



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

“Magnetoterapia: dai principi fisici alle applicazioni cliniche”

Relatore: Prof. Antonio-Daniele Capobianco

Laureanda: Lia Frizzarin

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

Data di laurea 18/07/2024

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO I: I PRINCIPI FISICI DELLA MAGNETOTERAPIA	4
1.1 Le equazioni di Maxwell.....	4
1.2 Proprietà elettromagnetiche dei tessuti	6
1.3 Propagazione di onde elettromagnetiche	7
1.3.1 Generazione di campi elettromagnetici.....	8
1.3.2 Condizioni di continuità.....	10
1.3.3 Interazione di campi elettromagnetici a bassa frequenza con sistemi biologici	10
1.3.4 Interazione di campi elettromagnetici a radio frequenza con sistemi biologici.....	11
CAPITOLO II: EFFETTI BIOLOGICI	13
2.1 Effetti della radiazione elettromagnetica	13
2.1.1 Effetti termici	13
2.1.2 Effetti non termici	14
2.2 Risposta cellulare diretta a campi elettromagnetici pulsati.....	15
2.2.1 Reazione calcio-calmodulina-NO	15
2.2.2 Adenosina e suoi recettori.....	16
2.3 Processi cellulari e campi elettromagnetici pulsati	17
2.3.1 Apoptosi.....	17
2.3.2 Proliferazione	18
2.3.3 Differenziazione.....	20
CAPITOLO III: APPLICAZIONI CLINICHE.....	22
3.1 Apparato scheletrico	22
3.1.1 Fratture ossee	22
3.1.2 Osteoporosi	23
3.1.3 Osteopenia.....	24
3.1.4 Osteoartrite.....	24
3.2 Sistema nervoso	25
3.3 Sistema circolatorio.....	27
3.4 Sistema immunitario e oncologia.....	28
3.5 Dolore e infiammazione.....	29
CAPITOLO IV: NORMATIVA	30
CONCLUSIONI.....	32
BIBLIOGRAFIA	33

INTRODUZIONE

L'uso terapeutico dei magneti ha radici antiche, risalenti agli antichi Greci, ai quali si deve la scoperta della magnetite. Questo minerale, rinvenuto in abbondanza presso la città greca di Magnesia, possiede le più intense proprietà magnetiche naturali. Inizialmente, la magnetite fu impiegata in ambito medico in vari modi: dalle pillole, agli unguenti per il trattamento di ferite, dolori articolari, gonfiori e altre patologie dell'apparato muscolo-scheletrico.

La Rivoluzione Scientifica segnò una svolta importante negli studi sul magnetismo e l'elettromagnetismo. Durante questo periodo vennero creati i primi magneti artificiali in acciaio al carbonio (1649-1655) e, successivamente, i primi elettromagneti terapeutici (1826-1828) grazie all'ingegnere inglese W. Sturgeon e al fisico americano J. Henry. Queste invenzioni prepararono il terreno per la formulazione della teoria del campo elettromagnetico da parte del fisico inglese J. C. Maxwell, che nel 1864 sviluppò le famose equazioni di Maxwell.

All'interno di questo elaborato si andranno ad analizzare i diversi principi fisici che hanno portato alla formulazione delle caratteristiche singolari della magnetoterapia fino ad arrivare al suo impiego clinico in diversi campi medici. In particolare si prenderà in esame una delle possibili modalità utilizzate in magnetoterapia: la terapia basata sull'applicazione dei campi elettromagnetici pulsati (PEMF, Pulsed Electromagnetic Field), sia alle basse frequenze (ELF, Extremely Low Frequency) sia alle radiofrequenze (RF, Radio Frequency).

Questo tipo di terapia sta attirando un notevole interesse nell'ambito delle terapie alternative. Tuttavia, al momento, non ci sono ancora prove scientifiche sufficienti per confermare i suoi reali effetti benefici.

CAPITOLO I: I PRINCIPI FISICI DELLA MAGNETOTERAPIA

1.1 Le equazioni di Maxwell

Per comprendere il funzionamento della terapia a campi elettromagnetici pulsati è necessario prendere in esame i principi fisici che descrivono la propagazione dei campi elettromagnetici (EM) nello spazio e nei mezzi materiali e la loro interazione con i sistemi biologici.

La teoria dei campi EM è lo studio dei fenomeni elettrici e magnetici causati da cariche elettriche ferme o in moto. Sia le cariche positive che negative sono sorgenti di un campo elettrico. Cariche in movimento producono una corrente che può dare origine ad un campo magnetico. Un campo elettrico variante nel tempo è sempre accompagnato da un campo magnetico e viceversa. In altre parole, i campi elettrici e magnetici tempo-varianti sono intrinsecamente accoppiati. Campi EM tempo-varianti producono onde che irradiano dalla sorgente tutto lo spazio circostante.

Un campo elettromagnetico può essere descritto da quattro quantità di campo: il campo elettrico \mathbf{e} [V/m], il campo di spostamento elettrico \mathbf{d} [C/m²], il campo magnetico \mathbf{h} [A/m] e il campo di induzione magnetica \mathbf{b} [Wb/m², o, equivalentemente, T].

Il campo elettrico \mathbf{e} è generato da una qualsiasi distribuzione di cariche ed esercita una forza su un qualsiasi altro oggetto carico. Il campo magnetico \mathbf{h} è generato da correnti elettriche costanti o tempo-varianti in una sorgente e è collegato alla forza agente su una carica in movimento. Il campo di spostamento elettrico \mathbf{d} e il campo di induzione magnetica \mathbf{b} descrivono, rispettivamente, il campo elettrico e il campo magnetico all'interno dei mezzi materiali.

Quando non c'è variazione nel tempo delle intensità dei campi, le grandezze \mathbf{e} e \mathbf{d} sono indipendenti dalle grandezze \mathbf{h} e \mathbf{b} . Nei casi di tempo-varianza, invece, i campi elettrici e magnetici sono accoppiati: \mathbf{e} e \mathbf{d} tempo varianti danno origine a \mathbf{h} e \mathbf{b} e viceversa. Le relazioni che legano \mathbf{e} con \mathbf{d} e \mathbf{h} con \mathbf{b} vengono dette relazioni costitutive e saranno discusse successivamente. [1]

La propagazione dei campi elettrici e magnetici nello spazio e nel tempo è descritta dalle equazioni di Maxwell. Per un generico campo elettromagnetico tempo variante, le due equazioni di Maxwell, valide puntualmente e istantaneamente, sono:

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

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

La prima equazione altro non è che la legge di induzione elettromagnetica di Faraday in forma differenziale, che fornisce un legame tra il campo elettrico e il campo di induzione magnetica. Essa

afferma che la forza elettromotrice lungo un contorno chiuso è proporzionale alla derivata temporale cambiata di segno del flusso del campo \mathbf{b} attraverso una superficie orlata da questo contorno. La seconda equazione è la legge di Ampere-Maxwell, in forma differenziale, che spiega come un campo magnetico possa essere creato da un campo elettrico dipendente dal tempo o da una corrente elettrica \mathbf{j} .

Lo studio della propagazione delle onde elettromagnetiche richiede la capacità di risolvere le equazioni di Maxwell. Dal punto di vista matematico, le equazioni rappresentano un sistema con 15 incognite scalari (ossia le tre componenti di ognuno dei cinque campi vettoriali \mathbf{e} , \mathbf{b} , \mathbf{h} , \mathbf{d} e \mathbf{j}) e 6 equazioni. Per poter procedere alla loro risoluzione è dunque necessario individuare ulteriori relazioni che permettano di ridurre il numero delle incognite. Oltre alle equazioni di Maxwell vanno sempre considerate le “equazioni alle divergenze”:

$$\nabla \cdot \mathbf{d} = \rho_C$$

$$\nabla \cdot \mathbf{b} = 0$$

La prima equazione è la legge di Gauss, che afferma che il flusso del campo di spostamento elettrico attraverso una superficie che racchiude un volume è pari alla densità volumetrica di carica elettrica ρ_C contenuta nel volume stesso. La seconda discende dalla prima delle due equazioni di Maxwell considerando la divergenza a sinistra e a destra dell'uguale e ricordando che la divergenza di un rotore è sempre nulla. Dal punto di vista fisico permette di spiegare la non esistenza in natura di cariche unipolari magnetiche. [2]

Per campi elettromagnetici che hanno un andamento di tipo sinusoidale nel tempo è conveniente riscrivere le equazioni di Maxwell e le equazioni alle divergenze nella cosiddetta notazione di Steinmetz, che fa uso dei corrispondenti vettori complessi dei vettori di campo:

$$\nabla \times \mathbf{E} = -j\omega\mathbf{B}$$

$$\nabla \times \mathbf{H} = \mathbf{J} + j\omega\mathbf{D}$$

$$\nabla \cdot \mathbf{D} = \rho_C$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0$$

dove ω [rad/s] è la pulsazione, legata alla frequenza temporale f [Hz] dalla relazione:

$$\omega = 2\pi f$$

1.2 Proprietà elettromagnetiche dei tessuti

Per affrontare lo studio delle diverse proprietà elettromagnetiche dei tessuti, si prenda in esame il caso più semplice da trattare per l'analisi dei campi EM in un mezzo materiale, cioè quello di un volume occupato dal vuoto senza sorgenti: in queste condizioni il vettore spostamento elettrico \mathbf{d} e il campo elettrico \mathbf{e} sono legati da una semplice relazione di proporzionalità. Stessa cosa avviene tra i vettori di induzione magnetica \mathbf{b} e il campo magnetico \mathbf{h} :

$$\mathbf{d} = \varepsilon_0 \mathbf{e}$$

$$\mathbf{b} = \mu_0 \mathbf{h}$$

ε_0 è detta permittività dielettrica del vuoto e μ_0 è detta permeabilità magnetica del vuoto.

Ecco allora che le equazioni di Maxwell diventano un sistema di sei equazioni in sei incognite (le componenti dei vettori \mathbf{e} e \mathbf{h}):

$$\nabla \times \mathbf{e} = -\mu_0 \frac{\partial \mathbf{h}}{\partial t}$$

$$\nabla \times \mathbf{h} = \varepsilon_0 \frac{\partial \mathbf{e}}{\partial t}$$

Nel caso più generale, sempre in assenza di sorgenti ma all'interno di un mezzo materiale, le relazioni costitutive si complicano e dipendono dalle proprietà dei mezzi lineari. Queste proprietà si dividono in due classi: le proprietà connesse alle simmetrie dei mezzi materiali e le proprietà connesse alla relazione di causa-effetto. Alla prima classe appartengono le caratteristiche di isotropia e di omogeneità nel tempo e nello spazio, mentre alla seconda classe le caratteristiche di linearità, dispersività nel tempo e nello spazio.

Nei casi pratici i mezzi materiali, tra cui i tessuti biologici, sono lineari, isotropi, omogenei nel tempo e non dispersivi nello spazio, ma si farà comunque riferimento, nella seguente trattazione, alle ipotesi "più favorevoli". In particolare, nel caso di linearità, isotropia, omogeneità (nel tempo e nello spazio) e non dispersività (nel tempo e nello spazio), le relazioni costitutive si semplificano:

$$\mathbf{d}(\mathbf{r}, t) = \varepsilon \mathbf{e}(\mathbf{r}, t) \quad \mathbf{b}(\mathbf{r}, t) = \mu \mathbf{h}(\mathbf{r}, t) \quad \mathbf{j}(\mathbf{r}, t) = \sigma \mathbf{e}(\mathbf{r}, t)$$

E, nella notazione di Steinmetz:

$$\mathbf{D}(\omega, t) = \varepsilon \mathbf{E}(\omega, t) \quad \mathbf{B}(\omega, t) = \mu \mathbf{H}(\omega, t) \quad \mathbf{J}(\omega, t) = \sigma \mathbf{E}(\omega, t)$$

dove ε [F/m] viene detta permittività dielettrica, μ [H/m] permeabilità magnetica e σ [S/m] conducibilità elettrica. [2] Si noti come queste grandezze dipendano dalla pulsazione ω , e quindi, dalla frequenza. Lo studio di questi parametri e delle proprietà dielettriche dei tessuti ha infatti presentato risultati sotto forma di dati tabulati al variare della frequenza (mostrati nelle figure 1.1-1.2).

Si introducono anche, la permittività dielettrica relativa (al vuoto) e la permeabilità magnetica relativa (al vuoto):

$$\epsilon_r = \frac{\epsilon}{\epsilon_0} \quad \mu_r = \frac{\mu}{\mu_0}$$

Le proprietà dielettriche dei tessuti biologici risultano dall'interazione dei campi elettromagnetici con i suoi costituenti a livello cellulare e molecolare e, in particolare, l'elemento che contribuisce maggiormente è l'acqua. Le proprietà dielettriche dei vari tessuti, quindi, sono legate alla percentuale d'acqua in essi presente.

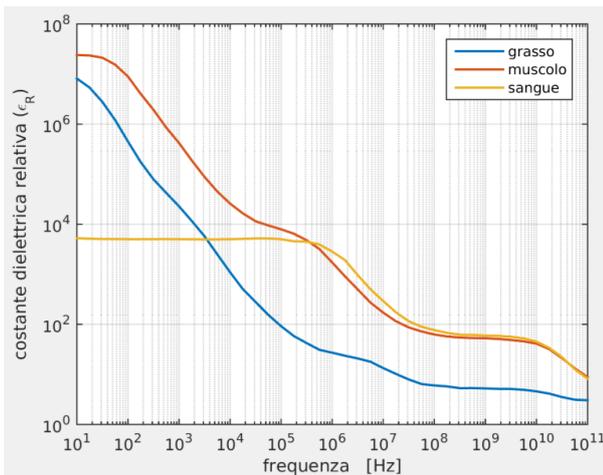


Figura 1.1

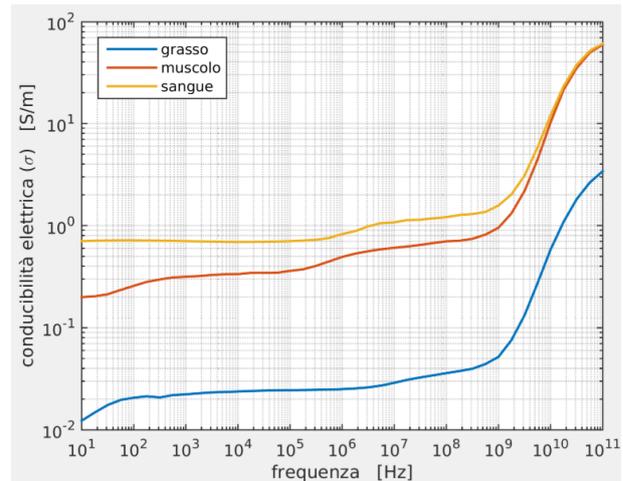


Figura 1.2

1.3 Propagazione di onde elettromagnetiche

Si procede ora all'analisi della teoria dell'elettromagnetismo, risolvendo le equazioni di Maxwell, dapprima nel dominio temporale e, successivamente, in regime armonico. La soluzione delle equazioni fornirà delle importanti informazioni riguardanti la propagazione dei campi elettromagnetici.

Si considerino le equazioni di Maxwell nel dominio del tempo sotto le seguenti ipotesi di lavoro:

- il mezzo in cui avviene la propagazione dei campi EM sia lineare, isotropo, omogeneo e non dispersivo. Ciò implica che le grandezze ϵ , μ e σ siano delle costanti scalari;
- le sorgenti siano fuori dalla regione di interesse;
- sia assente la conduzione elettrica ($\sigma = 0$).

Si ricava, dunque, la cosiddetta equazione "delle onde", o equazione di D'Alembert, sia per il campo elettrico che per il campo magnetico:

$$\nabla^2 \mathbf{h} - \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 \mathbf{h}}{\partial t^2} = 0$$

$$\nabla^2 \mathbf{e} - \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 \mathbf{e}}{\partial t^2} = 0$$

dove

$$v = \frac{1}{\sqrt{\epsilon\mu}}$$

è la velocità di propagazione.

La soluzione generale delle equazioni di D'alembert mostra che il campo elettromagnetico si comporta come un'onda che si propaga alla velocità v .

Prendendo in considerazione le equazioni di Maxwell in regime armonico nella rappresentazione di Steinmetz, si ottiene l'equazione detta "delle onde" in regime armonico, conosciuta anche come equazione di Helmholtz vettoriale. Assumendo che il volume oggetto di analisi sia tutto lo spazio, che esso sia sede di un mezzo lineare, isotropo, omogeneo e non dispersivo, e che non vi siano sorgenti, si ricava una particolare soluzione, che ha caratteristiche simili al campo irradiato da un'antenna. Questa soluzione viene detta di "onda piana", perché i fronti d'onda sono dei piani ortogonali alla direzione di propagazione. Sebbene le onde sferiche siano la rappresentazione più adatta per i campi EM prodotti da sorgenti reali, le onde piane costituiscono un'approssimazione della realtà più adeguata quando la sorgente del campo è così lontana da poter sostituire alla superficie sferica, rappresentativa del fronte d'onda, nella zona di interesse, il piano ad essa tangente. Questa approssimazione è, a rigore, valida solo nei casi in cui la geometria dell'oggetto con cui il campo EM sta interagendo è tale che le sue dimensioni e il raggio di curvatura delle sue varie parti risultano grandi nei confronti della lunghezza d'onda. È chiaro quindi che una tale approssimazione sarebbe correttamente applicabile solo per frequenze da qualche GHz in su. In pratica, può tornare utile riferirvisi anche a frequenze più basse.

1.3.1 Generazione di campi elettromagnetici

L'energia elettromagnetica a tutte le frequenze può essere irradiata nello spazio o in un mezzo materiale attraverso l'uso di antenne. La distribuzione spaziale dell'energia elettromagnetica varia con la distanza dall'antenna. Il modello utilizzato per esaminare l'accoppiamento e la distribuzione di energia elettromagnetica in interazioni biologiche è quello del dipolo corto. Antenne con varie configurazioni, anche complesse, possono essere considerate come un insieme di dipoli.

Un'antenna a dipolo di lunghezza L , piccola se confrontata con la lunghezza d'onda λ ($\lambda \gg L$) e grande rispetto al suo diametro, è mostrata in figura (2.1). Il dipolo può essere considerato come un sottile conduttore di lunghezza L in cui circola una corrente uniforme I . [3]

Convenientemente nell'analisi delle proprietà radiative delle antenne, si ricorre al sistema di riferimento sferico (figura 2.2).

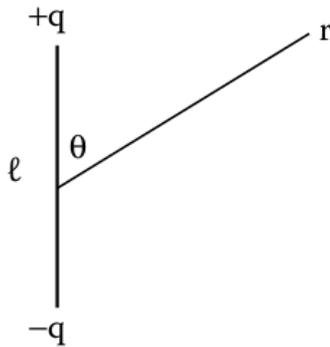


Figura 2.1

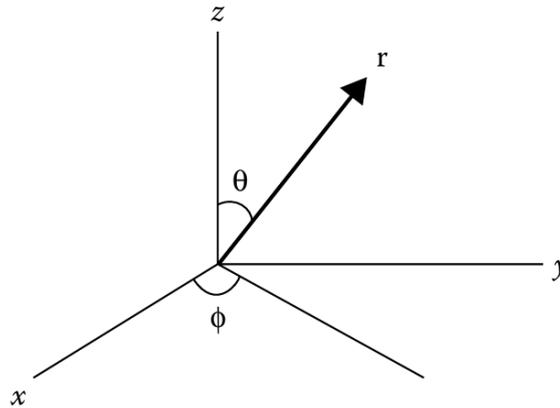


Figura 2.2

Si può dimostrare che i campi elettrico e magnetico irradiati da un dipolo elementare hanno solo tre componenti:

$$H_\phi = IL \frac{\sin \theta e^{-j\beta r}}{4\pi} \left(\frac{j\beta}{r} + \frac{1}{r^2} \right)$$

$$E_\theta = IL\eta \frac{\sin \theta e^{-j\beta r}}{4\pi} \left(\frac{j\beta}{r} + \frac{1}{r^2} - j \frac{1}{\beta r^3} \right)$$

$$E_r = IL\eta \frac{\cos \theta e^{-j\beta r}}{2\pi} \left(\frac{1}{r^2} - j \frac{1}{\beta r^3} \right)$$

β è la costante di propagazione nel mezzo. [2]

Si introducano le definizioni operative di campo vicino e campo lontano. Il poter dire di essere nel campo vicino o in quello lontano dipende oltre che dal rapporto fra la distanza r dalla sorgente e la lunghezza d'onda, anche dalle dimensioni di questa, sempre in rapporto alla lunghezza d'onda. [4]

I campi elettromagnetici impiegati nella magnetoterapia devono poter essere controllati in frequenza, ampiezza e tempo di applicazione: si fa pertanto utilizzo di elettromagneti, in particolare di solenoidi.

1.3.2 Condizioni di continuità

In un contesto realistico, il campo elettromagnetico è presente in una regione dello spazio nella quale il materiale è disomogeneo. È importante comprendere come le componenti del campo elettromagnetico si conservino nell'attraversamento dei due mezzi, aria e tessuto biologico nel caso di interesse, d'ora in poi indicati come mezzo 1 e mezzo 2.

Se il passaggio da un mezzo ad un altro avviene in modo “brusco” è possibile ricavare delle condizioni, dette di “continuità”, valide per alcune delle componenti del campo elettromagnetico.

Le componenti tangenziali del campo elettrico sono continue attraverso la superficie di separazione dei due mezzi ($\mathbf{e}_{t1} = \mathbf{e}_{t2}$). I campi elettrici immediatamente all'interno del sistema biologico sono gli stessi di quelli presenti in aria. Stesse considerazioni valgono per le componenti tangenziali del campo magnetico: $\mathbf{h}_{t1} = \mathbf{h}_{t2}$.

Le componenti normali del campo di conduzione elettrica possono differire di una quantità pari alla densità di carica superficiale ($\mathbf{d}_{n1} - \mathbf{d}_{n2} = \rho_c$), che è nulla per materiali dielettrici o non conduttori. Infine, le componenti normali del campo di induzione magnetica sono continue attraverso il confine ($\mathbf{b}_{n1} = \mathbf{b}_{n2}$). [3]

1.3.3 Interazione di campi elettromagnetici a bassa frequenza con sistemi biologici

L'interazione dei campi elettromagnetici variabili nel tempo con i sistemi biologici è una funzione della configurazione della sorgente di energia elettromagnetica, della frequenza del campo, della sua relazione con la dimensione fisica e la geometria del sistema biologico.

Alle basse frequenze (3-3000 Hz) è possibile non trovarsi più nella regione di campo lontano dell'antenna, dovendo quindi abbandonare l'ipotesi di propagazione del campo EM in onde piane uniformi.

Alle basse frequenze però, dove la lunghezza d'onda è almeno un ordine di grandezza maggiore delle dimensioni del corpo umano o degli oggetti biologici, e dove il campo varia lentamente nel tempo, le interazioni elettromagnetiche all'interno del corpo diventano quasi-statiche e le componenti del campo elettrico e magnetico possono essere considerate disaccoppiate.

Se la variazione nel tempo è lenta, la pulsazione ω tende a zero e le equazioni di antenna si semplificano. I campi risultano quasi-statici, per cui la trasmissione di onde elettromagnetiche nel corpo umano può essere analizzata disaccoppiando in due, uno elettrico e uno magnetico, i campi. Il campo indotto all'interno può essere ottenuto combinando due formulazioni indipendenti del problema del campo elettromagnetico:

$$\mathbf{e}_{n1} = \frac{\sigma_2 + j\omega\epsilon_2}{\sigma_1 + j\omega\epsilon_1} \mathbf{e}_{n2}$$

$$\mathbf{e} = \omega \mathbf{b} \frac{r}{2} = (\pi f r \mu) \mathbf{h}$$

La prima equazione mostra come il campo elettrico interno al sistema biologico si riduce di un certo fattore dipendente dalle proprietà dielettriche dei tessuti.

La seconda equazione si ottiene approssimando il corpo come un cilindro infinitamente lungo o come sfera. Essa fornisce l'intensità di un campo elettrico indotto in ogni piano trasversale del cilindro o circonferenza della sfera da un campo magnetico uniforme esternamente applicato. Il campo magnetico produce un campo elettrico interno che varia direttamente con la distanza dal centro e in proporzione alla frequenza.

I campi elettrici all'interno circolano in circuiti chiusi e formano correnti parassite in un mezzo con conduttività finita σ tale che la densità delle correnti parassite sia:

$$\mathbf{j} = \sigma \mathbf{e} = (\sigma \pi f r \mu) H_{\theta}$$

L'entità della corrente parassita aumenta con la distanza dal centro del corpo e questa corrente circonda il campo magnetico che la produce (figura 3)

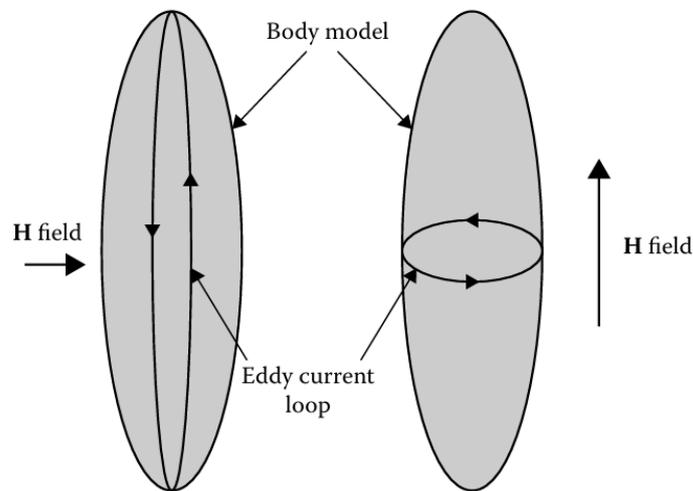


Figura 3

1.3.4 Interazione di campi elettromagnetici a radio frequenza con sistemi biologici

L'accoppiamento di campi a radio frequenza, che coprono le frequenze da 30 kHz a 3 GHz, incidenti nei tessuti biologici, è influenzato dalla geometria e dalla composizione dell'oggetto esposto, oltre che dalla frequenza e dalla configurazione della sorgente. Un'importante distinzione nel comprendere l'accoppiamento di energia RF nei sistemi biologici consiste nel determinare se

l'esposizione avviene nella zona di campo vicino o nella zona di campo lontano di una data sorgente. Nella zona di campo vicino prevalgono interazioni di tipo quasi statico, dando così la possibilità di applicare la discussione precedente per capire e stimare i campi indotti. Nella regione di campo lontano, l'energia RF si propaga come onde piane. L'interazione di radiazioni RF con i sistemi biologici è indipendente dalla configurazione della sorgente. I campi elettrici e magnetici sono definiti in modo univoco e sono in relazione attraverso un fattore costante η_i , l'impedenza intrinseca del mezzo. La determinazione del comportamento del campo elettrico è sufficiente a caratterizzare l'interazione.

Quando un'onda EM incontra la superficie di separazione fra due mezzi di diversa impedenza intrinseca, all'interfaccia fra i due mezzi, dall'onda incidente nascono altre due onde: l'onda riflessa e l'onda rifratta. La prima torna indietro nel mezzo da cui arriva l'onda incidente, mentre la seconda prosegue nel mezzo successivo (per questo è anche detta onda trasmessa).

L'angolo θ_r formato dall'onda riflessa con la normale all'interfaccia è uguale a quello dell'onda incidente θ_i , mentre l'angolo θ_t dell'onda rifratta con la normale è legato a quello dell'onda ed ai valori delle impedenze intrinseche.

Più i due mezzi sono fra loro diversi dal punto di vista EM, tanto maggiore è la differenza fra le inclinazioni del raggio incidente e quello rifratto.

Per descrivere il rapporto fra l'onda riflessa e l'onda incidente e il rapporto fra l'onda trasmessa e l'onda incidente si definiscono i coefficienti di riflessione e di trasmissione. Un'espressione semplice per i coefficienti si ricava nel caso di incidenza normale ($\theta_i = 0$):

$$\rho = \frac{E_{r,0}}{E_{i,0}} = \frac{\eta_2 - \eta_1}{\eta_2 + \eta_1}$$

$$\tau = \frac{E_{t,0}}{E_{i,0}} = \frac{2\eta_2}{\eta_2 + \eta_1}$$

CAPITOLO II: EFFETTI BIOLOGICI

2.1 Effetti della radiazione elettromagnetica

Le frequenze dei campi elettromagnetici utilizzati nella magnetoterapia non superano i 2,4 GHz, per cui sono classificabili come radiazioni non ionizzanti (NIR). Le radiazioni NIR sono composte da fotoni che non hanno sufficiente energia per ionizzare gli atomi (o le molecole) del tessuto biologico.

L'energia elettromagnetica, una volta assorbita, viene convertita in energia termica (calore). A seconda che l'effetto termico sia rilevante oppure no, si è solito parlare di effetti termici oppure di effetti non termici (o, anche, di effetti a basso livello).

2.1.1 Effetti termici

La conversione in calore, che è un effetto sempre associato all'assorbimento di energia EM, può avvenire con o senza un apprezzabile rialzo della temperatura corporea. In effetti, l'organismo reagisce all'immissione di calore cercando di eliminare quello in eccesso e mantenere la temperatura costante. Il trasferimento di calore all'interno del corpo avviene in minor parte per conduzione termica attraverso i tessuti e in misura maggiore per trasporto (convezione forzata) da parte dei fluidi organici (essenzialmente il sangue). Nel caso della conduzione, il calore passa spontaneamente dalle zone più calde alle più fredde e l'intensità del flusso termico è proporzionale al salto di temperatura fra i punti caldi e quelli freddi e alla conducibilità termica dei tessuti interposti. Nei tessuti vascolarizzati, grazie alla convezione forzata, il flusso sanguigno permette efficaci scambi termici fra le varie parti, indipendentemente dalla presenza di gradienti termici. Se poi la temperatura di un tessuto vascolarizzato sale oltre i 42°C, la vasodilatazione, aumentando la portata dei vasi sanguigni interessati, amplifica notevolmente l'asportazione di calore dalle zone surriscaldate.

Arrivato alla superficie, il calore viene ceduto all'ambiente attraverso vari meccanismi: convezione e conduzione, irraggiamento, evaporazione (sudorazione); inoltre, il calore può essere eliminato attraverso la respirazione. Se il calore smaltito con i meccanismi suddetti non equilibra completamente quello prodotto dai processi metabolici più quello aggiuntivo proveniente dall'assorbimento di energia EM, si ha un rialzo termico al di sopra dei valori fisiologici (ipertermia) locale e/o generale. Se questa situazione di stress persiste si possono produrre danni che sono, in una prima fase, reversibili per divenire irreversibili per persistenze prolungate. [4]

L'equazione del biocalore mette in relazione i fenomeni descritti e permette di calcolare l'innalzamento della temperatura:

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

Il termine $Q_V(r)$ rappresenta il calore esogeno dovuto all'assorbimento di potenza dall'esposizione elettromagnetica.

Alle frequenze ELF gli effetti termici sono ritenuti trascurabili, mentre per quanto riguarda le frequenze RF, si può comunque fare una simile considerazione poiché l'intensità dei campi utilizzati nella magnetoterapia non è molto elevata e gli impulsi delle apparecchiature vengono emessi ad intervalli ampi.

2.1.2 Effetti non termici

Un secondo rilievo riguarda gli effetti non termici, la cui esistenza è controversa e per la cui interpretazione sono disponibili ipotesi teoriche di vario tipo, come, per esempio, le modificazioni della funzione di membrana con la conseguente alterazione della conduzione nervosa e, in definitiva, con la perturbazione della circolazione dell'informazione. [4]

Tra gli effetti non termici ad oggi dati per assodati si trova l'induzione di correnti spurie, già discusse, che interferiscono con il sistema nervoso, sia centrale che periferico.

L'induzione di corrente è considerata il fenomeno predominante tra 1Hz e circa 100 KHz. Fino a 10 MHz può essere comparabile con gli effetti termici, mentre oltre questa frequenza è trascurabile.

L'eccitazione dei nervi dovuta all'influenza del campo magnetico è mediata dall'induzione di correnti parassite nel tessuto che circonda i nervi. La densità di corrente indotta dipende da fattori geometrici e dalla resistività del tessuto in cui scorre la corrente. Per l'eccitazione nervosa non sono molto importanti le microscopiche correnti parassite che scorrono all'interno delle microstrutture della membrana dell'assone. Più importanti sono le correnti parassite macroscopiche che scorrono lungo l'assone del nervo e nei tessuti che circondano il nervo, poiché contribuiscono alla depolarizzazione della membrana. [5]

L'esposizione ai campi elettromagnetici ELF è stata anche collegata all'induzione di stati di ansia, stress ossidativo e alterazioni nella regolazione ormonale. Inoltre, l'esposizione a ELF altera la funzione dell'ippocampo, le vie di segnalazione di Notch (importante nei processi di differenziamento), il sistema di difesa antiossidante e le attività sinaptiche. Alcuni studi hanno affermato che l'esposizione a RF può influenzare i processi metabolici nel cervello, ma può anche portare a cambiamenti termici, alterare i canali del calcio, causare demielinizzazione e compromettere le attività autofagiche nei neuroni. È ancora in corso un dibattito sull'impatto degli effetti non termici sulla permeabilità della barriera emato-encefalica, sulla pressione sanguigna e sull'encefalogramma. [6]

2.2 Risposta cellulare diretta a campi elettromagnetici pulsati

L'effetto diretto dei campi elettromagnetici pulsati nella risposta cellulare è stato attribuito a particolari canali delle membrane cellulari e alla risposta dell'adenosina. Le cellule nel corpo umano sono sede di un costante flusso elettrochimico, che gioca un ruolo centrale nella funzione della membrana della cellula e in una miriade di attività cellulari.

2.2.1 Reazione calcio-calmodulina-NO

Gli studi si sono concentrati sugli effetti della segnalazione degli ioni calcio Ca^{2+} , poiché i cambiamenti intracellulari degli stessi mediano molti processi biologici. Il calcio è un importante secondo messaggero cellulare, infatti la sua entrata nella cellula, e il suo legame a livello citoplasmatico con la calmodulina innesca tutto un insieme di vie biochimiche a cascata che includono l'attivazione dell'enzima ossido nitrico sintasi citoplasmatica (cNOS), che rilascia il monossido di azoto (NO). Il monossido di azoto, a sua volta, attiva una serie di reazioni, una delle quali porta alla produzione di guanosin monofosfato ciclico (cGMP), un altro secondo messaggero, che attiva la proteina chinasi G. Da questo momento, iniziano gli effetti prettamente biologici che proseguono in un arco di tempo compreso fra qualche ora a giorni e settimane e che comprendono l'attivazione trascrizionale a carico del nucleo della cellula di svariati geni con produzione di fattori di crescita e di altre proteine e recettori transmembrana. [7] [8] In contrasto, in molti contesti patologici, l'ossido nitrico reagisce con lo ione superossido per formare perossinitrito, un potente ossidante non radicale, che può produrre prodotti radicali, inclusi il radicale idrossido e NO_2 . [9]

I campi elettromagnetici PEMF, di varie frequenze, intensità e modelli di impulsi, agiscono direttamente sulla membrana cellulare tramite l'attivazione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (VGCC), aumentando il rilascio intracellulare del Ca^{2+} . Attraverso la via metabolica Ca^{2+} /ossido nitrico/cGMP/proteina chinasi G (figura 4), i PEMF promuovono la differenziazione e la maturazione degli osteoblasti, esercitano il loro effetto terapeutico sulla riparazione ossea e riducono notevolmente il dolore dei pazienti modulando il rilascio di citochine infiammatorie, come l'interleuchina-1 beta (IL-1 β). [10]

Una recente revisione, ha osservato che in due dozzine di studi, i farmaci bloccanti i canali del calcio voltaggio-dipendenti impediscono un'ampia gamma di effetti del campo elettromagnetico (EMF) su cellule e organismi. [11]

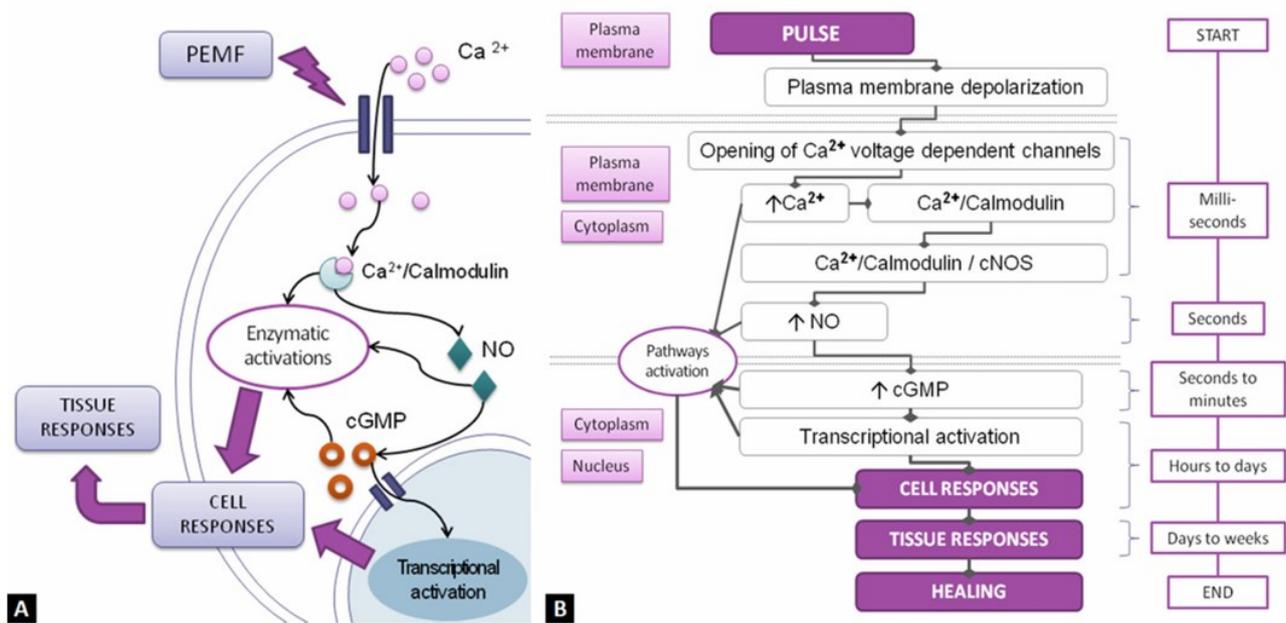


Figura 4

2.2.2 Adenosina e suoi recettori

Un'altra molecola direttamente connessa all'azione di PEMF è l'adenosina, un nucleoside endogeno purinico, sintetizzato attraverso la defosforilazione di ATP, ADP e AMP. I livelli di adenosina intracellulare vengono mantenuti bassi grazie alla conversione della stessa in AMP da parte dell'adenosina chinasi. Quando la domanda energetica aumenta, ad esempio durante l'attività metabolica, l'infiammazione o in condizioni ipossiche/ischemiche, cresce la concentrazione di adenosina extracellulare. Le funzioni dell'adenosina sono mediate dalla sua interazione con quattro recettori accoppiati a proteine G (GPCR), vale a dire A_{1} , A_{2A} , A_{2B} e A_{3} . In particolare, A_{1} e A_{3} riducono i livelli di cAMP, mentre A_{2A} e A_{2B} li aumentano. La modulazione dei recettori dell'adenosina è fortemente implicata nella regolazione dei processi infiammatori, suggerendo un loro coinvolgimento in diverse patologie derivanti dall'infiammazione, comprese molte malattie articolari. [12]. Nei processi infiammatori, i condrociti rispondono all'esaurimento di matrice extracellulare e alle anormali funzioni biomeccaniche, tentando di preservare l'integrità della matrice. La degradazione della matrice della cartilagine è mediata da un numero di fattori differenti inclusi citochine pro-infiammatorie, enzimi che degradano la matrice, ossido nitrico (NO), radicali liberi dell'ossigeno, e prostaglandine. È stato bene documentato che l'adenosina e i suoi recettori sono capaci di sopprimere elevati livelli di citochine pro-infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α) e interleuchine β (IL- β), rilasciate nei più comuni disturbi muscoloscheletrici e nelle artriti reumatoidi. Studi funzionali hanno suggerito un effetto antinfiammatorio legato

all'inibizione della prostaglandina PGE_2 , mediante l'azione di A_{2A} e A_3 . [13] È riportato in diversi studi che la stimolazione dei recettori A_{2A} e A_{2B} può essere implicata nella differenziazione degli osteoblasti, rivelando il loro coinvolgimento nella formazione dell'osso e nella riparazione delle fratture. [14]

È noto che l'adenosina e i suoi metaboliti sono fattori importanti nella crescita e differenziazione delle cellule staminali mesenchimali (MSC). I dati presenti in letteratura riportano che l'adenosina regola le MSC stimolando sia la condrogenesi che l'osteogenesi, rispettivamente attraverso A_{2A} e A_{2B} .

Il primo rapporto che descrive l'effetto dei PEMF sui recettori dell'adenosina risale al 2002, quando Varani et al. hanno osservato una sovraregolazione di A_{2A} indotta dall'esposizione ai PEMF nei neutrofili umani. Successivamente, studi condotti su cellule articolari, come i condrociti e sinoviociti, hanno riferito che il trattamento con PEMF sovraregola l'espressione di A_{2A} e A_3 . [12]

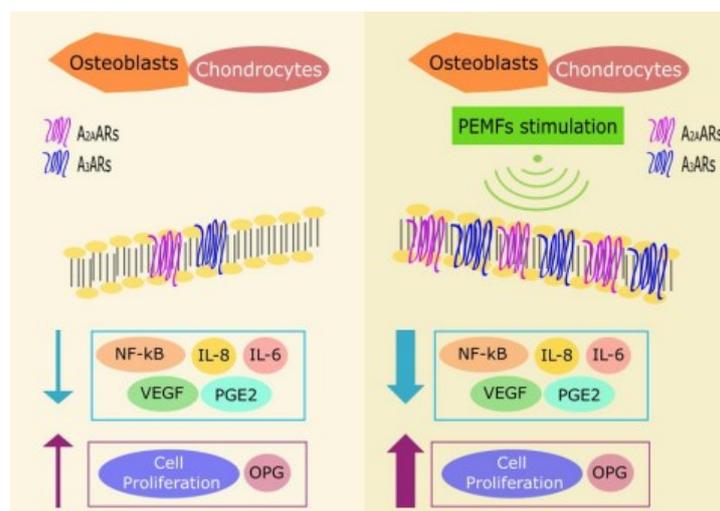


Figura 5

2.3 Processi cellulari e campi elettromagnetici pulsati

2.3.1 Apoptosi

L'insorgenza di specie reattive dell'ossigeno (ROS) dopo il trattamento con PEMF è stata sottolineata in diverse revisioni ed è stato valutato il conseguente impatto sulla vitalità cellulare e sull'apoptosi.

I radicali liberi biologici sono più comunemente a base di ossigeno e azoto con un elettrone spaiato. Tra i ROS vi sono l'anione superossido O_2^- , il radicale idrossile e il diossigeno. Tra le specie reattive dell'azoto (RNS) troviamo l'ossido nitrico (NO). I ROS e i RNS giocano dei ruoli

importanti nella difesa immunologica, nella segnalazione intracellulare e nella comunicazione intracellulare dei sistemi biologici. [3]

È stato ipotizzato che l'accumulo di ROS o stress ossidativo possa causare la sovraregolazione delle proteine da shock termico (Hsp70, HIF-1), portando a danni cellulari. Inoltre, è stato anche dimostrato che PEMF influenza la segnalazione della c-Jun N-terminal chinasi (JNK) e la risposta apoptotica dipendente dalla caspasi, probabilmente a causa di una risposta mediata dai ROS. [15] D'altra parte, l'aumento dell'ossido nitrico (NO) dopo l'esposizione al PEMF sugli osteoblasti è stato visto come un potenziale effetto inibente sull'apoptosi e sul miglioramento della vitalità cellulare. [16] Le differenze nella risposta apoptotica sono state discusse insieme ai ROS in diverse revisioni, che sottolineano la variabilità nel trattamento utilizzato (ad esempio, intensità dei campi magnetici, con valori che vanno da pochi μ T fino a decine di mT), nel tipo di cellula (ad esempio, cellule provenienti da ossa, cartilagine, cuore e diversi tipi di cellule cancerogene) e in configurazione sperimentale (ad esempio, densità cellulare, condizioni dei mezzi, lasso di tempo). [15]

Nella revisione di Barati et al., gli autori hanno cercato di interpretare questi dati contrastanti sugli effetti pro/anti-apoptotici di PEMF nella malignità cellulare. È interessante notare che i PEMF non sembrano dare origine a un modello di risposta alla dose, poiché, di per sé, non suscitano un chiaro comportamento apoptotico o effetti biologici sulle cellule maligne. Inoltre, è stato anche suggerito che le condizioni di esposizione ai PEMF potrebbero non essere così importanti nel modello di risposta ai PEMF quanto le modalità dell'esperimento (tipo di cellula, configurazione sperimentale). Tuttavia, alcuni studi, che hanno utilizzato chemioterapici in combinazione con i PEMF, mostrano un ruolo "attivo" dei campi elettromagnetici nella risposta terapeutica. Tutte queste variabili lasciano la porta aperta a molte interpretazioni diverse, per quanto riguarda l'apoptosi, senza una conclusione chiara. Nonostante ciò, Barati et al. concludono che i PEMF sono adatti per nuove strategie di trattamento in combinazione con chemioterapici. [17]

2.3.2 Proliferazione

È stato mostrato in molti studi che i PEMF influenzano la proliferazione cellulare, processo fondamentale sia in condizioni di salute che in condizioni patologiche. La maggior parte degli articoli che discutono l'azione proliferativa dei PEMF sono stati eseguiti su cellule staminali, seguiti da studi su differenti cellule tumorali e cellule di osso e di cartilagine. [15]

Per quanto riguarda le cellule staminali mesenchimali (MSC), è stato notato che la risposta proliferativa indotta dai PEMF è risultata sostanzialmente coerente, anche con diversi tipi di trattamenti. Negli anni recenti, gli effetti dei campi elettromagnetici su MSC sono stati studiati

diverse volte, e è stato mostrato che essi influenzano il ciclo cellulare, specialmente l'accorciamento della fase di latenza, portando a un più alto indice di proliferazione cellulare. Questi effetti si estendono per diversi giorni dopo l'esposizione. Tuttavia, è importante sottolineare che esistono lavori che mostrano risultati contraddittori, principalmente legati alla durata dell'esposizione. [18]

Oltre alle MSC, un'induzione simile della proliferazione è stata osservata in altri tipi di cellule umane, come, ad esempio, le cellule progenitrici staminali dei tendini (TSPC). In stati patologici come il cancro, è stato dimostrato che i PEMF combinati con il trattamento con sostanze, principalmente ormoni, inducono la proliferazione delle cellule tumorali. Ciò suggerisce che gli effetti dei PEMF potrebbero avere una maggiore rilevanza terapeutica se combinati con altri trattamenti. [15]

Gli osteoblasti sono molto importanti nella formazione dell'osso, nella sintesi di matrice ossea, e nella mineralizzazione. Gli studi a riguardo portano a risultati contrastanti, che mostrano sia un aumento che un'inibizione della proliferazione dopo PEMF. L'esito della risposta è stato connesso al livello di maturità degli osteoblasti, come anche al loro microambiente. Per quanto riguarda i percorsi molecolari stimolati dai PEMF negli osteoblasti, quello che avviene è un'eccitazione dei canali del calcio e dei recettori dell'adenosina e, in cascata, si attiva una serie di meccanismi (e.g., BMP2, mTOR, MAPK) che portano alla risposta proliferativa e a effetti nella formazione dell'osso. [19]

Oltre all'azione sugli osteoblasti, i PEMF influenzano la proliferazione degli osteoclasti, sebbene la risposta vari nei diversi studi e differisca da quella degli osteoblasti.

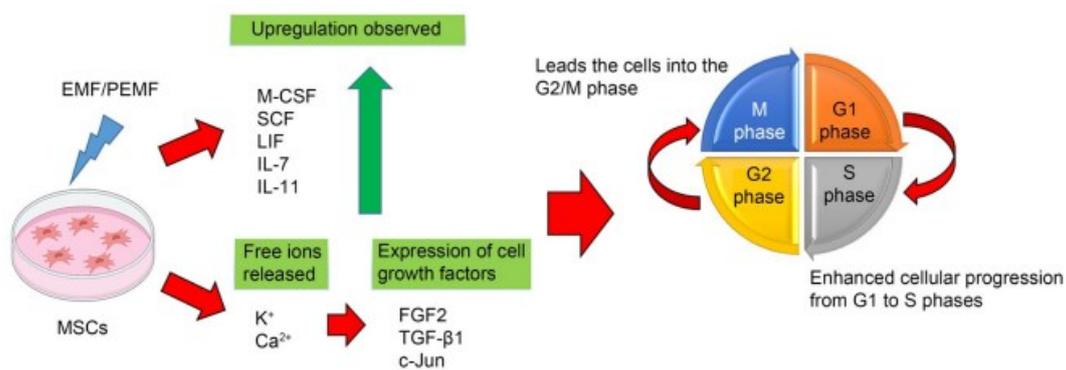


Figura 6

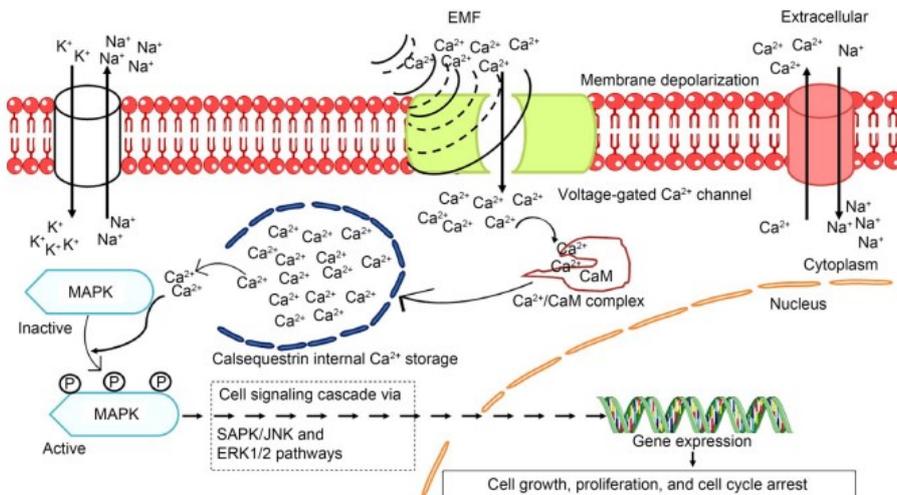


Figura 7

2.3.3 Differenziazione

Negli ultimi anni sono stati pubblicati e rivisti molti risultati riguardo agli effetti dei PEMF sulla differenziazione cellulare, un processo importante per l'attività e il destino di una cellula e che è regolato da molti percorsi molecolari differenti. Anche alla differenziazione cellulare sono stati connessi i cambiamenti dei livelli intracellulari di Ca^{2+} e altre dinamiche ioniche, gli effetti dei recettori dell'adenosina, i canali di membrana, i livelli di NO e ROS dopo il trattamento con i PEMF.

Negli studi effettuati sono stati impiegati impulsi PEMF differenti in frequenza, dose e stato biologico delle cellule, per cui i risultati non sono conclusivi. [15]

Le cellule staminali sono state particolarmente studiate in relazione alla stimolazione PEMF, principalmente per il loro utilizzo nella rigenerazione dei tessuti. In particolare, sono state utilizzate MSC isolate dal midollo osseo umano (hBMSC). [20] Gli studi sono incoerenti, poiché mostrano sia effetti proliferativi che differenziazione precoce delle cellule. È stato però dimostrato che, se i mezzi sono condizionati per spingere la differenziazione osteogenica, il risultato viene favorito dai PEMF. Lo stesso si può concludere dagli studi sulla differenziazione condrogenica.

Nonostante la mancanza di coerenza nelle configurazioni sperimentali e il fatto che non esista un chiaro meccanismo molecolare per il coinvolgimento delle linee delle cellule staminali indotto da PEMF, i ricercatori sono comunque riusciti a stabilire che il fattore di trascrizione 2 correlato a Runt (Runx2)/ subunità $\alpha 1$ del fattore di legame del core (Cbfa1) e il fattore di trascrizione Sp7 (chiamato anche osterix) abbiano un ruolo predominante nella differenziazione osteogenica delle MSC. Al contrario, il fattore di trascrizione SRY-box 9 (Sox9) e la modulazione guidata dal PEMF

della via di segnalazione Wnt/ β -catenina sono importanti per la condrogenesi. In altri studi, l'esposizione ai PEMF ha anche innescato una forte espressione di marcatori osteogenici, come osteonectina, osteopontina, collagene I e collagene III, suggerendo una modulazione del microambiente, nonché la differenziazione cellulare. [21]

Gli effetti di differenziazione dei PEMF sono stati studiati anche in altre cellule, come le cellule precursori degli oligodendrociti e le cellule del feocromocitoma PC12, dove sono stati segnalati cambiamenti epigenetici e la connessione ai recettori dell'adenosina. Inoltre, sono state studiate la promozione dei miotubi e la differenziazione dei fibroblasti cutanei. [15]

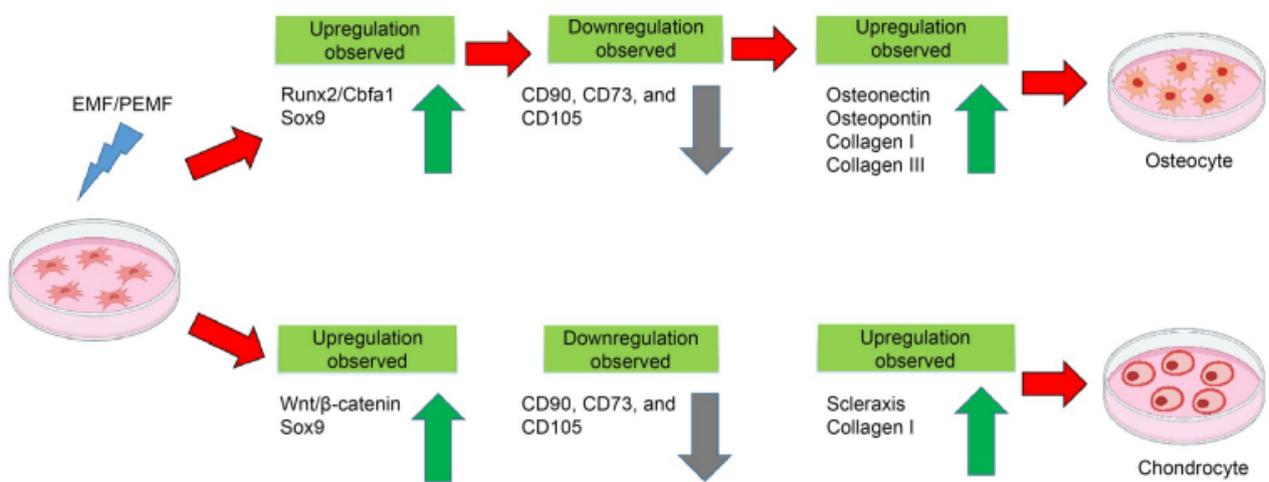


Figura 8

CAPITOLO III: APPLICAZIONI CLINICHE

La magnetoterapia contemporanea ha avuto inizio nell'immediato secondo dopoguerra introducendo sia campi magnetici che elettromagnetici, generati da varie forme d'onda delle correnti di alimentazione. Nel periodo tra il 1960 e il 1985 quasi tutti i paesi europei progettaron e produssero propri sistemi magneto-terapeutici. Durante gli anni '70, il gruppo di Andrew Bassett introdusse un nuovo approccio per il trattamento delle fratture tardive, che utilizzava un segnale bifasico a bassa frequenza molto specifico. L'applicazione di questo segnale è stata consentita dalla Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti solo per le fratture mancate di consolidamento/tardive. Un decennio più tardi, la FDA ha consentito l'uso del campo elettromagnetico a radiofrequenza pulsato (PRF) per il trattamento del dolore e dell'edema nei tessuti molli superficiali. Va notato che, finora, l'approccio della comunità medica alla magnetoterapia è quello di una terapia adiuvante, soprattutto per il trattamento di una varietà di lesioni muscolo-scheletriche. I segnali PEMF nell'uso clinico si trovano in una varietà di configurazioni, che nella maggior parte dei casi vengono selezionate senza alcuna particolare motivazione per la scelta della forma d'onda, ampiezza del campo o altri parametri fisici. [21]

3.1 Apparato scheletrico

3.1.1 Fratture ossee

È stato riportato che il 5-10% delle fratture hanno come esito un consolidamento ritardato (si parla anche di pseudoartrosi) o non completo. La chirurgia è attualmente il trattamento preferito per queste tipologie di fratture, ma probabilmente può comportare gravi complicazioni, come danni neurovascolari, infezioni o problemi correlati all'impianto. In alternativa, la terapia PEMF, che ha attirato l'attenzione dei medici negli ultimi anni, ha il potenziale di ridurre il rischio di queste complicanze. Dopo che la terapia PEMF ha ottenuto l'approvazione da parte della FDA statunitense, numerosi studi hanno riportato la sua efficacia nel trattamento delle fratture pseudoartrosiche, con un tasso di guarigione complessivo che varia dal 68% al 90%. Precedenti studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che l'applicazione della terapia PEMF ha migliorato l'ambiente locale e aumentato l'espressione dei fattori di crescita per facilitare il processo di guarigione ossea. Uno studio prospettico randomizzato e controllato ha concluso che l'applicazione precoce del trattamento PEMF può migliorare significativamente il tasso di guarigione della frattura. Poche analisi si sono soffermate sullo studio dell'effetto della "dose" di trattamento della stimolazione PEMF in relazione ai tempi di guarigione delle fratture non consolidate. Un'indagine

recente ha seguito 1.382 pazienti trattati con stimolazione PEMF e ha dimostrato che il tempo medio di guarigione si riduceva di 6 giorni per ogni ora aggiuntiva di trattamento quotidiano con PEMF. Tutti questi risultati hanno sostenuto che un aumento della “dose” media giornaliera di stimolazione PEMF era associato ad un’accelerazione del tasso di guarigione della frattura. [22]

Numerosi studi hanno analizzato gli effetti della stimolazione sulla proliferazione degli osteoblasti e hanno evidenziato un effetto dose-risposta per tempi di esposizione, intensità del PEMF, frequenze e forme d'onda del segnale. Nelle linee cellulari di osteosarcoma umano e nelle cellule di osteoblasti in vitro, De Mattei et al. hanno identificato una relazione tra i tempi di esposizione ai PEMF e l’aumento della proliferazione, nonché le differenze nei tempi di esposizione tra le diverse culture. Analogamente a quanto riportato per gli effetti proliferativi, studi in vitro hanno dimostrato che in vari modelli cellulari la stimolazione induce un aumento della differenziazione degli osteoblasti, promuovendo la produzione di collagene e delle principali glicoproteine della matrice, cioè l’osteocalcina e l’osteopontina. Inoltre, stimola il processo di mineralizzazione, e svolge un ruolo inibitorio nel processo di differenziazione degli osteoclasti, esercitando un’azione protettiva contro l’osteolisi. Gli incrementi indotti dalla stimolazione nella produzione di matrice ossea sono molto simili a quelli indotti da fattori di crescita quali TGF- β 1, BMP e fattore di crescita IGF-I. [23]

3.1.2 Osteoporosi

L’osteoporosi (OP) è un disturbo scheletrico caratterizzato dalla compromessa resistenza ossea, che predispone una persona affetta alla fragilità ossea e a un rischio più elevato di fratture. Le fratture correlate all’osteoporosi spesso portano a dolore, disabilità e deformità, influenzando sia la longevità che la qualità della vita e abbassando notevolmente le aspettative di vita. L’osteoporosi è un problema sempre più grave all’interno della sanità pubblica, creando come effetto un pesante fardello economico alla società. Sebbene siano disponibili vari interventi farmacologici per prevenire e trattare l’osteoporosi, alcuni farmaci, come alendronato, ibandronato, risedronato e zoledronato, sono comunemente raccomandati da varie linee guida e hanno dimostrato di ridurre la perdita ossea e il rischio di fratture. Tuttavia, gli effetti collaterali, i costi elevati e la scarsa *compliance* dei pazienti hanno portato a restrizioni sul loro utilizzo, richiedendo, così, di dover sviluppare approcci non farmaceutici più economici e sicuri. La terapia fisica, che può prevenire la perdita di massa ossea, ridurre il disagio e migliorare la qualità della vita, è raccomandata da linee guida per l’osteoporosi di alta qualità e basate sull’evidenza. Il campo elettromagnetico pulsato (PEMF) è uno dei metodi di terapia fisica ed è considerato un’alternativa non invasiva. [24]

Allo stato attuale, esiste evidenza clinica che i PEMF potrebbero alleviare il dolore osseo osteoporotico. Molti studi clinici hanno dimostrato che i PEMF possono favorire il recupero della

massa ossea osteoporotica. Antonino Catalano et al. hanno condotto uno studio clinico randomizzato e controllato su 43 persone e hanno rivelato che i PEMF possono svolgere un ruolo nel ripristino dell'osteoporosi e della massa ossea attraverso le vie RANKL/OPG e Wnt/-catenina. Sebbene la FDA (Food and Drug Administration) non abbia ancora approvato i PEMF per il trattamento dell'osteoporosi, gli studi clinici sopra menzionati hanno indicato che i PEMF sono una terapia non invasiva, sicura ed efficace per l'osteoporosi. [25]

Per determinare l'effetto di PEMF sull'osteoporosi post-menopausale (PMO), è stato condotto uno studio clinico randomizzato e con controllo attivo nel sud-ovest della Cina. È stato ipotizzato che i PEMF siano efficaci quanto l'alendronato nel migliorare la densità minerale ossea, lo stato della vitamina D, la forza muscolare e l'equilibrio. [26]

3.1.3 Osteopenia

L'osteopenia e l'osteoporosi sono malattie caratterizzate da una diminuzione della densità minerale ossea, che porta ad un indebolimento delle ossa e a un aumento del rischio di fratture. L'osteopenia è considerata un precursore dell'osteoporosi, in cui la densità ossea continua a diminuire, portando ad un rischio maggiore di frattura. Le terapie non invasive svolgono un ruolo fondamentale nella gestione di entrambe le condizioni. Il trattamento dell'osteopenia e dell'osteoporosi richiede un approccio globale, con educazione del paziente, monitoraggio regolare e piani di trattamento individualizzati, per ridurre al minimo il rischio di frattura e mantenere la salute delle ossa.

Un documento di revisione del 2021, redatto da Wang et al. ha identificato un totale di 24 studi validi che valutano diversi parametri, dalla densità minerale ossea alle analisi biochimiche e dagli esami istologici/istomometrici alle scansioni TC. Di questi, 23 hanno mostrato un effetto positivo dei PEMF sui parametri valutati in ciascun caso. [15]

3.1.4 Osteoartrite

L'osteoartrite (OA) è un disturbo comune e debilitante delle articolazioni, che ha carattere cronico e recidivante e che colpisce 250 milioni di persone a livello globale. Essa causa notevoli costi economici sia per gli individui che ne soffrono sia per i governi degli stati. L'osteoartrite è la più comune causa di deterioramento delle articolazioni, di dolore e di disfunzione del movimento. I trattamenti attuali per l'osteoartrite si concentrano primariamente sulla gestione dei sintomi, ma spesso non forniscono effetti duraturi. I campi elettromagnetici pulsati (PEMF) sono considerati un trattamento sicuro, non invasivo ed efficace e una potenziale soluzione per molte condizioni derivanti dall'osteoartrite. [27]

In una recente revisione con meta-analisi di 11 studi prospettici randomizzati che hanno coinvolto 614 pazienti, sono stati identificati i sintomi critici associati all'OA, come dolore, rigidità e mobilità articolare, ed è stato determinato l'effetto di PEMF. Gli indicatori del dolore, come WOMAC e VAS, hanno mostrato una riduzione significativa rispetto al gruppo di controllo. Anche i parametri di rigidità e mobilità nel punteggio WOMAC hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto agli intervalli di controllo. [15]

L'OA è caratterizzata da perdita di cartilagine articolare, infiammazione sinoviale e rimodellamento di osso subcondrale. Zhou J. et al. hanno dimostrato che la terapia PEMF previene la degenerazione della cartilagine e mantiene la microarchitettura dell'osso trabecolare subcondrale. [28]

Nello studio preclinico di Yang et al., gli effetti dei PEMF sono stati affrontati su cartilagine e osso subcondrale di ginocchio a differenti stadi di OA. Settantacinque ratti sono stati divisi in cinque gruppi. È stato dimostrato che il trattamento preventivo con i PEMF preserva la microarchitettura ossea trabecolare subcondrale rispetto al gruppo con OA. I PEMF sembrano un'opzione terapeutica promettente per l'artrosi precoce del ginocchio, poiché preserva la microarchitettura dell'osso trabecolare subcondrale, previene la perdita di osso subcondrale e aumenta la sintesi ossea e cartilaginea.

Da un punto di vista clinico, l'efficacia dei PEMF è stata valutata in uno studio prospettico, che ha incluso pazienti con osteoartrite precoce del ginocchio (EKOA). L'intervento con PEMF si è dimostrato efficace in termini di sollievo dal dolore e miglioramento della funzione del ginocchio, delle prestazioni fisiche e della qualità della vita in follow-up sia a 1 che a 2 anni, in particolare nei pazienti di età inferiore a 45 anni, sebbene sia stato osservato un significativo peggioramento degli esiti tra il primo e il secondo anno. Questi risultati suggeriscono la necessità di ripetere il trattamento dopo un certo periodo. Inoltre, l'età del paziente con EKOA può svolgere un ruolo critico nell'efficacia dei PEMF, con risultati migliori generalmente ottenuti nei pazienti di età più giovane. [29]

3.2 Sistema nervoso

Gli ultimi decenni hanno visto un crescente interesse per l'uso di diverse tecnologie basate su campi elettromagnetici per il trattamento di condizioni patologiche legate al sistema nervoso. Alcuni esempi di queste tecnologie includono la stimolazione del nervo vago (VNS), la stimolazione magnetica transcranica (TMS), la stimolazione cerebrale profonda (DBS), i campi elettromagnetici pulsati transcranici (PEMF) e i campi magnetici a onda sinusoidale a bassa frequenza (LF MF).

Il primo studio che descrive un modo non invasivo per stimolare la corteccia motoria è stato pubblicato da Barker et al. Una bobina esterna è stata posizionata sul cuoio capelluto, erogando dei

campi elettromagnetici pulsati. L'approccio non invasivo si è evoluto in quella che oggi è la TMS, che utilizza campi magnetici con andamento sinusoidale o statici. Gli obiettivi specifici del trattamento possono essere ottenuti posizionando le bobine in modo da influenzare una parte specifica della corteccia cerebrale provocando una stimolazione diretta degli elementi neurali o agendo più distalmente attraverso la modulazione dell'attività nelle reti di connessione. [30]

Effetti clinici positivi della TMS nella malattia di Parkinson sono stati riportati in diverse revisioni. Il trattamento con TMS è risultato migliore al placebo nei pazienti con malattia lieve, che hanno un maggiore potenziale di riabilitazione neurale. Il trattamento con TMS ha migliorato i punteggi relativi alla mobilità e alle attività della vita quotidiana nel gruppo di pazienti più attivi. Inoltre, la TMS settimanale (con una densità di flusso dell'ordine dei pT) ha ridotto la frequenza di congelamento e caduta. Nella malattia di Parkinson, sono stati proposti due meccanismi per l'accoppiamento dei campi elettromagnetici: le specie radicaliche dell'ossigeno (ROS) e l'effetto dei ROS sul potenziale di membrana.

L'influenza dei campi elettromagnetici sul potenziale di membrana e sull'eccitabilità corticale è menzionata anche negli studi clinici di Lopez et al. sul morbo di Alzheimer. La terapia TMS è stata associata al "ricablaggio corticale" o alla "plasticità sinaptica". Clinicamente, è stato riscontrato che, nei pazienti con il morbo, l'applicazione ripetitiva della TMS può ripristinare o compensare temporaneamente le funzioni cognitive danneggiate.

La sclerosi multipla (SM) non è una tipica malattia neurodegenerativa a causa del coinvolgimento del sistema immunitario che attacca la guaina mielinica delle fibre nervose. È stato riferito che nella sclerosi multipla i campi elettromagnetici esercitano effetti terapeutici attraverso la modulazione delle cellule immuno-rilevanti. Un'altra caratteristica riscontrata nei pazienti affetti da sclerosi multipla è la riduzione dell'ossigeno nel sangue, la ridotta circolazione sanguigna e la compromissione del metabolismo cellulare. Sakamoto e collaboratori hanno scoperto che l'applicazione di campi magnetici a bassa frequenza e intensità migliora questi parametri e riduce i sintomi della sclerosi multipla. [31]

L'esposizione a campi elettromagnetici a radio frequenza può potenzialmente esercitare effetti negativi sulle prestazioni del sistema nervoso centrale inducendo cambiamenti nella permeabilità della barriera emato-encefalica (BEE), nei livelli dei neurotrasmettitori, nella regolazione dei canali del calcio, nella struttura della proteina mielinica, nel sistema di difesa antiossidante e nei processi metabolici. Tuttavia, è interessante notare che alcuni rapporti hanno suggerito che l'esposizione ai campi a radio frequenza può conferire benefici cognitivi per varie condizioni e disturbi. L'esposizione ai campi elettromagnetici è stata associata al miglioramento delle prestazioni del

sistema nervoso centrale, caratterizzato da una migliore ritenzione della memoria, una migliore capacità di apprendimento e una potenziale mitigazione delle malattie neurodegenerative. [6]

3.3 Sistema circolatorio

Sebbene le ricerche sui PEMF abbiano iniziato ad apparire fin dagli anni '60, è servito ulteriore tempo per i ricercatori per arrivare ad analizzare l'interazione con il cuore e il sistema circolatorio.

A livello cellulare, un'adeguata segnalazione beta-adrenergica è indispensabile per modulare la frequenza cardiaca. [32] Nel 2016, alcuni scienziati italiani hanno condotto uno studio sui PEMF a bassa frequenza e la segnalazione beta-adrenergica. Venne riscontrato che la terapia PEMF riduce la risposta cardiaca beta-adrenergica ai livelli molecolare, funzionale e adattivo. Nei modelli cellulare e animale, è stato appurato che i PEMF stimolano processi critici per l'angiogenesi, che porta alla formazione di nuovi vasi sanguigni. [33]

Nel 2007, ricercatori dall'Austria hanno condotto un trial clinico per studiare gli effetti della terapia PEMF sulla variabilità del battito cardiaco, analizzando degli impulsi a 50 Gauss o 0.005 Tesla dopo l'esercizio fisico. Conclusero che i PEMF acceleravano il recupero dopo l'attività. La terapia PEMF è non a caso applicata da tempo dagli atleti per ridurre e recuperare dagli infortuni sportivi e migliorare la performance fisica.

È importante sottolineare che l'utilizzo dei PEMF è controindicato nei pazienti con pace-maker, poiché i campi elettromagnetici interferirebbero con l'elettronica del dispositivo. [32]

Nel 2020, uno studio collaborativo di scienziati da Singapore, Svizzera, Svezia, Italia e Stati Uniti concluse che dopo quattro mesi di trattamenti PEMF di 1.5 mT per dieci minuti alla settimana, l'espressione muscolare ossidativa e l'ossidazione di acido grasso miglioravano, mentre diminuivano i livelli di insulina. [34]

Nel 2011, la Società giapponese di ipertensione pubblicò i risultati di uno studio clinico che utilizzava 1 mT, 6-8 Hz, 10-15 minuti due volte a settimana per quattro settimane. A questi parametri, la terapia PEMF può moderare l'ipertensione, riducendo in modo lieve la pressione sanguigna. [32]

In uno studio condotto da ricercatori dal Minnesota e Arizona, il trattamento PEMF dimostrò miglioramenti nella pressione sanguigna e nella funzione vascolare in individui ipertesi. Questi scienziati condussero un altro trial nel 2020 per studiare gli effetti dei PEMF sulla pressione sanguigna e i livelli di ossido nitrico in pazienti con sindrome metabolica. Conclusero che in pazienti con ipertensione si ha una maggiore disponibilità di ossido nitrico e miglioramenti nella pressione sanguigna attraverso l'utilizzo di PEMF. [35]

3.4 Sistema immunitario e oncologia

I campi elettromagnetici pulsati possono anche essere impiegati come potenziatori nei trattamenti di immunoterapia. La terapia PEMF mira ad aumentare l'immunità migliorando l'ossigenazione, che ha come conseguenza un incremento dell'energia (utile all'organismo nel recupero) e dell'efficienza del sistema metabolico. Inoltre, può potenzialmente offrire benefici al sistema immunitario, come la riduzione dell'infiammazione, il miglioramento della circolazione, e un'ottimale produzione ormonale.

Gli effetti della terapia PEMF sul sistema immunitario sono stati analizzati in una varietà di modi, in diversi studi concentrati su differenti cellule, tessuti, e condizioni. [32]

Il meccanismo di azione dei PEMF nella modulazione immunitaria è bene spiegato in un articolo pubblicato in *Radiation and Health*, una sezione del giornale *Frontiers in Public Health*, in cui gli autori mostrano come i PEMF riducano la morte cellulare indotta da ipossia, che è legata a una bassa immunità. [36]

Nel 1996, il Dr. Sandyk, uno degli scienziati pionieri della ricerca sulla terapia PEMF per il Parkinson, pubblicò uno studio in cui riportò che quest'ultima migliora la trasmissione della serotonina (5-HT) nei siti bersaglio neuronali sia giunzionali (sinaptici) che non giunzionali.

Con un ulteriore studio condotto dagli scienziati della clinica Mayo in un trial clinico randomizzato, è stato confermato che i campi elettromagnetici pulsati aumentano i livelli di ossido nitrico e modulano la pressione del sangue. Gli effetti benefici dell'ossido nitrico risiedono nel miglioramento della circolazione sanguigna, stimolando la citotossicità dei macrofagi (anti-batterici, anti-virali, e anti-parassitari), e la protezione del rivestimento dello stomaco.

Le persone affette da un qualsiasi tipo di carcinoma hanno un sistema immunitario indebolito sia dalla malattia che da alcuni trattamenti impiegati. Secondo la Società canadese contro il cancro, le cellule tumorali possono disattivare la risposta immunitaria. La chemioterapia e la radioterapia colpiscono entrambe il midollo osseo negativamente. Le cellule T (anche chiamate linfociti T) distruggono le cellule danneggiate e infettate presenti all'interno del corpo comunicando alle cellule B di produrre anticorpi. Uno studio condotto da scienziati italiani ha rilevato che la terapia PEMF può essere utilizzata con il fine di potenziare le cellule T. [32]

L'efficacia dei PEMF per l'immunità nel cancro può essere anche spiegata facendo riferimento a due studi sulla via di segnalazione Wnt/beta-catenina, che regola funzioni cellulari chiave incluse proliferazione, differenziazione, migrazione, stabilità genetica, apoptosi, e rinnovo di cellule staminali. [37]

Nel 2017, ricercatori provenienti da diversi istituti per il cancro dagli USA e dal Brasile pubblicarono un articolo i cui risultati, successivamente confermati anche da colleghi cinesi, mostrano come questa via di segnalazione avesse un ruolo nell'immuno-modulazione, e come gli inibitori Wnt potessero avere un più ampio ruolo nei tumori come il melanoma, quello del polmone e del rene, dove l'immunoterapia è necessaria. [38]

3.5 Dolore e infiammazione

Al fine di riuscire a trattare efficacemente diverse tipologie di dolore sono state sperimentate varie modalità basate sui campi elettromagnetici. All'interno di questi studi vengono affrontati due diversi tipi di meccanismi biologici, che fanno parte dei processi infiammatori e della trasmissione neurale.

I diversi dispositivi adottati includono anche la TENS, che impiega due o più elettrodi collegati alla pelle, fornendo correnti elettriche alle fibre nervose cutanee afferenti. Tali stimolazioni vengono fornite a frequenze superiori a 50 Hz o inferiori a 10 Hz e provocano rispettivamente l'attivazione dei recettori μ -oppioidi e δ -oppioidi. [30]

In un ulteriore studio è stato dimostrato che un impulso PEMF basato su un campo RF a 27,12 MHz ha successo nei pazienti con dolore lombare postoperatorio, se gli impulsi avevano una certa larghezza di impulso (42 μ s), ma non più breve. [39]

Inoltre, uno studio randomizzato, focalizzato su 56 pazienti di sesso femminile affette da fibromialgia, ha riportato un miglioramento significativo in diversi punteggi soggettivi del dolore. [40]

CAPITOLO IV: NORMATIVA

Le prime linee guida per l'utilizzo di campi elettromagnetici vennero pubblicate dell'IRPA (1988) e dall' INIRC (1990) concentrandosi però solamente su quelli ad alte frequenze e a 50/60 Hz. Nel corso degli anni sono state apportate diverse modifiche, fino ad arrivare alle attuali che vanno a coprire l'intera gamma di frequenze dei campi elettromagnetici variabili nel tempo (fino a 300 GHz). Seppure la regolamentazione dell'esposizione ai campi elettromagnetici sia di competenza nazionale, le linee guida vengono redatte grazie a relazioni di organi internazionali. [41]

Tra questi, uno dei più significativi è l'IARC (International Agency for Research on Cancer), che si propone come obiettivo quello di promuovere la collaborazione internazionale nella ricerca sul cancro. L'agenzia studia la cancerogenicità di varie sostanze, catalogandole in cinque gruppi. In particolare, i campi elettrici ELF sono stati inseriti nel gruppo 3, ovvero come agenti per cui si ritiene che non vi siano sufficienti dati disponibili a trarre conclusioni sulla cancerogenicità. I campi magnetici ELF, invece, sono stati classificati come possibilmente cancerogeni per gli umani (gruppo 2B). Tuttavia, i dati disponibili sono influenzati da *bias* e fattori confondenti. Infine, per quanto riguarda i campi RF, l'IARC ritiene che vi siano limitate evidenze di associazioni con il cancro (gruppo 2B). [42]

In Italia, a livello di normativa, per le frequenze inferiori a 300 GHz, si adoperano le direttive della legge quadro n.36 del 22/02/2001. [43] In questa legge si fa riferimento 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. A tali applicazioni sono garantiti livelli meno restrittivi di esposizione per far fronte alle necessità di indurre un effetto biologico nel paziente.

La magnetoterapia utilizza campi elettromagnetici per trattamenti terapeutici, e le limitazioni per i campi a bassa frequenza (ELF) e a radiofrequenza (RF) sono fondamentali per garantire la sicurezza e l'efficacia del trattamento. Nell'utilizzo delle tecniche di magnetoterapia, la normativa riserva delle limitazioni dei campi ELF (a bassa frequenza) e RF (a radiofrequenza) volte a garantire la sicurezza dei pazienti e degli operatori sanitari, stabilendo limiti di esposizione che riducano al minimo i rischi associati all'uso di campi elettromagnetici.

Per i campi ELF, i limiti sono definiti in termini di densità di flusso magnetico (misurata in microtesla, μT) e di corrente indotta nel corpo. Le linee guida dell'ICNIRP raccomandano che la densità di corrente non superi:

- 2 mA/m per esposizioni occupazionali;
- 0,4 mA/m² per la popolazione generica.

Per quanto riguarda la valutazione pratica dell'esposizione, sono invece forniti livelli di riferimento per l'intensità del campo magnetico. Ad esempio, per una frequenza di 50 Hz:

- 500 μT per i lavoratori.
- 100 μT per la popolazione.

Anche per i campi RF le normative sono stabilite per garantire la sicurezza durante l'uso terapeutico. I limiti sono stabiliti in base all'energia assorbita dal corpo, misurata come SAR (Specific Absorption Rate), espressa in watt per chilogrammo (W/kg). Le linee guida dell'ICNIRP raccomandano un limite SAR di 2 W/kg per esposizioni localizzate nella popolazione generale.

Questi limiti sono progettati per evitare effetti acuti come il riscaldamento dei tessuti. La restrizione di base per il SAR è di 0,08 W/kg per esposizioni di corpo intero e di 2 W/kg per esposizioni localizzate su piccole parti del corpo.

I livelli di riferimento per i campi RF variano a seconda della frequenza. Ad esempio, per una frequenza di 1 MHz, il livello di riferimento per l'intensità del campo elettrico è di 87 V/m e per il campo magnetico è di 0,073 A/m.

Per esposizioni a RF, viene anche definita una densità di potenza massima. Ad esempio, per frequenze comprese tra 10 MHz e 10 GHz:

- 50 W/m² per esposizioni occupazionali.
- 10 W/m² per il pubblico.

Guardando nello specifico, è possibile effettuare alcune osservazioni mirate sulla magnetoterapia:

- **Apparecchiature Mediche:** devono essere conformi alle normative tecniche e di sicurezza specifiche per i dispositivi medici, come stabilito dalle direttive europee (ad esempio, la Direttiva 93/42/CEE sui dispositivi medici).
- **Procedure di Sicurezza:** gli operatori sanitari devono seguire procedure di sicurezza rigorose per minimizzare l'esposizione ai campi elettromagnetici, sia per loro stessi che per i pazienti. Inoltre, i dispositivi devono rispettare le norme come la IEC 60601-1, che stabilisce i requisiti generali di sicurezza per le apparecchiature elettromedicali.
- **Monitoraggio e Manutenzione:** le apparecchiature devono essere regolarmente monitorate e mantenute per garantire che i livelli di esposizione rimangano entro limiti sicuri. [44]

Le normative e le linee guida sono soggette a periodiche revisioni basate sui progressi delle conoscenze scientifiche e tecnologiche riguardanti gli effetti sanitari dei campi elettromagnetici. È importante che i professionisti del settore sanitario rimangano aggiornati sulle ultime normative e linee guida per garantire la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti magnetoterapici.

CONCLUSIONI

In conclusione, la magnetoterapia rappresenta una promettente frontiera nel campo delle terapie alternative e complementari. Nonostante le sue radici antiche, solo recentemente ha ricevuto un'attenzione scientifica e clinica adeguata, aprendo la strada a nuove applicazioni terapeutiche. Le evidenze attuali suggeriscono potenziali benefici nella gestione del dolore, nella promozione della guarigione delle fratture e nel miglioramento delle condizioni infiammatorie e muscolo-scheletriche. Tuttavia, la mancanza di standardizzazione nei protocolli e la necessità di ulteriori ricerche sugli effetti a lungo termine e sui meccanismi sottostanti richiedono un approccio cauto e rigoroso.

È imperativo continuare a investigare gli effetti delle onde pulsate sul metabolismo cellulare, in particolare sulle specie reattive dell'ossigeno, per garantire la sicurezza e l'efficacia di questa terapia. In un'epoca di crescente pressione economica sul sistema sanitario, la magnetoterapia offre una potenziale soluzione a basso costo che potrebbe integrarsi efficacemente con le terapie tradizionali, migliorando la qualità della vita dei pazienti. Con un impegno continuo nella ricerca e nella sperimentazione clinica, la magnetoterapia potrebbe consolidarsi come una valida opzione terapeutica nel panorama medico moderno.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Paul G. Huray, *Maxwell's Equations*, John Wiley & Sons, 2009
- [2] M. Midrio, *Campi elettromagnetici*, libreriauniversitaria.it, 2022
- [3] James C. Lin, *Electromagnetic Fields in Biological Systems*, Taylor & Francis Group, 2012
- [4] D. Andreucetti, *Protezione dai campi elettromagnetici non ionizzanti*, Firenze, IROE "Nello Carrara" CNR, 2001
- [5] W. Andrä, H. Nowak, *Magnetism in Medicine*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007
- [6] R. Eskandani, M. I. Zibaii, "Unveiling the biological effects of radio-frequency and extremely low frequency electromagnetic fields on the central nervous system performance", *Bioimpacts*, 2023
- [7] "Meccanismi d'azione ed effetti dei campi elettromagnetici pulsati (PEMF) in fisioterapia e medicina dello sport", Press Office Bac Technology, 2020
- [8] L. Cristiano, T. Pratellesi, "Mechanisms of Action And Effects of Pulsed Electromagnetic Fields (PEMF) in Medicine", *Journal of Medical Research and Surgery*, 2020
- [9] M. L. Pall, "Electromagnetic fields act via activation of voltage-gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects", *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, Foundation for Cellular and Molecular Medicine/Blackwell Publishing Ltd, 2013
- [10] J. Yuana, F. Xinb, W. Jianga, "Underlying Signaling Pathways and Therapeutic Applications of Pulsed Electromagnetic Fields in Bone Repair", *Cellular Physiology and Biochemistry*, S. Karger AG, Basel, 2018
- [11] M. L. Pall, "Scientific evidence contradicts findings and assumptions of Canadian Safety Panel 6: microwaves act through voltage-gated calcium channel activation to induce biological impacts at non-thermal levels, supporting a paradigm shift for microwave/lower frequency electromagnetic field action", *Environ Health*, De Gruyter, 2016
- [12] K. Varani et al., "Pulsed Electromagnetic Field Stimulation in Osteogenesis and Chondrogenesis: Signaling Pathways and Therapeutic Implications", *International Journal of Molecular Sciences*, 2021
- [13] K. Varani et al., "Adenosine Receptors as a Biological Pathway for the Anti-Inflammatory and Beneficial Effects of Low Frequency Low Energy Pulsed Electromagnetic Fields", *Mediators of Inflammation*, 2017

- [14] R. Cadossi et al., “Pulsed Electromagnetic Field Stimulation of Bone Healing and Joint Preservation: Cellular Mechanisms of Skeletal Response”, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2020
- [15] J. Flatscher, “Pulsed Electromagnetic Fields (PEMF)—Physiological Response and Its Potential in Trauma Treatment”, *International Journal of Molecular Sciences*, 2023
- [16] R. Funk, “Review Article Coupling of pulsed electromagnetic fields (PEMF) therapy to molecular grounds of the cell”, 2018
- [17] M. Barati et al., “Cellular stress response to extremely low- frequency electromagnetic fields (ELF- EMF): An explanation for controversial effects of ELF- EMF on apoptosis”, John Wiley & Sons Ltd., 2021
- [18] H. A. Hamid et al., “Electromagnetic field exposure as a plausible approach to enhance the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells in clinically relevant scenarios”, Zhejiang University Press, 2022
- [19] B. Zhang et al., “Effects and Mechanisms of Exogenous Electromagnetic Field on Bone Cells: A Review”, *Bioelectromagnetics*, 2020
- [20] B. Chalidis, “Stimulation of bone formation and fracture healing with pulsed electromagnetic fields: biologic responses and clinical implications”, *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2011
- [21] M. S. Markov, “Pulsed electromagnetic field therapy history, state of the art and future”, *Environmentalist*, 2007
- [22] H. Hu et al., “Promising application of Pulsed Electromagnetic Fields (PEMFs) in musculoskeletal disorders”, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020
- [23] L. Massari et al., “Biophysical stimulation of bone and cartilage: state of the art and future perspectives”, *International Orthopaedics*, 2019
- [24] L. Wang et al., “Efficacy of Pulsed Electromagnetic Fields on Experimental Osteopenia in Rodents: A Systematic Review”, *Bioelectromagnetics*, 2021
- [25] W. Zhang et al., “The Possible Role of Electrical Stimulation in Osteoporosis: A Narrative Review”, *Medicina*, 2023
- [26] H. Liu et al., “Pulsed Electromagnetic Fields on Postmenopausal Osteoporosis in Southwest China: A Randomized, Active-Controlled Clinical Trial”, *Bioelectromagnetics*, 2013
- [27] J. Tong et al., “The Efficacy of Pulsed Electromagnetic Fields on Pain, Stiffness, and Physical Function in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Pain Research and Management*, 2022

- [28] X. Yang et al., “Effects of Pulsed Electromagnetic Field Therapy on Pain, Stiffness, Physical Function, and Quality of Life in Patients With Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials”, *Physical Therapy*, 2020
- [29] G. L. Mauro et al., “Physical Agent Modalities in Early Osteoarthritis: A Scoping Review”, *Medicina*, 2021
- [30] M. Mattsson, M. Simkó, “Emerging medical applications based on non-ionizing electromagnetic fields from 0 Hz to 10 THz”, *Medical Devices: Evidence and Research*, 2019
- [31] R. H. W. Funk, M. Fähnle, “A short review on the influence of magnetic fields on neurological diseases”, *Frontiers in Bioscience-Scholar*, 2021
- [32] S. M. Agrawal, *The Pulsed Electromagnetic Field Therapy (PEMF) Book: An introduction to current research & developments*, 2023
- [33] O. M. Tepper et al., “Electromagnetic fields increase in vitro and in vivo angiogenesis through endothelial release of FGF-2”, *The FASEB Journal*, 2004
- [34] Y. K. Tai et al., “Magnetic fields modulate metabolism and gut microbiome in correlation with Pgc-1 α expression: Follow-up to an in vitro magnetic mitohormetic study”, *The FASEB Journal*, 2020
- [35] J. M. Stewart et al., “Impact of pulsed electromagnetic field therapy on vascular function and blood pressure in hypertensive individuals”, *Wiley Periodicals*, 2020
- [36] M. M. Rosado et al., “Immune-Modulating Perspectives for Low Frequency Electromagnetic Fields in Innate Immunity”, *Frontiers in Public Health*, 2018
- [37] A. Cossarizza et al., “Extremely low frequency pulsed electromagnetic fields increase interleukin-2 (IL-2) utilization and IL-2 receptor expression in mitogen-stimulated human lymphocytes from old subjects”, Elsevier Science Publishers B. V., 1989
- [38] M. Zhai et al., “Pulsed Electromagnetic Fields Promote In Vitro Osteoblastogenesis Through a Wnt/b-Catenin Signaling-Associated Mechanism”, *Bioelectromagnetics*, 2016
- [39] Z. Wu, X. Ding, G. Lei et al., “Efficacy and safety of the pulsed electromagnetic field in osteoarthritis: a meta-analysis”, 2018
- [40] S.T. Sutbeyaz et al., “Low-frequency Pulsed Electromagnetic Field Therapy in Fibromyalgia - A Randomized, Double-blind, Sham-controlled Clinical Study”, *The Clinical Journal of Pain*, 2009
- [41] International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, “Guidelines for Limiting Exposure to Time-varying Electric, Magnetic, and Electromagnetic Fields (up to 300 GHz)”, *Health Physics*, 1998
- [42] International Agency for Research on Cancer, “Statute, Rules and Regulations”, 2014

[43] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. (2001). *Legge 22 febbraio 2001, n. 36: Legge quadro sulla protezione dalle esposizioni a campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici*

[44] European Union, “Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices”, *Official Journal of the European Communities*, 1993