

Modulacja funkcji mózgu przez promieniowanie elektromagnetyczne

prof. dr hab. Eugeniusz Rokita

Zakład Biofizyki, Katedra Fizjologii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

1. Wprowadzenie

Mimo ogromnej liczby badań niewiele jest syntetycznych informacji o działaniu układu nerwowego człowieka w skali ogólnoustrojowej. Ponieważ nie można eksperymentować na człowieku, głównym źródłem zgromadzonych danych są i pozostaną eksperymenty na zwierzętach. Bezpośrednie badania mózgowia człowieka (mózg, międzymózgowie, pień mózgu, mózdzek) wymaga zastosowania nieinwazyjnych metod diagnostycznych lub musi towarzyszyć procedurom neurochirurgicznym, co automatycznie ogranicza wartość poznawczą uzyskiwanych danych. W rezultacie potrafimy opisać działanie neuronu czy synapsy, ale na przykład, jednoznaczne powiązanie funkcjonowania układu autonomicznego czy somatycznego z aktywnością określonych struktur anatomicznych mózgu nie jest w wielu przypadkach możliwe.

Występowanie endogennych zjawisk elektrycznych i ich rola w funkcjonowaniu organizmów potwierdzone zostały eksperymentalnie ponad 200 lat temu [1]. Na obecnym poziomie wiedzy potrafimy zidentyfikować i ilościowo opisać szereg występujących w organizmach zjawisk elektrycznych w skali molekularnej. Pełny opis nie jest jednak możliwy w skali narządowej szczególnie w przypadku najważniejszego narządu w organizmie człowieka, jakim jest właśnie mózg. Bazując na obszernej literaturze tematu [2,3] można jedynie określić, że pola elektryczne w skali narządowej są zawarte w granicach ($1 \div 200$) V/m, gęstości generowanych prądów nie przekraczają $100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, a pola magnetyczne osiągają maksymalnie 10^{-9} T. Dla mózgu, mierzone na powierzchni ciała, różnice potencjałów elektrycznych są maksymalnie rzędu 0,15 mV natomiast pola magnetyczne zawarte są w zakresie ($10^{-14} \div 10^{-12}$) T. Należy także podkreślić, że widmo częstotliwości sygnałów endogennych obejmuje zakres ($0 \div 3000$) Hz. Wprawdzie górna granica jest różnie określana w różnych źródłach, jest to jednak zakres niskich częstotliwości.

Podane wartości odnoszą się do skali narządowej. W skali komórkowej w organizmie człowieka można obserwować pola elektryczne o znacznie większych natężeniach. W przypadku mózgu w pierwszej kolejności należy wspomnieć o błonie komórkowej neuronu. Dyfuzyjny transport jonów przez błonę komórkową i działanie pompy Na/K powoduje, że w każdej komórce organizmu powstaje stan stacjonarny (potencjał spoczynkowy komórki). Typowe wartości potencjału spoczynkowego błony komórkowej neuronu są rzędu 70 mV,

co w połączeniu w grubością błony komórkowej (10 nm) generuje pole elektryczne o natężeniu $7 \cdot 10^7$ V/m.

Oczywiście organizm człowieka, jak każdy układ fizyczny o temperaturze większej od zera bezwzględnej (0K) zachowuje się jak ciało doskonale czarne emitując promieniowanie elektromagnetyczne (PEM) o ciągłym widmie, którego maksimum intensywności przypada w zakresie około 10 μ m ($3 \cdot 10^4$ GHz) oraz promieniowanie o maksimum ok. 1,2 cm (25 GHz) związane z procesami relaksacyjnymi cząsteczek wody [4]. Zjawiska te nie mają jednak bezpośredniego wpływu na przebieg procesów fizjologicznych.

W niniejszym opracowaniu ograniczono rozważania do efektów, które może wywołać w mózgowiu człowieka promieniowanie elektromagnetyczne w mikrofalowym zakresie częstotliwości. Rozpatrywany będzie zakres częstotliwości (0,5 ÷ 5) GHz, co odpowiada energii fotonów ($2 \div 20$) $\cdot 10^{-6}$ eV i długości fali (0,6 ÷ 0,06) m, ponieważ zakres ten jest obecnie najczęściej wykorzystany w komunikacji bezprzewodowej. Dodatkowo, popularyzacja telefonów komórkowych uczyniła je głównym źródłem narażenia mózgowia na działanie promieniowania elektromagnetycznego. Należy podkreślić, że w tym zakresie częstotliwości gęstość mocy promieniowania elektromagnetycznego w środowisku naturalnym jest rzędu 10^{-19} W/m² [5], czyli z bardzo dobrym przybliżeniem można stwierdzić, że aktualnie występujące w środowisku gęstości mocy promieniowania są całkowicie związane z rozwojem cywilizacji.

Warto także zwrócić uwagę na generalną biofizyczną zasadę. W opisie efektów działania bodźców na układy biologiczne, należy uwzględnić fakt, że wszystkie zachodzące w układzie biologicznym procesy charakteryzują się określoną skalą energetyczną i czasową. Jest oczywiste, że nie można traktować jako racjonalne mechanizmów działania bodźców, które nie spełniają zasady zachowania energii lub innych podstawowych zasad zachowania. Podobna sytuacja ma miejsce, gdy naturalna (endogenna) skala czasowa (charakterystyczna częstotliwość) procesu w układzie biologicznym i bodźca różnią się miliony razy. W takim przypadku konieczne jest istnienie przetwornika, który rejestruje sygnały bodźca o określonej charakterystyce czasowej i generuje sygnały o typowym dla danego układu biologicznego widmie. Ponieważ w ciele człowieka nie potwierdzono, do tej pory, występowania żadnych mechanizmów demodulacji, uprawniony wydaje się wniosek, że jedynym efektem działania PEM na organizm człowieka są efekty termiczne.

W przypadku ekspozycji mózgowia na PEM w zakresie częstotliwości (0,5 ÷ 5) GHz, głowa człowieka zachowuje się jak szerokopasmowy odbiornik. Pochłaniana energia jest całkowicie przekształcana na energię chaotycznych ruchów termicznych i w rezultacie wzrost temperatury. Powszechnie wykorzystywanym parametrem do określenia efektów termicznych jest współczynnik absorpcji właściwej SAR (ang. Specific Absorption Rate). Dodatkowo, wykorzystując równanie Pennesa [6] możemy wyznaczyć rozkład temperatury wewnątrz głowy człowieka. Wartości SAR i przyrostu temperatury są najczęściej wykorzystywanymi parametrami do oceny skutków działania PEM na organizm człowieka,

ponieważ są to jedyne efekty działania PEM na układy biologiczne [7], których występowanie jest bezdyskusyjne i które można precyzyjnie opisać ilościowo.

Podjmując próbę opisu działania PEM na mózgowie należy wyraźnie podkreślić dwa problemy. Po pierwsze, nietermiczne mechanizmy działania PEM nie tylko na mózg, lecz także na inne układy biologiczne nie zostały do tej pory jednoznacznie potwierdzone. W literaturze tematu jest postulowanych wiele możliwych efektów, których potwierdzenie wymaga jednak dodatkowych badań. Z drugiej strony, zgromadzona wiedza o fizjologii mózgowia jest, w przeciwieństwie do wielu innych narządów, bardzo ograniczona. Należy pamiętać, że mózg jest bardzo skomplikowanym układem prawie 100 miliardów neuronów działających w zsynchronizowany sposób. W rezultacie, interpretacja wielu faktów eksperymentalnych musi ograniczyć się do rozważania najbardziej prawdopodobnych hipotez.

2. Diagnostyka mózgowia w praktyce klinicznej

W praktyce klinicznej najpopularniejszą metodą diagnostyczną mózgu, stosowaną od prawie 100 lat, jest niewątpliwie elektroencefalografia (EEG). EEG w istocie polega na pomiarze, przez elektrody umieszczone na skórze głowy, potencjałów elektrycznych generowanych przez grupy neuronów kory mózgowej zlokalizowanych w pobliżu elektrody. W badaniach rutynowych umieszcza się na powierzchni skóry głowy 21 elektrod czynnych zgodnie z układem „10-20” oraz dwie elektrody odniesienia przymocowane do płatków uszu [8]. Każda elektroda mierzy około 6 cm² synchronicznej aktywności korowej [9]. Większość aktywności elektrycznej rejestrowanej w EEG jest generowana przez grupy neuronów piramidowych. Komórki te mają ciała komórkowe głównie w warstwach trzeciej i piątej kory mózgowej. Rejestrowane potencjały elektryczne stanowią sumę hamujących lub pobudzających potencjałów postsynaptycznych z tysięcy komórek piramidowych. W mózgu istnieją połączenia między neuronami korowymi oraz połączenia korowe z podkorowymi strukturami takimi jak wzgórze. Uważa się [9], że każda sinusoidalna aktywność obserwowana w EEG reprezentuje komunikację oscylacyjną między korą a głębszymi strukturami podkorowymi. Tego typu pętle komunikacyjne występują, gdy kora jest w spoczynku i nie wykonuje żadnego określonego zadania. Gdy kora realizuje określone zadanie, aktywność elektryczna kory ulega desynchronizacji, co powoduje rejestracje sygnałów o niższych amplitudach i wyższych częstotliwościach, których dominacja trwa, aż kora zakończy swoje zadanie i powróci do stanu spoczynku.

Potencjały elektryczne mózgu rejestruje się w odprowadzeniach jednobiegunowych (wybrana elektroda czynna i elektroda odniesienia) lub dwubiegunowych (dwie różne elektrody czynne). W zależności od miejsca, w którym mierzymy potencjały elektryczne mózgu, mają one różną amplitudę i częstotliwość. W analizie przebiegów czasowych EEG wyróżniamy przebiegi falowe, różniące się częstotliwością i amplitudą. Częstotliwość przebiegów EEG jest szczególnie ważna, ponieważ dominujące częstotliwości różnią się w zależności od stanu (czuwanie, senność, sen), w jakim znajduje się człowiek i mogą mieć

znaczenie w ocenie patologii. Fale alfa, występują przeważnie w okolicy ciemieniowo-potylicznej, charakteryzują się częstotliwością ($8 \div 12$) Hz i amplituda ($30 \div 100$) μV , natomiast fale beta, występujące w okolicy czołowej, mają częstotliwość > 13 Hz i amplitudę < 30 μV . Poza podstawowymi falami alfa i beta w elektrokardiogramie człowieka wyróżnia się delta i theta o częstotliwościach, odpowiednio ($1 \div 3$) Hz i ($4 \div 7$) Hz. Częstotliwości powyżej 25 Hz (fale gamma) nie są powszechnie spotykane w standardowym badaniu EEG, ale można je zaobserwować bezpośrednio z powierzchni kory mózgowej podczas zapisów wewnątrzczaszkowych.

Należy podkreślić, że każdy człowiek ma indywidualny zapis potencjałów elektrycznych mózgu, który wykształca się w wieku dojrzewania. Amplituda i częstotliwość fal EEG zależą także od składu krwi przepływającej przez naczynia mózgowe. W rezultacie, jednoznaczna interpretacja przebiegów EEG jest bardzo trudnym zagadnieniem. Często, wykorzystywaną procedurą jest porównanie wyników badania z dostępnymi wynikami wcześniejszych badań prezentowanymi w atlasach encefalografii [10]. Problem trudności interpretacyjnych jest rozwiązywany obecnie na dwa przeciwstawne sposoby, które opierają się na pomiarze aktywności elektrycznej mózgu wywołanej przez zastosowanie zewnętrznych bodźców.

Pierwszy sposób polega na uproszczeniu pomiaru przez ograniczenie liczby elektrod. Oczywiście związane jest to automatycznie z ograniczeniem badania do wybranych elementów mózgowia. Jako przykład można podać, stosowane w otolaryngologii, badanie słuchowych potencjałów wywołanych ABR (ang. Auditory Brainstem Response). ABR opiera się na rejestracji potencjałów bioelektrycznych, powstających w różnych częściach drogi słuchowej po podaniu bodźca akustycznego [11]. W układzie słuchowym można zarejestrować potencjały, które są generowane w ślimaku, nerwie słuchowym, pniu mózgu, ośrodkach podkorowych i korze mózgowej. W praktyce klinicznej największe znaczenie mają potencjały, które rejestruje się za pomocą elektrod powierzchniowych umieszczonych na głowie pacjenta (cztery elektrody), a bodźce akustyczne podawane są przez słuchawki umieszczone na uszach pacjenta.

Drugi kierunek rozwoju EEG, związany z rozwojem technik komputerowych, jest określany powszechnie jako mapowanie mózgu [12]. Metoda opiera się na wykorzystaniu znacznie większej liczby elektrod (nawet ponad 100) w celu określenia miejsca, intensywności, obszaru i kolejności zmian w aktywności neuronów. Powszechnie wiadomo, że zmiany aktywności neuronów zachodzą w czasie odbioru, percepcji i analizy różnych bodźców w poszczególnych polach korowych. Rozległość i kolejność wystąpienia zmian aktywności neuronów w polach korowych jest wskaźnikiem intensywności procesów nerwowych zachodzących w całym mózgu. Aktualnie dostępne układy pomiarowe umożliwiają wielokrotne wyznaczenie map częstotliwości fal EEG, potencjału elektrycznego i przepływu prądu na powierzchni mózgu w ciągu 1 sekundy. Mapowanie mózgu jest obecnie wykorzystywane wyłącznie w badaniach naukowych. Brak wykorzystania w praktyce klinicznej wynika głównie z braku standaryzacji metody.

Płynące w mózgowiu człowieka prądy elektryczne generują także endogenne pola magnetyczne. Magnetoencefalografia [13] jest techniką diagnostyczną znaną od kilkudziesięciu lat. Technika ta jest jednak sporadycznie wykorzystywana w praktyce klinicznej ze względu na bardzo małe wartości generowanych w mózgowiu pól magnetycznych ($< 10^{-9}$ T), co wymaga zastosowania bardzo czułych i tym samym bardzo skomplikowanych magnetometrów SQUID (ang. Superconducting Quantum Interference Device).

EEG jest powszechnie stosowaną metodą w praktyce klinicznej. W badaniach podstawowych dotyczących działania PEM na mózgowie stosowane jest głównie mapowanie mózgu w wykorzystaniem układów wieloelektrodowych oparte na komputerowej analizie danych eksperymentalnych [14].

W badaniach poznawczych i klinicznych mózgowia wykorzystywane są także metody obrazowe, które umożliwiają badanie czynnościowe mózgu. Poszczególne rejony mózgu aktywizują się w trakcie wykonywania rozmaitych zadań i zużywają wówczas energię czerpaną z procesu utleniania glukozy. Produkcja energii wymaga więc dostarczenia do wybranej grupy neuronów zarówno tlenu, jak i glukozy przez zwiększenie perfuzji krwi. Zawartość tlenu określana jest metodą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego fMRI (ang. functional Magnetic Resonance Imaging) z zastosowaniem techniki BOLD (ang. Blood Oxygen Level Dependent) [15]. Technika BOLD oparta jest na magnetycznych właściwościach hemoglobiny. W pełni natleniona hemoglobina (HbO_2), podobnie jak tkanki mózgowia, jest diamagnetykiem. Natomiast pozbawiona tlenu hemoglobina (Hb) zawiera cztery niesparowane elektrony i jest silnym paramagnetykiem. W rezultacie konsumpcja tlenu przez grupę neuronów (przejście $\text{HbO}_2 \rightarrow \text{Hb}$) powoduje generowanie endogennych gradientów pola magnetycznego, co skutkuje zmianami czasów relaksacji. Stosując szybkie sekwencje obrazowania wyznaczane są obszary mózgu, w których następują zmiany czasu relaksacji (najczęściej T_2^*). Jest to znakiem wzrostu konsumpcji tlenu i tym samym aktywności danej grupy neuronów kory mózgowej.

Możliwy jest także bezpośredni pomiar wykorzystania glukozy w grupie neuronów z zastosowaniem tomografii pozytonowej PET (ang. Positron Emission Tomography) [16]. W mapowaniu zużycia glukozy stosujemy jako znacznik FDG (FluoroDeoksyGlukoza znakowana radioizotopem ^{18}F), podobnie jak w diagnostyce onkologicznej. W cząsteczce FDG fluor zamienia grupę hydroksylową związaną z drugim atomem węgla w cząsteczce glukozy. Tak zbudowany analog glukozy początkowo ulega w neuronach przemianom podobnym do jej niemodyfikowanej cząsteczki. Jednak w przeciwieństwie do glukozy, FDG nie może przejść całego szlaku glikolizy. Enzym izomeraza glukozofosforanowa rozpoznaje różnicę struktury FDG i glukozy, co blokuje przebieg dalszych etapów glikolizy FDG. W rezultacie, znakowane ^{18}F cząsteczki akumulują się w neuronie. Wykonując standardowe badanie PET mózgu możemy wyznaczyć, w których regionach mózgu następuje podwyższone zużycie glukozy, co jest wykorzystywane w diagnostyce neuropatologicznej.

Techniki obrazowe są obecnie powszechnie stosowane w diagnostyce onkologicznej mózgowia. W diagnostyce innych stanów neuropatologicznych [17], PET i MRI są sporadycznie stosowane, głównie ze względów ekonomicznych. W badaniach poznawczych dotyczących działania PEM na mózgowie ograniczeniem stosowania PET jest także problem potencjalnej szkodliwości promieniowania jonizującego. W przypadku MRI, wymagane jest zastosowanie metod obrazowania, które nie są rutynowo stosowane w praktyce klinicznej. W badaniach podstawowych metody te są także rzadko stosowane, ale prace z zastosowaniem tych technik występują w literaturze tematu [18, 19].

W diagnostyce mózgowia są także stosowane metody pośrednie, które w istocie oparte są na podstawowej zasadzie działania układu nerwowego człowieka odpowiadającego za sterowanie aktywnością organizmu. Zewnętrzne lub wewnątrzustrojowe bodźce docierają drogami aferentnymi do mózgowia, gdzie są analizowane. Wyniki analizy są przekazywane drogami eferentnymi do wybranych narządów wywołując ściśle określone reakcje. Opisuując ilościowo reakcję dla określonego bodźca można wnioskować o działaniu układu nerwowego. Jako przykład można podać funkcjonowanie mechanizmów regulacyjnych w obrębie układu sercowo-naczyniowego, co odbywa się z udziałem autonomicznego układu nerwowego (AUN).

AUN dzieli się na część sympatyczną (SNS) i parasympatyczną (PNS), które mają przeciwstawne działanie. SNS uaktywnia się w sytuacjach wymagających od organizmu intensywnego działania, natomiast PNS jest aktywny podczas odpoczynku i wykazuje przeciwne działanie do SNS. W przypadku reakcji na bodziec dochodzi do zmiany relacji między SNS i PNS na korzyść jednego z nich. Dla układu sercowo-naczyniowego efekty są widoczne, między innymi, w działaniu węzła zatokowego (zmiana rytmu serca), mięśnia sercowego (inotropizm) i tętnic (opór naczyniowy). W rezultacie, ocena aktywności AUN może zostać oparta na badaniach zmienności rytmu zatokowego serca, zmienności ciśnienia tętniczego, wskaźnikach odruchu baroreceptorów czy też wskaźnikach hemodynamicznych serca wyznaczanych na podstawie pomiarów impedancji klatki piersiowej (kardioimpedancja).

Należy podkreślić, że lokalizacja anatomiczna regionów mózgowia odpowiedzialnych za funkcjonowanie AUN nie jest jednoznaczna. Uważa się, że kora wyspy zarządza sympatyczną i parasympatyczną częścią AUN. W działaniu kory wyspy występuje lateralizacja lewo/prawo półkulowa. W uproszczeniu prawa półkula odpowiada za działanie SNS, natomiast lewa półkula za PNS. Dodatkowo, na obecnym stanie wiedzy nie można jednoznacznie określić, czy zaburzenie będzie powodować pobudzenie czy hamowanie działania SNS i lub PNS. Pewne jest natomiast, że jeśli zaburzenie występuje, powinno wywołać zmiany na obserwowanym trendzie zmian parametrów.

Wyżej opisana metoda oceny AUN jest powszechnie stosowana klinicznie [20-22]. Z reguły, wykonanie badania polega na przeprowadzeniu różnych testów. W zasadzie każdy test wymaga współpracy z pacjentem. Im test jest prostszy, tym większa szansa na eliminację

elementów związanych z nieprawidłowym wykonywaniem poleceń przez pacjenta. Współcześnie używane układy pomiarowe AUN umożliwiają wyznaczenie ponad 50 parametrów, z których tylko część jest wykorzystywana w praktyce do uzyskania konkretnej informacji diagnostycznej. Należy podkreślić, że testy oceniające zachowanie się AUN w spoczynku i po zadziałaniu bodźców zewnętrznych należą do badań bezpiecznych. Wykonywane są także badania podstawowe wpływu PEM na AUN z wykorzystaniem układów wykorzystywanych klinicznie [23-27].

3. Promieniowania elektromagnetycznego w terapii mózgu

Dwie metody nieinwazyjnej stymulacji elektromagnetycznej mózgu są aktualnie najczęściej wykorzystywane w praktyce klinicznej: przeczaszkowa stymulacja elektryczna prądem stałym tDCS (ang. transcranial Direct Current Stimulation) oraz przeczaszkowa stymulacja magnetyczna TMS (ang. Transcranial Magnetic Stimulation). W przypadku tDCS umieszczone są, w odpowiednim położeniu, najczęściej dwie elektrody na skórze głowy. W trakcie zabiegu przez mózg pacjenta przepływa niewielki prąd stały (~1 mA). Metoda TMS opiera się na umieszczeniu, bez kontaktu z ciałem pacjenta, cewki generującej bardzo silne impulsowe pole magnetyczne (rzędu 2 T). Należy podkreślić, że podstawy biofizyczne obu technik terapeutycznych nie są do końca wyjaśnione, a ich zastosowanie oparte jest na analizie statystycznej danych zebranych dla dużych populacji chorych. Metody te zostały jednak dopuszczone do zastosowań klinicznych w szerokiej gammie schorzeń neuropatologicznych (poprawa funkcji poznawczych, ból, depresja, udar mózgu, choroby Parkinsona i Alzheimerera) jak i zaburzeń psychicznych.

W realizacji praktycznej technika tDCS jest bardzo prosta [28]. Na skórze głowy pacjenta umieszczamy w odpowiednich miejscach dwie elektrody (anoda/katoda) o powierzchni ~10 cm². Prostownik lub zwykła bateria jest źródłem prądu stałego przepływającego przez mózg. Istotnym parametrem metody jest kierunek przepływu prądu. Kierunek przepływu prądu różnicuje stymulację neuronów w pobliżu anody i katody poprzez modulację potencjału spoczynkowego. Stymulacja anodowa wspomaga depolaryzację neuronów, zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia potencjałów czynnościowych, podczas gdy stymulacja katodowa hiperpolaryzuje neurony, zmniejszając w ten sposób prawdopodobieństwo wystąpienia potencjałów czynnościowych. W metodzie tDCS nie są generowane potencjały czynnościowe, a występuje tylko modyfikacja potencjału spoczynkowego. W ostatnich latach wprowadzono do praktyki klinicznej modyfikację metody tDCS [28], zastępując prąd stały prądami zmiennymi. Stosowana jest technika tACS (ang. transcranial Alternating Current Stimulation), w której prąd stały zostaje zastąpiony prądem zmiennym o częstotliwości charakterystycznej do fal obserwowanych w elektroencefalografii. Innym rozwiązaniem jest technika tRNS (ang. transcranial Random Noise Stimulation), w której stosowane jest napięcie w formie białego szumu w zakresie

częstotliwości ($0,1 \div 640$) Hz w celu desynchronizacji patologicznych fal generowanych w mózgu.

W metodzie TMS w pobliżu głowy pacjenta umieszczona jest cewka, przez którą płynie prąd rozładowania kondensatora, co generuje impuls pola magnetycznego trwający kilkaset mikrosekund [29]. W zależności od lokalizacji cewki, w różnych obszarach kory mózgowej lub mózdzku, zgodnie z prawem Faradaya, generowany jest prąd elektryczny wywołujący depolaryzację błon komórkowych neuronów. W mózgu efektywnej stymulacji podlega jedynie kora, ponieważ w głębszych strukturach generowany prąd jest zbyt słaby, aby wywołać depolaryzację błon. Oczywiście, analogiczny efekt można uzyskać stosując bezpośrednio pole elektryczne. Rozwiązanie to nie jest jednak obecnie stosowane, ponieważ z racji dużego oporu elektrycznego kości czaszki konieczne jest zastosowanie silnych pól elektrycznych, co może wywoływać efekty bólowe w trakcie zabiegu. Stosując różne kształty cewek i różne ich lokalizacje można wywołać depolaryzację neuronów korowych w różnych regionach mózgu. Obecnie dostępne są urządzenia zdolne do dostarczania nie tylko pojedynczych impulsów pola magnetycznego, lecz także paczek impulsów rTMS (ang. repetitive TMS) o częstotliwości w zakresie ($1 \div 50$) Hz. Umożliwia to stosowanie bardzo szerokiego spektrum schematów czasowych terapii (różne czasy trwania paczki impulsów o danej częstotliwości i różne przerwy czasowe między paczkami) i jednocześnie optymalizację schematu czasowego terapii w zależności od konkretnego schorzenia.

Należy podkreślić, że omówione metody są ciągle modyfikowane w celu optymalizacji efektów terapii. Bardzo istotny jest fakt, że obie metody mogą wywołać efekty terapeutyczne, które trwają dłużej niż stymulacja oraz niskie koszty stosowanej aparatury. Można także, w rozbudowanej wersji, zastosować TMS do celów diagnostycznych jak i badaniach o charakterze poznawczym [30]. Warto zwrócić uwagę, że stosowane częstotliwości impulsów w wyżej opisanych metodach terapeutycznych pokrywają się z częstotliwościami endogennymi. W większości przypadków są one < 100 Hz. Jedynie w metodzie tRNS stosowane są wyższe częstotliwości na poziomie kilkuset Hz.

4. Hipotetyczne efekty nietermiczne indukowane przez PEM w mózgowiu

W opisie oddziaływania PEM z mózgowiem należy w pierwszej kolejności uwzględnić budowę anatomiczną głowy człowieka. Aby dotrzeć do powierzchni kory mózgowej promieniowanie przechodzi kolejno przez różne struktury tkankowe. Są to kolejno: skóra (grubość warstwy około 1,5 mm), tkanka tłuszczowa (1,5 mm), tkanka mięśniowa (2,5 mm), kość czaszki (4,5 mm), opona twarda (1 mm) i płyn mózgowo-rdzeniowy (1 mm). Dla typowej geometrii głowy człowieka można oszacować, że z padającej na powierzchnię skóry gęstości mocy PEM, około 70%, 55% i 30% dotrze do powierzchni kory mózgowej, odpowiednio dla częstotliwości 900 MHz, 2500 MHz i 5000 MHz.

Należy także zwrócić uwagę, że większość badań poznawczych mózgowia wykonywana jest w eksperymentach zwierzęcych z wykorzystaniem małych zwierząt laboratoryjnych (szczury,

myszy) [31]. Z racji innej skali anatomicznej głowy zwierząt, efekty absorpcyjnych PEM są diametralnie różne dla zwierząt i dla człowieka. Dodatkowy problem tkwi w anatomii mózgowia zwierząt, które jest dużo mniej skomplikowane w porównaniu z mózgiem człowieka. Niestety fakty te są zupełnie pomijane w interpretacji większości wyników eksperymentalnych.

Efekty działania PEM na mózgowie człowieka możemy rozpatrywać w różnych skalach [32 - 34]. Można badać skutki działania PEM na cały narząd lub korzystając z informacji fizjologicznych, możliwe jest badanie wpływu PEM na wybrane anatomiczne segmenty mózgowia. Finalnie możemy badać modulację przez PEM efektów zachodzących w skali molekularnej.

Badania epidemiologiczne działania PEM na mózgowie przeprowadzane są w aspekcie narażenia zawodowego (stacje radarowe, telewizyjne stacje transmisyjne) lub działania PEM na populację ogólną (stacje bazowe i aparaty telefonii komórkowej). Wykonywane są także eksperymenty z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych. Do rozpoznawanych zmian neuropsychiatrycznych należą: zaburzenia snu, ból głowy, objawy depresyjne, zmęczenie, dysestezja, zaburzenia koncentracji i pamięci, zawroty głowy, drażliwość, utrata apetytu, stany lękowe, nudności, pieczenie/mrowienie skóry, dermatografizm oraz zmiany EEG [35-40]. Podejmowane są także próby powiązania ekspozycji na PEM z częstotliwością występowania różnych patologii mózgowia, głównie chorób nowotworowych [41-43]. Wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych, z wyjątkiem wykorzystania PEM o dużej gęstości mocy, pozostają kontrowersyjne w przypadku zmian neuropsychiatrycznych. Brak jest także jednoznacznych dowodów na to, że PEM posiada działanie rakotwórcze. Należy podkreślić, że wyniki eksperymentów dowodzą nie tylko negatywnych, lecz także pozytywnych skutków działania PEM na mózgowie. Podstawowym problemem w badaniach populacyjnych pozostaje zagadnienie standaryzacji parametrów eksperymentu (częstotliwość, modulacja, gęstość mocy, czas ekspozycji). Funkcjonowanie organizmu zależy od bardzo wielu czynników zewnętrznych, których kontrola, a w wielu przypadkach nawet identyfikacja jest niemożliwa. W związku z tym porównywanie wyników, czy też możliwość powtórzenia eksperymentu są bardzo ograniczone. Dodatkowo, badania epidemiologiczne mają ograniczoną wartość poznawczą.

Przy badaniach wpływu PEM na poszczególne rejony ludzkiego mózgu stosuje się powszechnie lokalizację anten odzwierciedlającą stosowanie telefonu komórkowego. Przy takiej lokalizacji anteny, ewentualne efekty działania PEM powinny być obserwowane przede wszystkim w płatach skroniowych mózgu. W dalszej kolejności, ze względu na anatomiczną lokalizację, można się spodziewać indukowania zmian w hipokampie oraz korze wyspy. Należy podkreślić, że opis działania poszczególnych rejonów ludzkiego mózgu, na obecnym poziomie wiedzy, nie jest typowym dla biofizyki opisem przyczynowo-skutkowym. W wielu przypadkach korzystamy z powszechnie akceptowanych hipotez opartych na obserwacjach klinicznych i pracach eksperymentalnych wykonanych na materiale zwierzęcym. Istnieją jednak hipotezy, których interpretacja nie jest jednoznaczna.

Płat skroniowy jest między innymi ośrodkiem słuchu. W działaniu płata skroniowego występuje wyraźna lateralizacja lewo-prawo półkulowa. Lewy płat skroniowy, gdzie mieści się ośrodek czuciowy mowy Wernicke'go, odpowiada za rozumienie mowy. Prawy płat skroniowy odpowiada za odbiór wrażeń muzycznych. Mechanizm detekcji wszystkich rodzajów dźwięków jest jednak nieco bardziej skomplikowany. Pierwotna kora słuchowa jest zlokalizowana w środku długości górnego zakrętu skroniowego, w obu płatach skroniowych. Dźwięki odbierane przez dane ucho trafiają najpierw do kontralateralnego płata skroniowego. Należy jednak pamiętać o połączeniu między lewą i prawą półkulą (ciało modzelowate), a także o tym, że część informacji dźwiękowej dociera również do ipsilateralnego płata w stosunku do słuchającego ucha. Reasumując, w badaniach możliwe jest zaobserwowanie różnic prawa/lewa strona działania źródła i rodzaju odbieranych dźwięków (mowa/muzyka).

Hipokamp odgrywa ważną rolę w przenoszeniu informacji z pamięci krótkotrwałej do pamięci długotrwałej oraz w orientacji przestrzennej. Stwierdzono doświadczalnie, że uszkodzenie hipokampa w znacznym stopniu upośledza u zwierząt zdolności uczenia się. Człowiek i inne ssaki posiadają dwa hipokampy, po jednym na każdą półkulę mózgu, ale problem lateralizacji w działaniu hipokampa nie jest jednoznacznie wyjaśniony. Badania działania wpływu na hipokamp powinny polegać na sprawdzeniu zdolności przenoszenia informacji z pamięci krótkotrwałej do pamięci długotrwałej.

Trzecią strukturą mózgu narażoną na działanie PEM jest kora wyspy. Uważa się, że kora wyspy zarządza sympatyczną i parasympatyczną częścią autonomicznego układu nerwowego (AUN) oraz że bierze między innymi udział w odczuwaniu emocji. W działaniu kory wyspy występuje lateralizacja lewo/prawo półkulowa. W uproszczeniu prawa półkula odpowiada za działanie sympatycznej części AUN, natomiast lewa półkula za część parasympatyczną. Ponieważ działanie AUN można ocenić w powszechnie stosowanym badaniu klinicznym, badania działania PEM na mózgowie poprzez badanie AUN wydają się być w pełni uzasadnione.

Bazując głównie na wynikach eksperymentów z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych, w najnowszych pracach, potwierdzono zmiany wywołane w hipokampie przez ekspozycję na PEM [44-49]. Obserwowane zmiany dotyczą zarówno efektów ogólnoustrojowych (upośledzenie funkcji poznawczych), jak i szerokiego spektrum zmian na poziomie komórkowym i molekularnym (autofagocytoza, rozerwanie jednej nici DNA, uszkodzenia pęcherzyków synaptycznych, apoptoza neuronów). Wprawdzie w większości prac interpretacja wyników oparta jest na dyskusyjnych hipotezach, ogólny wniosek o uszkodzeniu hipokampa małych zwierząt laboratoryjnych w wyniku ekspozycji na PEM, wydaje się bezdyskusyjny. Należy jednak pamiętać, że nie można bezpośrednio przenosić wyników eksperymentów zwierzęcych na ludzi.

Niewątpliwie najwięcej prac badawczych wykonywanych w ostatnich latach dotyczących działania PEM na mózgowie, dotyczy badań w skali molekularnej i komórkowej. Tego typu badania można wykonywać na materiale zwierzęcym lub z wykorzystaniem techniki hodowli komórkowych. Z całej gammy postulowanych efektów [50] dwa wydają się najczęściej rozważanymi w ostatnich latach. Pierwszym efektem jest zaburzenie równowagi w produkcji

i dezintegracji wolnych rodników [51-53]. Drugim mechanizmem jest, szeroko rozumiane, zaburzenie przewodzenia synaptycznego między neuronami [54,55].

Podstawy fizyczne działania wolnych rodników są związane z konfiguracją spinów elektronów w atomach i cząsteczkach. Rodnik posiada na pewnym orbitalu niesparowany elektron i dąży do przyjęcia lub oddania elektronu, czyli jest zazwyczaj bardzo reaktywny chemicznie. W komórce występują jednak związki chemiczne (antyoksydanty), które neutralizują wolne rodniki. Fizjologicznie jest zachowana równowaga między wolnymi rodnikami a antyoksydantami. Zaburzenie tej równowagi, wskutek ekspozycji na PEM, może prowadzić do stanów patologicznych. Podstawowym i do tej pory nierozwiązanym problemem jest problem mechanizmu zaburzenia równowagi rodnik/antyoksydant w wyniku ekspozycji na PEM. Tematyka ta jest badana zarówno w eksperymentach z wykorzystaniem techniki hodowli komórkowych, jak i w eksperymentach na zwierzętach [56-58]. Uzyskane wyniki są jednak niejednoznaczne. Należy podkreślić, że działanie PEM musiałoby prowadzić do zmiany konfiguracji elektronów, czyli do zmiany momentu magnetycznego układu. W związku z tym podejmowane próby opisu działania PEM obejmują, w tym przypadku, oddziaływania magnetyczne.

Koncepcja zaburzenia przewodzenia synaptycznego między neuronami jest oparta na podstawowym mechanizmie działania mózgu, który opiera się na przekazywaniu sygnałów poprzez połączenie synaptyczne między miliardami neuronów. Nawet niewielka modyfikacja połączeń między neuronami w dowolnym segmencie mózgu, może wywołać znaczące zaburzenie działania całego narządu. Komunikacja synaptyczna jest wieloetapowym procesem. Dla synapsy chemicznej docierający do kolbki presynaptycznej potencjał czynnościowy aktywuje kanały wapniowe sterowane napięciem. Indukuje to szereg procesów, które finalnie powodują egzocytozę neurotransmitera (w korze mózgowej jest to głównie kwas glutaminowy) do szczeliny synaptycznej. Neurotransmitter dyfunduje przez szczelinę synaptyczną i łączy się z receptorem na błonie postsynaptycznej, co ostatecznie prowadzi do powstania potencjału postsynaptycznego. Należy zwrócić uwagę, że w organizmie człowieka występują zarówno neuroprzekaźniki pobudzające, jak i hamujące. W mózgu człowieka istnieją także znacznie szybciej działające (~1000 razy) synapsy elektryczne, w których przekaz sygnału odbywa się bez udziału neurotransmitera.

Podany opis obrazuje wieloetapowość przekazu synaptycznego. W prowadzonych badaniach szczegółowo rozpatruje się działanie PEM na wybrane etapy działania synapsy. W pierwszej kolejności potwierdzony został wpływ PEM na działanie kanałów wapniowych bramkowanych napięciem [54]. Sugerowana jest także aktywacja receptora NMDA (N - metylo- D- asparaginowy) [59] kwasu glutaminowego, co powoduje zaburzenia transportu tego neurotransmitera [60] i tym samym działania synapsy. W hodowlach neuronów hipokampu szczura stwierdzono także ograniczenie pobudliwości i liczby połączeń synaptycznych w wyniku ekspozycji na PEM [61]. W oparciu o podane przykłady można jednoznacznie stwierdzić, że ekspozycja na PEM neuronów zwierząt zaburza transport synaptyczny. Otwartym natomiast pozostaje pytanie o możliwość przeniesienia wyników na neurony ludzkiego mózgu.

5. Podsumowanie

Rozwój technologii w ostatnich latach doprowadził do sytuacji, w której PEM stało się nieodzowną częścią współczesnego życia, a uniknięcie ekspozycji organizmu człowieka na PEM jest praktycznie niemożliwe. Bazując na wynikach eksperymentów z wykorzystaniem małych zwierząt laboratoryjnych można stwierdzić, że mózgowie jest uważane za najbardziej wrażliwy organ na działanie PEM. W rezultacie, biologiczne skutki działania PEM na mózgowie stanowi tematykę badań prowadzonych w wielu ośrodkach.

Mimo ponad kilkudziesięciu lat badań, nie opracowano do tej pory jednej powszechnie akceptowanej teorii dla opisu działania PEM na mózgowie człowieka, podobnie jak na inne układy biologiczne. Jedynym potwierdzonym jednoznacznie skutkiem działania PEM jest lokalny wzrost temperatury ciała. Efekt termiczny można opisać ilościowo na gruncie rozważań biofizycznych.

Analiza zgromadzonych danych eksperymentalnych pozwala uznać, że ekspozycja na PEM powoduje zmiany w mózgach małych zwierząt laboratoryjnych. Zmiany dotyczą zarówno skali ogólnoustrojowej (utrata pamięci i zdolności uczenia), segmentów mózgu (hipokamp), jak i skali molekularnej (wolne rodniki, synapsa). Zwiększenie prawdopodobieństwa zachorowania na choroby nowotworowe nie zostało natomiast potwierdzone. Należy podkreślić, że nie można automatycznie przenosić wyników eksperymentów zwierzęcych na człowieka, szczególnie w przypadku tak skomplikowanego narządu jakim jest mózg.

W przypadku mózgowia człowieka, w większości przypadków publikowane prace podsumowują badania epidemiologiczne. Wyniki eksperymentów są interpretowane na gruncie różnych hipotez i nie dostarczają praktycznie żadnych informacji o działaniu PEM na mózgowie na poziomie molekularnym. Należy także podkreślić, że homeostaza organizmu jest zależna od wielu czynników endogennych i środowiskowych. Uwzględnienie skutków jednego czynnika, przy jednoczesnym braku standaryzacji pozostałych prowadzi do wniosków o ograniczonej wartości merytorycznej. Ta podstawowa zasada metodyczna jest często pomijana w interpretacji wyników wielu eksperymentów.

Warto także wspomnieć, że promieniowanie elektromagnetyczne w różnych zakresach częstotliwości jest także wykorzystywane w diagnostyce i terapii. Wiele nowych technik jest obecnie badanych, także na poziomie testów klinicznych. W rezultacie można stwierdzić, że występowanie negatywnych efektów przy ekspozycji na PEM głowy człowieka nadal pozostaje sprawą otwartą, a rozwiązanie problemu wymaga dalszych badań.

Literatura

[1] Hoff HE. Galvani and the pre-Galvanian electrophysiologists. *Ann Sci.* 1936, 1, 157-72.

[2] Barnes FS (ed.). *Bioengineering and Biophysical Aspects of Electromagnetic Fields.* CRC Press, Boca Raton, 2018.

- [3] Malmivuo J, Plonsey R. Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. Oxford University Press, Oxford, 2012.
- [4] Popov I, Ishai PB, Khamzin A, Feldman A. The mechanism of the dielectric relaxation in water. Phys. Chem. 2016, 18, 13941-53.
- [5] Barnes FS. Radio-microwave interactions with biological materials. Health Phys. 1989, 56, 759-66.
- [6] Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. J Appl Physiol. 1948,1,93-122.
- [7] Sienkiewicz Z, van Rongen E, Croft R, Ziegelberger G, Veyret B. A closer look at the thresholds of thermal damage. Health Phys. 2016,111,300-6.
- [8] Jasper H. Report of the committee on methods of clinical examination of electroencephalography. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1958, 10, 370-5.
- [9] St. Luis EK, Frey LC. Electroencephalography. 2016, American Epilepsy Society, Chicago, USA.
- [10] Gelisse P, Crespel A. Atlas of Electroencephalography. 2019: Awake and sleep EEG. John Libbey Eurotext, Arcueil, 2019.
- [11] Skoe e, Kraus N. Auditory brainstem response to complex sounds: a tutorial. Ear Hear. 2010, 31, 302-24.
- [12] Abbott A. Billion-dollar brain maps: what we've learnt. Nature, 2021, 598, 22-25.
- [13] Adjamian P. [The application of electro- and magnetoencephalography in tinnitus research – methods and interpretations. Front Neurol.](#) 2014.
- [14] Kashyap N, Vats P. [A comprehensive review of the brain mapping technique.](#) 2019.
- [15] Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. Neurosurg Clin N Am. 2011, 22, 133–9.
- [16] Bailey DL, Townsend DW, Peter E Valk PE, Maisey MN. Positron Emission Tomography. Springer, Londyn, 2005.
- [17] Lameka K, Farwell MD, Ichise M. Positron Emission Tomography. Handbook Clin Neurol. 2016, 135, 209-27.
- [18] Gultekin DH, Moeller L. NMR imaging of cell phone radiation absorption in brain tissue. Proc Nat Acad Sci. 2013, 110, 58-63.
- [19] Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Vaska P, Fowler JS, Telang F, Alexoff D, Logan J, Wong C. Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. JAMA. 2011, 305, 808–13.

- [20] Ptaszyński P, Kaczmarek K, Wrancik JK. Ocena funkcji układu autonomicznego w kardiologii. *Post Nauk Med.* 2014, 7, 439-46.
- [21] Rydlewska A, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasik W, Jankowska EA, Ponikowski P. Ocena aktywności autonomicznego układu nerwowego związanej z odruchową regulacją układu sercowo-naczyniowego i oddychania. *Kardiol Pol.* 2010, 68, 951-7.
- [22] Kaźmierski R. Wpływ zaburzeń czynności mózgu na serce. *Pol Przegląd Neurol.* 2016, 12, 131-8.
- [23] Hu C, Zuo H, Li Y. Effects of radiofrequency electromagnetic radiation on neurotransmitters in the brain. *Front Public Health.* 2021, 9, 691880.
- [24] Belpomme D, Hardell L, Belyaev I, Burgio E, Carpenter DO. Thermal and non-thermal health effects of low intensity non-ionizing radiation: An international perspective. *Environ Pollut.* 2018, 242, 643–58.
- [25] Wang H, Tan SZ, Xu XP, Zhao L, Zhang J, Yao BW, et al. Long term impairment of cognitive functions and alterations of NMDAR subunits after continuous microwave exposure. *Physiol Behav.* 2017, 181, 1–9.
- [26] Beach V, Weller S, Redmayne M. A novel database of bio-effects from non-ionizing radiation. *Rev Environ Health.* 2018, 33, 273–80.
- [27] Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil Int J.* 2011, 21, 602-17.
- [28] De Souza CC, PintoVidor L, de Souza A, Alícia Deitos A, SarahVolz M, Fregni F, Caumo W, Torres ILS. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psych.* 2012, 3, 110.
- [29] Hellett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron.* 2007, 55, 187-99.
- [30] Antczak J, Waliszewska-Prosół M, Banach M. Przechczaszkowa stymulacja magnetyczna – praktyczne zasady badania i zastosowanie kliniczne. *Family Med Primary Care Rev.* 2015, 17, 274–9.
- [31] Zhi WJ, Wang LF, Hu XJ. Recent advances in the effects of microwave radiation on brains. *Military Medical Research.* 2017, 4, 29.
- [32] Mumtaz S, Rana JN, Choi EH, Han I. Microwave radiation and the brain: mechanisms, current status, and future prospects. *Int J Mol Sci.* 2022, 23, 9288.
- [33] Zhang j, Sumich A, Wang GY. Acute effects of radiofrequency electromagnetic field emitted by mobile phone on brain fuction. *Bioelectromg.* 2017, 38, 329-38.
- [34] Pall ML. Microwave frequency electromagnetic fields (EMFs) produce widespread neuropsychiatric effects including depression. *J Chem Neuroanat.* 2016, 75, 43-51.

- [35] Mortazavi S, Tavakkoli-Golpayegani A, Haghani M, Mortazavi S. Looking at the other side of the coin: the search for possible biopositive cognitive effects of the exposure to 900 MHz GSM mobile phone radiofrequency radiation. *J Environ Health Sci Eng.* 2014, 12, 75.
- [36] Otto M, von Mühlendahl KE. Electromagnetic fields (EMF): do they play a role in children's environmental health (CEH)? *Int J Hyg Environ Health.* 2007, 210, 635–44.
- [37] Wang H, Peng R, Zhou H, Wang S, Gao Y, Wang L. Impairment of long-term potentiation induction is essential for the disruption of spatial memory after microwave exposure. *Int J Radiat Biol.* 2013, 89, 1100–7.
- [38] Bortkiewicz A, Gadzicka E, Szykowska A, Politanski P, Mamrot P, Szymczak W, Zmyslony M. Subjective complaints of people living near mobile phone base stations in Poland. *Int J Occup Med Environ Health.* 2012, 25, 31–40.
- [39] Conrad RH. 2013. [Smart Meter Health Effects Survey and Report.](#)
- [40] Thome S, Harenstam A, Hagberg M. Mobile phone use and stress, sleep disturbances, and symptoms of depression among young adults – a prospective cohort study. *BMC Public Health.* 2011, 11, 66.
- [41] Hardell L, Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH. Case-control study of the association between malignant brain tumours diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. *Int J Oncol.* 2013, 46, 1833-45.
- [42] Aydin D, Feychting M, Schüz J, Tynes T, Andersen TV, Schmidt LS, Poulsen AH, Johansen C, Prochazka M, Lannering B, Klæboe L, Eggen T, Jenni D, Michael Grotzer M, von der Weid, N Kuehni CE, Röösl M. Mobile phone use and brain tumors in children and adolescents: a multicenter case–control study. *J Natl Cancer Inst.* 2011, 103, 1264–76.
- [43] Mevissen M, Jerrold M, Ward JM, Kopp-Schneider A, McNamee JP, Andrew W, Wood AW, Rivero TM, Thayer K, Straif K. Effects of radiofrequency electromagnetic fields (RF EMF) on cancer in laboratory animal studies: A protocol for a systematic review *Environ Int.* 2022, 161, 107106.
- [44] Sylvestre DA, Otoki Y, Metherel AH, Bazinet RP, Slupsky CM, Taha, AY. Effects of hypercapnia/ischemia and dissection on the rat brain metabolome. *Neurochem Int.* 2022, 156, 105294.
- [45] Hao Y, Li, W, Wang H, Zhang J, Wang H, Dong J, Yao B, Xu X, Zhao, L, Peng R. Microwave radiation induces neuronal autophagy through miR-30a-5p/AMPK α 2 signal pathway. *Biosci Rep.* 2022, 42, BSR20212584.
- [46] Payne JA, Barnes RA, Downey AX, Freeman DA, Johnson LR, Rodriguez RA, Sloan MA, Valdez, CM, Voorhees WB, Whitmore JN. Temperature Dynamics in Rat Brains Exposed to Near-Field Waveguide Outputs at 2.8 GHz. *Bioelectromag.* 2022, 43, 14–24.

- [47] Hasan I, Rubayet Jahan M, Nabiul Islam M, Rafiqul Islam M. Effect of 2400 MHz mobile phone radiation exposure on the behavior and hippocampus morphology in Swiss mouse model. *Saudi J Biol Sci.* 2022, 29, 102–10.
- [48] Shahin S, Banerjee S, Singh SP, Chaturvedi CM. 2.45 GHz Microwave Radiation Impairs Learning and Spatial Memory via Oxidative/Nitrosative Stress Induced p53- Dependent/Independent Hippocampal Apoptosis: Molecular Basis and Underlying Mechanism. *Toxicol Sci.* 2015, 148, 380–99.
- [49] Zhu R, Wang, H, Xu, X, Zhao L, Zhang J, Dong J, Yao B, Wang H, Zhou H, Gao Y. Effects of 1.5 and 4.3 GHz microwave radiation on cognitive function and hippocampal tissue structure in Wistar rats. *Sci Rep.* 2021, 11, 10061.
- [50] Sheppard AR, Swicord ML, Balzano Q. Quantitative evaluations of mechanisms of radiofrequency interactions with biological molecules and processes. *Health Phys.* 2008, 95, 365–96.
- [51] Funk RHW, Monses t, Ozkucur N. Electromagnetic effects – from cell biology to medicine. *Sci Direct.* 2009, 43, 177-264.
- [52] Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010, 4, 118–126.
- [53] Hore PJ, Mouritsen H. The radical pair mechanism of magnetoreception. *Ann Rev Biophys.* 2016, 45, 299-344.
- [54] Pall ML. Electromagnetic fields act via activation of voltage-gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects. *J Cell Mol Med.* 2013, 17, 958–65.
- [55] Altunkaynak BZ, Altun G, Yahyazadeh A, et al. Different methods for evaluating the effects of microwave radiation exposure on the nervous system. *J Chem Neuroanat.* 2015. 75: 62–9.
- [56] Kivrak EG, Yurt KK, Kaplan AA, Alkan I, Altun G. Effects of electromagnetic fields exposure on the antioxidant defense system. *J. Microsc. Ultrastruct.* 2017, 5, 167–176.
- [57] Mack A, Georg T, Kreis P, Eickholt BJ. Defective actin dynamics in dendritic spines cause on consequence of age-induced cognitive decline. *Biol Chem.* 2016, 397, 223-9.
- [58] Kayhan H, Esmekaya MA, Sagdam AS, Tuysuz MZ, Canseven AG, Yagci AM, Seyhan N. Does MW radiation affect gene expression, apoptotic level and cell cycle progression of human sh-sy5y neuroblastoma cells? *Cell Biochem Biophys.* 2016, 74, 99-107.
- [59] Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, Gouaux E. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature.* 2005, 438, 185–92.
- [60] Xiong L, Sun CF, Zhang J, Gao YB, Wang LF, Zuo HY. Microwave exposure impairs synaptic plasticity in the rat hippocampus and pc12 cells through over-activation of the NMDA receptor signaling pathway. *Biomed Environ Sci.* 2015, 28, 13–24.

[61] Xu S, Ning W, Xu Z, Zhou S, Chiang H, Luo J. Chronic exposure to GSM 1800-MHz microwaves reduces excitatory synaptic activity in cultured hippocampal neurons. *Neurosis Lett.* 2006, 398 253–7.