

# Effetti biologici da esposizione occupazionale a campi magnetostatici utilizzati in *imaging* a risonanza magnetica nucleare: una rassegna

G. FRANCO, R. PERDURI, ANNA MUROLO

Cattedra e Scuola di Specializzazione di Medicina del lavoro dell'Università di Modena e Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Modena – Università di Modena e Reggio Emilia

## KEY WORDS

Static magnetic fields; non ionizing radiations; magnetic resonance imaging; health personnel

## SUMMARY

**«Health effects of occupational exposure to static magnetic fields used in magnetic resonance imaging: a review».** **Introduction:** *Magnetic resonance imaging is an established diagnostic tool involving exposure to static magnetic fields (SMF) of patients and health personnel (radiology technicians, radiologists, anaesthetists, surgeons, maintenance staff). Occupational exposure to SMF will be governed by the rules of European Union Directive 2004/40/EC covering health and safety requirements regarding the exposure of workers to risks from electromagnetic radiations, which must be incorporated into national law by each member state by 30 April 2008. It applies to all employment sectors and addresses short-term adverse health effects on workers, but excludes possible long-term effects. This study aims to critically review the recent literature on the topic so as to propose guidelines on the need to provide information and training of workers and appropriate health surveillance.* **Materials and methods:** *To identify the studies published after the review by the World Health Organization (WHO) in the series Environmental Health Criteria, a search was carried out on Medline. The strategy defined for searching studies was based on the following MeSH terms, which comprehensively addressed the problem: (i) Magnetic Resonance Imaging, (ii) Electromagnetic Fields, (iii) Electromagnetic Fields/adverse effects, (iv) Occupational Health. These terms were used to create appropriate search links to identify the studies according to the following criteria: (i) English language, (ii) inclusion of review, case-control and cohort study, controlled trials, (iii) abstract availability (iv) human effects, mechanism of action, pathophysiology or in vitro studies, (v) studies published after 1 January 2004 not considered in the WHO review. Twenty-eight studies were available as full-text.* **Results:** *Although studies carried out at cellular level are valuable in investigating mechanisms of interaction, they did not show any specific effect as a consequence of exposure to SMF. Experimental studies carried out on volunteers showed that short-term exposure to SMF induces a variety of acute effects: (i) vertigo, nausea and a metallic taste in the mouth occur during body or head movement with SMF in T range and may result in a possible negative influence on the performance of workers during critical procedures, (ii) changes in blood pressure and heart rate within the range of physiological variability occur for exposures to SMF up to 8 T, (iii) induction of ectopic heart beats and increased likelihood of reversible arrhythmia (possibly leading to ventricular fibrillation) may occur in susceptible workers) (iv) a decrease of working memory and eye-hand coordination are dose-dependent for exposures to 1.5–3 T SMF and may affect*

Pervenuto il 12.6.2007 - Accettato il 27.9.2007

Corrispondenza: Prof. G. Franco, Dipartimento Integrato di Medicine e delle Specialità Mediche, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Largo del Pozzo 71, 41100 Modena - Tel. 059 42 22 692 - Fax 059 42 22 465 - E-mail: franco@unimo.it

*the performance of workers executing intricate procedures. The limitations of the available studies, however, do not allow any firm conclusions to be drawn about the effects of SMF on the described endpoints. Conclusion: According to Directive 2004/40/EC, the employer must ensure that workers exposed to risks from electromagnetic fields receive all necessary information about the potential risks and that appropriate health surveillance is carried out to prevent any adverse health effects. According to the reported data it will not be easy to provide information and training and the appropriate health surveillance for the exposed workers. In fact, information and training activities might be influenced by the uncertainties resulting from the available evidence, since ability will be needed to find a balance between few certainties and several doubts, while the same uncertainties might reflect on the preventive and periodical examinations aiming at preventing short-term adverse health effects.*

## RIASSUNTO

*I dispositivi per l'imaging a risonanza magnetica nucleare rappresentano una fonte di esposizione a campi magnetostatici (CMS) per i pazienti e per diverse categorie di lavoratori (tecnici sanitari di radiologia medica, radiologi, chirurghi, anestesisti, manutentori). Tale problema è reso attuale dal prossimo recepimento, che dovrebbe avvenire entro il 30 aprile 2008, nella legislazione italiana della Direttiva 2004/40/CE del 29 aprile 2004 relativa ai rischi associati agli effetti a breve termine derivanti dai campi elettromagnetici. Scopo dello studio è quello di revisionare criticamente la letteratura sugli effetti biologici per fornire un contributo relativamente agli adempimenti normativi previsti a proposito in tema di informazione e formazione e controllo dello stato di salute del personale esposto. Per identificare gli studi comparsi successivamente alla pubblicazione dedicata ai CMS dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nella serie Environmental Health Criteria, è stata condotta una ricerca sulla base di dati Medline. Sono stati utilizzati i seguenti termini MeSH: (i) Magnetic Resonance Imaging, (ii) Electromagnetic Fields, (iii) Electromagnetic Fields/adverse effects, (iv) Occupational Health tra di loro variamente associati in modo da costruire specifiche stringhe di ricerca, per identificare gli studi appropriati. In base a criteri predefiniti sono stati selezionati 28 studi. Gli studi in vitro dimostrano che gli effetti biologici, espressione di diverse modalità e intensità di esposizione a CMS, sono causati da meccanismi diversi. Tuttavia non è possibile affermare che effetti specifici associati ai CMS esistano così come non è possibile sostenere la loro assenza. Gli studi sperimentali effettuati su volontari sani esposti a CMS di intensità variabile da 1 a 8 T hanno dimostrato la presenza di (i) vertigini e nausea dose-correlate, con sensazione di sapore metallico, (ii) aumento della pressione arteriosa sistolica all'interno della variabilità fisiologica, (iii) occasionali episodi di tachicardia sinusale reversibili, (iv) riduzione della memoria a breve termine, (v) alterazione della coordinazione occhio-mano. Gli studi epidemiologici, che hanno considerato lavoratori esposti a CMS nel corso di varie attività, hanno messo in evidenza risultati contraddittori dovuti a un'insoddisfacente misura dell'esposizione, alla presenza di fattori confondenti, alla loro ridotta dimensione. Alla luce dei risultati si ritiene che gli adempimenti relativi alla necessità di attuare le misure di tutela degli esposti a CMS potranno presentare non poche difficoltà in particolare per quanto riguarda le disposizioni dell'art. 6 (informazione-formazione) e dell'art. 8 (sorveglianza sanitaria) della direttiva. Questi adempimenti potranno infatti risentire delle incertezze relative alla mancanza di prove scientifiche, che da un lato richiederanno equilibrio e abilità nel comunicare i dubbi esistenti e dall'altro si rifletteranno sull'attuazione di un programma di controllo che includa accertamenti preventivi e periodici mirati alla prevenzione degli effetti a breve termine.*

## INTRODUZIONE

Anche se l'interesse dei medici del lavoro relativamente agli effetti biologici derivanti dall'esposizione a campi magnetici statici o magnetostatici

(CMS) risale a qualche decennio fa (14), negli ultimi anni l'argomento è stato oggetto di crescente attenzione per le implicazioni per la salute dei lavoratori esposti e della popolazione generale. Ciò ha stimolato numerosi studi che sono stati oggetto di

rivisitazione critica da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nell'ambito del proprio programma *Environmental Health Criteria* (38). Oltre al campo magnetico della superficie terrestre, che varia da 35 a 70  $\mu\text{T}$  e del quale è riconosciuta l'importanza nel fornire una guida all'orientamento di numerose specie di animali migratori, diversi tipologie di CMS sono generate artificialmente per essere impiegate in particolari sistemi di trasporto e in alcune attività industriali, quali produzione di alluminio, produzione di cloro-soda e alcuni tipi di saldatura (12). L'avvento dei superconduttori negli anni '80 ha consentito inoltre lo sviluppo di tecniche di *imaging* a risonanza magnetica nucleare (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI). I campi magnetici generati dai dispositivi per la MRI rappresentano, ai fini della salute pubblica, una fonte di esposizione per i pazienti, ma anche una fonte di esposizione occupazionale per diverse categorie di lavoratori. Il più numeroso gruppo di lavoratori professionalmente esposti è composto dai tecnici sanitari di radiologia medica, cui compete posizionare e assistere il paziente e azionare l'apparecchiatura. I radiologi, benché meno coinvolti nell'assistenza diretta al paziente, sono esposti a CMS durante la somministrazione di mezzo di contrasto. Durante le procedure di MRI interventistica sono inoltre esposti sia gli specialisti dell'intervento che gli anestesisti con il compito di sedare pazienti sofferenti o non collaboranti (27). Un ulteriore gruppo di lavoratori esposto a CMS è composto dallo staff tecnico addetto al montaggio e alla manutenzione degli impianti di MRI, nonché dai fisici, scienziati e ingegneri che si occupano di studiare e migliorare la tecnologia della MRI.

Valori limite di esposizione finalizzati alla protezione della salute degli esposti sono stati proposti da oltre un decennio dall'*International Commission On Non-Ionizing Radiation Protection* (24). Ancorché basati su osservazioni scientifiche piuttosto datate, tali limiti costituiscono raccomandazioni sulla necessità di contenere l'esposizione del pubblico e ridurre l'esposizione professionale a CMS per proteggere l'individuo sia dagli effetti diretti che dagli effetti indiretti sugli oggetti ferromagnetici e sui dispositivi corporei impiantati. La definizione di limiti fissati per i diversi tipi di radiazioni elettroma-

gnetiche non ionizzanti dalla recente direttiva dall'Unione Europea sulle prescrizioni relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi da campi elettromagnetici (10) ha reso del tutto attuale il problema dell'esposizione a CMS in corso di diagnostica con MRI. Lo scopo di questa rassegna è quindi la revisione degli studi comparsi dopo quelli esaminati nella monografia dell'OMS (38) per valutare criticamente gli effetti dei CMS generati dai dispositivi per MRI al fine di fornire un contributo alla discussione relativamente agli adempimenti normativi che saranno previsti dal recepimento della citata direttiva nella legislazione italiana, soprattutto quelli su informazione e formazione del personale e su controllo dello stato di salute del personale esposto.

## MATERIALI E METODI

### Strategia di ricerca delle pubblicazioni

Sulla base di dati Medline è stata condotta una ricerca tramite i seguenti termini MeSH: (i) *Magnetic Resonance Imaging*, (ii) *Electromagnetic Fields*, (iii) *Electromagnetic Fields/adverse effects*, (iv) *Occupational Health*.

Sono stati ottenuti rispettivamente 160993, 9318, 2317 e 16300 articoli. Per affinare la ricerca, ai termini MeSH è stata applicata la restrizione cronologica (pubblicazioni dal 01/01/2004 al 28/02/2007), ottenendo rispettivamente i seguenti risultati: 41452, 1945, 397 e 2947 pubblicazioni.

Al fine di reperire gli articoli più significativi, si è proceduto alla costruzione di stringhe di ricerca specifiche. È stata costruita una stringa associando i precedenti due termini MeSH *Magnetic Resonance Imaging* e *Electromagnetic Fields/adverse effects* con l'operatore booleano AND, imponendo i limiti cronologici suddetti. La stringa risultante era: *Magnetic Resonance Imaging* [MeSH] AND *Electromagnetic Fields/adverse effects* [MeSH] AND ("2004/01/01"[PDAT]: "2007/02/28"[PDAT]). La ricerca con tale stringa ha fornito 23 risultati.

Al fine di limitare la perdita di pubblicazioni rilevanti non incluse nella prima stringa, è stata condotta un'ulteriore ricerca con il termine di testo

*Static magnetic field*, che ha prodotto 639 risultati. Applicando gli strumenti di limitazione cronologica (pubblicazioni dal 01/01/2004 al 28/02/2007) e di restrizione alla lingua inglese e agli studi sull'Uomo, è stata ottenuta la seguente stringa: *Static magnetic field* [All Fields] AND *English*[lang] AND *humans* [MeSH Terms] AND ("2004/01/01"[PDAT] : "2007/02/28"[PDAT]). Con la seconda stringa sono stati ottenuti 49 risultati. Complessivamente sono stati quindi trovati 72 articoli. Un'ulteriore ricerca è stata compiuta consultando la base di dati dell'*International EMF Project* (39) dell'OMS che non includeva ulteriori pubblicazioni rispetto a quelle già identificate.

### Selezione delle pubblicazioni

Sono stati stabiliti i seguenti criteri di selezione da applicare ai risultati: (i) lingua inglese, (ii) tipologia di studio compresa tra rassegne, studi epidemiologici e sperimentazioni cliniche (studi randomizzati controllati, studi caso-controllo), (iii) disponibilità del riassunto (è stata accettata anche l'assenza del riassunto purché la pubblicazione fosse compresa tra le rassegne), (iv) studi inerenti effetti sull'uomo, meccanismi d'azione, fisiopatologia, (v) esclusione delle sperimentazioni su animali *in vivo*.

La prima selezione dei lavori è stata ottenuta in seguito alla lettura da parte dei 3 autori di tutti i riassunti. Ogni revisore ha individualmente valutato la presenza nel riassunto dei requisiti richiesti dai criteri di selezione. In caso di disaccordo sull'inclusione o esclusione di un lavoro, si è proceduto ad una discussione fino a raggiungere un consenso. In caso di mancato raggiungimento di un consenso, i lavori sono stati inclusi nella ricerca per la successiva valutazione più approfondita.

Tramite la lettura dei riassunti, dalla prima stringa sono stati selezionati 14 lavori, dalla seconda stringa sono stati selezionati 17 lavori, di cui 2 già forniti dalla prima stringa. Sono stati quindi reperiti gli articoli *full-text* dei 29 lavori direttamente *online* ovvero in formato cartaceo tramite la Biblioteca Medica dell'Università oppure tramite richiesta a enti esterni per le riviste non disponibili in sede. Sette ulteriori lavori sono stati selezionati (nel ri-

spetto dei criteri stabiliti) esaminando la bibliografia degli articoli *full-text* e valutando i primi 10 titoli dell'elenco dei *Related Articles* fornito da Medline in associazione a ciascuna pubblicazione tra quelle selezionate. Anche di questi 7 studi sono stati reperiti gli articoli *full-text*.

Complessivamente sono stati presi in considerazione 28 articoli *full-text*, in quanto sono state escluse 2 rassegne condotte su pubblicazioni già valutate nel documento dell'OMS, 2 studi sugli effetti dei CMS rispettivamente su *pacemakers* permanenti e *stents* metallici, nonché 4 pubblicazioni dedicate principalmente alla sicurezza per il paziente.

### RISULTATI

I risultati degli studi sono stati analizzati alla luce dei dati contenuti nella recente monografia dell'OMS che rappresenta la risposta alle preoccupazioni emerse circa gli effetti sulla salute dei CMS. Tale monografia, offrendo una rassegna critica della letteratura internazionale, sia pubblicata che non pubblicata, è in linea con l'obiettivo di valutare le informazioni sulla relazione tra esposizione ed effetti sulla salute, finalizzato a proporre standard di esposizione.

#### Studi *in vitro*

Oltre a spiegare la possibile interazione dei CMS con i vari sistemi biologici, gli studi *in vitro* sono necessari, anche se non sufficienti, per identificare effetti biologici e per mettere in luce modificazioni di processi sui quali porre l'attenzione attraverso studi *in vivo* e studi epidemiologici. Gli studi *in vitro* sono stati oggetto, oltre che della citata monografia dell'OMS, anche di una recente revisione dell'*International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection* avente come oggetto la protezione del paziente (25). Gli effetti biologici derivanti dall'esposizione a CMS sono prodotti attraverso diversi meccanismi: (i) interazioni con cariche elettriche in movimento (ioni nel sangue, correnti di conduzione nei tessuti eccitabili), (ii) effetti su orientamento e posizione di molecole biologiche e componenti cellulari in base alle loro proprietà

magnetiche, (iii) interazione con alcuni tipi di reazioni chimiche (6, 19, 22).

Sono stati studiati diversi aspetti degli effetti biologici (*endpoint*) legati all'organizzazione cellulare: (i) orientamento di cellule, (ii) metabolismo cellulare, (iii) fisiologia cellulare, (iv) espressione proteica, (v) crescita cellulare, (vi) chemiotassi. Nella tabella 1 sono riportati i risultati degli studi *in vitro* valutati in questa rassegna. Tali risultati mettono in evidenza variazioni di forma, dimensioni, vitalità, organizzazione e differenziazione di alcuni tipi di cellule (3, 5, 23, 32, 36, 37), modificazioni della chemiotassi indotta da fattori stimolanti nei linfociti neutrofili (35), mutazioni puntiformi nel DNA di *E. coli* (33), modificazioni della suscettibilità dei monoliti e altre cellule tumorali ai farmaci chemioterapici (17, 36), variazioni della viscosità ematica (40) e dell'arteriogenesi (31). I risultati, ancorché non sempre o scarsamente confrontabili, in quanto da un lato espressione di diverse modalità e intensità di esposizione e dall'altro non riproducibili, sono molto diversi (28, 30) e non permettono l'osservazione di effetti specifici espressione di effetti avversi.

### Studi sperimentali sull'Uomo

Gli studi sperimentali effettuati su volontari sani valutati dalla pubblicazione dell'OMS hanno preso in considerazione come *endpoint* i seguenti effetti: (i) funzioni nervose periferiche, (ii) attività nervose centrali, (iii) funzioni comportamentali e cognitive, (iv) percezione sensoriale, (v) funzione cardiaca, (vi) frequenza respiratoria, (vii) concentrazioni sieriche di proteine e ormoni, (viii) temperatura corporea (38). Le esposizioni studiate erano diverse sia per intensità (fino a 8 T) che per durata (da pochi secondi fino a 9 ore). Anche se, a causa della scarsità di dati e del limitato numero di volontari, non è stato possibile trarre conclusioni definitive, sono stati descritti una serie di effetti.

Vertigini e nausea dose-correlate, con sensazione di sapore metallico e assenza di altri sintomi aspecifici sono presenti sia in laboratorio che in pazienti esposti a CMS superiori a 2 T. I sintomi sensoriali, imputati alle forze magnetoidrodinamiche all'interno dell'orecchio interno (16), sono associati ai mo-

vimenti di entrata e uscita dal CMS e saltuariamente sono accompagnati da fosfeni (magnetofosfeni). È stato ipotizzato che tali sintomi siano la conseguenza del movimento del capo all'interno del CMS, movimento che è erroneamente percepito dal cervello come rotazione angolare e provoca una sintomatologia simile a quella del "mal di mare" (4). Non è stato confermato che la sensazione di sapore metallico, inizialmente imputata all'elettrolisi di metalli contenuti nell'amalgama dei denti, sia legata alla mobilitazione di mercurio poiché l'eliminazione del metallo è invariata al termine dell'esposizione (8).

Esistono differenze significative di vari parametri, quali l'aumento della pressione arteriosa sistolica (fino a una variazione massima di 3,6 mmHg durante l'esposizione a 8 T) all'interno della variabilità fisiologica del parametro esplorato. Queste modificazioni sono interpretate come conseguenza del meccanismo di compenso emodinamico del rallentamento del flusso sanguigno causato dai CMS. Nel corso dell'esposizione sono stati descritti inoltre episodi di tachicardia sinusale del tutto reversibili, interpretati come conseguenza dello stress legato all'esecuzione di test cognitivi, nonché alterazioni elettrocardiografiche, dovute all'effetto magnetoidrodinamico, che scomparivano alla fine dell'esposizione (4). Uno studio del potenziale aritmogeno effettuato mediante simulazione della risposta da parte del tessuto cardiaco virtuale attraverso modelli computazionali elettrofisiocardiologici ha dimostrato che le correnti indotte possono interferire sulla frequenza cardiaca e modificare il ritmo cardiaco favorendo la comparsa di battiti ectopici e l'innescare di aritmie rientranti in corso di esposizione a CMS di 8 T (21).

L'esposizione a 1,5 T, studiata mediante la somministrazione di batterie di test neurofisiologici e neurocognitivi, ha messo in evidenza una lieve riduzione della memoria a breve termine. Inoltre, sono state osservate alterazioni della coordinazione occhio-mano e riduzione della sensibilità di percezione visiva del contrasto a livelli di esposizione inferiori a 700 mT (4, 38).

Nella tabella 2 sono riportati i risultati degli studi più recenti relativi alla sperimentazione sull'Uomo. Anche se non sono state segnalate alterazioni

Tabella 1 - *Studi in vitro*  
Table 1 - *In vitro* studies

Autori	Endpoint	Esposizione	Risultati	Commenti
Bodega G et al. 2005	Espressione di proteine del citoscheletro e Heat Shock Protein, proliferazione cellulare e modificazioni morfologiche in cellule astrogliali di ratto	Intensità: 1 mT Durata: 1, 2, 4 ore	Nessun effetto significativo	I risultati dell'esposizione sono confrontabili con controlli non esposti
Chionna A et al. 2005	Morfologia, integrità di membrana plasmatica (numero e forma di microvilli, residui di molecole glucidiche in superficie), organizzazione di citoscheletro, numero di apoptosi su Hep G2	Intensità: 6 mT Durata: 24 ore	Caduta di microfilamenti, riorganizzazione microtubulare, modificazione morfologica cellulare, apoptosi aumentata del 20%, modificazione di distribuzione e espressione dei residui glucidici. Non evidenziati effetti biologici citotossici. Il danno è relativo all'aumentata concentrazione intracellulare del Ca <sup>++</sup> e al tempo di esposizione ai campi magnetici	Gli effetti dell'esposizione sono confrontati con controlli non esposti
Ghibelli L et al. 2006	Apoptosi indotta da chemioterapici (puromicina, etoposide, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) su colture di cellule tumorali umane monocitiche (U937) e linfocitiche (Jurkat)	Intensità: - 1T - 6 mT Durata: - 3,5 ore (puromicina e etoposide) - 5 ore in (con H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> e nei controlli)	Campi magnetici ad alta intensità (1T) rendono i monociti tumorali più suscettibili all'azione dei chemioterapici. Campi magnetici a bassa intensità (6 mT) rendono i monociti tumorali meno suscettibili all'azione dei chemioterapici. Il danno è mediato dall'aumento della concentrazione citoplasmatica di Ca <sup>++</sup> . Chelanti del Ca <sup>++</sup> e inibitori dei canali del Ca <sup>++</sup> annullano l'effetto dei campi magnetici sui monociti tumorali	Gli effetti dell'esposizione sono confrontati con controlli non esposti
Huang HM et al. 2006	Differenziazione osteoblastica e produzione di fattori di regolazione locale precoci (TGF-β1 collagene I, osteopontina, fosfatasi alcalina) su cellule MG63	Intensità: 400 mT Durata: 12, 24, 48, 72 ore	Aumento della differenziazione cellulare. Incremento del rilascio di fattori di regolazione locale	Gli effetti dell'esposizione sono confrontati con controlli non esposti
Okano H et al. 2006	Arteriogenesi e angiogenesi spontanee e indotte da VEGF-A in cellule endoteliali capillari di vena ombelicale umana	Intensità: 120 mT Durata: 10 giorni	Aumento di arteriogenesi solamente nella porzione periferica della piastra di coltura. Effetto arteriogenetico sinergico con VEGF-A solo nella porzione periferica della piastra di coltura. Nessun effetto angiogenetico sinergico con VEGF-A. Nessun effetto su angiogenesi.	Gli effetti dell'esposizione sono confrontati con controlli non esposti

*Continua*

Tabella 1 - *segue*  
Table 1 - continuation

Autori	Endpoint	Esposizione	Risultati	Commenti
Pagliara P et al. 2005	Differenziazione macrofagica di monociti umani U937 indotti dal TPA (grado di differenziazione, attività fagocitica, marcatori cellulari di superficie, morfologia cellulare e integrità delle fibre di actina)	Intensità: 6 mT Durata: 72 ore	Riduzione della differenziazione cellulare. Alterata polarità di pseudopodi e protrusioni citoplasmatiche. Tasso di adesione cellulare ridotto. Rallentata attività di fagocitosi. Ridotta espressione in superficie di marcatori cellulari (tranne residui di galattosio). Il danno è legato all'alterazione del flusso di Ca <sup>++</sup> attraverso la membrana plasmatica	Gli effetti dell'esposizione sono confrontati con controlli non esposti
Potenza L et al. 2004	Stabilità genomica attraverso esperimenti in vivo ed in vitro su <i>Escherichia coli</i> XL-1 Blue	Intensità: 200-250 mT Durata: 5-12 ore	Alterazioni del DNA (mutazioni puntiformi)	Gli effetti dell'esposizione sono confrontati con controlli non esposti
Sipka S et al. 2004	Chemiotassi (spontanea e indotta da C5a) di neutrofili e monociti umani isolati di 4 volontari	Intensità: 300 mT Durata: 1 ore	Chemiotassi C5a-indotta ridotta significativamente nei neutrofili, non nei monociti. Nessuna variazione nella chemiotassi spontanea sia nei neutrofili che nei monociti	Gli effetti dell'esposizione sono confrontati con controlli non esposti
Tenuzzo B et al. 2006	Apoptosi (spontanea e indotta da chemioterapici), vitalità, proliferazione cellulare, necrosi, morfologia e concentrazione intracellulare di Ca <sup>++</sup> in colture di diversi tipi cellulari	Intensità: 6 mT Durata: 24-48 ore	Apoptosi spontanea aumentata in cellule 3DO, Hep G2 e FTRL-5. Apoptosi indotta da chemioterapici aumentata in cellule 3DO ma ridotta negli altri tipi cellulari. Aumento della mitosi (soprattutto nei timociti). Diminuzione della vitalità solo nelle cellule HepG2. Non alterazioni di necrosi e morfologia cellulare. Aumento della concentrazione intracellulare di Ca <sup>++</sup>	Gli effetti dell'esposizione sono confrontati con controlli non esposti
Valiron O et al. 2005	Citoscheletro e organizzazione endocellulare su cellule mammarie in coltura (fibroblasti, cellule epiteliali e neuroni in fase di differenziazione)	Intensità: 10-17 T Durata: 30-60 minuti	Riduzione di numero e dimensioni cellulari. Riduzione di vitalità cellulare. Alterazione di citoscheletro, organizzazione e differenziazione cellulare	Gli effetti dell'esposizione sono confrontati con controlli non esposti
Yamamoto T et al. 2004	Tempo di caduta del sangue lungo un capillare di vetro (viscosimetro Ostwald) all'interno e fuori di un campo magnetico	Intensità: 1,5 T Durata: tempo di caduta del sangue lungo il viscosimetro	Aumento significativo del tempo di caduta per sangue deossigenato	L'aumento del tempo di caduta del sangue deossigenato è conseguenza del ridotto diamagnetismo dell'emoglobina deossigenata

Tabella 2 - Studi in vivo sull'uomo  
Table 2 - Human studies

Autori	Endpoint	Esposizione	Risultati	Commenti
de Vocht F et al. 2006	Funzioni neurocomportamentali: memoria di lavoro (visiva ed uditiva), coordinazione occhio-mano (velocità e precisione), inferenza visiva (puntamento visivo, velocità di scansione, sensibilità al contrasto visivo)	Intensità: - 1,5 T* - 3 T** *induzione magnetica a livello del capo: 600 mT ** induzione magnetica a livello del capo: 1 T Durata: 30 minuti	Memoria di lavoro visiva e uditiva, velocità di coordinazione occhio-mano e puntamento visivo ridotti durante l'esposizione. Non alterazioni di precisione di coordinazione occhio-mano, velocità di scansione visiva e sensibilità al contrasto	Sperimentazione in singolo-cieco condotta su un gruppo di 20 volontari sani di sesso maschile
de Vocht F et al. 2006	Velocità dei movimenti, disturbi soggettivi della salute, valutazione della performance cognitiva, concentrazione urinaria di mercurio	Intensità: - 1T - 1,5 T Durata: 8 ore	Transitori effetti acuti sulle funzioni cognitive. Vertigini, sapore metallico, difficoltà di concentrazione soprattutto in seguito a rapidi movimenti all'interno del campo magnetostatico. Non variazioni della concentrazione urinaria di mercurio (otturazioni dentarie)	Sperimentazione su 38 volontari in cui un gruppo di esposti è stato confrontato con un gruppo di controllo
Fitzek C et al. 2004	Attività cerebrale spontanea e attività cerebrale durante la stimolazione del nervo mediano misurate su tracciati magnetoencefalografici	Intensità: 1,5 T Durata: 35 minuti	Nessuna variazione significativa nell'attività spontanea cerebrale e nell'attività cerebrale durante la stimolazione del nervo mediano	Sperimentazione su 9 volontari in cui sono stati confrontati i tracciati magnetoencefalografici prima e dopo l'esposizione. Su 7 dei 9 volontari è stata valutata l'attività cerebrale durante la stimolazione del nervo mediano
Mayrovitz HN et al. 2005	Perfusione ematica cutanea con laser-doppler sul dorso del II e IV dito della mano non dominante	Intensità: 400 mT Durata: 15 minuti	Riduzione della perfusione ematica esposizione-correlata senza differenze dovute alla polarità del magnete	Grande variabilità della perfusione interindividuale nei 12 volontari sottoposti alla sperimentazione
Reeser JC et al. 2005	Indolenzimento muscolare a comparsa ritardata (DOMS: Delayed Onset Muscle Soreness) dei flessori del gomito dopo intenso sforzo	Intensità: 35 mT Durata: 45 minuti al giorno per 5 giorni consecutivi	Nessuna differenza nei parametri misurati (dolore; angolo di flessione forzata e rilassata del gomito; circonferenza del braccio) sull'arto esposto rispetto al non esposto	Studio randomizzato in doppio cieco condotto per valutare l'effetto terapeutico del campo magnetostatico sulla DOMS su 23 volontari sani. Per ogni soggetto le misurazioni sull'arto esposto sono state confrontate con l'arto controlaterale trattato con placebo



dei tracciati magnetoencefalografici dell'attività cerebrale (13) o presenza di indolenzimento muscolare a comparsa ritardata (34), sono confermate le segnalazioni di disturbi transitori (nausea, vertigini, sapore metallico) (8) e alterazioni sia di alcune funzioni neurocomportamentali (7) che della perfusione ematica cutanea (29). Nonostante l'osservazione della ridotta coordinazione motoria, che può essere presente anche a livelli di esposizione inferiori a 1 T, faccia ritenere possibile una limitazione della performance dell'operatore esposto, in accordo con le conclusioni della monografia dell'OMS (38) e in considerazione della scarsità di dati e della limitata comparabilità del tipo di esposizione, non è possibile formulare conclusioni certe sugli effetti avversi sulla salute dei CMS.

### Studi epidemiologici

Gli studi epidemiologici hanno preso in considerazione lavoratori esposti a CMS di intensità fino a qualche decina di mT prodotti da correnti continue generate nel corso di diverse lavorazioni e processi industriali (operazioni di saldatura, produzione di alluminio, lavorazioni in impianti di elettrolisi). Tali attività comportano tuttavia la concomitante esposizione a una serie di altri fattori di rischio (soprattutto idrocarburi aromatici policiclici) che potrebbero aver avuto un ruolo confondente. Nel caso delle neoplasie polmonari inoltre l'abitudine al fumo non è adeguatamente controllata (12). Gli effetti studiati come *endpoint* erano: (i) neoplasie, (ii) alterazioni ematologiche, (iii) aberrazioni cromosomiche, (iv) alterazioni riproduttive (incluse modificazioni della fertilità), (v) alterazioni muscoloscheletriche. È stato osservato un aumento del rischio per carcinoma di polmone e pancreas e per linfomi, ma i risultati sono contraddittori e non supportano conclusioni definitive. Gli studi infatti non sono basati su una soddisfacente misura dell'esposizione e la loro ridotta dimensione non permette una valutazione corretta del rischio di patologie a bassa prevalenza. Inoltre gli studi confrontano l'incidenza o la mortalità per neoplasia con quelle della popolazione generale talché l'effetto *healthy worker effect* può avere condizionato il risultato (12).

Scarsa è stata l'attenzione dedicata agli effetti dei CMS sulla riproduzione. Benché non significativo statisticamente, è stato segnalato un aumento dell'abortività spontanea nelle operatrici di MRI (11). Diversi studi, condotti su neonati che erano stati esposti a MRI effettuata a scopo diagnostico durante la gravidanza per accertare condizioni morbose della madre o del feto, hanno segnalato la presenza di modesti effetti di tipo diverso. Tali studi, i cui risultati sono stati di volta in volta utilizzati per stabilire le diverse politiche di protezione della salute dell'operatrice in gravidanza (9), presentano tuttavia limitazioni metodologiche che impediscono di considerare affidabili i loro risultati (12).

La ricerca condotta sulla letteratura aggiornata non ha permesso di reperire ulteriori lavori scientifici su studi epidemiologici e si possono pertanto considerare tuttora valide le conclusioni della monografia dell'OMS che ritiene i dati della letteratura esistenti ad oggi inadeguati per permettere la loro valutazione ai fini della definizione del rischio a lungo termine per la salute da esposizione a CMS (38).

### DISCUSSIONE

L'emanazione della direttiva europea sulle radiazioni elettromagnetiche pubblicata di recente prelude al suo recepimento da parte dei diversi paesi dell'Unione Europea. Anche se finora nessun paese ha recepito la direttiva, esiste tuttavia la necessità di adeguarsi alla prossima scadenza fissata per il 30 aprile 2008. La tecnica dell'MRI impiega radiazioni in intervalli di frequenza compresi nell'ambito regolamentato dalla direttiva europea: i campi statici (0 Hz), i gradienti di campo magnetico (100-1000 Hz) e le radiofrequenze (10-100 MHz) (27). Per quanto riguarda in particolare l'esposizione a CMS, la direttiva non fornisce l'indicazione di un valore limite. In fase di elaborazione della stessa era stato proposto un valore limite di 2 T, successivamente eliminato in seguito all'intervento di *lobbying* delle parti in causa (20, 27). La direttiva fornisce tuttavia valori di azione distinti per i vari intervalli di frequenza fissando a  $2 \times 10^5$   $\mu$ T (pari a 200 mT = 0,2 T) il valore di azione di

densità di flusso magnetico per livelli di frequenza compresi tra 0 e 1 Hz, riferibili quindi anche a CMS (38).

A tutt'oggi il riferimento per la protezione della salute dei lavoratori è costituito dalle raccomandazioni, legalmente non vincolanti, formulate dall'*International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection* (24). Queste raccomandazioni sono basate sulle osservazioni di mancanza di effetti a lungo termine e presenza di effetti comportanti modifiche dei parametri fisiologici come conseguenza dell'esposizione transitoria a CMS di diversa intensità e propongono un limite ponderato nel tempo (nell'arco del turno di lavoro) pari a 200 mT, con un valore *ceiling* di 2 T per il corpo intero e un valore di 5 T per le estremità. Questi valori sono sovrapponibili a quelli proposti dall'ACGIH (1). Gli attuali impianti MRI fanno uso non solo di un intenso CMS omogeneo (solitamente dell'ordine di 0,5-3 T), ma anche di gradienti di campo magnetico ( $\sim 20\text{mT/m}$  variati in 1 ms) e radiazioni elettromagnetiche dell'ambito delle radiofrequenze ( $\sim 1\ \mu\text{T}$ ) le quali possono costituire un confondente della valutazione dell'esposizione al CMS. Nel caso della diagnostica con MRI l'esposizione occupazionale a CMS si aggira attorno a 0,5 mT allorché un operatore entri in sala-magnete (26), potendo arrivare a 0,2 T in fase di riposizionamento dello strumento alla distanza di un metro dall'area da sottoporre a indagine (2, 26). L'operatore inoltre può essere esposto a campi magnetici variabili durante la fase di elaborazione dell'immagine in occasione di un intervento o di assistenza al paziente fino a intensità di esposizione pari alla potenza dello strumento (25, 27). In ambito clinico, come nel caso di biopsie cerebrali effettuate in occasione di interventi neurochirurgici, l'esposizione può arrivare a 3 T (20). In caso di montaggio e manutenzione dello strumento si può superare 1 T (18) per raggiungere 3 T nelle situazioni peggiori e 7 T nei settori di ricerca (27). Ciò significa che, in particolari situazioni che dipendono dalle modalità operative e dalla tipologia di intervento, il valore d'azione di cui alla direttiva europea potrà essere frequentemente superato e, in assenza della previsione di un limite fissato dalla norma, potrà verificarsi il caso di un superamento non confrontabile con un valore limi-

te, come viceversa è possibile nel caso dell'esposizione a campi diversi dal campo magnetico statico ove, accanto a valori d'azione per i diversi intervalli di frequenza, sono previsti altrettanti valori limite di esposizione.

Alcuni concetti di ordine generale che hanno ispirato la direttiva comunitaria sulla protezione della salute si ritrovano nei lavori preparatori che hanno guidato il programma *Environmental Health Criteria* (38) dell'OMS. Si tratta, in particolare, di raccomandazioni a proposito della necessità di adottare, in assenza di informazioni sufficienti sul rischio per la salute: (i) misure precauzionali, in ogni caso basate sulle prove scientifiche disponibili, per contenere l'esposizione di pubblico e lavoratori, includendo tra esse la fissazione di standard di esposizione che dovrebbe rappresentare la misura preventiva primaria, (ii) standard tecnici per la progettazione e la fabbricazione di attrezzature che, come la MRI, usano i CMS, (iii) misure mirate a prevenire ogni esposizione ingiustificata considerando la distanza dalla sorgente, la schermatura del magnete e l'adozione di adeguata segnaletica, (iv) programmi di formazione tendenti a minimizzare l'esposizione del personale professionalmente esposto, incluse raccomandazioni intese a limitare i movimenti rapidi all'interno di CMS, (v) accertamenti sanitari miranti alla valutazione di ogni condizione fisica, inclusa la presenza di dispositivi impiantati, che possa essere influenzata dai CMS. Il programma dell'OMS formula tuttavia ulteriori raccomandazioni relativamente (i) alla protezione del paziente che si espone a indagini diagnostiche o a terapia all'interno di CMS e dei volontari che si espongono per motivi di studio, per i quali sono fornite misure intese a tutelare la sicurezza, (ii) alla necessità di sottoporre l'attività di diagnostica con MRI ad autorizzazione da parte delle autorità competenti, (iii) alla necessità di informare i pazienti sui rischi diretti e indiretti derivanti dall'esposizione a CMS, (iv) all'opportunità di destinare fondi alla ricerca nel settore in considerazione delle conoscenze incomplete su tale argomento, con particolare riguardo a informazioni sull'esposizione di operatori e di pazienti per valutare effetti a lungo termine e a informazioni su eventi indesiderati acuti.

La direttiva europea mira alla protezione della salute dei lavoratori dagli effetti di tipo deterministico e a breve termine, con esplicita esclusione di quelli a lungo termine (articolo 1, comma 3). L'esposizione a CMS dell'ordine di grandezza di diversi T offre all'osservazione dati piuttosto controversi per quanto riguarda gli effetti acuti. Tra le risposte dell'apparato cardiovascolare sono state infatti descritte variazioni della pressione arteriosa all'interno dell'intervallo fisiologico e occasionalmente è stata osservata comparsa di battiti ectopici e tachicardia rientrante, potenzialmente in grado di indurre fibrillazione ventricolare in individui ipersuscettibili (con una probabilità del 5-10 per 10000 persone). Inoltre il movimento all'interno del CMS può provocare la comparsa di sensazioni di vertigine e nausea che possono essere accompagnate da sapore metallico.

Altri possibili effetti consistono in disturbi della coordinazione visuo-manuale potenzialmente in grado di ridurre l'efficienza dei chirurghi che operano sull'encefalo con aumentato rischio anche per la sicurezza del paziente. Le incertezze sono ancora maggiori per quanto riguarda gli effetti a lungo termine sia per i problemi legati alla misura dell'esposizione che per la valutazione degli effetti stessi come *endpoint*. Tuttavia la direttiva, come detto, esclude dal proprio campo di intervento la protezione dagli effetti a lungo termine e, implicitamente, dagli effetti di tipo stocastico. Queste incertezze, relative sia al meccanismo d'azione che agli effetti osservati nel corso dell'esposizione in condizioni sperimentali, si riflettono sulla difficoltà di stabilire un limite di esposizione e, di conseguenza, sull'adozione delle misure di tutela. Gli adempimenti relativi alla necessità di attuare le misure di tutela degli esposti a CMS possono così presentare non poche difficoltà. Infatti, se le informazioni sono sufficientemente provate per quanto riguarda gli effetti acuti delle radiazioni elettromagnetiche di diversi spettri di frequenza e le relative misure di tutela possono essere correttamente predisposte e attuate, più complesso e articolato dovrà essere l'approccio al controllo dell'esposizione ai CMS, in particolare per quanto riguarda le disposizioni dell'art. 6 (lettere b, d, e) sull'informazione-formazione e dell'art. 8 (comma 1) sulla sorveglianza sanitaria.

La direttiva infatti sancisce l'obbligo per il datore di lavoro di informare i lavoratori sull'entità e sul significato dei valori d'azione, nonché sui potenziali rischi associati (art. 6, lettera b), sulle modalità per individuare e segnalare gli effetti negativi per la salute dell'esposizione (art. 6, lettera d) e sulle circostanze nelle quali i lavoratori hanno diritto alla sorveglianza sanitaria (art. 6, lettera e).

Tutti questi adempimenti risentono della mancanza di prove scientifiche e richiedono quindi al datore di lavoro, al quale sono demandati detti obblighi, prudenza, equilibrio e abilità nel comunicare le incertezze esistenti senza enfatizzare peraltro l'assenza di prove certe. In questo senso potrà essere particolarmente utile l'esperienza del medico del lavoro che ha nel proprio bagaglio professionale anche la capacità di comunicare in modo appropriato il rischio per la salute (15). Del pari, il medico addetto alla sorveglianza dello stato di salute potrà trovare problematica l'attuazione di un programma di controllo che includa accertamenti preventivi e periodici mirati alla prevenzione del rischio (come previsto dall'art. 8), il quale prevede che sia effettuata un'appropriate sorveglianza mirante alla prevenzione e alla diagnosi precoce di qualunque effetto negativo per la salute, tenendo peraltro conto che la direttiva considera i soli effetti a breve termine. Il medico competente si potrà trovare quindi di fronte all'obbligo di basare il proprio processo decisionale relativo alla formulazione del giudizio di idoneità al rischio da CMS su accertamenti appropriati per prevenire effetti a basso grado di probabilità (quale ad esempio la possibile e rara comparsa di tachicardia rientrante in soggetti ipersuscettibili) tenendo conto altresì della potenziale riduzione della performance del personale ad alta specializzazione impegnato in interventi all'interno del CMS. Gli elementi conoscitivi che devono essere tenuti presenti da parte del medico competente per la formulazione del giudizio di idoneità non possono infatti che derivare dalla lettura attenta della letteratura più affidabile sull'argomento, soprattutto quella presa in considerazione e valutata criticamente nell'ambito del programma dell'OMS (38) e ulteriormente aggiornata in base alla ricerca presentata in questa rassegna.

## CONCLUSIONI

La direttiva europea ha lo scopo di proteggere i lavoratori dagli effetti potenzialmente nocivi dei CMS. Poiché le prove scientifiche non sono sufficienti a stabilire con certezza il nesso di causalità tra gli effetti deterministici a breve termine e la loro significatività in termini di alterazioni dello stato di salute (38), le indicazioni avanzate dalla direttiva sono basate principalmente sul principio di precauzione in quanto attribuiscono un peso proporzionalmente elevato a studi non sottoposti a revisione, che presentano dati preliminari o non riproducibili (20). In base a tale principio, che riconosce sia l'esistenza di prove che dimostrano l'interazione tra CMS e tessuti umani sia l'esistenza di possibili spiegazioni meccanicistiche che giustificano gli effetti osservati, la direttiva pur in assenza di prove certe rende operativo l'uso prudente dei CMS in ambito occupazionale e dovrà essere aggiornata alla luce dell'evoluzione della ricerca nel settore. A tale proposito sono comprensibili le richieste di revisione dei limiti stabiliti dalla direttiva in base a ricerche condotte su volontari sani allo scopo di chiarire la soglia degli effetti e il rischio per la salute derivante da tali effetti (20).

In conclusione, i dati della letteratura scientifica più recente non aggiungono prove certe sugli effetti né a breve né a lungo termine dell'esposizione a CMS. Se da un lato esistono diverse recenti osservazioni sugli effetti biologici derivanti dalla sperimentazione *in vitro* e nei volontari, dall'altro la scarsità di studi epidemiologici, dovuta anche alle difficoltà di valutare i numerosi confondenti legati alla simultanea esposizione a diversi fattori di rischio, fa ritenere che il tema relativo alla valutazione del rischio da CMS in MRI, del tutto meritevole di essere studiato a fondo per le potenziali implicazioni sia per la salute degli operatori che per la salute del paziente, anche in considerazione della possibile interferenza con la performance dell'operatore interventista, non sia di prossima soluzione.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

## BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS: *Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposures indices*. Cincinnati: ACGIH, 2004
2. BASSEN H, SCHAEFER DJ, ZAREMBA L, et al: IEEE Committee on man and radiation (COMAR) technical information statement "Exposure of medical personnel to electromagnetic fields from open magnetic resonance imaging systems". *Health Phys* 2005; 89: 684-689
3. BODEGA G, FORCADA I, SUAREZ I, FERNANDEZ B: Acute and chronic effects of exposure to a 1-mT magnetic field on the cytoskeleton, stress proteins, and proliferation of astroglial cells in culture. *Environ Res* 2005; 98: 355-362
4. CHAKERES DW, DE VOCHT F: Static magnetic field effects on human subjects related to magnetic resonance imaging systems. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 255-265
5. CHIONNA A, TENUZZO B, PANZARINI E, et al: Time dependent modifications of Hep G2 cells during exposure to static magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 2005; 26: 275-286
6. COZENS FL, SCAIANO JC: A comparative study of magnetic field effects on the dynamics of germinate and random radical pair processes in micelles. *J Am Chem Soc* 1993; 115: 5204-5211
7. DE VOCHT F, STEVENS T, VAN WENDEL-DE-JOODE B, et al: Acute neurobehavioral effects of exposure to static magnetic fields: analyses of exposure-response relations. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 291-297
8. DE VOCHT F, VAN DROOGE H, ENGELS H, KROMHOUT H: Exposure, health complaints and cognitive performance among employees of an MRI scanners manufacturing department. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 197-204
9. DE WILDE JP, RIVERS AW, PROCE DL: A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 335-353
10. Direttiva 2004/40/CE del 29 aprile 2004 sulle prescrizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici). Gazzetta ufficiale dell'Unione Europea L 159 del 30 aprile 2004 ([http://eur-lex.europa.eu/Result.do?arg0=campi+elettromagnetici&arg1=&arg2=&titre=titre&chlang=it&RechType=RECH\\_mot&Submit=Cercare](http://eur-lex.europa.eu/Result.do?arg0=campi+elettromagnetici&arg1=&arg2=&titre=titre&chlang=it&RechType=RECH_mot&Submit=Cercare)) (ultimo accesso del 29 maggio 2007)
11. EVANS JA, SAVITZ DA, KANAL E, GILLEN J: Infertility and pregnancy outcome among magnetic resonance imaging workers. *J Occup Med* 1993; 35: 1191-1195

12. FEYCHTING M: Health effects of static magnetic fields – a review of the epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 241-246
13. FITZEK C, HAUEISEN J, HUONKER R, et al: Effect of routine MR imaging of the brain at 1.5 T on subsequent magnetoencephalography: results in nine volunteers. *Radiology* 2004; 230: 715-719
14. FRANCO G: Effetti biologici dei campi magnetostatici: una rassegna. *G Ital Med Lav* 1980; 2: 33-36
15. FRANCO G, BISIO S: Ruolo del medico competente nella comunicazione del rischio. *Med Lav* 1997; 88: 374-81
16. GAFFEY CT, TENFORDE TS: Alterations in the rat electrocardiogram induced by stationary magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1981; 2: 357-370
17. GHIBELLI L, CERELLA C, CORDISCO S, et al: NMR exposure sensitizes tumor cells to apoptosis. *Apoptosis* 2006; 11: 359-365
18. GOWLAND P: Present and future magnetic resonance sources of exposure to static fields. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 175-183
19. GRISSOM CB: Magnetic field effects in biology: survey of possible mechanisms with emphasis on radical-pair recombination. *Chem Rev* 1995; 95: 3-24
20. HILL DLG, MCLEISH K, KEEVIL SF: Impact of magnetic field exposure limits in Europe: is the future of interventional MRI safe? *Acad Radiol* 2005; 12: 1135-1142
21. HOLDEN AV: The sensitivity of the heart to static magnetic fields. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 289-320
22. HORE PJ: Rapporteur's report: sources and interaction mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 205-212
23. HUANG HM, LEE SY, YAO WC, et al: Static magnetic fields up-regulate osteoblast maturity by affecting local differentiation factors. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 447: 201-208
24. INTERNATIONAL COMMISSION ON NON-IONIZING RADIATION PROTECTION (ICNIRP): Guidelines on limits of exposure to static magnetic fields. *Health Phys* 1994; 66: 100-106
25. INTERNATIONAL COMMISSION ON NON-IONIZING RADIATION PROTECTION (ICNIRP): Medical magnetic resonance (MR) procedures: Protection of patients. *Health Physics* 2004; 87: 197-216
26. KARPOWICZ J, GRYZ K: Health risk assessment of occupational exposure to a magnetic field from magnetic resonance imaging devices. *JOSE* 2006; 12: 155-167
27. KEEVIL SF, GEDROYC W, GOWLAND P, et al: Electro-magnetic field exposure limitation and the future of MRI. *Br J Radiol* 2005; 78: 973-975
28. LESZCZYNSKI D: Rapporteur report: cellular, animal and epidemiological studies of the effects of static magnetic fields relevant to human health. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 247-253
29. MAYROVITZ HN, GROSECLOSE EE: Effects of a static magnetic field of either polarity on skin microcirculation. *Microvasc Res* 2005; 69: 24-27
30. MIYAKOSHI J: Effects of static magnetic fields at the cellular level. *Prog Biophys Mol Biol* 2005; 87: 213-223
31. OKANO H, ONMORI R, TOMITA N, IKADA Y: Effects of a moderate-intensity static magnetic field on VEGF-A stimulated endothelial capillary tubule formation in vitro. *Bioelectromagnetics* 2006; 27: 628-640
32. PAGLIARA P, LANUBILE R, DWIKAT M, et al: Differentiation of monocytic U937 cells under static magnetic field exposure. *Eur J Histochem* 2005; 49: 75-86
33. POTENZA L, CUCCHIARINI L, PIATTI E, et al: Effects of high static magnetic field exposure on different DNAs. *Bioelectromagnetics* 2004; 25: 352-355
34. REESER JC, SMITH DT, FISCHER V, et al: Static magnetic fields neither prevent nor diminish symptoms and signs of delayed onset muscle soreness. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 565-570
35. SIPKA S, SZOLLOSI I, BATTÀ G, et al: Decreased chemotaxis of human peripheral phagocytes exposed to a strong static magnetic field. *Acta Physiol Hung* 2004; 91: 59-65
36. TENUZZO B, CHIONNA A, PANZARINI E, et al: Biological effect of 6 mT static magnetic fields: a comparative study in different cell types. *Bioelectromagnetics* 2006; 27: 560-577
37. VALIRON O, PERIS L, RIKKEN G, et al: Cellular disorders induced by high magnetic fields. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 334-340
38. WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Environmental Health Criteria 232. Static fields*. Geneva: WHO, 2006 (<http://www.who.int/peh-emf/publications/reports/ehc-static/en/index.html>) (ultimo accesso del 29 maggio 2007)
39. WORLD HEALTH ORGANIZATION: International EMF Project. (<http://www.who.int/peh-emf/research/database/IEEEdatabase/>) (ultimo accesso del 27 maggio 2007)
40. YAMAMOTO T, NAGAYAMA Y, TAMURA M: A blood-oxygenation-dependent increase in blood viscosity due to a static magnetic field. *Phys Med Biol* 2004; 49: 3267-3277

#### ADDENDUM

In data 26 ottobre 2007 la Commissione europea ha proposto di modificare la direttiva sull'esposizione dei lavoratori ai campi elettromagnetici rinviando al 30 aprile 2012 la scadenza per il suo recepimento nella legislazione degli Stati membri. La ragione addotta è che tale legislazione potrebbe essere pregiudizievole dello sviluppo di tecniche di *imaging* a risonanza magnetica nucleare.