tiroide, pancreas, ovaio, placenta, endometrio); (b) in tessuti e organi con cellule non endocrine (timo, glomo carotideo, cervelletto, retina, ghiandola harderiana, mastcellule, cellule NK, eosinofili, leucociti, piastrine, cellule endoteliali) (50). Recettori per la melatonina sono stati identificati quasi ovunque nell'organismo con particolare riferimento alla *pars tuberalis* oltreché nel testicolo, nell'epididimo, nei vasi deferenti, nella prostata, nell'ovaio e nella ghiandola mammaria; ciò suggerisce un'azione della melatonina sul sistema riproduttore (51). Alte concentrazioni di melatonina sono state trovate nel midollo osseo (52). Questo è di particolare importanza in quanto molti degli elementi cellulari che si generano in questo tessuto danno origine a cellule direttamente correlate con il sistema immunitario (48, 50, 53-55). La melatonina presente nella bile è superiore di 2-3 volte a quella plasmatica, per cui è sicuramente di origine extra-pineale, probabilmente la sua sintesi è nel fegato e/o nell'intestino (funzione antiossidativa) (56). La melatonina (paracrina) sintetizzata in sede extra-pineale potrebbe contribuire ai numerosi effetti che vengono ascritti alla melatonina in generale.

La scoperta che la melatonina viene sintetizzata anche in cellule extra-pineali e che la sua concentrazione varia nei fluidi corporei, nelle diverse cellule e componenti subcellulari, rendono estremamente difficile definire quale sia la concentrazione fisiologica di questa indolamina. È importante ricordare che la concentrazione nei vari compartimenti corporei può essere diversa da quella del sangue (57). Inoltre non è chiaro se la melatonina extra-pineale è rilasciata nel torrente circolatorio o permanga negli organi o tessuti in cui è sintetizzata (58).

Per quanto riguarda la sintesi nella ghiandola pineale, essa segue un ritmo circadiano ed è generata dal pacemaker centrale situato nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo. Il ritmo circadiano nella secrezione è di origine endogena e riflette i segnali che si originano appunto nel nucleo soprachiasmatico attraverso il quale le informazioni luce-buio sono trasmesse, tramite la noradrenalina, dalla retina alla ghiandola pineale. La sintesi e la secrezione della melatonina sono sotto il controllo dello spettro elettromagnetico visibile, con la luce avente un effetto inibitorio. Durante le ore di luce, i fotorecettori della retina sono iperpolarizzati, cosa che inibisce il rilascio di noradrenalina; con il buio i fotorecettori rilasciano la noradrenalina che attiva il sistema (59-61). Nell'uomo la secrezione di melatonina comincia ad aumentare intorno alle 10 p.m., con un picco massimo intorno alle 2-4 a.m. A partire da tale picco la sintesi diminuisce progressivamente fino a raggiungere livelli minimi nelle ore diurne. La sintesi notturna della melatonina è interrotta sia negli animali sia nell'uomo dall'esposizione alla luce di appropriata intensità e lunghezza d'onda, soprattutto se pulsata. In soggetti normali l'esposizione alla luce inibisce il rilascio di melatonina in una maniera dose dipendente. La soglia è tra 200 e 400 lux (una normale luce fluorescente), con un'inibizione massima dopo esposizione a luce di più forte intensità e una soppressione totale con un'esposizione a luce compresa tra i 2000-2500 lux (54, 59, 62-64).

Una volta sintetizzata nella pineale la melatonina è rapidamente rilasciata. Essendo altamente amfipatica è capace di penetrare all'interno di ogni cellula, passando anche attraverso le barriere morfofisiologiche quali la barriera emato-encefalica e la placenta. Nell'uomo, la melatonina ematica ha una emivita breve di circa 28.4 min e viene rapidamente degradata enzimaticamente a livello epatico principalmente in 6-idrossimelatonina solfato (6-OHMS). Questa forma idrossilata viene escreta con le urine. Esistono evidenze che i livelli di 6-OHMS testati in campioni di urine del primo mattino riflettono la concentrazione plasmatica notturna della melatonina (65).

Modificazioni nei livelli di melatonina sono state riscontrate in numerose condizioni sia fisiologiche sia patologiche. Una riduzione dei livelli ematici di melatonina è stata osservata in individui che assumevano sostanze farmacologicamente attive (64, 66) quali i beta bloccanti, i calcioantagonisti (67), gli antinfiammatori non steroidei (68), le benzodiazepine (69) e la clonidina. Al contrario, la secrezione di melatonina è aumentata dall'assunzione di oppiacei, di farmaci che agiscono come inibitori selettivi dell'*uptake* della serotonina o come inibitori dell'*uptake* della noradrenalina (quali gli inibitori del MAO o gli antidepressivi triciclici) (70, 71). Altre sostanze in grado di diminuire i livelli ematici di melatonina sono la caffeina (72) e l'alcol (73). Anche un ridotto apporto di triptofano introdotto con la dieta è in grado di ridurre i livelli di melatonina (74). Un altro fattore che sembra indurre la diminuzione della concentrazione di melatonina è l'esercizio fisico (75-78). Numerosi studi hanno dimostrato che la produzione di melatonina diminuisce con l'età (59, 79, 80). Tuttavia, studi recenti, in cui sono stati usati criteri di inclusione estremamente restrittivi (assenza di patologie, buone condizioni fisiche, il non fare uso di farmaci, di alcolici, di caffè, l'essere non fumatori), non supportano questi dati (81, 82). Una correlazione negativa vi è anche tra il peso corporeo e la melatonina (66, 83). Infine, la secrezione di melatonina sembra avere un andamento stagionale legato al fotoperiodo per cui si avrebbe un aumento della sintesi nei mesi dell'anno con un minore numero di ore di luce (84).

In soggetti sani la secrezione di melatonina, in termini di livelli massimi notturni raggiunti, è determinata geneticamente. A seconda della concentrazione notturna presente gli individui possono essere classificati come "bassi" e "alti secretori" (85).

La melatonina è coinvolta in molteplici processi fisiologici e patologici anche se, diversamente da altri ormoni, la patologia e la fisiopatologia di un'anomala secrezione di melatonina non sono ancora ben note. Oltre alla sue funzioni di regolazione dei ritmi circadiani

e di sincronizzazione del ritmo sonno/veglia la melatonina ha anche altri effetti fisiologici rilevanti. Si ritiene che essa: (a) agisca come un modulatore del sistema immunitario (53, 86); (b) sia un possibile inibitore della crescita tumorale (87, 88); (c) abbia un'azione antiflogistica (89); (d) rientri nei processi della maturazione sessuale (59) e dell'invecchiamento. È inoltre un ben noto antiossidante e *scavenger* dei radicali liberi. Come antiossidante agisce sia direttamente che indirettamente stimolando l'attività di diversi enzimi antiossidanti, inclusa la glutatione transferasi. Inoltre, tutti i composti intermedi generati dall'intereazione della melatonina con le specie reattive sono a loro volta degli *scavenger* dei radicali liberi. L'innescarsi di questa reazione a catena rende la melatonina uno dei più efficaci antiossidanti conosciuti anche rispetto al potere antiossidativo delle vitamine C ed E (58).

In letteratura, numerosi stati patologici sono associati con una variazione dei livelli e/o del ritmo della melatonina sierica o della 6-OHMS, anche se per alcune patologie i dati sono piuttosto contraddittori. Modifiche nella secrezione e nel ritmo sono state riscontrate in diversi disordini psichiatrici (disturbi dell'umore, bulimia, anoressia, attacchi di panico, psicosi e schizofrenia) (90-96), per i quali attualmente non è noto se le alterazioni nella secrezione e/o ritmo della melatonina abbiano un ruolo eziologico o siano secondarie alla disfunzione. È opportuno sottolineare che nella maggior parte degli studi concernenti i disordini psichiatrici, gli autori non specificano se i pazienti erano sottoposti a trattamento con psicofarmaci; questo è limitativo in quanto il trattamento con psicofarmaci altera alcuni dei sistemi di neurotrasmissione che sono importanti per la regolazione dei processi secretori della melatonina (97).

Sarebbero associate con una diminuzione della melatonina sierica o della 6-OHMS: patologie neurodegenerative (demenza di Alzheimer, Sclerosi Laterale Amiotrofica) (98, 99), cardiovascolari (infarto, ictus) (100, 101), insonnia, fibromialgia (102), cefalea (36) e tumori (103, 104). Alterazioni nei livelli di melatonina sono stati riscontrati in soggetti affetti da epilessia, in particolare nello studio di Bazil *et al.* (105) pazienti con epilessia lobo temporale avevano i valori basali della melatonina più bassi rispetto ai controlli, livelli che aumentavano dopo la crisi convulsiva.

Un aumento dei livelli sierici o dell'escrezione della 6-OHMS è stato invece riscontrato da alcuni autori in soggetti affetti da sindrome di Cushing (106), acromegalia (107), iperparatiroidismo (108, 109), artrite reumatoide (110), in donne con ovaio policistico (111) o amenorrea primaria (112) e secondaria (113), in uomini affetti da ipogonadismo ipo e ipergonadotropinico (114, 115).

Per quanto riguarda gli effetti protettivi attribuiti alla melatonina essi sarebbero dovuti alla sua capacità di intereagire con i radicali liberi che si formano in eccesso nel corso dei processi patologici, come avviene, ad esempio, nel caso delle malattie neurodegenerative (116, 117).

## Melatonina e campi ELF

Negli ultimi 20 anni è aumentato l'interesse legato alla possibilità che l'esposizione ambientale e/o professionale ai campi elettrici e magnetici a frequenza estremamente bassa (10-100 Hz), inclusi i campi a 50-60 Hz generati dalle linee elettriche, possa avere degli effetti avversi per la popolazione umana. Tra i possibili rischi vi sono non solo l'aumento dell'incidenza delle leucemie infantili (per i quali la IARC (35) ha formulato la valutazione di "limitata evidenza di cancerogenicità nell'uomo"), ma anche quello dell'insorgenza di una serie di altre patologie non tumorali per le quali non esiste tutt'ora consenso nella comunità scientifica sulla sussistenza di nessi causali. Uno dei meccanismi che potrebbe spiegare questi possibili effetti è la soppressione della secrezione notturna di melatonina come risultato dell'esposizione ai campi ELF (76). Stevens (118) ha proposto, in forma originale e in rielaborazioni successive (119, 120) riprese anche da Wilson *et al.* (121), quella che è stata

definita la *melatonin hypothesis*. Questa ipotesi assume che l'esposizione ai campi ELF riduca la secrezione di melatonina da parte della ghiandola pineale e che questa diminuzione inneschi una serie di cambiamenti umorali e ormonali che portano alla comparsa di diversi effetti avversi non solo di tipo tumorale. Attualmente l'ipotesi che coinvolge l'alterazione della secrezione e/o del ritmo della melatonina rappresenta uno dei più indagati meccanismi per spiegare la comparsa di alcuni esiti correlati con l'esposizione ai campi ELF. Secondo la IARC prerequisito essenziale per stabilire l'importanza e validità dell'ipotesi della melatonina è quello di determinare se la melatonina è veramente soppressa durante o dopo l'esposizione ai campi ELF (35).

Secondo Reiter (122, 123) un'ipotesi alternativa potrebbe essere che gli ELF non inducano una soppressione della sintesi di melatonina a livello della pineale, ma che la formazione e la persistenza di radicali liberi formati per effetto dei campi magnetici, inducano un *uptake* della melatonina con conseguente riduzione dei livelli ematici.

Fino ad ora non è stato chiarito quale sia il meccanismo attraverso il quale l'interazione dei campi magnetici con gli organismi viventi sia in grado di iniziare le modifiche che portano ad una diminuzione della concentrazione plasmatica di melatonina. Alcuni autori ad esempio sostengono che, sulla base delle attuali conoscenze fisiche e biologiche, non vi sia nessuna spiegazione biofisica in grado di spiegare come i campi magnetici possano indurre dei cambiamenti biologici (124-126).

Variazioni dei livelli ematici di melatonina o urinari di 6-OHMS non sono stati evidenziati in soggetti volontari esposti per una o più notti in laboratorio ai campi ELF (127-132). I parametri considerati includevano la frequenza (50 o 60 Hz), la polarità (lineare o circolare), l'intensità di campo e il tipo di campo (continuo od intermittente).

Diversamente dagli studi sperimentali, recenti studi osservazionali (66, 133-137) in soggetti con esposizioni ambientali o lavorative a 50-60 Hz hanno suggerito che un'esposizione cronica ai campi ELF possa influenzare la secrezione di melatonina. Va comunque notato che in questi lavori vi è una ampia variabilità nel tipo di esposizione considerata, nella durata, nella presenza di possibili fattori di confondimento (luce, lavoro a turni), nelle caratteristiche generali dei soggetti in studio e nel loro stato di salute.

Secondo la IARC e il *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) sulla base dei dati attualmente disponibili si può solo ipotizzare una possibile debole associazione tra esposizione ai campi ELF e soppressione della sintesi della melatonina.

## Studi sulla variabilità del ciclo cardiaco

Lo studio della variabilità del ritmo cardiaco (*Heart Rate Variability*, HRV) si è dimostrato un importante metodo per la valutazione dei meccanismi di interazione tra la funzione cardiaca e il Sistema Nervoso Autonomo (SNA), risultando un buon metodo predittivo sia per la mortalità e la morbosità cardiovascolare, sia per la funzionalità del SNA (138, 139).

I dati della letteratura internazionale in materia di HRV e campi elettromagnetici sono discordanti tra loro, per alcuni autori (140, 141) esisterebbe una relazione tra l'esposizione a campi elettromagnetici e le modificazioni dell'organismo umano riguardanti l'HRV, il ritmo circadiano e l'insorgenza di anomalie elettrocardiografiche, mentre per altri (142-145) questo legame non esisterebbe.

I pochi studi disponibili tuttavia riguardano esposizioni a campi sia ELF, sia a radiofrequenze.

## Studi sulla pressione arteriosa

Il Monitoraggio della Pressione Arteriosa (MAP) si è rivelato uno strumento utile per la valutazione del profilo pressorio nelle 24 ore in soggetti sottoposti a campi elettromagnetici. I dati della letteratura internazionale mostrano una riduzione nel periodo diurno della variabilità pressoria, esaminata con la metodica Cosinor, e della frequenza cardiaca nei soggetti esposti a campi elettromagnetici, tali alterazioni sono considerate correlabili con sospette alterazioni neurovegetative, da confermare con studi su popolazioni più ampie (146, 147).

I pochi studi disponibili, tuttavia, riguardano esposizioni a campi sia ELF, sia a radiofrequenze.

## Studi sulla valutazione degli effetti biologici e sanitari di popolazioni animali

Da tempo e più frequentemente negli ultimi anni è consuetudine riferirsi agli animali domestici e d'affezione quali possibili indicatori della contaminazione ambientale e sistemi di rilevamento dei fattori di rischio per l'uomo (148). La rilevazione sistematica delle patologie spontanee degli animali che condividono l'ambiente con l'uomo può essere di grande ausilio per il monitoraggio ambientale. Negli USA dove questi dati vengono da tempo raccolti e resi accessibili, l'esercizio di tale approccio investigativo ha subito già una prima istruttoria ed è recente il documento della *Environmental Protection Agency* (EPA), della *Agency for Toxic Substances and Disease Registries* (ATSDR) e dello *U.S. Army Center for Environmental Health Research* (149) che suggerisce alcune raccomandazioni in merito, per rendere più fattive e valide le indagini che fanno uso dei sistemi basati sugli "animali sentinella" ovvero "Sistemi Sentinella Animali" (SSA). In Italia attualmente, non ci sono reti di raccolta dati attivate e operanti in modo sistematico, pertanto possono venire effettuati solamente degli studi osservazionali mirati, condotti in aree e ambiti temporali definiti. Tali studi risultano particolarmente informativi se nelle medesime aree è in atto una corrispondente sorveglianza epidemiologica in ambito umano (150).

L'attualità del dibattito scientifico sui possibili rischi associati all'esposizione a campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici per la salute umana rende pertinente una valutazione di questa problematica anche in ambito veterinario. Per quanto riguarda in particolare i campi magnetici a 50 Hz, prime segnalazioni di possibili effetti avversi in studi di epidemiologia veterinaria, ancorché limitati, permettono di formulare unicamente un giudizio di sospetto e l'esigenza di disporre di ulteriori dati giustifica quanto mai la raccomandazione di realizzare nuovi e più validi studi, che si caratterizzino per l'adozione di protocolli sempre più sofisticati nel tentativo di superare una serie di limitazioni metodologiche.

Alcuni studi condotti su allevamenti bovini, nel tentativo di vagliare i possibili effetti avversi della residenza in prossimità di linee ad alta tensione sulla *performance* produttiva e i parametri riproduttivi (151, 152) non hanno potuto dimostrare alcun nesso causale, pur senza poter escludere con certezza una relazione. Uno studio caso-controllo condotto da Reif *et al.* nel 1995 (153) suggerisce invece un possibile aumento di rischio di linfoma nel cane associato ad esposizione a campi magnetici. Il gruppo di lavoro del NIEHS (*National Institute of Environmental Health Sciences of the National Institutes of Health*) che ha valutato globalmente i risultati degli studi sugli animali da laboratorio (154, 155) ha concluso che:

- molti degli studi hanno suggerito una insufficiente cancerogenicità dell'esposizione a campi magnetici a 50 Hz;

- i pochi studi che offrono dei risultati al limite della positività sono comunque inadeguati per concludere che tali esposizioni (nell'intensità e con le configurazioni saggiate) aumentino l'incidenza di tumore nei roditori (154);
- è necessario intraprendere studi per avere più informazioni sulle interazioni fisiche dei campi magnetici con i diversi sistemi biologici per valutare anche altri possibili effetti avversi delle esposizioni a campi magnetici a 50 Hz come: la soppressione dell'attività della ghiandola pineale, le alterazioni dei livelli di melatonina nel plasma, le variazioni comportamentali e dell'apprendimento e le alterate *performance* riproduttive (155).

Recentemente la IARC ha raccolto e analizzato gli studi di cancerogenesi condotti su animali da laboratorio (ratti e topi ceppi convenzionali e ceppi trasgenici) e conclude che ci sono evidenze inadeguate per la cancerogenicità dei campi magnetici ELF e che non ci sono dati rilevanti per configurare una cancerogenicità dei campi statici e dei campi elettrici ELF negli animali da laboratorio.

Gli studi condotti usando test standard di valutazione della tossicità per esposizioni semplici a campi magnetici ELF o combinate con altre esposizioni quali N-metil-N-nitroso-urea, campi statici, 7,12-dimetil-benzo[a]antracene hanno mostrato diversi limiti relativi alla metodologia usata.

Esperimenti con diversi modelli animali (compresi i mammiferi) indicano che un'esposizione a forti campi magnetici ELF (0,25-1,01T) ed elettrici ELF (>150kV/m) provoca una consistente mole di effetti avversi sia sulla riproduzione che sullo sviluppo. Campi magnetici statici e alternati sembrano intervenire sullo sviluppo embrionale in rane e topi sebbene il numero degli studi sia limitato.

Esposizioni prenatali a campi magnetici ELF generalmente non producono effetti avversi sulla riproduzione e sviluppo nei mammiferi o se presenti riguardano soprattutto l'insorgenza di anomalie. Pesci, anfibi e uccelli esposti a campi ELF elettrici e magnetici mostrano lievi effetti dello sviluppo comprese le malformazioni.

Non si sono evidenziati effetti sul sangue degli animali da laboratorio esposti o della loro progenie, ma l'assenza di conoscenze forti dei meccanismi di interazione rende difficile chiarire quali aspetti dell'esposizione agli ELF siano essenziali per gli effetti biologici in generale e per gli effetti riproduttivi in particolare.

Molti degli studi riguardanti le funzioni endocrine sono relativi alla valutazione della *melatonin hypothesis* e poche risultano invece le indagini sullo studio degli effetti da esposizione a campi ELF (magnetici che elettrici) sugli ormoni pituitari o su altre ghiandole endocrine.

Alcuni studi nei roditori mostrano una riduzione della concentrazione della melatonina pineale e/o serica mentre effetti non convincenti sono stati visti nei primati non umani esposti cronicamente. In molte specie di mammiferi si sono evidenziati deboli effetti negli ormoni correlati allo stress relativi all'asse pituitaria-surrenali.

Dagli studi effettuati su animali domestici e selvatici emerge l'importanza fondamentale della melatonina nella regolazione fisiologica di numerosi processi metabolici, neuroormonali e immunologici. Una minima parte dei riferimenti bibliografici riguardanti gli effetti della esposizione a campi magnetici ELF sugli animali prendono in considerazione l'influenza sulla secrezione, l'immissione in circolo e la produzione centrale e periferica della melatonina e l'eventuale azione che quest'ultima ha sul sistema immunitario; inoltre è evidente il frequente contrasto dei risultati o la scarsa significatività degli stessi anche in lavori simili tra di loro. Tale discordanza potrebbe essere attribuita a degli approcci metodologici molto diversi tra loro o alla valutazione di un numero ristretto di parametri non facilmente correlabili. Non ultima per importanza è l'analisi dei parametri valutati e la difficoltà maggiormente evidente è la

variabilità individuale e una relazione non lineare tra esposizione a campi magnetici a bassa frequenza e i suoi effetti.

Sebbene l'esposizione ai campi magnetici nei roditori abbia mostrato un'influenza sull'apprendimento spaziale e sulla memoria, un'esposizione a campi statici o campi magnetici ed elettrici ELF non sembra provocare difetti comportamentali di lunga durata.

Non si possono escludere influenze sulle funzioni del sistema immunitario in quanto i risultati non significativi possono essere imputati sia a problemi di natura sperimentale sia all'utilizzo di un approccio statistico lineare per studi di fenomeni regolati da leggi non lineari (156, 157).

Alla luce delle considerazioni generali relative all'utilizzo di sistemi animali sentinella in particolari scenari ricchi di incertezze e considerando l'esigenza di colmare molte lacune conoscitive riguardanti i campi magnetici ELF e le loro interazioni con gli organismi viventi anche in Italia si è aperto un dibattito scientifico.

Mentre vengono accolte le segnalazioni relative a particolari eventi osservati si procede all'attuazione di piccoli studi rispettando una scala di priorità delle ricerche da intraprendere basate essenzialmente sulla plausibilità scientifica e sulla fattibilità metodologica (158, 159). In questa ottica sono stati intrapresi studi sulla valutazione della melatonina serica e delle lesioni oculari in bovini residenti in prossimità di una centrale elettrica (160, 161).

La peculiarità dei diversi tipi di allevamento e utilizzazione degli animali da reddito e l'assenza per gli animali da compagnia di un monitoraggio sistemico degli interventi diagnostici, terapeutici e di certificazione rende particolarmente utile l'attivazione di piccoli studi mirati in contesti scelti *ad hoc* dove si possa sperimentare una metodologia di indagine da riprodurre, migliorandola, in studi successivi.

L'approccio metodologico non può prescindere dalla diversità delle popolazioni animali in esame così mentre la scelta di popolazioni animali come bovini, ovini e caprini è legata alla facilità di reperimento di gruppi omogenei per classe d'età, stadio produttivo, management aziendale e condizione di esposizione, gli animali da compagnia, in situazioni in cui è possibile procedere ad un monitoraggio parallelo uomo-animale offrono l'opportunità di produrre risultati (anche a discapito della numerosità del campione) che avranno più valore sul piano delle possibili estrapolazioni uomo-animale.

## METODOLOGIA PROPOSTA

La metodologia proposta è indicata per la valutazione dei casi che riferiscono disturbi della sfera neurocomportamentale in situazioni nelle quali il valore del campo magnetico a 50 Hz è significativamente elevato rispetto a quanto si trova comunemente negli ambienti abitativi e urbani.

Per una trattazione più approfondita della distribuzione dei livelli di esposizione a campo magnetico a 50 Hz nella popolazione italiana si rinvia a Polichetti (162) e Salvan *et al.* (163). In questa sede ci si limita a segnalare che le abitazioni nelle quali la media geometrica del campo magnetico misurata in un intervallo di 24-48 ore sia dell'ordine delle unità di  $\mu\text{T}$  si trovano verosimilmente oltre il novantesimo percentile della distribuzione e rappresentano l'ambito entro il quale la metodologia proposta ha, sulla base della letteratura precedentemente esaminata, le maggiori probabilità di fornire indicazioni valutabili.

I soggetti inclusi nello studio verranno invitati a compilare alcuni questionari finalizzati alla valutazione di una serie di disturbi neurocomportamentali e a sottoporsi ad un prelievo ematico per valutare l'emocromo e il quadro immunologico. Verrà inoltre effettuato su due campioni di urine il dosaggio della 6-sulfossimelatonina. I soggetti in studio, infine, saranno invitati a sottoporsi all'esame della variabilità del ciclo cardiaco mediante tecnica HRV e della pressione arteriosa mediante tecnica MAP. Se si osserva una sintomatologia riferibile a quanto finora descritto in soggetti in età pediatrica verrà effettuata una visita specialistica da parte di un neuropediatra.

Qualora vi siano animali da compagnia (quali cani e gatti) è prevista l'effettuazione sull'animale di un prelievo ematico e la raccolta di un campione di urine per valutare l'emocromo e il quadro immunitario, e dosare la 6-sulfossimelatonina.

## Definizione di caso

### Criteri di inclusione

I soggetti con un'età compresa tra i 30 e 50 anni che riferiscono di avere problemi di salute da loro stessi associati all'esposizione a campi magnetici verranno inclusi nello studio.

Qualora questi soggetti facciano parte di un nucleo familiare che comprenda individui con età inferiore ai 30 anni o superiore ai 50 anni, anche questi verranno considerati per la determinazione dei parametri.

### Criteri di esclusione

Dallo studio verranno esclusi i soggetti: (a) affetti da patologie neoplastiche, patologie autoimmuni, insufficienza renale, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, connettiviti, diabete mellito e i portatori di pace-maker; (b) che assumano i seguenti farmaci: antiaritmici, antiipertensivi, FANS, benzodiazepine, antidepressivi, antineoplastici, immunomodulatori, ormoni tiroidei

Appare evidente che i precedenti criteri di inclusione e di esclusione sono motivati dal ruolo che queste variabili potrebbero avere nel modificare i parametri immunitari, cardiologici ed endocrinologici di interesse in questo studio. In questa fase della ricerca, quindi, verranno inclusi soggetti con caratteristiche cliniche maggiormente omogenee tra loro, successivamente

in studi epidemiologici di numerosità maggiore potranno essere considerati soggetti con caratteristiche cliniche molto diverse tra loro.

## Somministrazione di questionari e valutazione diagnostica

Nel corso dell'intervista verranno somministrati da parte di un neurologo e uno psichiatra un questionario anamnestico insieme a cinque questionari (scale di valutazione) neurocomportamentali per la valutazione della qualità della vita, della depressione, degli eventi stressanti, della qualità del sonno, dello stato di ansia e uno relativo al profilo di personalità. Per quanto riguarda la depressione, il solo uso delle scale di valutazione non permette di rilevare appieno tutta una serie di sintomi che indichino se il quadro sintomatologico del soggetto soddisfi i criteri descritti dal Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali (DSM-IV). Pertanto, ai fini di una corretta diagnosi, sarà cura del neuropsichiatra integrare le scale di valutazione con una valutazione clinica.

### Questionario anamnestico

Il questionario (Appendice 1) è di tipo semistrutturato, composto da domande *close-ended* e *open-ended*. Quando possibile, si è data la preferenza a domande *close-ended* in quanto più facili da analizzare e meno soggette a valutazione personale dell'intervistatore o del codificatore. Si compone di quattordici sezioni: Residenza; Presenza animali; Anamnesi occupazionale; Anamnesi patologica remota, prossima e farmacologia; Anamnesi familiare; Abitudine al fumo, Abitudini all'alcol; Assunzione di caffè; Spostamenti fuori della residenza abituale; Attività fisica; Ore di sonno il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore; Fase del ciclo mestruale; Scolarità; Presenza di patologie e/o assunzione di farmaci riportati in letteratura con probabile azione influenzante i parametri immunologici e/o i livelli di 6-sulfossimelatonina.

Particolare cura è stata dedicata alla stesura di domande *ad hoc* (stato di salute, assunzione di farmaci, fumo, ecc.) atte a rilevare tutti i possibili fattori di confondimento che potrebbero portare ad un'alterazione dei parametri immunitari e dei livelli di 6-sulfossimelatonina.

### Questionari neurocomportamentali

I questionari neurocomportamentali considerati sono stati i seguenti cinque:

#### 1. Questionario sulla qualità della vita (GHQ28)

Il *General Health Questionnaire* utilizzato in questo studio è la versione composta da 28 *item* (GHQ28) ognuno con risposta multipla (164). Questo strumento ha lo scopo di individuare soggetti che presentano una serie di disturbi psicologici (ansia, depressione, ecc.). Il GHQ nelle sue varie versioni (12, 20, 28 e 30 *item*) è stato ed è attualmente utilizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per lo screening di ampie popolazioni. Il GHQ è stato inoltre validato sulla popolazione italiana (165).

Questo questionario è stato infine utilizzato in un recente studio condotto in Nuova Zelanda sul rapporto tra esposizione residenziale a campi magnetici a 50 Hz e disturbi neuropsicologici (19).

2. *Questionario sulla depressione*

Il *Beck Depression Inventory* (166) è un questionario composto da 21 *item* e ha lo scopo di stimare il tono dell'umore del soggetto (167).

Questo strumento è stato utilizzato soprattutto nello studio condotto da Verkasalo *et al.* (20) in un'ampia coorte finlandese al fine di valutare il grado di depressione nei soggetti residenti in prossimità delle linee d'alta tensione. In particolare gli autori hanno mostrato che il rischio di severa depressione (punteggio alla Beck > 30) era aumentato di circa 4 volte nei soggetti residenti a meno di 100 metri dalle linee di alta tensione.

3. *Questionario sugli eventi stressanti della vita*

Biondi *et al.* (168) hanno tradotto, modificato e ampliato due scale utilizzate nella pratica psichiatrica (*Life Experiences Survey* e *Schedule of Recent Experiences*). La seconda scala è stata adottata nello studio condotto in Nuova Zelanda (19) al fine di controllare lo stato psicologico osservato per gli eventi stressanti accaduti nel passato.

In questo ambito viene quindi proposta una scala messa a punto dagli psichiatri dell'Università "La Sapienza" (168) denominata "Avvenimenti della vita" e che rappresenta quindi la fusione di due scale citate in letteratura.

Le categorie di eventi indagati si dividono in tre gruppi: cambiamenti nella vita affettiva, familiare e personale (24 *item*); eventi di lavoro ed economici (15 *item*); cambiamenti generali nella vita (12 *item*).

4. *Questionario sulla qualità del sonno*

L'indice di qualità del sonno di Pittsburgh, "Pittsburgh Sleep Quality Index" (PSQI), è uno strumento in grado di fornire informazioni sulla qualità soggettiva del sonno, la durata del sonno, le cause di interruzione del sonno, sulla stanchezza diurna e sull'uso dei farmaci per il sonno (169). Questo indice viene quindi comunemente utilizzato per valutare la proporzione dei disturbi del sonno e ha lo scopo in questo contesto di verifica dell'associazione tra esposizione a campi elettromagnetici e alterazioni dei ritmi circadiani.

5. *Questionario per la misura dell'ansia*

Lo *State Trait Anxiety Inventory* – Forma Y (STAI-Y) è uno strumento finalizzato alla rilevazione e misurazione dell'ansia (Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE). Il questionario è formato da 40 *item* suddiviso in due scale per l'ansia di "stato" e l'ansia di "tratto".

## **Questionario sul profilo della personalità**

Il Questionario sul profilo della personalità (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*, MMPI) è un questionario che ha lo scopo di valutare le principali caratteristiche strutturali di personalità e i disordini di tipo emotivo (170). È composto da tre scale di validità che servono ad accertare con quale accuratezza e sincerità il soggetto ha completato il questionario e dieci scale di base che valutano le dimensioni più significative della personalità.

## Parametri ematologici e immunologici

Un prelievo ematico per la determinazione di alcuni parametri ematologici e immunologici verrà effettuato nella stessa giornata della somministrazione dei questionari. Per quanto riguarda il prelievo in soggetti femminili in età fertile (presenza del ciclo mestruale), si consiglia di effettuarlo dal terzo giorno dalla cessazione del ciclo mestruale.

Per ridurre il rischio della variazione circadiana nella risposta immunitaria sarebbe opportuno restringere l'orario del prelievo in un arco di tempo compreso tra le 8.00 e 10.00 a.m.

### Valori emocromocitometrici

Verranno misurati: i leucociti, gli eritrociti, l'ematocrito, il volume corpuscolare medio (mcv), il contenuto dell'emoglobina (in peso) nell'eritrocito medio (mch), la concentrazione emoglobinica media (mchc), l'ampiezza di distribuzione degli eritrociti (rdw), le piastrine, il piastrinocrito (pct), il volume piastrinico medio (mpv), l'ampiezza di distribuzione delle piastrine (pdw). Verrà anche valutata in termini assoluti e relativi la quota di ogni tipo di leucocita (neutrofilo, linfociti, monociti e basofili).

### Monitoraggio immunologico

Si propone uno studio che consenta di:

- 1) valutare *biomarker* descrittivi e funzionali della risposta immune quali:
  - a) Sottopopolazioni linfocitarie (linfociti T totali maturi, linfociti T helper resting e attivati, linfociti T suppressor/citotossici resting e attivati, linfociti CD8 ad attività citotossica, linfociti B, cellule NK, linfociti T citotossici).
  - b) Risposta linfoproliferativa a stimoli mitogenici.
  - c) Attività citotossica di cellule NK verso cellule tumorali sensibili.
- 2) monitorare i suddetti *biomarker* nel tempo con osservazioni almeno semestrali di ogni soggetto per un periodo di tempo non inferiore a due anni.

## Dosaggio urinario della 6-sulfossimelatonina

La valutazione delle concentrazioni di melatonina in soggetti esposti a campi elettromagnetici viene generalmente eseguita determinando nelle urine del periodo notturno il suo principale metabolita (melatonina-6-solfato). Questo avviene essenzialmente per due motivi. Il primo è di ordine tecnico: è poco proponibile dover eseguire per ciascun soggetto, oltre ad un prelievo ematico diurno, anche uno notturno (di solito alle ore 3.00, quando i livelli di melatonina sono massimi), senza svegliarlo e praticamente al buio. Il secondo motivo deriva dai dati presenti in letteratura, i quali indicano una correlazione significativa fra livelli plasmatici di melatonina e concentrazioni urinarie del suo metabolita (171). Pertanto, da quanto accennato, allo scopo di valutare gli eventuali effetti di elettromagnetici sulla secrezione di melatonina nell'uomo, è possibile utilizzare la determinazione della melatonina solfato nelle urine.

Ciascun soggetto eseguirà la raccolta delle urine delle 24 ore (la raccolta inizierà alle ore 8 a.m., nella giornata precedente la somministrazione dei questionari). Le urine saranno raccolte in due frazioni di orario (per comodità metodologica si raccomanda la raccolta di ogni singola

frazione in un unico contenitore): una prima comprenderà le urine raccolte a partire dalle ore 8 a.m. alle ore 20 p.m., la seconda dalle ore 20 p.m. alle ore 8 a.m. Entrambi i volumi di urina andranno misurati accuratamente e registrati, poi un'aliquota (circa 5 ml) dovrà essere centrifugata e il soprannatante conservato a -20 °C fino al momento del dosaggio. La melatonina solfato nelle urine verrà determinata mediante metodica radioimmunologica (172), impiegando uno dei kit in commercio (Stockgrand Ltd, Guildford).

## **Valutazione della variabilità del ciclo cardiaco mediante tecnica HRV**

L'analisi della variabilità della frequenza cardiaca mediante tecnica HRV è una metodica di facile applicabilità, capace di dare informazioni sul controllo autonomo della funzione cardiovascolare e in particolare delle interazioni delle componenti simpato-vagali sul nodo seno-atriale.

La riproducibilità delle misure con tecnica HRV è elevata in persone sane (173).

La metodica si basa sul rilevamento nelle 24 ore di un tracciato Holter mediante l'applicazione sul torace del soggetto esaminato di 7 elettrodi monouso collegati ad un opportuno registratore portatile, nel nostro caso il supporto di registrazione è una nastrocassetta audio da 60 min, i soggetti di sesso maschile dovranno preventivamente depilare il torace per poter applicare gli elettrodi. Il volontario che si sottopone alla registrazione Holter deve svolgere le sue normali attività di vita, purché non stressanti, coricarsi possibilmente alle ore 23.00 e l'ora del risveglio dovrebbe essere intorno alle ore 07.00, e compilare un dettagliato diario giornaliero registrando alcuni parametri quali: ora del risveglio, ora del riposo, comparsa di eventuali sintomi da segnalare.

La fase successiva consiste nella lettura Holter della registrazione mediante opportuno lettore computerizzato, questo è un punto fondamentale nella valutazione dell'idoneità della registrazione per la successiva analisi HRV.

L'analisi HRV verrà suddivisa in tre periodi: l'intera giornata, il periodo diurno e il periodo notturno, per tali periodi vengono scelti intervalli di 5 min per ogni ora di registrazione, con un valore di Beat Interpolation di 1.8, in cui sono assenti artefatti tecnici o imputabili alla presenza di aritmie cardiache.

In questo studio in un sottogruppo di soggetti verrà effettuato il dosaggio plasmatico delle catecolamine al fine di valutare l'attività dello SNA.

### **Definizione della frequenza cardiaca**

Il controllo della complessa rete di afferenze del sistema cardiovascolare che consentono un costante controllo dell'omeostasi dei parametri emodinamici e biochimici è affidato al sistema nervoso autonomo per mezzo delle componenti simpatica e parasimpatica.

Stimoli sia chimici che pressori producono un flusso continuo di informazioni che attraverso lo SNA, agiscono sul nodo del seno inducendo oscillazioni battito-battito, per cui gli intervalli RR non sono mai eguali tra loro.

Questa variabilità della frequenza cardiaca è dovuta ad una componente oscillatoria, consistente in variazioni sincrone del respiro e del tono vasomotore e di una componente circadiana che è costituita dalle variazioni del ciclo cardiaco in risposta ad attività fisica, stato di sonno o di veglia.

## Parametri per la valutazione della variabilità della frequenza cardiaca

La misura della variabilità della frequenza cardiaca viene eseguita nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza, in accordo con le Linee Guida rilasciate nel 1996 dalla *Task Force* della *European Society of Cardiology* (138).

La valutazione del dominio del tempo si basa sulla misurazione del ciclo cardiaco e delle sue variazioni battito-battito misurate in millisecondi.

Ci sono due tipi di parametri:

- *Parametri del dominio del tempo*
  - SDNN: deviazione standard della media di tutti gli RR consecutivi dei battiti sinusali misurati all'Holter.
  - r-MSSD: differenza quadratica media fra gli intervalli RR adiacenti.
  - pNN50: percentuale delle differenze di intervalli adiacenti maggiori di 50 millisecondi.

Gli ultimi due indici vengono considerati misure che riflettono principalmente la componente parasimpatica dell'HRV.

L'analisi HRV del dominio della frequenza permette una valutazione qualitativa e quantitativa delle componenti autonome simpatica e parasimpatica, che hanno un'attività ciclica con lunghezze d'onda a diversa frequenza.

Per ottenere l'analisi HRV nel dominio della frequenza vengono plottati tutti gli intervalli RR successivi e mediante l'analisi di Fourier si identificano le singole frequenze che compongono il segnale.

Tali frequenze, mediante opportuno software, vengono raggruppate in bande a cui è associato un diverso significato fisiopatologico.

- *Parametri del dominio della frequenza*
  - Alte Frequenze (HF) comprese nella banda tra 0.15 e 0.45 Hz vengono considerate espressione dell'attività vagale e sono correlate agli atti respiratori.
  - Basse Frequenze (LF) comprese nella banda tra 0.04 e 0.15 Hz sono espressione dell'attività efferente simpatica diretta al cuore.
  - Rapporto tra LF e HF (LF/HF) rappresenta un indice dell'equilibrio simpato-vagale.

## Limiti dell'analisi HRV

Mediante l'analisi Holter si devono escludere i tracciati che presentano disturbi del ritmo o artefatti tecnici tali da rendere impossibile l'analisi HRV.

La scarsa *compliance* del soggetto sottoposto all'esame o lo svolgimento di un'attività fisica pesante possono rendere non leggibile la registrazione HRV.

Dovranno essere esclusi dal campionamento tutti quei soggetti affetti da malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, connettiviti, diabete mellito, malattia di Parkinson o sottoposti a terapia con farmaci con azione sullo SNA o sull'SNC (Sistema Nervoso Centrale): farmaci antiaritmici e antiipertensivi.

## Monitoraggio della pressione arteriosa

Il monitoraggio dinamico della pressione arteriosa è una tecnica strumentale incruenta che permette la valutazione dell'andamento dei valori pressori nel tempo.

Questa metodologia consente di avere misurazioni della Pressione Arteriosa (PA) e della Frequenza Cardiaca (FC) durante le ore diurne e notturne, durante lo svolgimento delle attività lavorative e durante il sonno e non determina una reazione d'allarme significativa contrariamente alle misurazioni pressorie tradizionali.

Il sistema di rilevamento dei valori pressori che verrà utilizzato per questo studio è di tipo oscillometrico: questo sistema, mediante un manicotto sfigomanometrico connesso ad un registratore portatile e applicato al braccio del volontario, permette la misurazione automatica dei valori pressori previa programmazione degli intervalli di misurazione, che in accordo con la letteratura internazionale, sono stati fissati in ogni 15 min per le misurazioni diurne e ogni 30 min per quelle notturne.

È opportuno ricordare al soggetto che durante la misurazione pressoria il braccio su cui è posto il bracciale sfigomanometrico dovrà essere tenuto rilasciato lungo il fianco per tutta la durata del rilevamento.

È fondamentale che la persona svolga le sue normali attività durante il monitoraggio e che registri su un diario alcuni parametri: ora del risveglio, ora del riposo e l'ora di comparsa di eventuali sintomi, specificandone il tipo.

I dati così ottenuti verranno elaborati mediante un programma statistico fornendo i valori medi di PA e di FC nelle 24 ore, i valori medi per ogni ora, i valori medi diurni e notturni e la valutazione del ritmo circadiano.

Per l'attendibilità dell'esame occorre che almeno il 70% delle misurazioni sia valido (minimo 2 misurazioni per ora durante il giorno e 1 durante la notte).

### Definizione della variabilità pressoria

Nel soggetto normoteso esiste un ritmo circadiano sonno-veglia della pressione arteriosa, consistente in un calo fisiologico dei valori pressori durante il sonno notturno, che raggiunge il suo valore massimo intorno alle ore 4 di mattina, quando inizia una graduale risalita, più marcata al momento del risveglio; la riduzione pressoria durante le fasi del sonno è di circa il 10% rispetto ai valori diurni (10 mmHg per la sistolica e 5 mmHg per la diastolica).

Si possono osservare oscillazioni nei valori pressori, alcune di piccola entità e fugaci altre più marcate e durature; queste variazioni sono più evidenti di giorno in quanto durante il riposo l'attività simpatica si riduce in rapporto ad una diminuzione dell'attività catecolaminica.

Il maggior contributo alla variabilità pressoria è dato da fattori comportamentali come l'esercizio fisico, il fumo di sigaretta, l'ansia e lo stress.

### Parametri per la valutazione del monitoraggio della pressione arteriosa

I parametri da considerare sono:

1. I valori della pressione arteriosa media, sistolica, diastolica, della frequenza cardiaca, in ogni misurazione, separando il sonno dalla veglia.
2. I valori medi orari della pressione arteriosa media, sistolica, diastolica, della frequenza cardiaca.
3. L'istogramma della pressione arteriosa sistolica e diastolica nelle 24 ore.
4. I profili dell'andamento della pressione arteriosa sistolica e diastolica nelle 24 ore.

5. La deviazione standard dei valori medi suddetti, che viene utilizzata come misura della variabilità pressoria.
6. L'analisi Cosinor che permette di valutare l'andamento del ritmo circadiano.

### **Limiti del monitoraggio della pressione arteriosa**

La presenza di aritmie cardiache come la fibrillazione atriale può falsare le misurazioni.

Lo svolgimento di un'attività fisica pesante o la necessità di usare frequentemente il braccio su cui è applicato il manicotto possono rendere non leggibili i dati acquisiti.

La scarsa *compliance* del soggetto sottoposto all'esame può portare allo stesso effetto.

## **Valutazione di alcuni parametri negli animali da compagnia i cui proprietari sono oggetto di indagini**

Se l'individuazione delle popolazioni animali esposte e di eventuali popolazioni controllo costituisce il primo passo da effettuare, tenendo in debita considerazione il contesto particolare dell'esposizione oggetto dell'indagine, nel caso in cui si stia conducendo un'indagine parallela uomo-animale il campo sarà ristretto alla disponibilità del proprietario, incluso nello studio, a sottoporre il proprio animale, ove presente, alle indagini richieste.

È consuetudine che l'acquisizione dei dati anamnestici, comprensivi dei dati produttivi ove necessario (animali da reddito), comporti l'attivazione di procedure nuove che spesso non fanno parte della routine degli allevamenti o degli ambulatori (animali da compagnia) si procederà quindi all'adeguamento di una scheda notifica standard allo studio in esame.

Con prelievi ematici sequenziali (fotofase: ogni quattro ore; scotofase: ogni due ore); si può procedere alla valutazione emocromocitometrica con formula leucocitaria e valutazione delle subpopolazione linfocitarie (CD4+/CD8+) e alla valutazione dei livelli di melatonina e ossido nitrico, titolazione del potere antiossidante totale, parametri di immunità aspecifica (lisozima, complemento, battericidia, capacità di blastizzazione linfocitaria ed elettroforesi delle proteine). Tali prelievi saranno accompagnati al monitoraggio dei parametri clinici (temperatura, polso, respiro): puntuale corrispondente alle ore dei prelievi.

Viene raccomandato un monitoraggio del comportamento alimentare, puntuale corrispondente alle ore dei prelievi.

## **CRITERI PER LO SVILUPPO DELLE RICERCHE**

Come si è specificato nell'introduzione e ulteriormente chiarito nel paragrafo sulla metodologia proposta, il presente rapporto aveva come obiettivo la condivisione di criteri e metodi per lo studio clinico e strumentale di soggetti con un quadro sintomatologico riferito all'esposizione a campi magnetici a 50 Hz.

È ora opportuno saggiare questa metodologia sul campo, in relazione ad ambiti territoriali nei quali si concentrino livelli di esposizione dell'ordine di unità di  $\mu\text{T}$ .

Il passaggio dallo studio di casi singoli a indagini epidemiologiche sul campo comporta la stesura di protocolli nei quali siano affrontate le questioni connesse, oltre che con la qualità del dato, con la validità dello studio in termini di assenza di distorsioni, controllo del confondimento e consapevolezza del peso della variabilità casuale in relazione alla numerosità dei soggetti studiati.

La messa a punto di adeguati protocolli epidemiologici sarà oggetto della seconda fase del lavoro dell'unità operativa, che si dichiara sin da ora disponibile ad avviare rapporti di collaborazione con le istituzioni di ricerca e le strutture sanitarie ospedaliere e territoriali interessate a questa tematica.

Fermo restando il rispetto di tutti i codici deontologici connessi alla ricerca su soggetti umani (174), e il rispetto della normativa vigente in materia di tutela della riservatezza (Legge n. 275 del 1996 e successive modificazioni) il presente studio solleva alcune questioni meritevoli di particolare attenzione:

### **Informazione ai soggetti che partecipano allo studio**

Ogni soggetto contattato riceverà un'informazione completa, con modalità da stabilire in dettaglio, che gli consentirà di fornire, se convinto, il proprio consenso informato (Figura 1).

### **Disponibilità di *counselling***

Ad ogni soggetto partecipante verrà assicurata la possibilità di contattare un referente in grado, in ogni momento dello studio, di fornire qualunque chiarimento inerente lo studio stesso.

### **Ritorno di informazione**

Al termine dello studio verranno comunicati ai partecipanti, i risultati ottenuti chiarendone il significato in relazione alle conoscenze scientifiche attualmente disponibili.

## CONSENSO INFORMATO

La valutazione dei rischi connessi con l'esposizione a campi elettromagnetici è oggetto di attenzione da parte della comunità scientifica e non.

L'obiettivo di questo studio, in considerazione della relativa scarsità dei dati scientifici e della complessità del problema, è di verificare se il livello d'esposizione a campi elettromagnetici è associato ad alcuni parametri clinici e strumentali .

Io sottoscritto/a

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Sesso \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_\_

Luogo di nascita \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ telef. \_\_\_\_\_

accetto di partecipare allo "Studio sulla valutazione dei possibili effetti sanitari associati all'esposizione a campi magnetici a 50 Hz" delle cui finalità e modalità sono stato informato.

Accetto in particolare di farmi prelevare un campione di sangue, di cedere un campione di urine e di eseguire un serie di tests neurocomportamentali ed elettrocardiografici.

Accetto il trattamento delle mie informazioni da persone autorizzate al segreto medico.

In nessun modo il mio nome figurerà nei documenti dello studio e nella pubblicazione di dati. La mia pratica potrà essere consultata da un medico di mia scelta.

Posso, ad ogni momento, chiedere di essere depennato/a dalla ricerca e di conseguenza tutte le informazioni della mia pratica dovranno essere distrutte.

Luogo \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Figura 1. Consenso informato

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. *Extremely low frequency (ELF) fields*. Geneva: WHO; 1984. (Environmental Health Criteria n. 35).
2. World Health Organization. *Magnetic fields*. Geneva: WHO; 1987. (Environmental Health Criteria n. 69).
3. Sienkiewicz ZJ, Saunders RD, Kowalczyk CI. *Biological effects of exposure to non-ionising electromagnetic fields and radiation. II Extremely Low Frequency electric and magnetic fields*. Chilton: National Radiological Protection Board; 1991. (NRPB-R239).
4. Asanova TR, Rakov AM. The state of health of persons working in the electric field of outdoor 400 kV and 500 kV switchyards, Knickerbocker G (translator). In: *Study in the USSR of Medical Effects on Electric Fields in Electric Power Systems*, IEEE Special Publ. n. 10 Piscataway, NJ:IEEE Power Engineering Society 4-5; 1966.
5. Korobkova VP, Morozov YA, Stolarov MS, Yakub YA. Influence of the electric field in 500 and 700 kV switchyards on maintenance staff and means for its protection. In: *The International Conference on Large High Tension Electric Systems*, Paris August 28, 1972 Paris CIGRE paper 1972;23:1-9.
6. Sazonova TE. Physiological and hygienic assessment of labour conditions at 400-500 kV outdoor switchyards, Translated by Knickerbocker G. In: *Study in the USSR of Medical Effects of Electric Fields in Electric Power Systems*, IEEE Special Publ. n. 10 Piscataway NJ: IEEE Power Engineering Society 6-9;1975.
7. Wilson BW. Chronic exposure to ELF fields may induce depression. *Bioelectromagnetics* 1988;9:195-205.
8. Knave B, Törnqvist S. Epidemiological studies on effects of exposure to ELF electromagnetic fields. In: Grandolfo M, Michaelson SM, Rindi A (Ed.). *Biological effects and dosimetry of static and ELF electromagnetic fields*. New York and London: Plenum Press; 1983. p. 607-19.
9. Michaelson SM. Epidemiologic studies of persons exposed to power frequency electric and magnetic fields: a critical analysis. In: Grandolfo M, Michaelson SM, Rindi A (Ed.). *Biological effects and dosimetry of static and ELF electromagnetic fields*. New York and London: Plenum Press, 1983. p. 571-605.
10. Perry FS, Reichmanis M, Marino AA, Becker RO. Environmental power-frequency magnetic fields and suicides. *Health Phys* 1981;41:267-77.
11. Perry FS, Pearl L, Binns R. Power frequency magnetic field; depressive illness and myocardial infarction. *Public Health* 1989;103:177-80.
12. Baroncelli P, Battisti S, Checcucci A, Comba P, Grandolfo M, Serio A, Vecchia P. Uno studio trasversale sullo stato di salute di lavoratori esposti a campi elettromagnetici a 50 Hz. *Med Lav* 1985;76:491-502.
13. Baroncelli P, Battisti S, Checcucci A, Comba P, Grandolfo M, Serio A, Vecchia P. A health examination of railway high-voltage substation workers exposed to ELF electromagnetic fields. *Am J Ind Med* 1986;10:45-55.
14. Gamberale F. Physiological and psychological effects of exposure to extremely low-frequency electric and magnetic fields on humans. *Scand J Work Environ Health* 1990;16 (suppl. 1):51-4.
15. Magnani C. Studi epidemiologici sugli effetti dell'esposizione a campi elettromagnetici a bassa frequenza – effetti non neoplastici. In: *Atti del Convegno: Linee elettriche ad alta tensione: effetti biologici ed ipotesi da campi elettromagnetici*. Avigliana 4 ottobre 1991. p. 121-9.

16. Poole C, Kavet R, Funch DP, Donelan K, Charry JM, Dreyer NA. Depressive symptoms and headaches in relation to proximity of residence to an alternate-current transmission line right-of-way. *Am J Epidemiol* 1993;137:318-30.
17. McMahan S, Ericson J, Meyer J. Depressive symptomatology in women and residential proximity to high-voltage transmission lines. *Am J Epidemiol* 1994;139(1):58-63.
18. Savitz DA, Coleen AB, Holmgren P. Prevalence of depression among electrical workers. *Am J Ind Med* 1994;25:165-76.
19. Beale IL, Pearce NE, Conroy DM, Henning MA, Murrell KA. Psychological effects of chronic exposure to 50 Hz magnetic fields in humans living near extra-high-voltage transmission lines. *Bioelectromagnetics* 1997;18:584-94.
20. Verkasalo PK, Kaprio J, Varjonen J, Romanov K, Heikkilä K, Koskenvuo M. Magnetic fields of transmission lines and depression. *Am J Epidemiol* 1997;146:1037-45.
21. Bonhomme-Faivre L, Marion S, Bezie Y, Auclair H, Fredj G, Hommeau C. Study of human neurovegetative and hematologic effects of environmental fields produced by transformers. *Arch Environ Health* 1998;53:87-92.
22. Bonhomme-Faivre L, Marion S, Orbach-Arbouys. Occupational electromagnetic fields (ELF) may induce immunological alterations in humans: study after the end of exposure. *22° Meeting of the Bioelectromagnetic Society*. Munich 11-16/6/2000. p. 265-6. (Abstract Book).
23. van Wijngaarden E, Savitz DA, Kleckner RC, Cai J, Loomis D. Exposure to electromagnetic fields and suicide among electric utility workers: a nested case-control. *Occup Environ Med* 2000;57:258-63.
24. Gobba F. Sintomatologia soggettiva aspecifica riferita ai campi elettromagnetici: descrizione di due casi. *Epidemiol Prev* 2002;4:171-4.
25. Levallois P. Hypersensitivity of human subjects to environmental electric and magnetic field exposure: a review of the literature. *Environ Health Persp* 2002;110(suppl. 4):613-8.
26. Bergqvist U, Vogel E (Ed.). Possible health implications of subjective symptoms and electromagnetic fields. *Arbete Och Hälsa* 1997.
27. Leitgeb N. Electromagnetic hypersensitivity. In: Leitgeb N (Ed.). *Proceedings of the International Workshop on Electromagnetic Fields and Non-Specific Health Symptoms*. 1998, Sept: 19-20, Graz. p. 8-16.
28. Andersson B, Berg M, Arnetz BB, Melin L, Langlet I, Liden S. A cognitive-behavioral treatment of patients suffering from "Electric hypersensitivity". *J Occup Med* 1996;38:752-8.
29. Linden G, Bergdahl J, Eriksson N, Stenberg B, Widman L. A follow-up study of 344 patients with "Electrical hypersensitivity". In: *Scientific Programme and Abstracts of the 26th International Congress on Occupational Health*; 2000, Aug 27-Sept.1, Singapore: 693.
30. Hillert L, Hedman BK, Soderman E, Arnetz BB. Hypersensitivity to electricity: working definition and additional characterization of the syndrome. *J Psychosom Res* 1999;47:429-38.
31. Hillert L, Kolmodin Hedman B, Dolling BF, Arnetz BB. Cognitive behavioural therapy for patients with electric sensitivity – a multidisciplinary approach in a controlled study. *Psychoter Psychosom* 1998;67:302-10.
32. Miro L, Non specific health symptoms attributed to ELF and RF field sources: Clinical data. In: Leitgeb N (Ed.). *Proceedings of the International Workshop on Electromagnetic Fields and Non-Specific Health Symptoms*. 1998, Sept: 19-20, Graz. p. 31-33.
33. Gangi S, Johansson O. A theoretical model based upon mast cells and hystamine to explain the recently proclaimed sensitivity to electric and/or magnetic fields in humans. *Med Hypotheses* 2000;54:663-71.

34. Sandström M, Lyskov E, Berglund A, Medvev S, Mild KH. Neurophysiological effects of flickering light in patients with perceived electrical hypersensitivity. *J Occup Environ Med* 1997;39:15-22.
35. International Agency for Research on Cancer. *Non-ionizing radiation, part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields*. Lyon: IARC; 2002. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 20).
36. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Grazi L, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Abnormal 24-hour urinary excretory pattern of 6-sulphatoxymelatonin in both phases of cluster headache. *Cephalalgia* 1998;18(10):664-7.
37. Haussler M, Thun-Battersbys, Mevissen M, Loscher W. Exposure of rats to a 50-Hz, 100 muTesla magnetic field does not affect the *ex vivo* production of interleukins by activated T or B lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 1999;20:295-305.
38. Murthy BN, Ezhil R, Venkatasubramanian S, Ramalingam N, Periannan V, Ganesan R, Ramani N, Selvaraj V. Initial studies on the effects of combined 60 Hz electric and magnetic field exposure on the immune system of non-human primates. *Bioelectromagnetics* 1995;suppl. 3:93-102.
39. House RV, Ratajczak HV, Gauger JR, Johnson TR, Thomas PT, McCormick DL. Immune function and host defence in rodents exposure to 60-Hz magnetic fields. *Fundam Appl Toxicol* 1996;34:228-39.
40. House RV, McCormick DL. Modulation of natural killer cell function after exposure to 60-Hz magnetic fields: confirmation of the effect in mature B6C3F1 mice. *Radiat Res* 2000;153(5 Pt 2):722-4.
41. McLean JR, Stuchly MA, Mitchel RE, Wilkinson D, Yang H, Goddard M, Lecuyer DW, Schunk M, Callary E, Morrison D. Cancer promotion in a mouse-skin model by a 60-Hz magnetic field: II Tumor development and immune response. *Bioelectromagnetics* 1991;12:273-87.
42. Tremblay L, Houde M, Mercier G, Gagnon J, Mandeville R. Differential modulation of natural and adaptive immunity in Fischer rats exposed for 6 weeks to 60 Hz linear sinusial continuous-wave magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1996;17:373-83.
43. McCormick DL, Boorman GA, Findlay JC, Hailey JR, Johnson TR, Gauger JR, Pletcher JM, Jills RC, Haseman JK. Chronic toxicity/oncogenicity evaluation of 60 Hz (power frequency) magnetic fields in B6C3F1 mice. *Toxicol Pathol* 1999;27:279-85.
44. Boscolo P, Bergamaschi A, Di Sciascio MB, Benvenuti F, Reale M, Di Stefano F, Conti P, Di Gioacchino M. Effects of low frequency electromagnetic fields on expression of lymphocyte subsets and production of cytokines of men and women employed in a museum. *Sci Total Environ* 2001;270(1-3):13-20.
45. Dasdag S, Sert C, Akdag Z, Batun S. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on hematologic and immunologic parameters in welders. *Arch Med Res* 2002;33(1):29-32.
46. Morimoto K, Takeshita T, Inoue-Sakurai C, Maruyama S. Lifestyles and mental health status are associated with natural killer cell and lymphokine-activated killer cell activities. *Sci Total Environ* 2001;270(1-3):3-11.
47. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: an antioxidant in edible plants. *Ann NY Acad Sci* 2002;957:341-4.
48. Antolin I, Obst B, Burkhardt S, Hardeland R. Antioxidative protection in high-melatonin organism: the dinoflagellate *Gonyaulax polyedra* is rescued from lethal oxidative stress by strongly elevated, but physiologically possible concentrations of melatonin. *J Pineal Res* 1997; 23:182-90.
49. Tan DX, Manchester LC, Hardeland R, Lopez-Burillo S, Mayo JC, Sainz RM, Reiter RJ. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *J Pineal Res* 2003;34(1):75-8.

50. Kvetnoy IM. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem J* 1999;31(1):1-12.
51. Pang SF, Li L, Ayre EA, Pang CS, Lee PP, Xu RK, Chow PH, Yu ZH, Shiu SY. Neuroendocrinology of melatonin in reproduction: recent developments. *J Chem Neuroanat* 1998; 14(3-4):157-661.
52. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi WB, Zhang M, Weintraub ST, Cabrera J, Sainz RM, Mayo JC. Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance. *Biochim Biophys Acta* 1999;1472(1-2):206-14.
53. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem* 2002; 2(2):167-79.
54. Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik M, Qi W, Tan DX. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2000;917:376-86.
55. Conti A, Conconi S, Hertens E, Skwarlo-Sonta K, Markowska M, Maestroni JM. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J Pineal Res* 2000;28(4):193-202.
56. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Qi W, Hanes MA, Farley NJ. High physiological levels of melatonin in the bile of mammals. *Life Sci* 1999;65(23):2523-9.
57. Reiter RJ, Tan DX. What constitutes a physiological concentration of melatonin? *J Pineal Res* 2003;34(1):79-80.
58. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M, Sainz RM, Mayo JC, Kohen R, Allegra MC, Hardelan R. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Curr Top Med Chem* 2002;2(2):181-97.
59. Brzezinski A. Mechanisms of disease: melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336(3):186-95.
60. Arendt J. Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *N Engl J Med* 2000;343(15):1114-6.
61. Kennaway DJ, Wright H. Melatonin and circadian rhythms. *Curr Top Med Chem* 2002;2(2):199-209.
62. Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4502.
63. Kubota T, Uchiyama M, Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan DX, Tagaya H, Okawa M, Inoue S. Effects of nocturnal bright light on saliva melatonin, core body temperature and sleep propensity rhythms in human subjects. *Neurosci Res* 2002;42(2):115-22.
64. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans. *J Pineal Res* 1996;21(4):200-13.
65. Graham C, Cook MR, Kavet R, Sastre A, Smith DK. Prediction of nocturnal plasma melatonin from morning urinary measures. *J Pineal Res* 1998;24(4):230-8.
66. Davis S, Kaune WT, Mirick DK, Chen C, Stevens RG. Residential magnetic fields, light-at-night, and nocturnal urinary 6-sulfatoxymelatonin concentration in women. *Am J Epidemiol* 2001;154(7):591-600.
67. Benloucif S, Bauer GL, Dubocovich ML, Finkel SI, Zee PC. Nimodipine potentiates the light-induced suppression of melatonin. *Neurosci Lett* 1999;272(1):67-71.
68. Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol Behav* 1996;59(1):133-9.
69. Hajak G, Rodenbeck A, Bandelow B, Friedrichs S, Huether G, Ruther E. Nocturnal plasma melatonin levels after flunitrazepam administration in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6(2):149-53.

70. Skene DJ, Bojkowski CJ, Arendt J. Comparison of the effects of acute fluvoxamine and desipramine administration on melatonin and cortisol production in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37(2):181-6.
71. Hajak G, Rodenbeck A, Adler L, Huether G, Bandelow B, Herrendorf G, Staedt J, Ruther E. Nocturnal melatonin secretion and sleep after doxepin administration in chronic primary insomnia. *Pharmacopsychiatry* 1996;29(5):187-92.
72. Shilo L, Sabbah H, Hadari R, Kovatz S, Weinberg U, Dolev S, Dagan Y, Shenkman L. The effects of coffee consumption on sleep and melatonin secretion. *Sleep Med* 2002;3(3):271-3.
73. Stevens RG, Davis S, Mirick DK, Kheifets L, Kaune W. Alcohol consumption and urinary concentration of 6-sulfatoxymelatonin in healthy women. *Epidemiology* 2000;11(6):660-5.
74. Zimmerman RC, McDougle CJ, Schumacher M, Olcese J, Heninger GR, Price LH. Urinary 6-hydroxymelatonin sulfate as a measure of melatonin secretion during acute tryptophan depletion. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18(8):567-78.
75. Monteleone P, Maj M, Fusco M, Orzasso C, Kemali D. Physical exercise at night blunts the nocturnal increase of plasma melatonin levels in healthy humans. *Life Sci* 1990;47(22):1989-95.
76. Reiter RJ. Electromagnetic fields and melatonin production. *Biomed Pharmacother* 1993;47(10):439-44.
77. Skrinar GS, Bullen BA, Reppert SM, Peachey SE, Turnbull BA, McArthur JW. Melatonin response to exercise training in women. *J Pineal Res* 1989;7(2):185-94.
78. Buxton OM, L'Hermite-Baleriaux M, Hirschfeld U, Cauter E. Acute and delayed effects of exercise on human melatonin secretion. *J Biol Rhythms* 1997;12(6):568-74.
79. Zhou JN, Liu RY, van Heerikhuizen J, Hofman MA, Swaab DF. Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age. *J Pineal Res* 2003;34(1):11-6.
80. Kennaway DJ, Lushington K, Dawson D, Lack L, van den Heuvel C, Rogers N. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and aging: new results and a critical review of the literature. *J Pineal Res* 1999;27(4):210-20.
81. Skene DJ, Swaab DF. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2003;38(1-2):199-206.
82. Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF, Klerman EB, Shanahan TL, Dijk DJ, Czeisler CA. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med* 1999;107(5):432-6.
83. Wetterberg L, Bergiannaki JD, Paparrigopoulos T, von Knorring L, Eberhard G, Bratlid T, Yuwiler A. Normative melatonin excretion: a multinational study. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24(2):209-26.
84. Luboshitzky R, Yanai D, Shen-Orr Z, Israeli E, Herer P, Lavie P. Daily and seasonal variations in the concentration of melatonin in the human pineal gland. *Brain Res Bull* 1998;47(3):271-6.
85. Bergiannaki JD, Soldatos CR, Paparrigopoulos TJ, Syrengelas M, Stefanis CN. Low and high melatonin excretors among healthy individuals. *J Pineal Res* 1995;18(3):159-64.
86. Maestroni GJM. The photoperiod transducer melatonin and the immune-hematopoietic system. *J Photochem Photobiol B - Biology* 1998;43(3):186-92.
87. Karbownik M, Lewinski A, Reiter RJ. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: Comparison with other antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33(8):735-53.
88. Fraschini F, Demartini G, Esposti D, Scaglione F. Melatonin involvement in immunity and cancer. *Biol Signal Recept* 1998;7(1):61-72.
89. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological actions of melatonin in acute and chronic inflammation. *Curr Top Med Chem* 2002;2(2):153-65.

90. Papezova H, Yamamotova A, Nedvidkova J. Pain modulation role of melatonin in eating disorders. *Eur Psychiatry* 2001;16(1):68-70.
91. Birketvedt GS, Florholmen J, Sundsfjord J, Osterud B, Dinges D, Bilker W, Stunkard A. Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. *J Am Med Assoc* 1999;282(7):657-63.
92. Kennedy SH, Kutcher SP, Ralevski E, Brown GM. Nocturnal melatonin and 24-hour 6-sulphatoxymelatonin levels in various phases of bipolar affective disorder. *Psychiatry Res* 1996;63(2-3):219-22.
93. Voderholzer U, Laakmann G, Becker U, Haag C, Baghai T, Riemann D, Demisch L. Circadian profiles of melatonin in melancholic depressed patients and healthy subjects in relation to cortisol secretion and sleep. *Psychiatry Res* 1997;71(3):151-61.
94. Parry BL. Sex hormones, circadian rhythms, and depressive vulnerability. *Depression* 1995;3(1-3):43-8.
95. Partonen T. Involvement of melatonin and serotonin in winter depression. *Med Hypotheses* 1994;43(3):165-6.
96. Vigano D, Lissoni P, Rovelli F, Roselli MG, Malugani F, Gavazzeni C, Conti A, Maestroni G. A study of light/dark rhythm of melatonin in relation to cortisol and prolactin secretion in schizophrenia. *Neuroendocrinol Lett* 2001;22(2):137-41.
97. Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol* 2001;22(1):18-32.
98. Ohashi Y, Okamoto N, Uchida K, Iyo M, Mori N, Morita Y. Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Biol Psychiatry* 1999;45(12):1646-52.
99. Uchida K, Okamoto N, Ohara K, Morita Y. Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerate type. *Brain Res* 1996;717(1-2):154-9.
100. Brugger P, Marktl W, Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease. *Lancet* 1995;345(8962):1408.
101. Fiorina P, Lattuada G, Silvestrini C, Ponari O, Dall'Aglio P. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischaemic stroke patients. *Scand J Immunol* 1999;50(2):228-31.
102. Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Rojdmarm S. Fibromyalgia - a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin Endocrinol* 1998;49(2):179-83.
103. Vijayalaxmi B, Thomas CR, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2575-601.
104. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay A, Das PK, Reiter RJ. Melatonin protects against gastric ulceration and increases the efficacy of ranitidine and omeprazole in reducing gastric damage. *J Pineal Res* 2002;33(1):1-7.
105. Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W. Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology* 2000;55(11):1746-8.
106. Fevre-Montange M, Tourniaire J, Estour B, Bajard L. 24 hour melatonin secretory pattern in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1983;19(2):175-81.
107. Sinisi AA, Pasquali D, D'Apuzzo A, Esposito D, Venditto T, Criscuolo T, De Bellis A, Bellastella A. Twenty-four hour melatonin pattern in acromegaly: effect of acute octreotide administration. *J Endocrinol Invest* 1997;20(3):128-33.

108. Wikner J, Wetterberg L, Rojdmarm S. Does hypercalcaemia or calcium antagonism affect human melatonin secretion or renal excretion? *Eur J Clin Invest* 1997;27(5):374-9.
109. Linder J, Brimar K, Granberg PO, Wetterberg L, Werner S. Characteristic changes in psychiatric symptoms, cortisol and melatonin but not prolactin in primary hyperparathyroidism. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78(1):32-40.
110. Sulli A, Maestroni GJM, Villaggio B, Hertens E, Craviotto C, Pizzorni C, Briata M, Seriola B, Cutolo M. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:276-83.
111. Luboshitzky R, Qupti G, Ishay A, Shen-Orr Z, Futerman B, Linn S. Increased 6-sulfatoxymelatonin excretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001; 76(3):506-10.
112. Walker AB, English J, Arendt J, MacFarlane IA. Hypogonadotrophic hypogonadism and primary amenorrhoea associated with increased melatonin secretion from a cystic pineal lesion. *Clin Endocrinol* 1996;45(3):353-6.
113. Okatani Y, Sagara Y. Amplification of nocturnal melatonin secretion in women with functional secondary amenorrhoea: Relation to endogenous oestrogen concentration. *Clin Endocrinol* 1994;41(6):763-70.
114. Luboshitzky R, Wagner O, Lavi S, Herer P, Lavie P. Abnormal melatonin secretion in hypogonadal men: the effect of testosterone treatment. *Clin Endocrinol* 1997;47(4):463-9.
115. Luboshitzky R, Lavi S, Thuma I, Lavie P. Increased nocturnal melatonin secretion in male patients with hypogonadotropic hypogonadism and delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(7):2144-8.
116. Delanty N, Dichter MA. Antioxidant therapy in neurologic disease. *Arch Neurol* 2000;57(9): 1265-70.
117. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology* 2001;40(8):959-75.
118. Stevens RG. Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *Am J Epidemiol* 1997;125(4): 556-61.
119. Stevens RG, Davis S, Thomas DB, Anderson LE, Wilson BW. Electric power, pineal function, and the risk of breast cancer. *FASEB J* 1992;6(3):853-60.
120. Stevens RG, Davis S. The melatonin hypothesis: electric power and breast cancer. *Environ Health Persp* 1996;104(Suppl. 1):135-40.
121. Wilson BW, Stevens RG, Anderson LE. Neuroendocrine mediated effects of electromagnetic-field exposure: possible role of the pineal gland. *Life Sci* 1989;45(15):1319-32.
122. Reiter RJ. Melatonin in the context of reported bioeffects of environmental electromagnetic fields. *Bioelectrochem Bioenerg* 1998;47:135-42.
123. Reiter RJ, Tan DX, Poeggeler B, Kavet R. Inconsistent suppression of nocturnal pineal melatonin synthesis and serum melatonin levels in rats exposed to pulsed DC magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1998;19(5):318-29.
124. Adair RK. Biological effects on the cellular level of electric field pulses. *Health Phys* 1991; 61(3):395-9.
125. Moulder JE. The power line-cancer debate: is it a conflict between physics and biology? *Radiat Res* 1997;148(1):1.
126. Valberg PA, Kavet R, Rafferty CN. Can low-level 50/60 Hz electric and magnetic fields cause biological effects? *Radiat Res* 1997;148(1):2-21.

127. Graham C, Cook MR, Riffle DW. Human melatonin during continuous magnetic field exposure. *Bioelectromagnetics* 1996;18:166-71.
128. Selmaoui B, Lambrozo J, Touitou Y. Magnetic fields and pineal function in humans: evaluation of nocturnal acute exposure to extremely low frequency magnetic fields on serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin circadian rhythms. *Life Sci* 1996;58(18):1539-49.
129. Åkerstedt T, Arnetz B, Ficca G, Paulsson LE, Kallner A. A 50-Hz electromagnetic field impairs sleep. *J Sleep Res* 1999;8(1):77-81.
130. Wood AW, Armstrong SM, Sait ML, Devine L, Martin MJ. Changes in human plasma melatonin profiles in response to 50 Hz magnetic field exposure. *J Pineal Res* 1998;25(2): 116-27.
131. Graham C, Cook MR, Gerkovich MM, Sastre A. Melatonin and 6-OHMS in high-intensity magnetic fields. *J Pineal Res* 2001;31(1):85-8.
132. Graham C, Sastre A, Cook MR, Gerkovich MM. All-night exposure to EMF does not alter urinary melatonin, 6-OHMS or immune measures in older men and women. *J Pineal Res* 2001; 31(2):109-13.
133. Wilson BW, Wright CW, Morris JE, Buschbom RL, Brown DP, Miller DL, Sommers-Flannigan R, Anderson LE. Evidence for an effect of ELF electromagnetic fields on human pineal gland function. *J Pineal Res* 1990;9(4):259-69.
134. Burch JB, Reif JS, Yost MG, Keefe TJ, Pitrat CA. Nocturnal excretion of a urinary melatonin metabolite among electric utility workers. *Scand J Work Environ Health* 1998;24(3):183-9.
135. Burch JB, Reif JS, Yost MG, Keefe TJ, Pitrat CA. Reduced excretion of a melatonin metabolite in workers exposed to 60 Hz magnetic fields. *Am J Epidemiol* 1999;150(1):27-36.
136. Burch JB, Reif JS, Noonan CW, Yost MG. Melatonin metabolite levels in workers exposed to 60-Hz magnetic fields: work in substations and with 3-phase conductors. *J Occup Environ Med* 2000;42(2):136-42.
137. Levallois P, Dumont M, Touitou Y, Gingras S, Masse B, Gauvin D, Kroger E, Bourdages M, Douville P. Effects of electric and magnetic fields from high-power lines on female urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin. *Am J Epidemiol* 2001;154(7):601-9.
138. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-65.
139. Mastrocola C, Vanacore N, Giovani A, Locuratolo N, Vella C, Alessandri A, Baratta L, Tubani L, Meco G. Twenty-four-hour heart rate variability to assess autonomic function in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1999;99:245-7.
140. Bortkiewicz A, Gadzicka E, Zmyslony M. Heart rate variability in workers exposed to medium-frequency electromagnetic fields. *J Auton Nerv Syst* 1996; 59:91-7.
141. Sait ML, Wood AW, Sadafi HA. A study of heart rate and heart rate variability in human subjects exposed to occupational levels of 50 Hz. Circularly polarised magnetic fields. *Med Eng Phys* 1999;21:361-9.
142. Graham C, Cook MR, Sastre A, Riffle DW, Gerkovich MM. Multi-night exposure to 60 Hz magnetic fields: effects on melatonin and its enzymatic metabolite. *J Pineal Res* 2000;28(1):1-8.
143. Graham C, Sastre A, Cook MR, Kravet R, Gerkovich MM, Riffle DW. Exposure to strong ELF magnetic fields does not alter cardiac autonomic control mechanisms. *Bioelectromagnetics* 2000;21:413-21.
144. Graham C, Sastre A, Cook MR, Kravet R. Heart rate variability and physiological arousal in men exposed to 60 Hz magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 2000;21:480-2.

145. Graham C, Sastre A, Cook MR, Kravet R. Cardiac autonomic control mechanism in power-frequency magnetic fields: a multistudy analysis. *Environ Health Persp* 2000;108(8):737-42.
146. Gadzicka E, Bortkiewicz A, Zmyslony M, Palczynski C. Evaluation of selected functional circulation parameters of workers from various occupational groups exposed to electromagnetic fields of high frequency. III. 24 h monitoring of arterial blood pressure (ABP) *Med Prev* 1997;48(1):15-24.
147. Szmigielski S, Bortkiewicz A, Gadzicka E, Zmyslony M, Kubacki R. Alteration of diurnal rhythms of blood pressure and heart rate to workers exposed to radiofrequency electromagnetic fields. *Blood Press Monit* 1998;3:323-30.
148. National Research Council. *Animals as sentinels of environmental health hazards*. Washington, DC: National Academy Press; 1991.
149. van der Schalie WH, Gardner HSJr, Bantle JA, De Rosa CT, Finch RA, Reif JS, Reuter RH, Backer LC, Burgher J, Folmar LC, Stokes WS. Animals as sentinels of human health hazards of environmental chemicals. *Environ Health Perspec* 1999;107:309-15.
150. De Nardo P. Animali come sentinelle di inquinamento ambientale. *Epidemiol Prev* 2003; 27:(1)26-32.
151. Burchard JF, Nguyen DH, Block E. Effects of electric and magnetic fields on nocturnal melatonin concentrations in dairy cows. *J Dairy Sci* 1998;81(3):722-7.
152. Burchard JF, Nguyen DH, Richard L, Block E. Biological effects of electric and magnetic fields on productivity of dairy cows. *J Dairy Sci* 1996;79:1549-54.
153. Reif JS, Lower KS, Ogilvie GK. Residential exposure to magnetic fields and risk of canine lymphoma. *Am J Epidemiol* 1995;141(4):352-9.
154. National Institute for Environmental Health Sciences - National Institutes of Health. *Report on health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields*. NIH Publication n. 98-3981; 1998.
155. EMF Research and Public Information Dissemination Program (EMF Rapid)., National Institute of Environmental Health Sciences (US). *NIEHS report on health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields: prepared in response to the 1992 Energy Policy Act (PL 102-486, Section 2118)*. Research Triangle Park, NC: National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health; 1999. (DHHS (NIH) publication. no. 99-4493).
156. Marino AA, Wolcott RM, Chervenak R, Jourd'heuil F, Nilsen E, Frilot C 2nd. Nonlinear determinism in the immune system. *In vivo* influence of electromagnetic fields on different functions of murine lymphocyte subpopulations. *Immunol Invest* 2001;30(4):313-34.
157. Marino AA, Wolcott RM, Chervenak R, Jourd'heuil F, Nilsen E, Frilot C 2nd, Pruett SB. Coincident nonlinear changes in the endocrine and immune systems due to low-frequency magnetic fields. *Neuroimmunomodulation* 2001;9(2):65-77.
158. De Nardo P, Isaia MC, Orusa R, Cerruti Sola S. Patologie animali associate all'esposizione a campi elettrici e magnetici a 50/60 Hz: descrizione di un caso. *Ann Ist Super Sanità* 2000;4:491-5.
159. De Nardo P. Esposizioni a campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici: studi epidemiologici su popolazioni di animali domestici. *Praxis Vet* 2002;1:5-10.
160. Di Pietro S, Incardona A, De Nardo P, Pugliese A. Ocular lesions in cattle exposed to low-frequency electromagnetic fields. XXII World Buiatrics Congress. Hannover, 18-23 August 2002.
161. Stelletta C, De Nardo P, Morgante M, Bernardini D, Ranucci S. Haematological findings in cows exposed at low frequency magnetic fields. XXII World Buiatrics Congress. Hannover, 18-23 August 2002.

162. Polichetti A. Esposizione a campi magnetici a 50 Hz e leucemia infantile: un modello lineare per valutazioni quantitative di rischio. In: *Atti 31° Congresso Nazionale Associazione Italiana di radioprotezione*. Ancona, 20-22 settembre 2000. p. 457-64.
163. Salvan A, Pons O, Roletti S, Erna M, Liguori F, Ciccolallo L, Della Mea M, Militi L, Poggi A, Cannizzaro S, Tumino R, Bardor P, Polichetti A, Vecchia P, Magnani C. L'indagine pilota sulla valutazione del campo magnetico ELF per lo studio epidemiologico SETIL. In: *Atti del Convegno Nazionale di Radioprotezione su "Aspetti scientifici e normativi delle radiazioni non ionizzanti"*. Napoli, 29 settembre-1 ottobre 1999. p. 17-24.
164. Golberg DP. *The detection of psychiatric illnesses by questionnaire*. London: Oxford University Press; 1972.
165. Bellantuono C, Fiorio R, Zanotelli R, Tansella M. Psychiatric screening in general practice in Italy: a validity study of the GHQ. *Soc Psychiatry* 1987;22: 113-7.
166. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mack JE, Erbaugh JK. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
167. Masur H. *Neurologia. Scale e punteggi. Quantificazione di deficit neurologici*. Milano: Ermes Ed.; 1999.
168. Biondi M, Palma A, Pancheri P. Questionario avvenimenti della vita (Q.A.V.) e guida all'intervista strutturata sugli avvenimenti della vita (G.I.S.A.V.) per il rilevamento degli avvenimenti stressanti (Life Events Questionnaire (QUA)). *Riv Psichiatria* 1993;28(4):179-88.
169. Buysse D, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburg sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1988;28:193-213.
170. Hathaway SR, McKinley JC. *The Minnesota multiphaic personality inventory manual*. New York: The Psychological Corporation; 1951.
171. Baskett JJ, Cockrem JF, Antunovich TA. Sulphatoxymelatonin excretion in older people: relationship to plasma melatonin and renal function. *J Pineal Res* 1998;24:58-61.
172. Arendt J, Bojkowski C, Franey C, Wright J, Marks V. Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1166-73.
173. Ziegler D, Piolot R, Straburger K, Lambeck H, Dannehl. Normal ranges and reproducibility of statistical, geometric, frequency domain, and non linear measures of 24-hour heart rate variability. *Horm Metab Res* 1999;31:672-9.
174. Botti C, Comba P. Valori etici nella regolamentazione dell'esposizione a campi elettromagnetici. *Ann Ist Super Sanità* 1998;34(2):275-80.



**APPENDICE**  
**Questionario ELF**





# QUESTIONARIO

## ELF

Codice: \_\_\_\_\_



**CODICE** \_ \_ \_

**QUESTIONARIO ANAMNESTICO**

Iniziali del cognome e nome del soggetto \_\_\_\_\_ Sesso \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_\_\_ Et  \_\_\_\_\_

Comune di nascita \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

CAP \_\_\_\_\_ Comune \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_

Esaminatore \_\_\_\_\_

Data di compilazione del questionario \_\_\_\_\_

Data ed ora del prelievo del campione di sangue \_\_\_\_\_

Data inizio raccolta urine delle 24 ore (*per dosaggio melatonina*) \_\_\_\_\_

Volume di urine) raccolte **dalle 8.00 a.m. alle 20.00 p.m.** \_\_\_\_\_ cc

Volume di urine) raccolte **dalle 20.00 p.m. alle 8.00 a.m.** \_\_\_\_\_ cc

Data ed ora della compilazione dei questionari sulla qualit  della vita, sugli eventi stressanti, sulla qualit  del sonno e sulla depressione \_\_\_\_\_

## 1. RESIDENZA

Da quanti anni risiede nell'attuale abitazione ? \_\_\_\_\_

Quante ore al giorno trascorre in media in casa (comprese le ore notturne) ? \_\_\_\_\_

Quante ore al giorno trascorre in media nella seguenti stanze dell'appartamento ?

Camera da letto \_\_\_\_\_

Cucina \_\_\_\_\_

Salone \_\_\_\_\_

Altre camere (descrivere) \_\_\_\_\_

Indirizzo di eventuale abitazione

precedente \_\_\_\_\_

## 2. PRESENZA ANIMALI

Possiede animali?

Sì

No

Se sì, quali:

Cani

Gatti

Bovini

Ovini – caprini

Roditori (criceti, topolini, hamster)

Altro (specificare) \_\_\_\_\_

### 3. ANAMNESI OCCUPAZIONALE

#### a) Descrizione dell'attuale attività lavorativa

dal (anno) \_\_\_\_\_ al (anno) \_\_\_\_\_ durata anni \_\_\_\_\_

Settore produttivo \_\_\_\_\_

Mestiere o mansione \_\_\_\_\_

Principali operazioni svolte (descrizione dettagliata) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

La sua attività lavorativa attuale prevede dei turni di notte?

Sì

No

Se sì

Quanti turni notturni sono in media previsti in un mese? \_\_\_\_\_

Nell'ultimo mese quanti turni notturni ha effettuato? \_\_\_\_\_

Il suo lavoro prevede una applicazione per cui si richiede uno sforzo fisico (esempio: sollevare pesi, manovrare macchinari pesanti, etc.)?

Sì

No

Se sì

Per quante ore giornaliere? \_\_\_\_\_

Il giorno prima del prelievo/raccolta urine 24 ore, per quante ore, durante il lavoro, ha svolto mansioni che implicavano uno sforzo fisico \_\_\_\_\_

Indirizzo della sede lavorativa attuale \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**b) Descrizione della precedente attività lavorativa**

dal (anno) \_\_\_\_\_ al (anno) \_\_\_\_\_ durata anni \_\_\_\_\_

Settore produttivo \_\_\_\_\_

Mestiere o mansione \_\_\_\_\_

Principali operazioni svolte (Descrizione dettagliata) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

La sua attività lavorativa precedente prevedeva dei turni di notte?

Sì  No

Quanti turni notturni erano in media previsti in un mese? \_\_\_\_\_

Il suo lavoro prevedeva una applicazione per cui si richiede uno sforzo fisico  
(esempio: sollevare pesi, manovrare macchinari pesanti, etc.)?

Sì  No

Se sì

Per quante ore giornaliere? \_\_\_\_\_

Indirizzo della sede lavorativa precedente \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### 4. ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA E PROSSIMA

Peso \_\_\_\_\_ Altezza \_\_\_\_\_ Body Mass Index (da calcolare) \_\_\_\_\_

Ha sofferto in passato per qualche malattia ?

- Sì
- No
- Sì, ma non ricorda il nome della/e malattie/e
- Non risponde

Se sì

Quali? \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

E' affetto attualmente da qualche malattia ?

- Sì
- No
- Sì, ma non ricorda il nome della/e malattie/e
- Non risponde

Se sì

Quali e da che anno? \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

**E' affetto attualmente da qualche disturbo di salute ?**

Si  
 No  
 Si, ma non ricorda il nome  
 Non risponde

**Se si**

Quali e da che anno? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Ha riportato nel passato un trauma cerebrale?**

Si  
 No  
 Non risponde

**Se si**

A che età ? \_\_\_\_\_

Con perdita di coscienza       senza perdita di coscienza

**Età sviluppo sessuale (menarca per le donne, comparsa dei caratteri sessuali secondari per gli uomini) \_\_\_\_\_**

#### 4. ANAMNESI FARMACOLOGICA

Assume attualmente dei farmaci ?

- Sì
- No
- Sì, ma non ricorda il nome del/dei farmaco/i
- Non risponde

Se sì

Quali?

---

---

---

## 5. ANAMNESI FAMILIARE

C'è/c'era un parente di primo grado (genitori, fratello/sorella, figli) che è/era affetto da depressione ?

- Sì
- No
- Non so
- Non risponde

Se sì

Quale parente ? \_\_\_\_\_

E' /era seguito da qualche specialista o medico di base?

- Sì
- No
- Non so
- Non risponde

Se sì, specificare se era seguito dal medico di base o da uno specialista (*indicare specializzazione*)?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Assume/assumeva farmaci ?

- Sì
- No
- Non so
- Non risponde

Se sì, sa quali tipi di farmaci assumeva?

Nome dei farmaci

---

---

---

---

Non ricorda il nome dei farmaci

Non risponde

## 6. ABITUDINI AL FUMO

**Fuma?**

- SI
- NO
- Non risponde

**Se no, lo era stato precedentemente?**    Si     No

**Se fumatore o ex-fumatore cosa fuma/fumava?**

- sigarette
- sigari
- pipa

**Se fuma o fumava sigarette:**

Nome COMPLETO delle sigarette (es. *Marlboro ORO*, non *Marlboro*):

\_\_\_\_\_

Numero di sigarette fumate al giorno: .....

Data inizio fumo sigarette    .....(età)    .....(anno)

Data fine fumo sigarette    .....(età)    .....(anno)

*Quante sigarette ha fumato il giorno prima  
del prelievo/raccolta urine (se fumatore) \_\_\_\_\_*

**Se fuma o fumava sigari:**

Numero di sigari fumati al giorno .....

Data inizio fumo sigari .....(età) .....(anno)

Data fine fumo sigari .....(età) .....(anno)

Quanti sigari ha fumato il giorno prima  
del prelievo/inizio raccolta urine 24 ore (se fumatore) \_\_\_\_\_

**Se fuma o fumava la pipa:**

Quante volte al giorno carica la pipa?.....

Data inizio fumo pipa .....(età) .....(anno)

Data fine fumo pipa .....(età) .....(anno)

Quante volte ha caricato la pipa il giorno prima  
del prelievo/ inizio raccolta urine 24 ore (se fumatore) \_\_\_\_\_

## 7. ABITUDINI ALL'ALCOL

**7.1. Beve regolarmente (una o più volte a settimana) bevande alcoliche (birra, vino, liquori, aperitivi alcolici)?**

- SI (andare a 7.3.)  
 NO (andare a 7.2.)  
 Non risponde (andare sezione 8.)

**7.2. Nel passato assumeva birra, vino o liquori, aperitivi alcolici?**

- Si  No (andare sezione 8.)

Se sì, quale era la frequenza? (specificare) \_\_\_\_\_

Indicare il periodo (anno-anni) in cui li assumeva \_\_\_\_\_

Anche se non beve regolarmente, ha assunto per caso bevande alcoliche il giorno prima del prelievo / inizio raccolta urine 24 ore?

- Si  No

Se sì, quali e quantità:

- Birra Numero di bicchieri \_\_\_\_\_  
 Vino Numero di bicchieri \_\_\_\_\_  
 Liquori Numero di bicchieri \_\_\_\_\_  
 Aperitivi alcolici Numero di bicchierini \_\_\_\_\_

**7.3. Cosa beve regolarmente?**

- Birra (andare a 7.4.)  
 Vino (andare a 7.5.)  
 Liquori (andare a 7.6.)  
 Aperitivi alcolici (andare a 7.7.)

**7.4. Se consuma birra:**

Il consumo è:

<input type="checkbox"/>	<p><b>GIORNALIERO</b></p> <p>La quantità ..... (numero di bicchieri al giorno)</p> <p>Da quanto tempo assume birra con questa frequenza? _____</p> <p>Numero di bicchieri assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____</p>
<input type="checkbox"/>	<p><b>2-3 VOLTE A SETTIMANA</b></p> <p>La quantità ..... (numero di bicchieri al giorno)</p> <p>Da quanto tempo assume birra con questa frequenza? _____</p> <p>Numero di bicchieri assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____</p>
<input type="checkbox"/>	<p><b>UNA VOLTA A SETTIMANA</b></p> <p>La quantità ..... (numero di bicchieri al giorno)</p> <p>Da quanto tempo assume birra con questa frequenza? _____</p> <p>Numero di bicchieri assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____</p> <p>Nel passato le è capitato di assumere birra con una frequenza maggiore ?</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> Sì                      <input type="checkbox"/> No         </p> <p>Se sì, quale era la frequenza? (specificare) _____</p> <p>Indicare il periodo (anno-anni) in cui l'assunzione era maggiore _____</p> <p>_____</p>

**7.5. Se consuma vino:**

**Il consumo è:**

<input type="checkbox"/>	<b>GIORNALIERO</b> La quantità ..... (numero di bicchieri al giorno) Da quanto tempo assume vino con questa frequenza? _____ Numero di bicchieri assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____
<input type="checkbox"/>	<b>2-3 VOLTE A SETTIMANA</b> La quantità ..... (numero di bicchieri al giorno) Da quanto tempo assume vino con questa frequenza? _____ Numero di bicchieri assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____
<input type="checkbox"/>	<b>UNA VOLTA A SETTIMANA</b> La quantità ..... (numero di bicchieri al giorno) Da quanto tempo assume vino con questa frequenza? _____ Numero di bicchieri assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____  Nel passato le è capitato di assumere vino con una frequenza maggiore ? <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No  Se sì, quale era la frequenza? (specificare) _____ Indicare il periodo (anno-anni) in cui l'assunzione era maggiore _____ _____

**7.6. Se consuma liquori:****Il consumo è:**

<input type="checkbox"/>	<p><b>GIORNALIERO</b></p> <p>La quantità ..... (numero di bicchierini al giorno)</p> <p>Da quanto tempo assume liquori con questa frequenza? _____</p> <p>Numero di bicchierini assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____</p>
<input type="checkbox"/>	<p><b>2-3 VOLTE A SETTIMANA</b></p> <p>La quantità ..... (numero di bicchierini al giorno)</p> <p>Da quanto tempo assume liquori con questa frequenza? _____</p> <p>Numero di bicchierini assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____</p>
<input type="checkbox"/>	<p><b>UNA VOLTA A SETTIMANA</b></p> <p>La quantità ..... (numero di bicchierini al giorno)</p> <p>Da quanto tempo assume liquori con questa frequenza? _____</p> <p>Numero di bicchierini assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____</p> <p>Nel passato le è capitato di assumere liquori con una frequenza maggiore ?</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Sì                      <input type="checkbox"/> No</p> <p>Se sì, quale era la frequenza? (specificare) _____</p> <p>Indicare il periodo (anno-anni) in cui l'assunzione era maggiore _____</p> <p>_____</p>

**7.7. Se consuma aperitivi alcolici**

Il consumo è:

<input type="checkbox"/>	<b>GIORNALIERO</b> La quantità ..... (numero di bicchieri al giorno) Da quanto tempo assume aperitivi alcolici con questa frequenza? _____ Numero di bicchieri assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____
<input type="checkbox"/>	<b>2-3 VOLTE A SETTIMANA</b> La quantità ..... (numero di bicchieri al giorno) Da quanto tempo assume aperitivi alcolici con questa frequenza? _____ Numero di bicchieri assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____
<input type="checkbox"/>	<b>UNA VOLTA A SETTIMANA</b> La quantità ..... (numero di bicchieri al giorno) Da quanto tempo assume aperitivi alcolici con questa frequenza? _____ Numero di bicchieri assunti il giorno prima del prelievo/inizio raccolta urine delle 24 ore _____  Nel passato le è capitato di assumere aperitivi alcolici con una frequenza maggiore ? <input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No  Se sì, quale era la frequenza? (specificare) _____ Indicare il periodo (anno-anni) in cui l'assunzione era maggiore _____ _____

## 8. ASSUNZIONE DI CAFFÈ

**Beve abitualmente caffè?**

- Sì
- No
- Non risponde

Se sì

Quante tazzine al giorno? \_\_\_\_\_

Numero di tazzine consumate il giorno prima del prelievo/campione urine \_\_\_\_\_

## 9. SPOSTAMENTI FUORI DELLA RESIDENZA ABITUALE

### 9.a JET-LAG Spostamenti con variazione di fuso orario.

Per lavoro o per motivi personali (turismo, etc), si sposta con una certa frequenza in paesi con fuso orario diverso dall'Italia?

Sì  No

Numero di volte in un anno \_\_\_\_\_

Nel mese precedente il prelievo/campionamenti di sangue si è spostato (anche una sola volta) in uno o più paesi con fuso orario diverso dall'Italia?

Sì  No

Se sì, elencare paese, data di partenza, data di ritorno:

Paese	Data partenza	Data ritorno

### 9.b Spostamenti senza variazione di fuso orario.

*(solo ultimo mese)*

Nell'ultimo mese ha soggiornato (per vacanza, lavoro od altro) in un luogo diverso dalla sua residenza abituale?

Sì  No

Se sì, per quanti giorni? \_\_\_\_\_ Dal \_\_\_\_\_ Al \_\_\_\_\_

**10. ATTIVITÀ FISICA**

Pratica attività sportiva e/o esercizio fisico (ginnastica, palestra)?

 Sì

 No

Se sì, descrivere l'attività indicando anche se è agonistica, intensa, media, leggera ed il numero di ore settimanali dedicate ad essa:

Attività sportiva / esercizio fisico	Intensità della attività	Ore settimanali

Il giorno precedente il prelievo/campione urine ha svolto una qualche pratica sportiva e/o esercizio fisico (ginnastica, palestra)?

 Sì

 No

Se sì, descrivere l'attività, l'intensità, la durata e da che ora a che ora:

Attività sportiva /esercizio fisico	Intensità della attività	Dalle ore - alle ore

### 11. ORE DI SONNO IL GIORNO PRIMA DEL PRELIEVO/INIZIO RACCOLTA URINE DELLE 24 ORE

Il giorno prima del prelievo/ inizio raccolta urine 24 ore quante ore ha dormito? \_\_\_\_\_

Il sonno è stato regolare o si è svegliato una o più volte durante la notte?

Sì

No

Scrivere l'ora in cui si è addormentato è svegliato (se il soggetto si è svegliato e riaddormentato scrivere le ore in cui è avvenuto ed indicare se nelle ore di veglia ha acceso la luce)

Ora in cui si è addormentato	Ora in cui si è svegliato	Quando si è svegliato ha acceso la luce (Sì/NO)	Se al risveglio ha acceso la luce, per quanto tempo l'ha tenuta accesa?	Nel tempo in cui è stato sveglio, ha acceso la televisione?

### 12. Fase del ciclo mestruale

*(solo per soggetti di sesso femminile in età fertile)*

Quando ha avuto le ultime mestruazioni? *(indicare giorno e mese)* \_\_\_\_\_

Il giorno del prelievo/raccolta urine 24 ore aveva le mestruazioni?

Sì

No

### 13. SCOLARITÀ

- nessuna
- Elementare
- Medie inferiori
- Medie superiori
- Università o corsi parauniversitari

**14. Presenza di patologie e/o assunzione di farmaci riportati in letteratura con probabile azione influenzante i parametri immunologici e/o i livelli di 6-sulfossimetatonina**

**A) Patologie**

*Barrare con una (x) le patologie da cui è affetto/è stato affetto ed indicare l'anno di inizio ( se non ricorda l'anno esatto scrivere un anno approssimativo)*

Patologia	(X)	Anno
Malattia da siero		
Lupus Eritematoso Sistemico (LES)		
Artrite Reumatoide		
<i>Miastenia Gravis</i>		
Anemia Emolitica Autoimmune		
Tiroiditi Autoimmuni		
Morbo di Basedow o Morbo/Malattia Di Graves		
Ipotiroidismo		
Iperitiroidismo		
Gozzo		
Endocrinopatie non tiroidee ( <u>specificare</u> )		
Sclerosi Multipla (Mediata da Cellule T)		
Shock Anafilattico		
Allergia Da Contatto		
Allergia Alimentare		
Raffreddore da Fieno, Etc.		
Morbo di Crhon		
Epatite Virale		

(segue)	Patologia	(X)	Anno
	<i>Herpes ricorrente (zooster, genitalis, labialis)</i>		
	Cirrosi Epatica		
	Morbo di Parkinson		
	Obesità		
	Fibromialgia		
	Amenorrea primaria		
	Amenorrea secondaria		
	Sindrome di Cushing		
	Ovaio policistico		
	Ipogonadismo ipogonadotropico (solo uomini)		
	Ipogonadismo ipergonadotropico (solo uomini)		
	uveite		

Numero di episodi infettivi, influenzali, allergici intercorsi nell'ultimo semestre (*tipo e numero di episodi*):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Decorso delle patologie di cui sopra e farmaci utilizzati:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**B) *Farmaci assunti***

*Barrare con una (x) i farmaci usati negli ultimi sei mesi (prima colonna) e nei tre giorni precedenti il prelievo/campione urine:*

<b>Nome farmaco o principio attivo</b>	<b>Nei SEI MESI precedenti il prelievo/campione urine</b>	<b>Nei TRE GIORNI precedenti il prelievo/campione urine</b>
Corticosteroidi		
Immunomodulanti		
Ormoni tiroidei		
Beta-Bloccanti		
Calcioantagonisti		
Antinfiammatori non steroidei		
Benzodiazepine		
Antidepressivi triciclici		
Inibitori del MAO		
Neurolettici		
Clonidina		
Terapie ormonali (anche per l'infertilità) specificare:		
analgesici		
Antibiotici		

## PER L'INTERVISTATORE

Giudizio sulla qualità dell'intervista:

- ottima
- buona
- sufficiente
- poco attendibile
- per nulla attendibile

Giudizio sull'atteggiamento dell'intervistato:

- molto interessato
- moderatamente interessato
- scarsamente interessato

Eventuali note:

.....

.....

.....

.....

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

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc  
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

*Roma, marzo 2004 (n. 1) 1° Supp*