

# Fisica in Medicina

n. 1/2006  
Gennaio - Marzo

Periodico trimestrale di formazione,  
informazione e aggiornamento della  
Associazione Italiana di Fisica Medica



www.aifm.it

## Associazione Italiana di Fisica Medica

### Presidente:

G. Candini (Ferrara)

### Consiglieri:

L. Begnozzi (Roma)

M. Brai (Palermo)

M. Brambrilla (Novara)

A. Crespi (Monza)

G. Meleddu (Cagliari)

A. Savi (Como)

A. Torresin (Milano)

### Segretario-Tesoriere:

L. Bianchi (Busto Arsizio)

## Periodico

## Fisica in Medicina

### Direttore responsabile:

G. Tosi (Milano)

### Segretario di Redazione:

F. Levrero (Genova)

### Componenti del Comitato di

### Redazione:

G. Borasi (Reggio Emilia)

M.G. Brambrilla (Milano)

C. Canzi (Milano)

R. Di Liberto (Pavia)

F. Di Martino (Pisa)

G. Gialanella (Napoli)

P. Isoardi (Torino)

P. Moresco (Pietra L.-SV)

L. Moro (Pavia)

L. Raffaele (Catania)

S. Squarcia (Genova)

C. Traino (Pisa)

F. Turrini (Varese)

## Sommario

AIFM ha ottenuto la certificazione ISO90010:2000 di L. Bianchi .....	2
Magnetic stimulation: Physics and basic principles of nerve activation di J. Nilsson e M. Panizza .....	7
Quadri didattici sul bioelettromagnetismo di F. Bistolfi .....	25
Riduzione della dose in mammografia digitale: impatto sull'accuratezza diagnostica di G. Gennaro, H. Souchay, L. Katz, C. di Maggio, M. La Grassa, L. Pescaini e C. Alberelli.....	38
Utilizzo della tecnica con Emicampi nei trattamenti radioterapici: problemi dosimetrici alle giunzioni di D. Mola, N. Perna, B.G. Stellacci, O. Collura, O. Mezzina e G. Silvano .....	45
MatriXX: un rivelatore sviluppato da Università e INFN di Torino è diventato un dosimetro clinico di R. Cirio.....	52
I rivelatori di radiazioni in radioterapia a cura di M.G. Brambrilla .....	58
ESO Course Advances in radiation therapy a cura di M.G. Brambrilla .....	62
L'Istituto Centrale di Terapia Fisica a cura di L. Moro .....	65
Report NCRP n° 147 a cura di G. Guidarelli .....	69
Angeli e Demoni Recensione a cura di G. Tosi.....	72
Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics a cura di F. Levrero.....	74
Riflessioni sull'acqua pesante irradiata di F. Bistolfi.....	76

Stampato nel mese di Aprile 2006

Trimestrale dell'Associazione Italiana di Fisica Medica - autoriz. n. 24 del 18/11/94 Trib. di Genova Omicron Editrice - 16143  
Genova, Via Imperiale 43/1 - tel. 010.510251/501341 - fax 010.514330 e-mail: omicred@tin.it - www.omicred.com -  
Abbonamento annuo per i non iscritti euro 40,00 (I.V.A. assolta dall'editore - art. 74 lett. c D.P.R. 26/10/72 n. 633 e D.M.  
28/12/72 - compresa nel prezzo dell'abbonamento). Tariffa R.O.C. - Poste Italiane S.p.A. Spedizione in Abbonamento Postale  
- D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova

In copertina: Macchina elettrostatica di Wlhimshurst (ingegnere inglese, 1832 - 1903) progettata e realizzata per applicare differenze di potenziale elevate (sino ad alcune decine di kV) a tubi di scarica e tubi a raggi X

## AIFM HA OTTENUTO LA CERTIFICAZIONE ISO9001:2000

a cura di Lorenzo Bianchi

L'obiettivo è stato finalmente raggiunto: AIFM ha ottenuto la certificazione ISO9001:2000 per l'attività di progettazione ed erogazione di eventi formativi in ambito ECM.

La verifica ispettiva di certificazione, condotta dal Dott. Greco di DNV il 10 febbraio scorso presso la sede AIFM di Gazzada, si è conclusa con una valutazione del tutto positiva del nostro sistema di gestione qualità e con un rapporto finale favorevole, che ha portato al rilascio della certificazione da parte di DNV.

Nella verifica non sono state rilevate non conformità, ma soltanto due osservazioni, che vanno considerate come suggerimenti per il miglioramento continuo del nostro sistema. È proprio sugli argomenti oggetto delle osservazioni, oltre che su alcuni progetti di miglioramento già precedentemente stabiliti, che il Gruppo Qualità di AIFM avrà ancora parecchio lavoro per il 2006.

Colgo l'occasione per ringraziare tutti coloro che hanno messo a disposizione le loro competenze e il loro tempo per a favore dell'Associazione, contribuendo in modo determinante al successo dell'iniziativa.

Ora, però, non bisogna abbassare la guardia e occorre continuare nel percorso che abbiamo soltanto iniziato: solo se il sistema di gestione qualità verrà applicato in modo rigoroso e sistematico, potrà diventare uno strumento veramente efficace, di aiuto (e non di intralcio) per la gestione delle attività di formazione erogate dalla nostra Associazione in ambito ECM.

È importante che ciascuno faccia la sua parte: dai Coordinatori dei Gruppi Regionali ai responsabili scientifici degli eventi formativi, dal Consiglio Direttivo ai

singoli Soci.

Ricordiamoci che le procedure sono state scritte ad uso della nostra organizzazione e non per essere mostrate all'organismo di certificazione.

Nei documenti di pianificazione del sistema qualità, tutti pubblicati sul sito di AIFM nell'area riservata ai Soci, è scritto tutto quanto serve a coloro che collaborano alla progettazione e all'erogazione degli eventi formativi di AIFM.

Per facilitare il compito a coloro che partecipano soltanto saltuariamente alle attività di progettazione e di erogazione di eventi formativi, sono state preparate Linee guida, indirizzate alle varie figure coinvolte: responsabile scientifico, coordinatore scientifico, segreteria organizzativa, docente. Chi accetta uno di questi incarichi, legga per prima cosa la relativa linee guida: a quel punto dovrebbe sapere che cosa fare.

Vi ricordo ancora una volta che coloro che siano interessati ad organizzare iniziative di formazione in ambito ECM devono preventivamente comunicarlo al Comitato Scientifico di AIFM (*comitatoscientifico@fisicamedica.org*).

Rinnovo, infine, l'ormai usuale invito a segnalare eventuali difficoltà nella comprensione dei documenti o nell'applicazione delle procedure, nonché ad inviare suggerimenti per il miglioramento del sistema.

Suggerimenti e segnalazioni possono essere inviati ad Andrea Crespi (*a.crespi@hsgerardo.org*) quale rappresentante della Direzione per la qualità oppure a Valeria Tremolada (*responsabilequalita@aifm.it*) quale, responsabile qualità di AIFM.

Grazie a tutti per la collaborazione.

(*Andrea Crespi, Valeria Tremolada*)

Andrea Crespi è stato nominato in data 17/02/06 quale membro della Commissione di cui all'art. 6 del D.M. 31/05/06 per la valutazione dei "requisiti che devono possedere le associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie". L'incarico della Commissione è di valutare il possesso o meno, da parte delle Associazioni Scientifiche, dei requisiti stabiliti nel decreto per poter svolgere attività di collaborazione con le istituzioni sanitarie e le attività di aggiornamento professionale (ECM)

Il Ministero della Salute – Dipartimento della Comunicazione ha finalmente riconosciuto la fondatezza della necessità di istituire un albo professionale dei fisici medici. È un passo fondamentale verso il riconoscimento della nostra professione.

Si riporta qui di seguito la comunicazione

JLARIO  
JTE 5

Mod. 19 U.G.



*Ministero della Salute*  
REPUBBLICA ITALIANA  
MINISTERO DELLA SALUTE  
DIPARTIMENTO DELLA COMUNICAZIONE  
INTERNA

*Roma*, 17 FEB 2006

Alla Direzione Generale delle Risorse  
Umane e delle Professioni Sanitarie

N.° *SPREV-3897/P/F-1.2.a*  
*Risposta al Foglio del*  
*N.°*

SEDE

e p.c. Al Presidente AIFIM  
dr. Giancarlo Candini

**OGGETTO:**

**Esperti in Fisica Medica – Istituzione Ordine Professionale**

In riferimento a quanto in oggetto, il Presidente dell'AIFIM dr. Giancarlo Candini, con una nota inviata allo scrivente Ufficio, ha evidenziato la necessità di una regolamentazione normativa, con istituzione di specifico albo professionale dei Fisici Medici, a tutela di garanzie deontologiche di tale figura specialistica sanitaria prevista dal Dlgs 187/2000.

Al riguardo, per gli aspetti di propria competenza, si sottolinea che le previsioni contenute nel Dlgs 187/2000, attribuiscono a tale figura di esperto compiti di agire o consigliare sulla dosimetria dei pazienti, sullo sviluppo e l'impiego di tecniche e attrezzature complesse, sull'ottimizzazione, sulla garanzia di qualità e su altri problemi riguardanti la protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche; aspetti tutti di estrema rilevanza sanitaria, che a giudizio dello scrivente appaiono coerenti rispetto a quanto sollecitato e richiesto.

Il Direttore dell'Ufficio II  
dr. Giancarlo Marano

Nell'ambito di una sempre maggiore collaborazione tra le associazioni scientifiche dell'area radiologica è stato concordato con il Prof. Luigi Mansi, Direttore del Notiziario Elettronico di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare, che, a partire da questo numero, sul nostro Periodico saranno pubblicati gli indici degli argomenti trattati sul Notiziario AIMN in modo che i fisici siano informati di quanto viene in esso pubblicato e possano eventualmente accedere agli articoli di interesse (nota: è possibile avere accesso libero al Notiziario Elettronico di Medicina Nucleare e Imaging dalla sezione pubblicazioni del sito dell'Associazione: *www.aimn.it*).

Analogamente sul Notiziario AIMN sarà pubblicato l'indice degli argomenti trattati dal nostro Periodico. Inoltre sul Notiziario AIMN sarà riservato uno spazio, gestito da un fisico, che al momento è stato individuato in Antonio De Agostini di Brescia, in cui i fisici si impegneranno a pubblicare note tecniche, recensioni e tutte le informazioni di tipo tecnico e normativo, riguardanti le problematiche fisiche in ambito medico nucleare, che possono essere di interesse per i medici nucleari.

Credo che tutto ciò possa rendere più facile lo scambio di informazioni e di idee tra medici nucleari e fisici e migliorare la collaborazione tra loro.

*Guido Pedrolì*

**WORKSHOP IN MAMMOGRAFIA DIGITALE:  
ASPETTI TEORICI E TECNICI DI APPLICAZIONE  
DELLE LINEE GUIDA EUROPEE  
PER I CONTROLLI DI QUALITÀ**

**Modena, 31 maggio**

Il materiale informativo e la scheda di iscrizione sono reperibili al seguente indirizzo:

[http://www.usl.mo.it/tech\\_zone/fissan/index.htm](http://www.usl.mo.it/tech_zone/fissan/index.htm)

# NOTIZIARIO DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE

Anno II, n. 1 - Febbraio 2006



PERIODICO ELETTRONICO BIMESTRALE D'INFORMAZIONE IN MEDICINA NUCLEARE

A CURA DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE

*Iscritto al n. 17/88 del registro stampa del Tribunale di Pisa, modif. con ordinanza del 19.7.2005 dello stesso Tribunale*

*Direttore Responsabile: Luigi Mansi, luigi.mansi@unina2.it*

*Segretario Editoriale: Vincenzo Cuccurullo, vincenzo.cuccurullo@unina2.it*

## **PET-TC e la gestione degli strumenti ibridi, una problematica aperta: la posizione dell'AIMN**

*Emilio Bombardieri*

**Ma non vedete nel cielo quante macchie d'azzurro e di blu? - Luigi Mansi (e S. Shapiro)**

**RSNA 2005 vista da un radiologo (oltre la PET TC) - Fabrizio Calliada**

**RSNA 2005 visto da un medico nucleare - Arturo Chiti**

**Protagonisti della Medicina Nucleare: Guido Germano - Luigi Mansi**

**Considerazioni sull'imaging della funzione cardiaca - Guido Germano**

**Traccianti non-FDG per la PET in oncologia - Cristina Nanni, Mohsen Farsad, Paolo Castellucci, Stefano Boschi, Filippo Lodi, Roberto Franchi, Stefano Fanti**

## **Sistemi di imaging PET/SPECT per piccoli animali**

*Michele Larobina, Adelaide Greco, Arturo Brunetti*

## **Diagnosi di Embolia Polmonare 2006: la scintigrafia polmonare ha ancora un ruolo?**

*Alessandro Giordano*

**Rassegna Stampa Scientifica - Luigia Florimonte, Lorenzo Maffioli**

**Supporto alla Medicina Nucleare nei paesi in via di sviluppo. Ruolo della IAEA - Maurizio Dondi**

**Note sindacali - Francesco Lucà e Lucio Mango**

**Le pagine dell' EANM - Arturo Chiti**

**Recenti sviluppi della radiobiologia cellulare in rapporto alla radioprotezione: potenziali effetti oncogeni di bassissime e continuative dosi di radioattività - Giuseppe Villa**

**Aspetti tecnico-infermieristici nella gestione del paziente con ca. del capo-collo in medicina nucleare: dalla preparazione del paziente e del radiofarmaco alla acquisizione ed elaborazione dell'indagine scintigrafica**

*Arianna Massaro, Silvia Cittadin, Annamaria Moretto, Eleonora Bernardini, Lucia Rampin, Giuliano Menaldo, Domenico Rubello*

**NEWS - Vincenzo Cuccurullo**

# MAGNETIC STIMULATION: PHYSICS AND BASIC PRINCIPLES OF NERVE ACTIVATION

Jan Nilsson and Marcela Panizza

\*Biomedical Engineering, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Ist. Scientifico di Pavia - Castel Goffredo (MN) and †Electromyography, Casa di Cura San Clemente, Mantova, Italy

## INTRODUCTION

Magnetic stimulation is based on the scientific principle of mutual inductance, which was discovered by Michael Faraday in 1831. Faraday was born in 1791, and the bicentennial anniversary of Michael Faraday's birth was marked by a remarkable series of celebrations in the UK: In March 1991, he was honored with a commemorative postage stamp and a special First-day cover, and later that year, his portrait and signature replaced William Shakespeare on the British 20 pound notes (Fig. 1). In 1831, Faraday showed that current was induced in a secondary circuit when it was brought near to a primary circuit in which a time-varying current was flowing. In the case of magnetic stimulation, electrically conductive tissue forms the secondary circuit, the primary being the stimulating coil through which the stimulator drives current pulses.



Fig. 1 - Michael Faraday was honoured in 1991 by his portrait appearing on the British £20 note, together with an illustration of him lecturing at the Royal Institution

([www.biblicalcreation.org.uk/educational\\_issue/bes010.html](http://www.biblicalcreation.org.uk/educational_issue/bes010.html))

The first example of a physiological effect of a time-varying magnetic field was reported by d'Arsonval (1896)<sup>1</sup> who observed that phosphenes (flicking lights "seen" by a subject) and vertigo were produced when a volunteer's head was placed inside a coil driven at 42 Hz. This finding was subsequently confirmed by Silvanus P. Thompson (1910)<sup>2</sup> (Fig. 2) and others (Table 1).



Fig. 2 - Silvanus P. Thompson carrying out experiments to induce currents in his own head

The retina of the eye appears to be the structure most sensitive to induced currents in man and there has been much subsequent work on what are now known as magnetophosphenes. Threshold values for magnetophosphenes in normal subjects have been reported to be as low as 10 mT r.m.s. for a 20 Hz sinusoidal magnetic field<sup>3</sup>.

Kolin et al. (1959)<sup>4</sup>, demonstrated that exposed nerves could be stimulated by looping a frog sciatic nerve around the pole piece of an electromagnet and produced contractions in the gastrocnemius muscle with both 60 Hz and 1 kHz currents.

Bickford and Freeming reported non-invasive magnetic stimulation of human and animal peripheral nerves in 1965<sup>5</sup>. They used a 500 Hz damped sinusoidal magnetic field with a peak amplitude of 4 T decaying to zero over approximately 40 ms, and a stimulating coil of approximately 3 cm mean diameter. However the choice of an oscillatory magnetic field waveform

**Table 1 - History of Magnetic stimulation (modified from Ruohonen, 1998)**

1790s	Luigi Galvani	<i>Animal electricity</i>
1790s of the	Alessandro Volta	<i>Interpretations of Galvani's "animal electricity" and demonstration voltaic pile (progenitor or modern alkaline batteries)</i>
1820	Hans Christian Ørsted	<i>Eletromagnetism</i>
1831	Michael Faraday	<i>Electromagnetic induction (mutual induction)</i>
1831-32	Joseph Henry	<i>Self-inductance</i>
1853	Hermann von Helmholtz	<i>Pioneering discoveries in electromagnetism</i>
1870	Gustav Theodor Tritesch Edouard Hitzig	<i>Contralateral discrete muscle movements produced by electrical stimulation of the dog's cortex</i>
1875	Richard Caton	<i>Report of spontaneous electrical activity in the brain</i>
1887	Victor Horsley	<i>Stimulated the exposed motor cortex in humans</i>
1896	Arsenne D'Arsonval	<i>Phosphenes, vertigo (visual sensation, i.e. magnetophosphenes)</i>
1902	Beer	<i>Reported flickering light sensations due to a magnetic field</i>
1910	Silvanus Thompson	<i>Magnetophosphenes: "a faint flickering illumination, colorless or a blush tint"...</i>
1914	Magnuson & Stevens	<i>Magnetophosphenes: "when the direct current was initiated, a luminous horizontal bar was perceived moving downward"....</i>
1947	Barlow et al.	<i>Magnetophosphenes: "as to the locus of excitation we believe that this is retinal"</i>
1959	Kolin	<i>First to stimulate magnetically frog nerves</i>
1965	Bickford & Fremming	<i>First to stimulate magnetically human nerves</i>
1970 1970 1973	Maass & Asa Irwin Öberg	<i>Muscle twitches in animals and humans</i>
1976	Polson, Barker & Freeston	<i>First demonstration of peripheral nerve stimulation/recording</i>
1980	Merton & Morton	<i>Cortical electrical stimulation using high voltage electrical stimulation</i>
1982	Marsden, Merton & Morton	<i>High voltage electrical stimulation of the cervical or lumbar spinal columns</i>
1985	Barker et al.	<i>Cortical magnetic stimulation</i>
1987	Cadwell laboratories	<i>Repetitive magnetic stimulator with water cooled coil</i>
1988	Shoogo Ueno	<i>Figure-of-eight coil</i>
1996	George et al. Pascual-Leone et al.	<i>rTMS delived to the prefrontal cortex affected mood in normal controls (increased happiness and alertness) with stimulation of the right prefrontal area</i>

with such a long duration made it impossible to record nerve or muscle action potentials because of interference between the stimulating field and the recording equipment, and the work was not pursued further.

Several groups were performing studies during the 1970's in order to use the magnetic stimulator to depolarize the peripheral nerve<sup>6-10</sup>. Barker and his colleagues at the University of Sheffield, UK studied the possibility of achieving velocity selective stimulation of human peripheral nerves and investigated the use of short duration pulsed magnetic fields. An electromagnet was constructed from a closed "C" core made of grain-orientated mild steel of cross section 30 x 25 mm with a 50 mm length

removed from one of the long sides to form an airgap. Discharging a total capacitance of 1600 µF charged to 300 V into the winding gave a peak field of approximately 2 T in the core and a risetime of approximately 100 µs. When the wrist was placed in the airgap a clear sensation could be felt and slight muscular contractions were observed<sup>11-12</sup>.

Barker and co-workers pursued the goal of a practical clinical magnetic nerve stimulator using field pulses short enough to allow evoked nerve and muscle action potentials to be recorded. They decided to concentrate on the use of single air-cored coils rather than coils wound on ferromagnetic cores in order to avoid saturation and to give a relatively small and

light structure which could be readily moved around the body. And in 1982-1984 they reported the stimulation of superficial nerves at the wrist with recording of supramaximal evoked potentials from abductor pollicis brevis (ABP) using a 500 V, 6000  $\mu\text{F}$  capacitor discharge system with a risetime of 180  $\mu\text{s}$ <sup>13-14</sup>. Supramaximal responses were achieved with the capacitor bank discharged from 340 V giving a peak coil current of 6800 A and peak field in the center of the coil of 2.2 T.

Using a new developed, more efficient high voltage stimulator, Barker et al. (1985)<sup>15</sup> described the first magnetic stimulation of the human motor cortex. They placed a coil of 100 mm outside diameter centrally over the vertex and recorded evoked muscle action potentials from the abductor digiti minimi using surface electrodes (Fig. 3).



Fig. 3 - Anthony T. Barker demonstrating the first clinical magnetic simulator in use, Sheffield, UK, in November 1985

The subjects felt no pain or discomfort, a considerable contrast to the sensations felt with electrical stimulation of the motor cortex using electrodes placed on the scalp. Public demonstrations of the technique at the 11<sup>th</sup> International Congress of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology in London, 1985<sup>15</sup> caused considerable interest. The first stimulators designed for routine clinical use were subsequently constructed at the University of Sheffield for five groups in the UK and the USA who wished to evaluate the tech-

nique. Clinical interest in magnetic stimulation grew rapidly and, to expedite its adoption, the Sheffield group introduced a number of manufactures to the technique during 1985, and soon after commercial stimulators were available from at least five different companies.

Magnetic stimulation makes use of a time-varying current flowing in a coil to stimulate excitable cells without the use of electrodes to apply the current. This phenomenon occurs because the time-varying magnetic field created by the current pulse in the coil gives rise to an induced electric field that depolarizes the cellular membrane.

## PHYSICS

### Faraday's law of electromagnetic induction

Whenever a magnetic field changes with time the result is an additional force on electric charges, expressed as an electromotive force (*emf*). This is the Faraday induced *emf*, which plays a most important role in the behavior of time-varying electromagnetism. In the following paragraph, published in 1832, Faraday described one of the numerous experiments through which he developed his ideas of induced *emf*<sup>16-17</sup>:

*“Two hundred and three feet of copper wire in one length were passed round a large block of wood; other two hundred and three feet of similar wire were interposed as a spiral between the turns of the first coil, and metallic contact everywhere prevented by twine. One of these helices was connected with a galvanometer, and the other with a battery of one hundred pairs of plates of four inches square, with double coppers, and well charged. When the contact was made, there was a sudden and very slight effect at the galvanometer, and there was also a similar slight effect when the contact with the battery was broken. But whilst the voltaic current was continuing to pass through the one helix, no galvanometrical appearances nor any effect like induction upon the other helix could be perceived, although the active power of the battery was proved to be great, by its heating the whole of its own helix, and by the brilliancy of the discharge when made through charcoal”.*

Faraday summarized the results of a whole group of such experiments involving both changing currents and moving magnets, referring to the existence of induced *emf*:

*“All these results show that the power of inducing electric currents is circumferential-*

ly excited by a magnetic resultant or axis of power, just as circumferential magnetism is dependent upon and is exhibited by an electric current”.

Faraday developed a general description of the time-varying events which result in induced *emf*. He found, that the *emf* induced in any loop depends only on the time rate of change of the flux of magnetic field surrounded by the circuit, and this can be expressed as

$$\varepsilon = - \frac{d\phi}{dt} \text{ [volt]} \quad (1)$$

where  $\varepsilon$  is the induced *emf*, and the magnetic flux:

$$\phi = \mathbf{B} \cdot d\mathbf{S} \quad (2)$$

$\mathbf{B}$  is the vector quantity of the magnetic field, and the quantity  $d\mathbf{S}$  is an element of area (using vector notation).

The minus sign in (1) arises because the current flows in a direction such as to oppose the change in magnetic flux (i.e. if the flux is increasing, the current in the coil produces a magnetic field that decreases the total flux through the coil)<sup>17</sup>.

As mentioned in the introduction the electrically conductive tissue (near the peripheral nerve or near the surrounding the brain) forms the secondary loop, and as shown for example by Miranda (2005)<sup>18</sup>, a simpler statement of Faraday’s law can be given by:

$$E = - \frac{\partial A}{\partial t} \quad (3)$$

where the electric field is expressed in terms of the rate of change in time of the magnetic vector potential.

In Equation 3,  $A$  can be expressed by:

$$A = \int_{coil} \frac{\mu_0 N I dl}{4\pi R} \quad (4)$$

where  $dl$  is an element of the coil,  $\mu_0$  is the permeability of free space,  $N$  is the number of turns of the coil,  $I$  is the current per turn, and  $R$  is the distance between the element and the point where the electric field is calculated.

### LAW OF STIMULATION

One very important practical effect which results from Faraday induction is the generation of eddy currents. These occur whenever alternating currents flow through conductors. When the current alters in direction (time-varying) in the coil of the magnetic stimulator, in the secondary coil that for example is formed by the conductive tissue near the peripheral nerve, as a consequence the Faraday induction produces eddy currents within and near the peripheral nerve.

For a pulse of current to excite tissue, the pulse must have a rapid onset, be intense enough and last long enough. The fundamental law of excitation<sup>19-20</sup>, is expressed in the strength-duration curve, which is a plot of the threshold peak current versus pulse duration. With decreasing pulse duration, the peak current required for stimulation increases. The duration where the current starts to rise steeply with decreasing duration depends on the type of fiber or tissue. Fig. 4 presents typical strength-duration curves for motor and sensory fibers studied in the median nerve<sup>21</sup>.

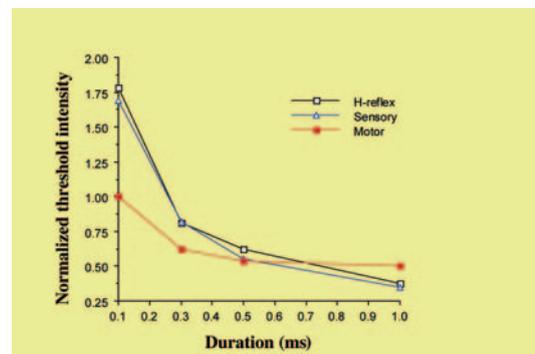


Fig. 4 The mean normalized threshold intensity as a function of the electric stimulus duration for sensory, H-reflex and motor responses from the median nerve. Sensory and H-reflex thresholds behave in the same way all along the curve.

Activation of fibers is achieved if the duration is adequate. The minimum stimulus current capable of achieving activation occurs for  $t$  (time)  $\Rightarrow$  infinite, designated the rheobasic current (Fig. 5). The quantity used to describe the excitability of a tissue is the chronaxie ( $c$ ) (Fig. 5), defined as the duration at which the threshold current required for stimulation is twice the rheobase. For mammalian motor nerve the chronaxie is typically about 0.1 ms. Chronaxie is a temperature-dependent quantity<sup>22</sup>.

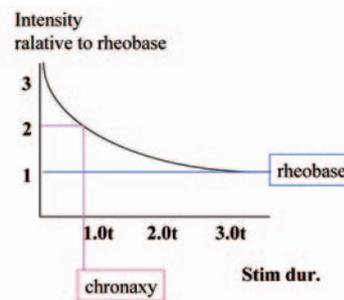


Fig. 5 Definitions for the strength-duration curve

The pulse of current induced into excitable tissue is linearly proportional to the first time

derivative of the flux produced by the current flowing in the coil of the magnetic stimulation. The waveform of the current in the coil depends on the relationship between the inductance ( $L$ ) of the coil, the capacitance ( $C$ ) of the energy-storage capacitor and the total resistance ( $R$ ) of the discharge circuit (Fig. 6).

The major challenge for magnetic stimulation is that the submillisecond current pulse through the stimulating coil must have peak amplitudes of up to 10,000 amperes<sup>23-27</sup>. As mentioned above the basic magnetic stimulator power electronics circuit (Fig. 6) consists of a capacitor (with capacitance  $C$ ), a thyristor switch, and the stimulating coil (with inductance  $L$ ). There is also resistance  $R$  in the coil, cables, thyristor, and capacitor, and the actual circuit is an  $RCL$  oscillator. The capacitor is first charged to some kilovolts and then discharged through the coil by gating the thyristor into the conducting state. The resulting sinusoidal current pulse has a peak value of 5-10 kA. Three conditions are defined by the relationship between  $L$ ,  $C$  and  $R$ ; these are specified by the damping coefficient,  $D$ :

$$D = \frac{R\sqrt{C}}{2\sqrt{L}} \quad (5)$$

These are the possible situations of the damping:

Underdamped:  $D < 1.0$ ; the current is oscillatory (Fig. 6 C)

Critically damped:  $D = 1.0$ ; biphasic current waveform (Fig. 6 B)

Overdamped:  $D > 1.0$ ,

and depending on the exact details of the circuit, the magnetic stimulator pulse form is most commonly biphasic or monophasic. The specific waveform can be obtained by adjusting the damping coefficient accordingly. In monophasic pulses (Fig. 6D), the magnetic field rises rapidly from zero to the peak value and returns slower back to zero. The biphasic pulse consists of one damped cycle of a sinusoid. Discharging of the capacitor results first in flow of current in one direction through the thyristor when the power supply of the magnetic stimulator has an thyristor/diode configuration (clockwise in Fig. 6A). The diode is used in order to shape the waveform to the desired shape.

With the present knowledge of stimulation it is not possible to use the strength-duration curve to predict the current required to stimulate with a time-varying magnetic field. However, several factors connected with the excitation can provide some guidance in the understanding of the process of excitation with induced current. For example, for excitation to occur, a cathodal stimulus must drive the posi-

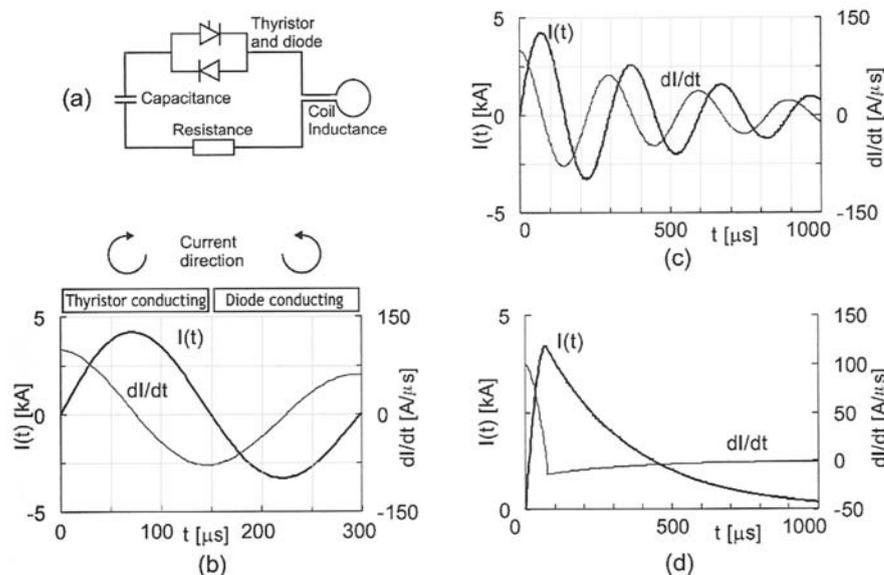


Fig. 6 A schematic illustration of the stimulator circuit (A). The current  $I(t)$  and its rate of change  $dl/dt$  are shown for biphasic (B), polyphasic (C), and monophasic (D) current pulses. Insets for B depict the conducting periods of the thyristor (T) and diode (D) and the direction of the current in the coil. Parameters used include coil inductance of  $L = 15$  mH, capacitance of 100 mF, resistance of 50 mW, and an initial capacitor voltage of 2,000 V.

tively charged resting membrane potential of a cell to the threshold potential. By virtue of the fact that the membrane potential change due to the stimulus outlasts it, excitation occurs after the stimulus<sup>28-29</sup>.

### PERIPHERAL NERVE FIBER TIME CONSTANT

We have explored the phenomenon that stimuli of different durations can affect motor and sensory nerves differently<sup>21</sup>. As it was shown in Fig. 4, for long duration stimuli, sensory fibers have a lower threshold than motor fibers, and this appears due to the larger diameter of sensory fibers<sup>30-31</sup>. With short duration stimuli, motor fibers have a lower threshold. We speculated that this might be due to a shorter time constant for motor fibers, but we were unable to find any support for this concept in the literature. The time constant of a fiber is often determined by measuring the strength-duration curve in response to electric stimulation. This technique is straightforward to perform for electric stimulation when both the duration and strength of the stimulus pulse can be controlled easily. The time constant was determined by fitting the strength-duration curve to the function<sup>32</sup>

$$S = \frac{S_{\text{rheobase}}}{1 - e^{(-d/t)}} \quad (6)$$

where  $S$  is the threshold strength of the pulse, and  $d$  is the pulse width. The rheobase strength,  $S_{\text{rheobase}}$ , and the time constant  $t$  were determined using a least squares algorithm<sup>21</sup>. For the human median nerve the mean value of the time constant for motor fibers was  $137 \pm 43$  ms; and for sensory fibers the mean value was  $318 \pm 85$  ms.

We used a method of latent addition to determine the time constant of a fiber without having to vary the pulse duration<sup>33-34</sup>. Tasaki (1982)<sup>35</sup> reviews the history of this technique. Rothwell et al. (1992)<sup>36</sup> applied the method to cortical stimulation. The technique uses two stimulus pulses, applied at different times. The first, called the conditioning pulse, is subthreshold and partially depolarizes the membrane. After the conditioning pulse ends, the depolarization decays exponentially at a rate characterized by the time constant. Before the depolarization has completely decayed, a second stimulus, called the test pulse, is applied. The experiment is repeated while varying the strength of the test pulse until threshold stimulation is achieved. By changing the delay between the two pulses and repeating the experiment, we can obtain a strength-delay

curve that is analogous to the classical strength-duration curve. The time constant,  $t$ , was determined by fitting the strength-delay curve to the function

$$S_2 = 100 - 90 e^{-s/t} \quad (7)$$

where  $S_2$  is the threshold strength of the test pulse (expressed as a percent of the threshold strength of a single pulse) and  $s$  is the delay between the start of the conditioning and test pulses. The fit was performed using a non-linear least squares minimization of the parameter  $R^2$  (subroutine UNLSF, using the Levenberg-Marquardt algorithm, from the IMSL Libraries, Houston, TX)

Using the latent addition (strength-delay curve) method, we found that for the human median nerve the mean value of the time constant for motor fibers was  $148 \pm 44$  ms (as compared to  $137 \pm 43$  ms from the strength-duration curve); for the sensory fibers the mean value was  $349 \pm 79$  (as compared to  $318 \pm 85$  ms using the strength-duration technique). In Fig. 7 the mean values for the human median nerve (sensory and motor fibers) are plotted. Furthermore, for a comparison the graph includes the strength-delay curves for the human ulnar nerves.

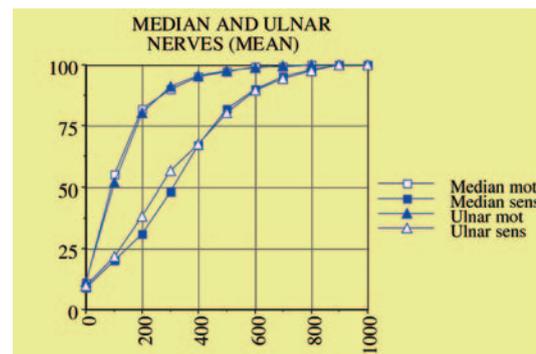


Fig. 7 Mean Sensory and Motor fiber strength-delay curves for the median (squares) and the ulnar (triangles) nerves.

A slightly different technique was used by Barker et al. (1991)<sup>37</sup>, who varied the rise time of the excitation pulse of magnetic stimulation in order to estimate the time constant of motor fibers of the ulnar nerve. They reported mean values of the time constant of  $121-152 \mu\text{sec}$ , which agrees well with our results.

We are not certain why the time constants of motor and sensory nerves are different. It is possible that the difference could be due in part to the different environments of motor and sensory fascicles within a nerve. Because, howev-

er, the Ia afferents responsible for H-reflexes run in motor fascicles, and because the time constants for H-reflexes were similar to cutaneous sensory fibers rather than motor fibers, it is unlikely that the different environments of the fascicles influence our results significantly<sup>34</sup>. Differences in the properties of motor and sensory fibers themselves have been identified for many years. Erlanger and Blair (1938)<sup>38</sup> demonstrated faster rates of accommodation in motor fibers than sensory fibers which tend to respond with repetitive action potentials. While differences in Na or K channels might explain this physiology, differences in K channels seem more likely. Block of K currents by tetraethylammonium (TEA) affects motor axons more than sensory axons, and reduces their faster accommodation<sup>39-40</sup>. There is a similar difference of response to 4-aminopyridine (4-AP) which also blocks K channels<sup>41</sup>. Detailed physiological analysis of motor and sensory axons suggests that they have different K channels<sup>42-43</sup>. Different K channels, resulting in different resting membrane resistances, could explain the different time constants in the two types of fibers.

However, the importance of the peripheral nerve fiber time constant is obvious. In order for a square-wave pulse to depolarize, the duration must be adapted to the time constant. For motor fibers with a time constant of about 150  $\mu$ s, the optimal stimulus duration seems to be about 100-200  $\mu$ s, whereas for sensory fibers (time constant about 300-400  $\mu$ s), the optimal stimulus duration was longer 0.5 ms<sup>31,21,33-34</sup> (Fig. 7).

### MAGNETIC NERVE STIMULATION

Magnetic nerve stimulation has been widely used in neurophysiological studies and clinical diagnosis<sup>45-62, 21</sup> (Fig. 8).

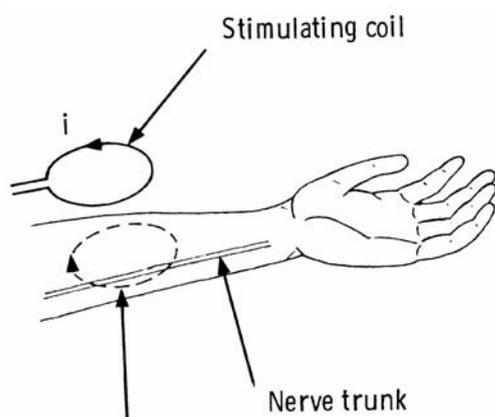


Fig. 8 Principle of magnetic stimulation

As mentioned above, magnetic stimulation is not a new technique, but rather an improvement of an old technique. As stated by John Cadwell<sup>24</sup> "it is not magic", and "the principles of magnetic stimulation are not complex. The complexity and the mystery are in the organization of the nervous system".

### Technical considerations

In order to understand the mechanisms of peripheral nerve magnetic stimulation, results are often compared with those obtained with electrical stimulation. In electrical stimulation it has been shown experimentally that electric fields oriented parallel to the nerve fibers are optimal for nerve excitation<sup>63</sup>. As for example when applying surface electrodes longitudinally along the nerve, current will pass between the anode and cathode and will cause an outward current across the nerve membrane under the cathode. When this outward current has carried sufficient charge to depolarize the membrane to a threshold level, an action potential will be generated.

There are essential differences between electrical and magnetic stimulation. In electrical stimulation the current often passes the skin via surface electrodes into the body near the nerve, and normally it is only a fraction of the resulting charge that will arrive to the excitable membranes and be able to cause a depolarisation. If a pulse of magnetic field is passed to the body, the induced electrical field will cause a current to flow. And if the amplitude, duration and spatial characteristics of the induced current are adequate, a depolarisation will occur<sup>12</sup>.

Magnetic stimulation is a useful instrument to study the human nervous system non-invasively. Magnetic stimulation has found widespread use for motor evoked potentials when stimulating the motor cortex transcranially, and it can be used to determine the conduction velocity of motor and sensory nerves. However, since up-to-date magnetic stimulators still lack reproducibility, focality and intensity for peripheral nerve stimulation, the technique has gained very little recognition. Anyway, magnetic stimulation has several advantages over electrical stimulation: no direct contact with the skin is necessary, causes little or no pain, suffers only small interference from electrical and geometrical properties of the intervening tissue, and deep neural structures can easily be reached non-invasively.

In spite of these obvious advantages magnetic stimulation of peripheral nerves has found very little clinical use, and one of the reasons

could be the wide variety of coils and of the waveforms of the induced current. Almost each producer of commercially available magnetic stimulators has their own design of the magnetic coils; and the waveforms that cause the induced current are different as well. These factors make it very difficult to predict the exact point of depolarisation along the nerve.

As mentioned earlier for peripheral nerve stimulation usually two different kinds of waveforms are used to induce currents: (i) a monophasic or near-monophasic waveform (Fig. 9 B), and (ii) a biphasic or almost oscillatory waveform (Fig. 9 C). The monophasic waveforms (i) induce currents that have a very rapid risetime – within 5  $\mu$ sec, and have an almost linear decay to zero of about 100  $\mu$ sec<sup>64</sup>. Stimulation occurs during the first rapid phase of the induced waveform, and if the direction of the current is clockwise in the stimulating coil, the resulting induced current will be counter clockwise near the nerve. Of course by flipping the coil, the direction of the induced current will be reversed. The biphasic or oscillatory waveforms (ii) induce currents that have a very rapid risetime (still within 5  $\mu$ sec) and typically a decay of about 80  $\mu$ sec to the zero crossing of the first phase. The following phases are usually smaller in amplitude and have a longer decay. Stimulation occurs normally during the initial phase of the oscillatory induced current.

Specifically, in order for a waveform to behave monophasically the amplitude of the second phase must be small relative to the first, and the duration of the second phase must be greater than the membrane time constant, which for large motor axons is on the order of 100-150  $\mu$ sec. If these conditions are not met, stimulation can occur on both the first and second phases of the stimulus, and the determination of the site of stimulation becomes much more difficult.

Until date we have used the following stimulators: (i) monophasic waveform: Magstim (former Novamatrix), Medtronic (former Dantec) and Digitimer; (ii) biphasic or oscillatory waveform: Cadwell. However, up-to-date versions of most magnetic stimulators are now delivered with a control allowing to change between monophasic and biphasic/oscillatory waveforms.

We have studied the effect of varying the duration the monophasic waveform of the magnetic stimulus<sup>21</sup>. In order to produce a similar strength-duration curve, a triangular waveform such as the first phase of the monophasic pulse must have a duration over 3 times longer than a square wave pulse<sup>21</sup>. In practise this study showed that, for example, with a duration of the magnetic stimulus of 180  $\mu$ sec, the effective duration would be less than 60  $\mu$ sec.

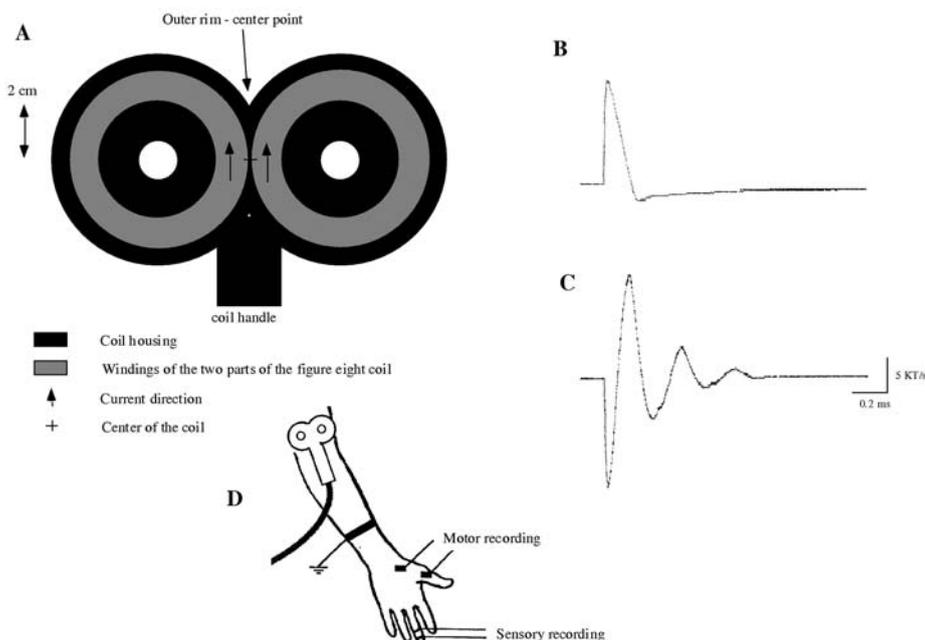


Fig. 9 (A) Physical characteristics of the Dantec 8-shaped coil. (B) Induced current waveform for Dantec stimulator. (C) Induced current waveform for Cadwell stimulator. (D) Positioning of the 8-shaped coil and recording electrodes on the arm and hand

Usually magnetic stimulators can be used with different diameters of round coils, and different sizes of butterfly or 8-shaped coils (Fig. 10). Round coils are either flat-spiral coils (Fig. 10, bottom left) or tightly wound coils (Fig. 10, top right)<sup>58</sup>. Smaller round coils will produce a more focal stimulus, but with less intensity. The 8-shaped coil is much more focal and since the two “wings” are wound with opposite current direction, the resulting current at the intersection of the “wings” will be increased<sup>65</sup>. If the current direction for the 8-shaped coil is pointing away from the handle, the virtual cathode can be found under the handle<sup>60</sup>.

Apart of these standard coils, experimental coils have been developed in order to improve the localization of the magnetic field. These coils, the four-leaf clover design<sup>66</sup>, the slinky coil<sup>67</sup> and a 3-D differential coil<sup>68</sup> all improve the focality, but the clinical utility still needs to be proven.

### Activation of peripheral nerve

Magnetic stimulation may become a valuable tool for the determination of peripheral nerve conduction velocity. However, in order to make it a suitable instrument it is very important to know the exact location of the virtual cathode and anode, and furthermore understand the behavior and importance of the different magnetic coils and waveforms.

Previously, we have performed some experiments to locate and characterize the virtual cathode<sup>60</sup>, and these experiments describe typical behaviour of magnetic stimulation for different coils and different waveforms. Briefly in the first experiment, we stimulated the median nerve at equally spaced locations along the nerve. Under these conditions we should experience a uniform shift in latency when changing the position. We recorded a uniform latency change using the 8-shaped coil (Fig. 11), and

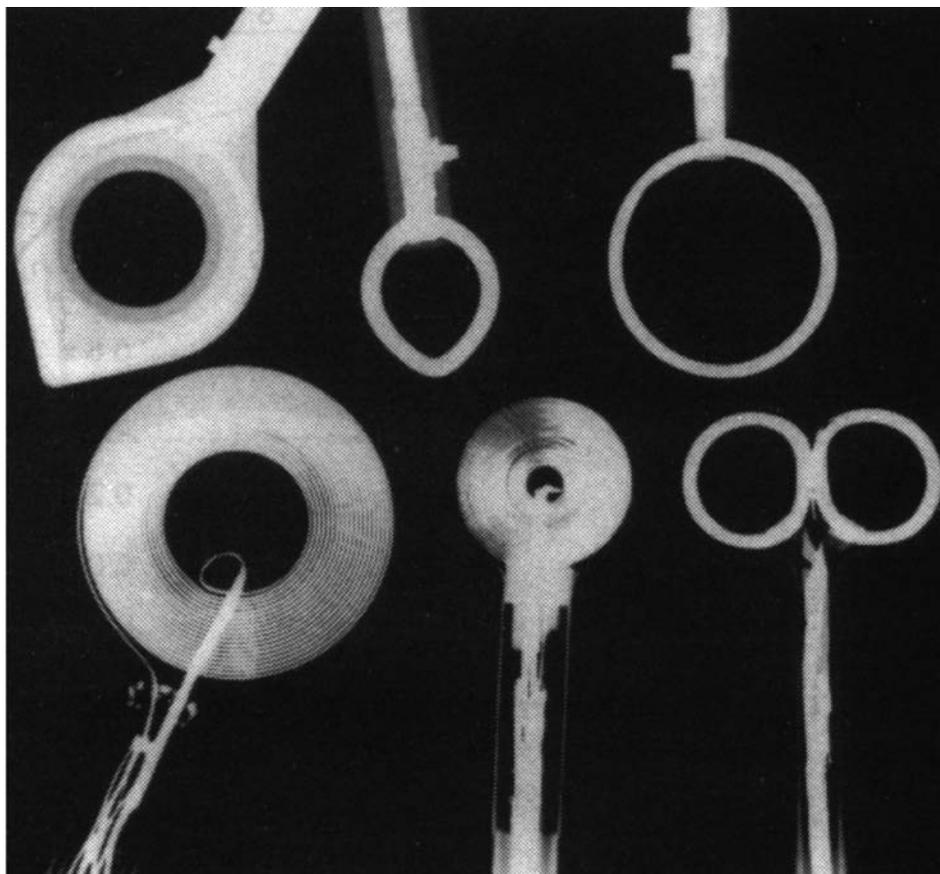


Fig. 10 X-ray films of six different coils used in magnetic stimulation. From the left to the right at the top row: a 9 cm and a 5 cm diameter, tightly wound coils with an angulated extension, and a 9 cm diameter tightly wound round coil (all three Cadwell), and at the bottom row: a 14 cm and a 6.7 cm circular flat-spiral coils (Medtronics), and a tightly wound twin oval coils arranged in figure-of-eight shape (or butterfly), each of the twin coils approximately 4 cm in diameter (Cadwell)

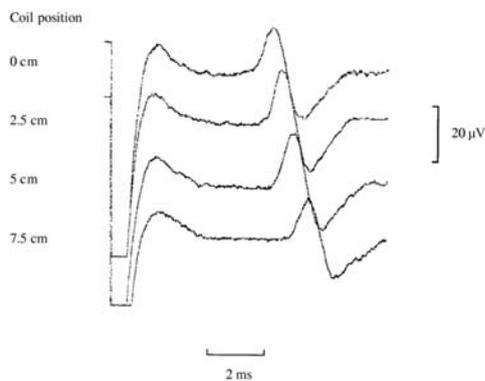


Fig. 11 Typical recording of the response from the right median nerve to magnetic stimulation at the elbow. Traces show the sensory response (digit III) elicited when the 8-shaped coil was moved in steps of 2.5 cm proximally. The recording distance from position "0 cm" was 36 cm. Output of the magnetic stimulator was at 100%

this was the case when using a stimulator with a monophasic or a biphasic waveform. This experiment was a control to ensure that there were no localized sites of low threshold or current focussing<sup>69</sup>. However, when we applied the round coils in the same set-up, we observed sudden latency changes of 1-2 ms over a small distance, and we attributed this different behavior to the more diffuse electric field distribution for the round coils, and perhaps to the stimulation near a region of low impedance<sup>70</sup>.

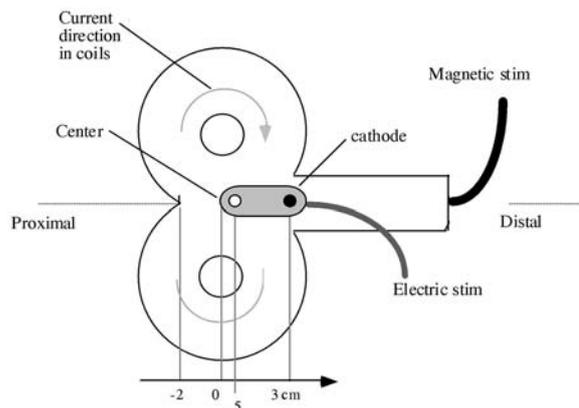
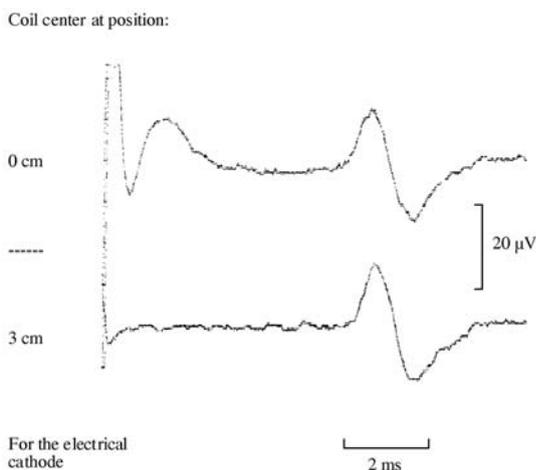


Fig. 12 Typical recordings of magnetic and electrical stimulation of the right median nerve at the elbow. Upper trace shows the sensory response (digit III) elicited by the 8-shaped magnetic coil (stimulator output, 100%). Lower trace shows the sensory response elicited by electrical stimulation, with the cathode position 3 cm closer to the recording electrodes than the center of the magnetic coil. The recording distance from position "0 cm" was 36 cm

The 8-shaped coils were less influenced by such inhomogeneities since they have a much more focal electric field.

In a second experiment we found the virtual cathode to be  $3.0 \pm 0.5$  cm distal to the center of an 8-shaped coil (Fig. 12), quite in agreement with other studies<sup>56,71</sup>.

Furthermore, with the monophasic stimulators we observed latency shifts of  $0.65 \pm 0.05$  ms, when reversing the virtual cathode and anode. These latency shifts were longer than when reversing the electrical stimulator ( $0.4 \pm 0.14$  ms), and estimated from the conduction velocity we found a displacement of the site of stimulation of about 4.1 cm for both the round and 8-shaped coils. However, for a magnetic stimulator with a biphasic waveform, we found much shorter latency shifts, 0.20-0.25 ms by flipping the round and 8-shaped coils. This latency difference may be caused by the oscillating pulse shape producing stimulation at two sites at slightly different times<sup>57</sup>.

In a last experiment we used the observation of preferential activation of the H-reflex over motor responses<sup>30-31, 21</sup>, when stimulating the tibial nerve with a round coil, using a monophasic pulse. This observation showed similar anode-like and cathode-like behaviour to results from electric stimulation<sup>31</sup>. We found no preferential activation of the H-reflexes relative to motor responses when using a magnetic stimulator, with oscillating waveform (Fig. 13).

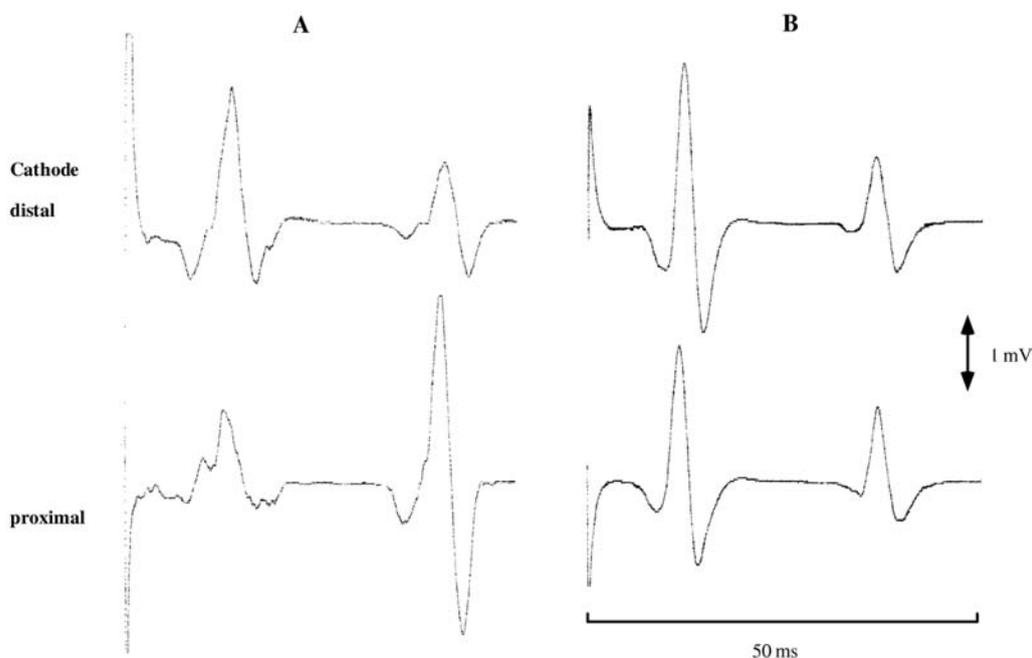


Fig. 13 Typical responses to magnetic stimulation of the left tibial nerve at the popliteal fossa elicited with (A) the Dantec circular coil and (B) the Cadwell circular coil

These four experiments characterize in detail the location and behaviour of the virtual cathode during magnetic stimulation. They are also consistent with a mathematical model of magnetic stimulation of axons<sup>57</sup>. The position of the virtual cathode relative to the coil, and its change in position upon reversal of the stimulus polarity, are both explained by the negative derivative of the electric field parallel to the axon being responsible for stimulation.

We calculated the site of stimulation using the mathematical model of Bassar and Roth (1991)<sup>59</sup>. Results<sup>59</sup> from this model are illustrated in Fig. 14 for the simple case of coils positioned above, and oriented parallel to, a large volume conductor (for this first calculation we

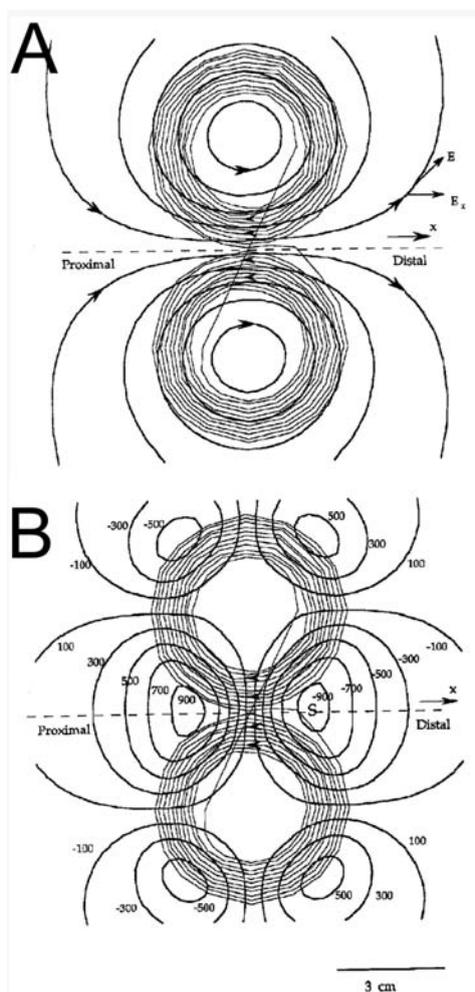


Fig. 14 The electric field and its derivative, produced during magnetic stimulation using the Medtronic 8-shaped coil. The thin lines represent the path of the wires in the coil; the dotted line represents the path of the nerve, parallel to the  $x$  axis. In A the thick curves are electric field lines: the electric field is tangent to the field lines, with a strength proportional to the density of the lines. In B, contours of the derivative in the  $x$  direction of the component of the electric field parallel to the nerve,  $dE_x/dx$ , is plotted (values of  $dE_x/dx$  are given in  $mV/cm^2$ ). In these plots the field was calculated in a plane 1 cm below the coil, surface charge is neglected, and the current is assumed to be increasing at a rate of  $100 A/\mu s$

neglected the influence of charge on the arm surface). Fig. 14A show the electric field lines induced 1 cm below the Medtronic 8-shaped coil. The electric field follows the field lines and its strength is proportional to their density.

Roth and Bassar (1990)<sup>57</sup> predicted that an axon is first depolarized where the negative derivative along the axon of the component of the electric field parallel to the axon,  $-dE_x/dx$ , is large. For example, the electric field parallel to the nerve,  $E_x$ , is largest below the center of the Medtronic 8-shaped coil (Fig. 14), but  $E_x$  is uniform there, so the membrane is not depolarized (Fig. 14B). Proximal to the center of this coil,  $E_x$  is increasing along the path of the nerve, which implies hyperpolarization of the membrane. Distal to the coil  $E_x$  is decreasing, which implies depolarization. Fig. 13B shows a contour plot of  $dE_x/dx$  (large negative values, in  $mV/cm^2$ , correspond to depolarization). Depolarization is maximum approximately 2.5 cm distal to the center of the coil, at the location marked "S", which represents the center of the virtual cathode. If the polarity of the coil current is reversed, the membrane depolarization changes sign and the location of the maximum depolarization moves to a spot about 2.5 cm proximal to the coil center.

The presence of the cylindrical volume conductor modified these results only slightly. Of course the site of stimulation depends on the stimulus intensity, just as it does for electrical stimulation<sup>59</sup>. The presence of the cylindrical volume conductor modifies these results only slightly. If we assume the stimulus intensity to be twice the threshold, the site of stimulation of a distally propagating action potential is 4.0 cm distally to the center of the coil.

## DISCUSSION

There remains quantitative disagreement between theory and experiment regarding the precise location of the virtual cathode. There are several sources of this discrepancy. Perhaps the largest uncertainty is produced by the dependence of the virtual cathode on the stimulus strength and threshold intensity. Our experiments were typically carried out at about twice threshold, but for example if the stimulus was actually two and one-half times threshold, the site of stimulation would move about 0.5 cm distal. Another complicating factor is that threshold stimulus strength depends on axon parameters such as diameter<sup>59</sup> and depth<sup>72</sup>.

Our results agree with some previous reports of cathode location during magnetic stimulation, and disagree with others. Olney et

al. (1990)<sup>56</sup> compared the site of activation using electric and magnetic stimulation of the median and ulnar nerves. They placed the center of a Cadwell 8-shaped coil parallel to the nerve, and estimated the point of nerve activation to be 0.3 to 1 cm in front of the coil center. Ravnborg et al. (1990)<sup>73</sup> found a latency difference using electrical and magnetic stimulation, implying that the virtual cathode was 7.2 cm more distal than the electrical cathode, when placing the outer edge of a round Dantec coil (4 cm inner diameter, 12 cm outer diameter) over the brachial segment of the ulnar nerve and recording from the first dorsal interosseus. Claus and co-workers (1990)<sup>74</sup> found latency shifts in the response from APB when centering round Digitimer or Novamatrix coils over the median nerve at the elbow, implying a shift in the site of stimulation of 6.5 cm for the Digitimer stimulator, and 3.5 cm for the Novamatrix stimulator. They found no latency shifts when flipping a Cadwell coil, a result they attributed to the oscillating stimulus waveform. Chokroverty (1989)<sup>75</sup> and Chokroverty et al. (1990)<sup>76</sup> placed a Cadwell coil tangentially to the nerve and parallel to the surface of the arm for conduction velocity studies. They pointed out the importance of always using the same current direction, in order to avoid changes of the configuration, amplitude and latency of the compound action potential.

Contrary to these studies are the ones in which it was either impossible to determine the site of stimulation, or its position was nearly independent of stimulus polarity. Evans et al. (1991)<sup>71</sup>, using a Novamatrix magnetic stimulator to activate the median nerve at the wrist, could not relate the geometry and position of the coil to the site of nerve depolarization. Hallett et al. (1990)<sup>77</sup> centered a round Cadwell coil over the median nerve at the wrist and the elbow, and found consistent latency changes in the APB response when moving the coil near the wrist, no consistent changes when moving the coil near the elbow, and latency changes of about 0.2 ms when flipping the coil at the elbow. Maccabee and co-workers<sup>79-80</sup> observed little or no latency shifts when flipping a Cadwell coil held orthogonally above the median nerve at the elbow and recording from APB with a single fiber needle electrode. They found a maximum latency shift of only 0.1 ms, implying that the virtual cathode shifted position by at most 0.5 to 0.6 cm. This small latency shift could be due the oscillating waveform creating multiple sites of stimulation. Maccabee et al. (1990)<sup>79</sup> used a modified Cadwell stimulator, in which the stimulus waveform did not oscillate

and a hardware switch reversed the current polarity without having to flip the coil. They found no latency shifts in the thenar muscle response when reversing the current polarity.

In a more recent study, Ruohonen et al. (1996)<sup>80</sup> used a Cadwell magnetic stimulator and placement or directions of a 8-shaped coil that theoretically produced no virtual cathode. On the basis of the classical cable theory it has been justified that long and straight fibers can be activated by an electric field that has a large enough negative spatial gradient along the axons<sup>81-82</sup>. This theory is in agreement with experiments with electrical stimulation: a longitudinal orientation of the stimulating electrodes with respect to the nerve will cause a high negative spatial gradient near the cathode. The longitudinal placement is reportedly 4-5 times more efficient than a transverse orientation, which theoretically should not produce an electric field parallel with the fiber. That activation is achieved with the latter orientation may be attributed to tissue inhomogeneities and bends in the nerves causing local focusing of the induced electric field<sup>83,62</sup>. In contradiction with the predictions of the cable theory, however, it is known that strong muscle responses can be evoked by coil orientations that should not induce any electric field parallel with the nerve fibers<sup>84,77,56</sup>. These orientations were referred to

as inconsistent. An inconsistent orientation is, for example, the transverse 8-shaped coil placed symmetrically over the nerve. A typical conventional orientation, or consistent, is the symmetrical longitudinal 8-shaped coil and the edge-tangential round coil. These orientations are illustrated in Fig. 15, together with muscle responses that were elicited by them in one experiment. Muscle responses with similar waveforms and amplitudes are evoked by the inconsistent and consistent orientations.

Ruohonen et al. (1996)<sup>80</sup> showed that the responses elicited by inconsistent orientations were frequently nearly maximal or even supra-maximal, and they concluded that the responses were unlikely due only to tissue inhomogeneities or bends in the nerves. Supporting this consideration, smooth shifts in latency were recorded while moving the stimulation coil along the nerve, excluding the possibility of activation taking place at low-threshold points or so-called hot spots. Otherwise the recordings were in good agreement with the literature and, for instance, the conventional coil orientations caused excitation to initiate near sites of high electric field parallel with the nerve, that is, near the virtual cathode. The study showed that the core conductor model and the cable theory as such does not completely explain magnetic stimulation of peripheral nerves, but additional

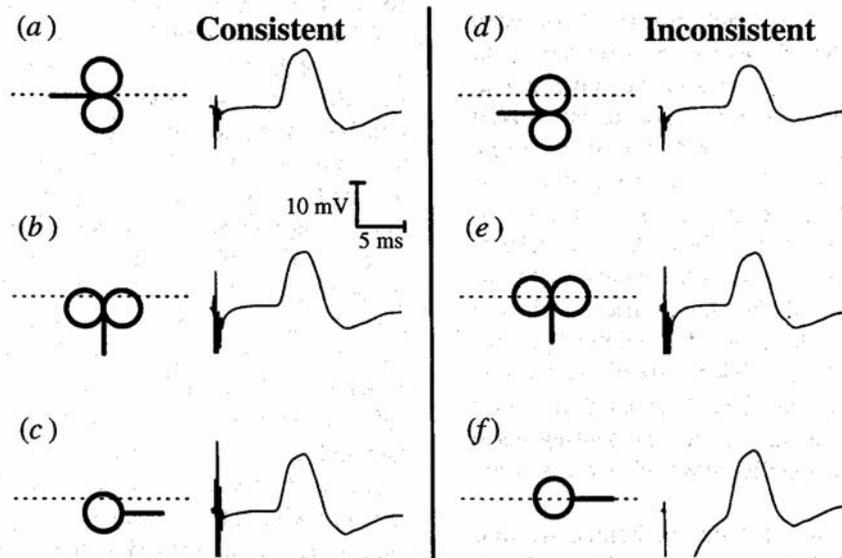


Fig. 15 The coil orientations on the left are consistent with the classical cable theory predictions, whereas the coils on the right should not yield excitation of peripheral nerves, i.e. they are inconsistent. Recordings are shown from the abductor pollicis previs after stimulation at the elbow with the indicated orientation of the coils: (a) symmetric-longitudinal 8-shaped; (b) edge-tangential transverse 8-shaped; (c) edge-tangential round; (d) shifted longitudinal 8-shaped; (e) symmetric-transverse 8-shaped; and (f) symmetric round. The nerve is shown by a dotted line. The scale is consistent in all recordings

mechanisms must be involved. In order to find the possible sources of the discrepancy between theory and experiments, it is necessary to check the assumptions that lead to the classical theoretical predictions. Using mathematical modelling to simulate the induced electric fields in the tissue and superimpose the evoked muscle responses on simulated maps of the electric field, Ruohonen et al. (1996)<sup>80</sup> concluded that the unexpected excitation with the inconsistent orientations of the coil is most probably caused by a strong electric field component perpendicular to the nerve.

Consequently, Ruohonen et al. (1996)<sup>80</sup> modified the activation function of a peripheral nerve to a combination of the electric field component perpendicular to the electric field of the nerve and the spatial gradient of the electric field parallel with the nerve.

The stimulation of the peripheral nerve using the consistent and inconsistent coil orientations reported by Ruohonen et al. (1996)<sup>80</sup> was confirmed in a study by Sun et al.<sup>85</sup>, using a Magstim 200 stimulator with a monophasic waveform and a 8-shaped coil. However, this study was probably much more precise due to the monophasic waveform that was used, with respect to the biphasic waveform used by Ruohonen et al. (1996)<sup>80</sup>.

Models of the active straight nerve fiber do not predict an activation when the fiber is exposed to transverse electric fields. This is because the component of the electric field along the nerve, which is assumed to be the driving force of the activation mechanism, vanishes in this case. If an undulating nerve fiber is used in computer simulations<sup>86</sup>, the electric field lines are not Kexperimental results reported by Ruohonen et al. (1996)<sup>80</sup>. Vuckovic et al. (2005)<sup>87</sup> have followed up on the undulation theory in a simulation study, and their results have demonstrated that the excitation threshold of the undulating fibres was up to 100% higher than the excitation threshold of the straight fibres.

In a recent study, the group of Alfonsi and co-workers, are using the technique of Kimura to study the absolute and relative refractory period of human peripheral nerve, however, instead of using conventional electrical stimulation, they are confronting electrical and magnetic stimulation. The electric field induced by a magnetic stimulus shows different characteristics with respect to those obtained by a bipolar electric stimulus. In particular, the membrane depolarizing effect is longer than the one obtained by means of an electric stimulus<sup>88</sup>, and

further studies must be done in order to fully understand results. Discrepancies between the theory, the developed models and the experiments have usually been explained by inhomogeneities such as: localized sites of low threshold or current focussing<sup>69,55</sup> or stimulation in a region of low impedance<sup>70</sup>, and one possible cause for these inhomogeneities could be explained by an interference from bone and soft tissue. Recently, Kobayashi et al. (1997)<sup>89</sup> extended this analysis to include inhomogeneities from muscle and fat, and using the classic long straight nerve model they could explain responses from consistent and inconsistent coil orientations by applying a soft tissue model that took into consideration the inhomogeneities between muscle and fat.

Hsu and co-workers (2003)<sup>90</sup> presented theoretical results based on models of rabbit and human peripheral nerves. Their simulations suggested a flat coil design for optimal stimulation efficiency. They also found that the four-leaf clover design<sup>66</sup> achieved the highest efficiency for infinitely long fibers, whereas the 8-shaped coil was optimal for terminating or bending fibers.

Clinical application of magnetic stimulation for peripheral nerve stimulation can be summarized by the work of Bischoff et al. (1995)<sup>91</sup>. They compared the ability of round and 8-shaped coils to activate peripheral nerves in healthy subjects. No differences in motor threshold intensities were found between the coils, but the intensities necessary to elicit maximum compound muscle action potentials were different. To guarantee supramaximal stimulation, intensity usually has to be increased by 10-15% above the level necessary to elicit a maximum compound muscle action potential. For magnetic stimulation this is difficult and sometimes impossible because the range between the lowest intensity necessary to elicit a maximum response and the maximum output intensity of the device is much smaller than that for electrical stimulation. Moreover, a prolongation of stimulus duration that increases the excitatory effect of the electrical stimulation is for technical reasons still impossible with magnetic stimulators. Small circular coils were superior to larger coils in terms of the lower intensities necessary to elicit maximum compound muscle action potentials, and provided a more focal stimulus. For deep nerves amplitudes were always submaximal, and in their study they found that one of the main drawbacks was the coactivation of nearby nerves and underlying muscles.

## CONCLUSION

In conclusion the optimal stimulus waveform for peripheral nerve stimulation is a monophasic pulse that will give a typical virtual cathode situation. Furthermore, an 8-shaped coil will result in a more focal induced current. In order to ensure stimulation of a body part where there are no or very few inhomogeneities, it is recommended to monitor latency shifts of the sensory or motor response when moving the coil in steps of 2.5 cm over a distance of at least 5-10 cm. Eventually in order to be sure that the magnetic stimulus is supra-maximal, the stimulus intensity can be compared with electrical stimulation by placing the electrical cathode at the same point as the virtual cathode.

## ACKNOWLEDGMENT

This review has drawn material from previous reviews<sup>12, 92</sup> and particularly a review in the Second Edition (2005) of "Magnetic stimulation in Clinical Neurophysiology"<sup>93</sup>.

## References

- 1) A. d'Arsonval. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes frequencies. C R Soc Biol 2: 450-451 (1896).
- 2) S.P. Thompson. A physiological effect of an alternating magnetic field. Proc R Soc (Lond) B82: 396-399 (1910).
- 3) P. Lovsund, P.A. Oberg, S.E.G. Wilson, T. Reuter. Magnetophosphenes: a quantitative analysis of thresholds. Med Biol Eng Comput 18: 326-334 (1980).
- 4) A. Kolin, N.Q. Brill, P.J. Broberg. Stimulation of irritable tissues. Proc Soc Exp Biol Med 102: 251-253 (1959).
- 5) R.G. Bickford, B.D. Fremming. Neural stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. Digest 6<sup>th</sup> Int Conf Med Electronics Biol Eng. Tokyo, paper 7-6, 1965.
- 6) J.A. Maass, M.M. Asa. Contactless nerve stimulation and signal detection by inductive transducer. IEEE Trans Magn 6: 322-326 (1970).
- 7) D.D. Irwin, S. Rush, R. Evering, D. Lepeschkin, B. Montgomery, R. Weggel. Stimulation of cardiac muscle by a time-varying magnetic field. IEEE Trans Magn. 6: 321-322 (1970).
- 8) P.A. Oberg. Magnetic stimulation of nerve tissue. Med Biol Eng 11: 55-64 (1973).
- 9) R. Hallgren. Inductive nerve stimulation. IEEE Trans Biomed Eng 20: 470-472 (1973).
- 10) S. Ueno, S. Matsumoto, K. Harada, A. Oomura. Capacitive stimulatory effect in magnetic stimulation of nerve tissue. IEEE Trans Magn 14: 958-960 (1978).
- 11) A.T. Barker. Determination of the distribution of conduction velocities inhuman nerve trunks. PhD Thesis, University of Sheffield, UK, 1976.
- 12) A.T. Barker. Magnetic nerve stimulation. Basic principles and early development. In J. Nilsson, M. Panizza, F. Grandori (eds). Advances in Occupational Medicine & Rehabilitation. PI-ME Press, Pavia, Italy: 1-11, 1996.
- 13) M.J. Polson, A.T. Barker, I.L. Freeston. Stimulation of nerve trunks with time-varying magnetic fields. Med Biol Eng Comput 20: 243-244 (1982).
- 14) I.L. Freeston, A.T. Barker, R. Jalinous, M.J. Polson. Nerve stimulation using magnetic fields. 6<sup>th</sup> Ann Conf IEEE Eng Med Biol Soc: 557-561 (1984).
- 15) A.T. Barker, R. Jalinous, I.L. Freeston. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 11: 1106-1107 (1985).
- 16) M. Faraday. Experimental Researches in electricity, Phil Trans Roy Soc London, 122A: 127, 155 (1832).
- 17) A.F. Kip. Fundamentals of electricity and magnetism. McGraw-Hill Book Company, New York, pp.279, 1969.
- 18) P.C. Miranda. Basic electromagnetism. In M. Hallett and S. Chokroverty (eds). Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology. Second Edition. Elsevier Butterworth Heinemann, Philadelphia: 1-15, 2005.
- 19) L. Lopicque. Definition experimentale de l'excitabilite. Comptes Rendus Acad Sci 67(2): 280-283 (1909).
- 20) L. Lopicque. Excitabilite en Fonction du temps. Paris 1926, Les Presses Univ., Paris, 1926.
- 21) M. Panizza, J. Nilsson, B.J. Roth, P.J. Basser, M. Hallett. Relevance of stimulus duration for activation of motor and sensory fibers: implications for the study of H-reflexes and magnetic stimulation. Electroencephalogr clin Neurophys, Electromyography & Motor Control. 85: 22-30 (1992).
- 22) L.A. Geddes, J.D. Bourland. Tissue stimulation: theoretical considerations and practical applications. Med & Biol Eng 23(2): 131-137 (1985).
- 23) A.T. Barker. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. J Clin Neurophys 8: 26-37 (1991).
- 24) J. Cadwell. Principles of magnetolectric stimulation. In S. Chokroverty (ed). Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology. Butterworth Publishers, Stoneham, Massachusetts: 13-32, 1990.
- 25) R. Jalinous. Technical and practical aspects of magnetic stimulation. J Clin Neurophysiology 8: 10-25 (1991).
- 26) J. Ruohonen. Transcranial magnetic stimulation: Modelling and new techniques. PhD Thesis, Helsinki University of Technology, Finland, December 4, 1998.
- 27) J. Ruohonen, R.J. Ilmoniemi. Basic physics and design of transcranial magnetic stimulation

- devices and coils. In M. Hallett and S. Chokroverty (eds). *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Second Edition. Elsevier Butterworth Heinemann, Philadelphia: 17-30 (2005).
- 28) A.L. Hodgkin. Subthreshold potentials in a crustacean nerve fiber. *Proc Royal Soc London* 126:87-121 (1939).
  - 29) L.A. Geddes, Optimal stimulus duration extracranial cortical stimulation. *Neurosurgery* 20(1): 94-99 (1987).
  - 30) J.L. Veale, R.F. Mark, S. Rees. Differential sensitivity of motor and sensory fibres in human ulnar nerve. *J Neurol Neurosurg Psych* 36: 75-86 (1973).
  - 31) M. Panizza, J. Nilsson, M. Hallett. Optimal Stimulus duration for H reflexes. *Muscle Nerve* 12: 576-579 (1989).
  - 32) R. Plonsey. *Bioelectric Phenomena*. McGraw-Hill, New York, 1969.
  - 33) M. Panizza, J. Nilsson, B.J. Roth, J.C. Rothwell, M. Hallett. The Time Constants of Motor and Sensory Peripheral Nerve Fibers Measured With the Method of Latent Addition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93: 147-154 (1994).
  - 34) M. Panizza, J. Nilsson, B.J. Roth, S.E. Grill, M. Demirci, M. Hallett. Differences between the time constant of sensory and motor peripheral nerve fibers: Further studies and considerations. *Muscle & Nerve* 21: 48-54 (1998).
  - 35) I. Tasaki. *Physiology and Electrochemistry of Nerve Fibers*. Academic Press, New York, 1982.
  - 36) J.C. Rothwell, B.L. Day, V.E. Amassian. Near threshold electrical and magnetic transcranial stimuli activate overlapping sets of cortical neurones in humans. *J Physiol (Lond.)* 452: 109P (1992).
  - 37) A.T. Barker, C.W. Garnham, I.L. Freeston. Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43P: 227-237 (1991).
  - 38) J. Erlanger, E.A. Blair. Comparative observation of motor and sensory fibres with special reference to the repetitiousness. *Am J Physiol* 121: 431-453 (1938).
  - 39) H. Schmidt, R. Stämpfli. Nachweis unterschiedlicher elektrophysiologischer Eigenschaften motorischer und sensibler Nervenfasern des Frosches. *Helv Physiol Pharmacol Acta* 22: C143-C145 (1964).
  - 40) A.H. Bretag, R. Stämpfli. Differences in action potentials and accommodation of sensory and motor myelinated nerve fibres as computed on the basis of voltage clamp data. *Pflugers Arch* 354(3): 257-271 (1975).
  - 41) J.D. Kocsis, C.M. Bowe, S.G. Waxman. Different effects of 4-aminopyridine on sensory and motor fibers: Pathogenesis of paresthesias. *Neurology* 36: 117-120 (1986).
  - 42) B. Neumcke, W. Schwarz, R. Stämpfli. Differences between K channels in motor and sensory nerve fibers of the frog as revealed by fluctuation analysis. *Pflugers Arch* 387: 9-16 (1980).
  - 43) Y. Palti, N. Moran, R. Stämpfli. Potassium currents and conductance: Comparison between motor and sensory myelinated fibers. *Biophys J* 32: 955-966 (1980).
  - 44) A.T. Barker, I.L. Freeston, R. Jalinous, J.A. Jarratt. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 20(1): 100-109 (1987).
  - 45) B.L. Day, P.D. Thompson, J.P. Dick, K. Nakashima, C.D. Marsden. Different sites of action of electrical and magnetic stimulation of the human brain. *Neuroscience Letters* 75: 101-106 (1987).
  - 46) C.W. Hess, K.R. Mills, N.M.F. Murray. Measurement of central motor conduction in multiple sclerosis by magnetic brain stimulation. *Lancet* 2(8503): 355-358 (1986).
  - 47) C.W. Hess, K.R. Mills, N.M.F. Murray. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol (Lond.)* 388: 397-419 (1987).
  - 48) K.R. Mills, N.M.F. Murray, C.W. Hess. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery* 20(1): 164-168 (1987).
  - 49) J.C. Rothwell, B.L. Day, P.D. Thompson, J.P. Dick, C.D. Marsden. Some experiences of techniques for stimulation of the human cerebral motor cortex through the scalp. *Neurosurgery* 20(1): 156-163 (1987).
  - 50) J.C. Rothwell. Motor cortical stimulation in man. In: S. Ueno (Ed.), *Biomagnetic Stimulation*. Plenum Press, New York and London: 49-57, 1994.
  - 51) V.E. Amassian, R.Q. Cracco, P.J. Maccabee. Focal stimulation of the human cerebral cortex with the magnetic coil: A comparison with electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74: 401-416 (1989).
  - 52) V.E. Amassian, R.Q. Cracco, P.J. Maccabee, J.B. Cracco. Cerebello-frontal cortical projections in humans studied with the magnetic coil. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 265-272 (1992).
  - 53) J.P. Reilly. Peripheral nerve stimulation by induced electrical currents: exposure to time-varying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput* 27: 101-110 (1989).
  - 54) P.J. Maccabee, L. Eberle, V.E. Amassian, R.Q. Cracco, A. Rudell, M. Jayachandra. Spatial distribution of the electrical field induced in volume by round and Fig. '8' magnetic coils: relevance to activation of sensory nerve fibers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76: 131-141 (1990).

- 55) P.J. Maccabee, V.E. Amassian, L.P. Eberle, R.Q. Cracco. Magnetic stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro. *J Physiol (Lond.)* 460: 201-219 (1993).
- 56) R.K. Olney, Y.T. So, D.S. Goodin, M.J. Aminoff. A comparison of magnetic and electrical stimulation of peripheral nerves. *Muscle Nerve* 13: 957-963 (1990).
- 57) B.J. Roth, P.J. Basser. A model of stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. *IEEE Trans Biomed Eng* 37(6): 588-597 (1990).
- 58) L.G. Cohen, B.J. Roth, J. Nilsson, N. Dang, M. Panizza, S. Bandinelli, W. Friauf, M. Hallett. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75: 350-357 (1990).
- 59) P.J. Basser, B.J. Roth. Stimulation of a myelinated nerve axon by electromagnetic induction. *Med Biol Eng Comput* 29: 261-268 (1991).
- 60) J. Nilsson, M. Panizza, B.J. Roth, P.J. Basser, L.G. Cohen, G. Caruso, M. Hallett. Determining the site of stimulation during magnetic stimulation of a peripheral nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85: 253-264 (1992).
- 61) K.P. Esselle, M.A. Stuchly. Neural stimulation with magnetic fields: analysis of induced electric fields. *IEEE Trans Biomed Eng* 39: 693-700 (1992).
- 62) S.S. Nagarajan, D.M. Durand, E.N. Warman. Effects of induced electric fields on finite neuronal structures: A simulation study. *IEEE Trans Biomed Eng* 40(11): 1175-1187 (1993).
- 63) W.A.H. Rushton. Effect upon the threshold for nervous excitation of the length of the nerve exposed and the angle between current and nerve. *J Physiol (Lond)* 63: 357-377 (1927).
- 64) P.M. Rossini, A.T. Barker, A. Berardelli, M.D. Caramia, G. Caruso, R.Q. Cracco, M.R. Dimitrijevic, M. Hallett, Y. Katayama, C.H. Lücking, A.L. Maertens de Noordhout, C.D. Marsden, N.M.F. Murray, J.C. Rothwell, M. Swash, C. Tomberg. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91: 79-92 (1994).
- 65) S. Ueno, T. Tashiro, K. Harada. Localised stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys* 64: 5862-5864 (1988).
- 66) B.J. Roth, P.J. Maccabee, L.P. Eberle, V.E. Amassian, M. Hallett, J. Cadwell, G.D. Anselmi, G.T. Tatarian. In vitro evaluation of a 4-leaf coil design for magnetic stimulation of peripheral nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93: 68-74 (1994).
- 67) C. Ren, P.P. Tarjan, D.B. Popovic. A novel electric design for electromagnetic stimulation - The slinky coil. *IEEE Trans Biomed Eng* 42: 918-925 (1995).
- 68) K.H. Hsu, D.M. Durand. A 3-D differential coil design for localized magnetic stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 48: 1162-1168 (2001).
- 69) P.J. Maccabee, V.E. Amassian, R.Q. Cracco, J.B. Cracco, L. Eberle, A. Rudell. Stimulation of human nervous system using the magnetic coil. *J Clin Neurophysiol* 8: 38-55 (1991a).
- 70) P.J. Maccabee, V.E. Amassian, L.P. Eberle, A.P. Rudell, R.Q. Cracco, K.S. Lai, M. Somasundaram. Measurement of the electric field induced into inhomogeneous volume conductors by magnetic coil: application to human spinal nerve geometry. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 224-237 (1991b).
- 71) B.A. Evans. Magnetic stimulation of the peripheral nervous system. *J Clin Neurophys* 8: 77-84 (1991).
- 72) P.J. Basser. Focal magnetic stimulation of an axon. *IEEE Trans Biomed Eng* 41: 601-606 (1994).
- 73) M. Ravnborg, M. Blinkenberg, K. Dahl. Significance of magnetic coil position in peripheral motor nerve stimulation. *Muscle Nerve* 13: 681-686 (1990).
- 74) D. Claus, N.M.F. Murray, A. Spitzer, D. Flügel. The influence of stimulus type on the magnetic excitation of nerve structures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75: 342-349 (1990).
- 75) S. Chokroverty. Magnetic stimulation of the human peripheral nerves. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 29: 409-416 (1989).
- 76) S. Chokroverty, J.P. Spire, J. DiLullo, E. Moody, R. Maselli. Magnetic stimulation of the human peripheral nerves. In Chokroverty S (ed). *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Stoneham, Massachusetts: Butterworth Publishers: 249-273, 1990.
- 77) M. Hallett, L.G. Cohen, J. Nilsson, M. Panizza. Differences between electrical and magnetic stimulation of human peripheral nerve and motor cortex. In Chokroverty S (ed). *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Stoneham, Massachusetts: Butterworth Publishers: 275-287, 1990.
- 78) P.J. Maccabee, V.E. Amassian, R.Q. Cracco, J.A. Cadwell. An analysis of peripheral motor nerve stimulation in humans using magnetic coil. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70: 524-533 (1988).
- 79) P.J. Maccabee, V.E. Amassian, R.Q. Cracco, L. Eberle, A. Rudell, K.S. Lai. Effective anode and cathode are very close together when stimulating peripheral nerve with the magnetic coil. Abstract Book Society for Neuroscience, 20th Annual Meeting. St. Louis, Missouri, October 28-November 2, 516.7:p.1261, 1990.
- 80) J. Ruohonen, M. Panizza, J. Nilsson, P. Ravazzani, F. Grandori, G. Tognola. Transverse-field activation mechanism in magnetic stimulation of peripheral nerves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101: 167-174 (1996).

- 81) F. Rattay, M. Aberham. Modeling axon membranes for functional electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 40: 1201-1209 (1993).
- 82) P.J. Basser, R. Wijesinghe, B.J. Roth. The activation function for magnetic stimulation derived from a three-dimensional volume conductor model. *IEEE Trans Biomed Eng* 39: 1207-1210 (1992).
- 83) J.P. Reilly. Peripheral nerve stimulation by induced electric currents: exposure to time-varying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput* 27: 101-110 (1989).
- 84) D. Cros, T.J. Day, B.T. Shahani. Spatial dispersion of magnetic stimulation in peripheral nerves. *Muscle Nerve* 13: 1076-1082 (1990).
- 85) S.J. Sun, S. Tobimatsu, M. Kato. The effect of magnetic coil orientation on the excitation of the median nerve. *Acta Neurol Scand* 97: 328-335 (1998).
- 86) V. Schnabel, J.J. Struijk. Magnetic and electrical stimulation of undulating nerve fibres: a simulation study. *Med Biol Eng Comput* 37: 704-709 (1999).
- 87) A. Vuckovic, J.J. Struijk, N.J. Rijkhoff. Influence of variable nerve fibre geometry on the excitation and blocking threshold. A simulation study. *Med Biol Eng Comput* 43(3): 365-374 (2005).
- 88) E.M. Mognaschi, E. Alfonsi, J. Nilsson, A. Moglia. Experimental results on excitability of peripheral motor axons by mean of a magnetic stimulus. *Funct Neurology* (In press 2006).
- 89) M. Kobayashi, S. Ueno, T. Kurokawa. Importance of soft tissue inhomogeneity in magnetic peripheral nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105: 406-413 (1997).
- 90) K.H. Hsu, S.S. Nagarajan, D.M. Durand. Analysis of efficiency of magnetic stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 50: 1276-1285 (2003).
- 91) C. Bischoff, H. Riescher, J. Machetanz, B.U. Meyer, B. Conrad. Comparison of various coils used for magnetic stimulation of peripheral motor nerves: physiological considerations and consequences for diagnostic use. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 97: 332-340 (1995).
- 92) J. Ruohonen. Background physics for magnetic stimulation. In W. Paulus, F. Tergau, M.A. Nitsche, J.C. Rothwell, U. Ziemann (eds). *Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. Supplements to Clinical Neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier Science BV:Vol. 56: 3-12, 2003.
- 93) M. Panizza, J. Nilsson. Activation of peripheral nerve and nerve roots. In M. Hallett and S. Chokroverty (eds). *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Second Edition. Philadelphia: Elsevier Butterworth Heinemann: 31-41, 2005.

#### INCONTRI MONOTEMATICI DI FISICA MEDICA - ANNO 2006

**Roma, 11 maggio - 8 novembre 2006**

Con il patrocinio dell'Aifm

L'accreditamento ECM dell'evento è richiesto per un numero di 35 fisici, sono comunque ammessi non più di 40 partecipanti.

Per informazioni: Fondazione Internazionale Fatebenefratelli

Via della Luce, 15 - 00153 Roma - Tel. 06 5818895 Fax 06 5818308

E-mail: [fbfisola@tin.it](mailto:fbfisola@tin.it) - Website: [www.fondazionefatebenefratelli.it](http://www.fondazionefatebenefratelli.it)

#### 2<sup>nd</sup> AUSTRIAN, ITALIAN, SLOVENIAN and CROATIAN MEDICAL PHYSICS MEETING

**Opatija, Croatia, April 28-29, 2006** - Hotel Admiral *with the joint event of*

#### SPRING 2006 EFOMP OFFICERS' MEETING

**Opatija, April 29-30, 2006** - Hotel Admiral

Web site: <http://www.crombes.hr/aiscmp/>

Please, visit this site regularly, as it will be updated in time to come.

Nenad Kovacevic, (scientific secretary)

Clinic of Oncology, Radiophysics Unit - University Hospital Centre Zagreb (KBC Zagreb)

Ki\_paticeva 12 - HR-10000 Zagreb CROATIA - Tel.: ++385 1 23 88 693

E-mail: [nenad.kovacevic@kbc-zagreb.hr](mailto:nenad.kovacevic@kbc-zagreb.hr)

*Manifestazioni*

## QUADRI DIDATTICI SUL BIOELETTROMAGNETISMO

Franco Bistolfi

*Libero Docente in Radiologia e in Radiobiologia*

### PARTE I

Le energie elettromagnetiche non ionizzanti, interagendo con la materia vivente, danno luogo a molti fenomeni biologici riuniti sotto la dizione di *Bioelettromagnetismo*. Materia antica, essa ha avuto un grande sviluppo sotto il potente stimolo dell'avvento di tecniche diagnostiche (US, TC e RM) e terapeutiche (ipertermia a RF e MO), nonché di altri fattori attinenti sia al mondo del lavoro (esposizione a RF e MO) che alle reti di distribuzione dell'energia elettrica (campi ELF) e alle telecomunicazioni (RF e MO)<sup>(1)</sup>.

Il bioelettromagnetismo, entrato nell'insegnamento universitario, si rivolge a medici, fisici e ingegneri<sup>(2)</sup>, con trattati e riviste specialistiche. Poco noti, tuttavia, gli *aspetti trasduzionali delle onde elettromagnetiche in onde vibrazionali meccaniche a livello dei tessuti biologici*, argomento cui ho dedicato questi ultimi anni, con alcuni lavori consegnati alla letteratura internazionale (3,4,5).



I quadri presentati in questo e nei prossimi due numeri di *Fisica in Medicina* illustrano i diversi aspetti dell'effetto TEMA (Trasduzione Elettro Magneto Acustica), dalle applicazioni diagnostiche a quelle terapeutiche, dalla sua rilevanza biologica alla capacità di rendere possibili interazioni di risonanza spaziale con biostrutture micro- e nanometriche. Sarebbe consigliabile consultare il rif. 3 per meglio collocare i quadri stessi in un eventuale percorso didattico e per un più completo accesso alla letteratura pertinente.

Doveroso, un vivo ringraziamento a Bruno Brunelli, per aver tradotto al computer in eleganti quadri i miei disegni e schizzi originali.

## Introduzione

e

## aspetti generali

### RICHIAMI ELEMENTARI SULLE ONDE ELETTROMAGNETICHE

$c$  (velocità dell'onda e.m. nel vuoto) =  $3 \cdot 10^{10}$  cm s<sup>-1</sup>

$\lambda_0$  = lunghezza d'onda nel vuoto

$f$  = frequenza dell'onda in Hz (s<sup>-1</sup>)

$$\lambda_0 = \frac{c}{f}$$

$$f = \frac{c}{\lambda_0}$$

$v_m$  (velocità nel mezzo) =  $\frac{c}{\sqrt{\epsilon_r}}$

$\lambda_m$  (lunghezza d'onda nel mezzo) =  $\frac{\lambda_0}{\sqrt{\epsilon_r}}$

NEL COMPUTO DELLA RISONANZA SPAZIALE CON LE STRUTTURE BIOLOGICHE CIO' CHE CONTA E'

$$\lambda_m$$

Fig. 1 - Si richiama un noto fenomeno nell'interazione delle onde e.m. di velocità  $C$  e lunghezza d'onda  $\lambda_0$  (nel vuoto) con le proprietà elettriche e magnetiche del mezzo attraversato: precisamente, la riduzione di velocità dell'onda nel mezzo ( $V_m$ ) e della sua lunghezza ( $\lambda_m$ ) secondo un fattore  $1/\sqrt{\epsilon_r}$  (rif. 3, par. 2)

### QUESTA ...ENIGMATICA COSTANTE DIELETTICA

Se un dielettrico è sottoposto a un campo elettrico statico vi si verifica una polarizzazione (orientamento di cariche + -) che si contrappone al campo inducente.

Questa sorta di ostacolo al campo elettrico varia nelle diverse sostanze e prende nome di costante dielettrica relativa ( $\epsilon_r$ ) rispetto al vuoto.

Il valore massimo della costante dielettrica di una sostanza si ha per un campo elettrico statico ( $\mathcal{E}$  statica).

Se però il campo elettrico oscilla a frequenza sempre più elevata, si realizza nel dielettrico una corrente di polarizzazione o di spostamento,

$$\begin{array}{cccc} + - & + - & + - & + - \\ - + & - + & - + & - + \\ + - & + - & + - & + - \quad \text{etc.} \end{array}$$

anch'essa oscillante, ed  $\epsilon_r$  diminuisce con l'aumentare della frequenza ( $\mathcal{E}$  dinamica).

Fig. 2 - Sulla  $\epsilon_r$  dinamica e sulle curve di dispersione ( $\epsilon_r$  contro frequenza) v. rif. 1 e 11

### DISOMOGENEITA` DI DISTRIBUZIONE SPAZIALE DELLA $\epsilon_r$ NEI MATERIALI BIOLOGICI

La DISTRIBUZIONE SPAZIALE DELLA  $\epsilon_r$  nei modelli di un corpo biologico è stimata per VALORI MEDI, ma SU SCALA DIMENSIONALE PICCOLA essa è DISOMOGENEA.

(Davis, Markov, 1997)

$\epsilon_r$  può essere {  $> 1000$  in biostrutture ferroelettriche  
80 nell'acqua libera circostante

(Grant, 1969; Zon, 1987)

Alcune tecniche non invasive permettono di ricostruire le proprietà dielettriche di un mezzo.

(Caorsi e coll., 1997)

Fig. 3 - Le *biostrutture ferroelettriche* (polarizzazione elettrica permanente e ordine spaziale) sono presenti, ad es., nei *bilayer* di membrana. V. rif. 9,10,11,15,23,24

Tabella 1 – Valori di $\epsilon_r$ in funzione della frequenza e.m. per diverse sostanze biologiche (dalle relative curve di dispersione)						
Hz	Albumina di siero bovino		Tessuto muscolare		Acqua a 20° C	
	$\epsilon_r$	$\sqrt{\epsilon_r}$	$\epsilon_r$	$\sqrt{\epsilon_r}$	$\epsilon_r$	$\sqrt{\epsilon_r}$
$10^3$	86	<b>9.27</b>				
$10^4$	86	<b>9.27</b>				
$10^6$	78	<b>8.83</b>				
$10^7$	75	<b>8.66</b>	200	<b>14.14</b>	80	<b>8.94</b>
$10^8$	74	<b>8.60</b>	100	<b>10.00</b>	80	<b>8.94</b>
$10^9$	73	<b>8.54</b>	70	<b>8.36</b>	80	<b>8.94</b>
$10^{10}$	57	<b>7.54</b>	30	<b>5.47</b>	43	<b>6.55</b>
$10^{11}$	10	<b>3.16</b>	7	<b>2.64</b>	7	<b>2.64</b>
$10^{12}$	4	<b>2.00</b>	4	<b>2.00</b>	4	<b>2.00</b>

Fig. 4 - Dal rif. 8 (pag. 89). I valori di  $\epsilon_r$  sono estratti dai rif. 1,11,22

**Tabella 2 - Valori di  $\lambda$  e  $\lambda_m$  in funzione della frequenza e.m. in Hz**

f in Hz	$\lambda$	$\sqrt{\epsilon_r}$	$\lambda_m = \lambda / \sqrt{\epsilon_r}$
$10^8$	<b>3 m</b>	9.0	<b>33 cm</b>
$10^9$	<b>30 cm</b>	8.5	<b>3.53 cm</b>
$10^{10}$	<b>3 cm</b>	6.5	<b>0.46 cm</b>
$10^{11}$	<b>3 mm</b>	3.0	<b>1.00 mm</b>
$10^{12}$	<b>300 <math>\mu\text{m}</math></b>	2.0	<b>150 <math>\mu\text{m}</math></b>
$10^{13}$	<b>30 <math>\mu\text{m}</math></b>	2.0	<b>15 <math>\mu\text{m}</math></b>
$10^{14}$	<b>3 <math>\mu\text{m}</math></b> <b>3000 nm</b>	2.0	<b>1.5 <math>\mu\text{m}</math></b> <b>1500 nm</b>
$10^{15}$	<b>300 nm</b>	2.0	<b>150 nm</b>

} IT  
 } Pelle  
 } Cellule

Fig. 5 - Dal rif. 8 (pag. 92). I valori di  $\sqrt{\epsilon_r}$  sono valori medi. *IT* sta per ipertermia em.  
*Pelle e Cellule* indicano che i valori più piccoli di  $\lambda_m$  sono commensurabili  
 con le micro-strutture cutanee e cellulari

**LA DISTRIBUZIONE DISOMOGENEA DI  $\epsilon_r$  NEI TESSUTI  
 BIOLOGICI**

Influisce {  
 sugli effetti termici (SAR locale vs. SAR medio) (Niu e coll., 1997)  
 sugli effetti non termici\*\*\*

\*\*\*In questo caso, poiché i valori di  $\epsilon_r$  e  $\lambda_m$  possono variare da zona a zona, anche le  
 possibilità di risonanza spaziale dell'onda e.m. con le biostrutture cambieranno da  
 zona a zona.

(F.B., 1999)

Fig. 6 - Per i lavori citati v. rif. 16 e 8 bis

## Effetto TEMA nella materia vivente

Ne stanno alla base:

effetto piezoelettrico  
 elettrostrittivo  
 magnetostrittivo  
 espansione termoelastica  
 pressione di radiazione  
 e  
 molecole proteiche

### TRASDUZIONE ELETTROMAGNETO-ACUSTICA TEMA

Microfono.....  
 sonar....  
 trasmissioni radio e televisive

Si verifica anche

nella materia vivente

dai campi e.m. ELF al laser e alle radiazioni ionizzanti

Fig. 7 - La trasduzione e.m.-acustica, nota da antica data, è di acquisizione più recente in campo biologico

### PROPRIETA' DELLA MATERIA VIVENTE RILEVANTI PER L'EFFETTO TEMA

#### Di stato solido

- Piezoelettricità e semiconduttività in proteine e membrane pluristratificate
- Proprietà trasduzionali del BCS
- Viscosità, elasticità, capacità termica, espansibilità volumetrica dei tessuti

#### Cinetica degli organelli

- Velocità, direzione, ampiezza

#### Modi vibrazionali del DNA

Fig. 8 - BCS è il *Bioconductive Connectional System* descritto dall'autore in: Radiol. Med. 80: 203-206, 1990; Panminerva 32: 10-18, 1990; Fisica in Medicina 3/2003, 278-294. V. rif. 3 (par. 3, 4,5) e anche fig. 10

## ORGANIZZAZIONE ELETTROMAGNETICA DELLE PROTEINE

### A - In una singola molecola proteica

- $\alpha$ -eliche } sede di intensi campi elettrici
- piani  $\beta$  }
- legami idrogeno [protoni oscillanti a  $10^{11}$ - $10^{12}$  Hz]

- Le molecole proteiche sono:

- deformabili
- polarizzabili
- vibratili con ampio range di frequenza ( $10^{-5} \rightarrow 10^{12}$  Hz)

Fig. 9

## ORGANIZZAZIONE ELETTROMAGNETICA DELLE PROTEINE

### B - Nei biopolimeri del BCS\*

- catene ordinate, quasi-cristalline, di proteine globulari
- dipoli permanenti ordinati in elettreti
- |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| - | + | - | + | - | + |
|---|---|---|---|---|---|

 (piezoelettricità)
- bande di conduzione (semiconduttività)
- trasduzione fotone-fonone
- trasmissione di solitoni

\* BCS= Bioconductive Connectional System (F.B. 1989-1991)

Fig. 10 - V. didascalìa fig. 8

### MOLTE BIOMOLECOLE SONO TRASDUTTORI ELETTRICI

Per cui:

stimoli acustici ed elettromagnetici sono equivalenti nella loro azione; quello che varia è la

VELOCITA` DI PROPAGAZIONE NEI TESSUTI

Inoltre:

FOTONI COERENTI potrebbero  $\longrightarrow$  FONONI COERENTI  
(C.W. Smith, 1989)

In questo caso aumenterebbero le possibilità di interazione spaziale perché:

$$\lambda_{acu} \ll \lambda_m$$

(F.B., 1999)

Fig. 11 - Per i lavori citati v. rif. 21 e 8 bis

## L'EFFETTO TEMA È PRODOTTO DA ENERGIE ELETTROMAGNETICHE NON IONIZZANTI E IONIZZANTI IN PW CW CW-MODULATA

### EFFETTO TEMA DA PW

- Effetti uditivi da MO 1- 3 GHz
- Onde acustiche in fantocci e in tessuti viventi da MO di alcuni GHz
- TACT: MO 434 MHz  $\longrightarrow$  US 1 MHz
- PAS: laser  $\longrightarrow$  US 0.1 - 3 MHz
- Tecniche laser  $\longrightarrow$  US fino a 30 MHz
- Raggi X ed e<sup>-</sup>, protoni e particelle pesanti di alto LET  $\longrightarrow$  US 200 GHz

Fig. 12 - TACT, Thermoacoustic Computed Tomography (Fig. 19 - 23); PAS, Photoacoustic Spectroscopy (Fig. 17 - 18). Per gli altri argomenti v. la Parte II (Fisica in Medicina 2/2006)

### EFFETTO TEMA DA CW

- $\mu$ -vibrazioni da campi sinusoidali ELF
- Effetti ponderomotori da “low power HeNe laser”
- Vortici toroidali in liquidi da MO mm
- US >  $10^9$  Hz da FMR nei magnetosomi
- US di  $10^{11}$ - $10^{12}$  Hz da MO nei superreticoli semiconduttori solidi e liquidi

Fig. 13 - Per questi effetti, sviluppati nella Parte II, v. rif. 3 (par. 4,9,10,11,12).  
FMR = Risonanza Ferro Magnetica

### EFFETTO TEMA DA PW NELLA TC A RMN (Ipotesi F.B. 2001)

1) Dai campi magnetici dB/dt

- > Induzione impulsi elettrici
- > Electrostrizione tessuti
- > Vibrazioni infrasoniche

Fig. 14 - Questa ipotesi (rif. 6,7) nasce dal prospettato impiego nella TC a RM di alti valori di c.m.s., dB/dt e frequenza dell'onda a RF

### EFFETTO TEMA DA PW NELLA TC A RMN (Ipotesi F.B. 2001)

2) Dall'onda a RF

- Il prospettato < di frequenza e del SAR  
abbinato a impulsi sempre più brevi
- > Espansione termoelastica
  - > Ultrasuoni di alta frequenza

Fig. 15 - V. Fig. 14.  
Per i rapporti fra espansione termoelastica e genesi di onde US v. rif. 3 (par. 6.2,7,8, e 11.2)

## EFFETTO TEMA DA CW MODULATE

- Fascio di luce modulato nella scoperta dell'effetto PA
- Laser modulato sinusoidalmente
- Fascio RX (100 kVp) lentamente modulato
- [MO mm F-modulate in terapia fisica]
- [MO ELF-modulate nella telefonia mobile]

Fig. 16 - V. rif. 3 (par. 9,11.2,13). Le ultime due condizioni corrispondono a ipotesi di lavoro, tuttavia plausibili in base a dati sperimentali. PA = Photoacoustic Effect

## Applicazioni diagnostiche dell'effetto TEMA

### EFFETTO FOTOACUSTICO

- Alexander Bell, 1880
- PAS nei gas, anni '30
- Teoria di Rosencwaig e Gersho, 1976

Principio diagnostico della PAS

Il segnale PA generato da un laser PW è proporzionale alla quantità di luce assorbita da campioni otticamente densi.

Vi è stretta corrispondenza fra **spettro fotoacustico** e **spettro ottico convenzionale**.

Fig. 17 - PAS = Photoacoustic Spectroscopy. Temi sviluppati nei rif. 3 (par. 9), 19 e 20

## APPLICAZIONI DIAGNOSTICHE DELLA PAS

- Fasci laser PW con diversi valori di  $\lambda$ 
  - larghezza impulso: decine di ns
  - frequenza ripetizione: decine di Hz
- generano US 0.1 - 3 MHz
- consentono analisi del sangue (glucosio, Hb) e di pezzi istologici pigmentati

Quan et al., 1993  
Manfredotti et al., 1997

Fig. 18 - Per i lavori citati v. rif. 3 (par. 9), 14 e 18

## Imaging da effetto TEMA con MO di 434 MHz

### ThermoAcoustic Computed Tomography TACT A 434 MHz

Tecnica di imaging ibrida, perché  
per effetto TEMA le MO 434 MHz  $\Rightarrow$  US > 1 MHz

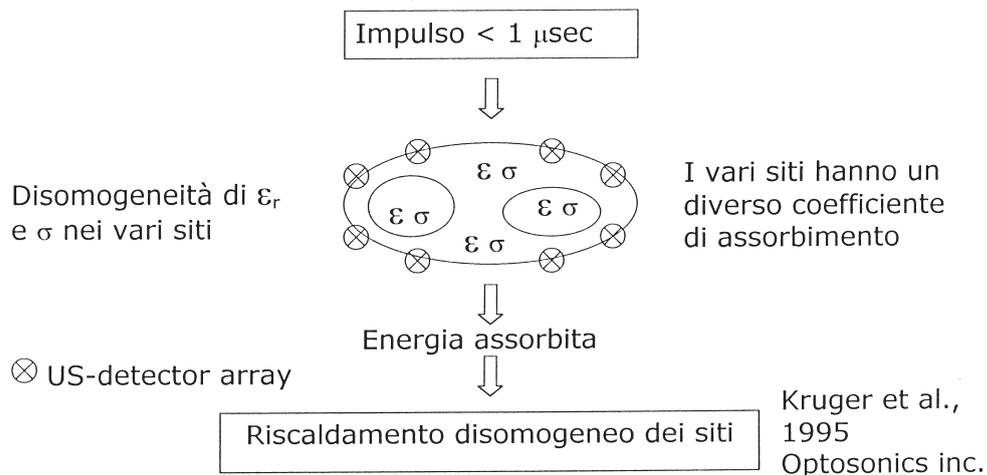


Fig. 19 - Per ulteriori approfondimenti v. rif. 3 (par. 8), 12, 13 e 17.  
La figura al centro simboleggia una sezione trasversa del corpo  
con la corona periferica di detettori ultrasonici

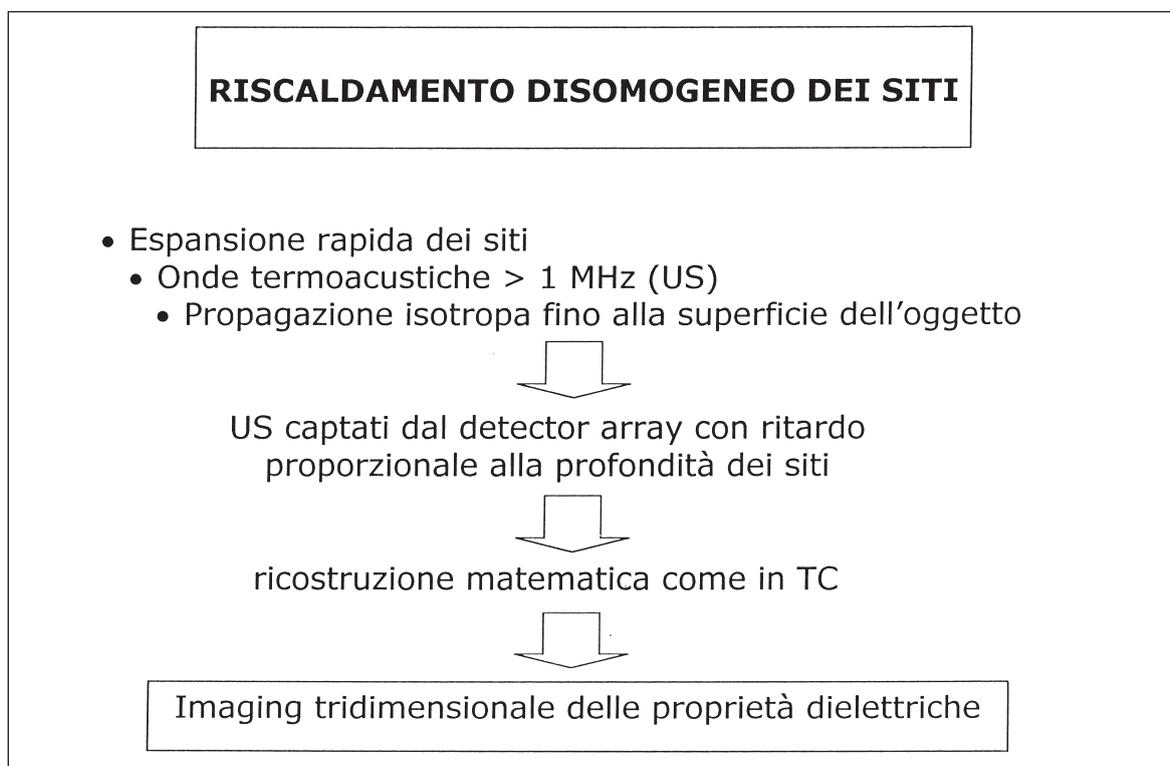


Fig. 20 - v. rif. 3 (par. 8)

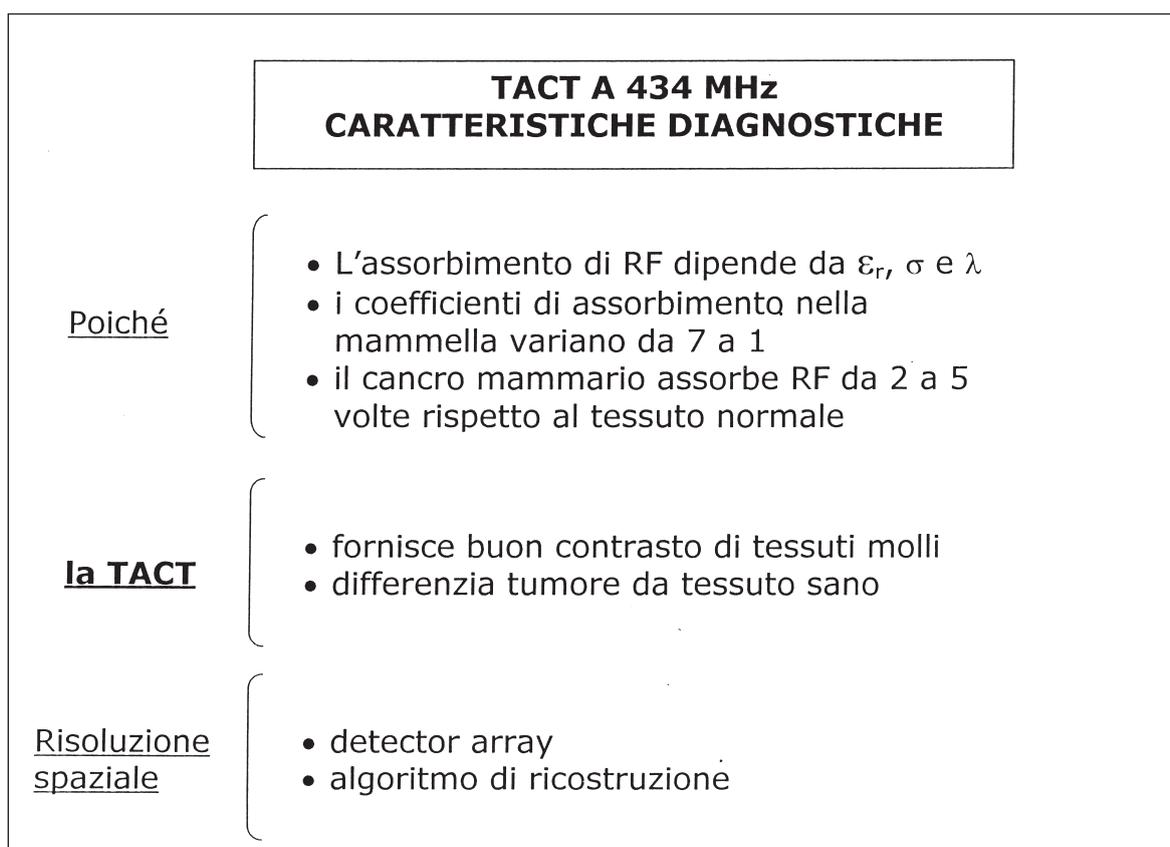


Fig. 21 - v. rif. 3 (par. 8)

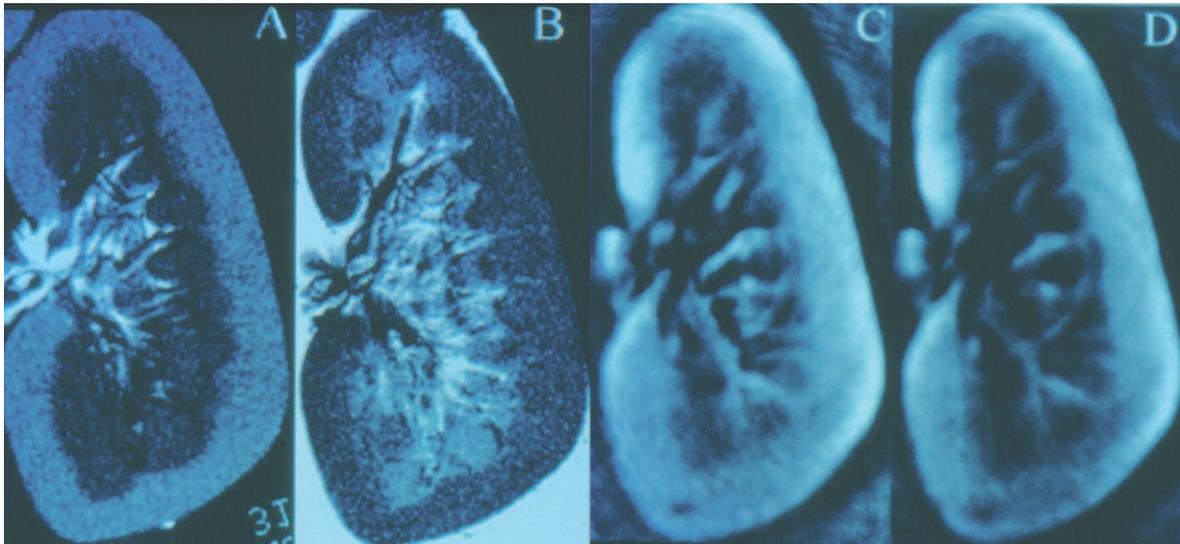


Fig. 22 - Confronto fra TC a RM (A,B) e TACT (C,D).

Le immagini TACT di rene suino sono estratte da Kruger A. e coll. "Thermoacoustic CT with radio waves: a medical imaging paradigm" (Radiology 1999: 211; 275-278).

L'immagine TACT rappresentata una mappa delle proprietà dielettriche ( $\epsilon_r$ ,  $\sigma$ ) del tessuto esaminato, come precisato nella Fig. 20

### TACT A 434 MHz ASPETTI RADIOPROTEZIONISTICI

Con 5000 impulsi/sec di 0,5  $\mu$ sec

potenza di picco 25 kW

potenza media 62,5 W

5' di irradiazione ( $1,5 \times 10^6$  impulsi)

il riscaldamento di un fantoccio tessuto-equivalente

è  $< 1^\circ \text{C}$

Fig. 23 - v. rif. 3 (par. 8)

### Riferimenti bibliografici

1. Andreuccetti D, Bini M, Checcucci A e coll. Protezione dai campi elettromagnetici non ionizzanti. IROE, Firenze 2001, 3a edizione
2. Bianco B, Di Zitti E. "Alessandro Chiabrera". Scritti scelti. Università di Genova e Dipartimento di Ingegneria Biofisica ed Elettronica (DIBE). Arti Grafiche Litoprint, Genova, 2000
3. Bistolfi F, Brunelli B. On electromagnetic acoustic transduction in biology and medicine: A speculative review. *Physica Medica*, 2001: XVII(2); 31-66
4. Bistolfi F. Are microvilli and cilia sensors of electromagnetic fields? *Physica Medica*, 2002: XVIII(3); 85-94
5. Bistolfi F. Sound and vibration nonauditory effects: Intriguing topics in Medical Physics. *Physica Medica*, 2003: XIX(4); 267-287
6. Bistolfi F. L'Uomo Elettromagnetico e la tomografia a RM. Aggiornamento sugli effetti biologici e nuove vie di ricerca. *Rivista di Neuroradiologia*, 2001: 14; 63-82
7. Bistolfi F. L'impatto biologico della TC a RM sull'Uomo Elettromagnetico nella prospettiva di un aumento dei campi. *Fisica in Medicina*, 2001: 3; 193-209
8. Bistolfi F. Risonanza spaziale e trasduzione elettromagnetico-vibrazionale nell'interazione fra onde elettromagnetiche non ionizzanti (NIR) e strutture cellulari a multistrati coerenti. In Bistolfi F "Scritti di Fisica Medica in Oncologia" 1995-1998. AIFS-Fisica Sanitaria, Suppl. al n.3/4, 1998, pag. 81-105
- 8 bis - Lezione tenuta sugli argomenti trattati nel rif. 8 al 13° Corso Avanzato in Radioprotezione (INFN e AIRM), Bressanone, 9 settembre 1999. Atti non pubblicati.
9. Caorsi S e coll. Numerical approaches for microwave bioelectro-chemical applications. In "Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". Bologna, June 8-13, 1997. Abstract book, pag. 170
10. Davis CC. *In vitro* and *in vivo* dosimetry of RF and microwave exposure. In "Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". Bologna, June 8-13, 1997. Abstract Book, pag. 23
11. Grant EH. The study of biological molecules by dielectric methods. In Wyard SJ (Ed.) "Solid State Biophysics". New York. McGraw-Hill Book Company 1969, pag. 297-325
12. Kruger RA, Liu P. Photoacoustic ultrasound: Pulse production and detection in 0.5% Liposyn. *Med Phys*, 1994: 21; 1179-1184
13. Kruger RA, Liu P, Fang YR, Appledorn CR. Photoacoustic ultrasound (PAUS). Reconstruction Tomography. *Med Phys*, 1995: 22; 1605-1609
14. Manfredotti C, Zanini A, Fizzotti F, Bossi MC. The photoacoustic spectroscopy (PAS) as a non-invasive tool for the analysis of biological samples. *Physica Medica*, 1997: XIII; 61-66
15. Markov MS. Magnetic field dosimetry. Biophysical and clinical aspect. In "Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". Bologna, June 8-13, 1997. Abstract Book, pag. 84
16. Niu ZQ, Kang G, Lu ZY. The basic thinking for bioelectromagnetic dosimetry of athermal bioeffects of electromagnetic fields. In "Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". Bologna, June 8-13, 1997. Abstract Book, pag. 192
17. Optosonics Inc.  
[http://www.optosonics.com/which\\_energy.htm](http://www.optosonics.com/which_energy.htm)  
[/absorption.htm](http://www.optosonics.com/absorption.htm)  
[/interactions.htm](http://www.optosonics.com/interactions.htm)  
[/make-images.htm](http://www.optosonics.com/make-images.htm)  
[/scanner.htm](http://www.optosonics.com/scanner.htm)  
[/images.htm](http://www.optosonics.com/images.htm)  
[/safe.htm](http://www.optosonics.com/safe.htm)  
[/literature.htm](http://www.optosonics.com/literature.htm)
18. Quan KM, Christison GB, McKenzie HA, Hodgson P. Glucose determination by a pulsed photoacoustic technique: an experimental study using a gelatin-based tissue phantom. *Phys Med Biol*, 1993: 38; 1911-1922
19. Rosencwaig A. Photoacoustics and Photoacoustic Spectroscopy. *J Acoust Soc Amer*, 1982: 72; 2045
20. Rosencwaig A, Gersho A. Theory of the photoacoustic effect with solids. *J Appl Phys*, 1976: 47; 64-69
21. Smith CW., Best S. *Electromagnetic Man*. London. Dent JM & Sons Ltd, 1990 pag. 64
22. Tuszynski JA, Bolterauer H, Sataric MV. Self-organization in biological membranes and the relationship between Fröhlich and Davydov theories. *Nanobiology*, 1992: 1; 177-190
23. Zon JR. The living cell as a plasma physical system. *Physiological Chemistry and Physics*, 1980: 12; 357-364
24. Zon JR. Physical plasma may exist in biostructures: a reply to the critique by Quicken and Tilbury. *Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR*, 1987: 19; 295-300

## Riduzione della dose in mammografia digitale: impatto sull'accuratezza diagnostica

§\*Gisella Gennaro, †Henri Souchay, †Luc Katz, §Cosimo di Maggio

§Manuela La Grassa, §Luigi Pescarini, †Claudio Alberelli

§Sezione Senologia - Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche Università di Padova

†INFN, sezione di Padova - †General Electric Healthcare

### Introduzione

I potenziali vantaggi della mammografia digitale sulla mammografia schermo/pellicola, principalmente dovuti alla separazione tra acquisizione e visualizzazione dell'immagine, sono stati discussi da molti autori<sup>[1-5]</sup>. La maggiore efficienza dei rivelatori digitali rispetto alle combinazioni schermo/pellicola si può tradurre in un miglioramento della qualità delle immagini alla stessa dose, oppure in una riduzione della dose mantenendo la qualità dell'immagine invariata<sup>[6,7]</sup>.

Fino a questo momento un aumento della qualità delle immagini digitali è stata verificata soltanto da studi su fantoccio<sup>[8,9]</sup>, mentre gli studi clinici hanno dimostrato la non-inferiorità diagnostica della mammografia digitale sulla mammografia analogica per una popolazione di screening<sup>[10-13]</sup>. Recentemente, l'*American College of Radiology* ha condotto uno studio (*DMIST trial*) che ha coinvolto 49528 donne asintomatiche distribuite in 33 siti degli Stati Uniti e del Canada, acquisendo le immagini mammografiche con cinque diverse tipologie di apparecchiature digitali (tutte quelle disponibili sul mercato all'avvio dello studio); lo studio *DMIST*, oltre a confermare la non-inferiorità diagnostica sull'intera popolazione, ha dimostrato che l'accuratezza della mammografia digitale è significativamente superiore a quella della mammografia schermo/pellicola per le donne di età inferiore ai 50 anni, quelle con mammelle dense, e quelle in età pre- o post-menopausale<sup>[14]</sup>.

D'altra parte, il principio di ottimizzazione, richiede che la qualità delle immagini sia quella sufficiente per un certo *detection task*, mantenendo la dose la più bassa possibile<sup>[15]</sup>. Un confronto generale della dose rilasciata in mammografia digitale rispetto alla mammografia analogica risulta essere non banale, a causa sia delle differenze tec-

nologiche tra sistemi digitali diversi, sia dei differenti livelli di ottimizzazione degli spettri delle varie apparecchiature. Per alcuni sistemi digitali, la dose è stata misurata ed è risultata circa del 30% inferiore a quella impiegata in mammografia schermo/pellicola<sup>[16,17]</sup>; tale riduzione di dose è stata correlata con la maggiore efficienza e la dinamica più ampia dei rivelatori digitali, che favoriscono l'uso di spettri con energia media dei fotoni maggiore del tipico spettro Mo/Mo-28 kV<sub>p</sub>, considerato il riferimento in mammografia analogica<sup>[18-21]</sup>.

La possibilità di ridurre ulteriormente la dose in mammografia digitale è stata investigata tramite esperimenti su fantoccio<sup>[22,23]</sup>.

Questo studio è stato progettato con lo scopo di capire se una riduzione della dose al di sotto dei livelli attuali fosse possibile in mammografia digitale, senza impatto sulla decisione clinica; in altre parole, si è valutato se un'ulteriore riduzione della dose permettesse di ottenere una qualità delle immagini sufficiente all'obiettivo diagnostico.

### Materiali e metodi

Le immagini sono state acquisite con un mammografo digitale *Senographe 2000D* (GE Healthcare, Milwaukee, WI) che utilizza un *flat panel* di silicio amorfo di 1914 × 2294 elementi, di dimensione 100 µm ciascuno, a ioduro di cesio (CsI:TI), scintillatore a struttura colonnare, per convertire i fotoni-X in luce e guidarla ai fotodiodi della matrice attiva, limitandone la dispersione<sup>[6]</sup>. Il *Senographe 2000D* è accoppiato a un tubo a raggi-X a doppia pista anodica (Mo e Rh), con filtrazione di 0.030 mm di Mo o di 0.025 mm di Rh. Esso dispone di modalità di esposizione completamente automatica, con la quale il sistema seleziona sulla base dell'assorbimento misurato tramite una pre-esposizione a bassissima dose,

tutti i parametri di esposizione (anodo/filtro,  $kV_p$  e mAs), modalità di esposizione manuale.

205 donne di età compresa tra i 40 e i 90 anni, le cui immagini mammografiche mostravano una o più lesioni e 100 senza lesioni sono state selezionate da una popolazione di dimensioni maggiori, dopo aver accettato di partecipare allo studio tramite consenso informato. Lo studio è stato sottoposto all'approvazione del Comitato Etico, che ha dato parere favorevole.

Ciascuna delle donne arruolate è stata sottoposta a mammografia digitale utilizzando la dose standard erogata esponendo in tecnica completamente automatica; una sola proiezione (o cranio-caudale o medio-laterale-obliqua) di una singola mammella è stata ripetuta con tecnica manuale, mantenendo la stessa scelta della combinazione anodo/filtro e dei  $kV_p$  effettuata precedentemente in automatico, ma riducendo i mAs del 45-50% o del 25-30%, a seconda che il materiale anodico scelto fosse molibdeno (Mo) o rodio (Rh). Il fattore di riduzione della dose (30-50%) applicato deriva da un precedente studio su fantoccio, che utilizzava tre diversi tipi di oggetti test<sup>[23]</sup>. La scelta dei due fattori di riduzione diversi dipende dal fatto che la traccia di Rh eroga una dose effettiva di circa il 30% più bassa rispetto alla traccia di Mo<sup>[18,19]</sup>.

Per entrambe le esposizioni, quella con la dose standard e quella con la dose ridotta, il posizionamento è rimasto invariato, avendo mantenuto la mammella compressa tra la prima e la seconda immagine acquisita.

Dopo l'acquisizione tutte le immagini sono state rese anonime, sia rispetto alle informazioni cliniche che al livello di dose.

Immagini contenenti diversi tipi di lesione e immagini negative, acquisite con entrambi i livelli di dose (standard e ridotta) sono state organizzate in sessioni di lettura. Ogni sessione di lettura comprendeva 30-40 immagini acquisite sia con la dose standard che con la dose ridotta, di altrettante pazienti; in una sessione di lettura non ci potevano mai essere le due immagini acquisite con livelli di dose diversi della

stessa paziente. Le immagini sono state visualizzate in sequenza casuale su *workstation* mammografica che utilizza due monitor in bianco e nero di tipo CRT da 5 Mpixel, e interpretate in modo indipendente da tre radiologi con oltre 15 anni di esperienza in campo senologico e 3 anni di esperienza con mammografia digitale. Ciascun radiologo definiva per ogni immagine localizzazione e tipo di lesione, e classificava la probabilità di malignità usando una scala a sette gradini, derivata da un'estensione della più diffusa classificazione BI-RADS dell'*American College of Radiology*<sup>[24]</sup>. In tal modo, la categoria 4 della scala BI-RADS (lesione sospetta) veniva suddivisa in tre sottoclassi (4a, 4b, 4c), in ordine crescente di sospetto, rendendo possibile un'analisi successiva dei dati più accurata. Dunque, la scala utilizzata comprendeva sette categorie così definite: classe 1 - nessuna lesione o lesione certamente non maligna; classe 2 - lesione quasi certamente non maligna; classe 3 - lesione probabilmente non maligna; classe 4 - lesione con scarsa probabilità di essere maligna (*possibly malignant* in inglese); classe 5 - lesione probabilmente maligna; classe 6 - lesione quasi certamente maligna; classe 7 - lesione certamente maligna. La stessa scala è stata usata anche in altri studi clinici<sup>[14]</sup>.

Dall'*header* delle immagini DICOM sono stati estratti tutti i parametri rilevanti: identificativo della paziente, età, proiezione mammografica, spessore della mammella compressa e composizione, parametri di esposizione. Questi ultimi hanno permesso di determinare l'*air kerma* in ingresso alla mammella, in base a precedenti misure di *output* del tubo incluse nel programma di assicurazione della qualità; da questa si è calcolata la dose ghiandola media, usando i coefficienti di conversione forniti da Dance<sup>[24]</sup>, che tengono conto della qualità del fascio, dello spessore della mammella, ma anche della percentuale di tessuto ghiandola.

La classificazione delle lesioni da parte di ciascun radiologo è stata confrontata con la verità, determinata da esame istologico o da *follow-up* a due anni.

Per il confronto tra classificazione e verità, è stata utilizzata la variabile  $\Delta$ , definita come:

$$\Delta = SCORE - TRUTH$$

dove *SCORE* è la categoria da 1 a 7 assegnata alle singole immagini da ciascun radiologo e *TRUTH* può essere 0 o 7, a seconda che l'istologia o il *follow-up* abbiano verificato l'assenza/benignità oppure la malignità della lesione.

Sono stati calcolati i falsi negativi (FN) e i falsi positivi (FP) per i due set di dati corrispondenti alla dose standard e a quella ridotta, ponendo la soglia di malignità tra le categorie 3 e 4 della scala. Inoltre, si è verificato quale fosse il numero di FN e FP comuni ad entrambi i set di dati e quelli relativi ad un solo livello di dose. Sono stati ricavati anche sensibilità, specificità, rate di falsi negativi (FNR), rate di falsi positivi (FPR) e accuratezza diagnostica.

Infine, si è applicata l'analisi ROC (*Receiver Operating Characteristics*) ai dati relativi alle immagini acquisite con dose standard e dose ridotta e si sono confrontate le aree  $A_z$  sottese dalla due curve.

### Risultati e discussione

I 305 casi raccolti comprendevano 55 cancro, 149 lesioni benigne e 101 casi negativi. Le lesioni erano caratterizzate da 111 *cluster* di microcalcificazioni, 80 masse e 13 masse + calcificazioni.

In figura 1 sono riportati gli istogrammi della dose ghiandolare media (AGD) per le esposizioni effettuate a dose standard e quella a dose ridotta; nella dose standard è stato incluso il piccolo con-

tributo della pre-esposizione. I valori medi di AGD risultano essere  $(1.15 \pm 0,30)$  mGy con la dose standard e  $(0.88 \pm 0,23)$  mGy con la dose ridotta; dunque, in media il fattore di riduzione della dose è stato del 41% circa.

Tramite la variabile precedentemente definita e considerando la soglia di passaggio tra benignità e malignità tra le categorie 3 e 4 della classificazione da parte dei radiologi, è possibile separare i falsi negativi e i falsi positivi dalla somma dei veri negativi e veri positivi. Infatti, la somma dei compresi tra -6 e -4, ovvero i casi in cui i radiologi hanno classificato l'immagine *SCORE* = 1 o 2 o 3 ma la verità (istologia o *follow-up*) ha dimostrato la presenza di un cancro (*TRUTH* = 7), rappresenta i falsi negativi; allo stesso modo, la somma dei compresi tra +3 e +6, ovvero i casi in cui i radiologi hanno classificato l'immagine *SCORE* = 4 o 5 o 6 o 7 ma la verità (istologia o *follow-up*) ha dimostrato che la lesione era benigna (*TRUTH* = 1), rappresenta i falsi positivi. In figura 2 sono riportate le distribuzioni di per la dose standard e per la dose ridotta, per ciascuno dei tre radiologi (identificati dalle lettere A, B, C). La differenza tra il numero di cancro trovati dalle immagini ottenute con la dose standard e da quelle ottenute con la dose ridotta, come la differenza tra il numero dei falsi negativi e dei falsi positivi è risultata statisticamente non-significativa per tutti i radiologi coinvolti nello studio.

Dal conteggio dei FN e dei FP emerge che la somma dei cancro persi dai tre radiologi è stata pari a 59 per la dose standard e a 63 per la dose ridotta; 42 di questi erano comuni a entrambe le

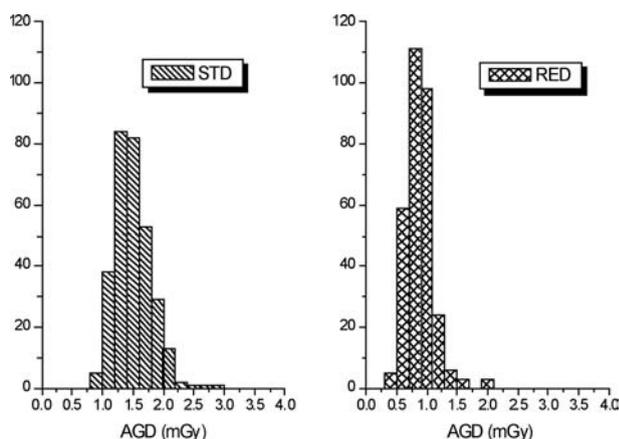


Figura 1: Istogrammi della dose ghiandolare media (AGD) misurata per le immagini ottenute con la dose standard (sinistra) e con dose ridotta (destra)

distribuzioni di dose, mentre i rimanenti appartenevano 17 solo al set di dati acquisiti a dose standard e 20 al set a dose ridotta. Analogamente, la somma dei falsi positivi per i tre radiologi è stata di 167 con la dose standard e 160 con la dose ridotta, si

cui 98 comuni alle due distribuzioni e 69 e 60 appartenenti alla sola dose standard e alla sola dose ridotta, rispettivamente.

I valori di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (PPV), valore predittivo

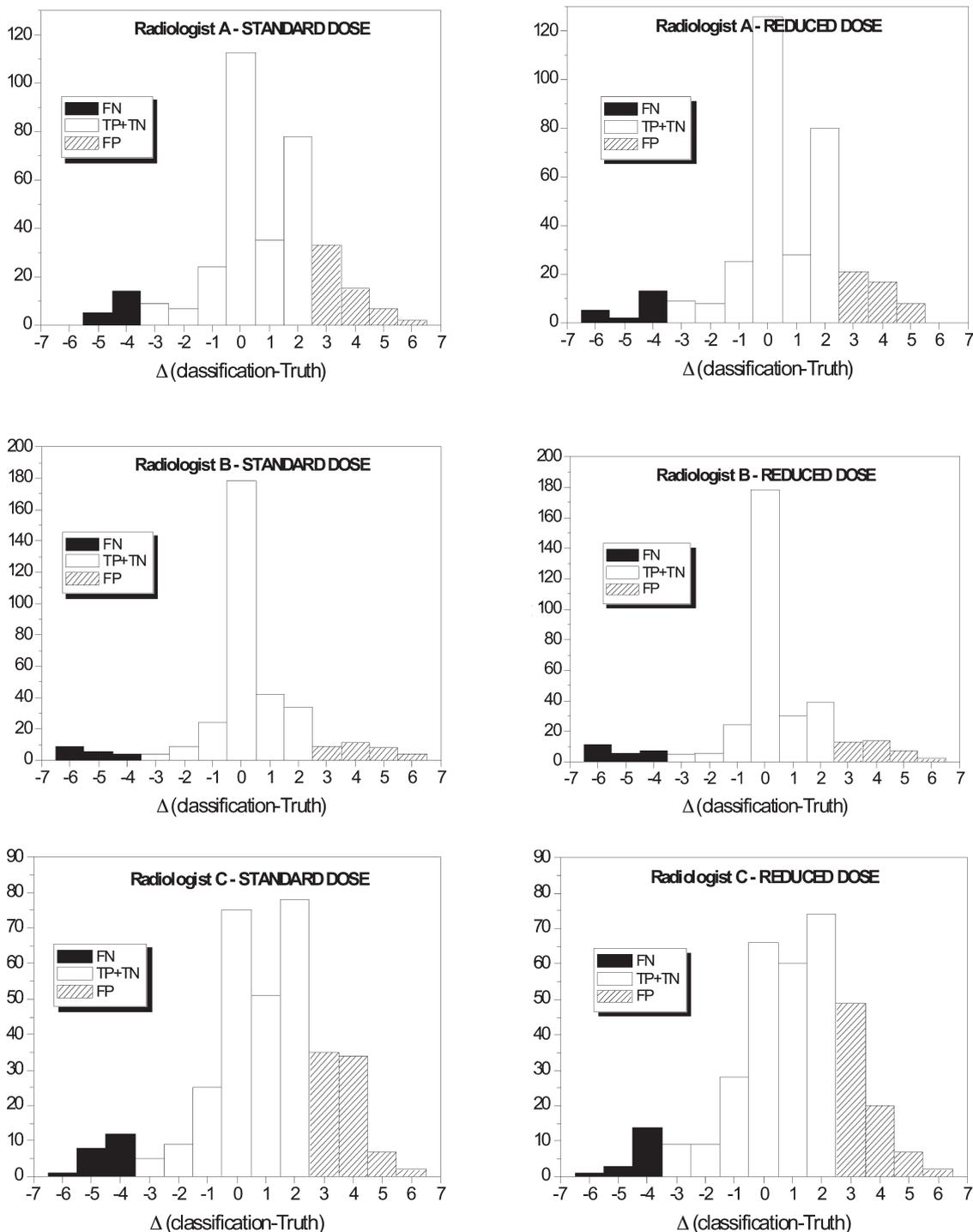


Figura 2: Distribuzioni di per i due livelli di dose (standard e ridotta) per ciascun radiologo partecipante allo studio

negativo (NPV), FPR, FNR ed accuratezza diagnostica sono riassunti in tabella I per i tre radiologi, da cui si può osservare come le differenze assolute tra gli stessi parametri misurati a dose diversa siano davvero piccole:

Tabella I: Sensibilità, specificità, PPV, NPV, FPR, FNR ed accuratezza diagnostica per i tre radiologi e le due distribuzioni di dose

	Radiologi A+B+C	
	dose STD	dose RED
Sensibilità	0.642	0.624
Specificità	0.794	0.803
PPV	0.388	0.392
NPV	0.916	0.913
FPR	0.612	0.608
FNR	0.084	0.087
Accuratezza	0.768	0.773

L'analisi ROC, utilizzata per capire se le piccole differenze nei suddetti parametri fossero significative, ha prodotto le curve visualizzate in figura 3. Le aree sono risultate essere  $(0,81 \pm 0,04)$  per la dose standard e  $(0,80 \pm 0,04)$  per quella ridotta, non significativamente diverse (livello di confidenza = 95%).

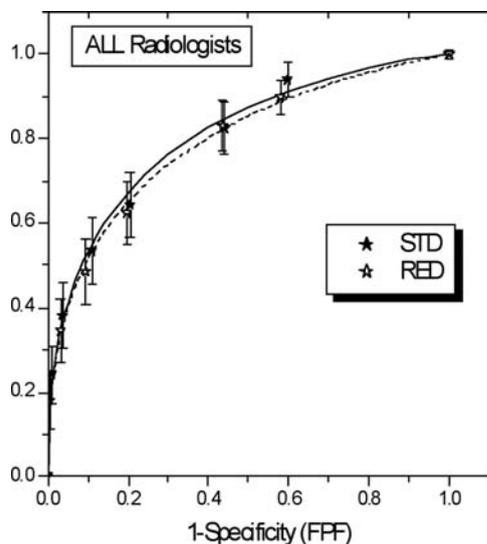


Figura 3: Curve ROC per il set di dati a dose standard e a dose ridotta e per i tre radiologi.

Infine, si è considerata la variabilità della classificazione tra i tre radiologi per ciascuna immagine per i due set di dati, come mostrato in Figura 4. Dal confronto

si è trovato un *p-value* pari a 0.995, da cui si ricava che la variabilità inter-osservatore non è significativamente diversa per le immagini acquisite con la dose standard e con la dose ridotta, con il 95% di livello di confidenza.

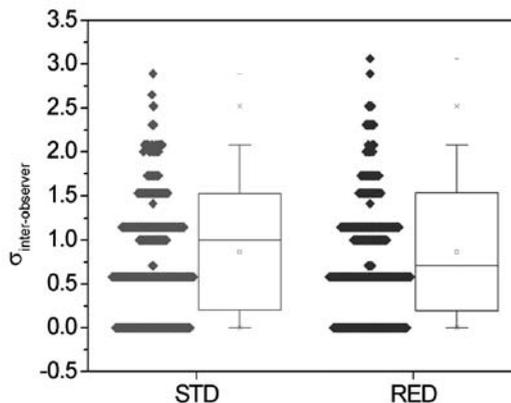


Figura 4: Curve ROC per il set di dati a dose standard e a dose ridotta, per i tre radiologi

## Conclusioni

I risultati hanno mostrato che la riduzione di dose applicata per l'acquisizione delle immagini mammografiche digitali non fa variare significativamente la classificazione nel campione di dati considerato, per tutti i radiologi partecipanti allo studio. L'analisi ROC conferma che per l'area sottesa dalle due curve non c'è differenza significativa. La variabilità inter-osservatore, che costituisce probabilmente una delle sorgenti principali di *noise* in tutti gli esperimenti di tipo clinico, non cambia significativamente con la riduzione di dose.

Lo studio ha dimostrato la possibilità di ridurre la dose in mammografia digitale al di sotto del livello attuale, senza che ci sia un effetto significativo sulla decisione clinica.

## Bibliografia

1. Yaffe MJ, Rowlands JA. X-ray detectors for digital radiography. *Phys. Med. Biol.* 1997, 42: 1-39.
2. Mahesh M. Digital mammography: an overview. *Radiographics* 2004, 24:1747-1760.
3. Noel A, Thibault F. Digital detectors for mammography: the technical challenges. *Eur. Radiol.* 2004, 14: 1990-1998.
4. Spahn M. Flat detectors and their clinical

- applications. *Eur. Radiol.* 2005, 15: 1934-1947.
5. Pisano ED, Yaffe MJ. Digital mammography. *Radiology* 2005, 234: 353-362.
  6. Muller S. Full-field digital mammography designed as a complete system. *Eur. J. Radiol.* 1999, 31: 25-34.
  7. Moy J-P. Signal-to-noise ratio and spatial resolution in x-ray electronic imagers: is the MTF a relevant parameter? *Med. Phys.* 2000, 27: 86-93.
  8. Berns EA, Hendrick RE, Cutter GR. Performance comparison of full-field digital mammography to screen-film mammography in clinical practice. *Med. Phys.* 2002, 29: 830-834.
  9. Kuzmiak CM, Pisano ED, Vole EB, Zeng D, Burns CB, Roberto C, Pavic D, Lee Y, Seo BK, Koomen M, Washburn D. Comparison of full-field digital mammography to screen-film mammography with respect to contrast and spatial resolution in tissue equivalent breast phantom. *Med. Phys.* 2005, 32: 3144-3150.
  10. Lewin JM, Hendrick RE, D'Orsi CJ, Isaacs PA, Moss LJ, Karellas A, Sisney GA, Kuni CC, Cutter GR. Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4,945 paired examinations. *Radiology* 2001; 218: 873-880.
  11. Skaane P, Young K, Skjennald A. Population-based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading - Oslo I study. *Radiology* 2003; 229: 877-88.
  12. Skaane P, Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program - The Oslo II study. *Radiology* 2004; 232: 197-204.
  13. Skaane P, Balleyguier C, Diekmann F, Diekmann S, Piguat J C, Young K, Niklason L T, Breast lesion detection and classification: comparison of screen-film mammography and full-field digital mammography with soft-copy reading - Observer performance study, *Radiology* 2005, published online before print August 11, 2005.
  14. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Suddhasatta A, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C, Jong R, Rebner M, for the Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group, *N. Engl. J. Med.* 2005, 353: 1-11.
  15. Huda W, Sajewicz AM, Ogden KM, Dance DR. Experimental investigation of the dose and image quality characteristics of a digital mammography imaging system. *Med. Phys.* 2003; 30: 442-448.
  16. Gennaro G, Baldelli P, Taibi A, di Maggio C, Gambaccini M. Patient dose in full-field digital mammography: an Italian survey. *Eur. Radiol.* 2004; 14: 645-652.
  17. Chevalier M, Moran P, Ten JI, Soto JMF, Cepeda T, Vaño E. Patient dose in digital mammography. *Med. Phys.* 2004; 31: 2471-2479.
  18. Gingold EL, Wu X, and Barnes GT. Contrast and dose with Mo-Mo, Mo-Rh and Rh-Rh target-filter combinations in mammography. *Radiology* 1995, 195: 639-644
  19. Dance DR, Thilander Klang A, Sandborg M, Skinner CL, Castellano Smith IA, and Alm Carlsson G. Influence of anode/filter material and tube potential on contrast, signal-to-noise ratio and average absorbed dose in mammography: a Monte Carlo study. *Br. J. Radiol.* 2000, 73: 1056-106.
  20. Fahrig R and Yaffe M. Optimization of spectral shape in digital mammography: dependence on anode material, breast thickness and lesion type. *Med. Phys.* 1994, 21: 1473-1481.
  21. Fahrig R and Yaffe MJ. A model for optimization of spectral shape in digital mammography. *Med. Phys.* 1994, 21: 1463-1471.
  22. Obenauer S, Hermann KP, Grabbe E. Dose reduction in full-field digital mammography: an anthropomorphic breast phantom study. *Br. J. Radiol.* 2003; 76: 478-482.
  23. Gennaro G, Katz L, Souchay H, Alberelli C, di Maggio C. Are phantoms useful for predicting the potential of dose reduction in full-field digital mammography? *Phys. Med. Biol.* 2005; 50: 1851-1807.
  24. American College of Radiology 2003, BI-RADS Breast Imaging and Reporting Data System 4<sup>th</sup> edition; Reston, VA.
  25. Dance DR, Skinner CL, Young KC, Beckett JR, Kotre CJ. Additional factors for the estimation of mean glandular breast dose using the UK mammography dosimetry protocol. *Phys. Med. Biol.* 2000; 45: 3225-324.

## UTILIZZO DELLA TECNICA CON EMICAMPI NEI TRATTAMENTI RADIOTERAPICI: PROBLEMI DOSIMETRICI ALLE GIUNZIONI

Mola D., Perna N., Augelli B.G., Stellacci R., Collura O., Mezzina O., Silvano G.

Dipartimento di Oncologia ed Ematologia – S.C. di Radioterapia Oncologica A.U.S.L. TA/1

### RIASSUNTO

**Scopo:** In diversi trattamenti radioterapici convenzionali, quali i tumori del testa-collo o della mammella che includano la regione sovraclaveare, la tecnica a emicampi è largamente utilizzata per l'accoppiamento di fasci di fotoni allo scopo di contenere i problemi di sovra o sotto dosaggio dovuti alla divergenza dei fasci. Questo lavoro nasce con lo scopo di caratterizzare il comportamento, dal punto di vista dosimetrico, dei due LINAC ELEKTA Sli Precise installati nella S.C. di Radioterapia Oncologica dello Stab. S. G. Moscati di Taranto, nella regione di giunzione quando si accoppiano emicampi.

**Materiali e Metodi:** La prima parte delle misure è stata effettuata sui LINAC 1 e 2 mediante dosimetria a film in fantoccio solido RW3, irraggiando una pellicola con 4 emicampi  $10 \times 10$  tra loro adiacenti a formare un campo  $20 \times 20$ . Le misure sono state effettuate al build-up utilizzando sia i fotoni da 6 MV che i fotoni da 10 e 18 MV, nonostante lo scarso utilizzo di queste due ultime alte energie per il trattamento dei tumori del testa-collo e della mammella. Si è anche indagato sull'eventuale sovra o sotto dosaggio nella zona di giunzione mediante specifiche prove di gap e sovrapposizione dei campi. Mediante il frazionamento delle esposizioni si è inoltre indagato sulle incertezze di riposizionamento dei collimatori o del paziente. La seconda parte ha riguardato l'analisi del comportamento, per lo stesso *set-up* di irraggiamento, di altri acceleratori localizzati in altre strutture, sia analoghi ai nostri sia di marche differenti, al fine di determinare se l'andamento dosimetrico osservato fosse omogeneo utilizzando differenti macchine.

Le pellicole esposte sono state lette con un film scanner laser KodaK FIPS Plus e valutate mediante il software PTW Mephysto e graficati con Microsoft Excel.

**Risultati:** L'analisi ha permesso di evidenziare per il LINAC 1 nella zona di giunzione di un *gap* di dose con un minimo del 64% nella direzione X (parallela allo scorrimento delle lamelle) e del 65% nella direzione Y (ortogonale allo scorrimento delle lamelle). Una rivalutazione è stata effettuata dopo un intervento correttivo da parte dei tecnici ELEKTA, ed ha mostrato una riduzione del *gap* e del sottodosaggio. La dose minima rilevata è del 87% in direzione X e del 95% in direzione Y con una FWHM (*Full Width at Half Maximum*)  $< 4$  mm e  $< 2$  mm nelle direzioni X e Y rispettivamente. Il LINAC 2 ha mostrato un comportamento simile al LINAC 1 anche senza intervento mirato (dose minima del 80% e FWHM  $< 5$ mm e del 82% e FWHM  $< 2$ mm nelle direzioni X e Y rispettivamente. Non si è evidenziata alcuna importante variazione con le energie da 10 e 18 MV rispetto ai 6MV (miglioramento del sottodosaggio di  $\sim 5\%$ ). Analogamente, nessuna variazione significativa si è avuta con il test del riposizionamento dei collimatori e della pellicola (recupero di  $\sim 6\%$  ma allargamento della zona di sottodosaggio). Significativo sovradosaggio (117% nella direzione Y) o sottodosaggio (65% nella direzione X) si evidenzia nel caso di *overlap* o *gap* tra i collimatori di 1 mm. I risultati ottenuti sui 5 acceleratori di altre strutture da noi testati ha fornito risultati in linea con quanto ricavato per i due nostri LINAC, evidenziando ancora significativi sottodosaggi di pari o addirittura maggiore entità, in entrambe le direzioni X e Y; non è stata effettuata alcuna valutazione con sovrapposizione o allargamento tra gli emicampi.

**Conclusioni:** I risultati esposti evidenziano il dato che, accoppiando emicampi al posto di campi a divergenza non nulla, non vengono del tutto risolti i problemi di sovra e soprattutto sottodosaggio nella zona di giunzione. Tali valori possono essere tenuti entro valori clinicamente accettabili solo con un'attenta calibrazione della macchina per cui, in un programma di garanzia della qualità, nelle prove previste per l'accettazione e per i controlli periodici, dovrebbe essere inserita una prova specifica di valutazione delle disuniformità della dose nella zona di giunzione di emicampi.

## 1. Introduzione

La tecnica del *beam-split*, ovvero degli emicampi, trova larga applicazione in alcuni trattamenti radioterapici convenzionali quali ad esempio i trattamenti dei tumori del testa-collo o della mammella. Nei primi, la parte del collo viene solitamente trattata con 2 emicampi laterali contrapposti, ai quali viene accoppiato un emicampo antero-posteriore per l'irraggiamento della regione sovraclaveare. Situazione analoga nel caso di un trattamento alla mammella che necessita l'inclusione della regione sovraclaveare. In questo caso il campo relativo alla regione sovraclaveare viene accoppiato ai campi tangenziali tipici del trattamento del parenchima mammario.

L'utilizzo della tecnica a emicampi e isocentro comune negli accoppiamenti tra 2 fasci di fotoni è la metodologia più efficace nel ridurre i problemi di sovra o sotto dosaggio che si verificano nella zona di giunzione qualora si utilizzino fasci a divergenza non nulla<sup>[1,2,3,4,7,8]</sup>.

Questo è vero però solo nel caso in cui, sia dal punto di vista geometrico che dosimetrici, i collimatori si chiudono esattamente sul piano di match; questo significa che, poiché si usa un unico isocentro, i collimatori devono posizionarsi esattamente a 0, e che su tale piano il contributo di dose dovuto a un fascio sia esattamente pari al 50%. Entrambe queste due condizioni sono di difficile ottenibilità, in quanto già la precisione geometrica deve considerare le tolleranze fissate dalle case costruttrici degli acceleratori che solitamente non scende al di sotto di 1 mm. Tale tolleranza, se può essere tranquillamente accettata nel caso di campi divergenti, può non essere tale nell'utilizzo della tecnica a campi non divergenti accoppiati con isocentro comune.

In questo lavoro si è voluto analizzare il comportamento dosimetrico nella zona di giunzione tra emicampi adiacenti per i due acceleratori lineari installati nella S.C. di Radioterapia Oncologica della AUSL TA/1 in Taranto.

## 2. Materiali e Metodi

Gli acceleratori su cui sono state effettuate le valutazioni sono 2 LINAC ELEKTA Sli Precise installati nel febbraio 2002 e nel

aprile 2004 nella S.C. di Radioterapia Oncologica (Stab. "S. G. Moscati" - P.O. Centrale) della AUSL TA/1 in Taranto.

I due LINAC sono dotati di collimatore multilamellare con dimensione delle lamelle all'isocentro di 1 cm. Sono in grado di erogare 3 fasci di fotoni (6, 10 e 18 MV) e 7 di elettroni (6, 8, 10, 12, 15, 18, 20 MeV). La caratteristica dei LINAC Elekta è quella di avere i collimatori primari X e Y di dimensioni differenti, in particolare il collimatore X è più sottile di quello Y (4 cm invece che 9 cm) in quanto lungo lo stesso asse si muovono le 40 coppie di lamelle del collimatore multilamellare (spesse 8 cm). Questo implica il fatto che il sistema posiziona le lamelle fuori campo sempre a ridosso dei collimatori (solo 0,2 cm più aperte).

Le valutazioni di uniformità di dose nella zona di giunzione tra emicampi adiacenti sono state effettuate per le 3 energie di fotoni in varie configurazioni mediante dosimetria a film, utilizzando le pellicole Kodak X-Omat V Ready Pack esposte in fantoccio solido acqua equivalente (RW3).

Nonostante sia una verifica prevista nei Controlli di Qualità Mensili, si è effettuata preliminarmente la verifica della corrispondenza tra campo luminoso e campo di radiazione constatando la permanenza entro la tolleranza di 1 mm.

Allo scopo di valutare le giunzioni in entrambe le direzioni X e Y del collimatore si è esposta una pellicola posta all'isocentro con 4 emicampi di dimensioni 10 × 10 cm affiancati in modo tale da costruire un quadrato di dimensioni 20 × 20 cm all'isocentro (dimensioni in cm):

Campo 1: X1=0, X2=10, Y1=0, Y2=10;

Campo 2: X1=10, X2=0, Y1=0, Y2=10;

Campo 3: X1=0, X2=10, Y1=10, Y2=0;

Campo 4: X1=10, X2=0, Y1=10, Y2=0.

Sopra la pellicola sono state poste lastre del fantoccio RW3 di spessore pari a quello di build-up per l'energia in esame, mentre sotto la pellicola sono stati posti 10 cm di fantoccio necessari a tener conto della retro-diffusione.

In questa fase l'esposizione dei 4 campi è stata consecutiva, senza alcuno spostamento della pellicola. Le Unità Monitor erogate sono state decise in modo da ottenere un

discreto annerimento della pellicola, rimanendo sempre nella zona di risposta lineare al fine di evitare eventuali saturazioni. Non è stato ritenuto necessario, per lo scopo del presente lavoro, effettuare una calibrazione in dose delle pellicole esposte in quanto l'informazione su eventuali variazioni dosimetriche nella giunzione possono essere rilevate in percentuale normalizzando (100%) in un punto sul plateau degli emicampi.

Gli eventuali sovra o sottodosaggi nella zona di giunzione sono stati anche indagati producendo una sovrapposizione e un gap dei campi adiacenti, aprendo nel primo caso e chiudendo nel secondo, i collimatori dal lato della giunzione di 1 mm. Questa misura si correla ad una possibile incertezza nel posizionamento del collimatore, verifica che è stata effettuata esponendo una pellicola nelle modalità precedentemente descritte ma non in un'unica soluzione bensì frazionando le unità monitor totali necessarie ad un corretto annerimento in 10 frazioni, per ciascuna delle quali si è effettuato un riposizionamento dei collimatori.

Partendo dalla considerazione che i trattamenti in cui viene utilizzata la tecnica ad emicampi sono quasi esclusivamente trattamenti frazionati, si è ritenuto utile indagare l'effetto del quotidiano riposizionamento del paziente sui valori dosimetrici nella zona di giunzione. A tale scopo si sono simulate le reali condizioni di irraggiamento esponendo la pellicola in 10 frazioni riposizionando sia la pellicola che i collimatori ed il gantry dopo ogni esposizione.

Infine si è voluto indagare se il comportamento dosimetrico nella zona di giunzione dei due LINAC di cui è dotata la nostra struttura è specifico delle nostre macchine effettuando misure analoghe su macchine diverse installate in altre strutture. In particolare si è chiesto ad alcuni colleghi di altre strutture dotate di macchine della stessa marca ELEKTA, quindi con le stesse caratteristiche costruttive, ma anche di marche differenti, ad esempio VARIAN o PHILIPS (quest'ultima non dotata di collimatore multilamellare), di esporre delle pellicole utilizzando la nostra stessa metodica.

Le pellicole così esposte sono state lette con un film scanner laser Kodak FIPS Plus e

analizzate mediante il software Mephysto della PTW.

Le impostazioni di lettura dello scanner sono state fissate per una risoluzione di 0,3 mm, e le letture sono state corrette per *Base & Fog*.

Dalla matrice ottenuta con la scansione si sono estratti una serie di profili nelle direzioni X e Y perpendicolari alle giunzioni.

I dati ottenuti, per una più comoda manipolazione, sono stati esportati senza applicare alcun filtro o procedura di *smoothing* in formato ASCII, quindi sono stati importati in Microsoft Excel e in questo ambiente sono stati graficati e analizzati. Per i risultati finali è stato applicato, in questo ambiente, in filtro MEDIA su 3 punti.

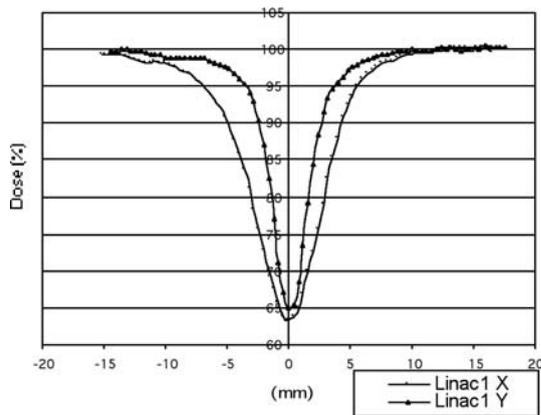
### 3. Risultati

Le prime misure effettuate hanno riguardato il LINAC 1 in funzione da circa 2 anni. Nella figura 1 sono riportati, per l'accoppiamento di campi fotonici da 6 MV, l'andamento percentuale della dose nella zona di giunzione per le direzioni X e Y.

Nonostante che, per campi simmetrici, la corrispondenza tra campo luminoso e campo radiante fosse entro 1 mm, quindi entro le tolleranze fissate dalla casa costruttrice, è netto il gap di dose nella zona di giunzione raggiungendo il 64% nella direzione X e 65% nella direzione Y. Dato importante è sembrato essere la dimensione del gap di dose intorno al piano di match; per la sua valutazione si è ritenuto che la grandezza meglio rappresentativa fosse la larghezza a mezza altezza (FWHM) del profilo di dose in corrispondenza della giunzione. Si è quindi misurato che la FWHM, corrispondente ad una dose del 82%, nella direzione X è pari a 6,5 mm e del 82,5% nella direzione Y è pari a 3,2 mm.

Ritenuta la condizione non accettabile si è chiesto un intervento da parte dei tecnici ELEKTA mirato a correggere la posizione dei collimatori chiusi sull'emicampo.

Dopo questo specifico intervento la nuova distribuzione di dose è riportata nella Fig. 2. Si può ancora notare la persistenza del gap di dose che in ogni caso si è notevolmente ridotto sia in termini di caduta percentuale di dose che in termini di larghezza assoluta del gap passando a 87% nella dire-

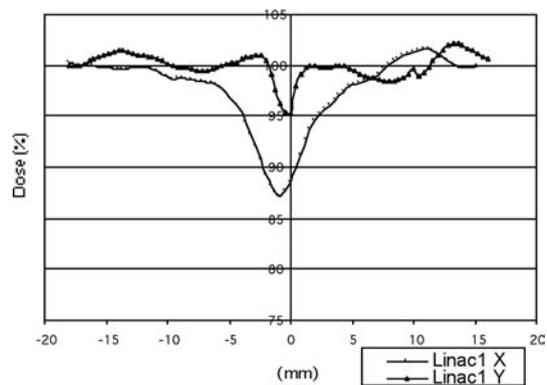


**Figura 1:** Profilo della dose (%) nella giunzione tra emicampi per i 6MV del LINAC 1 prima dell'intervento tecnico

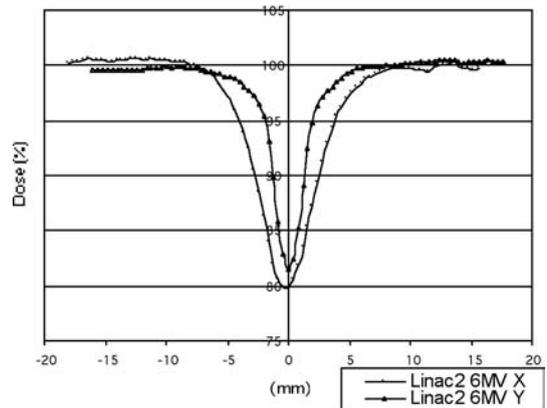
zione X e 95% nella direzione Y con una dose <93,5% per 4 mm lungo X e <97,5% per 1,5 mm lungo Y.

Analoga procedura si è seguita per il LINAC 2 ancora in fase finale di installazione e avvio, ottenendo risultati non proprio uguali ma simili al LINAC 1. Nella figura 3 seguente sono riportati i profili ottenuti sulla seconda macchina con i 6 MV da cui si deduce ancora il gap di dose pari a 80% nella direzione X e 82% nella direzione Y con una dose <90% per 4,9 mm lungo X e < 91% per 1,9 mm lungo Y.

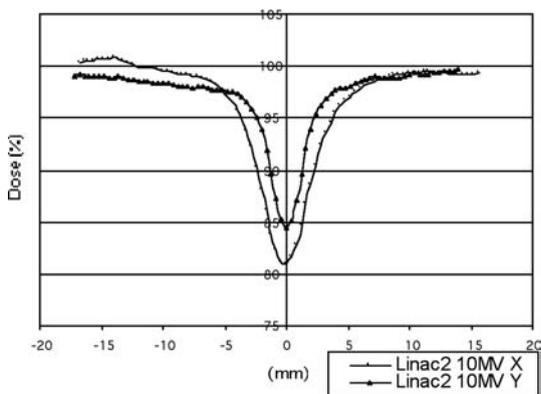
Nonostante poco utilizzate per questo tipo di tecnica di trattamento, le misure sono state ripetute per le energie di 10 e 18 MV ottenendo nella zona di giunzione i profili di dose riportati nelle Figure 4 e 5.



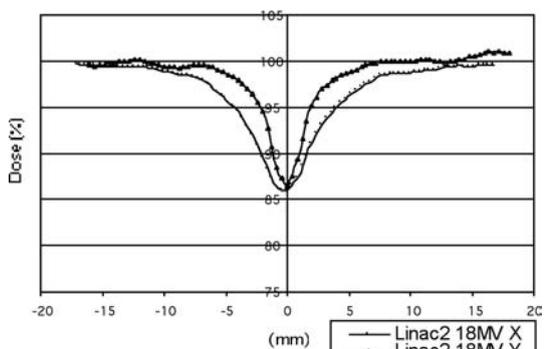
**Figura 2:** Profilo della dose (%) nella giunzione tra emicampi per i 6MV del LINAC 1 dopo l'intervento tecnico



**Figura 3:** Profilo della dose (%) nella giunzione tra emicampi per i 6MV del LINAC 2



**Figura 4:** Profilo della dose (%) nella giunzione tra emicampi per i 10MV del LINAC 2



**Figura 5:** Profilo della dose (%) nella giunzione tra emicampi per i fasci di RX da 18MV del LINAC 2

Dalle figure si può osservare che al variare dell'energia non cambia sostanzialmente il comportamento dell'andamento di dose nella zona di giunzione migliorando, all'aumentare dell'energia, la caduta di dose ma con un corrispettivo allargamento della FWHM.

La valutazione dell'andamento di dose sovrapponendo e allontanando i campi di 1 mm ha fornito i risultati riportati nelle figure seguenti (Fig. 6 e 7). Da queste risulta che l'eventuale errore di posizionamento dei collimatori (ricordiamo che 1 mm è ancora nelle tolleranze fissate dalla casa costruttrice), comporta, nel caso di *overlap* dei collimatori, un'oscillazione della dose intorno al 100% di  $\pm 2\%$  nella direzione X e un sovradosaggio di 117% nella direzione Y con una dose  $>108,5\%$  per 3,4 mm, mentre, nel caso di *gap*, un sottodosaggio pari a 62% nella direzione X con una dose  $<81\%$  per 5,9 mm, e di entità ancora maggiore direzione Y.

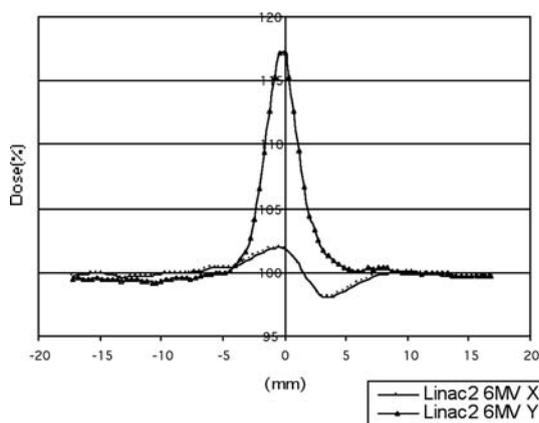


Figura 6: Profilo della dose (%) nella giunzione per i 6MV del LINAC 2 con sovrapposizione di 1 mm

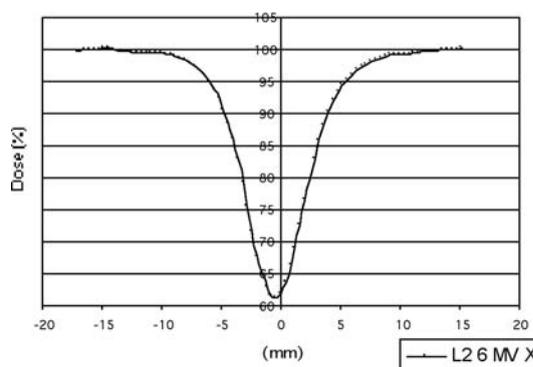


Figura 7: Profilo lungo X della dose (%) nella giunzione per i fasci di RX da 6 MV del LINAC 2 con gap di 1 mm

Dai numeri sopra esposti appare evidente che la sovrapposizione, nel caso della direzione X (direzione di scorrimento delle lamelle), corregge la caduta di dose precedentemente rilevata senza importante sovradosaggio, mentre nella direzione Y compare un sovradosaggio significativamente elevato e sicuramente non accettabile. La condizione di caduta di dose diventa clinicamente rilevante con il gap di 1 mm tra i collimatori.

Considerando i risultati appena esposti la nostra attenzione si è focalizzata sulla precisione di riposizionamento dei collimatori e quindi sulla misura a esposizione frazionata.

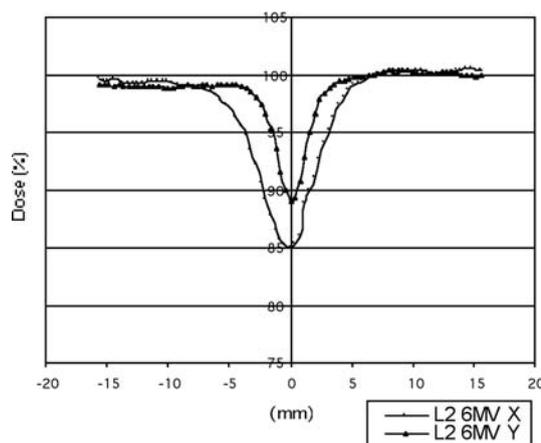


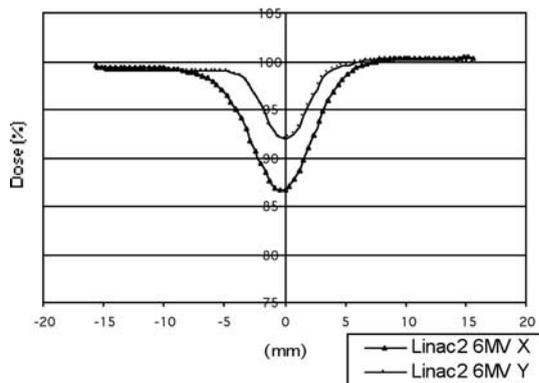
Figura 8: Profilo della dose (%) nella giunzione tra emicampi per il LINAC 2 con 10 riposizionamenti dei collimatori

Fortunatamente, come si può rilevare nella figura 8, il comportamento nella zona di giunzione rimane sostanzialmente invariato rispetto al caso della singola esposizione, a meno di un piccolo recupero sulla caduta di dose (5-7%) a scapito di una più larga FWHM. Da questo si può dedurre una buona riproducibilità nel posizionamento dei collimatori che sicuramente si può stimare essere  $< 0,5$  mm.

Comportamento analogo (fig. 9) si è manifestato nella prova di riposizionamento sia della pellicola che dei collimatori e *gantry*, in cui si può notare ancora la leggera diminuzione del sottodosaggio ma un lieve allargamento della curva

I risultati finora ottenuti si discostano in modo significativo da quanto ottenuto da altri autori in valutazioni analoghe nelle quali il perfetto accoppiamento tra emicampi di

fotoni comporta delle cadute di dose o sovradosaggi solo di qualche percento (massimo 10%)<sup>[3]</sup>.

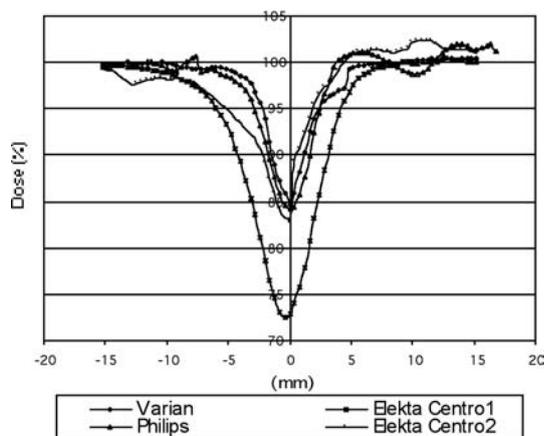


**Figura 9:** Profilo della dose (%) nella giunzione tra emicampi per il LINAC 2 con 10 riposizionamenti della pellicola, dei collimatori e del gantry

Questo ha reso ancora più interessante la verifica effettuata su nostra richiesta su altre macchine anche di marca differente. I risultati, riportati nelle figure seguenti (Fig. 10 e 11) confermano, un po' a sorpresa, che la situazione rilevata sulle nostre macchine non è atipica, anzi può considerarsi in linea o addirittura migliore, rispetto alle altre macchine verificate.

### 3. Conclusioni

Le misure effettuate nel corso del presente lavoro hanno mostrato come sia estremamente critico il comportamento dosimetrico nelle giunzioni tra campi di fotoni anche nel caso in cui vengano utilizzati emicampi



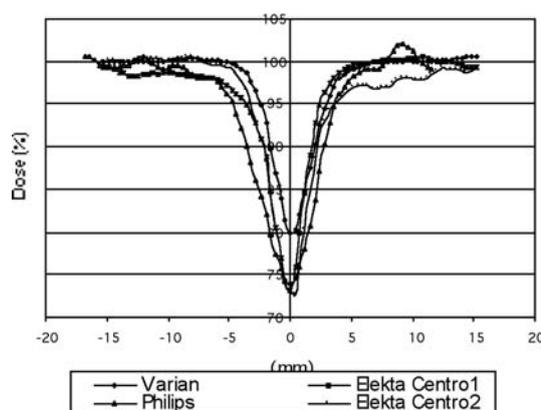
**Figura 10:** Profilo lungo X della dose (%) nella giunzione tra emicampi per 4 macchine di centri diversi

accoppiati. Altri autori, in alcuni lavori precedenti, hanno mostrato risultati significativamente diversi rispetto a quanto da noi ottenuto, ma va considerato che, in alcuni casi, gli emicampi non sono stati ottenuti con collimatori asimmetrici ma con blocchi schermanti. Infatti, risultano effetti sulla dose nella zona di giunzione non superiori al 10%

I nostri risultati evidenziano invece che, anche nel caso di accoppiamento di campi a divergenza nulla, si rilevano delle significative disomogeneità di dose nella zona di giunzione e, in particolare dei notevoli incrementi o decrementi di dose nel caso di overlap o gap tra i collimatori. Questi ultimi dati sono più in accordo con quanto ottenuti da altri autori che hanno effettuato le misure su macchine in grado di utilizzare collimatori asimmetrici<sup>[5,6]</sup>.

Rispetto a quanto riportato in letteratura, risultato prerogativa del presente lavoro è invece il significativo gap nella zona di giunzione rilevato sia per i due LINAC installati nella S.C. di Radioterapia di Taranto, che per le macchine degli altri centri testate.

Ci sembra importante, inoltre, evidenziare un dato in disaccordo tra quanto rilevato e quanto, ragionando in termini geometrici, sarebbe invece più ragionevole ottenere. Dai risultati ottenuti, infatti, è evidente per i nostri LINAC che la FWHM del gap di dose risulta maggiore nella direzione X (direzione in cui si muovono le lamelle) rispetto a quella nella direzione Y. Questo va in contraddizione con il fatto che la bancata delle lamelle e



**Figura 11:** Profilo lungo Y della dose (%) nella giunzione tra emicampi per 4 macchine di centri diversi

dei collimatori primari nella direzione X sono più distanti dalla sorgente rispetto a quelli Y per cui ci si aspetterebbe una penombra minore e quindi una FWHM minore. L'unica spiegazione ragionevole ci è sembrata quella che, poiché i collimatori X sono più sottili di quelli Y e, poiché il banco delle lamelle aggiuntive non si chiude esattamente sul filo dei collimatori, la penombra osservata è determinata più dalla differenza di attenuazione del bordo dei collimatori che da questioni prettamente geometriche.

Visto quanto ottenuto si può senza dubbio affermare che, nonostante l'uso di emicampi sia la tecnica più utilizzata per la giunzione tra campi di trattamento, persiste dal punto di vista dosimetrico una elevata criticità nella zona di giunzione che può essere tenuta sotto controllo solo con un'attenta calibrazione della macchina. Questo implica che in un programma per la garanzia della qualità, occorre senza dubbio inserire delle prove specifiche, sia in accettazione che nei controlli di qualità periodici sulle macchine, che possano valutare e tenere sotto controllo le disuniformità presenti sulla giunzione nei casi di utilizzo di emicampi affiancati.

#### Bibliografia

- [1] Marjolein H.M. Idzes, Ola Holmberg, Ben J. Mijnheer, Henk Huizenga Effect of set-up uncertainties on the dose distribution in the match region of supraclavicular and tangential breast fields. *Radiotherapy and Oncology* 1998;46:91-98.
- [2] David I. Rosenthal, James McDonough, Alireza Kassaei. The effect of independent collimator misalignment on the dosimetry of abutted half-beam blocked fields for treatment of head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1998;49:273-278.
- [3] H. Bilge, H. Kucucuk, M. Okutan, A. Cakir, S. Kucucuk Matchline dosimetry of half beam technique at fixed SSD using Co-60 and 4 MV photons in the treatment of head and neck tumours. *Physica Medica* 2003;Vol XIX n.1:37-41.
- [4] Mark G. Marshall Three-field isocentric breast irradiation using asymmetric jaws and a tilt board. *Radiotherapy and Oncology* 1993;28:228-232.
- [5] Patrick L. Fabrizio, Edwin C., McCullough, Robert L. Foote Decreasing the dosimetric effects of misalignment when using a mono-isocentric technique for irradiation of head and neck cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys.*, 2000; 48(5):1623-1634.
- [6] Kron T, Barnes K, O' Brien P. Multicentre dosimetric comparison of photon-junctioning techniques in head and neck radiotherapy. *Australas Radiol.* 2003; 47: 289-294.
- [7] Sohn JW, Suh JH, Pohar S. Method for delivering accurate and uniform radiation dosages to the head and neck with asymmetric collimators and a single isocentre. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1995; 32(3): 809-813.
- [8] Zhu L., Kron T., Barnes K., Johansen S. O'Brien P. Junctioning of lateral and anterior fields in head and neck cancer: dosimetric assessment of the mono-isocentric technique (including reproducibility). *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1998; 41(1): 227-232.

## MatriXX: un rivelatore sviluppato da Università e INFN di Torino è diventato un dosimetro clinico

Roberto Cirio

Sezione di Torino – Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

Alcuni anni fa un gruppo di ricerca dell'Università e della Sezione INFN di Torino ha deciso di applicare al campo della medicina, e più in particolare della terapia dei tumori con radiazioni, le conoscenze acquisite con la costruzione di grandi apparati per la fisica nucleare e delle particelle elementari. Di seguito cercherò di percorrere la fasi salienti di questo progetto e di descrivere i risultati ottenuti.

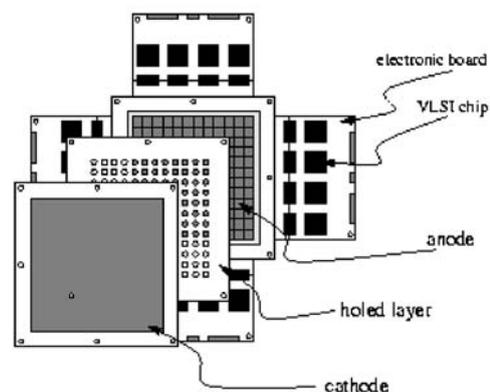
Nei primi anni 90 Ugo Amaldi del CERN di Ginevra e Giampiero Tosi dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano promossero lo studio di un *Centro di teleterapia con adroni*. Come nelle migliori abitudini mutate dalla fisica nucleare e delle particelle elementari, Amaldi cercò una collaborazione ad ampio raggio. Avendo intuito che nella radioterapia con adroni (protoni e ioni carbonio) è molto utile poter misurare la dose depositata in 3 dimensioni, pensò di utilizzare lo strumento che in fisica delle particelle elementari è chiamato *calorimetro adronico a campionamento*. Propose questo sviluppo a Maria Itala Ferrero dell'Università di Torino, ottenendo l'adesione sua e di alcuni colleghi. Il rivelatore, battezzato da Amaldi *Cubo Magico*, iniziò ad essere disegnato presso il neonato gruppo afferente al Dipartimento di Fisica Sperimentale dell'Università e alla Sezione di Torino dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare.

La prima idea fu di utilizzare tecniche d'avanguardia sia per la parte sensibile che per l'elettronica di lettura. I primi test durati più di 1 anno furono eseguiti con *Micro Strip Gas Chambers (MSGC)* e *Analog Pipelines*, in entrambi i casi prototipi sviluppati per il *Large Hadron Collider*, il grande acceleratore in costruzione al CERN di Ginevra. In questa fase si ebbe una stretta collaborazione con Ariella Cattai del CERN. In parallelo furono messi in cantiere 2 circuiti elettronici ad alta integrazione (VLSI, da *Very Large*

*Scale Integration*). Dopo le prime sperimentazioni fu però chiaro che la tecnica delle MSGC, ottima per applicazioni al LHC, era ben lontana dal risultare ottimale per la fisica medica.

Si decise perciò di realizzare la parte sensibile del rivelatore con camere a ionizzazione ad anodo segmentato in strip. In questo modo si utilizzava una tecnica molto diffusa in fisica medica, con l'innovazione del multi-anodo. Per l'elettronica di lettura, fu invece confermata una delle due soluzioni implementate in VLSI, 64 canali indipendenti di *recycling integrator* con ottime caratteristiche di linearità e tempo morto pari a zero. Il *Cubo Magico* era nato e fu testato in varie occasioni al centro di ricerca GSI di Darmstadt grazie alla disponibilità di Gerhard Kraft, responsabile del progetto che ha portato per primo in Europa la radioterapia con ioni carbonio. Avendo provato che la tecnica delle camere a ionizzazione a strip lette da VLSI era utilizzabile con profitto in fisica medica, si pensò di passare a 2 dimensioni vere con il disegno di una camera a ionizzazione a pixel.

Nella figura è mostrato uno schema della camera a ionizzazione a pixel sviluppata in quel periodo (circa 1996).



In questa versione i pixel erano 1024, letti da 16 circuiti VLSI posti sui quattro lati. Con opportune schede di interfaccia si poteva collegare il rivelatore a un computer per l'acquisizione e la registrazione dei dati.

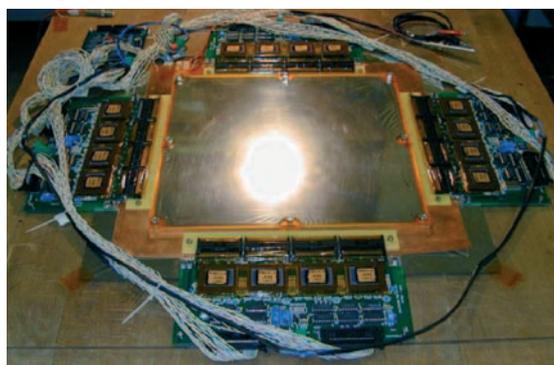
In quel periodo l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) aveva lanciato il progetto TOP (Terapia Oncologica con Protoni). Sergio Belletti, degli Spedali Civili di Brescia, aveva la responsabilità della dosimetria e controllo in linea del fascio di protoni. Essendo a conoscenza della camera a pixel costruita a Torino, propose una collaborazione. In questo ambito ci furono varie occasioni di incontro e di test presso la Radioterapia di Brescia. Proprio durante una di queste, Belletti suggerì di ottimizzare il rivelatore per l'uso in radioterapia convenzionale (fotoni ed elettroni). La motivazione era logica: la diffusione della terapia convenzionale è enormemente superiore rispetto alla terapia con adroni, e questo vale di conseguenza anche per i dosimetri utilizzati per i controlli di qualità.

Ci fu anche chiaro da subito che era necessario fare un percorso di ricerca e sviluppo insieme a una primaria azienda di produttrice di dosimetri. Contattammo la PTW e la Scanditronix-Wellhofer durante l'estate del 1999. Entrambe si mostrarono molto interessate, mettendoci nell'imbarazzo della scelta tra due colossi storici della dosimetria. Infine optammo per la Scanditronix-Wellhofer perché da pochi mesi era stata acquistata dalla *Ion Beam Applications* (IBA) di Louvain-la-Neuve, una delle leader mondiali nella produzione di ciclotroni per protonterapia: questo ci avrebbe permesso di collaborare con loro anche per la parte di adroterapia, una linea di ricerca che non volevamo abbandonare.

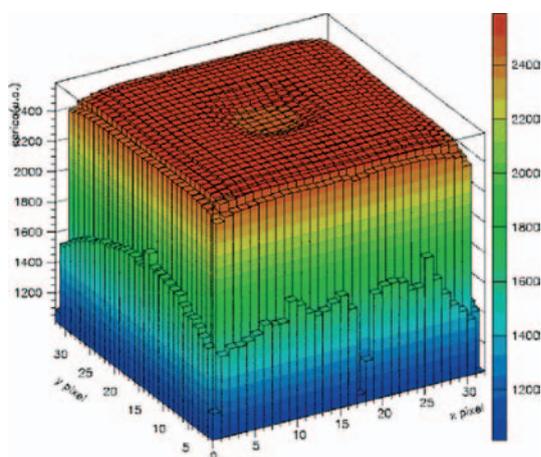
Si lavorò alacremente per redigere le opportune convenzioni tra Università, INFN e Scanditronix-Wellhofer. In questa fase furono strumentali gli avvocati delle varie parti che riuscirono a scrivere contratti che, alla prova dell'esperienza, si sono rivelati ottimi, mettendo i vari attori in condizione di collaborare proteggendo i rispettivi interessi. Nell'ambito delle convenzioni era previsto un contributo economico di Scanditronix-Wellhofer sotto forma di borse di studio e risorse da utilizzare per costruzione di prototipi e materiale di laboratorio.

In parallelo alla definizione della parte formale dell'accordo, la ricerca di laboratorio iniziò con una serie di misure presso le Radioterapie di Brescia e delle Molinette di Torino grazie alla collaborazione di Gianluca Sannazzari. In questi due Ospedali venne provato il primo prototipo di camera a pixel, con 64 canali indipendenti. L'inizio fu incoraggiante, ma il disegno del rivelatore aveva bisogno di una revisione sostanziale. In quel periodo collaborammo intensamente con Angelo Piermattei dell'Università Cattolica Sacro Cuore di Roma e i suoi suggerimenti furono preziosi, in particolare per risolvere il grave problema causato dal non-equilibrio elettronico dei singoli pixel. Fu in questa fase che, durante la preparazione di un Convegno che si svolse a Villa Gualino (Torino), i colleghi della Radioterapia dell'Ospedale Sant'Anna di Torino vennero a conoscenza del nostro lavoro. Da pochi mesi avevano acquistato un sofisticato collimatore multilamellare dinamico e ritennero da subito utilissimo mettere alla prova la nostra camera a pixel, per verificarne le prestazioni nella caratterizzazione dei loro piani di cura. A breve seguì la stretta collaborazione con il San Giovanni Antica Sede, sempre a Torino. Presso queste due Strutture si lavorò intensamente per più di un anno, con infinite sessioni di prova per testare varie soluzioni tecniche.

Come si può vedere nella fotografia, in questa fase del progetto il rivelatore era un tipico prodotto da laboratorio, con fili e nastro adesivo utilizzati in quantità. Nella parte centrale si vede la zona sensibile che viene irraggiata con il fascio di radiazione della forma desiderata. Sui quattro lati è posta l'elettronica di lettura e acquisizione dati. Il sistema si interfaccia con un computer utilizzando due cavi piatti multipolari.

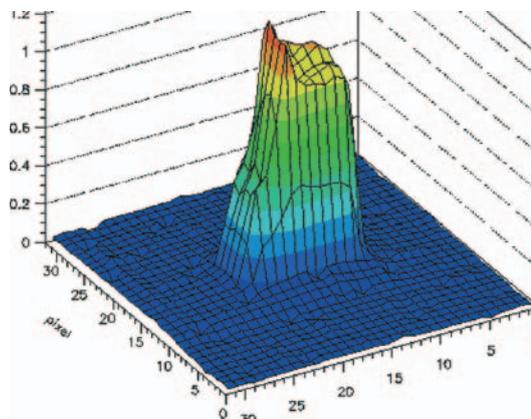


Nella figura si vede la misura di un campo aperto di 24x24 cm<sup>2</sup>: sono evidenti i 1024 pixel e l'ottima omogeneità di risposta del rivelatore. Si era pronti per iniziare una caratterizzazione clinica, che avvenne al Sant'Anna su piani di cura con archi non-coplanari e all'Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro (IRCC) di Candiolo, in entrambi i casi utilizzando collimatori multilamellari dinamici.



La figura mostra un esempio di distribuzione di dose utilizzata per la cura del cordoma. Con la camera a pixel si possono ottenere in pochi minuti le distribuzioni di dose comparabili a quelle misurate con pellicole fotografiche (pur se con minore risoluzione spaziale e granularità) senza la necessità di utilizzare sviluppo e digitalizzazione. Questo permette di rendere molto più veloce la verifica pre-trattamento per piani di cura di radioterapia a modulazione di intensità (IMRT) a beneficio del numero totale di pazienti che possono beneficiare di questa tecnica. Il particolare tipo di elettronica utilizzato per l'acquisizione dei dati permette anche di misurare la distribuzione della dose in funzione del tempo, con una frequenza superiore alle 10.000 acquisizioni al secondo: in questo modo si ottiene l'equivalente di un *filmato* della dose.

In tutta questa fase il rapporto con la Scanditronix-Wellhofer è sempre stato stretto: tutte le migliorie e i risultati sperimentali ottenuti sono stati comunicati sollecitamente ai tecnici dell'azienda e quando le prestazioni sono state considerate adeguate, è iniziata la fase di ingegnerizzazione.



Questa fase è stata svolta in modo molto cospicuo a Schwarzenbruck, nei pressi di Norimberga, sede storica della Wellhofer. In questo periodo i contatti tra di noi erano quasi quotidiani: abbiamo potuto apprezzare quanto possa essere rapida la finalizzazione di un progetto da parte di un'azienda, quando questa lo ritenga strategico. Nella foto si vede la camera a pixel, battezzata MatriXX, nella sua versione commerciale.

Il nome è stato inventato dai creativi della Scanditronix-Wellhofer che hanno voluto citare il notissimo film, unitamente al fatto che il rivelatore ha 1020 camere a ionizzazione indipendenti (1020 si scrive MXX in latino). MatriXX è stato presentato in anteprima ai congressi dei radioterapisti americani (Atlanta) e italiani (Torino) nell'autunno del 2004. L'interesse è stato subito grande: sul mercato dei dosimetri per IMRT si affacciava anche il modello prodotto dalla Scanditronix-Wellhofer, dopo gli apparecchi prodotti da Sun Nuclear e PTW.



In parallelo alla finalizzazione dell'hardware, avveniva la predisposizione del software di analisi dati da utilizzarsi con MatriXX. Il dosimetro infatti si interfaccia con il computer di acquisizione utilizzando un comune cavo di rete. L'importanza del software è vitale: è necessario infatti che i dati ottenuti dal rivelatore siano facilmente confrontabili con piano di cura ed eventualmente misure ottenute con pellicole fotografiche. Si deve poi visualizzare e quantificare il livello di accordo tra misure sperimentali e previsioni teoriche della simulazione.

Nella figura si vedono, sul lato sinistro, la distribuzione 2D prevista dal piano di cura (in alto) e misurata da MatriXX (in basso); sul lato destro in alto è mostrato il confronto lungo un asse scelto dall'operatore, mentre in basso si ha una mappa 2D che quantifica la bontà dell'accordo.

Con una videata di questo genere il fisico medico può decidere se l'accordo tra distribuzione di dose prescritta dal radioterapista e misura sperimentale sia o meno accettabile. Ad oggi i risultati della commercializzazione sono molto incoraggianti: in poco meno di 1 anno dalla sua presentazione sono stati venduti circa 100 dosimetri in tutto il mondo. La Scanditronix-Wellhofer riconosce ai partner della ricerca una somma forfettaria a titolo di *royalty*. È già stato depositato un brevetto co-intestato che copre la tecnologia di costruzione del rivelatore.

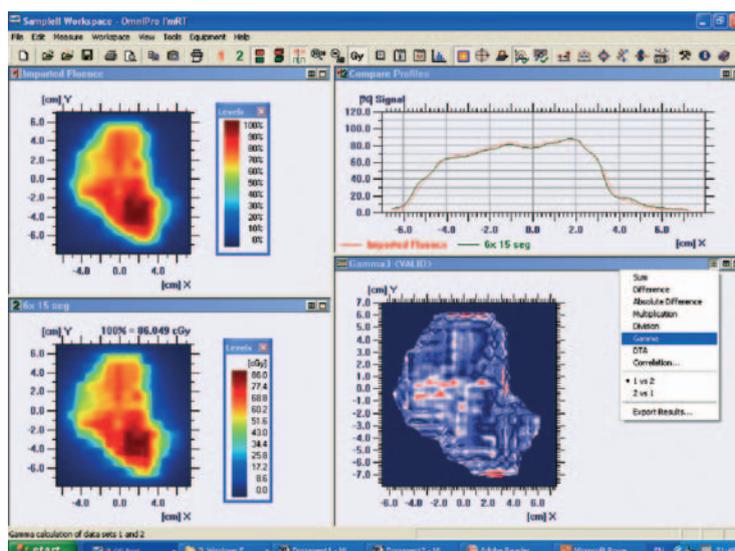
Tutta questa ricerca è stata finanziata con fondi universitari e INFN, indubbiamente

indispensabili per poter acquistare le apparecchiature di laboratorio e per la costruzione dei prototipi; questi stessi sono stati costruiti anche con il co-finanziamento ottenuto da Scanditronix-Wellhofer. Ma nulla di tutto questo sarebbe stato realizzato senza le borse di studio che hanno permesso di reperire risorse finanziarie per giovani laureati. Nel corso di questi anni questa attività ha visto 7 tra dottorati e specializzati in fisica sanitaria, e 70 laureati.

Rilevante anche la produzione scientifica, con circa 30 articoli pubblicati su riviste internazionali e oltre 70 comunicazioni a conferenza nazionali e internazionali.

Il valore del lavoro di queste persone, entusiaste e creative oltre che culturalmente e tecnicamente solide, non ha prezzo e non è quantificabile in termini concreti. Ma senza il loro contributo MatriXX non avrebbe potuto nascere. L'Associazione per lo Sviluppo Scientifico e Tecnologico del Piemonte (ASP), la Camera di Commercio di Torino, la Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (FIRC), la Fondazione TERA, la Provincia di Torino, il WorldLab hanno contribuito a questo. In particolare ASP e Fondazione TERA sono state il sostegno più duraturo e continuo.

Questo è il racconto di un progetto di ricerca svolta in sede universitaria e INFN che è riuscito a sfociare in un oggetto utile nella pratica clinica e prodotto in serie da una grande azienda: un sogno diventato realtà.



## CORSO I RIVELATORI DI RADIAZIONE IN RADIOTERAPIA

Villa Gualino, Torino - 15-16 dicembre 2005

a cura di M.G. Brambilla

S.C. di Fisica Sanitaria - A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano

Il corso si è tenuto gli scorsi 15 e 16 dicembre, in una Torino indaffaratissima, alle prese con l'imminenza delle feste natalizie, i problemi dell'inquinamento atmosferico legati al traffico veicolare e gli ultimi lavori in vista dei giochi olimpici invernali. La sede del corso, il centro congressi di Villa Gualino, posta su un'altura all'interno della città, ha in ogni caso consentito che le lezioni potessero essere seguite agevolmente, senza il disturbo proveniente dal caos cittadino, offrendo anzi un panorama quasi magico di un tratto di arco alpino fatto di cime coperte di neve emergenti dalla nebbia o dall'inquinamento cittadino.

Esso è stato organizzato dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare sede di Torino, dall'Istituto Scientifico Europeo e dal Dipartimento di Fisica Sperimentale della Facoltà di Scienze dell'Università di Torino, con il patrocinio dell'Associazione Italiana di Fisica in Medicina, la provincia di Torino e la città di Torino.

I docenti sono stati scelti in tutta Italia tra i maggiormente esperti e operativi nel campo della realizzazione e dell'utilizzo dei rivelatori per radiazioni progettati per l'utilizzo in radioterapia.

L'introduzione, a cura di Cristiana Peroni dell'Università di Torino, ha sottolineato l'importanza del corso, seguente il corrispettivo dal medesimo titolo tenutosi a fine 2004 a Catania, all'interno del panorama delle innovazioni tecnologiche in radioterapia, in continua evoluzione.

La prima lezione, di Raffaele (INFN Catania), ha trattato delle camere a ionizzazione, strumenti tra i maggiormente usati nelle misure di dose assoluta e relativa in radioterapia, con particolare riferimento alla dosimetria di base. Una rapida panoramica sulle caratteristiche costruttive principali e sulle prestazioni di questo tipo di

rivelatori e dell'elettrometro a essi associato nelle misure e nelle tarature ha introdotto l'argomento. Sono state illustrate in particolare la struttura delle camere cilindriche e a elettrodi piani e paralleli, e le loro corrispondenti camere a volume ridotto, le cosiddette microcamere, adatte per le misure in campi di piccole dimensioni. Sono state poi illustrate le camere a estrapolazione e le camere per misure di attività di sorgenti in brachiterapia. Di notevole interesse è risultata la parte di relazione riguardante gli aspetti pratici delle misure dosimetriche mediante questo tipo di strumenti, ricca di osservazioni e spunti pratici, non ultime, per esempio, le osservazioni relative ai controlli periodici delle prestazioni di questi dispositivi di misura: una vera miniera di informazioni preziose per gli addetti ai lavori. Ha concluso l'intervento l'analisi dettagliata della dosimetria in fasci di protoni.

La seconda relazione ha visto Andrea Ferri (S. Orsola Bologna) esporre le caratteristiche costruttive dei rivelatori a semiconduttore, con particolare riferimento al loro utilizzo nelle misure di dosimetria in vivo. Le loro dipendenze e le metodiche necessarie alla loro taratura sono state illustrate con abbondanza di particolari, incluse le modalità per la determinazione dei fattori correttivi per le varie dipendenze. Particolarmente istruttiva è stata la parte di relazione riguardo la determinazione dell'accuratezza di un sistema di dosimetria in vivo, con riferimento ad applicazioni pratiche specifiche quali la dosimetria di campi grandi di forma irregolari e i trattamenti di irradiazione corporea totale.

Sandro Onori (ISS Roma) ha poi illustrato l'esperienza dell'interconfronto Istituto Superiore di Sanità sui trattamenti con fasci esterni di fotoni di alta energia

recentemente conclusosi e di quello appena avviato sui fasci per radioterapia intraoperatoria. È stato in particolare molto ben esposto il principio di funzionamento dei dosimetri ad alanina, uno dei dosimetri di trasferimento usati per l'interconfronto, che hanno rappresentato una vera novità in tutti le varie esperienze analoghe messe a punto a livello internazionale. I criteri della scelta dell'alanina e le dipendenze della risposta di questa sono state altresì chiaramente esposte.

Paolo Scalchi (ULSS 6 Vicenza) ha poi illustrato il non semplice principio di funzionamento dei rivelatori *metal oxide semiconductor field effect transistor* (MOSFET), spiegando inoltre modalità di taratura e dipendenze della loro sensibilità da vari fattori. Ampio spazio è stato dato alla determinazione del loro campo di applicazione, con particolare attenzione per i cosiddetti micromosfet e al loro uso per la dosimetria della cute. Gli usi possibili in irradiazione corporea totale, brachiterapia, radiocirurgia stereotassica con acceleratore convenzionale e *cyberknife*, radioterapia intraoperatoria e radioterapia a modulazione della fluensa del fascio (IMRT) hanno mostrato le caratteristiche di notevole versatilità di questo tipo di rivelatore.

La relazione di Ciocca (IEO Milano) ha posto in luce le onerose problematiche nella dosimetria relativa e assoluta per acceleratori dedicati alla radioterapia intraoperatoria, caratterizzati in genere da una elevata dose per impulso. Dosimetri chimici, ad alanina e camere piatte, utilizzate con opportuni fattori di correzione, così come pellicole radiocromiche e diodi al silicio sono stati presi in considerazione e il loro uso in condizioni così particolari dettagliatamente analizzato. Particolare attenzione è stata posta nella valutazione delle caratteristiche e nella scelta di rivelatori adeguati alla delicata fase della dosimetria in vivo, di fondamentale importanza in trattamenti erogati in seduta unica, come quelli della radioterapia intraoperatoria. Qualche cenno è stato fatto anche alla dosimetria di fasci X di bassa energia prodotti da sorgenti miniaturizzate per trat-

tamenti intraoperatori e alla dosimetria ambientale di neutroni da acceleratori dedicati alla metodica.

Una dettagliata descrizione del principio di funzionamento, delle caratteristiche costruttive dei prodotti commercialmente disponibili e delle dipendenze della loro risposta è stata poi fatta dalla Sabini (A.O. "Cannizzaro" Catania). L'esperienza personale in termini della scelta delle procedure di trattamento e delle attrezzature utilizzate è stata esposta molto dettagliatamente. Di notevole interesse le applicazioni riguardanti i fasci di protoni e gli studi riguardanti il danneggiamento termico e radioindotto. Hanno completato l'intervento alcune osservazioni riguardo l'esperienza di dosimetria in vivo fuori campo di radiazione, a fini radioprotezionistici e l'esperienza di dosimetria in vivo nel campo della radiologia interventistica.

Fabrizio Banci Buonamici (A.O.U. Careggi Firenze) ha poi affrontato una trattazione piuttosto interessante riguardante la dosimetria assoluta mediante pellicole radiografiche tradizionali, problema alquanto insolito in un panorama operativo che individua la tendenza all'eliminazione pressoché completa di questo storico tipo di rivelatore. E' stato tuttavia indicato che questo tipo di dosimetria rappresenta quello di elezione per trattamenti particolarmente complessi, quali quelli stereotassici e a modulazione della fluensa del fascio, almeno in una prima fase della loro applicazione. La risoluzione spaziale elevata, la possibilità di effettuare tarature in dose assoluta, l'indipendenza dal rateo di dose e l'elevato rapporto segnale/rumore sono state sottolineate come le caratteristiche che rendono questo tipo di rivelatore particolarmente adeguato alle sopra citate applicazioni. Ne sono state inoltre illustrate le caratteristiche ottimali anche per alcuni controlli periodici delle prestazioni degli acceleratori lineari per radioterapia o di alcune modalità di irradiazioni particolari. Notevole attenzione è stata posta all'analisi di alcuni punti cruciali dell'utilizzo di questi rivelatori, che ne rendono complessa la conversione della risposta in termini di dose assoluta. In particolare e ai fini dei

trattamenti a modulazione di fluena del fascio, è stato sottolineato il problema della dipendenza della risposta dallo spettro della radiazione incidente e le procedure adottate per risolverlo, senza trascurare qualche cenno alle informazioni bibliografiche e alla elevata quantità di dati controversi in esse contenuti. I criteri della scelta del tipo di pellicola e la propria articolata esperienza in termini di applicazioni alla IMRT hanno completato l'esposizione, corredandola di alcuni interessanti spunti operativi, soprattutto riguardo il trattamento dei film radiografici e la loro digitalizzazione, preziosi per chiunque utilizzi comunemente questo tipo di rivelatori.

Cirio (INFN Torino) ha poi presentato una panoramica completa sui rivelatori bidimensionali, proponendo una carrellata di valore sia storico che puramente tecnico. Ogni rivelatore tra quelli commercialmente disponibili è stato descritto e caratterizzato in termini delle sue più importanti prestazioni. Particolare attenzione è stata riservata alla cosiddetta *pixel ionization chamber*, le cui caratteristiche e possibilità applicative sono state ampiamente illustrate. Per alcune tecniche di trattamento particolari, è stato poi esposto il confronto tra diversi dispositivi bidimensionali, frutto del risultato di un lavoro multicentrico legato al gruppo di lavoro AIFM sull'IMRT. Di particolare interesse inoltre la trattazione riguardante i dispositivi commercialmente disponibili per l'imaging portale elettronico.

L'intervento di Cuttone (INFN Catania) ha poi mostrato lo studio dell'uso del MOSFET sui fasci di protoni, mettendone in luce le dipendenze principali, estesamente studiate, assieme alla metodica di taratura, anche in campi di fotoni e di elettroni di varie energie. Il lavoro presentato si è configurato come molto approfondito e articolato, sicuramente non conclusivo, nonostante tutto, per i numerosi e consistenti quesiti che il suo svolgimento ha portato alla luce.

La lezione di Stefania Cora (ASL 6 Vicenza) ha riguardato le pellicole radiocromiche e le microcamere, leggermente sbilanciata nella trattazione a favore delle

prime. Le caratteristiche principali e i tipi commercialmente disponibili di pellicole radiocromiche sono stati esposti, corredati dal principio di funzionamento e dalla particolareggiata spiegazione delle modalità di sviluppo e delle problematiche a essa legate. Anche in questo caso, le maggiori dipendenze nella risposta del rivelatore sono state analizzate, soprattutto per quanto concerne il problema dell'uniformità di risposta, rivelatasi ampiamente dipendente dalle modalità costruttive. La variazione della risposta delle pellicole con l'esposizione a sorgenti luminose naturali o meno in fase di conservazione o lettura ha inoltre costituito un aspetto particolarmente interessante dell'esposizione, come pure la risposta delle pellicole in funzione dell'orientamento di lettura. Per quanto riguarda le microcamere a ionizzazione, la trattazione ha comunque riguardato principalmente la simulazione della loro risposta mediante codici Monte Carlo appropriati e il loro uso per la determinazione degli output factor per campi di radiocirurgia stereotassica e per IMRT.

La relazione della professoressa Bucciolini (Università di Firenze) ha riguardato un tipo particolare di rivelatori, quelli a diamante naturale, il cui uso non risulta molto esteso nella pratica dosimetrica. Le caratteristiche del diamante naturale e i parametri principali che esprimono le dipendenze della sua risposta sono stati esposti, insieme a vantaggi e svantaggi principali nel suo utilizzo rispetto a quello di una camera a ionizzazione. L'analisi è stata effettuata principalmente per fasci di fotoni, con lo studio anche per IMRT, ma non sono mancate anche osservazioni importanti sui fasci di protoni, soprattutto per la dipendenza della risposta dal trasferimento lineare di energia.

Gemella della relazione precedente è quella di Cirrone (Laboratori Nazionali del Sud Catania), sul diamante sintetico. Le caratteristiche fisico-chimiche e un suo confronto con il diamante naturale hanno costituito la prima parte dell'esposizione. In particolare, il metodo costruttivo è risultato particolarmente affascinante e complesso e trova supporto e motivazione nel

fatto che le applicazioni principali di questo prodotti non sono quelle dosimetriche. La risposta di questo tipo di rivelatore è stata studiata sia per fotoni, che per elettroni, che per protoni. Le modalità di lettura sono molteplici e richiedono strumentazione ausiliaria differente, rendendo ancora più complesso l'uso del rivelatore in questione. Particolare attenzione è stata rivolta al cosiddetto metodo di lettura *on-line*, analogo per molti aspetti a quello usato per le camere a ionizzazione, e utilizzato prevalentemente nelle misure effettuate per caratterizzarne il comportamento in fasci di varia natura.

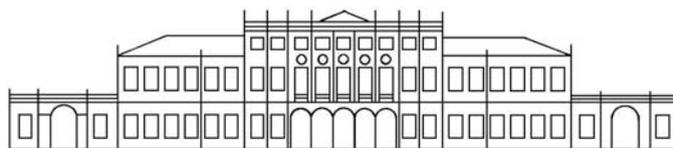
Il corso nel complesso è stato di elevata qualità, sia per le lezioni proposte che per l'animato dibattito seguito alle varie sessioni di lavoro. Sono state predisposti anche

alcuni spunti di discussione, che non si sono resi per la verità necessari, in quanto la discussione, vivace e proficua, è spontaneamente sorta pressoché sempre.

Il materiale del corso è stato reso disponibile immediatamente e su supporto informatico, ad agevolarne la fruibilità.

Anche dal punto di vista dell'accREDITAMENTO ECM, il corso è stato organizzato con estrema attenzione: i test, proposti in ingresso e in uscita, contenevano domande pertinenti alle lezioni e richiedevano spesso risposta attenta e ponderata.

Unico neo è stato rappresentato dall'ubicazione della sede del corso, sicuramente attrezzata e adeguata allo scopo, ma difficile a raggiungersi, se non con mezzi privati o taxi.



Scuola P. Caldirola

### *Corsi organizzati dalla Scuola nel 2006*

**2<sup>nd</sup> AUSTRIAN, ITALIAN, SLOVENIAN and CROATIAN MEDICAL PHYSICS MEETING  
29-30 aprile 2006 Abbazia (Croazia)**

Responsabile Scientifico: R. Padovani - Comitato Scientifico: C. Marchetti, P. Feroldi

**LA RADIOPROTEZIONE DEI LAVORATORI E DELLA POPOLAZIONE:  
ASPETTI RILEVANTI CONNESSI ALLE ATTIVITÀ SANITARIE**

**II EDIZIONE 2006**

**Data indicativa: maggio- giugno 2006 - Napoli**

Responsabile Scientifico: P.L. Indovina

Comitato Scientifico: A. Crespi, M. Stasi - Coordinatori Scientifici: C. Gori, G. Pedroli

**III EDIZIONE 2006**

**Data indicativa: settembre-ottobre 2006 - Firenze**

Responsabile Scientifico: C. Gori

Comitato Scientifico: A. Crespi, M. Stasi - Coordinatori Scientifici: C. Gori, G. Pedroli

## ESO COURSE ADVANCES IN RADIATION THERAPY

15-17 febbraio 2006 - Università degli Studi di Milano - MILANO

a cura di M.G. Brambilla

S.C. di Fisica Sanitaria - A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano

Nei giorni 15, 16 e 17 febbraio, si è tenuto a Milano il corso della *European School of Oncology* (ESO) dal titolo "Advances in Radiation Therapy". Le lezioni, in lingua inglese come consuetudine dell'ESO, sono state tenute nell'aula magna dell'Università Statale degli Studi di Milano, collocata nella storica sede di Via Festa del Perdono, in pieno centro città.

Gli interventi si sono succeduti con ritmo incalzante, ma la loro qualità ha fatto in modo che l'uditore non si sentisse "ingolfato" di nozioni e infastidito dalla successione rapida di argomenti importanti e consistenti. La presenza di docenti di comprovata fama ha reso le lezioni particolarmente appetibili dal punto di vista culturale.

La prima giornata è stata dedicata alle relazioni sui trattamenti della prostata. I primi interventi sono stati tenuti da Vavassori, Cattani e De Cobelli dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano (IEO). Dopo una breve ed efficace introduzione sui possibili tipi di trattamento del tumore della prostata, sono stati presentati i criteri di base per la realizzazione di impianti permanenti di semi radioattivi e di trattamenti di criochirurgia. Particolarmente interessante è stata la relazione dell'urologo De Cobelli, che ha illustrato con chiarezza il razionale dei trattamenti di criochirurgia, metodica antica, abbandonata a causa dei numerosi problemi da essa generati nell'applicazione pratica e ora ripresa grazie alle innovazioni tecnologiche (e.g. guida e controllo del trattamento tramite ultrasuoni e metodi di controllo delle condizioni termiche dell'uretra prostatica) che hanno consentito di superarli. Le relazioni sono state supportate da alcuni interessanti filmati sulla realizzazione pratica degli interventi sopra descritti. Purtroppo la qualità dei sistemi audiovisivi non ha consentito di godere pienamente dell'opportunità; ha supplito comunque la competenza

degli oratori, in grado di guidare l'uditorio attraverso le fasi dell'intervento sulla base della propria esperienza professionale.

La presentazione di Wachter (*Radiotherapeutische Klinikum, Passau*) ha sottolineato l'importanza di un approccio di *imaging* multimodale, non solo al fine di una migliore definizione dei volumi secondo le raccomandazioni dell'ICRU n. 62, ma anche per la stadiazione della malattia e l'intercettazione di focolai subclinici. Metodiche invasive e non invasive di *imaging* sono state inoltre presentate per superare il problema delle incertezze nel posizionamento quotidiano del paziente e per il trattamento radioterapico.

A seguire, le relazioni di Greco (Università della Magna Grecia, Catanzaro), Ling (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York*), Lavagnini (Multimedica, Castellanza) e Ghilezan (*William Beaumont Hospital, Royal Oak*) hanno fornito un'esauritiva panoramica rispettivamente su benefici e limiti della *dose escalation*, sulle metodiche di trattamento radioterapico con modulazione della fluena fotonica - sottolineando l'importanza delle tecniche della guida del trattamento mediante immagini generate dall'unità radiante stessa o con apparecchiatura per tomografia computerizzata a essa associata -, sui trattamenti di brachiterapia a basso rateo di dose, nuovamente, e ad alto rateo di dose.

Particolarmente interessante è stata anche la lezione di Jerezek-Fossa, dell'IEO, sul trattamento farmacologico del tumore della prostata; l'esperienza e la capacità oratoria della Fossa ha consentito anche alla parte del pubblico costituita da non addetti ai lavori di comprendere il substrato fisiologico della scelta dei farmaci da somministrare al paziente affetto da carcinoma della prostata a vari stadi.

De Reijke (*Academisch Medisch Cen-*

trum, Amsterdam) e Incrocci (*Erasmus Medical Center*, Rotterdam) hanno terminato i lavori della giornata esponendo le possibilità di cura da applicarsi a seguito di recidiva, modulate in base al primo trattamento eseguito e le problematiche delle complicanze indotte dai trattamenti di radioterapia dall'esterno e brachiterapia e le loro conseguenze sulla qualità di vita del paziente.

Nella seconda giornata, sono state affrontate due importanti sessioni di lavoro: i nuovi frazionamenti e l'*imaging* molecolare accoppiati alla cosiddetta *targeted radiotherapy*. Per la prima sessione, di interesse notevole sono stati gli interventi di Ghilezan, Wulf (*Lindenhofspital*, Berna) e Calvo (*Hospital Gregorio Marañon*, Madrid), che hanno presentato metodiche per gestire il movimento d'organo in radioterapia con fasci esterni, metodiche e frazionamenti di radioterapia stereotassica nel trattamento del tumore polmonare e di radioterapia intraoperatoria.

Il gruppo di relazioni riguardanti il trattamento della mammella e i suoi possibili frazionamenti è stato introdotto dalla lezione magistrale di Veronesi (IEO, Milano), che ha fornito una carrellata di valore storico e tecnologico sul trattamento conservativo della mammella.

Vicini (*William Beaumont Hospital*, Royal Oak) e Orecchia (IEO, Milano) hanno poi efficacemente presentato le modalità per il trattamento parziale accelerato della mammella, nell'esperienza statunitense ed europea rispettivamente.

Gli oratori della seconda sessione, Mc Vie (IEO, Milano), Paganelli (IEO, Milano), Bartelink (*The Netherlands Cancer Institute*, Amsterdam), Lucignani (Università di Milano), Molls (*Klinikum rechts der Isar*, Munich) e Ricardi (Università di Torino), hanno via via introdotto concetti importanti a partire da quelli della radioterapia guidata dalle immagini, per proseguire con l'*imaging* molecolare per l'individuazione delle lesioni, con particolare attenzione alle zone disomogenee, e le sue ricadute delle procedure di trattamento, con i trattamenti di radioterapia metabolica con peptidi e anticorpi e con lo sviluppo di

nuovi marcatori per il monitoraggio della risposta del tumore polmonare a che mio e radioterapia.

La terza e ultima giornata è stata interamente dedicata ai trattamenti con protoni e ioni pesanti. Particolarmente chiara e gradevole è stata l'esposizione di Weyrather (*Biophysik*, Darmstadt) sui fondamenti radiobiologici dell'adroterapia: le dipendenze della dose e dell'efficacia biologica relativa sono state illustrate con metodicità e rigore, fornendo così un quadro completo e accurato della questione.

Nella sua lezione, Amaldi (Università di Milano Bicocca) ha presentato una panoramica molto esauriente sui tipi possibili di acceleratori per particelle pesanti, illustrandone pregi e difetti e arrivando al prototipo di apparecchiatura ideale. Come di consueto, Amaldi è entrato nel dettaglio tecnico con precisione, ma entusiasmo e rigore nell'esposizione hanno mitigato la difficoltà dell'argomento. La relazione, inoltre, è uscita dal solito schema piuttosto arido e squisitamente tecnologico cui siamo stati abituati in questi ultimi anni nel sentire parlare di adroterapia; sono stati infatti trattati alcuni futuri sviluppi dei trattamenti con particelle pesanti legati a condizioni operative e problemi pratici con cui si scontrano tutti i giorni coloro che si occupano di radioterapia convenzionale e che non possono e non devono essere sottovalutati o trascurati in quelli che convenzionali non sono. A questo proposito sono stati illustrati i principi di base della cosiddetta tomografia a emissioni di positroni (PET) *on line*, per il monitoraggio della dose immediatamente dopo i trattamenti con ioni carbonio. Essa sfrutta l'interazione di tali ioni con i neutroni contenuti nei tessuti a dare  $^{11}\text{C}$  radioattivo che subisce decadimento  $\beta^+$ , così da poter essere individuato con la metodica PET.

È stato poi illustrato il problema dei movimenti d'organo e le sue gravi ricadute in adroterapia, a causa della selettività balistica di quest'ultima.

La relazione di Debus (*Czernylinik*, Heidelberg) ha mostrato lo stato dell'arte e le future tendenze dell'adroterapia, mentre Carl Rossi (*Loma Linda University Medical*

Center, Loma Linda) ha esposto i risultati di un'esperienza ormai pluriennale sul trattamento della prostata con accenni a modifiche al frazionamento standard.

Interessantissima la relazione di Chauvel e Iborra, del gruppo di Nizza, riguardo i trattamenti con protoni dell'occhio. Essi hanno posto l'attenzione sui problemi operativi legati alla superficie curva dell'organo da trattare, sulla necessità di schermare il nervo ottico e il cristallino, sui compensatori in plexiglas necessari nei trattamenti del melanoma congiuntivale per proteggere la parte interna dell'occhio, sulla variazione del risultato dosimetrico a seconda dell'approccio di trattamento prescelto, sull'introduzione della retinografia in fase di pianificazione per una più completa individuazione dei punti di repere per la tracciabilità del bersaglio e sul problema dei margini.

L'intervento di Cuttone dei Laboratori Nazionali del Sud ha fornito lo stato dell'arte della protonterapia attualmente effettuata presso il centro di Catania.

Krengli (Ospedale di Novara) ha presentato un'interessante relazione sul confronto piani di cura con protoni e ioni di carbonio e con raggi X convenzionali. Pur sembrando l'argomento già abbondantemente trattato in letteratura, l'originalità della sua trattazione è emersa dall'uso delle più moderne e sofisticate tecniche di pianificazione e trattamento con raggi X e dalla selezione di una casistica pre studiata.

Gli altri interventi della giornata hanno visto l'alternarsi di varie figure (Rossi, Gerardi, Pallia, Sanelli, Orecchia) coinvolte nel progetto del Centro Nazionale per l'Adroterapia (CNAO) di prossima apertura a Pavia. Sono stati esaurientemente illustrati sia lo stato di avanzamento dei lavori che le soluzioni prescelte per la strutturazione del sito, inclusi i criteri per la selezione dei pazienti, la classificazione dei trattamenti, la

collocazione del personale nelle varie aree di lavoro e la sua formazione. Il problema del monitoraggio del fascio è stato affrontato esaurientemente da Cirio dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare di Torino.

Il corso ha visto la presenza e la partecipazione vivace di parecchi operatori del settore, sia medici che fisici, provenienti anche da molti paesi anche extra europei. L'ubicazione della sede del corso, nel cuore di Milano, ma di agevole accesso con i mezzi pubblici, ha sicuramente favorito la partecipazione.

Tra gli oratori, qualche defezione "eccellente", causata da motivi indipendenti dalla volontà degli interessati, è stata abilmente supplita.

L'organizzazione del corso è stata complessivamente buona, inclusa la gestione dell'accreditamento ECM, sebbene i questionari riportassero alcune domande relative ad argomenti non esplicitamente trattati durante il corso (inconveniente che a volte si riscontra nel rispondere ai questionari ECM di corsi accreditati).

La documentazione fornita, sotto forma cartacea, è rimasta sprovvista di alcune relazioni, probabilmente per motivi legati al tempo necessario per la stampa degli atti. Da questo punto di vista, si sarebbe dimostrato più versatile, oltre che meno voluminoso, il supporto informatico; le relazioni pervenute alla segreteria organizzativa avrebbero infatti potuto essere aggiunte in breve tempo anche se disponibili solo all'ultimo o modificate.

Come accennato in precedenza, l'evento si è svolto seguendo un ritmo sicuramente accettabile, anche se, in alcune fasi, una moderazione più decisa degli interventi avrebbe potuto evitare ritardi e garantito un più proficuo utilizzo del tempo a disposizione.

## L'ISTITUTO CENTRALE DI TERAPIA FISICA

diretto dal Prof. Dott. Carlo Colombo  
Docente di Terapia Fisica  
alla Regia Università di Roma

**Cenni sopra l'impianto, il funzionamento e l'organizzazione dell'Istituto**  
1903 - Stab. Menotti Bassani & C - Milano

a cura di Luca Moro

*Servizio di Fisica Sanitaria - Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia*

L'otto marzo 1902, alla presenza delle Autorità, dei personaggi più cospicui e di un'immensa folla di cittadini, S.E il Ministro G. Baccelli inaugurava solennemente, con uno dei suoi smaglianti discorsi, la nuova sede dell'Istituto Kinesiterapico di Roma, che da quel giorno prendeva il nome di Istituto Centrale di Terapia Fisica.

Questa solennità consacrava in Italia il trionfo di un indirizzo scientifico già maturo fra gli stranieri, e significava la realizzazione di un'idea lungamente meditata e perseguita con instancabile pertinacia.

Poiché non bastava far conoscere ed apprezzare, anche in Italia, i nuovi sistemi di cura basati sui principali elementi fisici: *aria, acqua, luce, calore, movimento, elettricità* ecc. Occorreva riunirli tutti, nella loro attuazione più perfetta e completa, in un unico Stabilimento appositamente edificato; e coordinarli in modo che chi ne avesse la suprema direzione potesse liberamente scegliere, fra i vari agenti fisici, quelli che più convenissero ai singoli pazienti.

E questa fu l'idea che informò tutta l'opera del Prof. Colombo.

Durante il suo viaggio di perfezionamento all'Estero egli fermò la sua attenzione sopra alcuni inconvenienti che, a die vero, si verificano dappertutto. A Parigi, a Londra, a Vienna, a Berlino, a Stoccolma, a Wurzburg esistono Istituti rinomatissimi, diretti con severa disciplina e con intendimenti scientifici da uomini illustri; ma essi sono limitati all'applicazione di uno o di pochi agenti fisici: sono cioè *Istituti di ginnastica medica e di massaggio* o *Istituti ortopedici*, o *Istituti di elettroterapia e raggi X* o *Stabilimenti di bagni e idroterapia*, e via dicendo.

Or bene, questa limitazione delle proprie risorse, questa specializzazione troppo analitica della terapia fisica porta con sé un grande inconveniente, difficilissimo ad evitare anche colla maggiore buona volontà e colla più onesta coscienza. Essa induce il medico specialista a circoscrivere la propria attenzione al solo elemento curativo che egli possiede, rende i suoi apprezzamenti troppo parziali e falsa il suo criterio terapeutico, distraendolo dal prendere in considerazione tutti gli altri elementi di cura, che per lui non esistono.

Lo specialista che, in buona fede, acquista lentamente l'abitudine di ritenere che la sua *acqua* o la sua *elettricità* od il suo *massaggio* è la panacea di tutti i mali, non solo si espone a danneggiare molti dei suoi pazienti che priva, inconsciamente, di altre risorse forse più efficaci, ma scredita senza volerlo la specialità che coltiva.

Quando, invece, tutti gli agenti fisici, che rappresentano tanti e così svariati mezzi di cura, siano raccolti in un insieme armonico e sintetico sotto la direzione della stessa persona, l'inconveniente lamentato non è più a temere.

Un programma così grandioso non si poteva attuare d'un tratto: occorrevano enormi somme che in Italia, e per un'impresa simile, non era facile trovare.

Primo nocciolo fu nel 1895 il piccolo Istituto Kinesiterapico di Torino, ove si praticano solamente il massaggio e la ginnastica medica; quello di Montecatini, aperto nell'estate seguente, ebbe in più l'elettroterapia; finché nel 1896 sorse l'Istituto Kinesiterapico di Roma, ch'ebbe la sua prima sede nel Palazzo dell'Esedra, a Piazza Termini.



Ed in questo Istituto che sembrò allora una grande audacia, perché vi furono impiegati capitali ingenti forniti da uomini coraggiosi e pieni di fede nell'idea del promotore, il programma si venne attuando, attraverso mille difficoltà.

Alla Kinesiterapia furono ben presto aggiunte l'Ortopedia e l'Elettroterapia, poi gli Apparecchi radiografici, e più tardi la Fototerapia ed un embrione di Idroterapia; colle quali fu vinta la prima battaglia e si gettò il seme da cui doveva poi nascere la maggiore sede odierna della Terapia fisica, l'attuale Stabilimento.

#### *Ubicazione*

L'edificio sorse sotto lieti auspici. Il primo e più fortunato si ebbe nella intesa perfetta, nella completa fusione spirituale del medico che ideò coll'architetto che eseguì, con anima d'artista, il progetto per la costruzione.

E infatti, al solo guardare le linee esteriori del palazzo, ispirate alla classica purezza dello stile greco-romano, e la decorazione pittorica dei 10 grandi quadri in mosaico, - simboleggianti la *Storia della Medicina*, dall'empirismo più remoto alle ultime applicazioni dell'elettricità - già s'indovina l'uso a cui esso è destinato. L'architettura adottata, quindi, per sé stessa, dà carattere di pubblico edificio all'Istituto, e risponde alle esigenze di massima luce nei locali ove si praticano le varie cure.

L'edificio occupa un intero spazio isolato di mq. 3600 fra le via Plinio, Adriana, Boezio, Orazio; ed ha una superficie coperta di circa mq. 1600, oltre a mq. 300 di porticato. Il rimanente spazio è occupato dal giardino e dalla palestra o cortile pompeiano.

Anche la località scelta è ben lungi dall'essere così disadatta e remota, come qualcuno vorrebbe persuaderci. Un simile Stabilimento non si potrebbe concepire situato in una località centralissima, rumorosa e molto in vista, in un'aria inquinata dal pulviscolo delle strade affollate: occorre isolamento, quiete, sole, aria pura, luce!

Ed è appunto ciò che abbiamo trovato in abbondanza in quest'angolo dei Prati di Castello. Aria, luce, sole entrano a torrenti dalle finestre spaziose nelle sale delle cure, e risvegliano nei pazienti un senso di dolce benessere, di quiete, di allegria.

L'ampio isolato su cui sorge l'Istituto per-

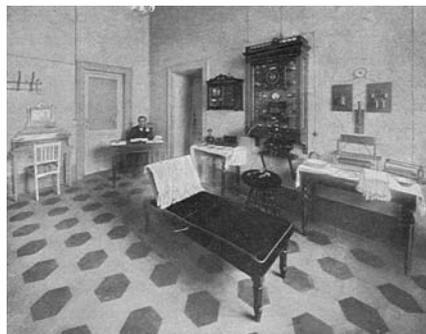
mette di godere, dalle sale superiori, uno dei più belli panorami di Roma. A sud vi è il Castel Sant'Angelo, e nello sfondo il Gianicolo verdeggianti d'alberi e superbo della Fontana di Montorio e del bel monumento a Garibaldi; a ponente si aderge la maestosa cupola di San Pietro, con la lunga distesa dei palazzi Vaticani; a levante il Pincio si presenta allo spettacolo col magnifico digradante ingresso marmoreo.

Anche il quartiere va ogni giorno trasformandosi ed acquistando maggiore importanza. Da tutte le parti sorgono villini e palazzine; e, fra poco, l'apertura del Palazzo di Giustizia ne farà uno dei centri più attivi della Capitale. Nuove strade, nuovi ponti e numerose linee di tramways e di omnibus collegano il Quartiere dei Prati di Castello col centro di Roma, al quale esso trovasi assai più vicino di quanto comunemente si immagini. Dieci minuti bastano per venire a piedi, comodamente, dal Corso, per via Tomacelli e Piazza Cavour, all'Istituto.

Con tanta facilità di accesso non deve far meraviglia che la gente vi accorra in folla. Anche al Riparto bagni - quantunque a Roma non manchino Stabilimenti balneari centralissimi - è tanta l'affluenza, che gli attuali camerini, per quanto numerosi, riescono insufficienti. (...)

#### *Elettroterapia*

Il Riparto elettroterapico è situato nella parte occidentale dell'edificio. La sezione dove si applica l'*elettricità dinamica* è fornita dei più perfetti apparecchi per le correnti *continua, alternata sinusoidale e trifasica, interrotta, faradica e monodica a tensione* sistema Iodko-Colombo. Un quadro generale di congiungimento, a cui è collegata una poderosa dinamo, permette di dosare e misurare la corrente secondo quanto esigono le più delicate operazioni, mediante *reostati, voltmetri, amperometri* ed altri strumenti di precisione.



*Sala per l'elettricità dinamica*

Tutte le forme di corrente sopradette vengono applicate o direttamente o coll'intermediario dell'acqua, sotto forma di *bagni idroelettrici generali* o di *pediluvii* e *maniluvii elettrici*. Per una maggior comodità dei pazienti e per la speditezza del servizio, le sale per *bagni idroelettrici* sono due, con uno spogliatoio contiguo che le disimpegna.



Sala per bagno idroelettrico

Quanto ai molti e noti inconvenienti che si verificano abitualmente nell'applicazione dei bagni idroelettrici generali, e che si riferiscono alle oscillazioni di intensità della corrente ed alla difficoltà dell'isolamento completo, noi crediamo averli eliminati servendosi sempre della corrente costante prodotta da una apposita dinamo, e installando, invece delle solite vasche di legno o di cemento, le vasche di porcellana che è la materia più perfettamente isolante che si conosca.

Un'altra sala attigua è adibita alle applicazioni di *elettricità statica*.



Sala per l'elettricità statica.

Si distingue la macchina di Wimhurst, la postazione (isolata) per il paziente, la coppa per la doccia elettrica e la pedana collegata alla macchina.

È in funzione una macchina elettrostatica Wimhurst [1] con dischi in ebanite di cm. 90

di diametro, animati da un motorino elettrico: ma usiamo preferibilmente una potentissima macchina a *cilindri* in ebanite, sistema *Bonetti*, la prima di tal genere introdotta in Italia. Tutte le forme di franklinizzazione [2] sono applicate: bagno e doccia elettrostatici, soffi, effluvi, scintille, trasfusione medicamentosa, correnti di Morton [3], ozonizzazione, ecc. ecc.

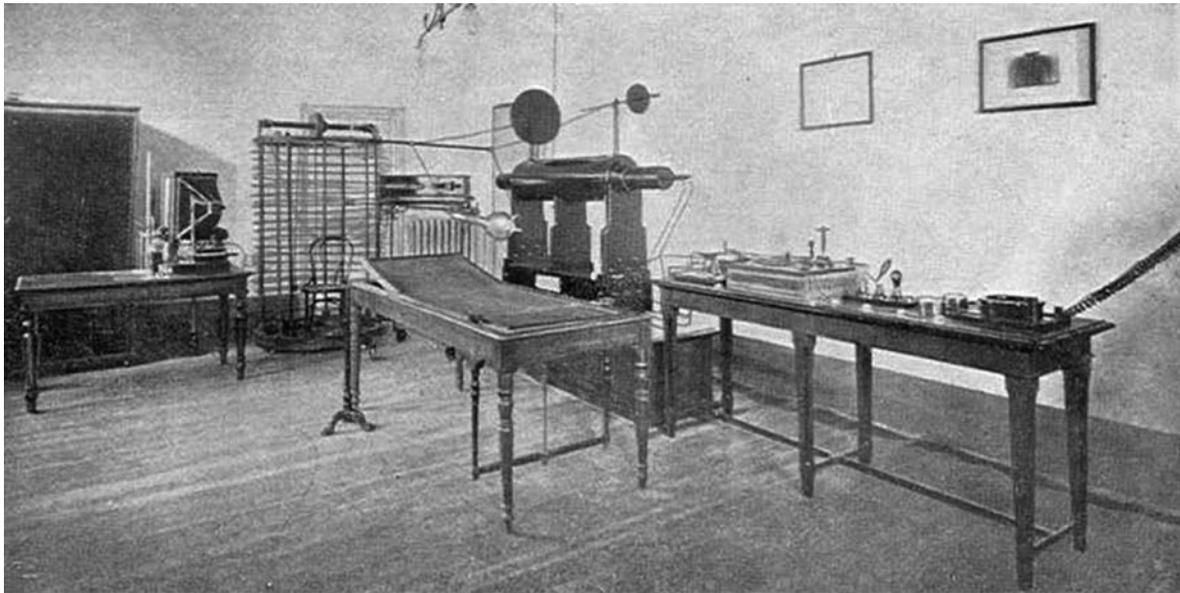
Il dispositivo per l'applicazione delle *correnti ad alta frequenza* o *d'Arsonvalizzazione* [4] comprende, oltre al rocchetto di Ruhmkorff di cui si parlerà in seguito, un secondo *condensatore*, un *solenioide*, un *risuonatore* ed un *letto di condensazione*. Questa forma di correnti elettriche ha qualche cosa di meraviglioso: perché, mentre esse raggiungono una frequenza di oltre *due milioni* di alternanze per minuto, e più di duecentocinquantamila volts di tensione, influenzano beneficamente il corpo umano senza produrre nel paziente alcuna sgradevole sensazione.

#### Raggi Röntgen

Col precedente ha molta affinità il vicino *Riparto Röntgen*, nel quale, oltre alle operazioni di *radioscopia*, *radiografia*, e *radioterapia*, si fanno anche le applicazioni *delle correnti ad alta frequenza di d'Arsonval*.

Questo Riparto è senza contrasto il più importante di quanti ne esistano, non solo in Italia ma in Europa. Qui funziona un rocchetto di Ruhmkorff, la cui scintilla misura metri 1.04 di lunghezza, potenza che la stessa Casa A.E.G. di Berlino non ha potuto più raggiungere per la difficoltà di ritrovare la giusta composizione dell'isolante. Ecco le misure di questo colossale rocchetto: lunghezza del primario m. 2.20; diametro del secondario m. 0.37; lunghezza del condensatore m. 3; peso del rocchetto e del condensatore Kg. 500; lunghezza del filo avvolto intorno al secondario chilometri 120.

Lanciando in questa bobina la corrente costante di una dinamo a 20 ampères e 110 volts con almeno 3000 interruzioni isocrone al minuto, ed usando un tubo di Crookes adatto, si ottiene una tale intensità e fissità di raggi anticatodici da rendere chiaramente visibili gli organi più profondi e più minuti. L'*esame radioscopico* dei polmoni, del cuore, del fegato, dei reni, del bacino, ecc. riesce molto agevole, e se ne può in pochi secondi fare la *radiografia*.



Sala Röntgen per radiografie e per correnti ad alta frequenza. Si distingue il rocchetto di Ruhmkorff, il tubo di Crookes e il dispositivo per l'applicazione delle correnti ad alta frequenza

Una così grande intensità di irradiazione catodica è pure preziosa per la *radioterapia* in alcune malattie cutanee, specie nel *lupus*.



Macchina di Wimshurst

[1] La macchina elettrostatica a induzione ideata da James Wimshurst verso il 1880 si compone di due dischi, recanti stretti settori di foglio di stagno incollati lungo la circonferenza, posti in rotazione in senso contrario. Da entrambi i lati si trovano dei conduttori, terminanti con spazzole metalliche che sfregano contro i settori. La carica è indotta su due collettori ricurvi e accumulata in una coppia di bottiglie di Leida collegate a due elettrodi

scorrevoli. Questa macchina assicurava un buon funzionamento anche con tempo umido e non era soggetta a inversioni di polarità. Oltre ad essere utilizzata nei laboratori, fu adoperata per cure mediche e come sorgente di alta tensione per i primi tubi a raggi X. (Istituto e Museo di Storia della Scienza, Firenze).

- [2] Fisica in Medicina n. 2/2002, pag. 187-189.
- [3] Morton - Elettricità statica come mezzo terapeutico, ossia cura delle malattie col metodo di Franklin. Annali universali di medicina e chirurgia (1881 ago, Serie 1, Volume 258, Fascicolo 8).
- [4] Nel corso dei suoi studi sulle correnti ad alta frequenza, d'Arsonval scoprì che una corrente elettrica alla frequenza di 10 kHz o più produceva una sensazione di calore nell'attraversare i tessuti, senza essere accompagnata dalla contrazione muscolare dolorosa che si avverte a frequenze più basse. A partire dall'inizio del XX secolo, l'impiego in medicina di correnti a frequenza fino a 3 MHz si diffonde soprattutto per il trattamento di affezioni dolorose dell'apparato muscolo-scheletrico, in alternativa ad altri tipi di terapia fisica basati sul calore.

## REPORT NCRP n° 147

Recensione a cura di Giuseppe Guidarelli

Servizio di Fisica Sanitaria - Ospedale Maggiore - Bologna

Già da una prima e rapida lettura del Report NCRP n°147, senza soffermarsi sui numerosi e utili grafici e tabelle, si ha la netta impressione che il gruppo di lavoro misto (NCRP e AAPM) che ha realizzato il documento, abbia voluto condurre coloro che si occupano di progettazione di schermature fisse in radiologia diagnostica, lungo un percorso di puntuale e rigorosa applicazione della filosofia ALARA.

Il rapporto va infatti a sostituire, per le parti relative agli argomenti trattati, l'NCRP n° 49 ormai vecchio di 30 anni nel quale aveva certamente più rilevanza il principio di cautela rispetto a quello di ottimizzazione delle schermature.

Ciò non significa che un opportuno "conservatorism" non sia mantenuto; infatti già nelle prime pagine vengono definite alcune assunzioni cautelative che meritano di essere brevemente citate:

- Non si considera l'attenuazione della radiazione primaria costituita dal paziente (fattore di riduzione da 10 a 100)
- Si assume sempre che la radiazione incida in maniera ortogonale sulle barriere
- Si trascura la eventuale presenza di materiali schermanti quali, bandelle o teli piombiferi, personale con camici piombiferi ecc.
- Si assume che la radiazione di fuga sia quella massima consentita (0,876 mGy/h kerma in aria a 1 metro). In pratica tale radiazione può essere assai inferiore.
- La radiazione diffusa è determinata in condizioni (fantocci e campo di radiazione) tali da produrre il massimo di diffusione
- Si raccomandano fattori di occupazione relativamente alti.
- Si raccomanda di utilizzare lo spessore di materiale schermante immediatamente superiore a quello calcolato nel

caso questo non si trovi in commercio.

- Si suppone che la minima distanza dalla barriera ove possa essere presente un individuo, sia 0,3 m, anche se spesso tale distanza dalla parete è assai superiore.

Vengono poi esaminate, da un punto di vista radioprotezionistico, le differenti sistemazioni e installazioni radiologiche: dalle semplici sale radiografiche o radiografiche e fluoroscopiche alle sale di interventistica, alle sale toraci, alle installazioni mammografiche e alle TC; tutto ciò senza dimenticare di analizzare le caratteristiche dei vari elementi architettonici e di protezione.

Interessante è pure la descrizione del percorso lungo il quale ci si dovrebbe muovere a partire dall'intenzione di realizzare una sala radiologica, sino alla determinazione definitiva delle schermature da adottare. E' un percorso fatto assieme da più professionisti che operano in sintonia nelle varie fasi della progettazione, nelle il "qualified expert should be involved". Non è mai capitato a nessuno, nelle nostre aziende sanitarie, di essere coinvolti nell'analisi delle schermature a cose fatte?

Entrando più in dettaglio, vengono esaminati i parametri che occorre tenere in considerazione nella progettazione delle schermature. Innanzitutto i vincoli di dose  $P$  (obiettivo della schermatura) che vengono raccomandati a 0,1 mGy/sett (5 mGy/anno) per le "controlled areas" e 0,02 mGy/sett (1mGy/anno) per le "uncontrolled areas"; gli esperti qualificati italiani, che intendano riferirsi a tale rapporto potranno ovviamente modulare i valori di  $P$  tenendo anche conto di fattori economici e sociali.

Come detto, si raccomanda di usare un principio di cautela nella determinazione del fattore di occupazione  $T$ . Nel caso non si possiedano informazioni più precise viene proposta agli esperti qualificati la seguente tabella:

Tipologia delle aree	Fattore di occupazione (T)
Sale di controllo, uffici, laboratori, reception, luoghi di gioco di bambini, negozi, corridoi e sale di aspetto zone di refertazione, postazioni infermieri	1
Stanze usate per visita pazienti o trattamenti	1/2
Corridoi, gabinetti, ascensori con manovratore	1/5
Zone di corridoi in prossimità delle porte	1/8
Ripostigli, magazzini, aree di vendita, sale di attesa senza personale	1/20
Aree esterne con traffico veicolare o pedonale, parcheggi incustoditi, scale, ascensori automatici, postazioni di portiere	1/40

La novità più evidente rispetto a passate raccomandazioni riguarda il carico di lavoro  $W$ . Il rapporto infatti, riferendosi a precedenti lavori di Douglas Simpkin (1996), nei quali fu pubblicato il risultato di uno studio effettuato dal Task Group n° 9 dell'AAPM, introduce la necessità di analizzare la distribuzione di carico di lavoro rispetto ai kV. Nel citato studio furono esaminate 14 istituzioni sanitarie e circa 2500 pazienti, al fine di ricavare la distribuzione di carico di lavoro, espresso in mA × min, rispetto al poten-

ziale utilizzato in 7 tipi di installazioni radiologiche. Le tabelle che ne derivano sono presentate per incrementi di 5 kV da 25 a 140 kV. Ad esempio, graficamente, ecco la evidente differenza tra un uso di  $W$  che si avrebbe immaginando il carico di lavoro a 100 kV rispetto ad un'analisi più accurata della sua distribuzione; ovviamente la curva di trasmissione nel caso di  $W$  distribuito risulta più bassa e quindi sarà richiesta una schermatura inferiore.

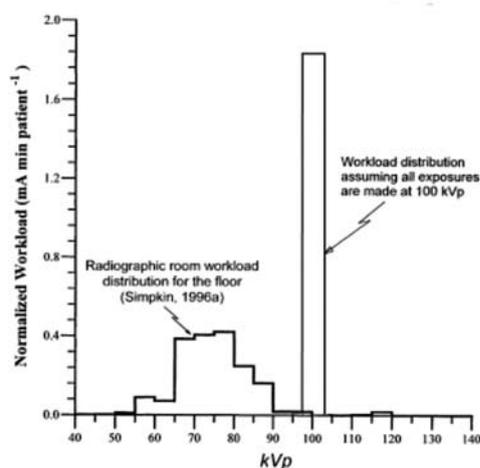


Fig. 4.1. The workload distribution *Rad Room (floor or other barriers)* obtained from the AAPM-TG9 survey (Simpkin, 1996a) for the x-ray beam directed at the floor of a radiographic room compared to the workload distribution assuming all exposures are made at 100 kVp.

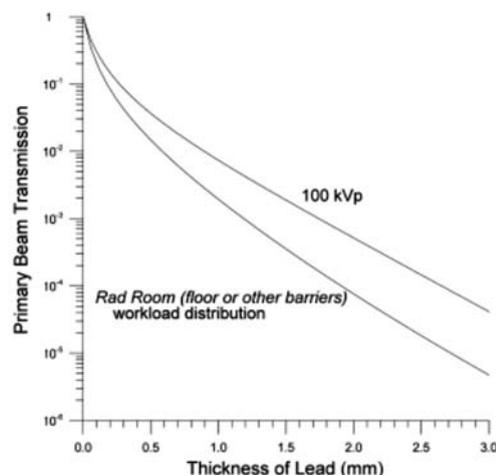
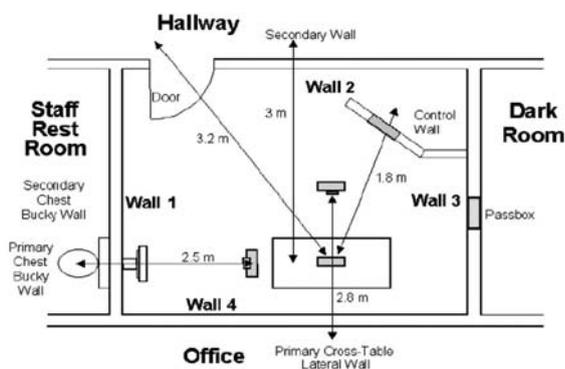


Fig. 4.2. The primary beam transmission through lead for x rays produced at 100 kVp and also for the *Rad Room (floor or other barriers)* workload distribution shown in Figure 4.1.

Per quanto concerne il fattore di uso  $U$  può essere interessante segnalare alcuni esempi derivanti sempre da un lavoro di Simpkin e il suggerimento di assegnare  $U=0$  al soffitto nelle sale radiologiche e considerare che in mammografia e in fluo-

roscopia con intensificatore di brillantezza non esistono barriere primarie ( $U=0$ ) in quanto si suppone che la radiazione sia completamente assorbita dal recettore d'immagine



Dopo l'analisi dei fattori necessari alla progettazione si giunge al metodo di calcolo delle schermature che si può riassumere nelle seguenti relazioni

$$B(x) = \left(\frac{P}{T}\right) \frac{d^2}{K^1 N U} \quad B(x) = \left[ \left(1 + \frac{\beta}{\alpha}\right) e^{\alpha x} - \frac{\beta}{\alpha} \right]^{-\frac{1}{\gamma}}$$

$$x = \frac{1}{\alpha} \ln \left[ \frac{\left(\frac{NTK^1 U}{Pd^2}\right)^{\gamma} + \frac{\beta}{\alpha}}{1 + \frac{\beta}{\alpha}} \right]$$

$B(x)$  è il fattore di trasmissione richiesto per conseguire l'obiettivo di radioprotezione e nella seconda relazione, esso è individuato dalla funzione, ricavata empiricamente, proposta da Archer e altri (1983), ove  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  sono parametri di *fitting*;  $x$  è lo spessore della barriera richiesta. Inoltre:

- $P$ : vincolo di dose
- $d$ : distanza dalla sorgente
- $N$ : numero dei pazienti
- $T$ : fattore di occupazione
- $U$ : fattore di uso
- $K^1$ : Kerma in aria medio per paziente a 1m dalla sorgente

Al fine di consentire un uso pratico della metodica, il rapporto fornisce, nel caso ve ne fosse necessità, i valori di kerma in aria nelle varie situazioni radiologiche per installazioni di media e alta attività lavorativa e, soprattutto, fornisce i valori dei parametri di *fitting*  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  delle curve di trasmissione della radiazione attraverso piombo, calcestruzzo, acciaio, vetro, gesso e legno. Tali parametri vengono forniti sia per radiazioni emesse da 25 a 150 kV con incrementi di 5 kV sia per le diverse situa-

zioni radiologiche per le quali erano state determinate le distribuzioni di  $W$  in funzione dei kV. Viene data così all'esperto qualificato la possibilità di confrontare i risultati impiegando il "vecchio" e il "nuovo" approccio alla progettazione. Il rapporto è poi ricco di esempi pratici, minuziosamente descritti, che guidano il lettore passo dopo passo nell'applicazione del metodo. Tali esempi si riferiscono a tutte le applicazioni radiologiche, compresa la TC, tranne quelle della radiologia dentale per le quali, come indicato, si rimanda allo specifico rapporto NCRP 145.

Non sono da trascurare le appendici nelle quali vengono forniti tutti i dati necessari per costruire le curve di trasmissione e vengono descritte le procedure dettagliate per lo sviluppo dei calcoli relativamente alle barriere primarie e secondarie.

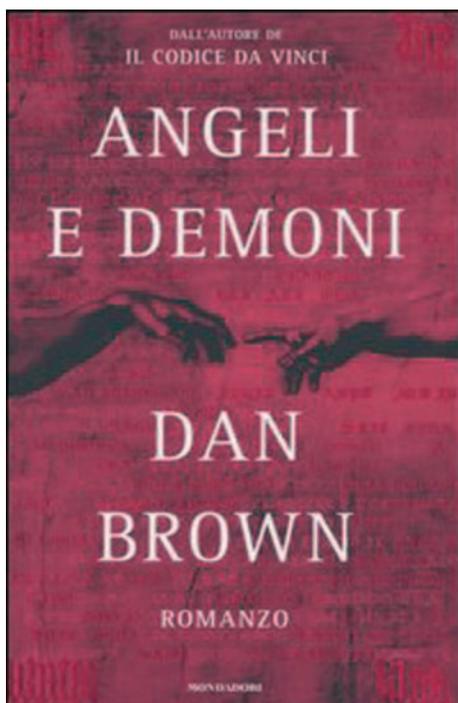
In conclusione il rapporto N° 147 dell'NRCP è uno strumento che non solo non può essere trascurato, per il nuovo approccio ivi proposto, dagli esperti qualificati incaricati di progettare le barriere protettive in radiologia diagnostica, ma la sua lettura è fortemente consigliabile, come accrescimento culturale, a tutti i fisici medici e, per certe parti, anche ad altri professionisti coinvolti nella progettazione come architetti e ingegneri.

Che dire allora, alla luce di questo documento, di coloro (non sono pochi) che rapidamente propongono barriere di 2 mm di Pb come schermatura alle pareti e porte in una sala radiologica?

Sicuramente potranno confrontare il loro intuito con i risultati derivanti dal documento (eventualmente utilizzando i fogli EXCEL che, con il solo merito della pazienza, ho realizzato per facilitare i calcoli<sup>1</sup>), essendo, però, consapevoli che anche i "2 mm" sono frutto di un processo di ottimizzazione storico che si fonda, fra l'altro, sulla necessità, forse non americana, di rendere disponibili le sale schermate per i più vari cambiamenti di disposizione e di tipo delle macchine radiologiche che spesso vengono richiesti dalle Direzioni degli ospedali nostrani.

<sup>1</sup> Tali file sono scaricabili dal sito dell'AIFM

Introduciamo da questo numero una nuova Rubrica: "L'angolo della lettura". L'intento è di segnalare opere di letteratura non scientifica aventi aspetti attinenti la Scienza in generale e la Fisica in modo particolare. I soci sono invitati a collaborare inviando le loro recensioni.



Dan Brown

## ANGELI E DEMONI

Mondatori, 2004 – 562 pagine

Recensione curata da Giampiero Tosi

*Scienza e Fede in un thriller fantascientifico  
che potrà piacere ai fisici*

Leonardo Vetra, uno dei più valenti scienziati del CERN, è anche un sacerdote cattolico. Nella teoria del *Big Bang*, che ricostruisce e descrive l'evoluzione dell'energia e la formazione dell'Universo a partire da una frazione infinitesima di tempo successiva al "tempo zero", vede una conferma della teoria creazionista, e quindi dell'esistenza di un'Entità identificabile con il Dio della religione cattolica.

Secondo Vetra, le leggi della fisica, che a partire dal *Big Bang* regolano il comportamento dell'energia e della materia nell'Universo, "sono la tela su cui Dio ha dipinto il suo capolavoro".

Non solo, ma nel corso delle sue ricerche è riuscito a produrre e, grazie a un dispositivo ingegnoso e segretissimo, a mantenere stabili quantità molto piccole, ma ponderali, di antimateria. Vetra sa bene che nell'annichilazione di un solo grammo di antimateria si sprigionerebbe una quantità di energia pari a quella di una bomba atomica da 20 chiloton, come quella che aveva distrutto Hiroshima, e pensa di aver trovato, con la sua scoperta, il modo di risolvere i problemi della fame di energia nell'intero pianeta.

Soltanto il direttore del CERN, Maximilian Kohler, immobilizzato da anni su una carrozzella, e la figlia adottiva di Vetra, Vittoria, una biologa giovane e affascinante, sono al corrente della sua scoperta; e soltanto Vittoria conosce il principio di funzionamento del dispositivo inventato dal padre.

Un giorno, Vetra viene ritrovato assassinato in modo barbaro nel suo studio al CERN: l'assassino ha impresso a fuoco sul suo torace l'*ambigramma*<sup>1</sup> degli *Illuminati*, una setta di fanatici<sup>2</sup> che si riteneva scomparsa da molto tempo, e gli ha enucleato un occhio.

<sup>1</sup> Un *ambigramma* è una forma grafica costituita da lettere, che può essere letta in almeno due maniere diverse, cioè se ruotato di 180° la lettura è ancora possibile, ma può cambiare di significato. Un *ambigramma* è detto *omogramma* se le due letture danno luogo alla stessa parola, *eterogramma* se le parole sono diverse.

<sup>2</sup> Illuminati (*Illuminatenorden*): storicamente, società segreta a sfondo etico-religioso, strettamente legata alla massoneria, fondata nel 1776 in Baviera da A. Weishaupt. Essa si proponeva come alternativa alla religione cattolica e aveva come base una dottrina che mirava alla perfezione spirituale dell'uomo e al predominio della ragione sulla fede. Nel suo romanzo Dan Brown (l'autore del più noto *Codice da Vinci*) ne anticipa di oltre un secolo la fondazione, attribuendola a un'élite culturale del Rinascimento (alla quale afferivano, fra gli altri, Galileo e il grande architetto e scultore Gian Lorenzo Bernini) e che l'avevano creata per opporsi al tentativo della Chiesa di mettere sotto processo, insieme con Galileo, il nuovo pensiero scientifico e il metodo della scienza. Secondo Dan Brown, il Bernini avrebbe riempito i suoi capolavori architettonici, e la stessa celeberrima statua raffigurante l'estasi di Santa Teresa, di simboli esoterici e di raffigurazioni contrarie alla Chiesa di Roma.

Kohler, che si rende subito conto del fatto che dietro l'assassinio di Vetra non può non esserci un gigantesco complotto che può mettere a rischio l'esistenza della Chiesa e, forse, dell'intera umanità, non dà pubblicità all'assassinio e non si rivolge alla polizia; convoca invece in gran fretta il maggior esperto mondiale di esoterismo, autore anche di un saggio sugli Illuminati, il professor Robert Langdon di Boston (che raggiungerà Ginevra in poco più di un'ora su un jet avveniristico) e Vittoria.

Kohler, Langdon e Vittoria ispezionano accuratamente lo studio di Vetra e un laboratorio segretissimo al quale potevano accedere soltanto lo stesso Vetra e la figlia adottiva, e la cui porta blindata si apriva soltanto guardando entro un sistema ottico programmato per riconoscere soltanto l'iride di Vetra e di Vittoria. Con raccapriccio e angoscia, Vittoria si accorge che dal laboratorio è sparito un cilindro contenente duecentocinquanta milligrammi di antimateria (che, annichilandosi, sprigionerebbe una quantità di energia corrispondente a cinque chiloton): una batteria tampone è in grado di alimentare per sole 24 ore i campi elettrici e magnetici che confinano l'antimateria, impedendole di entrare in contatto con la materia, e quindi di annichilarsi.

A Roma, contemporaneamente, sta per riunirsi nella Cappella Sistina il Conclave che dovrà scegliere il successore di un Pontefice la cui scomparsa improvvisa e imprevedibile (è stato trovato cadavere nel suo letto) ha già dato adito al sospetto di un complotto. Il Camerlengo, poche ore prima di intimare l'*extra omnes*, riceve un messaggio telefonico da uno sconosciuto, che gli preannuncia la distruzione del Vaticano: il cilindro contenente l'antimateria è stato trasportato e nascosto all'interno delle mura vaticane. Nel frattempo nella Cappella Sistina, dove sta per aprirsi il Conclave, non si sono ancora presentati i quattro cardinali più papabili: un francese, un tedesco, uno spagnolo e un italiano; e lo sconosciuto autore della telefonata ha dichiarato che gli stessi cardinali sono stati rapiti e che, a breve, sarebbero stati immolati come agnelli sacrificali sull'altare della Scienza, ciascuno in una chiesa o in un luogo di Roma ricollegabile ai simboli nei quali credevano gli Illuminati: terra, aria, fuoco e acqua.

Il tempo a disposizione per impedire l'assassinio dei cardinali prima, la distruzione del Vaticano subito dopo, è ormai brevissimo.

Langdon cerca negli archivi segreti del Vaticano, ai quali riesce ad accedere in modo avventuroso, la chiave per risolvere il problema, e crede di averla trovata in uno scritto sconosciuto dello stesso Galileo, il *Diagramma della verità*.

Nella parole di Galileo, Langdon individua, come in una caccia al tesoro, gli indizi per individuare le quattro chiese dove stanno per essere sacrificati i quattro cardinali. Inizia allora una corsa contro il tempo, tanto frenetica quanto inverosimile, che vede Langdon, Vittoria e ufficiali della Guardia Svizzera, cercare invano di trovare e salvare i cardinali rapiti, prima nel Pantheon, poi in Santa Maria del Popolo, nella stessa Piazza San Pietro, nella fontana di Trevi, in Santa Maria della Vittoria, in Castel Sant'Angelo.

Intanto stanno per scadere le 24 ore di autonomia della batteria tampone che, nel cilindro di Vetra, impedisce all'antimateria di venire in contatto con la materia e di annichilarsi. E' ormai chiaro che il cilindro si trova nel Vaticano, dove nonostante ricerche sempre più affannose non viene ancora recuperato, e che proprio negli stessi ambienti vaticani è stato concepito e sta per attuarsi l'apocalisse che provocherà, insieme con la distruzione della Basilica di San Pietro, il crollo della Chiesa cattolica e la rivincita della scienza per i torti patiti, a cominciare dal processo a Galileo. Le vicende finali, che rinunciando a descrivere per non togliere ai lettori il gusto della *suspence*, si susseguono a ritmo incalzante e coinvolgente. Alla fine, il cilindro esploderà, ma senza fortunatamente provocare la temuta devastazione.

Al pari del più noto *Codice da Vinci*, questo romanzo, pur se del tutto inverosimile, avvince un lettore colto, più ancora per i continui stimoli culturali, che per la stessa vicenda. Il tema del conflitto fra scienza e fede è affrontato soltanto sulla base di citazioni storiche, senza peraltro che l'autore lo approfondisca. Per i fisici che vorranno leggerlo, non sarà certo difficile distinguere gli spunti scientifici da quelli fantascientifici; meno facile, invece, sarà comprendere, per quanto riguarda i richiami all'arte rinascimentale, dove finisce la ricostruzione storica e dove inizia l'invenzione romanzesca. Ma forse, proprio in questa indefinizione dei confini fra realtà e fantasia, sta il fascino di questo romanzo, che si legge tutto d'un fiato.

## Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics

Rassegna a cura di Fabrizio Levrero

*Servizio di Fisica Sanitaria*

*Azienda Ospedale Università S. Martino - Genova*

### **L'introduzione del Programma di Mantenimento della Certificazione in Fisica Medica serve sia alla professione, sia all'utenza**

*Med. Phys 32 (9), September 2005*

Il *Maintenance of Certification (MOC)* è stato introdotto, in ambito statunitense, nella maggior parte delle specialità mediche quale naturale continuità alla Certificazione, che per sua natura è limitata nel tempo. Nelle discipline radiologiche il MOC è gestito dall'*American Board of Radiology (ABR)* e si concretizza in un apprendimento esteso all'intera vita professionale, che deve essere riconosciuto da esami periodici. Alcuni credono che questo processo incoraggi i Fisici Medici a una crescita professionale, altri invece pensano che l'aggiornamento sia correntemente perseguito da tutti, senza la necessità della supervisione di un'organizzazione professionale.

A favore del titolo interviene SR Thomas, Professore di Radiologia al *College of Medicine* dell'Università di Cincinnati - OH, Presidente del Comitato di Coordinamento ABR per il MOC. Egli ricorda che il passaggio da una Certificazione "a vita", a un programma di aggiornamento continuo è stato accettato da tutte le 24 specialità componenti l'*American Board of Medical Specialties* e che l'aggiornamento professionale costituisce una responsabilità individuale, tesa anche a soddisfare la fiducia dell'utenza.

Di parere contrario si dichiara invece JS Blinick, fino al 2001 *Chief Radiation Physics* al *Maine Medical Center* a Portland - OR e attualmente consulente. Egli premette che un rapporto dell'Istituto di Medicina dimostra che l'introduzione del programma MOC non ha ridotto il numero di pazienti morti a causa di errori medici e sottolinea l'ambiguità di limitare il programma a coloro che sono stati Certificati

dopo il 2002; il programma MOC secondo l'autore non ha dimostrato grande efficacia: ha solo diffuso la sensazione di "fare qualcosa" per migliorare la competenza professionale.

### **Permettere agli specializzandi di sostenere in anticipo l'esame di Fisica risulta utile sia per loro, sia per il dipartimento di Radiologia**

*Med. Phys 32 (10), October 2005*

Pochi anni or sono, le regole dell'*American Board of Radiology* sono state cambiate in modo da permettere agli specializzandi in Radiologia di dare l'esame di Fisica al secondo anno. Alcuni Fisici pensano che questo incoraggi lo studio precoce della Fisica Radiologica che è uno strumento importante per lo studio della Radiologia Clinica. Altri pensano invece che occorra scoraggiare tale pratica giacché l'apprendimento della Fisica necessita la frequenza ripetuta dei corsi.

L'argomentazione del titolo è sostenuta da K Banerjee, Direttore del Servizio di Fisica Medica al *St. Francis Medical Center* a Pittsburgh - PA. Egli, già esaminatore dell'ABR, afferma che sostenere l'esame durante i primi anni costituisce un concreto aiuto per lo studente: infatti, gli permette di superare un esame che sarebbe veramente impegnativo se cumulato con l'esame clinico che deve essere sostenuto necessariamente a fine corso. In aggiunta, il dr. Banerjee considera comunque un vantaggio che lo studente debba avvicinare dall'inizio una materia che gli sarà indispensabile per capire compiutamente le moderne tecnologie radiologiche.

Di diversa opinione è invece GT Barnes, Professore Emerito della *Physics and Engineering Division*, Dipartimento di Radiologia dell'Università dell'Alabama a Birmingham - AL. Egli concorda sul fatto che permettere agli studenti di sostenere

precocemente l'esame di Fisica risulti utile al dipartimento di Radiologia (maggiore disponibilità di studenti in fase avanzata degli studi da impiegare nell'attività clinica) e agli studenti (minore sovrapposizione di esami impegnativi), ma puntualizza che questo non giova all'apprendimento della Fisica. Egli aggiunge ancora che se l'esame è sostenuto troppo in anticipo gli studenti non hanno modo di apprezzare il ruolo fondamentale della Fisica nelle discipline radiologiche, anche perché non hanno avuto la possibilità di ruotare durante il tirocinio in discipline quali la Medicina Nucleare o l'Angiografia dove le competenze derivanti dallo studio della Fisica rivestono particolare importanza.

**I risultati ottenuti dalla ricerca scientifica sostenuta da finanziamenti pubblici dovrebbero essere immediatamente e gratuitamente messi a disposizione**

*Med. Phys 32 (11), November 2005*

Negli Stati Uniti la *Public Library of Science* offre la pubblicazione elettronica, dietro pagamento di una tariffa, di articoli accettati da riviste scientifiche, in modo da renderli immediatamente disponibili. Un altro organismo ha recentemente richiesto la pubblicazione elettronica, immediata e aperta alla consultazione pubblica, di articoli che si riferiscano a risultati scientifici ottenuti da ricerche finanziate dal *National Institute of Health*. Ci sono legittime argomentazioni sociali dietro queste richieste, tuttavia è innegabile che tutto questo abbia un impatto importante su argomenti pratici quali l'appartenenza a società scientifiche, gli introiti pubblicitari delle riviste o la

partecipazione ai congressi.

Favorevole all'opinione del titolo si professa C Orton, Professore Emerito alla *Waine State University* e Presidente dell'*International Union for Physical and Engineering Sciences in Medicine*; egli è stato presidente AAPM ed *editor* di *Medical Physics (MP)* dal 1997 al 2004. L'autore risponde basandosi sull'esperienza di MP; le fonti di sostentamento del giornale sono essenzialmente tre: la quota associativa dei membri AAPM, la sottoscrizione degli enti non associati (principalmente biblioteche) e la pubblicità, quest'ultima sia sulla copia cartacea sia nella versione elettronica. Gli articoli che si basano su fondi di ricerca pubblici ammontano a circa un terzo del totale, quindi permettere l'accesso *on-line* libero a questi non intaccerebbe l'interesse dei lettori (associati e biblioteche) che sarebbero in ogni caso interessati all'intera pubblicazione, viceversa potrebbe aumentare la pubblicità *on-line*, giacché aumenterebbe il numero di potenziali visitatori.

Di parere contrario è invece C Marshall, Professore di Radiologia alla *School of Medicine* della *New York University*. Egli contesta l'esempio portato dal prof. Orton, in quanto non applicabile in generale: molte pubblicazioni scientifiche non raccolgono soldi pubblicitari e si reggono interamente sulle sottoscrizioni. L'accesso libero eliminerebbe la necessità delle sottoscrizioni a pagamento o degli abbonamenti, e l'eliminazione di questo profitto indebolirebbe le società scientifiche, costringendole sostanzialmente a ribaltare i costi di pubblicazione sugli autori o in ultima analisi sulla comunità scientifica.

Commento all'articolo di C. Catena, D. Pomponi, G. Trenta, F. Celani, P. Marini, G. De Rossi, E. Righi: "Acqua pesante (D<sub>2</sub>O) irradiata: dal reattore nucleare alla cellula" (*Fisica in Medicina*, 4/2005, 365-379)

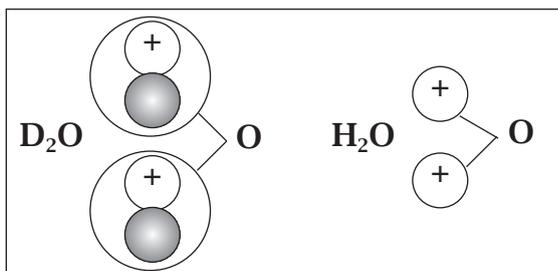
## RIFLESSIONI SULL'ACQUA PESANTE IRRADIATA

Franco Bistolfi

Libero Docente in Radiologia e in Radiobiologia

Ho letto e riletto con crescente interesse l'intrigante articolo di Catena e coll. (citato in occhiello), articolo che per i suoi contenuti merita un richiamo all'attenzione dei lettori di *Fisica in Medicina*. Il lavoro si riferisce ad esperimenti condotti da studiosi appartenenti a importanti Centri di ricerca, miranti alla soluzione di problemi completamente diversi da quello che rappresenta il nucleo centrale dell'articolo in causa. Chiarissimo esempio di *serendipity*, come riconoscono gli stessi autori.

Poichè dell'acqua pesante (D<sub>2</sub>O) avevo solo un lontano ricordo, mi ha molto colpito l'apprendere dei suoi numerosi effetti biologici, prevalentemente - ma non soltanto - citotossici. Costituita da due atomi di Deuterio e un atomo di Ossigeno, D<sub>2</sub>O può confrontarsi con l'acqua normale o leggera (H<sub>2</sub>O) secondo uno schema elementare, valido per molecole singole ma che nulla dice circa l'assetto polimerico-cristallino dell'acqua pesante rispetto a quello dell'acqua leggera. Vi ritorneremo più avanti.



Il diverso peso molecolare dei due prodotti (18 per H<sub>2</sub>O e 20 per D<sub>2</sub>O) ne giustifica il diverso peso specifico: 1g/cm<sup>3</sup> per H<sub>2</sub>O, 1.104 g/cm<sup>3</sup> per D<sub>2</sub>O. Ancor più interessanti sono altre proprietà fisiche dell'acqua pesante: essa congela a 3.82 °C invece che a 0 °C ed evapora a 101.4 °C invece che a 100 °C, come se le sue molecole fossero più strettamente legate fra loro e quindi più facilmente portate ad aggregarsi in ghiaccio e più difficilmente portate a liberarsi allo stato di vapore.

Questa ipotizzata maggior strutturazione della D<sub>2</sub>O rispetto a H<sub>2</sub>O si rispecchia anche nella sua maggior viscosità e sarebbe interessante accertare se D<sub>2</sub>O esibisca anche, rispetto ad H<sub>2</sub>O, valori più alti di ε<sub>r</sub> e indice di rifrazione, quali proprietà correlate con l'assetto intermolecolare delle sostanze.

La tossicità biologica di D<sub>2</sub>O, di cui l'articolo riporta una convincente letteratura che non riassumo per non ridurne l'efficacia, sarebbe dovuta sia alle sue proprietà fisiche di cattivo solvente, che al contenuto in Deuterio e alla conseguente deuterizzazione di biomolecole chiave (Kushner et al., 1999).

La tossicità di D<sub>2</sub>O varia inoltre con la concentrazione e quindi col rapporto percentuale D<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O sia nei terreni di coltura che nel bolo alimentare destinato agli animali da esperimento. Piccole percentuali di D<sub>2</sub>O non producono evidenti danni, ma se si alimentano i ratti esclusivamente con

D<sub>2</sub>O (100%) essi muoiono di sete nonostante il forte apporto idrico (Kushner et al., 1996).

Fra questi due estremi, Catena e coll. hanno sperimentato una serie di concentrazioni intermedie su tre linee cellulari (leucociti normali, cellule di leucemia linfoblastica acuta, linfoma di Burkitt), studiando come *end points* la sopravvivenza cellulare (FS) e l'induzione di apoptosi in funzione della concentrazione percentuale di D<sub>2</sub>O su grafici semilogaritmici.

Fermo restando l'invito a confrontarsi direttamente con questo lavoro, pur complesso ma di estrema chiarezza, mi preme qui soffermarmi sui prospettati *meccanismi d'azione della D<sub>2</sub>O irradiata*, non ancora del tutto chiariti e che sembrano aprire stimolanti scenari di ricerca radiobiologica.

L'acqua pesante, come tale, esercita sulle tre linee cellulari menzionate sicuri effetti citotossici di gravità crescente per concentrazioni di D<sub>2</sub>O nel terreno di coltura comprese fra 0 e 40%, con una CL 50 (concentrazione letale al 50%) compresa fra 16 e 19.5%. Anche l'andamento dell'apoptosi indotta da D<sub>2</sub>O si correla bene con gli effetti sulla FS agli stessi valori di concentrazione di D<sub>2</sub>O, pur evidenziandosi - nelle tre linee cellulari - un comportamento un po' meno uniforme in confronto a quello della sopravvivenza cellulare.

Ma l'osservazione sperimentale più intrigante si ha nell'aumento di effetto tossico della D<sub>2</sub>O a seguito di una irradiazione con altissima dose di raggi gamma (17 kGy), effetto condiviso anche da H<sub>2</sub>O irradiata con la stessa dose.

L'acqua pesante era stata irradiata in una serie di esperimenti a scopo battericida con 17 kGy di raggi gamma e la stupefacente scoperta casuale fu che a seguito di quella irradiazione D<sub>2</sub>O rivelava una citotossicità molto più alta sulle tre linee cellulari, a concentrazioni molto più basse e comprese fra 0 e 20%, anziché fra 0 e 40%. Le curve di FS, inoltre, permisero di calcolare in due linee cellulari una CL50 compresa fra 0.7 e 2.6% anziché fra 19 e 19.5%.

Ancor più sorprendente fu la *lunga dura-*

*ta* dell'incremento di effetto citotossico, dimostrata da esperimenti condotti dopo 1-6 mesi e dopo 20-36 mesi dall'irradiazione gamma. Si poté inoltre dimostrare un *deca-dimento tempo-dipendente dell'effetto citotossico* indotto dalla D<sub>2</sub>O irradiata, protraentesi per 2-3 anni.

In esperimenti su di una certa linea cellulare, miranti a confrontare l'effetto indotto da D<sub>2</sub>O e da H<sub>2</sub>O irradiate un anno prima con 17 kGy, si vide che entro i primi sei mesi dall'irradiazione l'effetto sulla FS era molto simile, ma che a distanza di un anno l'effetto letale di D<sub>2</sub>O irradiata era maggiore rispetto a quello di H<sub>2</sub>O irradiata, come se l'acqua leggera *avesse perso più facilmente* quel 'quid' tossico aggiunto dall'irradiazione.

È noto che la radiolisi dell'acqua porta alla formazione di radicali liberi molto reattivi, responsabili dell'azione indiretta delle radiazioni ionizzanti; ma la loro vita media è estremamente breve (ordine dei ms), tanto che per poterli dimostrare alla ESR (Electronic Spin Resonance) è necessario intrappolarli con tecniche di *spin trapping*.

È certamente ammissibile che l'irradiazione di D<sub>2</sub>O ingeneri radicali liberi deuterati, pur essi tossici; ma è più difficile ammettere che questi radicali deuterati possano sopravvivere in un mezzo liquido, senza reagire, per 2 o 3 anni.

Gli autori dell'articolo hanno anche condotto esperimenti aggiungendo *catalasi*, quale molecola *free radical scavenger*. Orbene, l'aggiunta di catalasi ridusse solo in parte l'incremento tossico da radiazione sia nelle colture trattate con D<sub>2</sub>O irradiata che in quelle trattate con H<sub>2</sub>O irradiata, ma soprattutto in queste ultime, così suggerendo che *soltanto una quota di quel 'quid' tossico aggiunto dall'irradiazione* sia riferibile ai radicali liberi prodotti dalla radiolisi.

Gli stessi autori, peraltro, ipotizzano come tema di future indagini il prodursi di *molecole stabili nel tempo e ancora reattive*.

Esistono ricerche dove l'irradiazione di sostanze allo stato secco (ad es. campioni di riso) vi induce reazioni radicaliche ancora

dimostrabili con opportune tecniche sperimentali 10-20 ore dopo l'irradiazione e persino a un anno di distanza da essa (Laming, 1922)<sup>(1)</sup>, come se il riso secco conservasse per lungo tempo un certo numero di *radicali liberi intrappolati* nelle sue maglie strutturali.

È ovvio, tuttavia, che le condizioni strutturali del riso o di altre sostanze solide, talvolta usate a fini dosimetrici, sono molto diverse da quelle dell'acqua, per cui l'intrappolamento stabile di radicali liberi *per lunghi periodi di tempo* sia nell'acqua pesante che nell'acqua leggera dopo irradiazione sembra un evento poco probabile.

Ne conseguono - a mio avviso - due possibilità non in contrasto fra loro: o *l'irradiazione di D<sub>2</sub>O e di H<sub>2</sub>O ad altissime dosi ingenera prodotti molecolari di lunga vita media e tossicamente attivi* (ipotesi degli autori), o *il 'quid' tossico aggiunto dall'irradiazione non è di natura soltanto radicalica, ma forse di natura stereochimica* (ipotesi dello scrivente).

E qui entra in gioco la struttura polimerica-cristallina dell'acqua pesante, proprietà già studiata in biofisica per l'acqua leggera negli anni '50-'60<sup>(2)</sup>, con la proposta di diversi modelli di assemblaggio statistico delle molecole H<sub>2</sub>O. Inoltre, il comportamento dielettrico dell'acqua porta a postulare l'esistenza di *clusters* molecolari, essendo - detto comportamento - una proprietà di aggregati molecolari piuttosto che di molecole singole<sup>(2)</sup>.

Si è detto all'inizio che la D<sub>2</sub>O ha una viscosità maggiore rispetto ad H<sub>2</sub>O e che le temperature di congelamento e di evaporazione fanno pensare a una struttura polimerica più complessa rispetto all'acqua leggera.

Ma come agisce una dose altissima di raggi gamma sui polimeri H<sub>2</sub>O e D<sub>2</sub>O? È forse possibile che accanto alla radiolisi ingenerante radicali liberi si verifichino pro-

cessi di *cross-linking* con la creazione di grossi *clusters* dotati di tossicità?

Non è forse probabile che questi ipotizzati supercluster radioindotti possano godere di una vita media molto più lunga dei piccoli radicali liberi?

E non potrebbero, gli stessi supercluster, identificarsi con le "molecole stabili nel tempo e ancora reattive" ipotizzate dagli autori dell'articolo?

Se l'ipotesi della generazione di supercluster da *cross-linking* fosse esatta, si dovrebbero poter dimostrare nella D<sub>2</sub>O irradiata variazioni di  $\epsilon_r$  e indice di rifrazione, nonché di viscosità rispetto alla D<sub>2</sub>O non irradiata.

Quanto alla *maggior tossicità* della D<sub>2</sub>O irradiata e superstrutturata, essa potrebbe imputarsi a *maggiori difficoltà* ad inserirsi nei percorsi biochimici normali della cellula. Né si potrebbe escludere un diverso comportamento dei radicali liberi deuterati all'interno di un'acqua superstrutturata; come tale, offrendo maggiori possibilità di intrappolamento a lungo termine dei radicali stessi.

Ed è precisamente in questo senso che *l'ipotesi radicalica* e *l'ipotesi stereochimica* possono convivere in armonia.

Ignoramus. Ignorabimus? Ai fisici, ai biofisici e ai radiobiologi l'ardua sentenza.

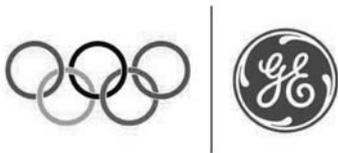
#### Riferimenti citati

1. Laming K. The irradiation of food. In Popp FA, Li KH e Gu Q (eds.) "Recent Advances in Biophoton Research and its Applications". World Scientific, London, 1992, pag. 409-410
2. Wyard SJ (ed.). Solid State Biophysics, McGraw Hill Book Co. New York, London, 1969, pag. 311-313.

Per Kushner e coll. v. la Bibliografia del lavoro recensito.



imagination at work 



WORLDWIDE MRI &  
ULTRASOUND PARTNER

## Ecografi GE Healthcare all'avanguardia ai XX Giochi Olimpici Invernali di Torino

**Sistemi miniaturizzati rivoluzionari hanno potenziato i Team Medici dei Giochi Olimpici per diagnosticare in modo semplice e preciso i traumi degli atleti laddove si sono verificati**

GE Healthcare, in qualità di Sponsor dei Giochi Olimpici da quest'anno e fino al 2012, ha tenuto il 19 febbraio a Torino una conferenza stampa per illustrare le modalità di utilizzo degli ecografi portatili durante i Giochi e per fornire una panoramica sui dati derivati dai due progetti di ricerca. Sono intervenuti i rappresentanti di GE Healthcare, IOC, TOROC e gli staff medici dei team olimpici di Francia, Regno Unito e USA. Durante la conferenza stampa sono inoltre stati realizzati in diretta esami ecografici su due atleti olimpici.

Testimonial d'eccezione e medaglia d'oro in questa XX edizione, il pattinatore statunitense Apolo Anton Ohno per la ricerca sul cuore e l'atleta britannico di slittino Mark Hatton per lo studio dell'apparato muscolo-scheletrico.

GE Healthcare, grazie alla partnership con IOC (Comitato olimpico internazionale) e TOROC (Comitato organizzatore olimpico di Torino), ha contribuito a portare le infrastrutture per la medicina dello sport al livello tecnologico più elevato mai registrato nella storia delle Olimpiadi, fornendo gli ecografi portatili "Logiq Book Xp" allo staff medico dei policlinici olimpici di Torino, Sestriè e Bardonecchia e un sistema mobile per la RM direttamente sulle montagne di Sestriè, dove si sono svolte le gare di sci di discesa. Tutte attrezzature che, ora a giochi terminati, rimarranno nell'area torinese a vantaggio della popolazione locale, rendendo il capoluogo piemontese uno dei centri più tecnologicamente all'avanguardia nel campo della diagnostica per immagini in Italia e in Europa. Inoltre, la stessa multinazionale americana ha offerto i propri ecografi ed ecocardiografi portatili per gli atleti delle squadre di Usa, Francia e Gran Bretagna.

I nuovi sistemi di GE Healthcare hanno permesso diagnosi remote direttamente sui campi di gara, permettendo agli atleti di focalizzarsi al 100% sullo sport e portando letteralmente "l'ospedale dai pazienti".

Alcune cifre della XX Edizione dei Giochi Olimpici: 425 medici, 480 infermieri, 1.800 soccorritori, 2.500 atleti, 1.500.000 spettatori, 10.000 giornalisti e 6.000 ospiti. In due settimane di Giochi sono inoltre stati eseguiti: 400 esami radiografici, 100 ecografie e 100 risonanze.

*Il Dottor Giuseppe Massazza, Direttore dei servizi medici di Torino 2006 ha affermato: "Il supporto dato da GE Healthcare al Comitato Organizzatore ha contribuito a garantire la salute e il benessere degli Atleti e della Famiglia Olimpica. Ringraziamo GE per averci aiutato a creare l'edizione più sicura dei Giochi Olimpici in termini medici."*



*L'eredità olimpica non consiste solo nell'alta tecnologia, ma anche nella più ampia formazione degli staff medici, che potrà essere messa al servizio non solo della regione Piemonte ma di tutta l'Italia".*

Il "LOGIQ Book XP" di GE Healthcare è uno strumento leggero portatile per l'ecografia, che consente di realizzare diagnosi in tempo reale ovunque - anche sulla pista da sci o da pattinaggio o negli spogliatoi. L'apparecchiatura offre le funzionalità e le prestazioni elevate di un sistema ecografico tradizionale di dimensioni standard, ma in formato portatile e "wireless" del peso di soli 5 chilogrammi, rendendo possibile l'esecuzione di esami diagnostici completi in qualsiasi luogo, senza la necessità di trasportare i pazienti nel reparto di radiologia dell'ospedale. Inoltre, i medici possono trasmettere dal sistema i file in modalità "wireless" ad altri specialisti per un consulto immediato.

*"È decisamente rivoluzionaria la possibilità di utilizzare la tecnologia ad ultrasuoni per fornire direttive in modo remoto al personale sanitario che assiste e cura gli atleti olimpici. Abbiamo testato questi sistemi di scansione e diagnosi remota con gli astronauti dell'International Space Station e abbiamo contribuito all'implementazione di questa tecnologia all'avanguardia per migliorare il livello di assistenza sanitaria offerto agli olimpionici di tutto il mondo," ha affermato Sandro De Poli, Presidente di GE Healthcare Italia.*

GE Healthcare ha svolto un'iniziativa di ricerca scientifica che ha coinvolto gli atleti olimpici di USA, Cina e Italia con lo scopo di rivoluzionare le modalità di cura degli sportivi e di individuare vantaggi sanitari che possono essere estesi anche al grande pubblico. **In tali programmi di ricerca sono stati utilizzati, per migliorare la diagnosi ed il trattamento, gli ecocardiografi portatili "Vivid i" per esami cardiovascolari ed i "LOGIQ Book XP", per le indagini delle lesioni muscolo-scheletriche.**

*"L'innovazione di GE nel campo dell'imaging e della miniaturizzazione ci sta permettendo di rendere disponibili tecniche di screening all'avanguardia a coloro che hanno un accesso limitato ai sistemi installati negli ospedali per diagnosticare lesioni o patologie in modo più semplice, rapido e preciso," ha concluso De Poli. "Siamo particolarmente entusiasti della nostra collaborazione con il Movimento Olimpico per condividere i vantaggi offerti dagli ecografi portatili con gli atleti e lo staff medico dei XX Giochi Olimpici Invernali di Torino."*

Ufficio Stampa:  
**GE Healthcare Italia**  
Comunica, Tel 02-7531047, [ufficiostampa@comunicaccm.it](mailto:ufficiostampa@comunicaccm.it)