

Nuove possibilità diagnostiche tramite onde elettromagnetiche.*

Autori: *Clarbruno Vedruccio*¹, *Auguste Meessen*²

¹ COMSUBIN , Ufficio Studi. Marina Militare Italiana, via Libertà 1, La Spezia, Italia.
e-mail clarbruno@tin.it

² Institut de Physique, Université Catholique de Louvain, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium.

*** Pubblicato su *Fisica In Medicina AIFM*, 3, 225,230;2004.**

Introduzione e scopo

Una tecnologia innovativa ed il relativo metodo d'uso inventati e sviluppati dal fisico italiano C. Vedruccio, per la diagnosi elettromagnetica non invasiva di patologie tra cui i tumori e gli stati infiammatori, utilizza una sonda che emette un debole campo elettromagnetico che viene irradiato sulla superficie del corpo in prossimità dell'organo o del distretto che deve essere esaminato.

La sonda stimola minute oscillazioni elettriche nei tessuti per mezzo di un meccanismo fisico di trasferimento di energia. Tale interazione può essere rilevata adeguatamente nelle onde emesse dal generatore, come risultato di un processo di 'interazione di risonanza non-lineare'.

Il sistema, il cui nome commerciale è TRIMprob (Tissue Resonance Interaction Method), è stato sperimentato con successo nella diagnosi della prostata dove è stata dimostrata la sua efficacia nella individuazione delle patologie distinte in carcinomi, ipertrofie benigne, prostatiti. Sono state inoltre completate le sperimentazioni pilota su seno, stomaco-duodeno e vescica, mentre sono in corso su fegato, polmoni, intestino, reni e sono stati effettuati test preliminari su tiroide e pancreas. Questo articolo descrive il percorso che ha portato a sviluppare tale tecnologia ed il suo metodo d'uso.

Materiali e Metodi

La risposta di un qualunque materiale a campi elettrici oscillanti è definita da due funzioni dipendenti dalla frequenza: la costante dielettrica ϵ (relativa al vuoto) e la conduttività σ .

Schwan¹, Foster e Schwan^{2,3} pubblicarono i concetti basilari e i primi risultati sperimentali per i tessuti biologici, mentre Pethig e Krell⁴ ne discussero le possibili applicazioni. Questi autori introducevano anche la possibilità di rilevare il cancro per mezzo di campi elettromagnetici, in quanto costante dielettrica e conduttività mostravano significative differenze tra i tessuti normali e quelli affetti da patologie maligne. Queste modificazioni sono comprensibili e possono essere applicabili in modo molto semplice per scopi diagnostici. Frike e Morse⁵ nel 1926 effettuarono comparazioni tra le proprietà elettriche dei tumori maligni nella mammella umana rispetto ai tumori benigni e ai tessuti normali presi chirurgicamente dal seno. Le loro misure furono effettuate soltanto alla frequenza di 20 KHz, ma risultò evidente che la costante dielettrica ϵ era ben 10 volte più grande nei tessuti oncologici maligni (in crescita attiva) rispetto alle misurazioni effettuate su tessuti normali. I tumori benigni e quelli in uno stato degenerativo fornirono risultati intermedi, in quanto σ presentava approssimativamente gli stessi valori. Tali effetti dovevano essere imputabili agli *effetti di membrana*, che sono predominanti nei tessuti biologici alle frequenze comprese tra 3 KHz e 30 MHz. Un campo elettrico che polarizzi differenti media, può certamente creare *cariche superficiali* sia sull'interfaccia, che su entrambe le superfici della membrana cellulare. Queste cariche di superficie producono un campo elettrico secondario che agisce su tutte le cariche come una forza elastica di ripristino e ciò produce apparenti effetti di risonanza⁶.

L'incremento di ϵ per i tumori maligni in crescita attiva può anche essere attribuibile ad un incremento di superficie di membrana per unità di volume. Le più probabili modificazioni riguardano le membrane intracellulari, associate all'accumulo di energia nei mitocondri ed alla sintesi delle proteine nel reticolo endoplasmatico. Poiché la proliferazione delle cellule cancerose è solitamente accompagnata da angiogenesi,^{7,8} è necessario prendere in considerazione anche le

membrane dei capillari, l'elevata polarizzabilità del fluido adiacente e gli effetti dei globuli rossi del sangue.

Chaudhary et al.⁹ misurarono i valori che potevano assumere ϵ e σ nel carcinoma del seno rispetto a tessuti omologhi normali, nella banda di frequenze compresa tra 3 MHz e 3 GHz. Trovarono che ϵ e σ erano sempre rappresentati da valori elevati, in presenza di tumori, in questa banda di frequenze e che inoltre ϵ aumentava nelle basse frequenze fino a 30 MHz, mentre σ cresceva proporzionalmente all'aumentare della frequenza, specialmente al di sopra dei 300 MHz. Il primo effetto può essere ancora attribuibile alle membrane cellulari, mentre il secondo deve essere il risultato di un ri-orientamento di particelle dipolari. Ciò è stato anche attribuito all'aumento del contenuto di acqua nei tumori^{10, 11}. Joines et al.^{12, 13} confermarono che da 30 MHz fino a 2 GHz, l'assorbimento di energia elettromagnetica risulta sensibilmente più grande nel caso di tumori maligni di varie origini, che in tessuti normali, ed evidenziò anche una larga area di assorbimento massimo tra 100 ed 800 MHz centrata attorno ai 400MHz. Poiché la frequenza di risonanza per le molecole libere di acqua è di 25 GHz a 37°C, tali particelle possono concorrere ad un incremento di energia assorbita al di sopra di 1 GHz. Una più elevata inerzia e impedimenti vari, risultanti dai legami, possono ridurre l'orientazione delle particelle dipolari in un campo elettrico oscillante, ma resta aperta una domanda sul perché i tessuti maligni presentino un più elevato assorbimento di energia attorno alla più bassa frequenza dei 400 MHz. È noto che le proteine acquisiscono molte più cariche di superficie nel caso dei tumori maligni¹⁴. Poiché queste cariche si comportano da attrattori per le molecole d'acqua, queste possono spiegare la presenza di molta più "acqua legata". Si ritiene comunque che debba essere tenuto presente che le cellule cancerose sono anche caratterizzate da metabolismo, comunicazione intracellulare e proprietà di adesione fortemente alterati. Ciò significa che il numero e la natura delle proteine di membrana devono essere modificate, non dimenticando che le membrane proteiche portano parti dipolari che fuoriescono dalla membrana. Tali dipoli possono essere ri-orientati per mezzo di un campo elettrico oscillante¹⁵. L'esistenza di significative differenze tra le proprietà elettriche di tumori maligni e tessuti normali è

stata confermata da altri risultati empirici^{16, 17, 18}, ma questo non è stato sufficiente per finalità diagnostiche in campo oncologico in quanto la determinazione della costante dielettrica ϵ e della conducibilità σ richiedevano sofisticate procedure di misura *in vitro*. Sono stati effettuati vari studi e allestimenti strumentali per semplificare questa procedura, spesso impiegando sofisticati network analyzer collegati a linee coassiali a terminazione aperta appoggiate alla superficie del corpo,^{19, 20} per poter misurare sia l'ampiezza che la fase delle onde riflesse, in modo tale che i parametri ϵ e σ potessero essere calcolati per mezzo di modelli matematici.

Il bioscanner Trimprob ha la caratteristica di essere nato specificamente per misure in vivo, il suo meccanismo di funzionamento è completamente diverso da quelli sopra descritti e può essere spiegato considerando il circuito equivalente della figura 1.

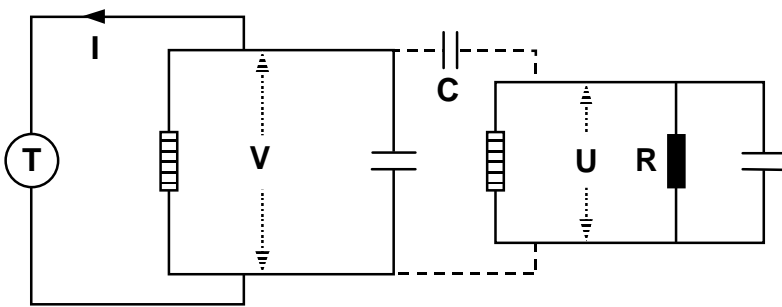


Fig. 1. Circuito elettrico equivalente dell'accoppiamento tra l'oscillatore attivo e quello passivo (tessuto biologico).

La parte sinistra rappresenta la sonda, mentre la destra si riferisce al tessuto biologico testato, l'accoppiamento tra i due circuiti è rappresentato dalle linee tratteggiate. All'interno della sonda il transistor T attiva un circuito elettronico la cui naturale frequenza di oscillazione f_1 è caratterizzata dalla capacità e dall'induttanza del circuito nella loro peculiare geometria costruttiva. La corrente I che scorre attraverso T è un funzione *non-lineare* della differenza di potenziale V. Si può quindi scrivere l'equazione : $I = -\alpha V + \beta V^2 + \gamma V^3$, dove α rappresenta una "resistenza negativa", che risulta dal feedback positivo mediato dall'accoppiamento magnetico con l'induttanza del primo

circuito. Questo circuito non-lineare produce oscillazioni stazionarie di ampiezza ben definita, e quando la sonda contenente questo oscillatore, viene posta vicino al tessuto da testare, questa rappresenterà un “oscillatore attivo” che interagisce con un “oscillatore passivo”.

Sebbene i tessuti biologici contengano vari sub-sistemi che potrebbero essere posti in oscillazione forzata, la loro mutua interazione è da considerarsi trascurabile. È tra l'altro sufficiente provare a considerare gli effetti dell'oscillatore attivo su di un particolare oscillatore passivo di data frequenza di risonanza f_2 . Si può quindi immaginare un circuito, in cui l'induttanza e la capacità determinino la frequenza f_2 , mentre la resistenza R definisca l'assorbimento di energia.

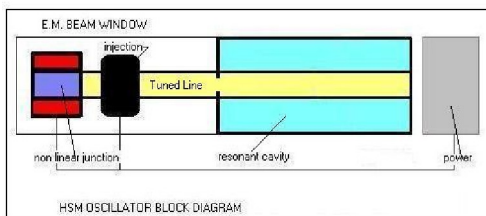


Fig. 2. Schema a blocchi dell'oscillatore nella sonda bioscanner Trimprob.

La sonda del bioscanner è lunga circa 30 cm e può essere maneggiata agevolmente (Fig.2), contiene un oscillatore autonomo sintonizzabile e un radiatore da un quarto di onda assialmente centrato all'interno di una cavità cilindrica parzialmente riflettente²¹. L'onda emessa è molto debole, la potenza totale della fondamentale e delle armoniche, irradiata sul tessuto biologico durante i test è circa 10 mW a 6 cm dalla linea sintonizzata dell'oscillatore. La frequenza f_1 è di 460 MHz ed è usata contemporaneamente alle sue armoniche.

Il tessuto biologico è situato nel “*near field*” (campo vicino) là dove gli effetti di ritardo sono trascurabili. Il radiatore agisce come una ‘capacità aperta’ e i tessuti biologici testati sono sottoposti al risultante campo elettrico. Questo tipo di accoppiamento è inusuale ed implica una capacità C che aumenta quando la sonda si avvicina al tessuto da testare. Poiché la capacità favorisce il passaggio

di correnti ad alta frequenza, si potrebbe definire l'effetto come "accoppiamento dinamico" (*dynamic coupling*).

Tutte queste caratteristiche sono messe in evidenza in due equazioni differenziali accoppiate, che descrivono le possibili variazioni della differenza di potenziale V e U . La trattazione matematica completa è piuttosto complessa e sarà oggetto di una specifica pubblicazione, ma i concetti di base possono essere espressi in una forma abbastanza semplice.

Consideriamo il caso in cui l'oscillatore attivo sia perturbato ($C = 0$). L'equazione per V si riduce alla ben nota equazione di Van der Pol²², inizialmente introdotta per le possibili applicazioni dei triodi termoionici a vuoto. Quando il coefficiente di amplificazione α è molto piccolo, lo stato di riposo ($V = 0$) diventa instabile. La più piccola perturbazione verrà amplificata e la capacità accumulerà cariche, ma quando queste aumentano ci sarà anche una elevata tendenza verso una scarica repentina. Il sistema si predispose quindi in uno stato di oscillazione armonica stazionaria di data ampiezza per una differenza di potenziale V la cui frequenza sarà f_1 . Per più grandi valori di α , appariranno armoniche di livello elevato, in quanto l'equazione per V contiene anche termini che variano quali V^2 e V^3 . Questo rimane valido quando l'oscillatore attivo è accoppiato all'oscillatore passivo. Si può quindi adottare una soluzione per V che prenda in considerazione l'esistenza di oscillazioni alla frequenza fondamentale f e alle sue armoniche $2f$ e $3f$. Il valore di f , così come i fattori di ampiezza e fase di tutte queste componenti, può solo essere specificato, quando si consideri il fatto che V produce oscillazioni forzate per U e che questo ha un effetto su V , a causa di C . Il risultato può essere riassunto nel modo seguente: l'oscillatore attivo è in grado di 'sentire' ciò che accade all'interno del tessuto testato, in quanto provvede a un trasferimento di energia all'oscillatore passivo (tessuto biologico), per produrre oscillazioni forzate nelle strutture biologiche alterate. L'oscillatore attivo è anche in grado di 'dirci' come l'oscillatore passivo sta rispondendo, poiché l'ampiezza delle sue oscillazioni è fortemente ridotta nel caso di un elevato trasferimento di energia. Questo effetto è rilevato dalla riduzione dell'ampiezza dell'onda emessa visualizzata fuori dal "near field", alla frequenza più bassa di funzionamento, per mezzo di un analizzatore di spettro

o altro ricevitore multicanale selettivo. Sia il modello matematico che le misure di laboratorio, dei parametri di funzionamento dell'oscillatore, quali tensione, corrente assorbita, frequenza e ampiezza dell'onda, evidenziano che l'oscillatore attivo assorbe maggiore energia dal modulo di alimentazione quando è raggiunta la risonanza. Conseguentemente l'energia dell'oscillatore si riduce in quanto deve provvedere ad una richiesta maggiore del normale. Questo meccanismo è la caratteristica essenziale della *interazione di risonanza non-lineare (non-linear resonance interaction o NLRI)* ²³.

È questo un processo peculiare, che presenta varie proprietà di rilievo. Sebbene i valori di f_1 ed f_2 siano fissi, è possibile ottenere, o almeno approssimarsi, ad una risonanza ideale quando il “*dip*” o la brusca riduzione di una data riga spettrale è maggiore, cambiando il valore di C attraverso la modificazione dell'accoppiamento fisico tra la sonda e il tessuto testato. La prima riga spettrale è molto sensibile alla presenza di una risonanza quando il valore della resistenza negativa α è basso. Un più alto valore di α permetterà una ricerca simultanea multicanale alla frequenza fondamentale f ed alle sue armoniche $2f, 3f, \dots$

Questa interazione è facilmente rilevabile per mezzo di un analizzatore di spettro posto ad una distanza di 1-2 metri dalla sonda e dotato di una piccola antenna. Alla risonanza su una o su più righe spettrali sono rilevabili due effetti contemporanei: il primo è relativo al trasferimento di un certo ammontare di energia dalla sonda esploratrice verso il tessuto alterato. Questo assorbirà una parte di energia sulla riga spettrale corrispondente secondo il modello già discusso (risonanza dinamica). Il secondo effetto è causato dalla deformazione del “*pattern*” o struttura tridimensionale del campo elettromagnetico emesso dalla sonda. L'effetto è causato dalla interazione con agglomerati risonanti di cellule che, secondo il meccanismo già evidenziato, produce nel “*near field*” della sonda, una specie di elemento risonante ‘parassita’ in grado di deflettere in altre direzioni spaziali l'onda, secondo la stessa modalità di funzionamento delle antenne direzionali usate nelle telecomunicazioni. Fig. 3 e 4.

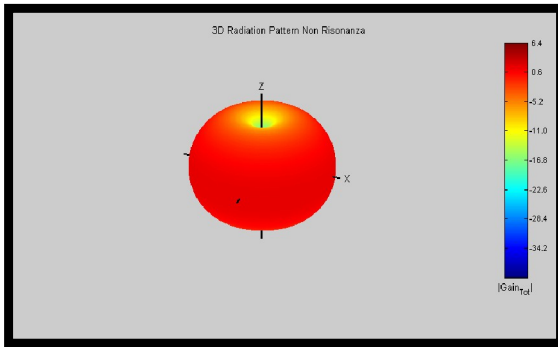


Fig.3. Diagramma di irradiazione della sonda su tessuti sani . (Lab. Misure Elettromagnetismo Avanzato, Galileo Avionica, Caselle Torino)

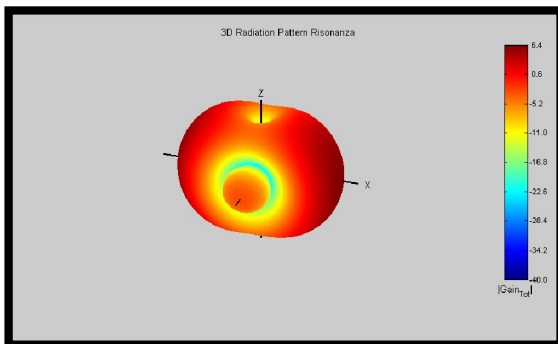


Fig. 4. Diagramma di irradiazione della sonda in presenza di interazione di risonanza con tessuti alterati (Lab. Misure Elettromagnetismo Avanzato, Galileo Avionica, Caselle Torino)

Risultati

La ricerca, lo sviluppo e l'esperienza empirica, condotti dall'inventore fino dai primi anni '90, hanno consentito di valutare una prima possibilità di impiego su molti distretti ed organi. L'apertura verso l'industria nell'ottobre 2000, con la concessione alla società Galileo Avionica dello sfruttamento su licenza del brevetto, ha permesso la conduzione di sperimentazioni sponsorizzate dall'Azienda, mirate organo per organo, previa autorizzazione dei Comitati Etici e del Ministero della Salute e ha consentito varie sorprendenti applicazioni della macchina. Oggi l'apparecchiatura Trimprob è certificata per la diagnosi delle patologie prostatiche come "dispositivo attivo destinato alla diagnosi (classe IIa)" ai sensi della Direttiva 93/42/CEE e del DL 46/97 .

Strutture ospedaliere	SS. Annunziata	S. Carlo	S. Carlo
Numero pazienti esaminati	43	1010 ¹	285 ²
Sensibilità (carcinoma diagnosticato correttamente)	94%	90%	96%
Specificità (assenza di carcinoma diagnosticata correttamente)	92%	63%	44%
Accuratezza	93%	66%	72%
Valore predittivo negativo	96%	98%	89%

¹ vs. diagnosi multimetodo ² vs. diagnosi bioptica

Tabella I

La tabella I si riferisce ai risultati ottenuti durante due sperimentazioni condotte dal prof. Michele Scialpi presso il Unità Complessa di Radiologia dell'Ospedale SS. Annunziata di Taranto e dal dr. Carlo Bellorofonte presso l'Urologia all'Ospedale S. Carlo Borromeo di Milano. Tali risultati sono già stati presentati nei congressi di settore e le pubblicazioni cliniche sono state inoltrate. Una sperimentazione clinica preliminare, condotta dai dr. Enrico Mascia e Francesco Antonazzo presso l'Ospedale Principale della Marina Militare a Taranto, per la scoperta e la caratterizzazione delle patologie a carico di stomaco e duodeno, ha evidenziato una sensibilità del 93% ed una specificità del 93% del bioscanner Trimprob, su un campione di 45 pazienti con patologia, verso un gruppo di controllo di 23 soggetti. Il lavoro è presentato al 35° Congresso Internazionale di Medicina Militare a Washington (USA, 12-17 settembre 2004). Uno studio pilota sul tumore della mammella è stato condotto dal dr. Giovanni Paganelli e dalla dr. Concetta De Cicco presso la Divisione di Medicina Nucleare dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano. I risultati dei test condotti su 172 organi hanno evidenziato una sensibilità dell'84%, una specificità del 75% ed una accuratezza dell'80%. Il campione esaminato comprendeva 71 organi sani, 15 con patologie benigne ed 86 con patologie maligne di varia tipologia.

Sfruttando adeguatamente e con competenza le caratteristiche fisiche dell'apparecchiatura e considerando anche le capacità di assorbimento dei fluidi biologici ai segnali ad alta frequenza, è stato recentemente possibile all'urologo G. Leucci e a C. Vedruccio, nell'ambito di una nuova sperimentazione clinica, mettere a punto una metodica di screening non invasiva efficace per la scoperta e lo studio delle patologie neoplastiche a carico della vescica. I risultati conseguiti hanno

ampiamente superato i requisiti necessari per la certificazione dello strumento per tale diagnosi e saranno presentati all' XI Congresso Nazionale A.Ur.O. (Lecce, 6-9 ottobre 2004) e nell'ambito del XVI Convegno della Soc. Appulo-Lucana di Urologia (Lecce, 5-6 novembre 2004).

Conclusioni

Sebbene questa metodica sia molto nuova, affonda le sue radici in ricerche che, come si può evincere da gran parte della bibliografia, sono rappresentative dello sviluppo della tecnologia elettronica e biofisica di oltre mezzo secolo. La prospettiva di molti di questi pionieri è stata quella di poter scoprire in tempo l'insorgere di patologie tumorali per mezzo di onde radio. È auspicabile che la caratterizzazione spettrometrica dei tessuti biologici realizzabile con questo sistema, di semplice e rapido utilizzo, possa consentire nuove possibilità di indagine clinica, nonché screening di massa e impieghi presso piccoli presidi ospedalieri nelle aree remote e in quelle più povere del globo, con una adeguata capacità di rilevamento preventivo di tumori maligni e altre patologie minori, in modo da consentire efficaci trattamenti e/o impedire la diffusione di metastasi.

Bibliografia

-
- ¹ Schwan, H.P.: Electrical properties of tissue and cell suspensions, *Adv. Biol. Med. Physics*, 5:147-209 (1957).
 - ² Foster, K.R. and Schwan, H.P.: Dielectric permittivity and electrical conductivity of biological materials in *Handbook of biological effects of electromagnetic fields*, C. Polk and E. Postow (ed). 25-96 (1986).
 - ³ Foster, K.R. and Schwan, H.P.: Dielectric properties of tissues and biological materials, *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 17: 25-104 (1989)
 - ⁴ Pethig, R. and Krell, D.B.: The passive electrical properties of biological systems: their significance in physiology, biophysics and biotechnology, *Phys. Med. Biol.* 32: 933-70 (1987)
 - ⁵ Frike, H. and Morse, S.: The electric capacity of tumors of the breast, *J. Cancer Res.* 10: 340-376, (1926)
 - ⁶ Rouard, P. and Meessen, A.: Optical properties of thin metal films, *Progress in Optics*, VX, (1977)
 - ⁷ Folkmann, J.: The vascularization of tumors, *Scient. Am.* 5: 56-73, (1976)
 - ⁸ Folkmann, J.: Tumor angiogenesis, in *Holland-Frei: Cancer Medicine*, Am. Cancer Soc. Decker (2000).
 - ⁹ Chaudhary, S.S., Mishra, R.K., Swarup, A. and Thomas, J.M.: properties of normal and malignant human breast tissue at radiowave and microwave frequencies, *Indian J. Biochem. Biophys.* 21: 76-79, (1983)
 - ¹⁰ Schepps, J.L. and Foster, K.R. The UHF and microwave dielectric properties of normal and tumor tissues: variation in dielectric properties with tissue water content, *Phys. Med. Biol.* 25: 1149-59 (1980).
 - ¹¹ Greenstein, J.P.: "Biochemistry of Cancer", Acad. Press, 1954.
 - ¹² Joines, W.T., Jurtle, R.L., Rafal, M.D. and Schaeffer, D.J.: Microwave power absorption differences between normal and malignant tissue, *Int. J. Radiol. Oncology Biol. Phys.* 6: 681-7 (1980).
 - ¹³ Joines, W.T.: Frequency-dependant absorption of electromagnetic energy in biological tissue, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 31: 17-20 (1984).
 - ¹⁴ Purdom, L., Ambrose, E.J. and Klein, G. A correlation between electrical surface charge and some biological characteristics during the stepwise progression of a mouse sarcoma, *Nature* 181: 1586-7 (1958).
 - ¹⁵ Lamsweerde-Gallez, D. and Meessen, A.: The role of proteins in a in a dipole model for steady ionic transport through biological membranes. *J. Membr. Biol.* 23: 103-19 (1975).
 - ¹⁶ Rogers, J.A. et al. : The dielectric properties of normal and tumor mouse tissue between 50 MHz and 10 GHz, *Brit. J. Radiol.* 56: 335-8 (1983).
 - ¹⁷ Jossinet, J.: Variability of impeditivity in normal and pathological breast tissue, *Med. Biol. Eng. Comput.* 34 : 346-50 (1996).

¹⁸Jossinet, J.: The impeditivity of freshly excised human breast tissue, *Physiol. Meas.* 19: 61-75 (1998).

¹⁹Tanabe, E. and Joines, W.T.: A non destructive method for measuring the complex permittivity of dielectric materials at microwave frequencies using an open transmission line resonator, *IEEE Trans. Instr. Meas.* 25: 222-226 (1976).

²⁰ Burdette, E., Cain, F.L. and Seals, J.: In vivo probe measurement technique for determining dielectric properties at VHF through microwave frequencies, *IEEE Trans. Microw. Theory Techn.* 28: 414-27 (1980).

²¹ Vedruccio, C.: Patent n° WO 01/07909A1, consultabile su internet.

²² Van der Pol, B.: *The nonlinear theory of electric oscillations*, *Proc. Inst. Radio Engrs.* 22: 1051-1086 (1934).

²³ Vedruccio, C., Meessen, A.: EM cancer detection by means of non-linear resonance interaction, *Proc. and Extended Papers book . PIERS2004, Progress in Electromagnetics Research Simposium*,: 909-912. Pisa, Italy, March 28-31 (2004)