

# VALUTAZIONI DOSIMETRICHE SU MODELLI DIELETTRICI DI CELLULE BIOLOGICHE

M. Rogante, F. Guido, M. Liberti, M. Cavagnaro, G. d'Inzeo

Dipartimento di Ingegneria Elettronica, "La Sapienza", Università di Roma  
Via Eudossiana 18, 00184 Roma  
liberti@die.uniroma1.it

## Abstract

*EM field absorption has been studied in a cellular structure and its compartments by means of a rigorous procedure that allows to evaluate the uncertainty of each step and, as a consequence, to obtain well characterised dosimetric values.*

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, nell'ambito degli studi sugli effetti dei campi elettromagnetici sui sistemi biologici, ha assunto sempre maggiore importanza la dosimetria, ovvero la valutazione della dose di campo assorbita da parte del sistema biologico in esame. Infatti, per comprendere un effetto osservato in un sistema biologico dovuto all'esposizione a campi elettromagnetici, è cruciale determinare il campo indotto internamente o la dose di energia in grado di esserne la causa.

Quando l'oggetto d'interesse è una cellula biologica, lo studio dosimetrico deve essere condotto a partire dalla conoscenza, ottenuta per via teorica o sperimentale, del campo elettromagnetico assorbito a livello di tessuto, o di singolo organo, visto come una struttura omogenea. A partire da questo si determina la distribuzione di campo sulla singola cellula e sui suoi compartimenti [1, 2].

Limitatamente ad esposizioni a RF, il problema elettromagnetico è caratterizzato dalla condizione  $\lambda \gg d$ , dove con  $\lambda$  indichiamo la lunghezza d'onda e con  $d$  la dimensione media della cellula: infatti, con le frequenze e le strutture in questione,  $\lambda$  è dell'ordine delle decine di cm mentre  $d$  è dell'ordine dei  $\mu\text{m}$ . Pertanto, si potrà considerare uguale, in ogni punto della cellula, la fase del campo.

Per risolvere tale problema è innanzi tutto necessario sviluppare un modello dielettrico di cellula. Nello sviluppo di tale modello, il passo fondamentale è rappresentato dalla determinazione del valore di permittività e conducibilità elettrica da assegnare ad ogni compartimento (e.g. membrana, acqua legata, etc.) e dalla valutazione dell'effettivo significato fisico di tale processo con riferimento, in particolare, a strutture microscopiche quali l'acqua legata.

In letteratura, la valutazione delle caratteristiche elettriche dei costituenti della cellula è stata affrontata tramite metodi diretti di simulazione molecolare, per i compartimenti di struttura minore [3] (i.e. canali proteici di membrana), o indiretti per quelli maggiori (i.e. membrana cellulare) [4, 5]. In particolare, il procedimento seguito con i metodi indiretti consiste nella misura, tramite tecniche di spettroscopia [4], del comportamento dielettrico di sospensioni di cellule di concentrazione, forma e dimensioni note e nell'applicazione di diversi modelli dielettrici, di polarizzazione da interfaccia [5], al fine di ottenere una stima della costante dielettrica dei diversi costituenti la sospensione. Una volta caratterizzata la cellula dal punto di vista geometrico ed elettrico, si può effettuare un'analisi di tipo puramente dosimetrico, volta alla valutazione della

distribuzione di campo elettromagnetico nei diversi compartimenti cellulari, a partire da un'eccitazione assegnata. A tale riguardo, fino ad ora, la valutazione dell'assorbimento di un campo elettromagnetico in strutture cellulari è stata condotta con riferimento ad un campo incidente a bassa frequenza (vd. ad es. [6, 7]). Per tale motivo, i metodi numerici impiegati utilizzano tecniche quasi-statiche per la soluzione delle equazioni di Maxwell, trascurando il contributo delle derivate temporali del campo elettrico e magnetico, e quindi, in particolare, della corrente di spostamento.

In questo lavoro verrà presentata una valutazione di campo elettromagnetico indotto all'interno di una cellula biologica. In particolare, verrà dapprima proposto e opportunamente convalidato un modello geometrico ed elettrico di cellula biologica. Quindi, tale modello verrà utilizzato per lo studio dosimetrico del campo assorbito a partire da un'onda piana incidente.

## **MODELLI E METODI**

Per quanto riguarda il modello geometrico di cellula considerato, si partirà da quello già utilizzato in [2]. Al fine di permettere la valutazione della distribuzione di campo elettromagnetico nei diversi compartimenti costituenti la cellula, in funzione della frequenza del campo elettromagnetico incidente, le caratteristiche elettriche utilizzate saranno sia quelle riportate in [8], che altri valori stimati in base alla metodologia proposta.

A tale scopo, si è affrontata la stima delle costanti dielettriche dei compartimenti cellulari partendo da un'approfondita revisione dei lavori presenti in letteratura relativamente alla teoria delle misture. Tale teoria, inizialmente formulata da Maxwell e Wagner [9], è stata successivamente sviluppata da Pauly e Schwan [10] e da Hanai [11]. In particolare, Hanai ha proposto una formulazione valida per misture più concentrate rispetto alle precedenti.

La teoria delle misture, formulata in regime stazionario, permette l'analisi di situazioni quasi-statiche attraverso l'introduzione del regime armonico nelle condizioni al contorno tra i diversi strati che costituiscono la mistura. In tal modo, ogni elemento è caratterizzato con una permittività ed una conducibilità funzioni della frequenza, e l'analisi può essere effettuata fino a frequenze dell'ordine delle centinaia di MHz.

Una volta valutati i diversi modelli a disposizione per l'analisi delle misture, nel presente lavoro si propone un metodo per estenderne la validità oltre i limiti di frequenza usualmente considerati. In particolare, nelle formulazioni teoriche si introduce, per ogni compartimento considerato nella sospensione, un'andamento alla Debye [12], vale a dire un rilassamento caratterizzato da un'unica costante temporale.

Successivamente, una volta dimostrata la capacità per tale modello di riprodurre dati sperimentali al variare della frequenza, sarà possibile, tramite tecniche inverse, estrarre i parametri caratteristici dei diversi compartimenti cellulari.

Per quanto riguarda la soluzione del problema dosimetrico, una volta messo a punto il modello dielettrico, il semplice modello sferico multistrato considerato permette l'utilizzo della teoria analitica di Mie [13]. Tale soluzione analitica è stata quindi presa come riferimento e confrontata con i risultati ottenuti tramite software commerciali basati sul metodo degli elementi finiti (HFSS della Ansoft) e sul metodo delle differenze finite nel dominio del tempo (Microwave Studio della CST), al fine di indagare la possibilità di un loro utilizzo nella risoluzione di questo tipo di problemi.

## RISULTATI

L'analisi della teoria delle misture ha messo in evidenza come la formulazione proposta da Pauly-Schwan dovrebbe essere utilizzata solamente per misture in cui le particelle disciolte occupino bassissime frazioni di volume, in quanto trascura le possibili interazioni elettriche tra le particelle. In effetti, il confronto effettuato tra le due teorie ha evidenziato differenze anche dell'ordine del 40%. Tuttavia, poiché la teoria di Hanai, che permetterebbe lo studio di misture più dense, risulta computazionalmente molto più complessa di quella di Pauly-Schwan, quest'ultima è spesso applicata anche quando la frazione di particelle presenti nel soluto risulta maggiore del limite teorico del 10 %.

L'estensione della teoria delle misture alle microonde comporta, come detto, l'inclusione dei fenomeni di rilassamento dei costituenti cellulari, con un andamento alla Debye. Tale ipotesi è stata convalidata confrontando i risultati ottenuti dalla teoria con quelli riportati in [14], dove viene misurata una mistura composta da linfociti in soluzione salina a differenti concentrazioni di NaCl, nell'intervallo di frequenza compreso tra 1 MHz ed 1 GHz. In Fig. 1 si riporta il confronto, per la conducibilità della mistura, tra l'andamento misurato in [14] e la teoria di Pauly-Schwan, con e senza il rilassamento dei diversi costituenti la cellula.

Dalla figura si nota come l'introduzione dei rilassamenti permette alla teoria di prevedere il risultato delle misure anche alle frequenze più elevate (1.0 GHz) con un errore percentuale che si mantiene sempre al di sotto del 5 %.

Per quanto riguarda lo studio dosimetrico, in entrambi i software, l'eccitazione di onda piana è stata imposta costruendo una struttura a piatti piani paralleli opportunamente delimitata. Lo studio è stato quindi effettuato considerando strutture sferiche multistrato di diverse dimensioni e di diversa composizione. Ad esempio, sono stati considerati modelli sferici di raggio  $3.5 \mu\text{m}$  sia a 3 strati, comprendenti mezzo extra cellulare, membrana e citoplasma, che a 5 strati costituiti dai precedenti con l'inclusione dell'acqua legata alla membrana (spessore 1 nm).

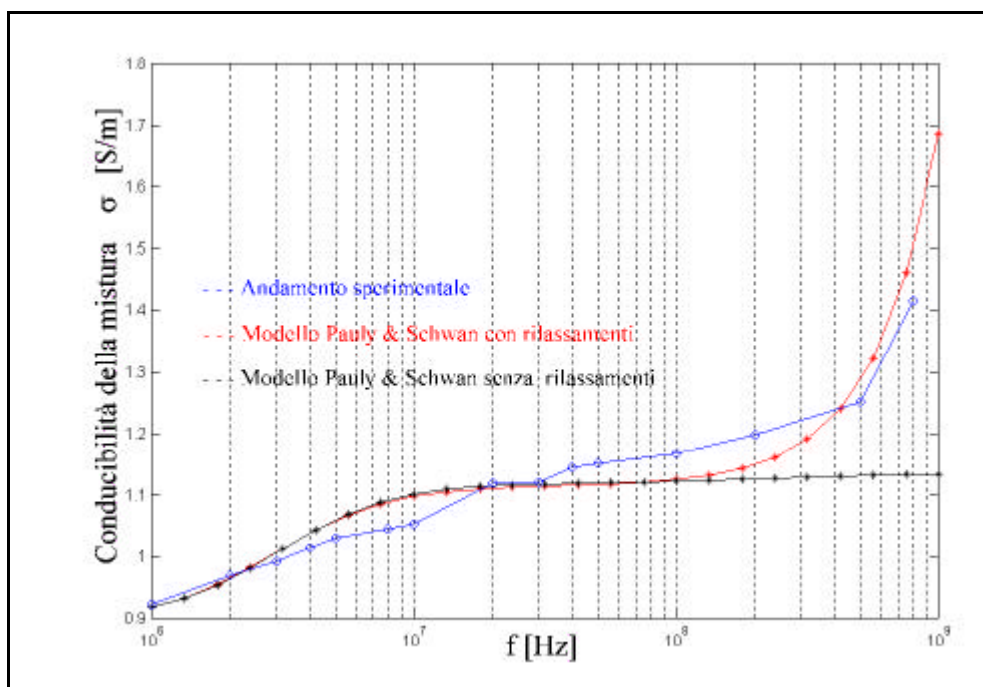


Figura 1: Conducibilità della mistura in funzione della frequenza

Il confronto dei risultati ottenuti ha permesso di individuare i limiti dei software commerciali considerati. In particolare, entrambi i software non riescono a studiare, con il dettaglio microscopico necessario, strutture quali l'acqua legata alla membrana cellulare, pur fornendo ottimi accordi con strutture computazionalmente meno impegnative, quali il modello a tre strati o strutture di maggiori dimensioni. I risultati ottenuti mostrano la possibilità di utilizzare metodi numerici per la soluzione del problema in questione, permettendo di affrontare modelli di cellula morfologicamente più realistici.

## CONCLUSIONI

Nel presente lavoro è stato studiato il campo elettromagnetico assorbito da una struttura cellulare e dai suoi compartimenti attraverso un procedimento rigoroso che permette di valutare l'incertezza associata ai singoli passi, e, quindi, l'incertezza totale da attribuire al valore stimato.

In particolare, si è partiti da un semplice modello geometrico a strati sferici concentrici già proposto in letteratura, e si sono assegnati opportuni valori alle costanti dielettriche dei singoli strati. Per determinare tali valori, in particolare alle frequenze delle microonde, si è proposto e convalidato un metodo per estendere in frequenza la teoria delle misture. Infine, il problema elettromagnetico è stato risolto con metodi analitici e numerici, al fine di confrontare due diversi codici commerciali presenti sul mercato.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] F. Apollonio, M. Liberti, G. d'Inzeo, L. Tarricone, "Integrated Models for the Analysis of Biological Effects of EM Fields Used for Mobile Communications", IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques, November 2000, 2082-2094.
- [2] P. Bernardi, M. Cavagnaro, G. D'Inzeo, M. Liberti: "A study of Electromagnetic Power Absorption in a Cell Model: A sensitive Analysis on Geometric and Electrical Parameters", Atti della Fondazione Giorgio Ronchi, n 3-4 Maggio- Agosto 1999 Special Issue on XII Rinem, pp 583-588.
- [3] T. Simonson, C.L. BrooksIII, "Charge screening and the dielectric constants Insights from Molecular Dynamics", J. Am. Chem. Soc. 1996, 118 : 8452-8458.
- [4] K. R. Foster and H. P. Schwan, "Dielectric Properties of tissues" in Polk C, Postow E, editors. Handbook of biological effects of electromagnetic fields. 2nd Ed. Boca Raton: CRC Press, pp 535-580, 1995.
- [5] F. Bordi, C. Cametti, Di Biaso, "Determination of cell membrane passive electrical properties using frequency domain dielectric spectroscopy technique. A new Approach" BBA, 1028, 201-4, 1990.
- [6] Stuchly M.A., T.W. Dawson, "Interaction of Low Frequency Electric and Magnetic Fields with the Human Body", Proc. of IEEE, vol. 88:5, pp. 643-663, May 2000.
- [7] Fear E.C., and M.A. Stuchly, "Biological cells with gap Junctions in Low Frequency Electric Fields", IEEE Trans. on Biomed. Eng., vol. 45:7, pp. 856-866, July 1998.
- [8] L.M. Liu, e S.F. Cleary, "Absorbed Energy Distribution From Radiofrequency Electromagnetic Radiation in a Mammalian Cell Model: Effect of Membrane-Bound Water", Bioelectromagnetics, vol. 16, pp. 160-171, 1995.
- [9] J.C. Maxwell, A treatise on electricity and magnetism, Clarendon Press, Oxford, 1881
- [10] Pauly H.-Schwan, H. Über die impedanz einer suspension von kugelförmigen teilchen mit einer schale. Z. Naturforsch 14b, 125, 1959.
- [11] Hanai T., Emulsion Science, Sherman, p. ed., Academic Press, New York, 1968.
- [12] Debye P. Trans. Electrochem. Soc. 82: 265, 1942.
- [13] Shapiro A.R., R.F. Lutomirski, e H.T. Yura, "Induced Fields and Heating Within a Cranial Structure Irradiated by an Electromagnetic Plane Wave", IEEE Trans. on MTT, vol. MTT-19, n°2, pp. 187-196, Feb. 1971
- [14] Bordi, Cametti, Rosi, Calabrini, "Frequency domain electrical conductivity measurements of the passive electrical properties of human lymphocytes", BBA 1153, 77, 1993.