



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMA
ZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“Magnetoterapia:
dai principi fisici alle applicazioni cliniche”**

Relatore: Prof. Antonio-Daniele Capobianco

Laureando: Lo Faro Alessio

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea 25/09/2023

INDICE:

1. INTRODUZIONE
2. STORIA ED EVOLUZIONE DELLA MAGNETOTERAPIA
3. FONDAMENTI DI ELETTROMAGNETISMO
 - 3.1 campo elettromagnetico
 - 3.2 onde piane
 - 3.3 onde pulsate a basse ed alte frequenze
 - 3.4 solenoidi
4. EFFETTI BIOLOGICI
 - 4.1 effetti generali della radiazione em
 - 4.1.1 effetti termici
 - 4.1.2 effetti non termici
 - 4.2 membrana cellulare: regolazione del potenziale e trasporto transmembrana
 - 4.2.1 reazione calcio-calmodulina
 - 4.2.2 via di segnalazione NO
 - 4.3 effetti antinfiammatori
 - 4.4 angiogenesi
 - 4.5 effetti sul tessuto osseo
 - 4.5.1 proprietà piezoelettriche dell'osso
 - 4.5.2 effetti sull'attività cellulare
 - 4.6 effetti sul sistema nervoso centrale e periferico
(4.7 effetti sui tessuti molli)
 - 4.8 altri effetti
 - 4.8.1 produzione di ROS
 - 4.8.2 attivazione fosfodiesterasi
(4.8.3 differenziazione cellulare)
5. APPARECCHIATURA E APPLICAZIONI CLINICHE
 - 5.1 apparato locomotore
 - 5.1.1 osteoporosi
 - 5.1.2 osteoartrosi

5.1.3 fratture ossee

5.1.4 lesioni articolari

5.1.5 necrosi avascolare

5.2 apparato nervoso

5.3 nuove frontiere

5.3.1 malattie neurodegenerative

5.3.2 lesioni cutanee di soggetti affetti da diabete

6. REGOLAMENTAZIONE CAMPI EM

7. CONTROVERSIE SCIENTIFICHE

7.1 magnetoterapia statica

7.2 ricerche effettuate

8. CONCLUSIONI

1. INTRODUZIONE

In medicina da qualche decennio è ormai prassi comune sfruttare le proprietà dei campi elettromagnetici pulsati per trattare pazienti con disturbi infiammatori di articolazioni, fratture e stati patologici del sistema nervoso. Gli effetti di campi magnetici in regime non stazionario e a bassa energia (PEMF Pulsed ElectroMagnetic Field), sia a frequenze estremamente basse (ELF) sia a radiofrequenze (RF), sono stati oggetto di sempre maggiori studi a partire dal 1973. Inizialmente poco considerata, questa terapia si è proposta e si sta proponendo come soluzione sempre più valida per un numero in costante aumento di condizioni patologiche quali: cura di lesioni cutanee, ossee e tendinee, trattamento di dolori dovuti a malattie inerenti il sistema nervoso centrale e periferico e regolazione dei livelli omeostatici di ioni e neurotrasmettitori.

In particolare, per la maggiore economicità e la minore invasività rispetto a trattamenti classici, la terapia a PEMF è oggi consigliata per casi di lesioni o fratture non scomposte dell'apparato muscolo scheletrico.

Assieme a grandi benefici la magnetoterapia ha sempre portato con sé grandi dubbi e perplessità, soprattutto riguardanti l'aspetto cancerogeno dell'esposizione dei tessuti ai campi elettromagnetici. Come è stato però dimostrato in numerosi studi, effettuati da organi scientifici sia pubblici che privati, e nelle relative revisioni, tali dubbi paiono non avere sufficienti fondamenta scientifiche.

La tesi in un primo momento si propone quindi di analizzare le leggi fisiche e le interazioni biologiche che risiedono alla base del funzionamento della magnetoterapia pulsata; confrontandosi con la letteratura scientifica verranno in seguito riportati dati di studi relativi alle metodologie correntemente praticate e alle possibili nuove applicazioni del trattamento. Infine, dopo aver analizzato la legislazione corrente in materia, si discorre brevemente dei trattamenti che allo stesso modo si definiscono magnetoterapeutici ma che fanno largo uso di magneti statici. Questo particolare tipo di terapia sembra riscuotere notevole interesse nell'ambito delle terapie alternative, tuttavia ad oggi vi sono ancora evidenze scientifiche sufficienti per parlare di reali effetti benefici comprovati. [01]

2. STORIA ED EVOLUZIONE DELLA MAGNETOTERAPIA

Per comprendere il motivo dello scetticismo tuttora esistente verso le tecniche magnetoterapeutiche, e la confusione in materia, è necessario discorrere brevemente delle evoluzioni subite da queste metodologie nel corso della storia.

L'inizio dell'utilizzo in medicina dei campi magnetici non ha una data certa, né si è sicuri di quale sia stata la prima civiltà ad averli impiegati per altri scopi.

I primi effetti del magnetismo vennero osservati a seguito della scoperta della fusione del ferro intorno al 1300 a.C.: unendo ferro fuso e ossido di ferro nella forma chimica $FeO \cdot Fe_2O_3$ (o Fe_3O_4) fu possibile osservare i fenomeni di attrazione tra due blocchi del minerale che prese il nome di magnetite.

L'etimologia non è tuttora chiara ma esistono ad oggi due teorie maggiormente accreditate. La prima individua l'origine del nome in quello del greco Magnes, che scoprì come i chiodi delle sue scarpe si attaccassero al materiale; la seconda fa riferimento all'antico stato di Magnesia, situato nell'Asia minore dove il minerale veniva estratto in grandi quantità.

Sotto le prime idee di Talete di Mileto, filosofo greco del V secolo a.C., venne ipotizzato un legame segreto tra la forza motrice dell'anima e la forza motrice di più magneti accostati: ad essi vennero ben presto attribuiti magici poteri curativi. Le prime terapie consistevano nell'applicare la magnesite in miscela con acqua e argilla sulle ferite, ustioni e lesioni per accelerarne la guarigione.

Altre fonti sottolineano come l'utilizzo di magnetite fosse già in voga in altre civiltà ancora più antiche: Avicenna (980-1037 a.C.) fisico e filosofo egizio consigliava ingestione di pochi grani come cura dall'avvelenamento dovuto alla ruggine. Tutt'altro tipo di utilizzo ne fece d'altra parte Sucuruta (ca. 600 a.C.), medico hindu che sfruttava le forze di attrazione per rimuovere le punte di freccia incastrate nella carne.

La prima persona a menzionare l'utilizzo di un magnete per il trattamento di condizioni patologiche del sistema nervoso fu Aetius di Amida (seconda metà del VI secolo d.C.). Egli ne consigliava l'applicazione in prossimità dei malori per il

trattamento di isteria, gotta, spasmi ed in generale per alleviare forti dolori. Nei secoli successivi furono varie le opere pubblicate che suggerivano sempre nuovi metodi bizzarri per far uso della magnetite. Tra questi si distinsero Hildegard von Bingen (1098-1179), Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493-1541) e in particolare Franz Anton Mesmer (1734-1815) che produsse molto scalpore sviluppando la teoria del 'magnetismo animale'. Tutt'ora queste terapie non hanno consolidate fondamenta scientifiche e trovavano probabilmente la loro efficacia più nell'effetto placebo che nell'effettivo trattamento.

A partire dal XIX secolo furono numerose le ricerche fatte sugli effetti dei campi magnetici sull'organismo umano. Durante questi studi vengono distinte due principali classi di campi: campi statici presenti in prossimità di grandi magneti e campi magnetici variabili (generalmente a frequenze maggiori di 10 Hz).

La conclusione comune ottenuta dagli scienziati Peterson and Kennelly già alla fine del secolo fu che campi statici anche di grandi intensità (fino a 10T, circa 27000 volte il campo magnetico terrestre) non avessero ovvi effetti dannosi a lungo termine sull'organismo. Non venne esclusa la presenza di effetti non dannosi. [02]

Bisogna aspettare la metà del XX secolo per ottenere risultati scientifici attendibili riguardanti i campi pulsati utilizzati in magnetoterapia; fino ad allora infatti i campi variabili maggiormente studiati erano di natura ionizzante in quanto si riteneva che tali radiazioni fossero le uniche in grado di interagire con i sistemi biologici. Da sottolineare le revisioni delle pubblicazioni fatte da Barnothy M. e F. (1964, 1969) che analizzando ricerche, ad oggi considerate approssimative, trassero conclusioni recentemente verificate. [03] Tra queste venne dimostrato l'effetto di alterazioni magnetiche sul tracciato EEG e sulla sintesi polipeptidica a livello salivare.

Nello stesso periodo numerosi avanzamenti scientifici resero più praticabile l'utilizzo di campi magnetici tempo varianti non termici. In primis divenne possibile miniaturizzare gli elettromagneti, inoltre, nei laboratori Bell nel 1961, vennero prodotti i primi elettromagneti superconduttori. Altri importanti passi furono l'introduzione dei magneti permanenti in samario-cobalto (1960-1970) e di quelli al neodimio-ferro-boro (NdFeB) nel 1983.

Nel 1973 l'energia quasi atermica dei campi magnetici pulsati veniva usata per trattare soggetti affetti da fratture non-union distali di arti che altrimenti sarebbero stati soggetti ad amputazione. Il fatto che generalmente questo metodo venisse utilizzato come ultima spiaggia per via dell'inefficacia di tutte le altre terapie convenzionali, contribuì a consolidarne l'efficacia. Gli studi a riguardo da allora aumentarono esponenzialmente rilevando dati comprovati e ad oggi non smentiti che ne attestano gli effetti curativi. Attraverso questi e le verifiche di non-dannosità delle radiazioni non ionizzanti, la terapia a PEMF si attesta adesso come valida opzione clinica.

3. FONDAMENTI DI ELETTROMAGNETISMO

3.1 campo em

Il campo elettromagnetico è la manifestazione di una delle quattro forze fondamentali della natura assieme alle interazioni gravitazionali, elettrodeboli e nucleari forti.

Esso è costituito da due componenti:

-) la prima, detta campo elettrico, viene generata da una qualunque distribuzione di carica elettrica nello spazio e esercita una forza su qualsiasi altro oggetto carico. L'unità di misura nel sistema internazionale è Volt su metro [V/m] o Newton su Coulomb [N/C].

-) la seconda componente, chiamata campo magnetico, viene invece generata dallo spostamento delle cariche. Tale spostamento si può manifestare sotto forma di corrente elettrica o spin elettronico. L'unità di misura nel sistema internazionale è Ampère su metro [A/m]

Trattandosi di un'entità fisica indipendente dalle sue sorgenti, il campo elettromagnetico può manifestarsi anche in loro assenza.

Il campo elettromagnetico si propaga nello spazio e interagisce con cariche e correnti come descritto dalle 4 equazioni di Maxwell, dalla forza di Lorentz e dalle relazioni costitutive dei mezzi materiali.

$$1.1 \nabla \times \vec{e} = - \frac{\partial \vec{b}}{\partial t}$$

$$2.1 \vec{f} = q(\vec{e} + \vec{v} \times \vec{b})$$

$$1.2 \nabla \times \vec{h} = \vec{j} + \frac{\partial \vec{d}}{\partial t}$$

$$3.1 \vec{d}(\vec{r}, t) = \epsilon \vec{e}(\vec{r}, t)$$

$$1.3 \nabla \cdot \vec{d} = \rho_c$$

$$3.2 \vec{b}(\vec{r}, t) = \mu \vec{h}(\vec{r}, t)$$

$$1.4 \nabla \cdot \vec{b} = 0$$

$$3.3 \vec{j}(\vec{r}, t) = \sigma \vec{e}(\vec{r}, t)$$

1.1-1.4 equazioni di Maxwell, 2.1 forza di Lorentz

3.1-3.3 relazioni costitutive dei mezzi materiali

Dalla rielaborazione delle equazioni di Maxwell e in considerazione delle leggi di legame materiale si possono ricavare due equazioni riconducibili al modello matematico di D'Alembert. Queste leggi se risolte generalizzano il modo in cui il campo elettromagnetico si propaga nello spazio.

Tale propagazione avviene nello spazio sotto forma di fenomeno ondulatorio chiamato comunemente radiazione elettromagnetica o onda elettromagnetica. Le onde, che in caso di regime armonico presentano un profilo sinusoidale, nel vuoto trasportano energia ad una velocità caratteristica detta velocità della luce pari a

$c = \sqrt{\epsilon_0 \mu_0}^{-1}$ ma possono differire tra loro in termini di frequenza di oscillazione ed energia trasportata.

La materia non è necessaria alla trasmissione delle onde, come avviene ad esempio per i fenomeni acustici; al contrario la propagazione delle onde in un materiale non perfettamente isolante ($\sigma \neq 0$) è soggetta a fenomeni di dissipazione e quindi ad una componente che si può paragonare ad un termine di attrito.

Tra le soluzioni matematiche valide al problema delle onde si può isolare l'insieme delle onde piane.

3.2 onde piane

Benché esse siano una rappresentazione matematica ideale della radiazione elettromagnetica, le onde piane costituiscono uno degli strumenti principali che si possiede per approssimare e comprendere come i campi si propagano nello spazio e nel tempo e quali interazioni intraprendono nel loro percorso.

La loro caratteristica di idealità risiede nelle stesse ipotesi sotto le quali vengono calcolate: il volume nel quale si dovrebbero propagare deve essere infinitamente esteso in tutte e tre le dimensioni (\mathbb{R}^3), non presentare sorgenti di campo e il mezzo che lo occupa deve essere lineare, isotropo, omogeneo nel tempo e nello spazio e non dispersivo. Sotto queste condizioni ed in regime armonico la risoluzione delle equazioni di Helmholtz dei vettori complessi dei campi è descritta matematicamente dalle equazioni 5.1 e 5.2:

$$4.1 \nabla^2 \vec{H} - \kappa_\epsilon^2 \vec{H} = 0$$

$$5.1 \vec{E}(\vec{r}) = \vec{E}_0 e^{-\vec{S} \cdot \vec{r}}$$

$$4.2 \nabla^2 \vec{E} - \kappa_\epsilon^2 \vec{E} = 0$$

$$5.2 \vec{H}(\vec{r}) = \vec{H}_0 e^{-\vec{S} \cdot \vec{r}} = \frac{\vec{S} \cdot \vec{E}_0}{j\omega\mu} e^{-\vec{S} \cdot \vec{r}}$$

4.1-4.2 equazioni di Helmholtz dei vettori complessi di campo magnetico ed elettrico, $\kappa_\epsilon^2 = \vec{S} \cdot \vec{S}$

5.1-5.2 leggi di propagazione nello spazio delle onde piane

Sapendo che il vettore di propagazione $\vec{S} = \vec{a} + j\vec{k}$ presenta tre componenti complesse, risulta che l'energia elettromagnetica associata al campo si propaga lungo il vettore \vec{k} che ne indica la componente immaginaria ed è detto anche vettore di fase, mentre può subire smorzamenti lungo la direzione indicata da \vec{a} detto vettore di attenuazione il quale può essere nullo ed è genericamente non concorde con \vec{k} .

Nell'analisi delle interazioni tra materia e onde è di fondamentale importanza essere a conoscenza delle proprietà elettriche e magnetiche dell'oggetto attraversato.

Tali proprietà dei materiali sono spesso dipendenti dalla frequenza di lavoro e non fanno eccezione i tessuti biologici che compongono l'organismo umano.

Ulteriormente, poiché la molecola che contribuisce maggiormente alla caratterizzazione delle proprietà della cellula è l'acqua esse sono legate anche al grado di idratazione tipico dei vari tessuti.

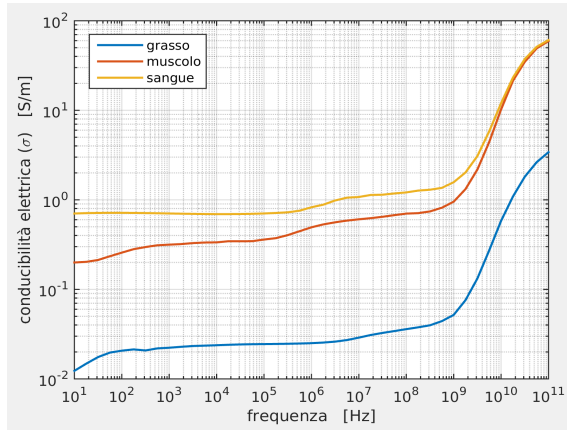


fig 1.1

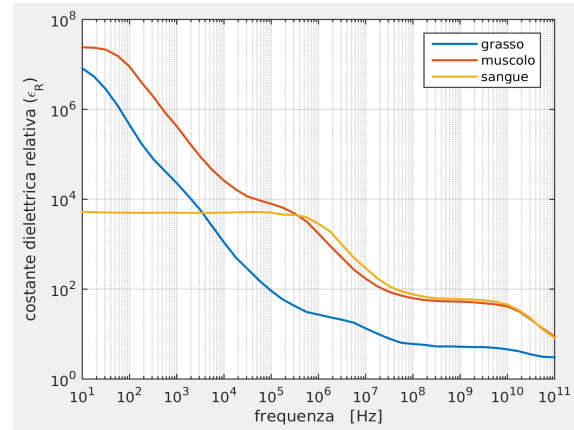


fig 1.2

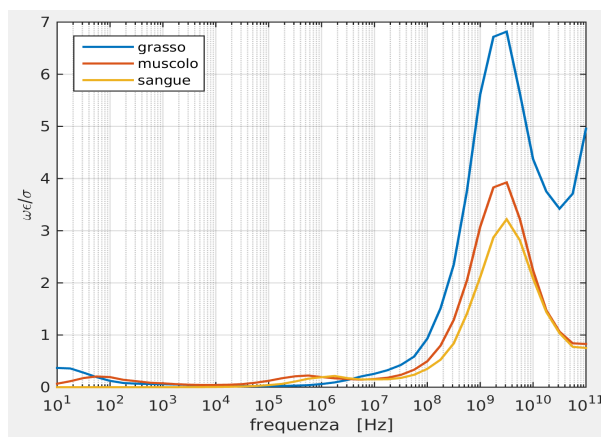


fig 1.3

evoluzione in funzione della frequenza delle proprietà dielettriche (1.1-2) e del parametro $\omega\epsilon/\sigma$ (1.3) dei tessuti biologici

Il parametro mappato nel grafico 1.3 ($\frac{\omega\epsilon}{\sigma}$) è una misura del rapporto tra l'entità della densità di corrente di spostamento rispetto alla densità di corrente elettrica e semplifica la distinzione tra conduttori e dielettrici.

Se alla pulsazione ω la densità di corrente elettrica risulta di molto superiore alla densità di corrente di spostamento, allora si è in presenza di un mezzo che si classifica come «buon conduttore» ($\frac{\omega\epsilon}{\sigma} \ll 1$).

3.3 onde pulsate a basse ed alte frequenze

Le frequenze di lavoro della magnetoterapia pulsata si possono discernere in due grandi categorie.

Le basse frequenze (ELF, extremely low frequencies) comprendono lo spettro 1-1000 Hz anche se generalmente in applicazioni mediche si adoperano frequenze tra i 15 ed i 60 Hz.

L'altra gamma di frequenze (RF, radio frequencies), leggermente maggiori, che trovano applicazioni mediche a valori di campo analoghi, sono quelle comprese tra 1-100 MHz. Allo stesso spettro di frequenze lavorano gli apparecchi utilizzati per la marconiterapia la quale però agisce sull'organismo inducendo un aumento di temperatura tissutale per via della più elevata potenza erogata. Generalmente per evitare di somministrare troppa radiazione al paziente nel caso della magnetoterapia a RF si trasmettono treni di impulsi (da qua deriva il termine magnetoterapia pulsata). Generalmente gli intervalli di somministrazione attiva delle RF hanno durata di 0.005-2 ms e vengono ripetuti con frequenza dell'ordine delle unità di Hz (solitamente 1-10).

Ad oggi molte delle sequenze di impulsi adoperate dalle strumentazioni per magnetoterapia fanno utilizzo di entrambe le classi di frequenze, tipicamente inserendo onde ELF nei periodi refrattario di quelle a RF. Per tale ragione è sensato trattare contemporaneamente gli effetti che tali radiazioni possono avere sui tessuti.

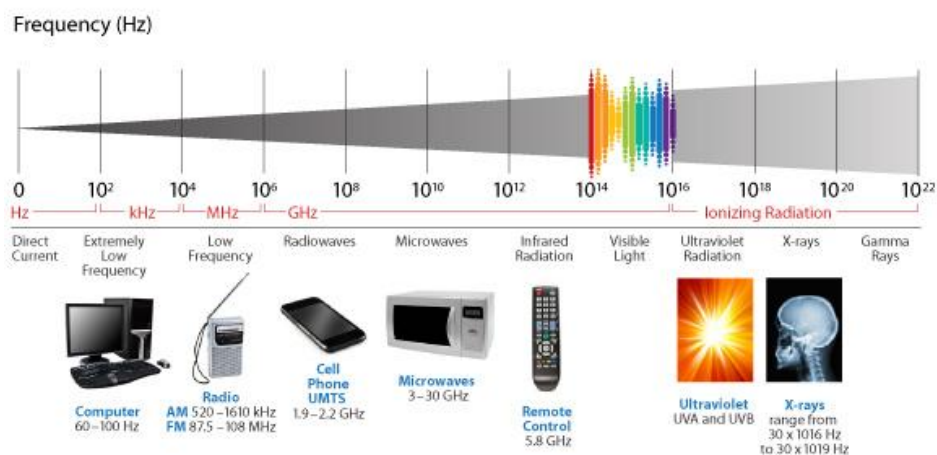


fig 2 spettro della radiazione elettromagnetica

Sotto l'assunzione che l'onda incidente sia piana ed uniforme ed in caso di incidenza con un tessuto biologico avente raggio di curvatura maggiore rispetto alla lunghezza d'onda, si può considerare l'onda trasmessa come piana dissociata uniforme. Questo particolare tipo di onda piana presenta il vettore di attenuazione a non nullo ma parallelo al vettore di attenuazione k . Tale assunzione risulta vera solo nel caso di frequenze maggiori ai GHz ma il modello basato su questa assunzione continua ad essere utilizzato anche a pulsazioni inferiori per ricavare stime verosimili.

La formula per calcolare lo spessore di penetrazione, distanza dopo la quale l'onda viene attenuata del valore $1/e$, in caso di incidenza normale è:

$$6.1 \delta = c / (\omega \sqrt{\frac{\epsilon_r}{2} (\sqrt{1 + (\frac{\sigma}{\omega \epsilon_r \epsilon_0})^2} - 1)})$$

Come si può evincere dal grafico 1.3 alle frequenze ELF il corpo umano può essere trattato come buon conduttore e per tale ragione si può utilizzare la formula approssimata:

$$6.2 \delta = \sqrt{\frac{2}{\omega \mu \sigma}}$$

formula generica (6.1) e approssimata (6.2) per il calcolo dello spessore di penetrazione nel caso di impatto di OPU su superficie infinitamente estesa

Mappando i valori ottenuti con le precedenti relazioni si ottiene:

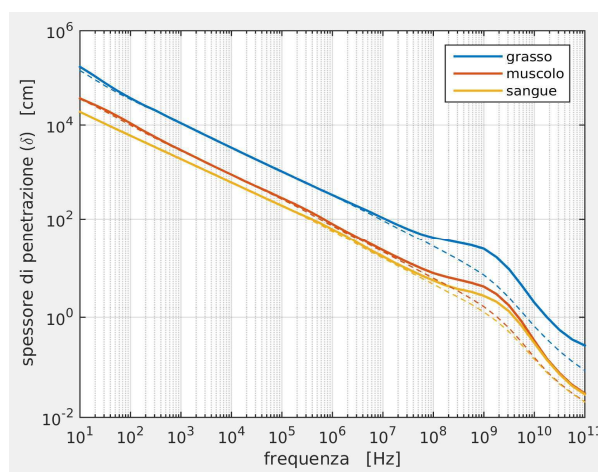


fig 3 spessore di penetrazione espresso in funzione della frequenza

Il calcolo dello spessore di penetrazione alle basse frequenze è in realtà più complicato perché in tale situazione bisogna tenere conto di due possibili fonti di errore. Come prima cade l'ipotesi di incidenza su una superficie infinitamente estesa; oltretutto è possibile trovarsi in regioni di campo irradiato dalle antenne diverse da quelle di campo lontano. In questo caso bisognerebbe abbandonare anche l'ipotesi di propagazione del campo via onde piane uniformi.

3.4 solenoidi

I campi elettromagnetici utilizzati in magnetoterapia devono essere controllati elettricamente per permettere al centralino elettrico di controllo di regolare frequenza, ampiezza e tempo di applicazione; per tale motivo non è possibile adoperare magneti convenzionali, ma bisogna ricorrere all'utilizzo di elettromagneti. In alcuni casi, possono essere utilizzati tipi diversi di antenne o dispositivi per generare campi magnetici pulsati, ma i solenoidi sono tra le scelte più comuni e ampiamente utilizzate in questa forma di terapia.

La nascita dei solenoidi si deve alle intuizioni di André-Marie Ampère il quale nel 1820 portò a termine una serie di proprie esperienze. Dapprima dimostrò che la forza magnetica a cui è soggetto un ago magnetico in prossimità di un filo percorso da corrente è ortogonale alla corrente e tangente alle circonferenze concentriche che si sviluppano radialmente da essa. Oggi sappiamo che il modulo dell'induzione magnetica generata da una corrente percorrendo un filo rettilineo è pari a:

$$7 |b| = \frac{\mu_o}{2\pi} \frac{I}{|r|}$$

7 legge di Biot-Savart

Avvolgendo il filo a formare una spira lo stesso fisico francese notò come al centro di essa il campo si intensifica e, facendo un ulteriore passo, scoprì che, continuando ad avvolgerlo per formare una lunga e fitta elica, il campo magnetico prodotto dalla corrente risulta sempre più forte e uniforme, soprattutto nel centro della spira e sull'asse z assiale. Tale oggetto prese il nome di solenoide.

Definita n la densità del numero di spire per unità di lunghezza del solenoide si ottiene sperimentalmente

$$\oint |b| \approx \mu_0 ni$$

8 formula valida per la valutazione del modulo del campo di induzione magnetica sull'asse di un solenoide infinitamente lungo

La forma tubolare dei solenoidi risulta particolarmente comoda per irradiare gli arti. Al contrario per trattare altre porzioni dell'organismo, quali ad esempio il tronco, risulta necessario trovare il modo di indurre un campo elettromagnetico all'esterno del solenoide. A questa necessità si fa genericamente fronte mediante l'uso di elettromagneti.



fig 4 dispositivo per magnetoterapia

Il primo elettromagnete venne costruito da W. Sturgeon attorno al 1825 ed in seguito migliorato da Joseph Henry nel 1831, l'intuizione alla base della realizzazione di magneti più potenti consistette nell'inserire all'interno del solenoide una sbarra di ferro. Il campo generato dal solenoide era capace di allineare i domini magnetici del materiale interno producendo un campo di induzione senza precedenti addirittura all'esterno della spira.

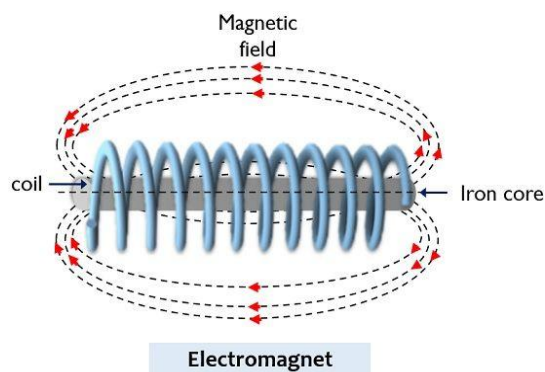


fig 5 elettromagnete

Il campo elettromagnetico generato da un elettromagnete percorso da corrente in regime non stazionario è a sua volta non stazionario.

In questo caso il complesso di solenoide e materiale ferromagnetico può essere trattato come un'antenna generica e per tale motivo in condizione di campo lontano si possono delineare alcune caratteristiche del campo irradiato. L'onda risulta essere un moto sferico espansivo, localmente il fronte può essere trattato come onda piana uniforme, inoltre il modulo dei campi irradiati diminuisce con $1/r$ mentre con $1/r^2$ decade il modulo del vettore di Poynting (il cui flusso attraverso una superficie quantifica l'energia elettromagnetica trasportata dall'onda attraverso la superficie stessa)

4. EFFETTI BIOLOGICI

4.1 effetti termici e non termici

I campi magnetici prodotti dalle apparecchiature per magnetoterapia pulsata presentano frequenze di lavoro nettamente inferiori a $3 \cdot 10^{15}$ Hz e rientrano pertanto nella categoria delle radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti. Come conseguenza la loro energia non è tale da instaurare fenomeni di ionizzazione di atomi né è sufficiente a scindere legami chimici, anche se di debole natura. Per tale motivo questi particolari campi interagiscono con la materia biologica in due modi principali: effetti termici e non termici.

4.1.1 effetti termici

Il meccanismo di interazione termica prevede la trasduzione dell'energia trasportata dall'onda elettromagnetica in calore per effetto Joule. La dosimetria di questi effetti è funzione delle proprietà elettriche e fisiche del materiale attraversato, dalla durata dell'esposizione e dei parametri descrittivi dell'onda (quali frequenza ed intensità del campo). La legge fisica che descrive i bilanci di potenze da applicare a tutto il volume irradiato da un campo elettromagnetico prende il nome di teorema di Poynting.

$$9 - \int_V \mathbf{e} \cdot \mathbf{j}_i dV = \int_V \left(h \frac{\partial b}{\partial t} + e \frac{\partial d}{\partial t} \right) dV + \int_V \sigma |\mathbf{e}|^2 dV + \int_V \nabla \cdot (\mathbf{e} \times \mathbf{h}) dV$$

9 teorema di Poynting: da sinistra a destra i termini indicano: potenza necessaria a sostenere le sorgenti, derivata temporale del lavoro elettrico e magnetico per ottenere i campi \mathbf{e} e \mathbf{h} in maniera reversibile, calore disperso per effetto Joule, flusso uscente di potenza

Di questo bilancio il termine che descrive la potenza attiva dissipata dal campo nel mezzo attraversato sotto forma di calore è $\int_V \sigma |\mathbf{e}|^2 dV$. Ovviamente l'energia che si può ricavare con la relazione appena espressa non si traduce direttamente in innalzamento della temperatura tissutale in quanto bisogna tenere conto dei meccanismi di dispersione, termoregolazione e metabolici dell'organo stesso.

A livello matematico il fenomeno fisico è descritto dall'equazione del biocalore:

$$10 \quad C(\vec{r}) \rho(\vec{r}) \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (K(\vec{r}) \nabla T) + A_0(\vec{r}) + Q_v(\vec{r}) - B_0(\vec{r}) (T - T_B)$$

10 equazione che regola il biocalore; da sinistra a destra i termini indicano: variazione di temperatura, calore proveniente per conduzione dai tessuti adiacenti, calore prodotto dal metabolismo, calore esogeno e scambi di calore con il flusso sanguigno

Il termine dell'effetto esogeno $Q_v(\vec{r})$ va sostituito con il valore della potenza dissipata per effetto Joule della precedente equazione moltiplicata per il periodo di somministrazione. Per effettuare analisi matematiche di questo genere è necessario ricorrere a software di calcolo informatici molto potenti.

Alle frequenze caratteristiche di lavoro della magnetoterapia ELF il contributo termico è considerato trascurabile. Alle radiofrequenze tale approssimazione è anche valida, ma per via di due accorgimenti:

-) l'intensità dei campi prodotti dalle apparecchiature non è minima ma si attesta al massimo intorno alle unità di millitesla
-) le RF vengono emesse in modo pulsato con ampi periodi refrattari.

4.1.2 effetti non termici

In generale, esistono diversi metodi non termici per accoppiare i campi elettromagnetici ad effetti fisiologici, ad esempio attraverso i canali del calcio sensibili alla tensione, interazioni con componenti cariche non specifiche come i diversi ioni liberi, altri recettori o accoppiamento mediante precessione di Larmor.

L'induzione di corrente è considerato l'effetto fisico predominante per le frequenze comprese tra 1 Hz e 100 KHz ed è rilevante, in proporzione agli effetti termici, fino ai 10 MHz. L'induzione è conseguenza della legge di Faraday descritta dalla formula

$$V_{\gamma} = - \frac{d\Phi_{\gamma}}{dt}$$

11 legge di Faraday

E' di fondamentale importanza notare che tale effetto può avvenire solo in seguito a variazioni del flusso del campo di induzione magnetica per tale ragione è necessario che il campo sia pulsato poiché l'area attraversata non subisce alterazioni sufficientemente repentine.

Considerando una generica forma rettangolare di lati a, b simili, il modulo del fasore di densità di corrente elettrica indotta sul suo perimetro si può approssimare a

$$|\vec{J}| \approx \frac{b}{4} \omega \mu \sigma H.$$

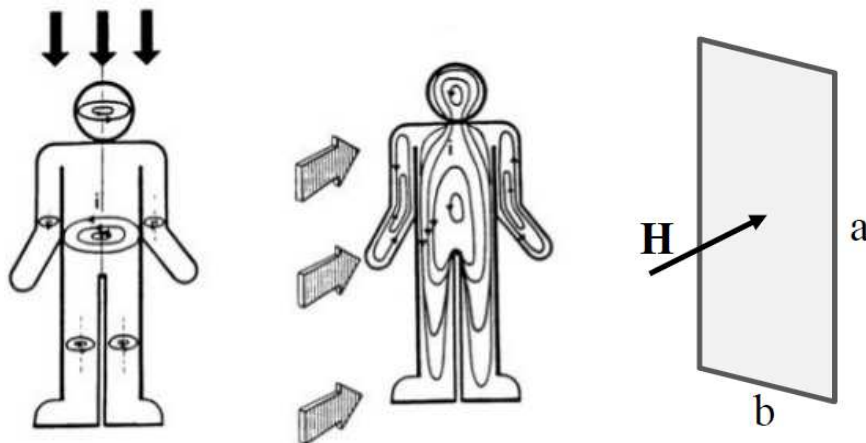


fig 6 fenomeno di induzione di corrente

Nonostante per decenni si sia affermato che non fosse possibile generare alcun effetto biologico non termico via radiazioni elettromagnetiche, ad oggi gli studi che sostengono la tesi contraria sono varie centinaia. Un concetto che viene ribadito nella maggioranza di queste pubblicazioni è l'esistenza di tali 'biological windows' (finestre biologiche). Il termine, inizialmente coniato dalla coppia Ross-Bawin nel 1974, viene tutt'oggi utilizzato per riferirsi ai differenti modi in cui i tessuti biologici interagiscono con differenti campi [04]. Esistono copiose evidenze che sottolineano come le risposte biologiche degli organismi viventi alla stimolazione elettromagnetica avvengano in modi differenti per intervalli di frequenza, ampiezza e tempo di applicazione del campo.

Una teoria proposta ricerca il motivo dell'esistenza di tali finestre biologiche nel processo di adattamento evolutivo che gli organismi hanno intrapreso nel corso del tempo. Attraverso esso alcuni esseri viventi sono giunti a presentare uno stato di equilibrio rispetto al campo elettromagnetico esterno. Piccole alterazioni esterne dei campi a determinate frequenze potrebbero portare a minime alterazioni dell'attività metabolica e a cascata ad altri effetti macroscopici. La capacità di interagire con il magnetismo terrestre di vari animali è stata provata da tempo, basti pensare alle capacità di navigazione dei pesci e dei volatili o all'orientamento delle radici delle piante rispetto al campo geomagnetico.

Anche per quanto riguarda la stimolazione degli effetti terapeutici dei campi PEMF sono state individuate delle finestre di valori da conferire alle onde da generare per non incorrere in potenziali interazioni nocive. La conoscenza di effetti fisici di risonanza e di effetti biologici di feedback è risultata inoltre utile a limitare gli intervalli di valori individuati sperimentalmente.

La grande sfida che rimane aperta oggi consiste nell'ottimizzare i parametri da utilizzare per ottenere i massimi risultati con la minor esposizione. Per via della natura non facilmente quantificabile dei processi biologici in questione, comunque, determinare quale tra tutte le frequenze, ampiezze e tempi di esposizione sia effettivamente la migliore per le differenti applicazioni cliniche risulta molto complicato. A tal proposito la letteratura scientifica si trova infatti spesso in disaccordo.

4.2 membrana cellulare: regolazione del potenziale e trasporto transmembrana

Come già esposto nel breve capitolo a taglio storico le prime applicazioni della magnetoterapia appartenevano ad un contesto di recupero antinfiammatorio e di accelerazione dei processi di calcificazione ossea.

Il meccanismo principale da cui derivano le proprietà curative dell'esposizione alle frequenze caratteristiche della magnetoterapia risiede nella capacità dei PEMF di rendere la membrana cellulare ed i reticoli endoplasmatici temporaneamente permeabili allo ione Ca^{2+} .

Le membrane, sia quella cellulare che quelle degli organelli interni, sono principalmente costituite da un doppio strato fluido e planare fosfolipidico altamente isolante elettricamente, in questo sono immerse proteine integrali e periferiche di membrana. Tra loro i differenti tipi di membrane differiscono per la distribuzione di tali proteine che ne determinano le specifiche funzioni biologiche. Sebbene il doppio strato impedisca la diffusione di molecole e ioni attraverso lo stesso, gli scambi con l'esterno sono garantiti dalle proteine integrali. Queste ultime si dividono in pompe, trasportatori e canali. Al fine della tesi verranno approfondite solo le interazioni che i campi magnetici hanno con i canali permeabili allo ione Ca^{2+} . Tra questi è importante infine individuare i canali voltaggio dipendenti.

I segnali PEMF soprattutto se ELF agiscono inducendo una depolarizzazione della membrana tale da permettere l'apertura dei canali voltaggio dipendenti [05]. A dimostrazione di questa teoria più di venti studi sono stati condotti negli anni utilizzando diversi bloccanti ed inibitori dei canali dello ione in colture di controprova, e per ognuno di questi esperimenti sono state riscontrate differenze negli effetti tra le colture di prova e quelle bloccate di controllo. [06]

La letteratura scientifica non comprende per ora dimostrazione di effetti dei campi pulsati su canali transmembrana di ioni di altra natura. In particolare alcune equipe si sono soffermate nell'analisi dell'eventuale influenza sulle pompe ATP-dipendenti del potassio ma non è risultato nessun riscontro positivo. [07] [08]

4.2.1 reazione calcio-calmodulina

La regolazione della concentrazione di calcio citosolico in condizioni di stasi è orchestrata da un elaborato sistema di pompe, canali e proteine leganti, presenti sia nella membrana plasmatica che negli organelli intracellulari come il reticolo endoplasmatico, ed è mantenuta al valore strettamente controllato di circa 100 nM. [09] A seguito di un'alterazione esterna di tale concentrazione (per esempio attraverso uno stimolo PEMF) la prima risposta fisiologica proviene dal legame che lo ione forma con la calmodulina inattiva (CaM). Poiché la reazione di legame tra le due specie possiede una cinetica superiore di vari ordini di grandezza alla cinetica della reazione opposta di dissociazione la calmodulina agisce da soluzione tampone.

Un motivo della predominanza degli effetti degli impulsi PEMF sui canali del calcio rispetto agli altri ioni potrebbe risiedere proprio nella formazione di tale legame, come spiegato dalla proposta di Pilla del 1972 e rielaborata in varie pubblicazioni fino al 2011 [10-12]. Secondo il ricercatore lo spettro di frequenze degli impulsi PEMF oltre ad indurre differenze di potenziale accelera la cinetica della reazione di legame del calcio con la calmodulina. Tale meccanismo avviene perché impulsi RF possiedono lo stesso spettro di frequenze elettromagnetiche che la reazione chimica stessa produce per via dello spostamento dello ione carico. Secondo le stesse ipotesi, analizzando nello specifico la distribuzione spettrale di frequenze della reazione calcio-calmodulina, i ricercatori sono giunti ad un primo modello matematico per la modulazione dell'intensità di campo da attribuire a determinate frequenze in modo da ottenere gli stessi effetti biologici.

Grazie a queste ipotesi sarebbe possibile spiegare il perché dell'esistenza delle quasi identiche risposte sia a radiazioni ELF che RF che della combinazione di entrambe: le prime stimolano direttamente l'entrata nella cellula di calcio, le seconde saltano tale passaggio e facilitano direttamente il legame tra il calcio citosolico e la calmodulina.

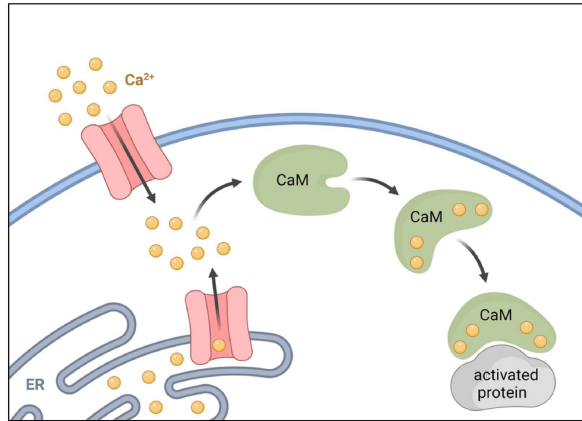


fig 7 attivazione dei canali voltaggio dipendenti del calcio e legame con la calmodulina

4.2.2 via di segnalazione NO

Terminato l'impulso PEMF i canali voltaggio dipendenti del calcio si chiudono e la concentrazione di CaM attivata diminuisce, ma, poiché pure la reazione di attivazione dell'enzima target principale della CaM risulta quasi immediata, la catena di informazione fisiologica non viene interrotta. L'enzima in questione è la ossido nitrico sintasi costitutiva (cNOS, o neuronale nNOS, o endoteliale eNOS) la quale a sua volta lega e catalizza la L-arginina risultando nella produzione di ossidi nitrici (NO), una classe di molecole segnale.

Proprio dal lieve aumento citosolico di molecole NO (che a grandi concentrazioni risultano essere proinfiammatorie) deriva la cascata fisiologica di informazioni che portano a varie risposte tra cui quella antinfiammatoria dell'organismo.

Basse concentrazioni transitorie di NO attivano il suo bersaglio enzimatico primario, la guanilato ciclastasi solubile (sGC), che catalizza la sintesi del monofosfato di guanosina ciclico (cGMP) [13]. Questo percorso è rapido e può regolare il flusso sanguigno periferico e cardiaco, inoltre è noto che controlli il rilascio di citochine e fattori di crescita.

4.3 effetti antinfiammatori

Nel contesto antinfiammatorio il percorso CaM/NO/cGMP riduce, attraverso l'inibizione del fattore nucleare-kappa B (NF- κ B), la quantità di interleuchina-1beta (IL-1 β). Tale molecola, in un contesto di infiammazione già avvenuta, catalizza

l'attività dell'ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS), la quale attività produce grandi quantità di NO, in questo caso proinfiammatorie [14]. L'attività di questi fattori se pur necessaria inizialmente alla guarigione viene spesso prolungata anche oltre il tempo necessario e può essere causa di dolori o ritardi nella guarigione [15].

Oltre all'inibizione del fattore pro-infiammatorio NF- κ B, la via di segnalazione cellulare CaM/NO/cGMP, aumenta le concentrazioni delle citochine IL-5, IL-6 e IL-10 anti-infiammatorie [16].

Si è certi che la mediazione della risposta antiinfiammatoria passi per la cascata CaM/NO/cGMP a seguito degli esperimenti di Pilla et al. 2011 durante i quali somministrando *N-(6-Amino Hexyl)-5-cloro-1-naphthalenesulfonamide hydrochloride* (W-7) e *trifluoperazine* (TFP), antagonisti della calmodulina, notarono nelle colture di controllo alterazioni dei valori di NO citosolico, misurabile direttamente. [17]

In ambito clinico gli studi effettuati su pazienti di operazioni di riduzione e aumento del seno hanno effettivamente evidenziato la capacità dei campi elettromagnetici pulsati di ridurre dolore ed infiammazione nel periodo immediatamente successivo all'operazione. [18]

4.4 angiogenesi

Con il termine angiogenesi ci si riferisce all'espansione di una nuova rete vascolare. Il processo avviene attraverso più fasi che comprendono la degradazione della membrana basale vascolare, la migrazione e proliferazione delle cellule endoteliali, la formazione di strutture tubiformi e la ristrutturazione vascolare sulla base della rete vascolare esistente.

Per stimolare il l'avvio del meccanismo di angiogenesi mediante l'emissione di PEMF vengono mirate le cellule endoteliali, proprio queste infatti hanno il compito di rilasciare proteine in modo paracrino per indurre cambiamenti nella morfologia ed attività delle cellule circostanti. La via di segnalazione cellulare che porta a queste attività parte dalla stessa cascata Cam/NO/cGMP descritta in precedenza ma si traduce in queste cellule nel rilascio dei fattori di crescita.

I primi riscontri di questa proprietà della terapia a campi elettromagnetici pulsati si ebbero grazie a studi che dimostrano l'aumento di produzione di strutture tubiformi in colture cellulari [19] e un incremento di sette volte nella proliferazione di cellule endoteliali in vitro soggette a PEMF [20]. Questi risultati suggerirono un aumento della produzione del fattore di crescita di fibroblasti alcalino (FGF-2), ipotesi verificata da studi successivi che utilizzarono un inibitore di FGF-2 come controllo [21]. Similmente, altri studi, hanno dimostrato la capacità di aumentare il processo di riparazione delle lesioni di vasi sanguigni suggerendo l'azione di un altro fattore di crescita, il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) [22].

Anche in questo frangente mediante l'utilizzo di *L-nitroso-arginine methyl ester* (L-NAME), inibitore della NO sintasi, come controllo si è dimostrato che la via di segnalazione che trasduce il segnale PEMF in angiogenesi deve passare per quella CaM/NO [23].

4.5 effetti sul tessuto osseo

L'idea di promuovere la riparazione dell'osso mediante un campo elettromagnetico deriva da numerose scoperte effettuate nel corso degli ultimi due secoli. In generale i processi di riparazione non sono necessariamente correlati all'apertura dei canali voltaggio dipendenti del calcio.

4.5.1 proprietà piezoelettriche dell'osso

Il primo notevole contributo è attribuito al dottore di origini tedesche Julius Wolff il quale alla fine del XIX secolo descrisse come il tessuto osseo fosse in grado di rispondere a carichi meccanici. Egli osservò che la formazione di nuovo tessuto osseo non era costante su tutto il segmento analizzato ma presentava picchi di attività nei punti maggiormente sollecitati dai carichi esterni.

Il seguente passo portò alla scoperta delle proprietà piezoelettriche dei cristalli ossei: un osso deformato per flessione è capace di generare una differenza di potenziale dell'ordine dei mV spostando cariche positive nella zona sottoposta a trazione mentre cariche negative si accumulano nella porzione compressa [24].

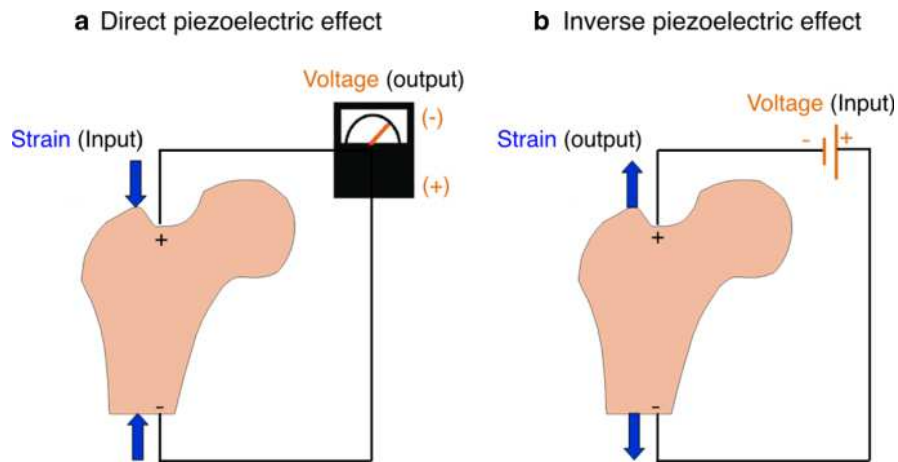


fig 8 effetto piezoelettrico dell'osso

Le due informazioni assieme suggerirono un primo approccio terapeutico nel quale l'osso stimolato elettricamente, in virtù delle proprietà piezoelettriche, risponde deformandosi. Alla deformazione meccanica consegue una maggiore attività osteoblastica e la formazione di un callo osteoide. Inizialmente lo stimolo veniva prodotto in modo capacitivo da due elettrodi posti a diretto contatto con l'osso fratturato, oggi è possibile adoperare procedure induttive mediante l'uso di campi pulsati a bassa frequenza prodotti da elettromagneti.

4.5.2 effetti sull'attività cellulare del tessuto osseo

A livello di tessuto osseo sono presenti numerose differenti categorie di cellule specializzate le quali, lavorando in contemporanea, regolano il processo totale di osteogenesi. Tra questi tipi di cellule particolare attenzione va posta nei riguardi di osteoblasti, coinvolti nella formazione di nuovo tessuto, e osteoclasti aventi la funzione opposta di riassorbimento osseo.

Come avviene per le cellule endoteliali, l'esposizione a radiazioni atermiche e a bassa frequenza degli osteoblasti, stimola la produzione di materiale extracellulare aumentando la sintesi di fattori di crescita attraverso la via CaM/NO. Zhai et al hanno dimostrato che una stimolazione ELF-PEMF (38 Hz, 2 mT per 2 h al giorno) potenzia l'attività osteogenetica migliorando l'organizzazione del citoscheletro e aumentando l'espressione genica che porta alla produzione del collagene tipo 1 [25].

Nel caso della stimolazione delle stesse cellule altri studi hanno postulato un incremento della sintesi di proteine morfogenetiche dell'osso (BMPs) tra le quali il TGF- β .

Effetti sugli osteoclasti sono stati dimostrati in co-culture con degli osteoblasti in cui la somministrazione di campi elettromagnetici sembra influenzare l'interazione tra la calcitonina e il suo recettore o ridurre l'espressione genica, riducendo così la l'attività totale di riassorbimento.[26]

Aumentando la sintesi di materiale extracellulare e riducendo il riassorbimento dello stesso i PEMF agiscono nel complesso stimolando il processo osteogenico. Nei modelli in vivo e negli studi sul ritardo di consolidamento, tali proprietà si manifestano in una più rapida formazione del callo osseo e nel miglioramento di parametri fisici come forza e resistenza. [27]

4.6 effetti sul sistema nervoso centrale e periferico

La stimolazione di cellule appartenenti al sistema nervoso sia centrale che periferico porta a numerosi effetti. Gli studi clinici sopra citati di Rhode et al., che nel 2010 confermarono la riduzione dei tempi di recupero postoperatorio, giunsero ad una seconda conclusione: un'esposizione corretta della regione operata a radiazioni a bassa frequenza può ridurre la necessità di farmaci antidolorifici ed in generale può avere effetti analgesici [28]. Questa proprietà è conseguenza della partecipazione delle molecole di NO ai meccanismi nocicettivi per la trasmissione dei segnali di dolore acuto e cronico, sia per il sistema nervoso centrale che per quello periferico.

Gli esperimenti hanno dimostrato che inibendo la NO sintasi e quindi provocando una diminuzione di NO citosolico si causa un aumento dei dolori percepiti [29]. E' noto che la trasmissione del dolore non avviene solo attraverso le molecole di NO ma la terapia a PEMF potrebbe essere una valida opzione per ridurre l'utilizzo di medicinale e di conseguenza ridurre la possibilità di reazioni allergiche o interazioni dannose con altri principi attivi.

In aggiunta per quanto riguarda l'applicazione di campi magnetici transcranici gli esperimenti di Zhang et al. sono recentemente giunti alla conclusione che attraverso l'attivazione di marker sinaptici si dà inizio anche alla via del fattore neurotrofico

derivato dal cervello (BDNF) e del recettore chinasi B per la tropomiosina (TrkB) [30]. Tale catena attiva fattori di crescita neurotrofici e si conclude in un'aumentata plasticità strutturale e nell'aumento delle funzioni cognitive per ippocampi invecchiati.

4.7 effetti sui tessuti molli

Come ultimo tipo di lesione ad oggi trattata con metodi ad induzione di campi elettromagnetici si ritrovano le lesioni cutanee. Esistono varie condizioni patologiche che comportano una rallentata cicatrizzazione, trovare quindi terapie che accelerino tale processo potrebbe risultare altamente importante.

Secondo pubblicazioni recenti la capacità di risanare ferite aperte risiede nelle proprietà angiogeniche e nell'influenza che i PEMF hanno sul rilascio nei fibroblasti di TGF- β , fattore che ne stimola il rilascio di collagene tipo 1. [31]

4.8 altri effetti

4.8.1 produzione di ROS

Più di recente gli studi scientifici si sono soffermati sull'analisi delle possibili proprietà mutagene e genotossiche dei campi PEMF. In particolare pare che l'esposizione a campi elettromagnetici pulsati possa alterare i livelli citosolici di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Questa classe di molecole è caratterizzata dal possesso di almeno un radicale dell'ossigeno e per tale motivo le molecole risultano altamente reattive; nell'organismo giocano un ruolo fondamentale in diversi processi biologici quali invecchiamento, morte e crescita cellulare.

Da vari studi, risulta che le ROS agiscano sia come agenti soppressori che promotori del tumore [32]. Sono considerate agenti soppressori del tumore perché la produzione di ROS è un meccanismo condiviso dalla maggior parte degli agenti chemioterapici che ne sfruttano la capacità di indurre la morte cellulare [33]. D'altro canto nel caso delle cellule cancerose, le ROS sono di solito osservate come oncogene e sono associate all'inizio, alla progressione e alla metastasi dei tumori [34].

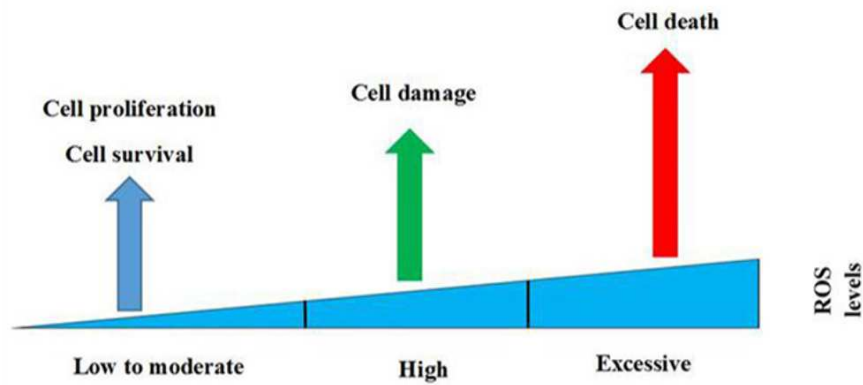


fig 9 effetti dei livelli di ROS nelle cellule

A riguardo, per quanto concerne la stimolazione PEMF, sono stati ottenuti risultati controversi: alcuni studi indicano un aumento del livello di specie reattive mentre altri indirizzano più verso una riduzione degli stessi.

Questi risultati contraddittori potrebbero essere spiegati dal fatto che una singola esposizione a ELF-PEMF induce la produzione di ROS senza alterare i livelli di glutazione (l'antiossidante naturale coinvolto nella risposta agli stress ossidativi) [35]. Ripetuti impulsi al contrario ne riducono i livelli proponendo l'ipotesi che i PEMF alterino anche la risposta allo stress ossidativo [36]. Notando infine che la rimozione di tali specie reattive contribuisce ad inibire l'effetto dei campi pulsati su alcune funzioni cellulari [36] gli autori della revisione concludono quindi che 'i PEMF provocano quantità non tossiche di ROS e che le reazioni ai ROS generati dai PEMF possono anche risultare in un preconditionamento per queste cellule' [37]

4.8.2 attivazione delle fosfodiesterasi

Come ultimo effetto della catena di attivazione Ca^{2+} dipendente dalla segnalazione via NO va menzionata l'attivazione di isoforme della fosfodiesterasi (PDE). Quest'ultime pare giochino un ruolo di notevole importanza nella modulazione dell'ampiezza degli effetti della segnalazione NO agendo da feedback negativo sulla stessa. Gli studi di Mo et al. (2004 [38]) e Batchelor et al. (2010 [39]) hanno dimostrato che il rateo di produzione di NO è funzione sia dei parametri delle onde che del livello citosolico di PDE. Le molecole infatti riconvertono la cGMP in GMP (inattiva) inibendo così la sintesi di nuovi NO e sopprimendo la via di segnalazione partita dall'ingresso di calcio nella cellula.

In poche parole la stimolazione a PEMF può regolare sia l'aumento sia l'inibizione del rilascio di NO.

Dallo stesso studio emergono oltretutto evidenze che dimostrano la maggior velocità della dinamica di sintesi di cGMP rispetto a quella opposta passante per i PDE [39]; tale tesi spiegherebbe i picchi rilevati da Pilla (2006 e 2011) e Strauch (2007) nella misura della risposta di cellule animali a stimoli PEMF-RF. Inoltre questa può essere una spiegazione all'esistenza delle 'finestre di effetti' trattate in precedenza.

La dinamica CaM/NO/cGMP/PDE deve per tale ragione essere presa in considerazione nel determinare i parametri dell'onda elettromagnetica da utilizzare per la terapia.

5. APPARECCHIATURA MEDICA E APPLICAZIONI CLINICHE

Ad oggi le apparecchiature mediche approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) o aventi il marchio CE sono numerose e vengono utilizzate per il trattamento di condizioni patologiche di vari tessuti ed apparati. Le diverse applicazioni richiedono diverse regolazioni dei dispositivi per generare impulsi elettromagnetici ottimali. Per ciascuna di queste applicazioni, vengono descritti protocolli di trattamento specifici che variano in base a quali effetti si vogliono ottenere.

Grazie alla letteratura scientifica è noto che le due finestre di frequenze di lavoro della magnetoterapia provocano effetti simili ma che possono differire per intensità alle alte e basse frequenze. Un tipo di segnale largamente utilizzato prevede l'alternarsi di impulsi ELF e RF secondo lo schema descritto dalla figura 10.

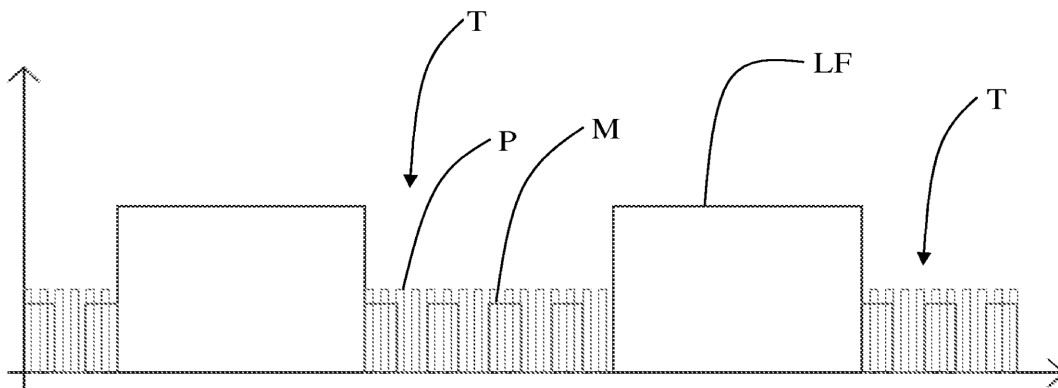


fig 10 esempio di forma d'onda utilizzata in magnetoterapia: alle basse frequenze (LF) si alternano treni T di radiofrequenze caratterizzate da una frequenza portante P (>15 MHz) e modulante M (100-5000 Hz)

5.1 apparato locomotore

L'ambito terapeutico che oggi trova maggiore applicazione è la riabilitazione o il recupero conseguente a stati patologici dell'apparato locomotore.

I dispositivi brevettati sono consigliati per il trattamento di osteoporosi, osteoartrosi, fratture disgiunte e lesioni articolari del tessuto connettivo.

5.1.1 osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia del sistema scheletrico che comporta una bassa mineralizzazione dell'osso con conseguente eccessiva morbidezza e predisposizione a fratture.

Questa condizione risulta una delle maggiormente trattate con terapia a campi magnetici pulsati poiché si pone come una delle poche alternative ad una cura farmacologica con potenziali effetti avversi a lungo termine. [40]

Numerosi studi hanno dimostrato la capacità della magnetoterapia ELF (15-40 Hz, 0.1-3.8 mT) di stimolare la deposizione di materiale extracellulare[41][42].

In particolare nel caso dell'osteoporosi post mestruale (soggetto della review delle pubblicazioni del gruppo Lang et al.) una terapia adeguata è stata in grado, su un campione di 1303 pazienti, di promuovere la densità minerale dell'osso con

conseguente resistenza alle lesioni analoga a quella garantita da trattamento farmacologico. [42]

5.1.2 osteoartrosi

L'osteoartrosi è una condizione articolare, spesso chiamata anche "artrosi" o "usura delle articolazioni", coinvolge le cartilagini articolari che rivestono le superfici ossee e generalmente si manifesta tramite dolore, rigidità e limitazione del range di movimento.

Sebbene esistano molte opzioni farmacologiche per soggetti adulti affetti da osteoartrosi che non soddisfano i criteri per un intervento chirurgico, è essenziale tenere presente i potenziali effetti collaterali e le reazioni avverse associate a questi farmaci. Gli interventi fisici sono noti per la loro efficacia e sicurezza, e i campi elettromagnetici pulsati PEMF sono già stati utilizzati largamente.

In una revisione ed analisi di 11 diversi studi, coinvolgendo un totale di 614 pazienti affetti da osteoartrosi, il gruppo di studi Tong et al. conclude che gli effetti positivi della magnetoterapia pulsata sono nettamente superiori a quelli riscontrati nella popolazione di controllo. In particolare, seppure i due range di frequenze garantiscono sia osteogenesi che riduzione del processo infiammatorio, onde ELF hanno superiori proprietà analgesiche e antinfiammatorie [43].

5.1.3 fratture ossee

La prima terapia sviluppata per trattare fratture mediante le proprietà elettromagnetiche dell'osso consisteva nel sottoporre il tessuto da rigenerare ad una corrente elettrica indotta da due elettrodi [27]. Con tale tecnica si sfruttavano le proprietà piezoelettriche delle ossa lunghe per indurre stress meccanico e alterare il processo di rigenerazione del tessuto. I risultati erano apprezzabili ma, poiché gli elettrodi necessitavano di essere posizionati a diretto contatto con l'osso, la tecnica risultava altamente invasiva e portava facilmente alla generazione di infezioni e/o reazioni chimiche di ossidoriduzione nelle vicinanze degli elettrodi [44].

Il trattamento del ritardo di consolidamento di fratture nonunion viene ormai da decenni trattato anche con la terapia ELF-PEMF ed il meccanismo ricercato è simile

a quello iniziale: alla base rimane la necessità di indurre una corrente nell'osso. Per questa particolare applicazione, nel 1982 dopo la revisione di 11000 casi clinici, Goldberg et al. ricavarono un tasso di guarigione pari al 75% [45]. In studi più recenti Simonis et al. riportano un tasso di guarigione di 89% per soggetti trattati con PEMF contro 50% per la popolazione di controllo [46].

Per quantificare gli effetti biologici sul tessuto in uno studio istologico del 2021 una popolazione di 24 topi divisi in test (12) e controllo (12) è stata sottoposta all'esposizione ad un campo ELF (1.6 mT, 50 Hz per 4 ore al giorno). La conclusione riporta il riscontro di un significativo aumento della produzione materiale extracellulare nei giorni iniziali mentre il tessuto al termine della terapia appare analogo al controllo.[47] Questi dati sottolineano come la terapia di fatto non alteri il processo di ricalcificazione totale ma lo accelera soltanto.

Analisi più recenti hanno posto l'attenzione su un aspetto trascurato: le fratture possono essere spesso (nel 5% dei casi) sedi di proliferazione batterica, a tal proposito un gruppo di ricercatori cinese ha dimostrato che l'esposizione a RF-PEMF ha un effetto battericida su colonie di batteri selezionate riducendo l'aumento di popolazione del 87.1% rispetto al controllo. [48]

5.1.4 lesioni articolari

Eccessivo stress meccanico applicato al sistema locomotore si può tradurre in fratture ossee o lesioni di altri componenti articolari come tendini e cartilagini. I tendini sono tessuti altamente sensibili alla sollecitazione meccanica che fungono da collegamento fondamentale agevolando la trasmissione delle forze generate dai muscoli alle ossa e consentendo la conversione dell'input meccanico in segnali biochimici.

Anche se i motivi specifici non sono tuttora completamente certi, per via delle numerose evidenze cliniche il trattamento mediante stimolazione PEMF risulta tra i più indicati da medici e fisioterapisti nella fase di recupero e di rigenerazione del tessuto. Contribuiscono in questo frangente molto probabilmente le proprietà anti infiammatorie mediate dalla segnalazione cellulare della calmodulina e la stimolazione dei condrociti nella sintesi di collagene tipo 1 [49].

5.1.5 necrosi avascolare

La necrosi avascolare conosciuta anche come osteonecrosi o necrosi asettica è una condizione patologica che a seguito di insufficiente afflusso sanguigno si traduce in degenerazione del tessuto osseo. I luoghi dove più comunemente si avvia la necrosi sono le epifisi delle ossa lunghe come femore, tibia e omero.

Negli stadi avanzati, soprattutto se la malattia colpisce le articolazioni che devono sopportare grandi sollecitazioni meccaniche come quella coxo-femorale, la soluzione di gran lunga adottata è l'impianto di protesi. Per i soggetti di giovane età (30-40 anni) i risultati a lungo termine di tale procedura sono frequentemente non soddisfacenti [50] e diviene necessaria una seconda operazione per l'impianto di una protesi di maggiori dimensioni. A tal proposito una soluzione è quella di posticipare il più possibile il primo intervento invasivo mediante esposizione a PEMF.

La considerazione che motiva l'uso della magnetoterapia nel trattamento della necrosi avascolare della testa del femore risiede non solo nelle proprietà osteogeniche, ma soprattutto nella stimolazione del processo di angiogenesi. Gli effetti, uniti ad un discreto controllo del dolore e dello stato infiammatorio, contribuiscono all'indicazione del trattamento soprattutto per la gestione degli stadi precoci della patologia [27,51].

5.2 apparato nervoso

Recentemente, nel 2019, un modello di dispositivo indossabile per magnetoterapia (RecoveryRx) è stato autorizzato dalla FDA per il "trattamento aggiuntivo del dolore postoperatorio" [52]. Il dispositivo in questione utilizza treni di impulsi a radiofrequenze (27.12 MHz) ripetuti con una frequenza di 100Hz. La potenza dissipata è minima e ne consegue un valore stimato di picco di SAR locale di 0.0007 W/Kg.

A seguito di test a doppio cieco, randomizzati e controllati la conclusione raggiunta è che il dispositivo è "quanto meno sicuro ed efficace e può essere prescritto per il trattamento aggiuntivo di dolori post operazione" [52].

5.3 nuove frontiere

5.3.1 malattie neurodegenerative

Tra quelli che potrebbero essere i nuovi campi di applicazione della magnetoterapia si ritrova senza dubbio la stimolazione magnetica transcranica (TMS), procedura per ora ancora in stato sperimentazione per verificare gli effettivi effetti positivi ed eventuali controindicazioni. In particolare l'utilizzo di TMS nel campo delle malattie neurodegenerative (Parkinson, Alzheimer e Sclerosi Multipla) potrebbe aiutare con la riabilitazione e l'alleviamento del dolore.[37]

Le evidenze scientifiche a favore di tali effetti sono numerose, tra queste vi sono risultati promettenti che indicano come, nei pazienti affetti dal morbo di parkinson il trattamento con TMS abbia migliorato la mobilità [53], ridotto il rischio di freezing e caduta [54] e riequilibrato i valori di dopamina nel tratto cerebrospinale [55]. In questo caso i meccanismi proposti pare c'entrino con l'attività delle specie reattive dell'ossigeno o con altre conseguenze della catena CaM/NO.

In studi su topi affetti da morbo di Alzheimer effetti benefici di ELF-PEMF sono stati riscontrati soprattutto nel campo della regolazione dell'espressione genica la quale pare possa portare al ribilanciamento di vie di segnalazione alterate [56].

La sclerosi multipla non è una tipica malattia neurodegenerativa per via del coinvolgimento del sistema immunitario il quale attacca lo strato mielinico dei neuroni. Pare che la sottoposizione a trattamenti ELF-PEMF possa ridurre l'azione di cellule rilevanti per il sistema immunitario apportando benefici [57]. Per via delle proprietà antinfiammatorie, inoltre, i campi pulsati aumentano la circolazione sanguigna contrastando gli effetti contrari della sindrome [58]. Altro parametro alterato dalla sclerosi multipla è il livello citosolico di NO [59], come ampiamente discusso in precedenza la magnetoterapia interviene in modo significativo nella produzione di tali molecole e potrebbe apportare perciò effetti benefici [37].

Come ultima applicazione possibile dei campi variabili alle malattie del sistema nervoso si ha la regolazione della serotonina corporea. Con un test condotto su uomini affetti da dolori muscolari alla schiena è stato recentemente dimostrato che l'esposizione a ELF-PEMF aumenta i livelli del neurotrasmettitore nell'organismo. La

gestione di questo parametro potrebbe essere cruciale per il trattamento di malattie mentali o neuromuscolari caratterizzate da una sua bassa concentrazione [60].

5.3.2 lesioni cutanee soggetti affetti da diabete

Il diabete è una condizione cronica che porta ad alterazioni non fisiologiche dei livelli di glucosio disciolto nel sangue. Una delle complicanze che la malattia può manifestare è una notevole riduzione delle capacità dell'organismo di cicatrizzare una lesione cutanea, soprattutto se in zone poco irrorate come gli arti. Il problema è spesso conseguenza di un'alterata circolazione sanguigna o dei livelli glicemici troppo elevati che ostacolano il processo di cicatrizzazione nella fase proliferativa dei fibroblasti. Tra le lesioni più comuni vi sono le ulcere ai piedi che se non trattate possono incorrere in complicazioni e risultare, in casi cronici estremi, nella necessità di amputare l'arto.

I metodi utilizzati oggi per trattare queste condizioni croniche si basano sul ricorso alla chirurgia invasiva oppure tramite costose terapie con cellule staminali e fattori di crescita. Per via delle potenzialità antinfiammatorie e di stimolazione della proliferazione dei miofibroblasti la cura tramite campi magnetici pulsati potrebbe essere proposta come alternativa meno invadente e costosa delle altre.

A tal proposito sono stati per ora effettuati studi su animali (ratti) che hanno dimostrato come una sottoposizione di 60 minuti al giorno a campi pulsati a 25 Hz ed intensità 5 mT sia risultata in una accelerata guarigione rispetto alla popolazione di controllo. Il dato più significativo tra le due popolazioni è risultato essere la differenza di quantità di collagene tipo 1 depositato nei giorni 10 e 14 di 28 totali. La notevole produzione della matrice extracellulare è stata accompagnata dall'aumento della popolazione di miofibroblasti suggerendo ai ricercatori la mediazione anche in questo frangente del fattore TGF-2. Al contrario è risultata invariata la disposizione spaziale e l'allineamento. [61]

6. REGOLAMENTAZIONE CAMPI EM

Seppure la regolamentazione dell'esposizione ai campi elettromagnetici sia di competenza nazionale (in Italia addirittura sono ammesse restrizioni regionali) le linee guida vengono redatte grazie a relazioni di organi internazionali, tra questi spicca l'IARC (International Agency for Research on Cancer). L'obiettivo dichiarato dallo statuto dell'agenzia è la collaborazione internazionale per produrre studi interdisciplinari nell'ambito della ricerca sul cancro [62]. L'IARC suddivide la cancerogenicità delle sostanze e degli agenti studiati in 5 gruppi sulla base dell'evidenza scientifica.

gruppo	1	2A	2B	3	4
classificazioni	agente cancerogeno	agente probabilmente cancerogeno	agente possibilmente cancerogeno	agente non classificabile	agente probabilmente non cancerogeno

Secondo quanto rilevato dall'agenzia, per via dell'assenza di dati rilevanti a riguardo, i campi statici e ELF elettrici rientrano nella categoria 3 ossia "agenti non classificabili". Differente è la classificazione dei campi ELF magnetici e per le radiofrequenze. Queste particolari radiazioni rientrano nel gruppo 2B ossia quello degli agenti possibilmente cancerogeni. Il motivo di tale classificazione risiede nell'esistenza di studi che mettono in relazione l'esposizione a lungo termine al rischio relativo di contrarre particolari patologie, quali: leucemia infantile, nel caso dei campi ELF [63, 64], o glioma se si tratta di radiofrequenze [65].

La classificazione del rischio non risulta comunque maggiormente elevata perché i dati non possono essere isolati da bias statistici e fattori confondenti, per la stessa ragione non è risultato possibile stabilire un valore soglia per il tempo di esposizione [66]. Rimane comunque da sottolineare che la preoccupazione inerente la possibile cancerogenicità delle radio frequenze è legata all'ambito della telefonia mobile e delle radiazioni emesse dalla rete di distribuzione. Queste sorgenti ricoprono infatti la maggior porzione di esposizione al quale la popolazione è soggetta e nel lungo periodo superano notevolmente anche la dose di radiazione al quale può essere sottoposto un paziente attraverso un ciclo magnetoterapeutico.

A livello di normativa, in Italia, per le frequenze inferiori a 300 GHz si adoperano le direttive della legge quadro 22/02/2001 [67]. In questa legge si fa riferimento, eventualmente applicando restrizioni, alle linee guida ed ai livelli di riferimento prodotte dall'ente internazionale ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection), ma le restrizioni non si applicano all'ambito dei dispositivi medici a scopo diagnostico o terapeutico [68]. A tali applicazioni sono garantiti livelli meno restrittivi di esposizione per far fronte alle necessità di indurre un effetto biologico nel paziente.

Table 3. Reference levels for occupational exposure to time-varying electric and magnetic fields (unperturbed rms values).

Frequency range	E-field strength E (kV m ⁻¹)	Magnetic field strength H (A m ⁻¹)	Magnetic flux density B (T)
1 Hz–8 Hz	20	$1.63 \times 10^5/f^2$	$0.2/f^2$
8 Hz–25 Hz	20	$2 \times 10^4/f$	$2.5 \times 10^{-2}/f$
25 Hz–300 Hz	$5 \times 10^3/f$	8×10^2	1×10^{-3}
300 Hz–3 kHz	$5 \times 10^3/f$	$2.4 \times 10^3/f$	$0.3/f$
3 kHz–10 MHz	1.7×10^{-1}	80	1×10^{-4}

Notes:

- f in Hz.
- See separate sections below for advice on non sinusoidal and multiple frequency exposure.
- To prevent indirect effects especially in high electric fields see chapter on "Protective measures."
- In the frequency range above 100 kHz, RF specific reference levels need to be considered additionally.

Table 4. Reference levels for general public exposure to time-varying electric and magnetic fields (unperturbed rms values).

Frequency range	E-field strength E (kV m ⁻¹)	Magnetic field strength H (A m ⁻¹)	Magnetic flux density B (T)
1 Hz–8 Hz	5	$3.2 \times 10^4/f^2$	$4 \times 10^{-2}/f^2$
8 Hz–25 Hz	5	$4 \times 10^3/f$	$5 \times 10^{-3}/f$
25 Hz–50 Hz	5	1.6×10^2	2×10^{-4}
50 Hz–400 Hz	$2.5 \times 10^3/f$	1.6×10^2	2×10^{-4}
400 Hz–3 kHz	$2.5 \times 10^3/f$	$6.4 \times 10^3/f$	$8 \times 10^{-2}/f$
3 kHz–10 MHz	8.3×10^{-2}	21	2.7×10^{-5}

Notes:

- f in Hz.
- See separate sections below for advice on non sinusoidal and multiple frequency exposure.
- In the frequency range above 100 kHz, RF specific reference levels need to be considered additionally.

fig 11 livelli di riferimento ICNIRP campi elettromagnetici

Tenendo in considerazione però i livelli di riferimento esposti della legge quadro e dal dlgs.81/2008, necessari a valutare l'esposizione di eventuale personale medico nelle vicinanze, si riscontra che in media il campo elettromagnetico risulta rientrare nei livelli di riferimento per la popolazione generale ad una distanza minima di un metro, mentre i livelli prescritti per la tutela del personale sanitario vengono superati solo ad una distanza di pochi centimetri dalla bobina [69].

7. CONTROVERSIE SCIENTIFICHE

7.1 magnetoterapia statica

Una tecnica terapeutica, che spesso erroneamente viene confusa con la magnetoterapia pulsata, è quella che fa uso di campi statici generalmente prodotti da magneti disposti sulla cute. Tale tipo di trattamento, come descritto nel capitolo 2,

è senza dubbio antico e, sebbene riscontri positivi siano presenti nella letteratura passata, è possibile che essi siano riconducibili a bias esterni o ad effetto placebo.

Sebbene i campi statici riescano comunque ad interagire con le particelle cariche in movimento nell'organismo mediante applicazione della forza di Lorentz, per via della natura continua del valore di campo magnetico adoperato e dell'assenza di movimento sufficientemente rapido, non è possibile indurre nell'organismo differenze di potenziale apprezzabili. Per tale motivo l'interazione con la via di segnalazione della calmodulina non può essere attivata e non si possono verificare apprezzabili effetti analgesici provenienti da tale interazione.

Le controversie in questo ambito sono numerose e sono alimentate senza dubbio da una sempre maggiore richiesta nella ricerca di terapie alternative. In questo settore nel 1997 è stata prodotta una capitalizzazione di mercato di circa 27 miliardi di dollari [70] con trend tuttora in aumento [71].

7.2 ricerche effettuate

Tra le varie esperienze condotte, un gruppo dell'università della Pennsylvania ha somministrato tre tipi di stimoli dolorosi ad un gruppo di soggetti umani. Il test è stato effettuato posizionando i soggetti un materasso contenente 95 magneti statici da 0,06 T l'uno ed è stato affiancato da prove di controllo sullo stesso materasso in assenza dei magneti. Come riportato nel paper pubblicato, l'intensità dei magneti utilizzata è stata scelta a seguito di un'analisi dei prodotti maggiormente presenti sul mercato.

Dopo 1 ora di esposizione sono stati effettuati test della presa isometrica sulla maniglia, ischemia muscolare post-esercizio e sottoposizione a shock termico per valutare alterazioni nella percezione del dolore. In aggiunta sono state condotte attività di misura delle risposte fisiologiche alla sottoposizione al test. I parametri che sono stati misurati a riposo durante la terapia sono: percepimento del dolore, attività del nervo simpatico muscolare, pressione arteriosa media, frequenza cardiaca e velocità del flusso sanguigno all'avambraccio. [72]

La conclusione tratta è che tale tipo di trattamento non altera la percezione dei tre stimoli testati, né influenza i parametri del sistema cardiovascolare e nervoso simpatico.

In contrapposizione a studi che traggono queste conclusioni ve ne sono altri esponenti risultati opposti, come riportato nella revisione di 30 pubblicazioni (27 inglesi e 3 cinesi) tra le quali ve ne sono alcune che ne attestano lievi proprietà analgesiche. Rimane da considerare che tra i 14 esperimenti conclusi con risultati positivi sono inclusi alcuni condotti su campi magnetici rotanti [73], gradienti di campi magnetici statici [74] o apparecchiature montate in posti soggetti ad ampi movimenti come le solette delle scarpe.

Nella stessa revisione viene sottolineato come l'effetto placebo possa aver giocato un ruolo molto importante nella maggioranza degli esperimenti trattati. [75]

8. CONCLUSIONI

Per via del numero di meccanismi ancora da accertare e per la mancanza di un metodo riconosciuto per la standardizzazione dei programmi da adoperare, la magnetoterapia può considerarsi una branca della medicina tanto antica quanto moderna. Anche a causa del fatto che tale tecnologia ha avuto solo recentemente l'attenzione che ha dimostrato di meritare, non sono completamente noti gli effetti avversi che le alterazioni del metabolismo possono avere sull'organismo ed è senz'altro ancora necessario indagare. Nel contesto globale attuale di continua crescita demografica e crescita della spesa sanitaria pubblica è essenziale concepire tecniche terapeutiche a basso costo e che possano costituire valide alternative alle terapie classiche, per quanto esposto in questa tesi la magnetoterapia pulsata può essere considerata una di queste.

Senza dubbio il tema più delicato e da approfondire con maggior attenzione concerne l'influenza delle onde pulsate sul metabolismo delle specie reattive dell'ossigeno.

BIBLIOGRAFIA

LIBRI:

- [1] Magnetism in Medicine: a Handbook, Prof. Dr. Wilfried Andrä, Dr. Hannes Nowak, 2006, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
- [2] ELECTROMAGNETIC FIELDS in BIOLOGY and MEDICINE, Marko S. Markov, 2015, CRC Press Taylor & Francis Group
- [3] Electricity and Magnetism, Edward M. Purcell, McGraw-Hill book Company, 1965
- [4] Physics (with) Calculus, Eugene Hecht, Brooks/Cole Publishing Company, 1996
- [5] FISILOGIA DELLA CELLULA, Luca Munaron, Davide Lovisolo, 2003 Bollati Boringhieri
- [6] CELL BIOLOGY, second edition Thomas D. Pollard, William C. Earnshaw, 2008 Elsevier Inc.
- [7] Fisiologia Medica, Guyton e Hall, Elsevier Inc., 2016
- [8] MAGNETOTERAPIA come eliminare il dolore e combatterne le cause con le proprietà terapeutiche dei magneti, Ron Lawrence, Paul J. Rosch, Judith Plowden, 1998, traduzione di Bruna Bracco, Gruppo Editoriale Armenia S.p.A.

FIGURE:

- 2[https://s3.amazonaws.com/kajabi-storefronts-production/blogs/2600/images/eH0jBASnShe0Xs7oZsFu_electromagnetic_spectrum.jpg]
- 4[https://arash.az/uploads/product/79/c30_1581365213.jpg]
- 5[<https://circuitglobe.com/wp-content/uploads/2020/04/electromagnet.jpg>]
- 7[https://www.mdpi.com/ijms/ijms-23-16139/article_deploy/html/images/ijms-23-16139-g001.png]
- 8[https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs10237-021-01439-3/MediaObjects/10237_2021_1439_Fig2_HTML.png]
- 9[Sahoo BM, Banik BK, Borah P, Jain A. Reactive Oxygen Species (ROS): Key Components in Cancer Therapies. Anticancer Agents Med Chem. 2022]
- 10[<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=D&date=20130503&DB=EPODOC&CC=IT&NR=1399787B1#>]

PAPER:

- [01] Bassett CA, Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields (PEMFs), Department of Orthopedic Surgery, Columbia University, New York, New York
- [02] Peterson, F. and Kennelly, A.E. (1892). Some physiological experiments with magnets at the Edison Laboratory.
- [03] Barnothy, M.F. (1964, 1969). Biological effects of magnetic fields. 1 and 2 Vols. Plenum Press, New York.
- [04] "Biological Windows": A Tribute to W. Ross Adey MARKO S. MARKOV
- [05] Peng L, Fu C, Wang L, Zhang Q, Liang Z, He C, et al. The Effect of Pulsed Electromagnetic Fields on Angiogenesis. Bioelectromagnetics. 2021.

- [06] Electromagnetic fields act via activation of voltage-gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects, Martin L. Pall
- [07] Kula, B.; Drozd, M. A study of magnetic field effects on fibroblast cultures Part 1. The evaluation of effects of static and extremely low frequency (ELF) magnetic fields on vital functions of fibroblasts. *Bioelectrochem. & Bioenerg.* 1996
- [08] Kwee, S.; Raskmark, P. Changes in cell proliferation due to environmental non-ionizing radiation 1. ELF electromagnetic fields. *Bioelectrochem. & Bioenerg.* ; 1995.
- [09] Konieczny V, Keebler MV, Taylor CW. Spatial organization of intracellular Ca²⁺ signals. *Semin Cell Dev Biol.* 2012
- [10] Pilla AA. Electrochemical information and energy transfer in vivo. *Proceedings 7th IECEC, Washington, DC, 1972,*
- [11] Pilla AA. Electrochemical information transfer at living cell membranes. *Ann NY Acad Sci.* 1974a
- [12] Pilla AA. Mechanisms of electrochemical phenomena in tissue growth and repair. *Bioelectrochem Bioenerg.* 1974b
- [13] Cho HJ, Xie QW, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, Nathan C. Calmodulin is a subunit of nitric oxide synthase from macrophages. *J Exp Med.* 1992
- [14] Palmi M, Meini A. Role of the nitric oxide/cyclic GMP/Ca²⁺ signaling pathway in the pyrogenic effect of interleukin-1beta. *Mol Neurobiol.* 2002
- [15] Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: An overview. *Plast Reconstr Surg.* 2006
- [16] Moffett J, Griffin NE, Ritz MC et al. Pulsed radio frequency energy field treatment of cells in culture results in increased expression of genes involved in the inflammation phase of lower extremity diabetic wound healing. *J Diabetic Foot Complications* 2010
- [17] Pilla A, Fitzsimmons R, Muehsam D, Wu J, Rohde C, Casper D. Electromagnetic fields as first messenger in biological signaling: Application to calmodulin-dependent signaling in tissue repair. *Biochim Biophys Acta.* 2011
- [18] Rohde C, Chiang A, Adipoju O, Casper D, Pilla AA. Effects of pulsed electromagnetic fields on IL-1 β and post operative pain: A double-blind, placebo-controlled pilot study in breast reduction patients. *Plast Reconstr Surg.* 2010
- [19] Yen-Patton GP, Patton WF, Beer DM et al. Endothelial cell response to pulsed electromagnetic fields: Stimulation of growth rate and angiogenesis in vitro. *J Cell Physiol.* 1998
- [20] Tepper OM, Callaghan MJ, Chang EI et al. Electromagnetic fields increase in vitro and in vivo angiogenesis through endothelial release of FGF-2. *FASEB J.* 2004
- [21] Callaghan MJ, Chang EI, Seiser N, Aarabi S, Ghali S, Kinnucan ER, Simon BJ, Gurtner GC. Pulsed electromagnetic fields accelerate normal and diabetic wound healing by increasing endogenous FGF-2 release. *Plast Reconstr Surg.* 2008
- [22] Delle Monache S, Alessandro R, Iorio R, Gualtieri G, Colonna R. Extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMFs) induce in vitro angiogenesis process in human endothelial cells. *Bioelectromagnetics* 2008
- [23] Strauch B, Herman C, Dabb R, Ignarro LJ, Pilla AA. Evidence-based use of pulsed electromagnetic field therapy in clinical plastic surgery. *Aesthet Surg J.* 2009
- [24] Fukada, E.; Yasuda, I. On the Piezoelectric Effect of Bone. *J. Phys. Soc. Jpn.* 1957
- [25] Zhai M, Jing D, Tong S, Wu Y, Wang P, Zeng Z, Shen G, Wang X, Xu Q and Luo E. Pulsed electromagnetic fields promote in vitro osteoblastogenesis through a Wnt/beta-catenin signaling-associated mechanism. *Bioelectromagnetics* 2016
- [26] He Z, Selvamurugan N, Warshaw J, Partridge NC. Pulsed electromagnetic fields inhibit human osteoclast formation and gene expression via osteoblasts. *Bone.* 2018

- [27] Rocco Papalia Possono i campi elettromagnetici pulsati influenzare il comportamento biologico di osteoblasti umani? Uno studio sperimentale in vitro
- [28] The effects of extremely low-frequency pulsed electromagnetic fields on analgesia in the nitric oxide pathway
- [29] M. Chacur, R.J. Matos, A.S. Alves, A.C. Rodrigues, V. Gutierrez, Y. Cury, L.R. Britto, Participation of neuronal nitric oxide synthase in experimental neuropathic pain induced by sciatic nerve transection, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 43 (2010)
- [30] Zhang Z, Luan F, Xie C, Geng D, Wang Y, Ma J. Low-frequency transcranial magnetic stimulation is beneficial for enhancing synaptic plasticity in the aging brain. *Neural Regeneration Research.* 2015
- [31] Choi MC, Cheung KK, Li X, Cheing GL. Pulsed electromagnetic field (PEMF) promotes collagen fibre deposition associated with increased myofibroblast population in the early healing phase of diabetic wound. *Arch Dermatol Res.* 2016
- [32] Sahoo BM, Banik BK, Borah P, Jain A. Reactive Oxygen Species (ROS): Key Components in Cancer Therapies. *Anticancer Agents Med Chem.* 2022
- [33] Redza-Dutordoir, M.; Averill-Bates, D.A. Activation of apoptosis signaling pathways by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta,* 20166
- [34] Kumari, S.; Badana, A.K.; G, M.M.; G, S.; Malla, R. Reactive oxygen species: A key constituent in cancer survival. *Biomark. Insights,* 2018
- [35] Ehnert S, Fentz A, Schreiner A, Birk J, Wilbrand B, Ziegler P, et al. Extremely low frequency pulsed electromagnetic fields cause antioxidative defense mechanisms in human osteoblasts via induction of $^*O_2(-)$ and H_2O_2 . *Scientific Reports.* 2017
- [36] Pooam M, Jourdan N, El Esawi M, Sherrard RM, Ahmad M. HEK293 cell response to static magnetic fields via the radical pair mechanism may explain therapeutic effects of pulsed electromagnetic fields. *PLoS ONE.* 2020
- [37] Funk RHW, Fähnle M. A short review on the influence of magnetic fields on neurological diseases. *Front Biosci (Schol Ed).* 2021
- [38] Mo E, Amin H, Bianco IH, Garthwaite J. Kinetics of a cellular nitric oxide/cGMP/phosphodiesterase-5 pathway. *J Biol Chem.* 2004
- [39] Batchelor AM, Bartus K, Reynell C, Constantinou S, Halvey EJ, Held KF, Dostmann WR, Vernon J, Garthwaite J. Exquisite sensitivity to subsecond, picomolar nitric oxide transients conferred on cells by guanylyl cyclase-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010
- [40] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014
- [41] Effect of Electromagnetic Fields on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis: A Single-Blind, Randomized Pilot Study Nicola Ciordano, Emilio Battisti, Simone Ceraci, Marco Fortunato, Clorinda Santacroce, Mario Rigato, Luigi Gennari, and Carlo Cennari
- [42] Lang S, Ma J, Gong S, Wang Y, Dong B, Ma X. Pulse Electromagnetic Field for Treating Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Bioelectromagnetics.* 2022
- [43] Tong J, Chen Z, Sun G, Zhou J, Zeng Y, Zhong P, Deng C, Chen X, Liu L, Wang S, Chen J, Liao Y. The Efficacy of Pulsed Electromagnetic Fields on Pain, Stiffness, and Physical Function in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Res Manag.* 2022
- [44] BASSETT CA, PAWLUK RJ, BECKER RO. EFFECTS OF ELECTRIC CURRENTS ON BONE IN VIVO. *Nature.* 1964
- [45] Goldberg A, Gaston S, Ryaby J. Computer analysis of data on more than 11000 cases of ununited fracture submitted for treatment with pulsing electromagnetic fields. *Trans Bioel Repair and Growth Soc* 1982

- [46] Simonis RB, Parnell EJ, Ray PS, Peacock JL. Electrical treatment of tibial non-union: a prospective, randomised, double-blind trial. *Injury*. 2003
- [47] Umiatin U, Hadisoebroto Dilogo I, Sari P, Kusuma Wijaya S. Histological Analysis of Bone Callus in Delayed Union Model Fracture Healing Stimulated with Pulsed Electromagnetic Fields (PEMF). *Scientifica (Cairo)*. 2021
- [48] Qiu XS, Li XG, Chen YX. Pulsed electromagnetic field (PEMF): A potential adjuvant treatment for infected nonunion. *Med Hypotheses*. 2020
- [49] Magnetotherapy: The quest for tendon regeneration Tamagno Pesqueira, Raquel Costa-Almeida, Manuela E. Gomes
- [50] Rubash HE, Sinha RK, Shanbhag AS, Kim SY. Pathogenesis of bone loss after total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am*. 1998
- [51] Ikegami A, Ueshima K, Saito M, Ikoma K, Fujioka M, Hayashi S, Ishida M, Fujiwara H, Mazda O, Kubo T. Femoral perfusion after pulsed electromagnetic field stimulation in a steroid-induced osteonecrosis model. *Bioelectromagnetics*. 2015
- [52] https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K190251.pdf
- [53] Morberg BM, Malling AS, Jensen BR, Gredal O, Bech P, Wermuth L. Parkinson's disease and transcranial pulsed electromagnetic fields: A randomized clinical trial. *Movement Disorders*. 2017
- [54] Sandyk R. Transcranial AC pulsed applications of weak electromagnetic fields reduces freezing and falling in progressive supranuclear palsy: a case report. *International Journal of Neuroscience*. 1998
- [55] Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H. Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2001
- [56] Chen X, Chen S, Liang W, Ba F. Administration of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Attenuates $\alpha\beta 1$ -42-Induced Alzheimer's Disease in Mice by Activating β -Catenin Signaling. *BioMed Research International*. 2019
- [57] Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis—a review. *European Journal of Neurology*. 2019
- [58] Sakamoto N, Ohashi T, Sato M. Effect of magnetic field on nitric oxide synthesis of cultured endothelial cells. *International Journal of Applied Electromagnetics and Mechanics*. 2001
- [59] Abdel Naseer M, Rabah AM, Rashed LA, Hassan A, Fouad AM. Glutamate and Nitric Oxide as biomarkers for disease activity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020
- [60] Marta Woldanska-Okonska, Kamil Koszela, Chronic-Exposure Low-Frequency Magnetic Fields (Magnetotherapy and Magnetic Stimulation) Influence Serum Serotonin Concentrations in Patients with Low Back Pain—Clinical Observation Study, 2022
- [61] Choi MC, Cheung KK, Li X, Cheing GL. Pulsed electromagnetic field (PEMF) promotes collagen fibre deposition associated with increased myofibroblast population in the early healing phase of diabetic wound. *Arch Dermatol Res*. 2016
- [62] <https://governance.iarc.who.int/documentation/statute-2014.pdf>
- [63] Ahlbom A., Day N., Feychting M., Roman E., Dockerty J., Linet M., McBride M., Michaelis J., Olsen J.H., Tynes T., and Verkasalo P.K. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukemia. *Br J Cancer* 2000
- [64] Greenland S., Sheppard A.R., Kelsh M.A., and Kaune W.T. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. *Epidemiology* 2000
- [65] Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, Feychting M, Johansen C, Kilkenny M, McKinney P, Modan B, Sadetzki S, Schüz J, Swerdlow A, Vrijheid M, Auvinen A, Berg G, Blettner M, Bowman J, Brown J, Chetrit A, Christensen HC, Cook A, Hepworth S, Giles G, Hours M, Iavarone I, Jarus-Hakak A, Klæboe L, Krewski D, Lagorio S, Lönn S, Mann S, McBride M, Muir K, Nadon L, Parent ME, Pearce N, Salminen T, Schoemaker M, Schlehofer B, Siemiatycki J, Taki M, Takebayashi T, Tynes T, van Tongeren M, Vecchia P, Wiart J, Woodward A,

Yamaguchi N. The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population. *Eur J Epidemiol.* 2007

[66] International Agency for Research on Cancer (IARC). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 80: Static and Extremely Low-Frequency (ELF) Electric and Magnetic Fields.* IARC Press, France, 2002.

[67] <https://www.parlamento.it/parlam/leggi/01036l.htm>

[68] <https://www.icnirp.org/en/frequencies/low-frequency/index.html>

[69] <http://www.ifac.cnr.it/pcemni/libro2/CampiEMinAmbitoSanitario.pdf>

[70] Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 280: 1569–1575, 1998

[71] Kessler RC, Davis RB, Foster DF, Van Rompay MI, Walters EE, Wilkey SA, Kaptchuk TJ, Eisenberg DM. Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med* 135: 262–268, 2001

[72] Kuipers NT, Sauder CL, Ray CA. Influence of static magnetic fields on pain perception and sympathetic nerve activity in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2007

[73] Gao YG, Tan YZ, Chen H, Zeng CF, Zhang CG, Zhou XM, Wu JP. 1993. Clinical observation of 1128 cases of enteric spastic abdominal pain treated by magnetic field therapy. *J Clinical Pediatrics*

[74] László JF, János F, Farkas Péter, Reiczigel Jenő, Vágó Péter. 2012. Effect of local exposure to inhomogeneous static magnetic field on stomatological pain sensation—a double-blind, randomized, placebo-controlled study

[75] Review The Analgesic Effects of Static Magnetic Fields, Yixiang Fan, Xinmiao Ji, Lei Zhang, and Xin Zhang