

Publicato nella sua forma definitiva revisionata come:

JAMA. 23 febbraio 2011; 305(8): 808–813. doi:10.1001/jama.2011.186.

Effetti dell'esposizione ai segnali di radiofrequenza dei telefoni cellulari sul metabolismo cerebrale del glucosio

Nora D. Volkow, MD , Dardo Tomasi, PhD , Gene-Jack Wang, MD , Paul Vaska, PhD , Joanna S. Fowler, PhD , Frank Telang, MD , Dave Alexoff, BSE , Jean Logan, PhD , e Christopher Wong, MS

National Institute on Drug Abuse, Bethesda, Maryland (Dr. Volkow); National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Bethesda (Dott. Volkow, Dott. Tomasi, Dott. Telang e Sig. Wong); e Dipartimento di Medicina, Brookhaven National Laboratory, Upton, New York (Dott. Wang, Dott. Vaska, Dott. Fowler, Dott. Logan e Sig. Alexoff).

Abstract

Contesto— L'aumento significativo dell'uso dei telefoni cellulari ha generato preoccupazioni riguardo ai possibili effetti negativi dei segnali a radiofrequenza trasmessi al cervello. Tuttavia, non è chiaro se un'esposizione acuta ai telefoni cellulari influenzi il cervello umano.

Obiettivo— Valutare se l'esposizione acuta ai telefoni cellulari influenzi il metabolismo cerebrale del glucosio, un indicatore dell'attività cerebrale.

Design, Setting e Partecipanti— Studio crossover randomizzato condotto tra il 1° gennaio e il 31 dicembre 2009 presso un singolo laboratorio statunitense, su 47 partecipanti sani reclutati nella comunità. I telefoni cellulari sono stati posizionati sull'orecchio sinistro e destro, e la tomografia a emissione di positroni con iniezione di (¹⁸F)fluorodesossiglucosio è stata utilizzata per misurare il metabolismo cerebrale del glucosio in due occasioni: una volta con il telefono cellulare destro attivato (audio disattivato) per 50 minuti (condizione "on") e una volta con entrambi i telefoni cellulari disattivati (condizione "off"). È stata utilizzata la mappatura parametrica statistica per confrontare il metabolismo tra le condizioni "on" e "off" mediante test *t* test appaiati, e le correlazioni lineari di Pearson sono state utilizzate per verificare l'associazione tra metabolismo e stima

© 2011 American Medical Association. Tutti i diritti riservati.

Autore corrispondente: Nora D. Volkow, MD, National Institute on Drug Abuse, 6001 Executive Blvd, Room 5274, Bethesda, MD 20892 (nvolkow@nida.nih.gov).

Contributi degli autori: I Dott. Volkow e Tomasi hanno avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio e si assumono la responsabilità dell'integrità e dell'accuratezza dei dati.

Ideazione e progettazione dello studio: Volkow.

Acquisizione dati: Wang, Vaska, Telang, Alexoff, Wong.

Analisi e interpretazione dei dati: Volkow, Tomasi, Vaska, Fowler, Telang, Logan.

Redazione del manoscritto: Volkow, Wong.

Revisione critica del manoscritto per contenuti intellettuali rilevanti: Volkow, Tomasi, Wang, Vaska, Fowler, Telang, Alexoff, Logan.

Analisi statistica: Tomasi.

Finanziamenti ottenuti: Volkow, Fowler.

Supporto amministrativo, tecnico e materiale: Wang, Fowler, Telang, Alexoff, Wong.

Supervisione dello studio: Wang, Fowler.

Dichiarazioni di conflitto di interessi: Tutti gli autori hanno compilato e inviato il modulo ICMJE per la dichiarazione di potenziali conflitti di interesse e nessuno ne è stato segnalato.

Contributi aggiuntivi: Si ringraziano i dipendenti di BNL Donald Warner, AA, per le operazioni di tomografia a emissione di positroni; David Schlyer, PhD, e Michael Schueller, PhD, per la gestione del ciclotrone; Pauline Carter, RN, e Barbara Hubbard, RN, per l'assistenza infermieristica; Payton King, BS, per l'analisi del plasma; e Lisa Muench, MS, Youwen Xu, MS, e Colleen Shea, MS, per la preparazione del radiotracciante; e i dipendenti del NIH Karen Appelskog-Torres, AA, per il coordinamento del protocollo; Millard Jayne, RN, per il reclutamento dei soggetti e l'assistenza infermieristica; e Linda Thomas, MS, per l'assistenza editoriale. Si ringraziano inoltre i volontari che hanno partecipato a questi studi. Nessuno dei collaboratori citati ha ricevuto compensi aggiuntivi allo stipendio per il proprio contributo.

ampiezza delle onde elettromagnetiche modulate a radiofrequenza emesse dal telefono cellulare. Cluster con almeno 1000 voxel (volume $>8 \text{ cm}^3$) e $P < 0,05$ (corretto per confronti multipli) sono stati considerati significativi.

Misura di outcome principale: metabolismo cerebrale del glucosio, calcolato come metabolismo assoluto ($\mu\text{mol}/100 \text{ g}$ al minuto) e come metabolismo normalizzato (regione/intero cervello).

Risultati: il metabolismo dell'intero cervello non ha mostrato differenze significative tra le condizioni di acceso e spento. Al contrario, il metabolismo nella regione più vicina all'antenna (corteccia orbitofrontale e polo temporale) è risultato significativamente più elevato nelle condizioni di acceso rispetto a quelle di spento (35,7 vs 33,3 $\mu\text{mol}/100 \text{ g}$ al minuto; differenza media, 2,4 [intervallo di confidenza al 95%, 0,67–4,2]; $P = 0,004$). Gli incrementi erano significativamente correlati con le ampiezze stimate del campo elettromagnetico, sia per il metabolismo assoluto ($R = 0,9$, $P < 0,001$) sia per il metabolismo normalizzato ($R = 0,89$; $P < 0,001$).

Conclusioni— In partecipanti sani e rispetto all'assenza di esposizione, l'esposizione a telefoni cellulari per 50 minuti è stata associata a un aumento del metabolismo cerebrale del glucosio nella regione più prossima all'antenna. Questo dato non è di significato clinico noto.

Il notevole aumento a livello mondiale dell'uso di telefoni cellulari ha destato preoccupazioni riguardo ai potenziali effetti nocivi dell'esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza modulata (RF-EMF). Particolare preoccupazione suscitano i potenziali effetti cancerogeni delle emissioni RF-EMF dei telefoni cellulari. Tuttavia, gli studi epidemiologici sull'associazione tra uso del telefono cellulare e prevalenza di tumori cerebrali sono stati discordanti (alcuni studi, ma non tutti, hanno evidenziato un aumento del rischio) e la questione rimane irrisolta.¹

Le RF-EMF emesse dai telefoni cellulari vengono assorbite nel cervello² entro un intervallo che potrebbe influenzare l'attività neuronale.³ Sebbene l'intensità delle RF-EMF sia molto bassa, le frequenze oscillatorie corrispondono ad alcune delle frequenze di oscillazione registrate nel tessuto neuronale e potrebbero interferire con l'attività neuronale.⁴ Anche gli effetti termici delle RF-EMF sono stati invocati come meccanismo in grado di influenzare l'attività neuronale, benché le variazioni di temperatura prodotte dalla tecnologia attuale dei telefoni cellulari siano verosimilmente minime.⁵ Gli studi condotti sull'uomo per valutare gli effetti dell'esposizione a RF-EMF da telefoni cellulari hanno prodotto risultati variabili.⁶ Ad esempio, studi di imaging che hanno utilizzato la tomografia a emissione di positroni (PET) per misurare le variazioni del flusso ematico cerebrale (CBF) in seguito all'esposizione a RF-EMF da telefoni cellulari hanno riportato aumenti,^{7,8} diminuzioni e aumenti,^{9,10} o nessuna variazione¹¹ del CBF. Le discrepanze tra questi studi di imaging sono probabilmente dovute alle dimensioni del campione relativamente ridotte (9–14 partecipanti) e il potenziale confondimento delle misurazioni del CBF che riflettono segnali vascolari anziché neuronali.^{12–14} Ciò evidenzia la necessità di studi che documentino se i campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF-EMF) derivanti dall'uso del telefono cellulare influenzino la funzione cerebrale negli esseri umani.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare se un'esposizione acuta al telefono cellulare influenzasse l'attività regionale nel cervello umano. A tal fine, abbiamo valutato gli effetti di esposizioni acute al telefono cellulare sul metabolismo cerebrale del glucosio in partecipanti sani ($N = 47$), misurato mediante PET con iniezione di (^{18}F)fluorodesossiglucosio (^{18}F FDG). L'attività metabolica cerebrale del glucosio è un marker più diretto dell'attività neuronale rispetto alle misurazioni del CBF, che riflettono componenti sia vascolari che neuronali.¹⁵ Inoltre, poiché le misurazioni del metabolismo cerebrale del glucosio ottenute con ^{18}F FDG riflettono l'attività cerebrale media che si verifica in un periodo di 30 minuti,¹⁶ questo metodo ha permesso di valutare gli effetti cumulativi dell'esposizione al telefono cellulare sul metabolismo cerebrale a riposo. Poiché l'esposizione ai campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF-EMF) dei telefoni cellulari è ben localizzata e raggiunge il massimo nelle regioni cerebrali più vicine all'antenna,² abbiamo ipotizzato che gli effetti sul metabolismo cerebrale sarebbero maggiori nelle regioni cerebrali inferiori e anteriori, ovvero le regioni esposte all'ampiezza di RF-EMF più elevata per il modello di telefono cellulare utilizzato in questo studio.

METODI

Partecipanti

Lo studio è stato condotto presso il Brookhaven National Laboratory dal 1° gennaio 2009 al 31 dicembre 2009, ed è stato approvato dal comitato etico locale (Committee on Research Involving Human Subjects, Stony Brook University). Sono stati arruolati 48 partecipanti sani, reclutati tramite annunci pubblicitari su quotidiani locali e sottoposti a screening per l'assenza di patologie mediche, psichiatriche o neurologiche. È stata prestata particolare attenzione per assicurare che i partecipanti non abusassero di sostanze che inducono dipendenza (inclusi alcol e nicotina), e sono stati eseguiti esami tossicologici urinari prima delle sessioni di imaging per escludere l'uso di droghe psicoattive. Per ragioni tecniche, i dati relativi a uno dei partecipanti non sono stati utilizzabili (si veda sotto). La Tabella 1 riporta le caratteristiche demografiche e le abitudini d'uso del telefono cellulare dei 47 partecipanti i cui dati sono stati inclusi nell'analisi. Ciascun partecipante ha ricevuto \$250 per la partecipazione allo studio (\$200 per le scansioni PET [\$100 a scansione] più \$50 per l'esame obiettivo e le analisi di laboratorio). Tutti i partecipanti hanno fornito il loro consenso informato scritto dopo aver ricevuto una descrizione completa dello studio.

Condizioni sperimentali

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a 2 scansioni in giorni diversi mediante PET con iniezione di ¹⁸F DG in condizioni di riposo. Per entrambe le scansioni sono stati utilizzati due telefoni cellulari, uno posizionato sull'orecchio sinistro e uno su quello destro, per evitare effetti confondenti dovuti all'aspettativa di un segnale proveniente dal lato del cervello in cui si trovava il telefono cellulare. In uno dei due giorni, entrambi i telefoni cellulari sono stati disattivati (condizione "spento"). Nell'altro giorno, il telefono cellulare destro era acceso (attivato ma silenziato per evitare confusione dovuta alla stimolazione uditiva) e il telefono cellulare sinistro era spento (condizione "acceso"). Nella condizione "acceso", il telefono cellulare riceveva una chiamata (da un testo registrato), benché il suono fosse disattivato. L'ordine delle condizioni è stato assegnato casualmente e i partecipanti erano all'oscuro della condizione. Il tempo medio intercorso tra il primo e il secondo studio è stato di 5 (DS, 3) giorni.

Per ogni studio sono stati utilizzati due telefoni cellulari Samsung, modello SCH-U310, capaci di trasmettere sia nelle bande di frequenza cellulare sia in quelle del servizio di comunicazioni personali con modulazione ad accesso multiplo a divisione di codice. Il tasso di assorbimento specifico massimo nella testa per questo modello di telefono cellulare corrisponde a 0,901 W/kg. I telefoni cellulari sono stati posizionati sopra ciascun orecchio, con i microfoni diretti verso la bocca del partecipante, e fissati al capo tramite una cuffia che non interferiva con la parte inferiore del telefono, dove è situata l'antenna. L'attivazione del telefono cellulare destro è iniziata 20 minuti prima dell'iniezione di ¹⁸F DG ed è stata mantenuta per 30 minuti successivamente, in modo da coincidere con il periodo di captazione del ¹⁸F DG. Durante il periodo di 50 minuti, i partecipanti sono rimasti seduti su una comoda sedia in una stanza tranquilla e scarsamente illuminata, con gli occhi aperti e la presenza di un infermiere per assicurarsi che non si addormentassero.

Le emissioni RF-EMF sono state registrate una volta prima della chiamata (background) e ogni 5 minuti durante il periodo di stimolazione, per garantire che la chiamata non venisse interrotta. Ciò è stato realizzato con un analizzatore di spettro portatile (modello FSH6; Rohde & Schwarz, Monaco di Baviera, Germania) collegato a un'antenna direzionale log-periodica a banda larga per telefonia cellulare (modello 304411; Wilson Electronics, St. George, Utah) puntata verso la testa da una distanza di 3 piedi. La banda cellulare era attiva, con una frequenza di 837,8 MHz. Questa frequenza è stata monitorata con una larghezza di banda di risoluzione di 1 MHz. L'attivazione del telefono cellulare durante il periodo sperimentale è stata confermata anche grazie ai dati ottenuti dalla compagnia telefonica. Per un partecipante, il segnale del telefono cellulare si è interrotto al momento dell'iniezione di ¹⁸F DG; i dati relativi a questo partecipante non sono stati inclusi nell'analisi.

Scansione PET

In preparazione allo studio, ai partecipanti sono stati posizionati 2 cateteri venosi: uno nella vena antecubitale per l'iniezione del radiotracciante e l'altro in una vena superficiale sulla superficie dorsale della mano per il campionamento di sangue arterializzato. L'arterializzazione è stata ottenuta riscaldando la mano a 44 °C. Ai partecipanti è stato iniettato ^{18}F FDG (148–222 MBq [per la conversione in millicurie, dividere per 37]) ed è stato chiesto di astenersi dal muoversi o parlare durante i 30 minuti del periodo di uptake dell' ^{18}F FDG. Al termine delle sessioni, i telefoni cellulari sono stati rimossi e i partecipanti sono stati posizionati nello scanner PET come precedentemente descritto.¹⁷ I partecipanti sono stati sottoposti a scansione con un tomografo total-body (ECAT HR+; Siemens/CTI, Monaco di Baviera, Germania), con una risoluzione di $4,6 \times 4,6 \times 4,2 \text{ mm}^3$, misurata secondo i protocolli della National Electrical Manufacturers Association. Le scansioni di emissione sono iniziate 35 minuti dopo l'iniezione di ^{18}F FDG e sono durate 20 minuti. Le scansioni di trasmissione sono state eseguite simultaneamente.

Campo di radiofrequenza

La posizione media dell'antenna nello spazio stereotassico del Montreal Neurological Institute (\mathbf{r}_0) ($r_{0x} = 21$ [DS, 10] mm per x [da sinistra a destra], $r_{0y} = 30$ [DS, 11] mm per y [anteriore a posteriore], $r_{0z} = -160$ [DS, 7] mm per z [superiore a inferiore]) è stata determinata per 21 partecipanti, utilizzando una fotografia ortogonale calibrata che ha registrato le viste ortogonali (frontale e laterali) delle posizioni del telefono cellulare sulla testa del partecipante. Le posizioni degli occhi sono state utilizzate come punti di riferimento per determinare \mathbf{r}_0 con l'ausilio del modello cerebrale standard (ch2.nii) fornito in MRI-cron (disponibile all'indirizzo <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>). L'ampiezza relativa del campo elettrico del telefono cellulare, $E(\mathbf{r})$, in ogni posizione del cervello, \mathbf{r} , è stata calcolata in Interactive Data Language versione 6.0 (ITT Visual Information Solutions, Boulder, Colorado) utilizzando l'approssimazione di campo lontano, $E(\mathbf{r}) \sim \|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0\|^{-3}$, di un campo dipolare (Figura 1).

Analisi delle Immagini

I dati sono stati analizzati mediante mappatura parametrica statistica (SPM) nel pacchetto di mappatura SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Londra, Regno Unito).¹⁸ Le analisi SPM sono state eseguite sia sulle immagini metaboliche assolute, sia su quelle normalizzate (rispetto al metabolismo cerebrale totale). A tal fine, le immagini sono state normalizzate spazialmente utilizzando il template PET di SPM2 e una dimensione dei voxel di $2 \text{ mm}^3 \times 2 \text{ mm}^3 \times 2 \text{ mm}^3$, e sono state successivamente uniformate con un kernel gaussiano isotropico di 8 mm. Sono stati utilizzati test t appaiati voxel per valutare le variazioni regionali nel metabolismo del glucosio.

Poiché il campo elettrico, $E(\mathbf{r})$, prodotto dal telefono cellulare diminuisce rapidamente con la distanza dall'antenna, abbiamo ipotizzato che gli effetti dei telefoni cellulari sul metabolismo del glucosio si verificherebbero in regioni prossime all'antenna, mentre le regioni lontane non mostrerebbero alcun effetto. Pertanto, le correzioni per confronti multipli sono state limitate alle regioni cerebrali in cui $E(\mathbf{r})$ era superiore al 50% del valore massimo del campo, E_0 , nel cervello ($E_0/2 < E(\mathbf{r}) < E_0$) (Fig. 1). Pertanto, il metodo di Bonferroni, con un volume di ricerca (S_v) di $201,3 \text{ cm}^3$ ($S_v = 25\,161$ voxel), è stato utilizzato per correggere i valori di P a livello di cluster per confronti multipli in funzione del volume del cluster (C_v) ($P_{\text{corr}} = P \times S_v / C_v$). Sono stati considerati significativi i cluster con almeno 1000 voxel ($C_v > 8 \text{ cm}^3$) e $P < 0,05$ (corretto per confronti multipli).

È stato utilizzato un modello semplice che assume una relazione lineare tra gli incrementi del metabolismo correlati all'uso del telefono cellulare ($\Delta^{18}\text{F}$ FDG; media tra i partecipanti) e E . I valori accoppiati ($\Delta^{18}\text{F}$ FDG i , E_i) di tutti i voxel risultati statisticamente significativi nelle analisi del test t test SPM2, confrontando le condizioni "on" e "off" all'interno di S_v , sono stati ordinati per E , raggruppati in gruppi di 50 voxel e ne è stata calcolata la media. Questi cluster sono stati trattati come indipendenti. È stato utilizzato il fattore di correlazione lineare di Pearson

correlation factor, R , per valutare la relazione lineare tra $\Delta^{18}\text{FDG}$ ed E in Interactive Data Language versione 6.0.

Il calcolo della dimensione del campione si è basato sul nostro studio preliminare sull'effetto dei gradienti di campo magnetico a bassa frequenza nel metabolismo del glucosio,¹⁹ che ha evidenziato differenze metaboliche tra le condizioni di stimolazione e sham, con una dimensione dell'effetto (rapporto tra la differenza media e la deviazione standard aggregata) compresa tra 0.65 e 0.80. La differenza minima rilevante nel metabolismo del glucosio, utilizzata per determinare la dimensione del campione, era di 1 $\mu\text{mol}/100\text{ g}$ al minuto. Per queste dimensioni dell'effetto, al fine di ottenere una potenza di almeno l'80% utilizzando il test t di Student per campioni indipendenti con un livello di significatività di 0,05, erano necessari almeno 40 partecipanti.

RISULTATI

Il metabolismo cerebrale globale del glucosio non ha mostrato differenze significative tra le condizioni; nella condizione off corrispondeva a 41.2 $\mu\text{mol}/100\text{ g}$ al minuto (intervallo di confidenza [CI] al 95%, 39.5–42.8), mentre nella condizione on a 41.7 $\mu\text{mol}/100\text{ g}$ al minuto (CI al 95%, 40.1–43.3). Tuttavia, sono stati riscontrati effetti regionali significativi. Nello specifico, i confronti SPM¹⁴ sulle misurazioni metaboliche assolute hanno evidenziato incrementi significativi (35.7 vs 33.3 $\mu\text{mol}/100\text{ g}$ al minuto per le condizioni on vs off, rispettivamente; differenza media, 2.4 [IC 95%, 0.67–4.2]; $P = .004$) in una regione comprendente la corteccia orbitofrontale destra (BA11/47) e la porzione inferiore del giro temporale superiore destro (BA 38) (Figura 2 e Tabella 2). Non sono state riscontrate diminuzioni in alcuna area.

Risultati analoghi sono stati ottenuti dall'analisi SPM delle immagini metaboliche normalizzate (normalizzate rispetto al metabolismo cerebrale del glucosio), la quale ha anch'essa evidenziato incrementi significativi (1.048 vs 0.997 per le condizioni on vs off, rispettivamente; differenza media, 0.051 [IC 95%, 0.017–0.091]; $P < .001$) in una regione comprendente la corteccia orbitofrontale destra e il giro temporale superiore destro (BA 38) (Figura 2).

L'analisi di regressione tra gli incrementi del metabolismo correlati all'uso del telefono cellulare ($\Delta^{18}\text{FDG}$) ed E ha evidenziato una correlazione positiva significativa sia per le misurazioni metaboliche assolute ($R = 0.95$, $P < .001$) sia per le misurazioni metaboliche normalizzate ($R = 0.89$, $P < .001$) (Figura 3). Questo indica che le regioni che si prevede presentino un maggiore assorbimento di RF-EMF a seguito dell'esposizione al telefono cellulare sono state quelle che hanno mostrato i maggiori incrementi nel metabolismo del glucosio.

CONCLUSIONI

Questi risultati dimostrano che il cervello umano è sensibile agli effetti dei campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF-EMF) derivanti da esposizioni acute al telefono cellulare. L'incremento del metabolismo riscontrato nelle regioni più vicine all'antenna durante l'esposizione acuta al telefono cellulare suggerisce che l'assorbimento cerebrale di RF-EMF può aumentare l'eccitabilità del tessuto cerebrale. Questa interpretazione è supportata da una segnalazione di aumentata eccitabilità corticale a brevi impulsi di stimolazione magnetica transcranica (1 msec) in seguito a esposizioni a RF-EMF di 40 minuti.²⁰

Sebbene aumenti del CBF frontale durante l'esposizione acuta ai telefoni cellulari siano stati precedentemente segnalati da 2 laboratori PET indipendenti, tali aumenti non si sono verificati nelle regioni cerebrali con la maggiore esposizione a RF-EMF.^{7–10} Inoltre, uno di questi studi ha riportato una diminuzione del CBF nella regione con la massima esposizione a RF-EMF.¹⁰ È probabile che queste discrepanze riflettano, tra le altre cose, i metodi utilizzati, in particolare perché il metodo ^{18}FDG è ottimale per rilevare effetti di lunga durata (30 minuti) sull'attività cerebrale, mentre le misurazioni del CBF riflettono l'attività nell'arco di 60 secondi. A questo proposito, questo studio è un esempio del valore del metodo ^{18}FDG per rilevare effetti cumulativi sull'attività cerebrale che potrebbero non essere osservati quando si utilizzano misure più transitorie dell'attività. Le discrepanze potrebbero anche riflettere un disaccoppiamento tra CBF e metabolismo.^{12–14} Inoltre, la dimensione del campione, relativamente ampia

(n = 47), ha migliorato la nostra capacità di rilevare piccoli effetti che potrebbero essere sfuggiti in studi precedenti con campioni di dimensioni inferiori.¹¹

L'impostazione sperimentale differiva anche dagli studi precedenti, che utilizzavano telefoni cellulari con l'antenna più vicina alle cortecce temporali superiori e medie.²¹ Tuttavia, è improbabile che ciò abbia influito sulle differenze riscontrate nei risultati, poiché questo studio evidenzia aumenti nella regione con la massima esposizione a RF-EMF, mentre altri studi hanno mostrato diminuzioni nelle regioni con le più alte esposizioni a RF-EMF, aumenti nelle regioni lontane dall'antenna, o entrambe le condizioni. Tuttavia, gli aumenti del CBF frontale precedentemente riportati in seguito a esposizione acuta al telefono cellulare potrebbero riflettere un effetto a valle delle connessioni con le regioni che hanno subito le più alte esposizioni a RF-EMF.

L'associazione lineare tra gli aumenti del metabolismo correlati all'uso del telefono cellulare ($\Delta^{18}\text{F}$ FDG) e E suggerisce che tali aumenti metabolici siano secondari all'assorbimento di RF-EMF derivanti dall'esposizione al telefono cellulare. I meccanismi attraverso i quali i campi RF-EMF emessi dai telefoni cellulari potrebbero influenzare il metabolismo cerebrale del glucosio non sono chiari. Tuttavia, sulla base dei risultati di esperimenti in vivo su animali e in vitro, è stato ipotizzato che ciò potrebbe riflettere gli effetti dell'esposizione a RF-EMF sull'attività neuronale, mediata da cambiamenti nella permeabilità della membrana cellulare, nell'efflusso di calcio, nell'eccitabilità cellulare e/o nel rilascio di neurotrasmettitori.⁴ È stato anche proposto un effetto atermico dei telefoni cellulari sul cervello,²² ma è improbabile che questo contribuisca a cambiamenti cerebrali funzionali.⁵ Anche l'alterazione della barriera emato-encefalica è stata invocata come potenziale meccanismo attraverso il quale i campi RF-EMF derivanti dall'esposizione ai telefoni cellulari potrebbero influenzare l'attività cerebrale.²³ Un recente studio clinico ha riportato alterazioni in un biomarcatore periferico dell'integrità della barriera emato-encefalica (transtiretina) dopo l'esposizione al telefono cellulare, ma il significato di questo risultato non è chiaro.

Gli incrementi nel metabolismo regionale indotti dai campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF-EMF) (circa il 7%) sono di entità simile a quelli riportati in seguito alla stimolazione magnetica transcranica sovraliminare della corteccia sensorimotoria (7%–8%).²⁵ Tuttavia, tali incrementi sono sensibilmente inferiori agli aumenti successivi alla stimolazione visiva, riportati dalla maggior parte degli studi (intervallo: 6%–51%).²⁶ L'ampia differenza nell'entità degli incrementi metabolici regionali del glucosio è probabilmente riconducibile a molteplici fattori, tra cui le differenze nella velocità glicolitica tra le regioni cerebrali,²⁷ la durata della stimolazione (la stimolazione transitoria incrementa il metabolismo del glucosio in misura maggiore rispetto alla stimolazione continua²⁶) e le caratteristiche della stimolazione utilizzata.²⁸ Infatti, mentre il metabolismo basale del glucosio è supportato prevalentemente dall'ossidazione del glucosio (>90%), in caso di stimolazione visiva acuta i notevoli incrementi del metabolismo del glucosio sembrano riflettere prevalentemente la glicolisi aerobica,²⁹ che viene utilizzata per scopi diversi dal dispendio energetico; l'effettivo energy utilization is estimated to be 8% at most.

È stata sollevata preoccupazione riguardo alla possibilità che i campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF-EMF) emessi dai telefoni cellulari possano indurre il cancro al cervello.³⁰ Gli studi epidemiologici che valutano la relazione tra l'uso del telefono cellulare e i tassi di incidenza dei tumori cerebrali non sono conclusivi; alcuni riportano un'associazione,^{31–33} mentre altri no.^{34–36} I risultati di questo studio forniscono evidenza che l'esposizione acuta al telefono cellulare influisce sull'attività metabolica cerebrale. Tuttavia, questi risultati non forniscono informazioni sulla loro rilevanza in relazione a potenziali effetti cancerogeni (o all'assenza di tali effetti) derivanti dall'uso cronico del telefono cellulare.

Tra i limiti di questo studio vi è l'impossibilità di accertare se i risultati si riferiscano a potenziali effetti dannosi derivanti dall'esposizione a RF-EMF, o se documentino solamente che il cervello è influenzato da tali esposizioni. Inoltre, questo studio non fornisce una comprensione dei meccanismi attraverso i quali l'esposizione a RF-EMF aumenta il metabolismo cerebrale e, sebbene interpretiamo tali esposizioni come indicatori di eccitazione neuronale, sono necessari ulteriori studi per corroborare questa ipotesi. Infine, questo modello presuppone una relazione lineare tra l'ampiezza del

campo di radiofrequenza e i suoi effetti sul tessuto neuronale, ma non possiamo escludere la possibilità che tale relazione sia non lineare.

In sintesi, questo studio dimostra che, negli esseri umani, l'esposizione ai campi elettromagnetici a radiofrequenza (RF-EMF) derivante dall'uso del telefono cellulare influisce sulla funzione cerebrale, come evidenziato dagli aumenti regionali dell'attività metabolica. Si vince, inoltre, che gli effetti osservati sono stati maggiori nelle regioni cerebrali con la più alta ampiezza di emissioni RF-EMF (per gli specifici telefoni cellulari utilizzati in questo studio e la loro posizione rispetto alla testa durante l'uso), suggerendo che gli aumenti metabolici siano secondari all'assorbimento di energia RF-EMF emessa dal telefono cellulare. Sono necessari ulteriori studi per valutare se tali effetti possano avere potenziali conseguenze dannose a lungo termine.

Ringraziamenti

Finanziamento/Supporto: Questo studio è stato realizzato presso il Brookhaven National Laboratory (BNL) ed è stato supportato dall'Intramural Research Program del National Institutes of Health (NIH) e dal supporto infrastrutturale del Department of Energy.

Ruolo dello Sponsor: Le agenzie di finanziamento non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione e nello svolgimento dello studio; nella raccolta, gestione, analisi e interpretazione dei dati; né nella preparazione, revisione o approvazione del manoscritto.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Dubey RB, Hanmandlu M, Gupta SK. Rischio di tumori cerebrali derivante dall'uso di telefoni cellulari. *J Comput Assist Tomogr.* 2010; 34(6):799–807. [PubMed: 21084892]
- Schönborn F, Burkhardt M, Kuster N. Differenze nell'assorbimento di energia tra la testa di adulti e bambini nel campo vicino delle sorgenti. *Health Phys.* 1998; 74(2):160–168. [PubMed: 9450585]
- Kleinlogel H, Dierks T, Koenig T, Lehmann H, Minder A, Berz R. Effetti di campi elettromagnetici deboli emessi da telefoni cellulari (GSM, UMTS) sui potenziali evento-correlati e sulle funzioni cognitive. *Bioelectromagnetics.* 2008; 29(6):488–497. [PubMed: 18421712]
- Hyland GJ. Fisica e biologia della telefonia mobile. *Lancet.* 2000; 356(9244):1833–1836. [PubMed: 11117927]
- Wainwright P. Effetti termici delle radiazioni emesse dai telefoni cellulari. *Phys Med Biol.* 2000; 45(8):2363–2372. [PubMed: 10958200]
- van Rongen E, Croft R, Juutilainen J, et al. Effetti dei campi elettromagnetici a radiofrequenza sul sistema nervoso umano. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2009; 12(8):572–597. [PubMed: 20183535]
- Huber R, Treyer V, Borbély AA, et al. I campi elettromagnetici, come quelli generati dai telefoni cellulari, alterano il flusso sanguigno cerebrale regionale e l'EEG durante il sonno e la veglia. *J Sleep Res.* 2002; 11(4):289–295. [PubMed: 12464096]
- Huber R, Treyer V, Schuderer J, et al. L'esposizione a campi elettromagnetici a radiofrequenza modulati a impulsi influisce sul flusso ematico cerebrale regionale. *Eur J Neurosci.* 2005; 21(4):1000–1006. [PubMed: 15787706]
- Haarala C, Aalto S, Hautzel H, et al. Effetti di un telefono cellulare a 902 MHz sul flusso ematico cerebrale negli esseri umani. *Neuroreport.* 2003; 14(16):2019–2023. [PubMed: 14600490]
- Aalto S, Haarala C, Bruck A, et al. Il telefono cellulare influisce sul flusso ematico cerebrale negli esseri umani. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006; 26(7):885–890. [PubMed: 16495939]
- Mizuno Y, Moriguchi Y, Hikage T, et al. Effetti dei campi elettromagnetici W-CDMA a 1950 MHz emessi dai telefoni cellulari sul flusso ematico cerebrale regionale negli esseri umani. *Bioelectromagnetics.* 2009; 30(7):536–544. [PubMed: 19475648]
- Sirotnin YB, Das A. Segnali emodinamici anticipatori nella corteccia sensoriale non predetti dall'attività neuronale locale. *Nature.* 2009; 457(7228):475–479. [PubMed: 19158795]
- Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Consumo non ossidativo di glucosio durante l'attività neurale fisiologica focale. *Science.* 1988; 241(4864):462–464. [PubMed: 3260686]

14. Devor A, Hillman EM, Tian P, et al. Cambiamenti indotti da stimoli nel flusso sanguigno e nell'assorbimento di 2-deossiglucosio si dissociano nella corteccia somatosensoriale ipsilaterale. *J Neurosci*. 2008; 28(53):14347–14357. [PubMed: 19118167]
15. Iadecola C, Nedergaard M. Regolazione gliale della microvascolatura cerebrale. *Nat Neurosci*. 2007; 10(11):1369–1376. [PubMed: 17965657]
16. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. Il metodo del [14C]deossiglucosio per la misurazione dell'utilizzo locale di glucosio cerebrale. *J Neurochem*. 1977; 28(5):897–916. [PubMed: 864466]
17. Wang G-J, Volkow ND, Roque CT, et al. Importanza funzionale dell'allargamento ventricolare e dell'atrofia corticale in soggetti sani e alcolisti, valutata con PET, risonanza magnetica e test neuropsicologici. *Radiology*. 1993; 186(1):59–65. [PubMed: 8416587]
18. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Mappe parametriche statistiche nell'imaging funzionale. *Hum Brain Mapp*. 1995; 2:189–210.
19. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, et al. Effetti della stimolazione magnetica a basso campo sul metabolismo cerebrale del glucosio. *Neuroimage*. 2010; 51(2):623–628. [PubMed: 20156571]
20. Ferreri F, Curcio G, Pasqualetti P, et al. Emissioni dei telefoni cellulari ed eccitabilità cerebrale umana. *Ann Neurol*. 2006; 60(2):188–196. [PubMed: 16802289]
21. Cardis E, Deltour I, Mann S, et al. Distribuzione dell'energia a radiofrequenza emessa dai telefoni cellulari nelle strutture anatomiche del cervello. *Phys Med Biol*. 2008; 53(11):2771–2783. [PubMed: 18451464]
22. Cotgreave IA. Risposte biologiche allo stress indotto da radiazione elettromagnetica a radiofrequenza. *Arch Biochem Biophys*. 2005; 435(1):227–240. [PubMed: 15680925]
23. Nittby H, Grafström G, Eberhardt JL, et al. Effetti dei campi elettromagnetici a radiofrequenza e a frequenza estremamente bassa sulla barriera ematoencefalica. *Electromagn Biol Med*. 2008; 27(2):103–126. [PubMed: 18568929]
24. Söderqvist F, Carlberg M, Hansson Mild K, Hardell L. Esposizione a un segnale simile a quello di un telefono cellulare a 890 MHz e livelli sierici di S100B e transtiretina in volontari. *Toxicol Lett*. 2009; 189(1):63–66. [PubMed: 19427372]
25. Siebner HR, Peller M, Bartenstein P, et al. Attivazione delle aree premotorie frontali durante la stimolazione magnetica transcranica sovralliminare della corteccia somatomotoria primaria sinistra: uno studio PET sul metabolismo del glucosio. *Hum Brain Mapp*. 2001; 12(3):157–167. [PubMed: 11170307]
26. Vlassenko AG, Rundle MM, Mintun MA. Il metabolismo cerebrale del glucosio umano può evolvere durante l'attivazione. *Neuroimage*. 2006; 33(4):1036–1041. [PubMed: 17035047]
27. Vaishnavi SN, Vlassenko AG, Rundle MM, et al. Glicolisi aerobica regionale nel cervello umano. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(41):17757–17762. [PubMed: 20837536]
28. Sanganahalli BG, Herman P, Hyder F. Risposte tattili frequenza-dipendenti nel cervello di ratto misurate con risonanza magnetica funzionale. *NMR Biomed*. 2008; 21(4):410–416. [PubMed: 18435491]
29. Blomqvist G, Seitz RJ, Sjögren I, et al. Consumo regionale cerebrale ossidativo e totale di glucosio durante riposo e attivazione, studiato con tomografia a emissione di positroni. *Acta Physiol Scand*. 1994; 151(1):29–43. [PubMed: 8048334]
30. Yakymenko I, Sidorik E. Rischi di cancerogenesi da radiazioni elettromagnetiche emesse da dispositivi di telefonia mobile. *Exp Oncol*. 2010; 32(2):54–60. [PubMed: 20693976]
31. Lehrer S, Green S, Stock RG. Associazione tra il numero di contratti di telefonia cellulare e l'incidenza di tumori cerebrali in diciannove stati degli Stati Uniti. *J Neurooncol*. 2011; 101(3):505–507. [PubMed: 20589524]
32. Hardell L, Carlberg M. Telefoni cellulari, telefoni cordless e rischio di tumori cerebrali. *Int J Oncol*. 2009; 35(1):5–17. [PubMed: 19513546]
33. Myung SK, Ju W, McDonnell DD, et al. Uso del telefono cellulare e rischio di tumori: una metanalisi. *J Clin Oncol*. 2009; 27(33):5565–5572. [PubMed: 19826127]
34. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, et al. Uso del telefono cellulare e tumori cerebrali. *N Engl J Med*. 2001; 344(2):79–86. [PubMed: 11150357]
35. INTERPHONE Study Group. Rischio di tumore cerebrale in relazione all'uso di telefoni cellulari. *Int J Epidemiol*. 2010; 39(3):675–694. [PubMed: 20483835]
36. Inskip PD, Hoover RN, Devesa SS. Andamento dell'incidenza del cancro al cervello in relazione all'uso di telefoni cellulari negli Stati Uniti. *Neuro Oncol*. 2010; 12(11):1147–1151. [PubMed: 20639214]

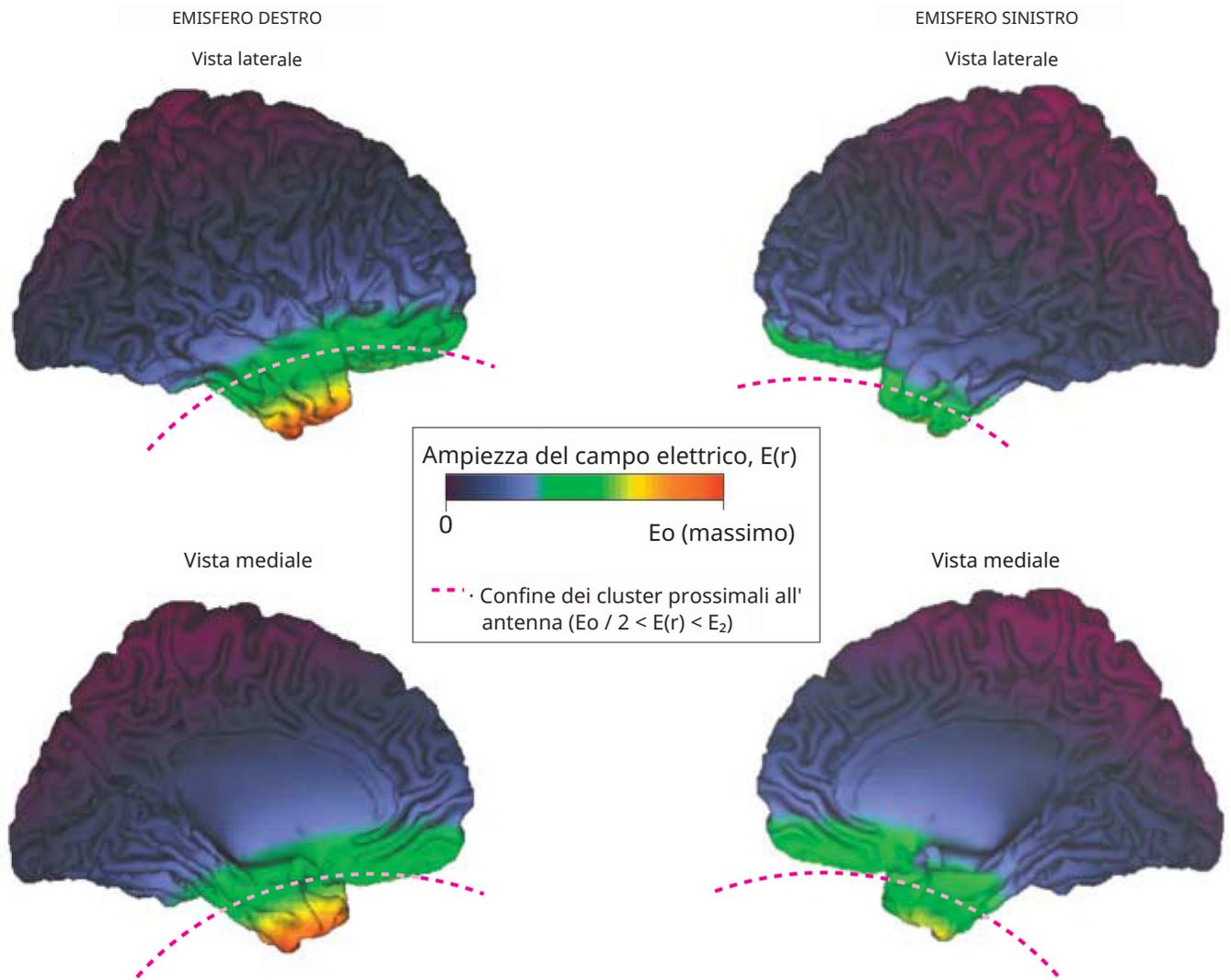


Figura 1. Ampiezza del campo elettrico emesso dall'antenna destra del telefono cellulare renderizzata sulla superficie del cervello umano

E_0 indica il valore massimo del campo. I cluster prossimali all'antenna si trovano inferiormente alla linea tratteggiata rossa. Immagini create utilizzando il toolkit freeware Computerized Anatomical Reconstruction and Editing Toolkit (CARET) versione 5.0 (<http://brainvis.wustl.edu/wiki/index.php/Caret:About>).

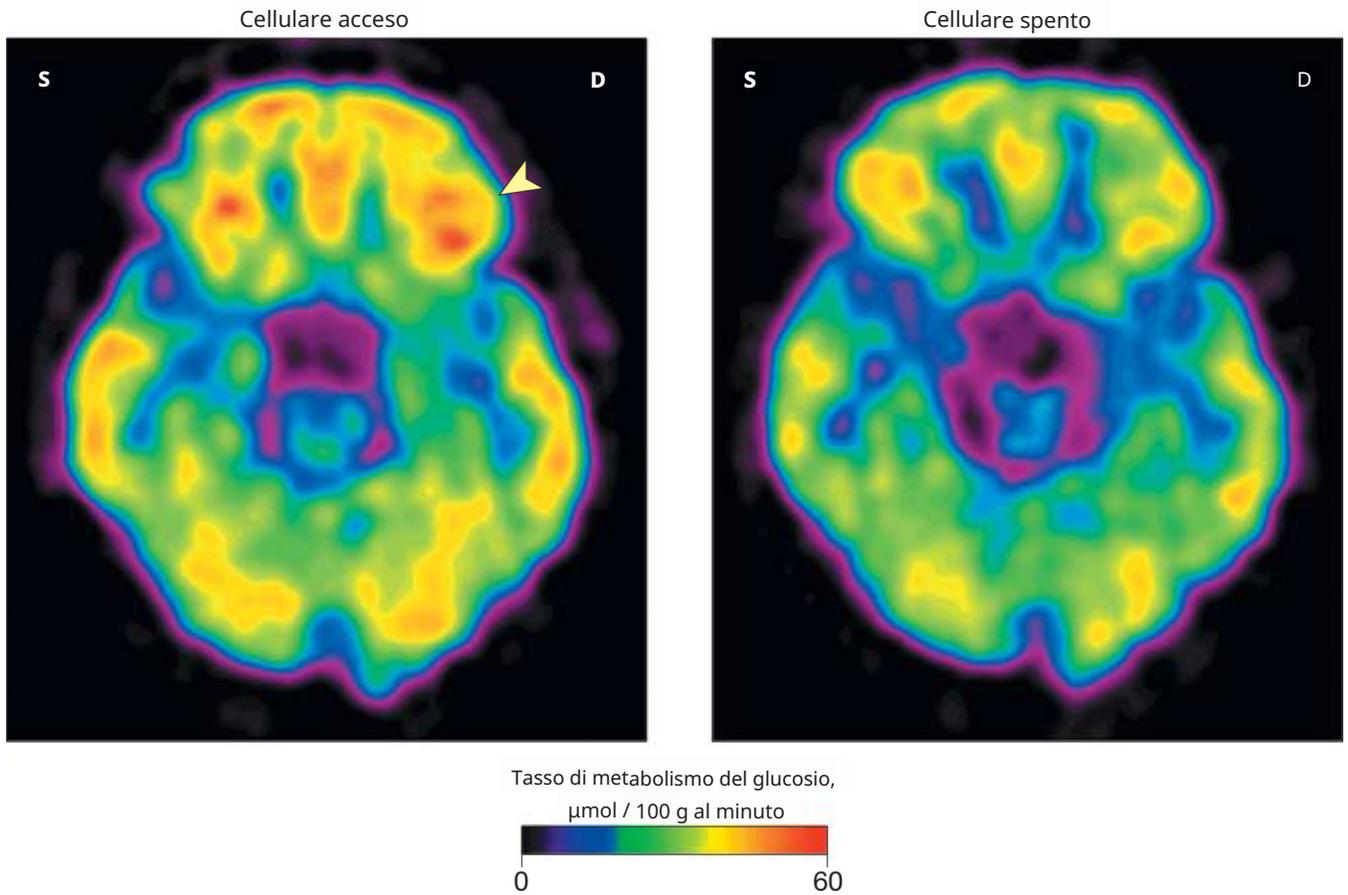


Figura 2. Immagini del metabolismo cerebrale del glucosio che mostrano i piani assiali a livello della corteccia orbitofrontale

Le immagini si riferiscono a un singolo partecipante, rappresentativo della popolazione studiata. Il metabolismo del glucosio nella corteccia orbitofrontale destra (freccia) è risultato più elevato nella condizione "on" rispetto alla condizione "off" (si veda la sezione "Metodi" per la descrizione delle condizioni).

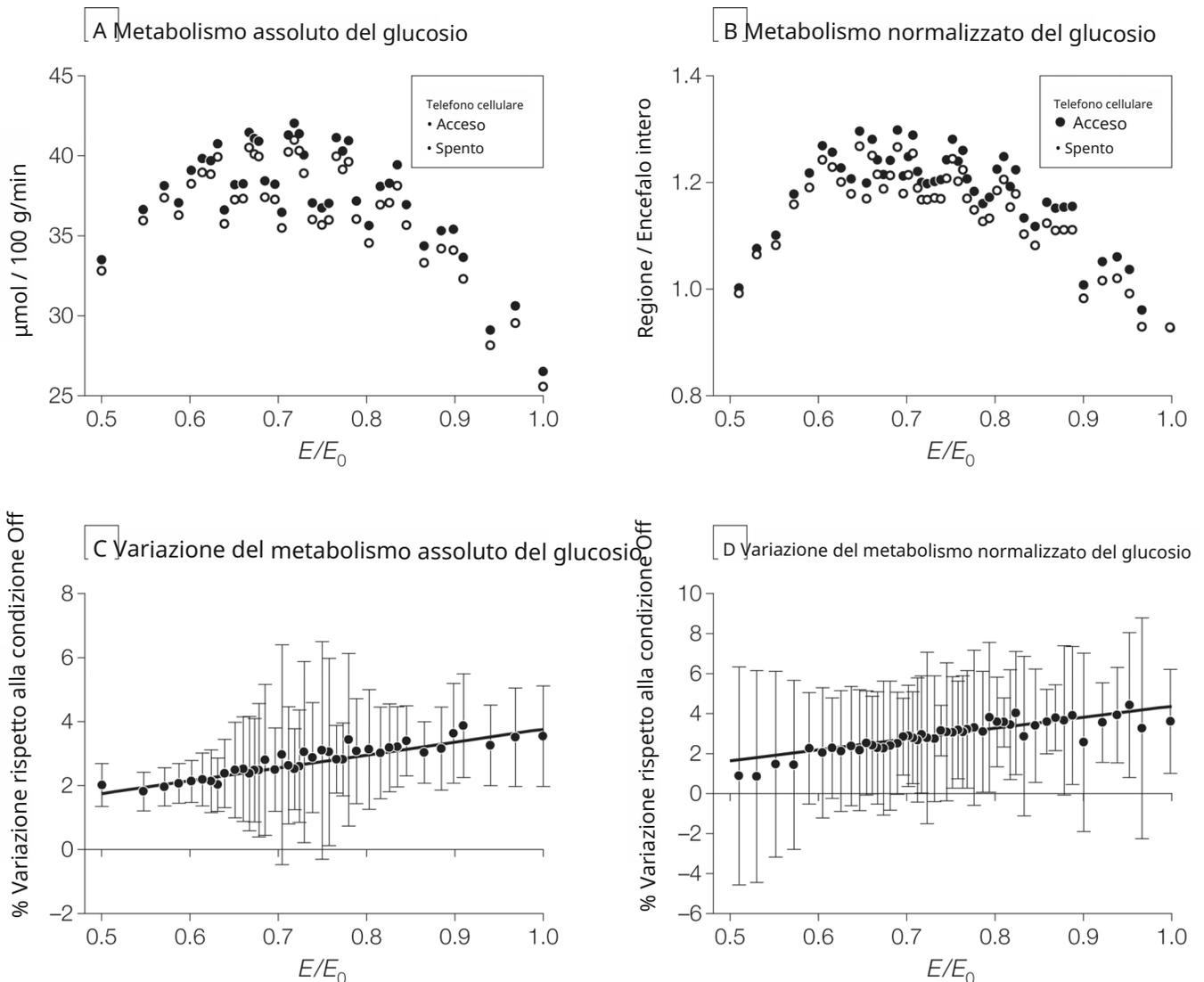


Figura 3. Misure del metabolismo del glucosio assoluto e normalizzato e correlazione tra le ampiezze stimite del campo elettromagnetico e gli incrementi misurati (N = 47 partecipanti)

A e B, Misure medie del metabolismo del glucosio assoluto ($\mu\text{mol}/100 \text{ g}$ al minuto) e del metabolismo del glucosio normalizzato (regione/intero cervello; le unità si semplificano) nelle regioni con aumento del metabolismo durante le condizioni "on" vs "off" (si veda la sezione "Metodi" per la descrizione delle condizioni) nell'area cerebrale all'interno del vincolo sferico, $E_0/2 < E(r) < E_0$ (dove E_0 indica il valore massimo del campo e $E(r)$ indica l'ampiezza del campo elettromagnetico teorico e l' $E(r)$ emesso dall'antenna del telefono cellulare destro. Assoluto = 40 cluster; 2000 voxel sono stati attivati all'interno del volume di ricerca e raggruppati in cluster di 50 voxel ciascuno; normalizzato = 48 cluster; 2400 voxel sono stati attivati all'interno del volume di ricerca e raggruppati in cluster di 50 voxel ciascuno. Intervallo di variabilità (intervallo di confidenza al 95% [IC]): 9–21 $\mu\text{mol}/100 \text{ g}$ al minuto (pannello A) e 0,29–0,57 (pannello B). C e D, Retta di regressione tra gli incrementi correlati all'uso del cellulare nel metabolismo assoluto e normalizzato del glucosio (entrambi espressi come % di variazione rispetto alla condizione off) nelle regioni cerebrali, all'interno del vincolo sferico, $E_0/2 < E(r) < E_0$, e il campo elettrico teorico, $E(r)$, emesso dall'antenna del cellulare destro. Gli incrementi erano significativamente correlati con le ampiezze stimite del campo elettromagnetico (assoluto: $R = 0.95$, $P < .001$; normalizzato: $R = 0.89$, $P < .001$). Dati

I marcatori indicano le misure metaboliche medie; le barre di errore, gli IC al 95%. Le linee di regressione lineare sono state adattate ai dati utilizzando Interactive Data Language versione 6.0.

Tabella 1

Caratteristiche e storia dell'uso del telefono cellulare dei partecipanti (N = 47)

Caratteristica	N. (%)
Età, media (DS), anni	31 (9)
Sesso	
Uomini	23 (48.9)
Donne	24 (51.1)
Indice di massa corporea, media (DS) ^a	26 (3)
Lateralità	
Destrimani	43 (91.5)
Mancini	4 (8.5)
Istruzione, media (DS), anni	14 (2)
Utilizzo del telefono cellulare, media (DS) [intervallo], min/mese	1500 (1850) [15-9000]
Orecchio preferito per l'uso	
Destro	38 (80.9)
Sinistro	9 (19.1)

^aCalcolato come peso in chilogrammi diviso per l'altezza in metri al quadrato.

Mappatura Parametrica Statistica delle regioni cerebrali che mostrano un metabolismo del glucosio più elevato con il telefono cellulare acceso rispetto a spento

Tabella 2

Regione cerebrale	Volume ^a	Area di Brodmann	Coordinate della regione, mm ^b			Punteggio Z, Accesso vs Spento ^c	Differenza media (IC al 95%)
			x	y	z		
Metabolismo assoluto del glucosio							
Frontale inferiore destro	47	18	23	-18	2.7		
Temporale superiore destro	2649	38	24	12	-37	2.6	.05
Frontale medio destro	11	23	38	-15	2.6		2.4 (0.67-4.2) ^d
Metabolismo normalizzato del glucosio							
Temporale superiore destro	38	27	2	-35	3.1		
Frontale inferiore destro	2910	47	16	27	-16	3.1	.05
Frontale medio destro	11	23	38	-15	3.1		7.8 (2.7-12.9) ^d

Abbreviazione: CI, intervallo di confidenza.

^a N. di voxel. Un voxel = 0.008 mm³.

^b Coordinate nello spazio stereotassico dell'Istituto Neurologico di Montreal corrispondenti alla distanza (in mm) per x (da sinistra a destra), y (da anteriore a posteriore) e z (da superiore a inferiore).

^c Per i dettagli del calcolo del valore di *P* corretto con Bonferroni, vedere la sezione "Metodi".

^d Valori del metabolismo assoluto espressi in μmol/100 g al minuto; valori del metabolismo normalizzato espressi in percentuale.