

Misure di costante dielettrica di tessuti biologici a bassissima frequenza

Vanni Lopresto

Laboratorio di Biologia delle radiazioni e Biomedicina (UTBIORAD-RAB)
ENEA Centro Ricerche Casaccia, Roma

1. Introduzione

Una prima indagine sulle proprietà elettriche dei tessuti biologici fu condotta da Schwan nel 1957 [1], in cui si evidenziava il loro comportamento dispersivo in un ampio spettro di frequenza. Ulteriori studi furono condotti tra gli anni 70 e 80 del secolo scorso [2-4].

In tempi più recenti, in [5] fu condotta una revisione critica del lavoro di Schwan e, successivamente, nei lavori di Gabriel et al. [6-8] fu sviluppato uno studio sistematico. Per la maggior parte dei tessuti, i dati a frequenze inferiori a 10 Hz sono molto limitati o assenti. Questa omissione non riflette una mancanza d'interesse, ma un limite delle tecniche di misura che, in generale, non sono in grado di far fronte alle sorgenti di errore sistematico presenti alle bassissime frequenze.

D'altra parte, il problema di conoscere le proprietà elettriche dei tessuti biologici a bassissima frequenza (< 10 Hz) acquista rilevanza se si prendono in considerazione specifiche situazioni d'esposizione, qual è quella del personale sanitario operante su apparati di risonanza magnetica nucleare (RMN): questo scenario è attualmente oggetto d'indagine in relazione alla prossima ridefinizione delle disposizioni della direttiva europea 2004/40/CE sull'esposizione dei lavoratori ai campi elettromagnetici [9].

Il movimento dell'operatore in prossimità di un apparato RMN avviene in presenza di un campo magnetico statico non omogeneo: questo scenario d'esposizione può essere convertito in quello di un soggetto immobile in un campo magnetico omogeneo variabile nel tempo con contenuto in frequenza in un intervallo compreso tra 10^{-1} Hz e qualche Hz [10]. Attraverso tecniche di dosimetria numerica è possibile effettuare una valutazione delle grandezze dosimetriche (densità di corrente, campo elettrico *in situ*, relativi indici di conformità riferiti alle linee guida ICNIRP [11-13] per i campi variabili nel tempo) indotte nell'organismo. Le valutazioni dosimetriche sono condotte utilizzando modelli numerici di organismo di varia tipologia e risoluzione.

Un problema di tale approccio metodologico risiede nella scelta della frequenza di riferimento per la determinazione della conducibilità e permittività dielettrica dei tessuti, che risente delle carenze nelle conoscenze scientifiche sulle proprietà elettriche dei tessuti umani a bassissima frequenza. Poiché il contenuto spettrale del campo magnetico percepito è concentrato entro pochi Hz, la scelta praticamente obbligata è utilizzare i dati di conducibilità e permittività dielettrica calcolati a 10 Hz, che è la più bassa frequenza coperta dalle misure e dal modello parametrico di Gabriel [8].

2. Proprietà elettriche dei tessuti biologici alle bassissime frequenze

Dai risultati degli studi condotti in [1-8] si evince che le proprietà dielettriche dei tessuti biologici mostrano un marcato comportamento dispersivo alle basse frequenze. In particolare la permittività relativa mostra valori molto elevati a bassissima frequenza, spesso al di sopra di 10^6 .

In Fig. 1 sono illustrati alcuni tra i pochi dati disponibili in letteratura su misure delle proprietà elettriche di materiali biologici a bassa frequenza ($0.1 - 10^3$ Hz): si tratta di dati ottenuti da misure in vivo su tessuto mammario umano sano e affetto da tumore [2]. Si evidenzia come per frequenze < 10 Hz la permittività relativa abbia un comportamento fortemente dispersivo.

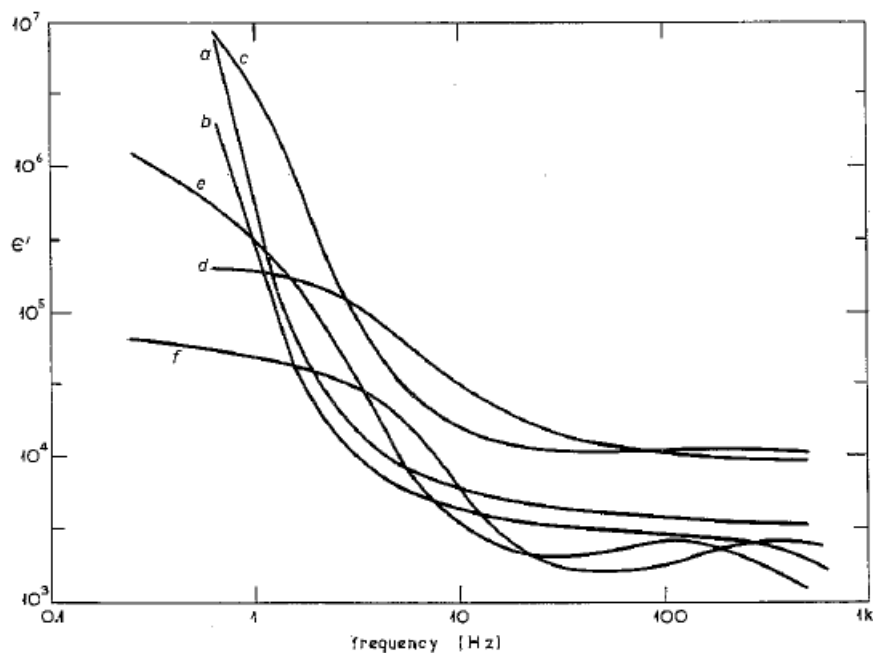


Fig. 1. Misure spettroscopiche in vivo di permittività relativa [2]: (a) e (b) tessuto mammario sano di due diversi soggetti, (c) tessuto mammario con tumore maligno, (d) e (f) tessuto mammario con tumore benigno, (e) tessuto di muscolo estensore.

In [1] è mostrato un tipico esempio di dipendenza dalla frequenza della permittività relativa dei materiali biologici, con le tre regioni di dispersione classificate rispettivamente come α , β e γ .

La dispersione α si osserva nell'intervallo di frequenza dei mHz – kHz, laddove la permittività relativa (costante dielettrica) si attesta su valori elevati, fino a $10^6 - 10^7$. Questi dati sono di non facile spiegazione, soprattutto a causa della difficoltà di realizzazione di misure precise dovuta ai limiti delle attuali tecniche di misura. Il fenomeno di dispersione α è comunque da ritenersi associato con il processo di diffusione ionica sul sito della membrana cellulare e, in particolare, sugli effetti di polarizzazione contro-ione (*counter-ion polarization*) [6, 14-15], che determinano l'induzione di un elevato momento di dipolo e, di conseguenza, l'aumento della permittività (cioè della capacità di un materiale di polarizzarsi) dei tessuti alle bassissime frequenze [14]. Altri effetti che contribuiscono alla dispersione α sono la conducibilità attiva della membrana cellulare e i

fenomeni di carica delle strutture intracellulari, correlati alla possibile dipendenza dalla frequenza dell'impedenza della membrana esterna della cellula [16].

E' da notare che, nonostante la forte variazione evidenziata nella permittività dielettrica, la dispersione α non si evidenzia nella conducibilità elettrica. Alle basse frequenze le cellule sono poco conduttive rispetto all'elettrolita circostante, e la conducibilità elettrica dipende dalla frazione di volume del fluido extracellulare, l'unico luogo in cui scorra la corrente.

3. Studio di fattibilità per un sistema di misura delle proprietà dielettriche a frequenze < 10 Hz

Metodi di misura delle proprietà elettriche dei tessuti biologici a bassissima frequenza (< 10 Hz) sono stati proposti a partire dalla fine degli anni 70 del secolo scorso [2-4]. Tali metodi sono basati sulla spettroscopia dielettrica nel dominio del tempo (*time-domain dielectric spectroscopy, TDDS*). Si tratta sostanzialmente di utilizzare una coppia di elettrodi, di cui sia nota la capacità a vuoto, riempiti con un campione del materiale da misurare che costituisce il dielettrico del condensatore. Applicando un impulso di tensione $v(t)$, la risposta in corrente $i(t)$ del circuito risulta correlata alla permittività complessa relativa del materiale; tale risposta è campionata, memorizzata ed elaborata da un microprocessore che ne calcola la trasformata di Fourier, ottenendo la corrispondente variazione in frequenza della conducibilità e della capacità del materiale [2].

Il campione biologico può essere modellato come una rete RC (modello di Debye) di ammettenza $Y(\omega)$:

$$(1) Y(\omega) = G(\omega) + j\omega C(\omega)$$

ove $G(\omega)$ e $C(\omega)$ sono rispettivamente la conducibilità e la capacità del materiale in funzione della frequenza angolare ω .

Applicando ai capi dell'ammettenza $Y(\omega)$ un impulso di tensione a gradino $v(t)$ di ampiezza V , $Y(\omega)$ si ricava come:

$$(2) Y(\omega) = \frac{j\omega}{V} \int_0^{\infty} i(t) \exp(j\omega t) dt$$

$G(\omega)$ e $C(\omega)$ si ricavano rispettivamente come parte reale e immaginaria della (2):

$$(3) G(\omega) = \frac{\omega}{V} \int_0^{\infty} i(t) \sin(\omega t) dt$$

$$(4) C(\omega) = \frac{1}{V} \int_0^{\infty} i(t) \cos(\omega t) dt$$

Alle equazioni (3) e (4) bisogna aggiungere il valore della conducibilità in continua G_{DC} e della capacità in alta frequenza C_{∞} ottenendo le seguenti relazioni corrette:

$$(5) G(\omega) = G_{DC} + \frac{\omega}{V} \int_0^{\infty} i(t) \sin(\omega t) dt$$

$$(6) C(\omega) = C_{\infty} + \frac{1}{V} \int_0^{\infty} i(t) \cos(\omega t) dt$$

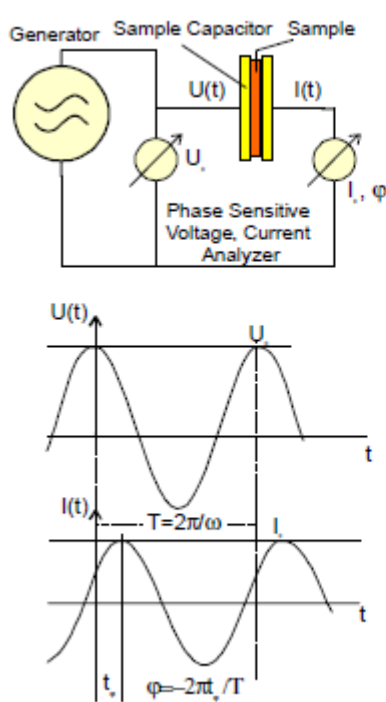
Gli integrali delle equazioni (8) e (9) sono risolti attraverso metodi numerici con troncamento dopo un opportuno periodo temporale [2].

Un problema insito nel metodo appena descritto risiede nel fatto che la corrente $i(t)$ che scorre nel campione di materiale è data dalla somma di quattro contributi [4]:

$$(7) i(t) = i_1(t) + i_0(t) + i_p(t) + i_{DC}$$

ove $i_1(t)$ rappresenta la corrente di dispersione nel materiale dielettrico, $i_0(t)$ è la corrente del transitorio associato alla carica della capacità ad alta frequenza del sistema, $i_p(t)$ è la corrente associata alla polarizzazione degli elettrodi, dovuta a fenomeni di accumulo di ioni sulle interfacce degli elettrodi, $i_{DC}(t)$ è la corrente di conduzione del sistema in continua. Questi ultimi due contributi non possono essere trascurati a bassa frequenza e introducono un errore significativo nella misura se non sono opportunamente compensati [4].

In pratica, per la valutazione della costante dielettrica complessa di un materiale biologico a bassa frequenza, si deve realizzare una misura vettoriale (ampiezza e fase) dell'impedenza complessa ricavata a partire dalla differenza di tensione $U(t)$ applicata tra due elettrodi piani e paralleli in cui sia stato inserito un campione di materiale e della corrente $I(t)$ che scorre nel circuito, come illustrato in Fig. 2 [17]. Dalle misure vettoriali di $U(t)$ e $I(t)$ si ricavano, applicando una trasformazione discreta di Fourier, $V(\omega)$ e $I(\omega)$ e, quindi, l'impedenza complessa $Z^*(\omega)$ del materiale.



$$U(t) = U_0 \cos(\omega t)$$

$$I(t) = I_0 \cos(\omega t + \varphi) = \text{re}(I^* \exp(j\omega t))$$

Fourier Transform over n Periods

$$I^*(\omega) = I' + iI'' = \frac{2}{nT} \int_0^{nT} I(t) \exp(i\omega t) dt$$

$$I_0 = \sqrt{I'^2 + I''^2}; \tan(\varphi) = \frac{I''}{I'}$$

$$\text{Impedance } Z^*(\omega) = Z' + iZ'' = \frac{U_0}{I^*(\omega)}$$

Permittivity

$$\epsilon^*(\omega) = \epsilon' - i\epsilon'' = \frac{-i}{\omega Z^*(\omega) C_0}$$

C_0 , Empty Cell Capacity

Conductivity

$$\sigma^*(\omega) = \sigma' - i\sigma'' = \frac{1}{Z^*(\omega) A} d$$

d Electrode Spacing; A Electrode Area

Fig. 2. Schema di principio per la misura d'impedenza complessa di un materiale [17].

Lo schema di principio completo del sistema di misura è descritto nella Fig. 3.

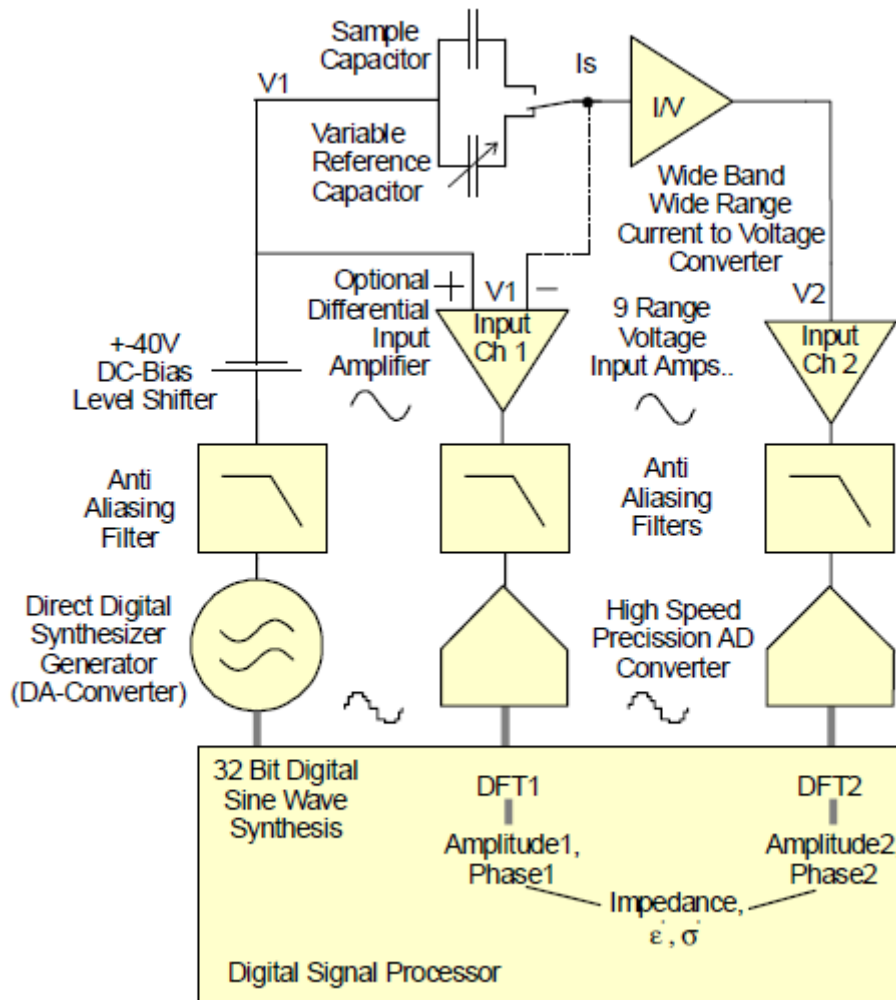


Fig. 3. Schema di principio del sistema per la misura dell'impedenza complessa [17].

Il metodo presuppone che una differenza di potenziale U_s applicata tra gli elettrodi, aventi una spaziatura pari a d , determini una caduta di tensione omogenea all'interno del materiale, creando un campo elettrico costante $E = U_s/d$. Questa assunzione non è valida se all'interfaccia tra l'elettrodo e il campione di materiale si creino strati polarizzati non omogenei, dovuti ad accumulo di ioni per conduzione ionica nonché a un imperfetto contatto elettrico (impedenza di contatto). Simili effetti possono determinarsi anche a causa dell'impedenza non nulla dei cavi di connessione degli elettrodi con lo strumento di misura. In linea di principio, siffatti effetti possono essere eliminati usando elettrodi distinti per la misura di tensione e per la misura di corrente nel campione, come illustrato dalla Fig. 4.

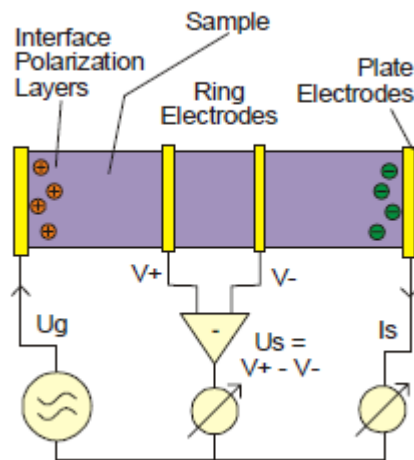


Fig. 4. Schema di principio del sistema a quattro elettrodi per la misura d'impedenza complessa, con compensazione dell'impedenza di contatto elettrodo-materiale e degli effetti del cavo [17].

I due elettrodi esterni corrispondono ai piatti piani e paralleli di una configurazione standard a due elettrodi. La tensione $U_s = V^+ - V^-$ è misurata tra due elettrodi supplementari (in configurazione ad ago o anello) inseriti all'interno del campione, ove non sussistono effetti d'interfaccia e il campo risulta omogeneo. Se tensione è misurata usando uno strumento che abbia un'impedenza d'ingresso idealmente infinita, nessuna corrente scorre negli elettrodi interni e, pertanto, non può verificarsi un accumulo di ioni sugli elettrodi stessi. Parimenti, a causa della corrente nulla, la presenza dell'impedenza di contatto e dei cavi non determina ulteriore caduta di tensione. In tal caso, i parametri elettrici della porzione di materiale tra gli elettrodi interni, impiegati per la misura di tensione, possono essere valutati senza il problema degli effetti interferenti associati alla polarizzazione delle interfacce, all'impedenza di contatto e dei cavi. E' pertanto cruciale effettuare la misura di tensione usando uno strumento che abbia un'elevata impedenza d'ingresso.

4. Analisi dell'offerta commerciale di sistemi di misura

E' stata condotta un'analisi dei costi di un sistema di misura con le caratteristiche illustrate nella Sezione 3. Non sembrano essere disponibili in commercio molti sistemi con le caratteristiche richieste.

Al momento della stesura del presente rapporto è stato individuato il sistema commerciale Alpha-A Analyzer prodotto dalla Novocontrol GmbH (http://www.novocontrol.de/html/index_analyzer.htm). Si tratta di un sistema per misure di spettroscopia dielettrica, di cui si riportano di seguito le specifiche tecniche:

Short specification Alpha-A mainframe	
Frequency range:	3 μ Hz ... 40 MHz (13 decades) max., depending on type
Frequency accuracy:	10 ppm, 32 bit resolution
Display:	bright numerical display with online status and value messages
Interfaces:	GPIB / IEEE488 system control port, DP25 Sub-D test interface connector

Output, input connections:	BNC, 3 terminals
Standalone gain phase operation	
AC signal out	45 μ V .. 1.36 Vrms
DC bias out	only available in combination with a test interface
Signal generator output impedance	50 Ω
V1, V2 voltage channels ranges	0.045 .. 4.5 Vp in 9 ranges ac or dc coupled, single ended
Voltage channels input impedance	< 1M Ω 100 pF
Accuracy	
V2 / V1 voltage ratio	3 \cdot 10 ⁻⁴ *
Phase angle (\emptyset):	0.02° *
Resolution	
V2 / V1 voltage ratio	3 \cdot 10 ⁻⁵
Phase angle (\emptyset):	0.001°

Il sistema consiste di un analizzatore vettoriale d'impedenza in grado di pilotare diverse interfacce di misura attraverso linee di controllo analogiche e digitali. Per maggiori informazioni si rimanda ai documenti tecnici in allegato al presente rapporto (Novocontrol_test_interfaces.pdf, Novocontrol_alpha_analyzer.pdf).

Il costo base del sistema di misura mainframe Alpha-A Analyzer è di circa 25000 Euro, a cui si possono abbinare diverse opzioni di configurazione e interfacce di misura. Maggiori informazioni sui costi delle opzioni di configurazione sono riportati nel preventivo allegato (110204_03_AN_50140.pdf).

Sarebbe altresì possibile ipotizzare di progettare "in casa" un sistema di misura ed elaborazione, utilizzando schede di acquisizione dati (DAQ) e un sistema virtuale di analisi, sviluppato per esempio in ambiente Labview, nonché realizzando un'interfaccia di misura ad hoc in cui collocare il campione di materiale.

Questo studio preliminare sulla realizzazione di un sistema per la misura di costante dielettrica di tessuti biologici a bassissima frequenza è stato svolto nell'ambito delle attività del "Programma Strategico Sicurezza e Tecnologie Sanitarie, Sottoprogetto 2: Rischi diretti e indiretti per la salute e la sicurezza di lavoratori e pazienti derivanti dall'utilizzo nelle strutture sanitarie di tecnologie emergenti basate sui campi elettromagnetici".

Il lavoro potrebbe essere sviluppato nell'ambito di un progetto dedicato all'approfondimento della tema che in questo contesto è stato affrontato come uno studio preliminare di fattibilità.

Bibliografia

- [1] H. P. Schwan, "Electrical properties of tissue and cell suspensions", *Adv. Med. Phys.*, vol. 5, pp. 147-209, 1957.
- [2] B. Singh, C. W. Smith, R. Hughes, "In vivo dielectric spectrometer", *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, vol. 17, pp. 45-60, 1979.
- [3] F. X. Hart, "Some precautions in the use of time-domain dielectric spectroscopy with biological and other lossy dielectrics", *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, vol. 20, pp. 401-407, 1982.
- [4] F. X. Hart, "The extremely low frequency electrical properties of plant stems", *Bioelectromagnetics*, vol. 6, pp. 243-256, 1985.
- [5] K. R. Foster and H.P. Schwan, "Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review", *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 17, n. 1, 1989.
- [6] C. Gabriel, S. Gabriel and E. Corthout, "The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey", *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, pp. 2231-2249, 1996.
- [7] S. Gabriel, R. W. Lau and C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz", *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, pp. 2251-2269, 1996.
- [8] S. Gabriel, R. W. Lau and C. Gabriel, "The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues", *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, pp. 2271-2293, 1996.
- [9] Directive 2004/40/EC of the European Parliament and of the Council on the minimum health and safety requirements regarding the exposure of workers to the risks arising from physical agents (electromagnetic fields), 29 April 2004.
- [10] D. Andreuccetti, N. Zoppetti, R. Lodato, G. A. Lovisolo, G. M. Contessa, R. Falsaperla and P. Rossi, "Numerical assessment of induced current density due to occupational exposure to magnetic resonance gradient fields", *Proceedings of the 9th International Congress of the European Bioelectromagnetics Association (EBEA)*, Rome, Italy, February 21-24, 2011.
- [11] ICNIRP, "Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz)", *Health Physics*, vol. 74, n. 4, pp. 494-522, April 1998.
- [12] ICNIRP, "Guidance on determining compliance of exposure to pulsed and complex non-sinusoidal waveforms below 100 kHz with ICNIRP Guidelines", *Health Physics*, vol. 84, n. 3, March 2003.

- [13] ICNIRP, "Guidelines for limiting exposure to time-varying electric and magnetic fields (1 Hz - 100 kHz)", *Health Physics*, vol. 99, n. 6, pp.818-836, November 2010.
- [14] C. Polk, E. Postow, *Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields*, Boca Raton, FL: CRC Press, 1996.
- [15] A. Vorst, A. Rosen, Y. Kotsuka, *RF Microwave Interaction with Biological Tissues*, Wiley Series in Microwave and Optical Engineering, Honoken NJ, 2006.
- [16] H. P. Schwan, "Electrical properties of cells: Principles, some recent results and some unresolved problems," in W. S. Aldeman and D. Goldman (Eds.), *The Biophysical Approach to Excitable Systems*, New York: Plenum, 1981.
- [17] Alpha-Analyzer: technical notes, Novocontrol Technologies GmbH & Co. KG, <http://www.novocontrol.com>.