

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. Brambilla (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

|                                                                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Verso la professione di Fisico di G. Gialanella .....                                                                                                                                            | 83  |
| Chernobyl: quando il più è meglio del meno di G. Trenta .....                                                                                                                                    | 92  |
| Quadri didattici sul bioelettromagnetismo (parte II) di F. Bistolfi .....                                                                                                                        | 98  |
| Optimization of a mathematical model of EEG sleep with<br>application to Narcolepsy di S. Donadio, C. Campus, F. De Carli<br>S. Garbarino, L. Nobili, M.A. Penco, S. Squarcia, F. Ferrillo ..... | 113 |
| Terapia interna selettiva con microsfere marcate con <sup>90</sup> Y<br>di M. Chianello, A. Gandini, A. Percivale, P. Moresco,<br>L. Bertolazzi, R. Pellicci .....                               | 122 |
| Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso<br>Università degli Studi di Milano Anno Accademico 2005/2006 .....                                                                     | 129 |
| Tecniche radioterapiche a intensità modulata a cura di M.G. Brambilla .....                                                                                                                      | 164 |
| ICRU Report 74 a cura di S. Vigorito .....                                                                                                                                                       | 168 |
| TC - Linee Guida per la qualità a cura di G. Tosi .....                                                                                                                                          | 170 |
| Cento anni fa... Camillo Golgi a cura di L. Moro .....                                                                                                                                           | 171 |
| Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics a cura di F. Levrero .....                                                                                                                        | 172 |
| A un Fisico Medico, il "Premio Amici di Milano" .....                                                                                                                                            | 175 |

### Stampato nel mese di Luglio 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:* Galvanometro a equipaggio mobile di Deprez (ingegnere elettrotecnico, 1843 - 1918) - D'Arsonval (biofisico, 1851 - 1940). La corrente da misurare viene convogliata in una bobina montata su in filo di torsione munito di uno specchietto e posta fra i poli di una potente calamita. Il passaggio della corrente provoca la rotazione della bobina e il conseguente spostamento su una scala graduata di un fascetto di luce riflesso dallo specchietto.

# NOTIZIARIO DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE

Anno II, n. 2 - Maggio 2006



PERIODICO ELETTRONICO BIMESTRALE D'INFORMAZIONE IN MEDICINA NUCLEARE

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

*Iscritto al n. 813/05 del registro stampa del Tribunale di Milano, con ordinanza del 24.10.2005 dello stesso Tribunale*

*Direttore Responsabile: Luigi Mansi, [luigi.mansi@unina2.it](mailto:luigi.mansi@unina2.it)*

*Segretario Editoriale: Vincenzo Cuccurullo, [vincenzo.cuccurullo@unina2.it](mailto:vincenzo.cuccurullo@unina2.it)*

## **Novità nell'AIMN**

*Emilio Bombardieri*

## **Medicina Nucleare 2020**

*Luigi Mansi*

## **L'Ufficio Stampa AIMN**

*Giampaolo Frascati*

## **Riflessioni sul I Congresso Nazionale del Gruppo Interdisciplinare di Chimica dei Radiofarmaci (G.I.C.R.)**

*Marco Chinol*

## **Can PET affect the Drug Discovery Process?**

*William C. Eckelman*

## **Gruppo di studio "Fisica, Strumentazione e Dosimetria"**

*Guido Pedrolì*

## **Alcune Considerazioni sul Ruolo e sulle Responsabilità del Medico Nucleare in Chirurgia Radioguidata**

*Gianpiero Manca, Franco Claudiani, Guido Galli, Giuliano Mariani*

## **La Balanced Scorecard**

*Giuseppe Villa*

## **Una finestra sul QJNMMI**

## **EANM Technologist Committee-TC and Sub-Committee on Education-ESC WINTERMEETING 2006**

*Mauro Schiavini*

## **Il sito web dell'European Association of Nuclear Medicine. Ovvero: tante informazioni "nascoste"**

*Silvio Sivoletta, Alfonso Berbellini*

## **Alle origini della Medicina Nucleare Italiana: IV PUNTATA**

*Guido Galli*

## **Ancora su ECM**

*Giorgio Ascoli*

## **NEWS**

*Vincenzo Cuccurullo*

# VERSO LA PROFESSIONE DI FISICO

Giancarlo Gialanella

## **Perché un Albo professionale**

Il mondo del lavoro stenta a prendere conoscenza dell'esistenza dei laureati in Fisica e delle loro competenze e abilità. D'altra parte noi stessi fisici non diamo risposte univoche se ci si chiede cosa di ciò che si impara frequentando la *Classe di laurea 20 (Scienze e tecnologie fisiche)* e la *Classe di Laurea magistrale 25 S (Fisica)* possa essere riversato in attività lavorative caratteristiche o esclusive.

Difficilmente qualcuno pensa a un lavoro che richieda la preparazione specifica di un laureato in Fisica, forse con l'eccezione della figura del Fisico medico nelle strutture del Servizio sanitario nazionale, su cui tornerò più avanti. Peraltro anche questa figura non sempre è conosciuta perfino da funzionari o politici che pure gestiscono la salute pubblica.

Sta di fatto che la quasi totalità delle persone, anche di alto livello culturale e socio economico associa la figura del fisico a quella dello *Scienziato*, generalmente ritenuta non essenziale nella vita di tutti i giorni (provare per credere!).

Questa opinione comune, generatasi anche grazie allo stesso atteggiamento dei fisici del secolo scorso (si parlava di "*torre d'avorio*", di corso di *laurea di tipo metodologico* e non professionalizzante, tanto poi i fisici imparano da soli a fare qualunque cosa, ecc. ecc.) che consideravano le possibili applicazioni come sottoprodotti della "*Fisica*" (con l'iniziale maiuscola) ha generato un processo di autoselezione nei giovani che si iscrivono all'Università. Scelgono di iscriversi a Fisica solo quelli che si ritengono adatti a fare ricerca, gli altri ritenendo inutile affrontare la severità degli studi per una laurea fisica per poi andare a fare un lavoro che potrebbero fare anche con una laurea "più leggera". Anche agli studenti nessuno ha mai spiegato se esiste e in cosa consiste la professione del fisico al di fuori della ricerca.

In definitiva, mentre tutti sanno cosa fa un chimico, un ingegnere, un biologo, un geologo, uno zoonomo e perfino un attuario (magari con qualche vaghezza e imprecisio-

ne) – e pochi pensano a costoro come scienziati, anche se ovviamente esistono fior di ricercatori in tutti i campi citati – nessuno sa cosa fa un fisico e alcuni non sanno neppure che esistono.

Un modo per raddrizzare questa situazione, che a molti non piace anche se purtroppo (dal mio punto di vista) è ritenuta soddisfacente da altri (fisici), è di avere una formulazione esplicita e ufficiale delle competenze che i laureati in fisica possiedono e delle attività che sono in grado di svolgere essendo iscritti a un Albo professionale. Non sarà una condizione sufficiente a trovare lavoro, ma certamente è uno strumento di propaganda (oltre tutto la Gazzetta Ufficiale è un giornale molto diffuso e l'inserzione è gratuita!) sia verso il mondo del lavoro che verso i giovani che devono iscriversi all'Università.

*Un esempio.* Se oggi l'assessore all'ambiente o il sindaco di un paese volesse affidare a un professionista la valutazione del cosiddetto inquinamento elettromagnetico prodotto da una stazione radiotrasmittente o da un ripetitore per telefonia cellulare e si affidasse per la scelta agli Albi delle professioni regolamentate, affiderebbe l'incarico a un professionista iscritto all'Albo dei chimici che tra le attività dei propri iscritti comprende "misure e analisi di rumore e inquinamento elettromagnetico" (D. P. R. 328/2001, art. 36, c. 2, lettera l).

Un altro esempio. Nel documento del MIUR *Istruzione superiore e professioni - Guida 2005*, che correttamente lega l'offerta formativa alla produzione e al mondo del lavoro, a proposito della Fisica è detto:

*"Attività professionali nel campo delle scienze e tecnologie fisiche:* I laureati della classe svolgeranno attività professionali negli ambiti sia delle applicazioni tecnologiche a livello industriale, che di laboratorio, della fisica in generale e, in particolare, della radioprotezione, delle telecomunicazioni, dei controlli remoti di sistemi satellitari, e della partecipazione anche gestionale all'attività di centri di ricerca pubblici e privati, curando attività di modellizzazione e analisi e le relati-

ve implicazioni informatico-fisiche.”

L'effetto positivo e accattivante delle belle cose che si possono fare con la laurea (triennale) in Fisica è smorzato e mitigato dall'affermazione successiva:

“In applicazione del DPR 328/2001 con la laurea della classe 25 – Scienze e tecnologie fisiche è anche possibile conseguire l'abilitazione all'esercizio della professione di perito industriale (sezioni energia nucleare, fisica industriale)”.

Tanta fatica per essere ammessi a fare il lavoro di un perito industriale!

### ***Il ruolo professionale dei Fisici medici***

Come ho accennato più sopra, i Fisici che operano nelle strutture sanitarie hanno una caratterizzazione abbastanza specifica anche se ancora non completamente definita. Sono inquadrati nel “ruolo sanitario”, con “posizione funzionale” di dirigente e “profilo professionale” di *fisico* (non fisico sanitario o fisico medico), svolgono la loro attività in particolare nei campi della radioterapia, della diagnostica per immagini e della radioprotezione dei pazienti, e sono attualmente circa un migliaio.

La legislazione italiana identifica la figura dell'Esperto in Fisica medica, come una delle figure professionali del Servizio Sanitario Nazionale (D.L.vo n. 187/2000) e ne fissa l'iter formativo, prevedendo la laurea in Fisica (laurea magistrale nel nuovo ordinamento) seguita dalla specializzazione in Fisica Sanitaria. Inoltre il D.L.gs n. 502/1992, all'art. 6 ter, e la Legge n. 401/2000, all'art. 8, includono i Fisici nel procedimento di determinazione del fabbisogno, ai fini della formazione, di personale del Servizio Sanitario Nazionale.

Negli ultimi tre anni l'AIFM ha fatto alcuni tentativi per ottenere l'inserimento della Fisica Medica nell'elenco delle professioni sanitarie non mediche che di recente sono state regolamentate (legge n. 43/2006), peraltro senza successo. D'altra parte le professioni definite da tale legge riguardano le professioni sanitarie infermieristiche, ostetrica, riabilitative, tecnico-sanitarie e della prevenzione cui si accede con laurea triennale, mentre il ruolo degli *specialisti in Fisica medica*, dal punto di vista della formazione, è direttamente confrontabile con quello dei *medici specialisti*.

Per chiarire il quadro normativo che presenta alcune contraddizioni e/o inesattezze (fisici, esperti in fisica medica, professioni sanitarie non mediche, fisici medici, ...), tenuto anche conto che generalmente i requisiti per l'iscrizione a un Albo professionale sono la laurea o la laurea magistrale - anche laddove esistono Scuole di specializzazione, come per i medici, i veterinari, i farmacisti e le professioni legali -, la strada di puntare a un albo professionale dei fisici articolato in Settori, di cui uno riservato ai fisici medici con le particolarità illustrate più avanti, mi sembra più idonea di quella di tendere all'istituzione diretta di un Albo professionale dei fisici medici.

Si salvaguarda anche un elemento, che ritengo essenziale, quello di mantenere l'unità culturale dei fisici.

### ***L'orientamento politico sull'organizzazione delle professioni a livello europeo***

È diffusa l'opinione che l'Unione Europea sia contraria agli Albi e agli Ordini professionali per cui la richiesta di istituzione di un nuovo Albo avrebbe una probabilità di essere accolta estremamente bassa. Ciò mi appare come una schematizzazione semplicistica, per i motivi che seguono.

L'U.E. ha tra i suoi principi fondamentali *la libera concorrenza* - e quindi è contraria ad alcune regole che il regime ordinistico vuole imporre (tabelle minime per le prestazioni, limitazioni alle iscrizioni agli Albi, ecc.) - e *la libera circolazione dei professionisti* tra gli stati membri. È invece accettato il principio che ogni Stato regolamenti con proprie norme il livello di formazione e l'accesso alle professioni.

La cosiddetta Direttiva Zappalà (Direttiva 2005/36/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 7 settembre 2005) relativa al riconoscimento delle qualifiche professionali, di recente approvata, affronta il problema delle regolamentazioni nazionali e della loro compatibilità con la libera circolazione dei professionisti in Europa.

Vale la pena leggere alcuni passi degli atti della seduta che illustrano la relazione dello stesso on. Zappalà al Parlamento europeo.

*Nell'illustrare i contenuti della relazione, egli ha evidenziato che, nell'ambito delle autonomie nazionali, «ogni governo decide quali sono i livelli di cultura e di formazione minima per l'accesso alle singole professioni e decide anche chi*

deve autorizzare all'esercizio delle professioni e chi deve controllare lo svolgimento delle professioni».

Il relatore, spiegando l'introduzione di una definizione di «libero professionista», ha poi tenuto a ricordare che la direttiva in questione, nel rispetto di alcune peculiarità nazionali e professionali, semplificherà il quadro normativo europeo con l'adozione di un solo testo legislativo che va a sostituire tutta una serie di direttive adottate in passato.

Il deputato ha anche rilevato che con l'inserimento della definizione di «organismo competente» nazionale, la direttiva si allinea alla situazione effettivamente vigente nella maggior parte degli Stati membri, ove i poteri pubblici delegano parte della gestione delle professioni ad organismi autonomi, come gli ordini professionali, auspicando che queste strutture trovino collocazione anche nell'ambito del diritto europeo «affinché si finisca la polemica emersa la scorsa legislatura su ordini, collegi e associazioni».

Un esempio significativo sulle differenze tra le regolamentazioni dei diversi Paesi si evince dall'art. 3 della Direttiva:

“1. Ai fini della presente direttiva si applicano le seguenti definizioni: «professione regolamentata»: attività, o insieme di attività professionali, l'accesso alle quali e il cui esercizio, o una delle cui modalità di esercizio, sono subordinati direttamente o indirettamente, in forza di norme legislative, regolamentari o amministrative, al possesso di determinate qualifiche professionali; in particolare costituisce una modalità di esercizio l'impiego di un titolo professionale riservato da disposizioni legislative, regolamentari o amministrative a chi possiede una specifica qualifica professionale. Quando non si applica la prima frase, è assimilata ad una professione regolamentata una professione di cui al paragrafo 2;

2. È assimilata a una professione regolamentata una professione esercitata dai membri di un'associazione o di un organismo di cui all'allegato I.”

Tale articolo rende giustizia di un'altra diceria, secondo la quale negli altri Paesi europei il regime professionale è molto più libero. In Inghilterra per esempio non esistono gli Albi professionali, ma nell'allegato I della direttiva figurano 38 associazioni scientifiche e professionali – che hanno quindi poteri di regolamentazione – quali ad esempio:

*Institute of Actuaries, Royal Society of Chemistry, British Psychological Society,*

*Institute of Energy, Institution of Civil Engineers, Institution of Mining and Metallurgy, Institution of Electrical Engineers, Royal Institution of Naval Architects, Royal Aeronautical Society, Institute of Metals, Institute of Measurement and Control, British Computer Society*

Da notare che i fisici non compaiono tra i professionisti neanche nel Regno Unito. Forse anche loro hanno problemi di identificazione *Fisico a Scienziato*.

In merito ai criteri da rispettare per la libera circolazione dei professionisti in Europa, la relazione Zappalà contiene le affermazioni che seguono.

“Per consentire l'esercizio di una professione in un paese diverso da quello in cui è stata ottenuta una qualifica professionale, è necessario che questa sia riconosciuta dal paese ospitante. Sin dall'inizio, la sfida più difficile consisteva nella ricerca di un equilibrio tra agevolare la prestazione di servizi in tutta l'Unione e controllare l'accesso all'esercizio delle professioni da parte del paese ospitante. Contrariamente alla proposta iniziale della Commissione, che era favorevole ad ampie agevolazioni e al principio del controllo da parte del paese d'origine, il testo adottato dal Parlamento prevede il mutuo riconoscimento e il principio del controllo da parte del paese ospitante.

Gli Stati membri hanno quindi la possibilità di verificare le qualifiche e sottoporre il diritto di esercitare una professione a delle esigenze specifiche, in particolare per garantire l'interesse generale. Sono state anche inserite delle salvaguardie volte a combattere gli abusi.

Per favorire la libera circolazione dei professionisti, garantendo al tempo stesso adeguati livelli di qualifica, varie associazioni e organismi professionali o Stati membri dovrebbero poter proporre, a livello europeo, piattaforme comuni.”

C'è quindi un notevole programma di azioni da intraprendere cui stanno partecipando tutte le professioni già regolamentate. E' questo un altro motivo per cui vale la pena muoversi con una certa rapidità per avere un'organizzazione di tipo professionale. La direttiva Zappalà prevede la possibilità che la Commissione adotti una proposta di modifica della direttiva su richiesta motivata di riconoscimento da parte di un'organizzazione o associazione professionale, nazionale o a livello europeo.

A ciò si aggiunge, per la Scuola di Specializzazione il Fisica Sanitaria, la possi-

bilità di diventare una Scuola a normativa europea, dopo avere ottenuto con il DM 8 agosto 2005 l'ordinamento di Scuola dell'Area sanitaria, come presupposto della libera circolazione in Europa dei Fisici medici. A ciò dovrebbero puntare in maniera sinergica sia il Collegio Nazionale dei Direttori che l'AIFM.

### **L'orientamento politico a livello nazionale**

Per quanto riguarda il quadro in Italia, è opportuno riassumere brevemente il problema, partendo dalla definizione di "professione intellettuale"

Per professione intellettuale si intende l'attività economica, anche organizzata, diretta al compimento di atti, alla prestazione di servizi o opere a favore di terzi esercitata, abitualmente e in via prevalente, con lavoro intellettuale per la quale è richiesto un titolo di studi universitario o a quest'ultimo equiparato.

Il rapporto professionale è di tipo fiduciario e personale, comporta la diretta responsabilità del prestatore di opera intellettuale e presuppone l'indipendenza del professionista, che deve agire secondo scienza e coscienza.

Deve esservi una verifica della capacità del professionista a esercitare la professione per garantire il cittadino dal rischio di prestazioni inadeguate.

Le «professioni regolamentate» sono quelle rientranti nel disposto dell'articolo 2229 del codice civile, per l'esercizio delle quali sono necessari *il possesso di un adeguato titolo di studio e l'iscrizione obbligatoria in appositi albi professionali tenuti da enti pubblici* (gli ordini e i collegi).

Tutte le altre professioni, sono dette «professioni non regolamentate» e si distinguono, a seguito del recepimento delle direttive CEE 48/89 e CEE 51/92, in due sottogruppi: professioni per le quali è richiesto un titolo di studio o di formazione professionale e professioni assolutamente libere, per le quali non occorre alcun titolo.

In Italia, gli ordini professionali risalgono al periodo successivo all'unità d'Italia, quando vennero istituiti gli albi degli avvocati (1874) e dei notai (1879), e successivamente dei ragionieri (1906), dei sanitari (1910), degli ingegneri ed architetti (1923). Gli ordini più recenti sono stati istituiti nel periodo

post-bellico. La normativa fondamentale è tuttora costituita dal decreto legislativo luogotenenziale 382/1944, che riorganizza gli ordini e i collegi professionali.

Attualmente sono riconosciute le seguenti professioni, per alcune delle quali sono anche riportati i numeri di iscritti all'albo ricavati dal 39° Rapporto Annuale CENSIS:

1. agenti di cambio
2. agrotecnici e agrotecnici laureati
3. architetti, pianificatori territoriali, paesaggisti, conservatori, architetti iuniores e pianificatori iuniores: n. 122.608
4. assistenti sociali specialisti e assistenti sociali: n. 31.937
5. attuari e attuari iuniores: n. 810
6. avvocati
7. biologi e biologi iuniores : n. 41.009
8. chimici e chimici iuniores : n. 9.877
9. consulenti del lavoro: n. 21.239
10. dottori agronomi e forestali, zoonomi, biotecnologi agrari
11. dottori commercialisti
12. farmacisti: n. 69.585
13. geologi e geologi iuniores : n. 15.094
14. geometri e geometri laureati
15. giornalisti: n. 90.218
16. infermieri professionali, assistenti sanitari, vigilatrici d'infanzia
17. ingegneri civili e ambientali, ingegneri industriali, ingegneri dell'informazione, ingegneri civili e ambientali iuniores, ingegneri industriali iuniores, ingegneri dell'informazione iuniores : n. 186.547
18. medici chirurghi, odontoiatri
19. notai
20. ostetriche
21. periti agrari e periti agrari laureati
22. periti industriali e periti industriali laureati
23. psicologi e dottori in tecniche psicologiche per i contesti sociali, organizzativi e del lavoro e dottori in tecniche psicologiche per i servizi alla persona e alla comunità: n. 51.065
24. tecnici di radiologia medica
25. ragionieri
26. spedizionieri doganali
27. veterinari : n. 24.107

L'Autorità garante della concorrenza e del mercato (deliberazione n. 5.400 del 1997), ha mosso varie censure al sistema ordinistico delle professioni intellettuali, ma ha comunque riconosciuto, in considerazione delle peculiarità dell'offerta delle prestazioni professionali, la legittimità del sistema degli ordini professionali quali garanti dell'utente in ordine alla qualità della prestazione professionale.

Nella XIV legislatura sono state presentate 13 Proposte di Legge alla Camera dei deputati e 8 Disegni di Legge al Senato, in merito al problema delle professioni.

Con l'inizio della nuova legislatura è ripartita la corsa all'Albo. Ecco una breve rassegna Stampa:

Dal Sole 24 ORE del 23.05.06:

*Tra gli oltre 1200 disegni di legge già presentati a neanche un mese dall'insediamento, alla Camera e al Senato, diversi riguardano direttamente il mondo delle libere professioni. Si va dalla richiesta di regolamentare attività conosciute – per esempio quella di ottico optometrista – alla proposta di delineare profili assai più innovativi, come quello dell'antropologo esistenzialista per il quale si chiede un Albo ad hoc.*

Dal Sole 24 ORE del 19 maggio 2006:

*Archiviata la campagna elettorale, "il governo Prodi – ha dichiarato Pier Luigi Mantini (Margherita) è impegnato a convocare il preannunciato forum delle professioni entro l'estate", un tavolo che dovrebbe favorire sia il dialogo con l'esecutivo che tra professionisti diversamente organizzati. "Riconoscimento delle società di capitali (con alcuni paletti), etica, formazione, razionalizzazione e retribuzione dei tirocinanti sono già presenti nel programma dell'Ulivo".*

*Elementi che possono calamitare una larga convergenza con l'opposizione ha ricordato Michele Vietti (Udc) ex sottosegretario alla Giustizia con delega sulla materia. "Condivido la priorità – ha detto Vietti – e propongo di ripartire dalla piattaforma cosiddetta Vietti-bis che aveva trovato ampia adesione tra i professionisti". In ogni modo, ha ribadito Vietti, "mi auguro che l'attuale maggioranza mantenga la massima apertura e volontà di collaborare nel merito a una riforma condivisa che non deve essere né di destra né di sinistra, ma semplicemente nell'interesse del Paese".*

Italia Oggi 12 maggio 2006:

*La voglia di Ordini non finisce mai. Si è*

*appena aperta la quindicesima legislature e già sono stati presentati undici disegni di legge (tra Camera e Senato) che intendono creare nuovi Ordini oppure riformare quelli esistenti. Ce n'è davvero per tutti i gusti: dagli ottici optometristi, ai chiropratici, dagli agenti di sicurezza agli "stenditori" di sfoglia emiliana.*

*Il senatore Pastore di Forza Italia ripropone il testo integrale di riordino delle professioni intellettuali, secondo il modello duale, fatto proprio dal passato Governo (e in particolare dalla commissione ministeriale Vietti).*

*È opinione diffusa che l'attuale maggioranza sia contraria alla regolamentazione delle professioni attraverso l'istituzione di Albi. Anche questa opinione è frutto di una over semplificazione. Certamente è opportuno porre dei freni alla richiesta di istituzioni di Albi professionali ad evitare che diventino "professioni protette", ma con le opportune modalità e cautele alcune professioni (tra le quali ovviamente la nostra) debbono potere essere riconosciute. Ci sarà pure qualche differenza tra il proposto Albo dei fisici e quello, già proposto in Parlamento, di "Stenditori della sfoglia emiliano-romagnola".*

*D'altra parte il programma dell'Ulivo contiene nel merito le seguenti linee.*

*L'altro settore che necessita di specifiche politiche di liberalizzazione a tutela degli effettivi interessi dei cittadini, è il settore dei servizi professionali. Questo settore è stato fin ad oggi estesamente sottratto alle dinamiche concorrenziali, con il fine dichiarato di tutelare il cittadino, in nome della natura delicata delle prestazioni offerte (salute, giustizia, ecc) e della necessità di offrire adeguate garanzie di professionalità del servizio.*

*Pur riconoscendo come fondate queste peculiari esigenze di garanzia nella prestazione di alcuni servizi professionali, riteniamo tuttavia che in alcuni settori si debba intervenire per meglio rispondere alle esigenze e agli interessi dei cittadini e degli utenti.*

*Le politiche per la concorrenza nell'ambito dei servizi professionali devono secondo noi riguardare i principali aspetti oggi soggetti a regolamentazioni restrittive. In particolare:*

- *le condizioni di accesso all'attività: numero degli ammessi, requisiti, attività loro riservate;*
- *la condizione di svolgimento dell'attività: prezzi, pubblicità e modelli aziendali.*

*Pur riconoscendo la necessità di mantenere una regolazione ordinistica per le professioni che rispondono a questi requisiti, sulla base del*

*cosiddetto sistema duale riteniamo sarebbero necessarie le seguenti misure di liberalizzazione:*

- *consentire che le attività meno complesse siano svolte liberamente anche da non iscritti agli ordini professionali, come in molti paesi europei;*
- *a tal fine riconoscere le nuove professioni e le loro associazioni;*
- *consentire che nel caso di prestazioni complesse risulti ammesso ad operare un numero di professionisti adeguato alle esigenze della domanda e non predeterminato autoritativamente (esistono molti più farmacisti abilitati che non farmacie con la licenza commerciale);*
- *abolire le tariffe minime, tranne casi limitati alle attività riservate e il divieto di pubblicità e di informazione al pubblico;*
- *consentire la fornitura di servizi multidisciplinari e interprofessionali da parte di professionisti associati o di società di professionisti;*
- *affidare agli ordini professionali le funzioni di formazione dei loro associati e la fissazione di standard di qualità dei servizi (una sorta di rating);*
- *riqualificare gli aspetti formativi del praticantato, prevedendo altresì un equo compenso;*
- *confermare il rispetto dell'autonomia finanziaria e gestionale delle Casse di Previdenza privatizzate.*

*In generale, crediamo che una maggiore concorrenza nel settore possa ampliare il mercato di questi servizi e meglio incontrare sia le esigenze dei consumatori, sia l'accesso alle professioni da parte dei giovani laureati.*

La proposta della SIF soddisfa tali requisiti.

### **La proposta della Società Italiana di Fisica**

Nel settembre 2005, riprendendo un'idea già discussa ed elaborata negli anni '90, la SIF ha nominato un Gruppo di lavoro con l'incarico di elaborare una proposta articolata per la costituzione dell'Albo professionale dei fisici. La proposta, insieme con una relazione che ne illustra le motivazioni e le finalità, è stata inviata a marzo a tutti i soci e per un parere e un eventuale sostegno, ai Presidenti dei principali Enti di ricerca, al Presidente dell'AIFM, ai direttori dei dipartimenti di Fisica, ai direttori delle Scuole di Specializzazione in Fisica sanitaria, ai presidenti dei corsi di Laurea in Fisica ed è consultabile sul sito [www.sif.it](http://www.sif.it).

L'idea è di raccogliere osservazioni, modifiche e aggiunte da parte di chiunque voglia contribuire e di giungere a una versione definitiva del documento, da portare in approvazione durante il Congresso della SIF a settembre a Torino e da presentare successivamente alle competenti autorità.

La proposta è basata sul DPR 328/2001 (Modifiche ed integrazioni della disciplina dei requisiti per l'ammissione all'esame di Stato e delle relative prove per l'esercizio di talune professioni, nonché della disciplina dei relativi ordinamenti) emanato per adeguare le professioni regolamentate ai nuovi titoli di studio. La nuova disciplina introduce l'articolazione dell'Albo in sezioni, che negli albi individuano ambiti professionali diversi in relazione al diverso grado di capacità e competenza acquisita a seguito del percorso formativo (sezione A e sezione B, cui si accede rispettivamente con la laurea magistrale e la laurea triennale) e permette l'articolazione di ogni sezione in settori distinti corrispondenti a circoscritte e individuate attività professionali.

Alcune professioni hanno utilizzato questa nuova possibilità (ad esempio, architetti: 4 settori nella sezione A e 2 nella sezione B; ingegneri: 3 in A e 3 in B) mentre altre professioni (biologi, chimici, geologi) mantengono un solo settore in ambedue le Sezioni.

#### *a) Quanti e quali Settori?*

Tenuto conto che, come detto più sopra, la Fisica medica è già un'attività professionale definita e che il controllo dell'ambiente e del territorio, per gli aspetti fisici e geofisici, tende a diventare un'attività di grande rilievo, ci siamo orientati a suddividere la sezione A in tre settori:

- a) Fisica industriale, dei materiali e dell'informazione*
- b) Fisica dell'ambiente e del territorio*
- c) Fisica medica*

lasciando invece indifferenziata la sezione B.

La caratteristica professionale di tutti i settori della sezione A è lo svolgimento di *attività che implicano l'uso di metodologie avanzate, innovative o sperimentali*.

Sono invece affidate alla sezione B le attività che implicano l'uso di *metodologie standardizzate o su sistemi e processi di tipologia semplice o ripetitiva*.

È ovvio che qualunque scelta presenta vantaggi e svantaggi ed è per questo che abbiamo pubblicizzato al massimo la proposta in modo da ricevere suggerimenti. Abbiamo avuto già un buon numero di risposte e speriamo di averne altre, soprattutto in merito alle attività elencate nei diversi settori che definiscono le professionalità dei fisici iscritti all'albo. Peralto nella proposta è stato inserita la clausola, presente in molti altri albi, a salvaguardia di possibili omissioni: *l'elencazione di cui al presente articolo non pregiudica l'esercizio di ogni altra attività professionale ai fisici iscritti nell'albo.*

Inoltre la nostra richiesta non dovrebbe generare eccessive riserve da parte di altri professionisti dato che il citato DPR 328 contiene un articolo (art. 9) di salvaguardia: *l'elencazione delle attività professionali, per ciascuna professione, non pregiudica quanto forma oggetto dell'attività di altre professioni.*

#### *b) Modalità di iscrizione all'Albo*

L'iscrizione in tutti i settori della sezione A, con esclusione del settore "fisica medica", è subordinata al possesso della laurea magistrale Classe 20/S – Fisica, al compimento di un tirocinio di durata annuale e al superamento di apposito esame di Stato.

L'iscrizione al settore "fisica medica" è subordinata al conseguimento del diploma di specializzazione in Fisica medica, che acquisisce quindi valore abilitante.

Il tirocinio consiste nello svolgimento di attività di tipo pratico relativo alle competenze professionali di ciascun settore. Può essere svolto in tutto o in parte durante il corso di studi o mediante la frequenza di Master di I o II livello con modalità stabilite in accordi stipulati per mezzo di convenzione con il MIUR.

I professori e i ricercatori universitari di Area fisica e i ricercatori degli Istituti nazionali di ricerca in possesso della laurea magistrale Classe 20/S o della laurea in Fisica del previgente ordinamento, possono iscriversi all'Albo senza Esame di stato.

Come norma transitoria, in sede di prima applicazione, possono iscriversi all'Albo a domanda entro 60 giorni:

- a) i dirigenti fisici dipendenti dal SSN per il settore "fisica medica";
- b) i professori e ricercatori universitari di ruolo di discipline fisiche e ricercatori degli Istituti nazionali di ricerca in posses-

so della laurea magistrale Classe 20/S – Fisica o della laurea in Fisica del previgente ordinamento, per il settore "Fisica industriale, dei materiali e dell'informazione";

- c) i laureati in fisica iscritti nell'elenco nominativo degli esperti qualificati per il settore "Fisica dell'ambiente e del territorio".

#### **Conclusioni**

In definitiva, tenuto conto che:

- a) sono professioni regolamentate le professioni per le quali l'ordinamento prevede un percorso formativo ed abilitativo specifico;
- b) tale percorso generalmente si snoda attraverso le fasi dell'acquisizione del titolo di studio, dell'esame di abilitazione, dell'iscrizione all'albo, della iscrizione all'ordine che detiene l'albo;
- c) una particolare tutela deve essere collegare all'esercizio della professione che è giustificata, secondo l'orientamento dell'Autorità garante della concorrenza e del mercato, dalla presenza di elementi significativi quali: l'incidenza dell'attività su diritti costituzionalmente garantiti, la rilevanza sociale dei costi di eventuale cattiva prestazione, l'asimmetria informativa, che non consente al cliente di valutare prima e dopo la qualità della prestazione forniti;

si deve concludere che l'istituzione di un Albo e del relativo Ordine professionale, come da proposta della SIF (Società Italiana di Fisica), appare non solo giustificata ma opportuna e necessaria, non essendo sufficiente la costituzione di un'Associazione professionale che più difficilmente potrebbe assicurare un efficace controllo della competenza e deontologia dei professionisti e salvaguardare l'unità culturale e formativa dei fisici.

L'accoglimento della proposta terrebbe anche conto delle mutate condizioni sociali e tecnologiche dell'Italia, che hanno richiesto un cambiamento di indirizzo degli operatori fisici che hanno essi stessi riconosciuto l'importanza degli aspetti applicativi (R&D, Ricerca e Sviluppo). Una situazione analoga si presenta in Europa, e l'esempio dell'Italia potrebbe stimolare una riorganizzazione della professione anche a livello europeo.

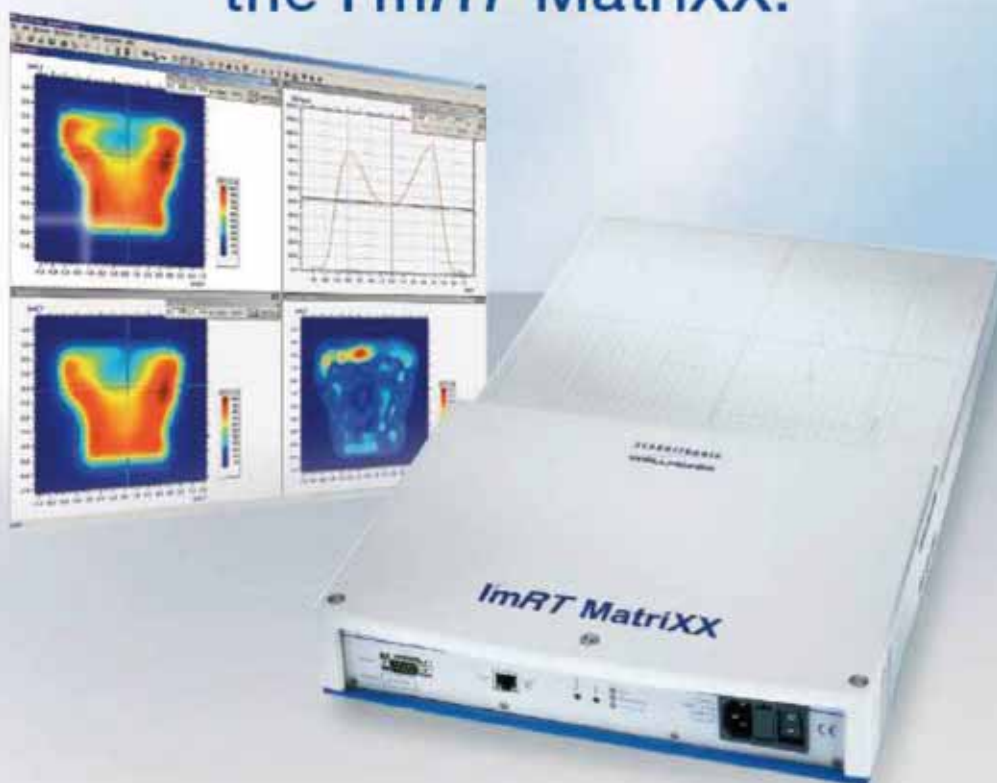


Distributore per l'Italia

El.Se. SrL - Via Pier della Francesca, 26  
20090 Trezzano sul Naviglio (MI)  
Tel. +39 2 48.40.92.90  
Fax +39 2 48.40.92.94  
e-mail: [elsales@tin.it](mailto:elsales@tin.it)  
Web: [www.el-se.it](http://www.el-se.it)

SCANDITRONIX  
WELLHÖFER

There are **1020** reasons for using  
the *ImRT* MatriXX.



The three most important are: It is the  
**FAST**<sub>est</sub> + most **ACCURATE** + most **RELIABLE**

two dimensional array  
for digital IMRT verification

[www.scanditronix-wellhofer.com](http://www.scanditronix-wellhofer.com) □ [MatriXX@scanditronix-wellhofer.com](mailto:MatriXX@scanditronix-wellhofer.com)  
Member of the IBA Group



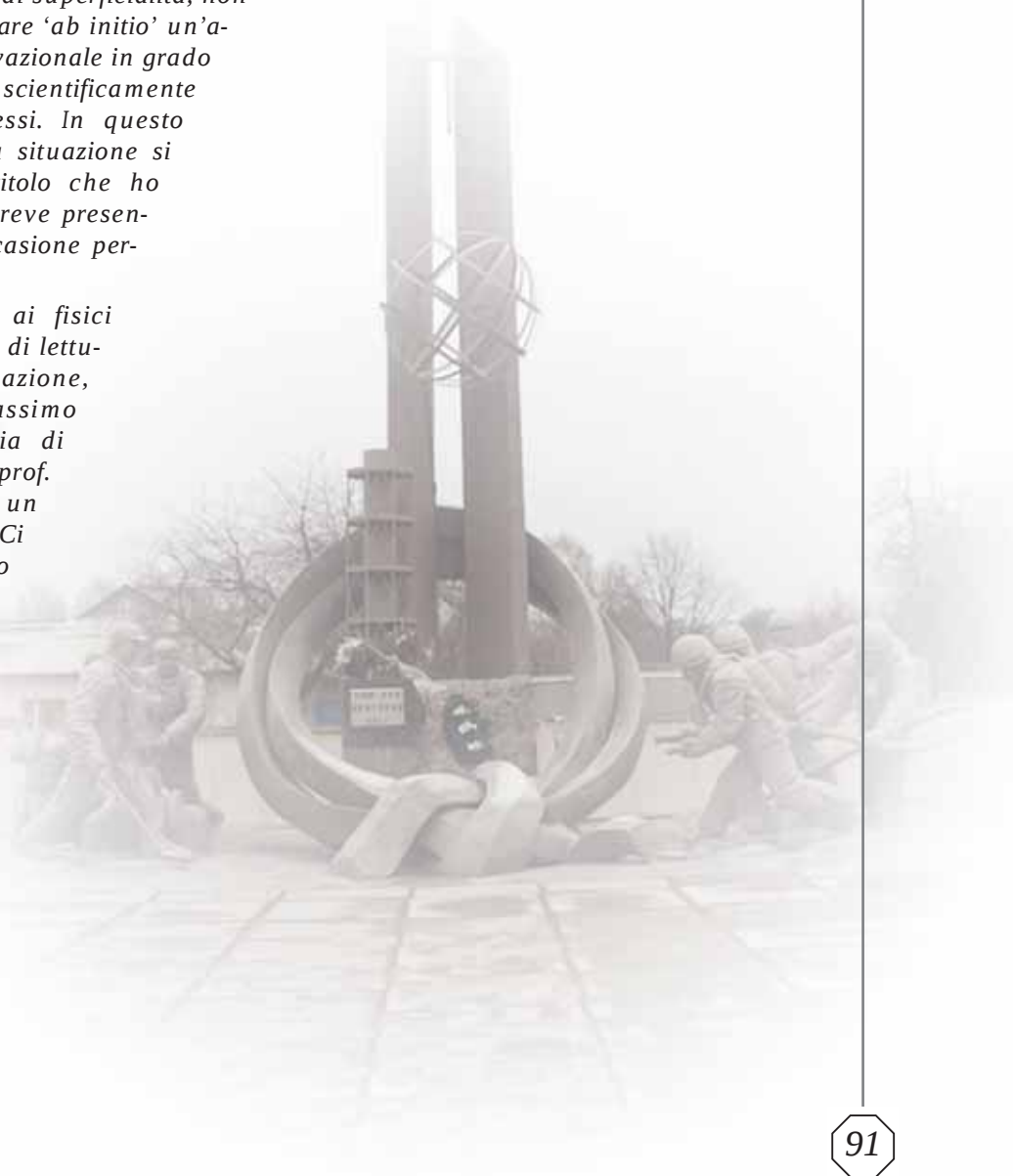
## CHERNOBYL, UN'OCCASIONE PERDUTA

*Vent'anni fa, era il 26 aprile 1986, nella Centrale elettronucleare di Chernobyl si verificava quello che è stato non solo il più grave disastro nucleare nella breve storia dell'energia nucleare, ma certamente anche una delle peggiori catastrofi ambientali provocata dall'uomo nell'intera storia dell'umanità. La ricorrenza ha riacceso un dibattito, peraltro mai sopito, sulle conseguenze ambientali e sanitarie di quanto accaduto. Stampa e televisione hanno dato ampio spazio a questo dibattito: mentre la valutazione della drammatica gravità dell'impatto ambientale locale è stata, con piccole sfumature, unanime, non altrettanto si può dire di quella sulle conseguenze sanitarie. Spesso, anzi, il dibattito su questo argomento è stato fuorviante, perché troppo affetto da pregiudizi e comunque non in tutti i casi basato su dati adeguatamente documentati. In particolare, la stima del numero di decessi propone, a seconda delle fonti, valori che variano da poche decine a diverse centinaia di migliaia di persone, nel corso dei decenni successivi all'evento. Sono chiarissime le conseguenze socio-politiche derivanti da scelte basate sull'accettazione della posizione "minimalista" piuttosto che di quella "massimalista", soprattutto in un momento, come quello attuale, nel quale, per il progressivo esaurimento delle riserve di combustibili fossili, il problema del fabbisogno energetico su scala planetaria incombe sempre di più sull'intera umanità.*

*Purtroppo, motivi di convenienza politica e, forse, anche di leggerezza e di superficialità, non hanno consentito di impostare 'ab initio' un'analisi epidemiologica osservazionale in grado di fornire dati attendibili e scientificamente certi sul numero di decessi. In questo senso, paradossalmente, la situazione si potrebbe riassumere nel titolo che ho pensato di dare a questa breve presentazione: 'Chernobyl, un'occasione perduta'.*

*Nell'intento di fornire ai fisici medici italiani una "chiave di lettura" scientifica della situazione, abbiamo chiesto al massimo esperto italiano in materia di radioprotezione medica, il prof. Giorgio Trenta, di scrivere un Editoriale sull'argomento. Ci auguriamo che questo Editoriale, del quale il sottoscritto condivide impostazione e contenuti, possa contribuire a suscitare un dibattito approfondito fra i Soci della nostra Associazione.*

Giampiero Tosi



# Chernobyl: quando il più è meglio del meno!

di G.Trenta

Sono passati 20 anni, e quell'incidente nucleare è fisso nella memoria giornalistica e collettiva come nessun altro evento disastroso che si sia verificato anche in epoca più recente. La ragione? Certamente è stato il più grosso **"disastro"** procurato dall'uomo, in grazia di una grande insipienza tecnologica, in un settore della tecnica fortemente connotato dal punto di vista psicologico: l'aggettivazione di "nucleare" ha certamente in questo una sua rilevanza.

Dietro la "follia tecnologica" di questo disastro, non si può non rilevare che ci sono delle ragioni che potremmo classificare in almeno 4 raggruppamenti:

## **ragioni politiche:**

- il settore nucleare in URSS si trovava sotto il potere politico, che svolgeva contemporaneamente il ruolo di controllore e di esercente,
- quella filiera di reattori (RBMK) era nata per finalità militare, fatto che ha favorito, nella progettazione, gli interessi di natura strategico-politica a svantaggio della sicurezza,
- per la caratteristica di consentire un *refuelling* a basso *burn-up* a reattore funzionante, quello rappresentava il tipo di reattore più interessante per l'industria della Difesa e per il potere militare, che hanno spinto le scelte verso una prevalente diffusione di questa filiera;

## **ragioni progettuali:**

saltano prepotentemente in primo piano almeno i seguenti aspetti:

- la pratica assenza di contenimento del nocciolo del reattore (che ha consentito la facile dispersione del materiale radioattivo),
- il coefficiente positivo dei vuoti (che ha determinato la salita rapida a potenza con effetto esplosivo),
- le barre di controllo con puntali in gra-

fite (che cadendo hanno inserito ulteriore reattività nel sistema),

- la lentezza (20 s) nell'inserimento delle barre di controllo,
- la contemporanea presenza di acqua e grafite (che, alle alte temperature raggiunte, ha determinato l'incendio e l'ulteriore immissione di prodotti radioattivi nell'ambiente);

## **ragioni gestionali e operative**

tra queste, come ammesso da esperti russi:

- l'irresponsabilità degli enti di stato (progettazione, esercizio e controllo che non hanno esaminato il programma della prova loro inviata dal direttore della centrale),
- l'affidamento della responsabilità della sicurezza e, analogamente, l'affidamento dell'incarico di direttore degli enti preposti alla progettazione e all'esercizio delle centrali nucleari, quello di direttore e quello di capo della centrale di Chernobyl non ad ingegneri nucleari, ma a ingegneri esperti in centrali idroelettriche, o termoelettriche, o in turbine
- la supervisione dell'esperimento affidata ad un tecnico non esperto, ma "mandato da Mosca", (la sentenza di condanna parla peraltro di esperimento non autorizzato),
- la violazione "deliberatamente voluta" di 4 prescrizioni accompagnata da 2 rilevanti errori,
- la esigenza di concludere l'esperimento ad ogni costo (si voleva stabilire cosa sarebbe successo se una centrale nucleare fosse improvvisamente rimasta senza alimentazione elettrica), pena la sospensione dell' "ambito successo" fino a tempi più lontani;

## **ragioni conoscitive, comportamentali e operative**

merita ricordarne alcune:

- la preparazione teorico-pratica e l'addestramento eseguito "entro i limiti di un algoritmo di controllo primitivo", come rilevato da Medvedev (Ingegnere nucleare, Vicedirettore della sezione Costruzione centrali nucleari del Ministero dell'Energia dell'URSS),
- il "comportamento irresponsabile" di tutta la linea di comando a cominciare dal capo centrale,
- la distrazione degli operatori, che giocavano a carte e a domino (uno dei motivi della condanna),
- la mancanza di idonea strumentazione di misura della dose e l'assenza di indumenti e mezzi di protezione,
- la perdita completa da parte del personale del "senso del rischio sanitario" (come risulta dalla sentenza di condanna del personale d'impianto sopravvissuto all'evento).

Certamente questi sono argomenti relegati alla meditazione e al commento dei tecnici della materia (com'è giusto) e che riguardano il passato. Peraltro di questi elementi la politica e la magistratura dell'URSS hanno preso cognizione, anche se solo marginalmente, per scaricare la colpa sulla inefficienza e incapacità dei tecnici (i più operativi dei quali peraltro sono periti eroicamente per cercare di mitigare le conseguenze degli errori).

Ma le ragioni di cui sopra hanno molto poco interessato la stampa e quasi per nulla l'opinione pubblica. Quello che invece ha interessato e interessa tuttora sono state e sono le conseguenze dell'incidente e tra queste, in particolare, le morti.

A tal riguardo dire che l'evento Chernobyl sia stata una tragedia senza speculazioni è sicuramente una bugia! Certamente per l'energia nucleare è stata una "botta" superiore alla bomba di Hiroshima, che, sostanzialmente, con la Conferenza di Ginevra (di cui recentemente abbiamo ricordato i 50 anni) era stata messa da parte sull'onda dell'entusiasmo per la nuova e ricca fonte di energia messa a disposizione dell'umanità. È innegabile che Chernobyl ha rappresentato ed è tutto-

ra il grimaldello con cui mani sapienti si servono per incutere il terrore del nucleare tra la popolazione per finalità che non vanno certo nell'interesse della popolazione stessa.

È facile incutere paura dicendo che Chernobyl è stato l'equivalente di 200 bombe di Hiroshima e Nagasaki, senza specificare altro: certo, l'attività rilasciata è stata enormemente più alta di quella dispersa dalla bomba, ma la potenza distruttiva e il carico di morte sono stati ben più bassi. È facile dire che ci vorranno 3 secoli perché l'attività dei prodotti di fissione più rilevanti si riduca di dieci volte, sottacendo che accanto al periodo di dimezzamento fisico c'è pure quello ecologico che riduce di gran lunga il periodo di "disponibilità" per la contaminazione umana e quindi la probabilità di interessamento per l'uomo.

Ma sul tema del numero di decessi da attribuire al "disastro" Chernobyl il WHO, l'IAEA, l'UNSCEAR, altri meno noti (nel campo delle radiazioni ionizzanti) Organismi delle Nazioni Unite (UNPD, FAO, UNEP, UN-OCHA), la banca mondiale, i governi dei tre Stati più colpiti dall'evento: Bielorussia, Ucraina, Federazione Russa hanno cercato di fare il punto della situazione attraverso un gruppo di 100 esperti che ha contato ad uno ad uno i morti causati ad oggi dall'incidente. Questo numero, tra i vari che vengono indicati, è il dato più sorprendente, anche se è pure il più controverso. Secondo tale documento dal titolo: *"Chernobyl's legacy: Health, Environmental and Socio-economical impacts and Recommendations to the Governments of Belarus, the Russian federation and Ukraine"*, le vittime attualmente accertate sono 65 (31 immediati per SAR, infarto, traumi – 19 tra il 1987 e 2004 per cause varie, non sempre ricollegabili all'esposizione, – 15 per tumore alla tiroide), alle quali, facendo ben notare i limiti di questa valutazione basata su ipotesi e proiettata negli anni futuri, potrebbero essere aggiunte 4000 più altre 5000 vittime per tumori "attesi" tra le 600000 persone più esposte e tra i 5 milioni di residenti nelle aree contaminate, valutati con le ipotesi di rischio proprie della Radioprotezione. Un

numero alto, ma sempre ipotetico e comunque inferiore a quello che a suo tempo era stato preconizzato: *"Claims have been made that tens or even hundreds of thousands of person have been died as a result of the accident. This claims are highly exaggerated."* Esagerati non solo per il metodo usato, che è sempre lo stesso, ma anche per la valutazione dosimetrica a suo tempo azzardata. Si precisa tuttavia che: *"Small differences in the assumptions concerning radiation risks can lead to large differences in the predicted health consequences, which are therefore highly uncertain"*.

Questi sono valori proiettati nel futuro, ma l'epidemiologia cosa dice in proposito? Pressoché nulla: *"So far, epidemiological studies of residents of contaminated areas in Belarus, Russia and Ukraine have not provided clear and convincing evidence for a radiation-induced increase in general population mortality, and in particular, for fatalities caused by leukaemia, solid cancer (other than thyroid cancer), and non cancer diseases"*. Ma si contesta: *"Absence of evidence is not evidence of absence"*. Eppure la leucemia, principale indicatore dell'effetto dell'esposizione, avrebbe dovuto dare, ormai a 20 anni, una notevole presenza di sé. L'unico dato che ad oggi l'epidemiologia ha indicato chiaramente in eccesso è il tumore della tiroide nel gruppo degli esposti d'età tra 0 e 14 anni all'epoca dell'incidente: i dati oscillano tra 4000 e 5000 casi in eccesso. E' interessante comunque raffrontare questi dati con quanto precisato nel rapporto: *"Reported individual thyroid doses ranged up to about 50 Gy .... Drinking milk from cows that ate contaminated grass immediately after the accident was one of the main reasons for the high doses to the thyroid of children, and why so many children subsequently developed thyroid cancer"*. Come dire: la messa al bando di certi alimenti, così come una più sollecita profilassi iodica, avrebbero potuto evitare la comparsa di così tanti effetti. (Per quanto riguarda gli effetti deterministici nel documento è notato che dosi fino a 250 mGy possono produrre cataratta: è un dato di cui la protezione lavorativa dovrà tener conto).

Accanto al documento degli organismi

citati, puntualmente è stato pubblicato l'altro "controdocumento" di Greenpeace: *"The Chernobyl Catastrophe - Consequences on Human Health"*, che riporta un quadro ben più preoccupante della "catastrofe". Il fatto che questo rapporto si apre con un capitolo dal titolo: "Pericoli generali associati con l'industria energetica nucleare" già dà una indicazione della tendenza che si può riscontrare nel testo. Si precisa che almeno fino al 1989 l'accesso ai dati è stato impedito, che le autorità hanno falsificato i dati medici, e che il tutto è accompagnato dall'assenza di reali statistiche sanitarie nell'URSS. Si asserisce che: "Le stime sulla mortalità derivante dall'incidente di Chernobyl variano a seconda dei parametri presi in esame". Poi, probabilmente confondendo le valutazioni previsionali con quelle epidemiologiche, si afferma che: "La più recente ricerca epidemiologica, pubblicata in collaborazione con l'Accademia Russa delle Scienze, mostra che gli studi precedenti erano stati troppo cauti. Per esempio, l'IAEA nel 2005 parla di soli quattromila morti, ma le statistiche più recenti stimano invece, tra il '90 e il 2004 prendendo in esame solo Ucraina, Bielorussia e Russia, in duecentomila le morti dovute all'incidente di Chernobyl," senza precisare la malattie causa di dette morti.

Nel testo si fa riferimento a vari Autori che hanno avanzato le loro stime di morti attese ed è indubbiamente interessante riportarne alcune: 9335 in totale secondo il "Chernobyl Forum Group", 9335 più i tumori tiroidei secondo Mousseau, 17400 per tutte le malattie secondo Anspaugh, 32000 secondo Shcherbak, da 46000 a 150000 secondo Malko, 210000 secondo Khudoley in 15 anni, 475368 secondo Goffman, da 905016 a 1809768 secondo Bertell, e infine fino a 6 milioni in 70 anni secondo non meglio precisate "Recommendations of European Commission on Radiation Risk". Comunque il testo valuta che vi saranno 270000 casi di cancro di cui 93000 mortali.

Da quanto affermato, un fatto sembra certo: le comunità scientifica e politica hanno perso una grossa occasione per fare delle serie valutazioni di ordine radioepide-

miologico al fine di rendere meno soggetto all'alea delle ipotesi una più affidabile valutazione del reale rischio connesso con l'esposizione alle radiazioni; tuttavia conoscendo le difficoltà offerte dalla situazione anteriore al presente ventennio e quelle ancora maggiori presenti nei 20 anni che ci separano dall'incidente (come peraltro espressamente rilevato nel documento di Greenpeace), è ragionevole pensare che ogni sforzo verrebbe frustrato. Viene però pure da chiedersi: come mai non ci sia, rispetto al riscontrato incremento del tumore tiroideo, un altrettanto evidente dato relativo a tutti gli altri tumori; in effetto o questi non ci sono affatto o sono in numero così piccolo da sfuggire all'osservazione.

Nel documento indicato vengono poi riportati dati relativi a patologie di vari organi e tessuti sui quali possono essere avanzate critiche e commenti e che comunque sarebbero indicativi di incrementi anche in merito a patologie che la letteratura non ha mai associato ad esposizione a radiazioni. Tra queste ultime vengono denunciate: ulcera gastrica, bronchiti croniche, enfisema, vasculiti, malattie infettive, malattie del sistema urogenitale, ecc.. non si capisce bene se attribuite direttamente alle dosi di radiazioni (che in tal caso avrebbero dovuto essere veramente alte e mirate ai singoli organi) o come esito dello sconvolgimento economico, politico, sociale e sanitario che indubbiamente l'incidente ha comportato (assieme ad altre evidenti e concomitanti situazioni socio-politiche).

Il Partito dei Verdi del Parlamento europeo ha poi commissionato e pubblicato uno studio dal titolo "TORCH" (*The Other Report on Chernobyl*) nel quale, per contrastare le valutazioni del documento sull'eredità di Chernobyl più sopra indicato, si sostiene che: *"Depending on the risk factor used (ie the risk of fatal cancer per person sievert), the TORCH Report estimates that the worldwide collective dose of 600,000 person sieverts will result in 30,000 to 60,000 excess cancer deaths, 7 to 15 times the figure release in the IAEA's press statement."*

C'è poi un'altra "letteratura" rappresentata dalla stampa periodica e quotidiana, che, in occasione del ventennale, ha cerca-

to di cogliere dalla "apocalisse" di Chernobyl il meglio per impressionare il lettore. Posizioni siffatte esposte in quotidiani dal sapore più o meno politico hanno la motivazione della tiratura, e soprattutto quello dell'allargamento del consenso elettorale, e pertanto, in un terreno in cui "il fine giustifica i mezzi", la cosa potrebbe anche essere accettabile. Ciò che appare invece meno accettabile è la disinvoltata e senza logica contestazione di organismi che non hanno certamente interessi di parte, come ad esempio l'UNSCEAR o il WHO.

Pertanto una prima considerazione deve necessariamente riguardare il fatto per cui, tra quanto sopra riportato, risulterebbe che le indicazioni meno credibili sono quelle fornite dagli organismi internazionali in particolare dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, in quanto (e questa è la giustificazione) si serve di esperti di parte e pertanto non affidabili; *"we note the apparent lack of independence in the relations between the WHO and the IAEA as regards the WHO's studies on Chernobyl effects"* dicono i verdi europei. Questa è evidentemente la convinzione che preme inculcare nell'opinione pubblica in materia di radiazioni, o meglio, di "nucleare": il WHO dice cose sacrosante quando parla di vaiolo, mentre è strumentalizzato quando parla di radiazioni e salute!

L'altra considerazione da fare è che risulta troppo facile munirsi di pallottoliere e, facendo finta che questo strumento sia la "sfera di cristallo", predire il numero dei futuri defunti. Una nuova disciplina è ormai stata fondata: la "radio-negromanzia", disciplina peraltro pure molto contrastata a giudicare dalla difformità dei numeri che da essa vengono suggeriti. E' ormai una disciplina nella quale si professano esperti una enorme schiera di persone che gravano nelle Istituzioni o che fungono da liberi pensatori. Ed è a questi che attingono i manipolatori dell'informazione citando e prendendo il numero da chi la vede più grossa, per fare effetto: il più è certamente meglio del meno! Questi numeri via via perdono il significato dell' "ipotetica attesa statistica" e divengono la certezza della catastrofe già avvenuta, altrimenti la notizia non sortirebbe nel lettore la fisiologica "reazione di

allarme” con scarica adrenalinica, paura, coinvolgimento del “vicino” e ansia collettiva e quindi corsa alla lettura della notizia nell’interesse della testata e/o col fine di stimolare una riottosa avversione al “nucleare”.

È innegabile! Ci sono stati dei morti ed altri ce ne saranno e il cuore piange al pensiero delle sofferenze che l’incidente ha inflitto alle popolazioni, ma ciò non giustifica quanti si affrettano a far previsioni rincorrendo il numero più alto, anche perché ciò non aiuta certo a tergere le lacrime di chi soffre, ma anzi funge da stimolo per amplificare le sofferenze e per far emergere nuove patologie da attribuire all’evento.

Ad incidente avvenuto, quando le morti “vere” vanno interpretate alla luce delle reali cause di morte, non serve far previsioni dipingendo, su modelli ipotetici, l’attesa di un nero futuro, se non per spaventare ed aumentare la paura. Non è poi razionalmente sensato improvvisarsi aruspici del futuro utilizzando i criteri della Radioprotezione. Sono valutazioni effettuate in modo acritico, utilizzando i coefficienti nominali di rischio magari amplificati, dimenticandosi o non sapendo che si tratta di indicazioni fornite per i fini della Radioprotezione, cioè per attuare i principi di “giustificazione” e di “ottimizzazione” delle “pratiche” e non certo per fare delle valutazioni che, poste in termini apodittici, sortiscono indubbiamente un effetto di psicologica avversione a tutto ciò che ha a che fare con le radiazioni. Si dimentica che la Radioprotezione è disciplina ben diversa dalla Radiopatologia, dalla Tanatologia e dalla Medicina Legale. La prima può lecitamente basarsi su ipotesi e congetture proprio perché, dovendo proteggere, sceglie le ipotesi e i modelli più conservativi, mentre le seconde non possono prescindere dall’esame del caso singolo e da valutazioni obiettive e non ipotetiche: queste devono far perno su una diversa impostazione metodologica e sulla concretezza dei fatti.

La gravità dell’incidente di Chernobyl non ha poco da invidiare a quella di altri numerosi incidenti che hanno visto il petrolio o il gas o la “chimica” come causa di distruzione e di morte e soprattutto di inquinamento dell’ambiente (non c’è bisogno

del pallottoliere per contare l’alto numero di morti provocati ogni anno da queste sorgenti). Ma la situazione per questi incidenti è tale per cui a distanza di un mese già l’opinione pubblica e la stampa non si ricordano più di essi. Si veda a riferimento l’incidente sulla spiaggia di Ingabe in cui sono perite più di 200 persone in un sol colpo, o quello precedente vicino a Warri nel Delta del Niger, in cui perirono 700 persone, o quello del traghetto Moby Prince (141 morti immediati), o della Haven ecc... Né si possono dimenticare i 4000 decessi immediati di Bophal, tragico evento di cui, due anni fa, ci siamo completamente dimenticati di ricordare il ventennale.

Procedendo in questa maniera la Radioprotezione diviene strumento di “deterrenza” dall’impiego delle radiazioni, portando abbondantemente acqua ai sostenitori del bando delle radiazioni ionizzanti dalla vita dell’uomo, persino dagli impieghi medici. Non ci si può allora meravigliare, anzi va compreso l’impegno della popolazione a richiedere la risibile (almeno nel termine) “denuclearizzazione” del proprio territorio e a far barricate contro possibili installazioni che portano l’etichettatura: “nucleare”, tanto più quando soggetti appartenenti a strutture scientifiche e tecniche si pronunciano utilizzando i criteri di protezione in modo non conforme allo scopo. Per quanto riguarda l’Italia, se ci sono delle previsioni da fare queste dovrebbero riguardare la velocità dello scivolamento dello “Stivale” sempre più a sud nel Mediterraneo fino a ricongiungersi con l’Africa.

L’ICRP per prima dovrebbe accorgersi di tali distorsioni e del conseguente scorretto utilizzo e proclamare (cosa del resto fatta molto timidamente nel *Draft* 2005 delle nuove Raccomandazioni) che questo impiego improprio degli strumenti di Radioprotezione non è certamente “giustificato”: esso produce infatti molto “più male che bene”, andando contro uno dei cardini della Radioprotezione, cardine che peraltro da sempre, su insegnamento di Ippocrate, è proprio della deontologia medica.

# QUADRI DIDATTICI SUL BIOELETTROMAGNETISMO

Franco Bistolfi

*Libero Docente in Radiologia e in Radiobiologia*

## PARTE II

### Rilevanza dell'effetto TEMA in biologia e in radioprotezione

Gli effetti biologici della trasduzione EMA sono stati dimostrati lungo tutto lo spettro elettromagnetico, dalle frequenze ELF (Fig. 2-6) alle radiazioni ionizzanti (Fig. 25-28). Può esser utile qui riassumere le manifestazioni biologiche dell'effetto TEMA di potenziale interesse radioprotezionistico, sia nell'ambito delle NIR che delle radiazioni ionizzanti.

I campi ELF (Fig. 2-6) possono, per elettrostrizione, indurre nella materia vivente microvibrazioni infrasoniche di ampiezza (5 - 40 nm) commensurabile con molti organelli endocellulari.

È ampiamente dimostrato (Fig. 7-14) che le microonde (MO) possono indurre effetti uditivi e anche vibrazioni non uditive nel cervello e nei muscoli, soggette ad amplificazione per risonanza in determinate condizioni di esposizione.

Le MO possono inoltre essere trasdotte in ultrasuoni (US) nel cervello e in altri tessuti (cute, cristallino), producendo lesioni microcavitari da cavitazione (Fig. 15,16).

In certe condizioni, le MO possono dar luogo a fenomeni non-termici per assorbimento risonante da parte di biostrutture cellulari membranose a multistrati impilati (Fig. 17,18,19).

Campi ELF e MO, con meccanismi diversi, possono mettere in vibrazione i magnetosomi endocellulari situati in certe zone endocraniche, col rischio di rottura della membrana avvolgente e messa in libertà del ferro, causa di effetti tossici locali (Fig. 20,21,22).

La trasduzione di fasci laser in US (Fig. 23,24) ha potenziali applicazioni terapeutiche oncologiche.

Infine, la trasduzione di radiazioni ionizzanti (fotoni e particelle pesanti) in US di altissima energia e rapidissimo gradiente spaziale (onde d'urto microlocalizzate) (Fig. 25-28) ci obbliga a rivedere molti effetti radiobiologici e in particolare alcuni effetti non-DNA dipendenti, quali la subitanea reazione motoria di piante e animali a certe condizioni di esposizione. Lo stesso effetto trasduzionale è inoltre utilizzabile per la caratterizzazione dosimetrica spaziale di fasci radianti di alta energia.

Anche per i quadri presentati in questa Parte II sarà opportuno completarne la lettura con l'analisi del lavoro su *Physica Medica* (2001, XVII, 37-66), del quale verranno via via indicati i paragrafi corrispondenti ai diversi quadri, nonché altri pertinenti riferimenti bibliografici.

### PRODUZIONE DI SEGNALI ACUSTICI CON NIR DI BASSA FREQUENZA

#### Microvibrazioni acustiche

1. Tessuti cerebrali esposti a campi elettrici ELF. (Spiegel e coll., 1986)
2. Elettrostrizione in pareti vasali da campi magnetici pulsati ELF.  
Stimolo di barocettori. (Warnke, 1989)
3. Tegumenti di insetti e di topi esposti in vitro a campi elettrici di  
5kV/cm: vibrazioni udibili e fotografabili
4. Possibile meccanismo di percezione dei campi elettrici ELF  
per trasduzione elettromeccanica nei meccanocettori. (Warnke, 1989)

Fig. 2 - V. rif. 28 (par. 12.), 41, 44

### EFFETTI VIBRAZIONALI DA CAMPI ELF

- Spiegel, 1986: cervello di pulcino 1.35 kV/cm 10 -100 Hz  
- frequenza vibrazionale = 2 [frequenza e.m.]  
- ampiezza vibrazioni 5 → 40 nm
- Warnke, 1989: corpo insetti e baffi di topo 5 - 30 kV/cm 50 - 100 Hz  
- onde sonore udibili e fotografabili

Fig. 3 - La *frequenza delle vibrazioni meccaniche* indotte è il doppio  
della *frequenza e.m.* a causa della *elettrostrizione*  
(Fig. 6). V. rif. 28 (par. 12), 41 e 44

### EFFETTI VIBRAZIONALI DA CAMPI ELF

Ampiezza  
vibrazioni

< da 50 a 100 Hz [risonanza]

> da 100 a 1000 Hz

per intervento di forze inerziali

Meccanismo

elettrostrizione di strutture piezoelettriche

Fig. 4 - L'*ampiezza delle vibrazioni meccaniche* indotte aumenta per  
risonanza fra 50 e 100 Hz, per diminuire fra 100 e 1000 Hz (v. Fig. 5A).  
Interesse protezionistico nella esposizione di lavoratori ad alti campi e.m. di bassa frequenza

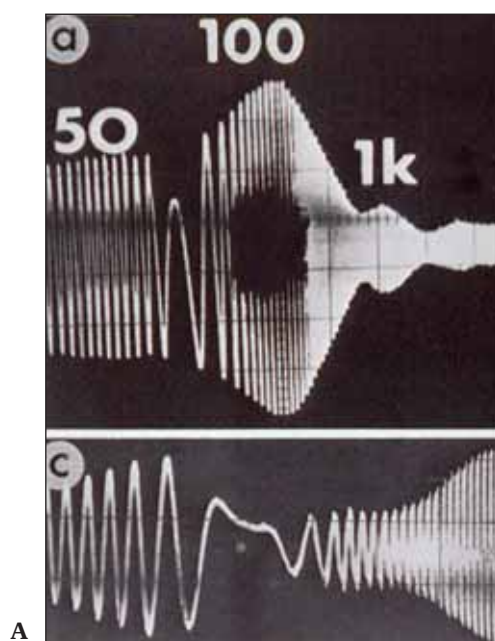


Fig. 5A - Oscillogramma laser delle microvibrazioni di un insetto esposto a campi  $\vec{E}$  di 50-100-1000 Hz (a) e vibrazioni di un baffo di topo esposto in vitro a campi  $\vec{E}$  di 30 kV/cm a frequenza ELF (c)

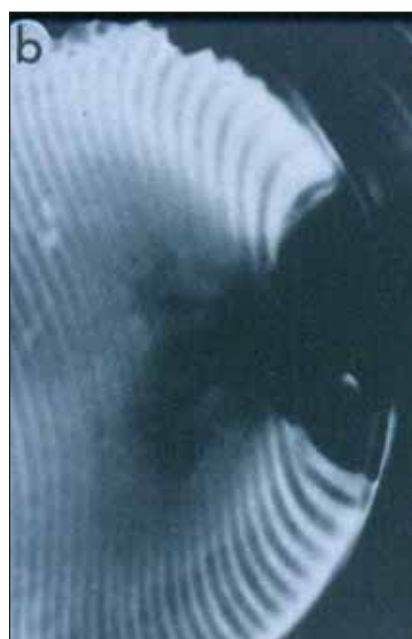


Fig. 5B - Onde acustiche trasmesse dal corpo di un insetto all'acqua circostante per effetto di un campo  $\vec{E}$  di 5 kV/cm a 100 Hz.  
V. rif. 28 (par. 12) e 44

### SCHEMA DI VIBRAZIONE MECCANICA DA ELETTROSTRIZIONE

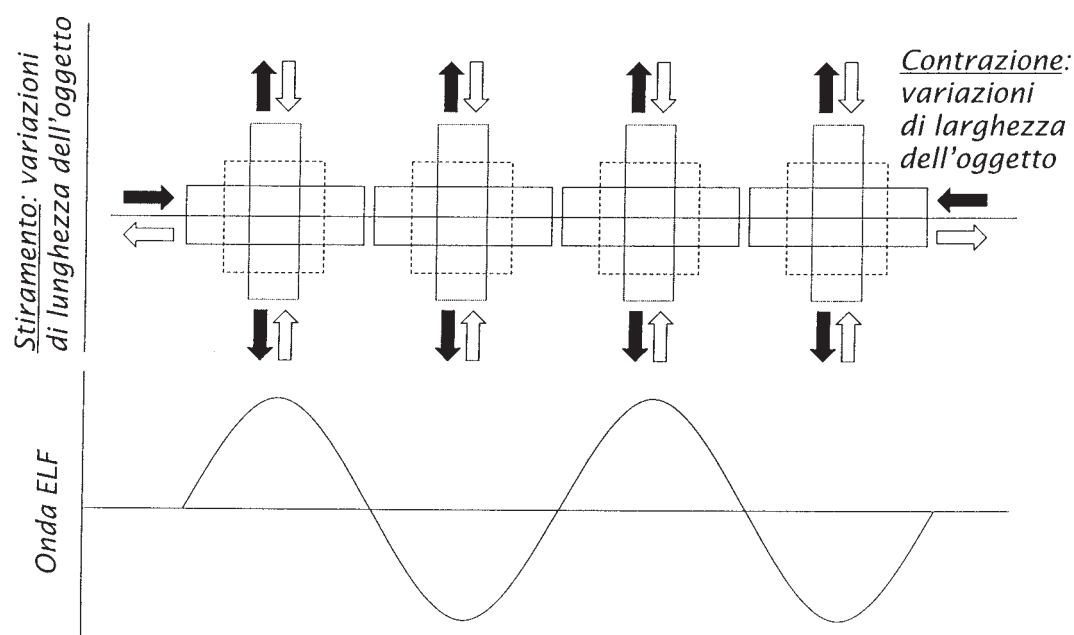


Fig. 6 - - L'elettrostrizione si verifica ad ogni semionda di un campo ELF e la frequenza delle vibrazioni indotte raddoppia

### UDIRE LE MICROONDE

|                   |                                                                                                                             |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| STORIA            | Frey (1961) segnala l'effetto uditivo prodotto in soggetti umani da microonde modulate a impulsi                            |
| POTENZA DI SOGLIA | Molti ordini di grandezza inferiore a $10 \text{ mW/cm}^2$ in 6'                                                            |
| È PROBABILE       | che l'effetto uditivo da MO e la produzione di segnali vibrazionali nei materiali irradiati con MO SIANO FENOMENI CORRELATI |

(Cain e Rissman, 1978)

Fig. 7

### PRODUZIONE DI SEGNALI ACUSTICI CON MICROONDE PULSATE

|                     |                                                                           |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| QUALITÀ DEI SEGNALI | Il contenuto spettrale è inferiore a 20 kHz, da cui le sensazioni uditive |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|

#### MECCANISMO DI PRODUZIONE

|   |                     |   |                           |
|---|---------------------|---|---------------------------|
| { | forze di volume     | { | <u>espansione termica</u> |
|   |                     |   | elettrostrizione          |
|   |                     |   | pressione di radiazioni   |
|   |                     |   | pressione di radiazioni   |
| { | forze di superficie |   |                           |

(Borth e Cain, 1977)  
(Cain e Rissman, 1978)

Fig. 8 - Dei diversi meccanismi ammessi, l'espansione termoelastica di brevissima durata è il più accreditato. V. rif. 28 (par. 6.), 29, 30 ed anche la Fig. 26 (RX → US)

### EFFETTI UDITIVI DA MO PW 1 - 3 GHz (NELL'UOMO E IN ANIMALI)

#### Il fenomeno

- Frequenza impulsi 200 - 400 Hz
- Potenza media  $0.4 - 2 \text{ mW/cm}^2$  p.p.  $200-300 \text{ mW/cm}^2$
- Soglia: pochi  $\mu\text{J/cm}^2$  per impulsi di 20 - 30  $\mu\text{s}$
- Spettro segnali uditivi < 20 kHz

(AA vari 1961-1987)

Fig. 9 - V. rif. 28 (par. 6.)

**EFFETTI UDITIVI DA MO PW 1 - 3 GHz  
(NELL'UOMO E IN ANIMALI)**

**I meccanismi**

- Espansione termoelastica tessuti endocranici
- Elettrostrizione
- Pressione di radiazione
- movimento microvilli cocleari
- Da qui nasce  
"The high actin-microvilli content in non-hearing cells hypothesis"

Fig. 10 - L'ipotesi sulla sensibilità e.m. dei  $\mu$ -villi ricchi di actina e disseminati su cellule non-uditive (rif. 28, par.14 c) è sviluppata ed estesa alle ciglia nei rif. 28 b) e c).

**RISONANZA ACUSTICA  
INDOTTA  
DA MICROONDE IMPULSATE  
IN  
FANTOCCI TESSUTO-EQUIVALENTI**

Olsen e Hammer, 1981

Fig. 11 - Il presente quadro e le figure 12-16 riassumono ricerche di altissimo valore per la trasduzione di MO in onde acustiche e ultracustiche. V. rif. 28 (par. 7), 35, 36, 37, 38

**IN FANTOCCIO RETTANGOLARE  
MUSCOLO-EQUIVALENTE  
(15kg 30,3 cm)**

MO impulsate di 5,6 GHz

p.p. 200 kW

- 1 impulso singolo di 0,5  $\mu$ sec ⇒ onda acustica
- ripetute riflessioni ⇌ nel fantoccio  
decadimento esponenziale dell'ampiezza
- burst di 4 impulsi adeguatamente spaziati ⇒
- ⇒ onde acustiche più ampie rispetto  
a un impulso singolo (fattore 3)

... da Olsen e Hammer, 1981

Fig. 12 - V. rif. 28 (par. 7), 35, 36

**IN FANTOCCIO SFERICO  
CEREBRO-EQUIVALENTE  
(Ø 10 cm)**

MO impulsate di 1,10 GHz p.p. 4 kW

- 1 impulso singolo di 10-20-30-40-50 µsec



a 16 µsec massima ampiezza onda acustica

- burst di 3 impulsi con diversa frequenza di ripetizione ⇒

⇒ a 16 kHz massima ampiezza onda acustica  
rispetto a un impulso singolo (fattore 2)

... da Olsen e Hammer, 1981

Fig. 13 - V. rif. 28 (par. 7), 37, 38

**CONCLUSIONI  
SUGLI ESPERIMENTI DI OLSEN E HAMMER  
NEI FANTOCCI TESSUTO-EQUIVALENTI**

1. MO impulsate di 1-6 GHz inducono onde acustiche
2. L'ampiezza d'onda acustica da impulso singolo dipende dalla larghezza d'impulso (max a 16 µsec)
3. L'ampiezza d'onda acustica da burst d'impulsi dipende dalla frequenza di burst (max a 16 kHz)
4. Sia 2. che 3. rivelano il comportamento risonante del fenomeno

Fig. 14 - V. rif. 28 (par. 7), 35, 36, 37, 38

### US IN TESSUTI VIVENTI DA MO PW

Cervello di mammiferi in situ

- 2,45 → 5.65 GHz p.p. 3 - 200 kW      2.5 - 5.5  $\mu$ s      0.5  $\mu$ s  
→ spettro di onde ac. con armoniche → 100kHz (US)

Holsen e Lin, 1983

Cristallino di topo in camera di soluzione salina

- 918 MHz      p.p. 10 - 45 kW      10  $\mu$ s  
→ onde di pressione con frequenza dominante      150 kHz (US)

Wyeth, 1987

### CAVITAZIONE IN TESSUTI VIVENTI

Fig. 15 - V. rif. 28 (par. 7.), 38, 47

### DA MO → US

- MO PW 915 MHz [  $\lambda_{acust}$  1.5  $\mu$ m ]  
con diversi valori di SAR su cristallino isolato di topo  
→ piccoli buchi superficiali
- MO CW 42.2 GHz [  $\lambda_{acust}$  35 nm ]  
densità di potenza 0.1 - 50 mW/cm<sup>2</sup> su cellule cutanee di topo  
→ microcavità intracellulari

Stewart-De Haan, 1983

Ziskin, 1997

Fig. 16 - Risultati suggestivi per una trasduzione di MO in US, la cui  $\lambda$  micro - e nanometrica è commensurabile con le microcavità prodotte per cavitazione. V. rif. 28 (par. 7.4, 10.2, 14.c), 43 e 49

## Effetto TEMA nei superreticoli semiconduttori solidi e liquidi

Quinn e coll. 1983  
Dransfeld e coll. 1986

Fig. 17 - V. i lavori citati ai rif. 33 e 39

### GENERAZIONE DI ULTRASUONI DI ALTISSIMA FREQUENZA ( $>10^{10}$ Hz)

Per assorbimento elettrico risonante di un fascio di microonde  
da parte di multistrati semiconduttori e cristalli liquidi

se

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{l'incidenza del fascio è ortogonale al multistrato coerente} \\ \text{la frequenza e.m.} = \frac{\text{velocità suono in acqua}}{\text{distanza di periodicità}} \end{array} \right.$$

(Dransfeld e coll., 1986)

Concetto applicabile alle biostrutture a multistrati coerenti endocellulari  
(le "pile di piatti")

(F.B., 1998)

Fig. 18 - Per una spiegazione più approfondita di questo particolare  
effetto TEMA, v. rif. 27 (par. 6.), 28 (par. 2.2), 33, 39

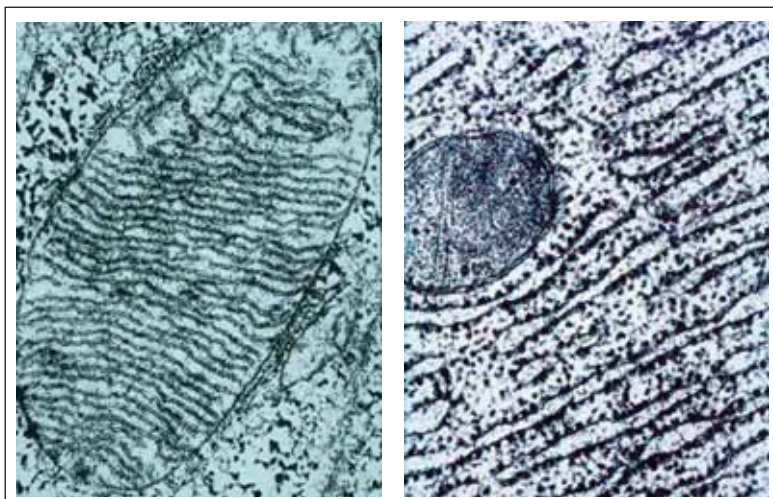


Fig. 19 - Dal rif. 27. A sin.: mitocondrio al ME (x 29000); a destra: reticolo endoplasmatico rugoso al ME (x 58000). Tipiche biostrutture periodiche 'a pila di piatti', il cui periodo (decine di nm) le assimila ai superreticoli semiconduttori di Quinn e coll. (39) e ai cristalli liquidi multistratificati di Dransfeld e coll. (33)

## Trasduzione magneto-acustica nella magnetite dei magnetosomi



Fig. 20 - Il quadro enuncia i meccanismi di interazione trasduzionale fra i magnetosomi cellulari e due diverse energie e.m. I calcoli relativi alla trasduzione magneto-acustica sono riportati nei par. 4.1 e 4.2 del rif. 28

## Trasduzione magneto-acustica nella magnetite da campi ELF

- effetto magnetomeccanico sul momento  $m$  della magnetite
- la forza di allineamento  $T = m \cdot B \cdot \sin\theta$  dipende da  $B^2$
- vibrazioni meccaniche dei magnetosomi a frequenze ELF



Fig. 21 - v. rif. 28 (par. 4.1)

### MAGNETOSOMI, MICROONDE E RISONANZA FERROMAGNETICA

- FMR della magnetite da assorbimento di MO
  - Vibrazioni nel reticolo cristallino
  - Fononi  $> 10^9$  Hz (US)
- Rottura membrana magnetosomi libera il Fe nel citoplasma → effetti tossici ossidativi

Kirschvink, 1996  
Willson, 1982

Fig. 22 - Per la risonanza ferromagnetica (FRM) indotta dalle MO nei cristalli di magnetite v. rif. 28 (par. 4.2). L'energia assorbita ingenera vibrazioni  $> 10^9$  Hz (34) e possibili effetti tossici (46)

**TRASDUZIONE**  
**LASER → ULTRASUONI**

Anni '60-'70

- Segnali acustici da Rubino-laser in liquidi  
[Carome et al., 1964]
- US nell'osso occipitale di coniglio irradiato con laser sull'occhio  
[Amar et al., 1964]
- Onde acustiche in liquidi per rapido riscaldamento da laser  
[Hu, 1969]
- Conversione fotone-fonone nelle lesioni dell'occhio umano da laser  
[Zaret, 1978]

Fig. 23 - La trasduzione laser → ultrasuoni, nota da 40 anni, riveste importanza biologica oltre che fisico-tecnica. V. rif. 28 (par. 9.2, 9.3), 25, 31, 48

**TRASDUZIONE**  
**LASER → ULTRASUONI**

Anni '80-'90

- Shock waves in terapia urologia  
laser a luce verde, 1  $\mu$ sec, 10-50 Hz  
[Watson et al., 1983]
- Concentrazione profonda di fasci US mediante array  
di fasci laser focalizzati  
[Steckenrider et al., 1995]
- Analisi di fini strutture metalliche con US prodotti da  
Nd-YAG laser, 25nsec, e probe sensibile a US di 20 kHz - 30 MHz  
[Coulette et al., 1998]  
[Hurley et al., 1998]
- Cavitazione da laser ND-YAG, 30 nsec, 100 mJ/impulso  
[Schiffers et al., 1998]

Fig. 24 - Negli ultimi 20 anni essa è stata approfondita con interessanti applicazioni terapeutiche e industriali. V. rif. 28 (par. 9.2, 9.3, 9.5), 32, 40, 42, 45

## TEMA da Radiazioni ionizzanti

Scoperto da Askarian [1957]

Dimostrato con

- Raggi X di 100 kVp
- Elettroni di 18 MeV
- Raggi X di 4 MV
- Particelle pesanti di alto LET

AA. vari [1967-1992]

Fig. 25 - Per una descrizione dettagliata di questo interessante fenomeno e la relativa letteratura, v. rif. 28 (par. 13)

L'effetto **TEMA** da Radiazioni ionizzanti

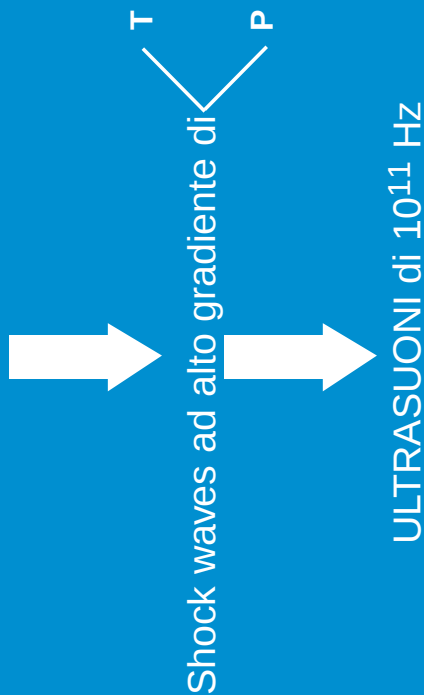
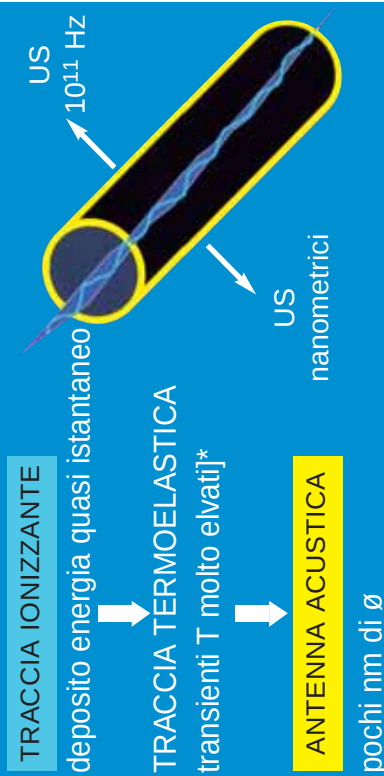


Fig. 27

## TEMA da Radiazioni ionizzanti Il meccanismo



\* Dessauer [1923]: teoria del calore puntiforme

Fig. 26

## TEMA da Radiazioni ionizzanti La radiobiologia

- Ultrasuoni nanometrici o rapidissima attenuazione nello spazio o risonanza con organelli nanometrici
- Possibili effetti Non-DNA dipendenti
- Azione eccitante dei raggi X
- Reazioni a tipo di riflesso in animali e piante

[?]

Fig. 28

## CONSEGUENZE BIOLOGICHE DELL'EFFETTO TEMA SINTESI

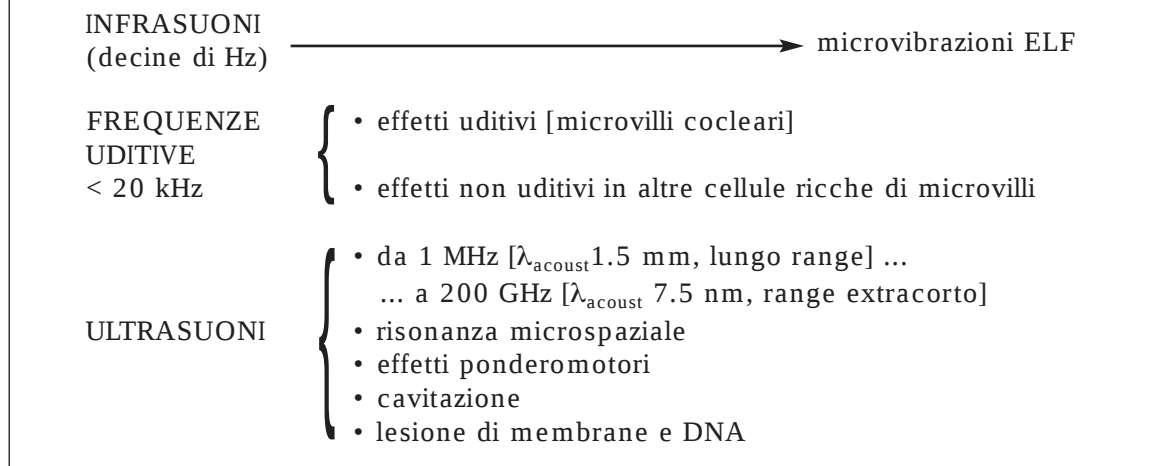


Fig. 29 - Il quadro riassume le possibili conseguenze biologiche delle onde acustiche generate per trasduzione elettromagneto-meccanica. Trattasi, infatti, di frequenze infrasoniche (da campi ELF), sonore (da MO) e ultrasoniche (da MO, laser e radiazioni ionizzanti). L'integrazione del quadro con i quadri precedenti consente un più completo discorso didattico

### Riferimenti bibliografici

25. Amar L, Bruma M, Desvignes P e coll. Détection d'ondes élastiques (ultrasonores) sur l'os occipital induites par impulsions laser-dans l'oeil d'un lapin. CR Acad Sci 1964: 259; 3653-3655
26. Askarian GA. Hydrodynamical irradiation from tracks of ionizing particles in stable liquids. At Energ 1957: 3; 152-154 (in Russian)
27. 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 del 1998, pag. 87-105
28. Bistolfi F, Brunelli B. On electromagnetic acoustic transduction in biology and medicine: a speculative review. Physica Medica, 2001: XVII; 37-66
- 28.b Bistolfi F. Are microvilli and cilia sensors of electromagnetic fields? Physica Medica, 2002: XVIII; 85-94
29. Borth DC, Cain CA. Theoretical analysis of acoustical signal generation in materials irradiated with microwave energy. IEEE Trans on Microwave Theory Tech 1977: 255; 944-954
30. Cain CA, Rissman WJ. Mammalian auditory responses to 3.0 GHz microwave pulses. IEEE Trans on Biomed Engineer 1978: BME 25, 3; 288-293
31. Carome EF, Clark NA, Moeller CE. Generation of acoustic signals in liquids by ruby laser-induced thermal stress transients. Appl Phys Letters 1964: 4; 95-97
32. Coulette R, Lafond E, Nadal M-H e coll. Laser-generated ultrasound applied to two-layered materials characterization: semi-analytical model and experimental validation. Ultrasonics 1998: 36; 239-243
33. Dransfeld K, Zeng-Ming Sun, Uhlendorf V. Propagation and generation of high frequency ultrasonic waves in magnetically oriented lyotropic liquid crystals. In "Biophysical effects of Steady Magnetic Fields" (Maret G, Boccara H, Kiepenheuer T, Eds.). Springer 1986, Berlin, pag. 7-14
34. a) Kirschvink JL, Kobayashi-Kirschvink A, Woodford BJ. Magnetite biomineralization in the human brain. Proc Natl Acad Sci USA 1992: 89; 7683-7687
- b) Kirschvink JL. Theoretical models and experimental constraints on magnetite-based magnetoreception. In "Second World Congress for Electricity and

- Magnetism in Biology and Medicine". Bologna, June 8-13, 1997. Abstract book, pag. 79
35. Olsen RG, Hammer WC. Microwave-induced pressure waves in a model of muscle tissue. *Bioelectromagnetics* 1980; 1; 45-54
  36. Olsen RG, Hammer WC. Evidence for microwave induced acoustical resonances in biological materials. *J Microwave Power* 1981; 16; 263-269
  37. Olsen RG, Lin JC. Microwave pulse-induced acoustic resonance in spherical head models. *IEEE Trans Microwave Theory Tech* 1981; 29; 1114-1117
  38. Olsen RG, Lin JC. Microwave induced pressure waves in mammalian brains. *IEEE Trans Biomed Engineer* 1983; 30; 289-294
  39. Quinn JJ, Strom U, Chang LL. Direct electromagnetic generation of high frequency acoustic waves in semiconductor superlattices. *Solid State Communic* 1983; 45; 111-112
  40. Schiffers WP, Shaw SJ, Emmony DC. Acoustical and optical tracking of the collapse of a laser-generated cavitation bubble near a solid boundary. *Ultrasonics* 1998; 36; 559-563
  41. Spiegel RJ, Ali JS, Peoples JF e coll. Measurement of small mechanical vibrations of brain tissue exposed to extremely low frequency electric fields. *Bioelectromagnetics* 1986; 7; 295-306
  42. Steckenrider JS, Murray TW, Wagner JW e coll. Sensitivity enhancement in laser ultrasonics using a versatile laser array system. *J Acoust Soc Amer* 1995; 97; 273-279
  43. Stewart-De-Haan PJ, Creighton MO, Larsen LE e coll. In vitro studies of microwave-induced cataract: Separation of field and heating effects. *Exp Eye Res* 1983; 36; 75-90
  44. a) Warnke U. Information transmission by means of electrical biofields. In Popp FA, Warnke U, König L, Peschka W (Eds.) "Electromagnetic Bioinformation". München, 1989. Urban & Schwarzenberg, pag. 74-101  
b) Warnke U. Magneto-inductive body sound for stimulation of baro-receptors. A medical application. In Popp FA, Warnke U, König L, Peschka W (Eds.) "Electromagnetic Bioinformation". München, 1989. Urban & Schwarzenberg, pag. 246-250
  45. Watson GM, Wickham JE, Mills TN e coll. Laser fragmentation of renal calculi. *Brit J Urol* 1983; 55; 613-616
  46. Willson RL, Iron and hydroxyl free radicals in enzyme inactivation and cancer. In McBrien DCH, Slater TF (Eds.) "Free radicals, Lipid Peroxidation and Cancer". New York, 1982. Academic Press, 275-300
  47. Wyeth NC. Observation on microwave-induced eye lens surface motion in vitro. *Med Phys* 1987; 14; 619-626
  48. Zaret MM. Nonionizing radiation injury of humans. *Proc IX Intern Congr Rad Protect French Soc Melville* 1978; 337-356
  49. Ziskin MC, Fox RJ. Skin: the beginning and end of millimeter wave penetration into the body. *Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*. Bologna, June 8-13, 1997. Abstract book, 54

**Coordinatori Scientifici:** D. Aragno, F. Levrero, L. Mascaro  
**Responsabile Scientifico:** M. Stasi

**Danilo Aragno**  
Struttura Complessa di Fisica Sanitaria  
- A.O. San Giovanni - Addolorata  
Via S. Stefano Rotondo 5a - 00184 Roma  
Tel.: 0677054321/4325  
Fax: 0677054383  
e-mail: [daragno@hsangiovanni.roma.it](mailto:daragno@hsangiovanni.roma.it)

**Fabrizio Levrero**  
Struttura Complessa di Fisica Sanitaria  
Azienda Ospedaliera Universitaria  
"San Martino" di Genova  
Largo R. Benzi, 10 - Genova  
Tel.: 0105553202  
Fax: 0105556769  
e-mail: [fabrizio.levrero@hsanmartino.it](mailto:fabrizio.levrero@hsanmartino.it)

**Lorella Mascaro**  
Struttura Complessa di Fisica Sanitaria  
A.O. Spedali Civili di Brescia  
Piazza Spedali Civili 1 - 25100 Brescia  
Tel.: 0303995352  
Fax: 0303995075  
e-mail: [lmascaro@libero.it](mailto:lmascaro@libero.it)

**Michele Stasi**  
Struttura Complessa di Fisica Sanitaria  
A.S.O. Ordine Mauriziano di Torino  
Largo Turati, 62 - 10128 Torino  
Tel.: 011.5088542  
Fax: 011.5082541  
e-mail: [michele.stasi@ircc.it](mailto:michele.stasi@ircc.it)

**Segreteria Organizzativa:**

Centro di Cultura Scientifica "A. Volta"  
Villa Olmo - Via Cantoni, 1  
22100 Como  
L.: 031 579812  
x : 031 573395  
e-mail: [nadia.tansini@centrovolta.it](mailto:nadia.tansini@centrovolta.it)

**Comitato Scientifico della Scuola Superiore  
di Fisica in Medicina P. Caldirola** [www.aifm.it](http://www.aifm.it)  
A. Torresin - Direttore della Scuola

M. Bucciolini, A. Crespi, P. Feroldi, A. Formiconi,  
P. Indovina, C. Marchetti, A. Pilot, M. Stasi

**INFORMAZIONI GENERALI**

Sede: A.O. San Giovanni - Addolorata  
Via S. Stefano Rotondo 5a  
Roma

**Quota di partecipazione al Corso**

Soci AIFM: 450 €

I metodi di pagamento sono indicati sulla scheda di  
iscrizione.

**Le quote sono comprensive di IVA 20%.**

**Modalità di iscrizione**

Il Corso è aperto solo ai Soci AIFM

Pre-iscrizioni direttamente dal sito on-line

Dato il numero limitato di posti con crediti ECM (30 posti),  
verrà data la precedenza all'ordine di arrivo della  
pre-iscrizioni e alla rispondenza ai criteri presenti sul sito  
[www.aifm.it](http://www.aifm.it)

**Attestato di partecipazione**

Sarà consegnato al termine del corso un attestato di  
partecipazione con profitto n seguito al superamento del test  
finale.



Associazione Italiana di Fisica Medica

Scuola Superiore di Fisica in Medicina  
"P. Caldirola"  
(Direttore: A. Torresin)



Centro di Cultura Scientifica "A. Volta"

**CORSO DI FORMAZIONE PER ESPERTI  
RESPONSABILI DELLA SICUREZZA IN  
RISONANZA MAGNETICA**

1° Edizione

**5 - 7 Ottobre, 2006**

**Con il Patrocinio di:  
ISPESL**

Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro

**Programma inserito nell'ECM  
(Ministero della Salute)  
Richiesto accreditamento per fisici**

A.O. San Giovanni-Addolorata,



## Finalità del corso

Il Corso si propone come obiettivo di fornire gli strumenti teorico-pratici per interpretare con elevata professionalità il ruolo di Esperto Responsabile, completando ed eventualmente integrando la formazione già offerta dalle Scuole di Specializzazione in Fisica Medica. Gli argomenti trattati nel corso saranno relativi agli aspetti normativi, alla funzionalità dell'impianto RM e la sicurezza degli operatori, alla protezione del paziente ed alla garanzia della qualità.

Il corso si svilupperà tramite una serie di lezioni teoriche che richiameranno i principi base dell'acquisizione dell'immagine, delle sequenze, della normativa e dei rischi sanitari. Seguiranno lezioni e soprattutto esercitazioni pratiche sui siti di Risonanza Magnetica riguardanti i compiti dell'Esperto Responsabile nella Fase Autorizzata e Gestionale, sottolineando anche il confronto con le altre figure professionali coinvolte (Medico Responsabile, SPP, Medico Competente, Ingegneria Clinica, Ditte Costruttrici). L'ultima giornata sarà dedicata alla fase ispettiva con confronto diretto e simulazione in sito con gli Ispettori dell'ISPESL.

## PROGRAMMA

### Giovedì 5 ottobre 2006

|       |                                                                                                                                 |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8:30  | Registrazione Partecipanti e Test d'Ingresso                                                                                    |
| 9:00  | Saluti Autorità e Presentazione del Corso<br><i>Direttore Generale A.O. San Giovanni, G. Candini Presidente AIFM, D. Aragno</i> |
| 9:30  | Principi Fisici, Formazione dell'immagine, Sequenze<br><i>A. Torresin, Milano</i>                                               |
| 11:00 | Quadro normativo<br><i>F. Campanella, Roma</i>                                                                                  |
| 12:30 | <b>Pranzo</b>                                                                                                                   |
| 14:00 | Rischi sanitari, protezione degli operatori e dei pazienti<br><i>P. Vecchia, Roma</i>                                           |

### L'ESPERTO RESPONSABILE nella fase autorizzativa

|       |                                                                                                                         |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15:30 | Progettazione di un sito<br><i>C. Bergamini, Bologna</i>                                                                |
| 17:00 | <b>Coffee Break</b>                                                                                                     |
| 17:15 | ESERCITAZIONI PRATICHE:<br>Progettare un sito di Risonanza Magnetica<br><i>F. Leverero, L. Mascaro, Genova, Brescia</i> |

### Venerdì 6 ottobre 2006

|       |                                                                                                |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8:30  | L'Esperto Responsabile nell'installazione<br><i>A. Pilot, Genova</i>                           |
| 9:15  | Prove di funzionamento e documentazione di avvenuta installazione<br><i>L. Landoni, Milano</i> |
| 10:30 | <b>Coffee Break</b>                                                                            |

### L'ESPERTO RESPONSABILE nella fase gestionale

|       |                                                                                                                     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10:45 | Ruolo del Medico Responsabile dell'impianto<br><i>A. Vanzulli, Milano</i>                                           |
| 11:15 | Il Medico Responsabile dell'esame<br><i>V. Ciacci, Roma</i>                                                         |
| 11:45 | Procedure e controlli di Sicurezza<br><i>O. Presciutti, Perugia</i>                                                 |
| 12:30 | Programma di Garanzia di Qualità<br><i>D. Aragno, Roma</i>                                                          |
| 13:30 | <b>Pranzo</b>                                                                                                       |
| 14:30 | ESERCITAZIONI PRATICHE:<br>Controlli di Qualità<br><i>F. Leverero, L. Mascaro, M. Pacilio Genova, Brescia, Roma</i> |
| 12:30 | Verifica dispositivi di sicurezza<br><i>D. Aragno, A. Morviducci, M. Stasi Roma, Torino</i>                         |

### Sabato 7 ottobre 2006

### L'ESPERTO RESPONSABILE: ispezioni e verbali

|       |                                                                                                                        |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9:00  | La gestione operativa degli incidenti<br><i>A. Torresin, O. Presciutti, Milano, Perugia</i>                            |
| 9:30  | ESERCITAZIONI PRATICHE:<br>Ispezioni e redazione dei verbali<br><i>F. Campanella, M. Mattozzi, A. Panebianco, Roma</i> |
| 11:30 | TAVOLA ROTONDA<br>Il Rapporto tra l'Esperto Responsabile e le ditte costruttrici                                       |
| 13:00 | Test di apprendimento e di valutazione (per tutti i corsisti)                                                          |
| 14:00 | <b>Conclusione del Corso</b>                                                                                           |

# Optimization of a mathematical model of EEG sleep with application to Narcolepsy

Stefania Donadio<sup>(1)</sup>, Claudio Campus<sup>(2)</sup>, Fabrizio De Carli<sup>(3)</sup>, Sergio Garbarino<sup>(2)</sup>,  
Lino Nobili<sup>(4)</sup>, Maria Antonietta Penco<sup>(1)</sup>, Sandro Squarcia<sup>(1)</sup>, Franco Ferrillo<sup>(2)</sup>

(1) *Lab. di Fisica e Statistica Medica, Dipartimento di Fisica - Università degli Studi di Genova*

(2) *Centro di Medicina del Sonno, DISM - Università degli Studi e A. O. S. Martino di Genova*

(3) *Istituto di Bioimmagini Molecolari e di Fisiologia, CNR - Genova*

(4) *Centro di Medicina del Sonno e di Chirurgia dell'epilessia "C. Munari",  
Dipartimento di Neuroscienze - Ospedale Niguarda, Milano*

Obiettivo di questo lavoro è lo studio di un modello matematico sulla macrostruttura del sonno tramite l'algoritmo di ottimizzazione di Nelder Mead applicato al segnale elettroencefalografico di nove soggetti sani e nove narcolettici. L'algoritmo è basato su un metodo di ricerca diretta ed è in grado di calcolare il valore dei parametri del modello, permettendo di identificare quelli caratteristici del sonno patologico rispetto a quelli del soggetto sano, essendo ogni parametro riconducibile ad una struttura neurofisiologica.

Il modello matematico è ottenuto combinando la versione elaborata del modello a due processi di regolazione del sonno di Achermann-Borbely e quello di interazione reciproca di regolazione del REM di McCarley-Hobson.

Il segnale EEG è stato analizzato con metodi di analisi spettrale (FFT), che hanno permesso di ottenere la distribuzione temporale della potenza del segnale nella banda di frequenza delta (0.5 - 4 Hz: *Slow Wave Activity*). La procedura di ottimizzazione esegue il *best fit* tra la soluzione del modello matematico e le serie temporali empiriche operando la minimizzazione di una misura di distanza; e per valutare la bontà del modello si utilizza il test statistico di Bartlett sulle serie temporali.

Sia nel caso dei soggetti sani che nei narcolettici, la procedura di ottimizzazione fornisce un modello in grado di descrivere il dato empirico con buona approssimazione. In particolare, i due parametri di accoppiamento reciproco delle funzioni che descrivono le popolazioni neuronali inducenti e inibenti il REM (RemOn/RemOff) risultano significativamente differenti nel caso dei narcolettici rispetto ai controlli. La diretta conseguenza di questa dinamica è un'aumentata attività dell'oscillatore REM che produce una crescita ridotta della durata delle fasi di sonno REM a vantaggio di quelle NonREM e un numero minore di cicli REM-NonREM. Un'altra implicazione del modello è che questa caratteristica può spiegare gli episodi di esordio del sonno in fase REM, che si riscontrano frequentemente nei narcolettici.

In conclusione questo lavoro sottolinea l'importanza degli studi di ottimizzazione dei modelli matematici che descrivono i processi regolanti la neurofisiologia del sonno, poiché consentono di individuare le strutture caratterizzanti la patologia e comprenderne la dinamica. Questo in prospettiva può fornire anche dei suggerimenti nel migliorare l'accuratezza di alcuni trattamenti.

## Abstract

**Objective:** The objective of this study was to test a mathematical model of sleep EEG structure obtained with Nelder-Mead direct search algorithm applied to the analysis of sleep patterns of nine controls and nine narcoleptics. The aim was the identification of model parameters charac-

terizing narcoleptic sleep as compared to controls. The model is obtained by combining the elaborated version of the two-process model of sleep regulation, and the reciprocal interaction model of REM regulation suggested by McCarley and Hobson.

**Design and Measurement:** Data were drawn from polygraphic recordings from both narcoleptic patients and controls, EEG

data were analyzed by spectral analysis (Fast Fourier Transform) to evaluate Slow Wave Activity (SWA) time distribution. An optimization procedure was used to find the parameters of the mathematical model to empirical data. Statistical tests were used to evaluate the goodness of fit between the model and the empirical series of data.

**Results:** In both controls and narcoleptics the optimization procedure enabled the model to fit SWA raw data. The only significant difference between the two groups were the RemOn /RemOff coupling parameters, resulting in enhanced strength of the REM oscillator in narcoleptics.

**Conclusions:** The mathematical model of sleep provides a substantial description of the empirical time series for both controls and narcoleptics. The variation in parameter values describing the strength of RemOn /RemOff interaction is the major feature characterizing narcoleptics; it can explain sleep onset REM periods (SOREMPs) and variations in the length of REM-NREM sleep cycles.

**KEY WORDS:** Optimization procedure, Model of sleep regulation, Slow Wave Activity

## Introduction

Optimization algorithms are widely used for the interactive study of a model and its response to changes of parameters and imposed or external conditions and for estimating parameters to provide a best fit to data from experiments.

A well-known class of methods for solving optimization problems is the direct search, which does not rely on derivative information (either explicitly or implicitly), but employs only function evaluations. One of the most widely used direct search methods for nonlinear unconstrained optimization problems is the Nelder-Mead simplex algorithm method [1,2] which is often able to find reasonably good solutions quickly and is particularly parsimonious in the number of function evaluations (measurements in real-time applications) on a per iteration basis compared to other direct search methods and certainly for model-based methods [3].

In this work we try to simulate sleep

features of narcoleptic and normal subjects by combining the elaborated version of the two-process model of sleep regulation [4-9], which includes the ultradian dynamics of SWA and the reciprocal interaction model of REM regulation suggested by McCarley and Hobson [10,11]. The parameters of the mathematical model are searched with Nelder-Mead algorithm applied to the sleep patterns. Finally, in order to confirm the accuracy of our model, both for normal and narcoleptic patients we use some statistical tests.

Sleep structure and its distribution over the 24 hours are regulated by several mechanisms, mathematical models of sleep-wake time course and intra-night dynamics offer a conceptual framework for the analysis and interpretation of sleep regulatory processes. In the two-process model of sleep regulation the power density of the delta (0.5 - 4.5 Hz) band, called slow wave activity (SWA) and obtained by spectral analysis of sleep EEG, is supposed to reflect the variations in a homeostatic recovery process (Process S) that increases in a saturating exponential way during wakefulness. Its decrease is expressed by the exponential decline in SWA during sleep. The homeostatic pressure interacts with circadian and ultradian oscillations of sleepability leading to the nocturnal distribution of sleep and to the NREM-REM periodic alternation during sleep [4-9].

Sleep structure of narcoleptic patients is characterized by a polyphasic distribution over the twenty-four hours and by frequent occurrence of REM sleep onsets, moreover deprivation and bed rest study protocols have shown that the homeostatic regulation of sleep is preserved in narcoleptics [12-15]. In particular, it has been shown that, after 16 or 32 hours of forced wakefulness, the nocturnal sleep structure of narcoleptics becomes compact and the SWA during sleep decays exponentially with a time-constant not different from normal subjects [12-14]; however, despite the effect of sleep deprivation, narcoleptic patients still had a high frequency of REM sleep onsets and showed longer NREM-REM sleep cycles relative to controls [12,14,15].

## Subjects and Data Analysis

The database was obtained from baseline nights recorded after an adaptation night. Nine narcoleptic subjects (7 males and 2 females, aged 20-55 years, mean 39.6 SD 4.3 years) all showing 2 or more sleep onset episodes on a previous MSLT (multiple sleep latency test) were included. Both narcoleptics and controls were recorded in the context of a bed rest condition protocol [7]. After an adaptation night, the subjects were prevented from sleeping for 16 consecutive hours, under continuous laboratory staff supervision. Starting at 23.00h they were recorded for 32 hours. The first 8 hours represented the baseline night analyzed in this study.

Recording procedure and data processing EEGs were derived from electrodes positioned at C3-A2 and C4-A1. EMG and eye movements were also recorded. EEGs were low-pass filtered at 40Hz high pass filtered at 0.5 Hz, and online digitized at a sampling rate of 128 Hz. Both EEG signals were processed online by a FFT routine.

The epoch length was 4 seconds and a Hamming windows was applied. Records were scored in 20 sec epochs. Power spectra were calculated by the Welch method resulting in an average spectrum every 20 seconds. For the present study, only the power in the 0.5-4.5 Hz (slow-wave activity; SWA) range was considered; the term power

ing average method. For each subject we separated NREMs from REMs episodes. NREM episodes relative to the same cycle in controls and narcoleptics were aligned by a translation, shifting on the respective maximum SWA peak. We repeated the operation for the REM intervals, centering all the sub-series on the minimum SWA peak. Inside each NREM and REM cycle, we averaged the sub-series in both controls and narcoleptics, obtaining a mean SWA value with a confidence interval of 99% for standard error. This method enables to synchronize the sub-series in the consecutive cycles without any distortion in shape and permits to define reasonable standard interval lengths of cycles. Finally, composing in succession all the NREM and REM cycles, we obtained two time series, one for controls and one for narcoleptics, of the averaged SWA time course throughout the night.

## Equations

The mathematical model we used for simulating the sleep characteristics, consisted in a system of four non-linear differential equations describing the dynamics of homeostatic process  $S$ , SWA time course and REMs coupled oscillators, i.e. the two-process model that describes the intra-night dynamics of SWA6 modified by the inclusion of RemOn and RemOff system of equations [8,12].

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= r_s (S_u - S(t)) - g_c Swa(t) \\ \frac{dSwa(t)}{dt} &= \frac{r_c}{S_u} Swa(t) \left( 1 - \frac{Swa(t)}{S(t)} \right) - f_{cR} (Swa(t) - Swa_L) Rem_{ON}(t) - f_{cW} (Swa(t) - Swa_L) W(t) \\ \begin{cases} \frac{dRem_{ON}(t)}{dt} &= a Rem_{ON}(t) - \beta Rem_{ON}(t) Rem_{OFF}(t) \\ \frac{dRem_{OFF}(t)}{dt} &= -\gamma Rem_{OFF}(t) + \delta Rem_{ON}(t) Rem_{OFF}(t) \end{cases} \end{aligned}$$

is used to designate the integrated power density values over the specified frequency range. The data series obtained had a length of 1440 datapoints covering a total time of 8 hours of sleep.

For each subject (controls and narcoleptics) the SWA time series were first normalized with respect to the mean SWA values for the whole time span (8 hours); they were then smoothed, using a 5-point mov-

In the system, the homeostatic process ( $S$ ) is characterized by an asymptotically exponential decrease during NREM sleep episodes and by a saturating exponential increase during wakefulness and REM sleep episodes [9]. The first order linear differential equation describes the trend in process  $S$  during sleep episodes, characterized by the coupling term  $g_c$  (gain constant of decay rate), with the  $Swa$  time function,

which determines the decay of the process  $S$  in terms of decay rate together with  $S_{wa}$ . The rise rate ( $r_s$ ) of process  $S$ , determines the increase in  $S$  together with  $S_{wa}$  and the upper asymptote of  $S$ ,  $S_u$ . The second order non linear differential equation describes the ultradian oscillations of  $S_{wa}$  during sleep, obtained as consequence of a coupling term ( $fcR$ , fall constant of  $S_{wa}$ ), with the process  $S$  and with the  $RemOn$  function, which determines the falls of  $S_{wa}$  due to  $RemOn$  time function. The ultradian oscillation is regulated also by the rise constant of  $S_{wa}$   $rc$ , which determines the rise of  $S_{wa}$  together with level of  $S$ . Finally,  $S_{waL}$  means the lower asymptote of  $S_{wa}$ . The interaction of  $S$  with the REM pulses defines the timing of REM and NREM sleep, where the threshold allowing REM sleep occurrence is defined by the  $RemOn$  values overpassing the  $S$  values. On the contrary,  $RemOn$  values lower than  $S$  ones define NREM Sleep. This condition is valid also for sleep onset, since we fixed sleep onset at the maximum value of  $RemOn$  pulse and  $S$  at its maximum value, allowing the possibility of a SOREMP in both controls and narcoleptic patients. The REM oscillator, characterized by two coupled differential equations (Lotka-Volterra type), has been added on the basis of the reciprocal interaction model suggested by McCarley and Hobson [8]. It consists of two coupled, non-linear differential equations describing the dynamics of  $RemOn$  and  $RemOff$  variables, where the strength of interactions is denoted by the coupling parameters. In the last system of equations, the parameters  $\alpha$  and  $\gamma$  are the timing parameters for the  $RemOn$  and  $RemOff$  time courses, the parameters  $\beta$  and  $\delta$  explain the coupling describing the  $RemOn$  and  $RemOff$  reciprocal interaction.

Initial values of parameters used by the optimization procedure for estimating the best parameters are the same as that reported in literature. In particular, as for the parameters of the  $S$  and  $S_{wa}$  differential equations, ( $r_s$ ;  $S_u$ ;  $gc$ ;  $rc$ ;  $fcR$ ;  $S_{waL}$ , the values are expressed in  $\text{min}^{-1}$ ), we adopted the values of the two-process model [9]. Regarding REM sleep equations system, we used the parameters adopted in the McCarley and Hobson model5 after we rescaled to allow them to be compatible

with the other two differential equations' timing step (Tab.1, first data column).

The software Matlab 6.5 was used for parameter estimations while the optimization tool was used for the interactive study of the model and its response to parameter changes and initial conditions, to estimate the parameters by a best-fit method using experimental data.

The references against which the model was tested were both the nine time series of raw data and the time series of averaged SWA in cases of controls and narcoleptics. We used the raw data series to obtain nine sets of parameters for controls and nine for narcoleptics to draw an estimate of the mean values of parameters with a confidence interval of 99% for standard error. The two time series of averaged SWA in controls and narcoleptics were used to test the goodness of fit of the optimized model. A stochastic search of parameters was involved, using a multidimensional unconstrained nonlinear minimization (Nelder-Mead method [1,2]), to find a local minimizer point of the error function and successively applying a least error criterion. The error function was the sum of the absolute values of the differences between the SWA data-point calculated by the model and the empirical data (L1-norm). The optimization terminated successfully if the termination criteria [2], including the convergence of the error function in a maximum number of 10000 iterations with a parameter precision of 4 significant digits, was satisfied.

A sensitivity analysis of parameters estimation was performed to test if the model is reliable for small changes of parameters' values.

The system of differential equations was solved with a numerical method using the Runge-Kutta 4/5 algorithm [16]. The system of differential equations solved in the time data-points represented the theoretical data (expected), while the two time series of averaged SWA (controls and narcoleptics) represented the empirical data (observed). Bartlett's test of normality [17] was performed on autocorrelation function of residuals to find significant differences between expected and observed data, with an  $\alpha$  level of 0.05. The

hypothesis that the model could predict the REM sleep episodes timing and durations, both in narcoleptics and controls, was tested by the two-sample Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test, default value for alpha was 0.05. The hypothesis that the durations of the REM sleep episodes increased more significantly in normal sleepers than in narcoleptics in both raw data and model predictions was tested by Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test and the rise rate of growth was determined by polynomial regression.

## Results

The optimization procedure provided a solution satisfying the termination criteria for every subject in both the narcoleptic and control groups as well as for the two average time series. The output consists in the calculation of fourteen parameters in a maximum number of 10000 iterations. The results for controls is a number of iterations equal to 2800, the local Minimum is equal to 0.210866; were counted 4049 functions; the Procedure applied by the algorithm at 2800-th step is Contract-Inside. The parameter values obtained from the optimization procedure applied to the raw data series are shown in Table 1.

The parameters obtained for the controls were not significantly different from the references parameters. The results for narcoleptics is obtained in a number of 2800 iterations; local Minimum is 0.388786; functions counted are 3973; the procedure applied until to 3973-rd step is Contract-Inside. The parameters calculated by the optimization procedure for the narcoleptics were statistically different as for beta and delta parameters ( $p^* < 0.01$ ). A sensitivity analysis of parameters estimation showed that the model is reliable for small changes of parameters' values. In Tab. 1 (third column of data) the results of the optimization procedure applied to nine controls data series are showed if initial parameters are changed of +5% and -5%. These results have to be compared with the best values found in the previous case inside the confidence interval, the only values not reproducible are the initial condition of Swa function and the asymptote Su of homeostatic process; notice that both these parameters, having an asymptotical or being an initial condition, also in other works [9], are considered sensitive.

In the fifth column of data, the results of applied to nine narcoleptics data series the optimization procedure are showed if

| Parameters       | Initial values | Final for Controls | Controls +5% | - 5%    | Final Values for Narcoleptics | Narcoleptics +5% | -5%     |
|------------------|----------------|--------------------|--------------|---------|-------------------------------|------------------|---------|
| <b>Alpha</b>     | 0.151          | 0.128 (0.039)      | 0.167        | 0.089   | 0.112 (0.060)                 | 0.172            | 0.052   |
| <b>Beta</b>      | 1.150          | 1.409 (0.461)      | 1.870        | 0.948   | <b>1.362 (0.186)*</b>         | 1.548            | 1.176   |
| <b>Gamma</b>     | 0.151          | 0.184 (0.044)      | 0.228        | 0.140   | 0.194 (0.084)                 | 0.278            | 0.111   |
| <b>Delta</b>     | 1.150          | 1.196 (0.394)      | 1.591        | 0.802   | <b>0.914 (0.159)*</b>         | 1.073            | 0.755   |
| <b>Rc</b>        | 0.283          | 0.256 (0.108)      | 0.364        | 0.148   | 0.214 (0.144)                 | 0.358            | 0.075   |
| <b>Su</b>        | 564.00         | 361.02 (234.94)    | 595.96*      | 126.08* | 435.11 (72.34)                | 507.45*          | 362.77* |
| <b>Fcr</b>       | 0.236          | 0.290 (0.117)      | 0.407        | 0.173   | 0.318 (0.136)                 | 0.454            | 0.182   |
| <b>SWAL</b>      | 10.000         | 13.901 (6.803)     | 20.704       | 7.098   | 8.678 (4.916)                 | 13.594           | 3.762   |
| <b>Gc</b>        | 0.008          | 0.001 (0.003)      | 0.004        | 0.002   | 0.015 (0.006)                 | 0.021            | 0.009   |
| <b>Rs</b>        | 0.0009         | 0.0007 (0.0005)    | 0.0012       | 0.0002  | 0.0009 (0.0002)               | 0.0011           | 0.0007  |
| <b>RemOn(0)</b>  | 0.950          | 1.084 (0.587)      | 1.671        | 0.497   | 1.086 (0.375)                 | 1.461            | 0.711   |
| <b>RemOff(0)</b> | 0.010          | 0.011 (0.002)      | 0.013        | 0.009   | 0.013 (0.010)                 | 0.023            | 0.003   |
| <b>SWA(0)</b>    | 66.000         | 47.691 (33.927)    | 81.618*      | 13.764* | 53.988 (32.195)               | 86.183           | 21.793* |
| <b>S(0)</b>      | 410.00         | 233.19 (184.22)    | 417.41       | 148.97  | 349.32 (108.79)               | 458.11*          | 240.53* |

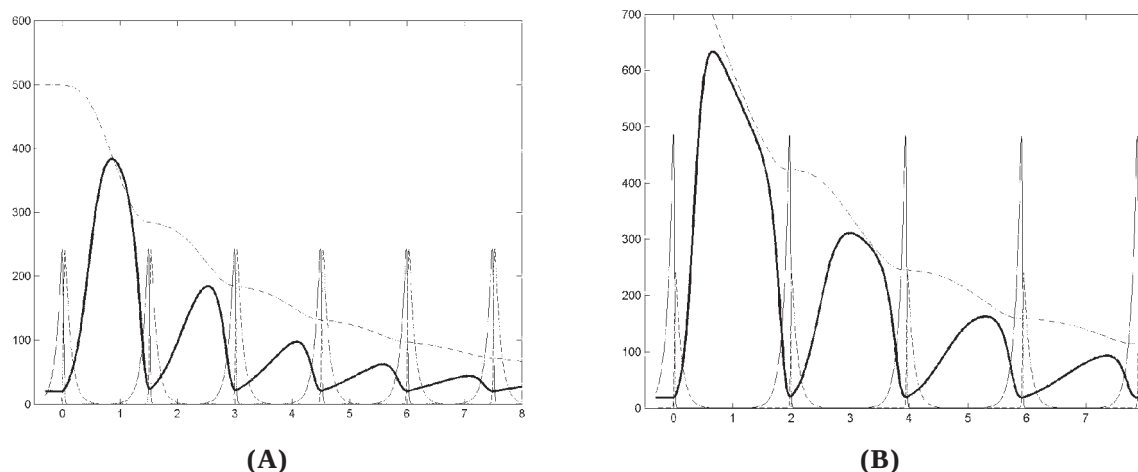
**Table 1.** Parameter values and sensitivity analysis.

First column: the initial conditions used for optimization in both controls and narcoleptics. Second column: best values found for parameters (mean values and standard errors) obtained with optimization procedure of nine controls as reference. Third column: best values found for parameters obtained with initial values varied by +5% and -5%, the \* symbol refers to significant values of difference ( $p^* < 0.05$ ). Fourth column: best values found for parameters (mean values and standard errors) after optimization procedure of nine narcoleptics as reference. The \* symbol refers to significant values of difference ( $p < 0.01$ ). Fifth Column: best values found for parameters obtained with initial values varied by +5% and -5%.

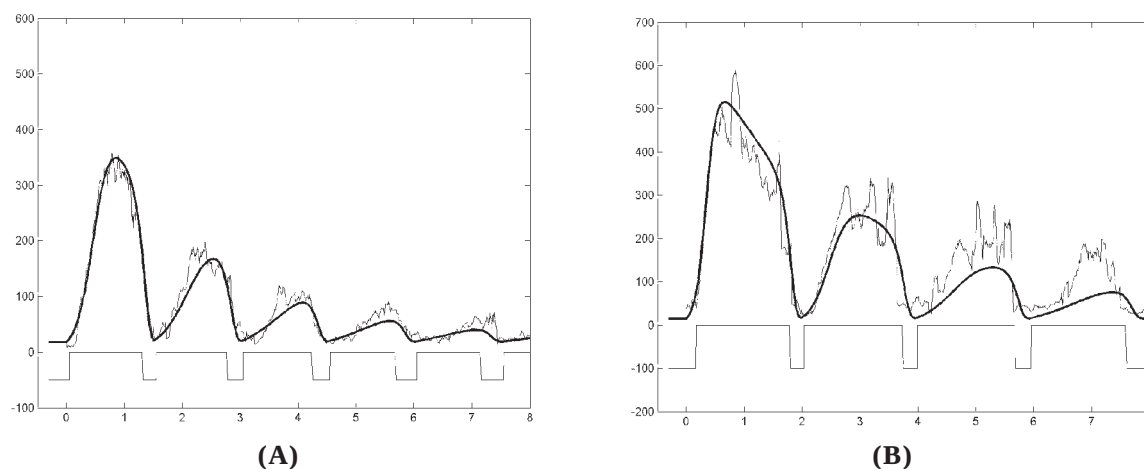
initial parameters are changed of +5% and -5%, the only values not reproducible are the initial condition of S process and the asymptote  $S_u$  of homeostatic process.

Figure 1A shows the solution of the model in the controls, using as reference the parameters obtained from the optimization procedure applied to the averaged SWA data series; Figure 1B shows the solution of the model in narcoleptics using as reference the parameters obtained from the optimization procedure applied to the averaged SWA data series.

In Figure 2A the averaged SWA time series for the controls and the SWA solution as obtained by the optimization procedure are superimposed. Notice how good the matching is between the two time series. Bartlett's test for the autocorrelation function of the differences (residuals) confirmed the goodness of fit between observed and expected data ( $p^* < 0.05$ ). In figure 2B the averaged SWA time series of narcoleptics and the SWA solution, as obtained by the optimization procedure, are superimposed. In this case too, the good matching between the two time



**Figure 1.** (A) Plot of the model obtained by the optimization procedure applied to controls in 2800 iterations, computing 4049 functions and using the mean time series of SWA of nine controls as reference. (B) Plot of the model obtained by the optimization procedure in 2800 iterations, computing 3973 functions and using the mean time series of SWA of nine narcoleptics as reference. Notice that with the scales being arbitrary, the data were conveniently rescaled.



**Figure 2.** (A) Superposition between optimized model and empirical data series of SWA in case of controls, the prevision of REM sleep cycles timing are reported in the negative semi-axes, thin solid line. (B) Superposition between optimized model and empirical data series of SWA in case of narcoleptics, the prevision of REM sleep cycles timing are reported in the negative semi-axes, the scales are arbitrary.

series was confirmed by Bartlett's test for the autocorrelation function of the differences (residuals) between observed and expected data ( $p^* < 0.05$ ).

The optimized model obtained in control subjects showed an REM oscillator periodicity of about 90 minutes ( $88.2 \pm 3.4$ ); empirical data showed a mean interval of ( $93 \pm 8.6$ ) minutes.

The Kolmogorov-Smirnov test showed no significant differences between the model and the raw data, which concern the timing and duration of REM sleep episodes in controls ( $p^* < 0.05$ ). The optimized model obtained in narcoleptic subjects showed an REM oscillator periodicity of about 120 minutes ( $121.3 \pm 0.1$ ); empirical data showed a mean interval of ( $118 \pm 7.6$ ) minutes. As in controls, the Kolmogorov-Smirnov test showed no significant differences between the model and raw data, which concern the timing and duration of REM sleep episodes in narcoleptics ( $p^* < 0.05$ ).

Finally, the time course of REM sleep episodes for the controls was significantly fitted (Fisher test,  $p^* < 0.05$ ) by a polynomial regression ( $R^2 = 0.95$ ) with a rise rate of ( $2.12 \pm 0.75$ ) per hour. The time course of REM sleep episodes for narcoleptics was fitted by a polynomial regression ( $R^2 = 0.851$ ) with a rise rate of ( $0.54 \pm 0.82$ ) per hour, but it is not significant at the default confidence level

## Discussion

The work we have proposed is grounded on models of sleep regulation developed by other authors [8,9], the original contribution consists in the application to Narcolepsy thanks to an optimization procedure for the identification model parameters. This was based on the hypothesis of a peculiar interaction modality between the various processes and chiefly in the assumption that REM pulse can play a role in allowing both the sleep cycles onset and offset.

The Nelder-Mead algorithm has been used in an extraordinary wide variety of contexts, especially in chemistry, chemical engineering and medicine [20]. Though widely used in practice, there was no theoretical basis of the Nelder-Mead simplex

method until recently: proof of convergence for dimension 1 and various limited convergence results for dimension 2 using Nelder-Mead simplex method is given in Lagarias et al. [2]. In addition to weak theoretical basis, there are some concerns about its reliability and expandability [18]. But recently in an important work [19] the method is applied to two class of function (standard quadratics and McKinnon function) with an high number of dimensions (from two to 100) and the convergence both in the search of minima and in the number of evaluated function is demonstrated. However, direct search methods are good candidates for real-time optimization in situations where process models are difficult to obtain. Some of these, in particular the simplex method, are also very parsimonious in function evaluations (on-line measurements) and simple to implement

The optimization procedure confirms the hypothesis that the parameter values of the optimized model for the controls are not different from the initial ones; on the other hand, in the case of narcoleptics, the optimization procedure showed a statistically significant difference for the RemOn and RemOff equation parameters.

The result of sensitivity analysis demonstrates the robustness in the Nelder-Mead algorithm properties, the parameters significantly varied ( $S_u$ ,  $S_{wa}(0)$ ,  $S(0)$ ) are asymptotical parameters or initial values, the same found by Achermann et al in their work [9]. They proposed different initial values of that parameters to compensate for this problem, so we can reasonably conclude that the initial values finally chosen by them are inadequate.

Bartlett test is a test of normality performed on the autocorrelation function of a time series with mean zero, that is equivalent to perform a test of noise uniformly distributed on the time series. The time series with average zero, in this work, is the difference between empirical series and theoretical series obtained solving the equations system in the model (the series of residuals), as Bartlett demonstrated, if the autocorrelation function of differences between empirical and theoretical series is belong to a normal distributions family of

the standardized variable, than the comparison between the two time series is good. In this way, the accuracy of the model can be tested in terms of the standard deviation obtained: in case of controls, for the property of normal distribution the probability of finding outliers from  $2\hat{U}$  is beyond the 98%, demonstrating a good agreement between data and the model and the accuracy of optimization procedure. In case of narcoleptics, the probability of finding outliers, under hypothesis of a normal distribution, from  $2\hat{U}$  is exactly 97%, so the result is good even in this case.

The model depicted the temporal evolution of SWA in both controls and narcoleptics matching the raw data with a good approximation. In both groups, SWA showed a progressively declining trend over cycles, thus confirming that the homeostatic regulation of sleep is preserved in narcoleptics [12-15]. The optimization procedure confirms the hypothesis that the parameter values of the optimized model for the controls are not different from the initial ones; on the other hand, in the case of narcoleptics, the optimization procedure showed a statistically significant difference for the RemOn and RemOff equation parameters. Indeed, in narcoleptic subjects the variation of connectivity coefficient between RemOn and RemOff cells can reproduce the temporal course of SWA progressive decline via a lower number of longer cycles. As to REM timing and duration, the enhanced strength of RemOn accounts for the enhanced probability of SOREMPs, a longer period (120 min) of NREM-REM cycles and a less progressive increase in REM duration throughout the night.

As in the two-process model proposed by Achermann and Borbely [9] to describe the intranight dynamics of SWA, the level of process S is linked to the momentary level of SWA; the rise in S is permanently activated during sleep and is counteracted by the increase in SWA during NREM sleep. While in the two-process model the decrease in SWA during REM sleep is obtained using a switch represented by an external function (REM trigger signal) obtained from empirical REM episodes, in our model both process S and SWA levels

are coupled with a function, included in the model, expressing the dynamic of a REM oscillator continuously operating during sleep. Either REM or NREM sleep may then occur depending on the balance among the relative values of Process S, SWA and REM oscillator. Maximum SWA levels are obtained in correspondence to high level of Process S relatively to low values of RemOn activity. REM sleep is allowed when, on the contrary, the relative values of the RemOn oscillator approximate and surpass the momentary level of Process S. Analogously, the decline of the RemOn oscillator with respect to the level of Process S allows the exit from REM sleep. Thus, the mutual relationship between the level of Process S, which decreases during the night depending on the relative amount of SWA, and the level of RemOn oscillator, distributed uniformly during sleep, is sufficient to account for longer REM sleep episodes throughout the night without imposing homeostatic or circadian dependencies on REM sleep.

During the last few years, experimental studies have shown that [20,21] animals with a loss of orexin have a phenotype very similar to the human narcoleptic disorder and a deficiency in orexin has been frequently observed in human narcolepsy. Consequently, the absence of excitatory orexin input would increase the strength of REM mechanisms thus facilitating more frequent transitions to REM sleep. In accordance with this last observation, in our work the results of the optimization procedure show that the only difference between controls and narcoleptics parameters relate to the strength of coupling between the RemOn and RemOff activity. In particular, the parameter variation controlling the RemOn RemOff activity determines an increased pressure in the REM oscillator. This allows the appearance of a REM sleep onset in narcoleptics, the strength of the RemOn pulse being increased relative to those of the control subjects, while the homeostatic pressure remained unaltered.

## Conclusions

Our model is able to explain some peculiar features of sleep in narcolepsy by simply modifying a few parameters and thus

permitting a change from normal sleep structure into that of narcoleptics and providing insights about which neural structures could play an important role in narcolepsy physiopathology. Moreover, it provides a new approach to the study of physiological sleep and its regulation, whilst further studies on its predictive power will be carried out in other physiological and pathological conditions.

## References

1. Nelder JA, Maed R, A simplex method for function minimization. *Computer Journal* 1965; 7: 308-313.
2. Lagarias JC, Reeds JA, Wright MH, Wright PE, Convergence properties of the Nelder-Mead simplex method in low dimensions. *SIAM Journal of Optimization* 1998; 9:112-147.
3. Q. Xiong, A. Jutan, Continuous optimization using a dynamic simplex method, *Chemical Engineering Science* 58, 2003, 3817 - 3828.
4. Borbely AA, A two-process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982; 1:195-204.
5. Borbely AA, Achermann P, Concepts and models of sleep regulation: an overview. *J Sleep Res* 1992; 1:63-79.
6. Borbely AA, Achermann P, Homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* 1999; 14:557-568.
7. Daan S, Beersma DGM, Borbely AA, Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1984; 246:161-183.
8. McCarley RW, Hobson JA, Neuronal Excitability modulation over the sleep cycle: A structural and mathematical model. *Science* 1975; 189:58-60.
9. Achermann P, Dijk DK, Brunner DP, Borbely AA, A Model of Human Sleep Homeostasis Based on EEG Slow-Wave Activity: Quantitative Comparison of Data and Simulations. *Brain Research Bulletin*, 1993; 33: 97-113.
10. Nobili L, Beelke M, Besset A, Billiard M, Ferrillo F, Nocturnal sleep features in narcolepsy: a model-based approach. *Rev Neurol* 2001; 157: 82-86.
11. Ferrillo F, Nobili L. Circadian and Ultradian aspects of Narcolepsy. 2006. In press.
12. Tafti M, Rondouin G, Besset A, Billiard M, Sleep deprivation in narcoleptic subjects: effect on sleep stages and EEG power density. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 83:339-349.
13. Besset A, Tafti M, Nobili L, Billiard M, Homeostasis and narcolepsy. *Sleep* 1994; 17: 29-34.
14. Nobili L, Besset A, Ferrillo F, Rosadini G, Schiavi G, Billiard M, Dynamics of slow wave activity in narcoleptic patients under bed rest conditions. *Electroen Clin Neuro* 1995; 95:414-425.
15. Nobili L, Ferrillo F, Besset A, Rosadini G, Schiavi G, Billiard M, Ultradian aspects of sleep in narcolepsy. *Neurophysiol Clin* 1996; 26:51-59.
16. Dormand JR, Prince PJ, A family of embedded Runge-Kutta formulae. *J. Comp. Appl. Math.* 1980; :19-26.
17. Bartlett MS, On the theoretical specification of sampling properties of autocorrelated time series, *Journal of the Royal Statistical Society* 1946; 27: B8.
18. Wright, M. H. Direct search methods: Once scorned, now respectable. In D. F. GriOths, & G. A. Watson Eds. *Numerical analysis 1995 (Proceedings of the 1995 Dundee biennial conference in numerical analysis)*. Harlow, UK: Addison-Wesley, Longman. 191-208.
19. David Byatt, Ian Coope, Chris Price, 40 Years of the Nelder-Mead Algorithm, University of Canterbury New Zealand, Internal Note, 5 November, 2003.
20. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM et al, Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98:437-445.
21. Lin L, Faraco J, Li R et al, The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98:365-376.

## TERAPIA INTERNA SELETTIVA CON MICROSFERE MARCATE CON $^{90}\text{Y}$

M. Chianello<sup>[1]</sup>, A. Gandini<sup>[2]</sup>, A. Percivale<sup>[3]</sup>, P. Moresco<sup>[4]</sup>, L. Bertolazzi<sup>[5]</sup>, R. Pellicci<sup>[3]</sup>

<sup>[1]</sup>Università degli Studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria

<sup>[2]</sup>Università degli Studi di Genova, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale

<sup>[3]</sup>Struttura Compl. di Chirurgia Generale – Il Divisione, A.O. Ospedale Santa Corona - Pietra Ligure

<sup>[4]</sup>Struttura di Fisica Sanitaria, A.O. Ospedale Santa Corona - Pietra Ligure

<sup>[5]</sup>Struttura Complessa di Medicina Nucleare, A.O. Ospedale Santa Corona - Pietra Ligure

### Introduzione

Negli ultimi anni in diversi Centri italiani è stata introdotta una nuova terapia palliativa per i tumori e le metastasi epatiche non reseccabili, già da tempo messa in atto in altri paesi, quali Stati Uniti, Australia e Giappone: la radioterapia interna selettiva (*Selective Internal Radiation Therapy*, SIRT). La SIRT si basa sulla somministrazione intra-epatica di microsfere marcate con ittrio 90 ( $^{90}\text{Y}$ ) e sul fatto che il tessuto malato risulta essere più vascolarizzato rispetto al parenchima sano. Questa terapia è fortemente multidisciplinare, poiché richiede la collaborazione, oltre che di Oncologi e Chirurghi (per la selezione dei casi clinici), anche di Radiologi (per l'esecuzione di tutte le fasi angiografiche), di Medici Nucleari (per l'esecuzione degli esami scintigrafici pre e post-trattamento e per la gestione del paziente in corso di terapia), e di Esperti in Fisica Medica (per la pianificazione del trattamento e la radioprotezione).

In seguito verrà presentata la terapia, specificando in cosa consiste, i casi trattabili, gli aspetti dosimetrici e gli effetti, basandosi sulla letteratura già esistente e su una minima esperienza raggiunta nella pratica clinica presso l'A.O. Ospedale Santa Corona di Pietra Ligure, in cui dal dicembre 2005 ad oggi, sono stati arruolati 8 pazienti, di cui 6 trattati e 2 risultati, agli accertamenti diagnostici, non eleggibili alla terapia.

### Il trattamento con microsfere di $^{90}\text{Y}$

Il fegato rappresenta un punto focale per lo sviluppo di metastasi a partire da diversi tipi di neoplasie, quali melanomi, linfomi, o carcinomi (mammella, polmone, colon-retto). Può essere inoltre sede di tumori primari, in particolar modo di carcinoma epatocellulare (HCC)<sup>[1,2]</sup>. L'approccio a questi tipi

di patologie è la resezione chirurgica dell'area interessata, sia in caso di metastasi che in caso di tumore primario; tuttavia quando l'interessamento tumorale del fegato è a carico di un intero lobo e di parte del secondo, o di entrambi i lobi, oppure la funzionalità epatica è particolarmente compromessa, a prescindere dall'estensione della patologia, non è possibile l'approccio chirurgico ed è quindi necessario applicare delle terapie alternative quali il trattamento con radiofrequenze o la chemioembolizzazione del tessuto malato. Quando però anche queste terapie non hanno esito favorevole nella regressione della malattia, per ritardarne la progressione e cercare di migliorare la qualità di vita del paziente, si può ricorrere alla SIRT.

La radioterapia interna selettiva sfrutta il fatto che le neoplasie epatiche ricevono sangue principalmente dall'arteria epatica, mentre l'alimentazione del fegato *in toto* avviene anche attraverso la vena porta. Somministrando quindi le microsfere attraverso l'arteria epatica sotto controllo angiografico e sfruttando il fatto che le aree neoplastiche sono di solito più vascolarizzate di quelle sane, si riesce a irraggiare selettivamente l'area di interesse, limitando gli effetti sul tessuto sano.

$^{90}\text{Y}$  è un  $\beta$ -emettitore puro con tempo di dimezzamento pari a 64,2 ore. Lo spettro degli elettroni emessi è caratterizzato da una energia massima di 2,27 MeV e da una energia media di 0,93 MeV con *range* in tessuto pari a 11 mm (valor medio pari a 2,5 mm). Il radioisotopo viene incorporato in microsfere biocompatibili, di vetro o di resina, di dimensioni tra i 20-30 mm, nel primo caso, e 20-40 mm nel secondo caso. A causa delle loro dimensioni, le microsfere vengono intrappolate al livello del microcircolo esplicando

quindi in loco l'effetto terapeutico. Si noti quindi che la SIRT non è una radioterapia metabolica in senso stretto, poiché le microsfele non vengono metabolizzate dal fegato, ma ivi intrappolate solo a causa delle loro dimensioni fisiche.

### Esami preliminari per la eleggibilità del paziente alla terapia

Dopo una prima selezione clinica da parte dell'Oncologo o del Chirurgo, il paziente viene sottoposto a una seduta angiografica durante la quale vengono somministrati all'interno dell'arteria epatica 185 MBq/5ml di macroaggregati di albumina marcati con  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA) per simulare la terapia con le microsfele; valutando contemporaneamente l'anatomia vascolare del fegato e la vascolarizzazione tumorale.

I  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, avendo dimensioni di circa 30 mm, riescono a simulare con buona approssimazione le microsfele e permettono, al controllo scintigrafico, di valutare la loro distribuzione all'atto del trattamento nel fegato e in organi considerati a rischio.

È infatti necessario stabilire una prima eleggibilità del paziente al trattamento, valutando la percentuale di *shunt* polmonare esistente. Se infatti una parte rilevante delle microsfele si andasse a distribuire nei polmoni, questi risulterebbero eccessivamente irraggiati e si presenterebbe il rischio di una polmonite da radiazioni.

Viene effettuata quindi una scintigrafia planare statica comprendente il fegato e i polmoni (proiezioni AP / PA, collimatore *High Resolution*, matrice di acquisizione 128x128, 300 s) sulla quale si può determinare il valore dello *shunt* polmonare secondo la seguente formula:

$$L = \frac{A_p}{(A_p + A_F)} \quad (1)$$

dove  $A_p$  rappresenta l'attività di radioisotopo presente in tutta l'area dei polmoni e  $A_F$  rappresenta l'attività presente in tutto il fegato (conteggi totali entro le ROI che delimitano gli organi). I valori ammessi per lo *shunt* polmonare sono inferiori al 20%; comunque è raccomandato, dalla ditta fornitrice delle microsfele e in letteratura, una riduzione dell'attività da somministrare per valori di  $L$  superiori al 10%.

È infine possibile verificare la presenza di

eventuali reflussi gastrici che sono maggiormente evidenziati attraverso immagini SPECT (collimatore *High Resolution*, 64 proiezioni da 30 s, matrice di acquisizione 128x128). Questi possono essere dovuti a una embolizzazione da parte delle microsfele del letto capillare, che provoca quindi un reflusso nell'arteria gastroduodenale, nell'arteria gastrica sinistra o nell'arteria splenica, oppure alla presenza di piccole arterie che si generano dalle arterie epatiche e raggiungono lo stomaco e il duodeno. In questi casi è preferibile non eseguire il trattamento per evitare un eccessivo irraggiamento del tratto gastro-intestinale. In ogni caso, però, subito dopo l'esito positivo della scintigrafia epatica e quindi la verifica della eleggibilità del paziente alla terapia, viene fatta una embolizzazione dell'arteria gastroduodenale al fine di evitare, in fase di trattamento, eventuali reflussi dovuti ad una somministrazione troppo veloce.

### Dosimetria

La ditta fornitrice delle microsfele di resina (*SIRTEX*) fornisce un protocollo riguardante tutte le fasi (clinica, diagnostica, dosimetrica e radioprotezionistica) della terapia, con indicazioni sui diversi metodi per il calcolo dell'attività di ittrio-90 da somministrare per raggiungere l'effetto terapeutico.

### Metodo empirico

Il valore dell'attività da somministrare viene stabilito, indipendentemente dalla effettiva distribuzione del tessuto tumorale all'interno del fegato, in base al grado di interessamento tumorale (tab. 1), determinabile per mezzo di una CT con valutazione dei volumi del fegato *in toto* ( $V_{FN} + V_T$  = volume del fegato normale + volume del tumore) e del tumore ( $V_T$ ) secondo la seguente formula:

$$\text{Grado di interessamento tumorale} = \frac{V_T}{V_T + V_{FN}} \cdot 100 \quad (2)$$

| Grado di interessamento tumorale del fegato | Attività da somministrare consigliata |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| >50%                                        | 3 GBq                                 |
| 25-50%                                      | 2,5 GBq                               |
| <25%                                        | 2 GBq                                 |

tab. 1 Valori dell'attività da somministrare consigliati in base al grado di interessamento tumorale

Naturalmente applicando questo metodo non è possibile fare valutazioni sulla dose assorbita dal tumore o dal fegato sano.

### Metodo BSA

Un altro metodo consigliato e più diffusamente applicato fino ad oggi, ma che possiede gli stessi limiti del metodo empirico, si basa sulla valutazione, oltre che dell'interessamento tumorale, del valore dell'area della superficie corporea (BSA, *Body Surface Area*), data dalla formula di Dubois e Dubois<sup>[3]</sup>:

$$BSA (m^2) = 0,20247 \cdot h^{0,725} \cdot w^{0,425} \quad (3)$$

dove  $h$  e  $w$  sono rispettivamente l'altezza in metri e il peso in chilogrammi del paziente.

A partire da questo valore infatti, si riesce a determinare l'attività da somministrare, applicando la seguente formula:

$$A_0 (GBq) = (BSA - 0,2) + \frac{\text{Grado di interessamento tumorale}\%}{100} \quad (4)$$

Anche in questo caso non è possibile fare una valutazione della dose assorbita dai tessuti d'interesse e ci si limita ad una terapia non personalizzata, in cui però, rispetto al metodo precedente, si tengono in considerazione alcune caratteristiche fisiche del paziente.

### Metodo di ripartizione

Nel caso in cui si volesse invece fare una valutazione dosimetrica e una determinazione più precisa dell'attività da somministrare, si può fare uso del metodo di ripartizione.

Esso è indicato nei casi in cui la massa tumorale sia concentrata in aree abbastanza grandi da poter essere identificabili anche sulle immagini SPECT.

Il metodo di ripartizione parte dall'assunzione che l'attività somministrata si distribuisca uniformemente all'interno di ciascun compartimento (fegato sano, tumore, polmoni) e che un'attività pari a 0,037 MBq di  $^{90}\text{Y}$  in 1g di tessuto porti a un assorbimento di dose di 183,78 cGy<sup>[5]</sup>. Utilizzando allora la formula MIRD, la dose assorbita da un compartimento in cui è presente un'attività  $A_0$  (GBq) di  $^{90}\text{Y}$  sarà data dalla relazione:

$$D(\text{Gy}) = \frac{183,78 \cdot A_0(\text{GBq}) \cdot \left(\frac{1}{0,037}\right) \cdot \left(\frac{1000}{100}\right)}{M(\text{g})} = \frac{49670 \cdot A_0(\text{GBq})}{M(\text{g})} \quad (5)$$

Imponendo un limite di dose per ciascun compartimento, si può ricavare l'attività delle microsfere che deve essere presente in ognu-

no di essi per raggiungere tale valore di dose.

L'attività totale da somministrare all'atto del trattamento per riuscire ad avere nei compartimenti le attività ricavate si ottiene attraverso i valori dello *shunt* polmonare, ottenuto in fase di selezione del paziente, e del rapporto,  $T/N$ , tra le attività specifiche del tumore e del fegato sano:

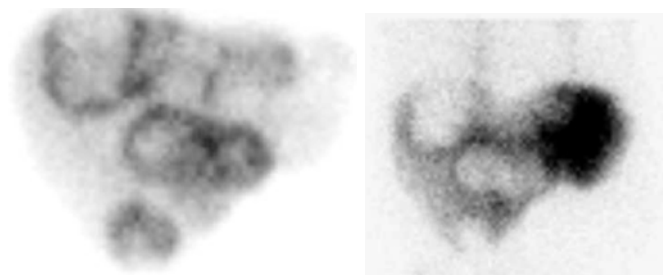
$$\frac{T}{N} = \frac{\left(\frac{A_T}{M_T}\right)}{\left(\frac{A_{FN}}{M_{FN}}\right)} \quad (6)$$

dove  $A_T$ ,  $A_{FN}$ ,  $M_T$  ed  $M_{FN}$  sono rispettivamente le attività e le masse del tumore e del fegato sano (a cui viene attribuita una densità di 1 g/cm<sup>3</sup>). Il valore dell'attività che verrà effettivamente somministrata viene determinato allora a partire da quelli ricavati per i compartimenti dei polmoni e del fegato sano e sarà il minore dei due.

I limiti di dose da imporre ai compartimenti possono essere ricavati dai dati disponibili nella letteratura e derivano fondamentalmente dall'esperienza sulle radiotossicità nei trattamenti con fasci esterni. In particolare è stato osservato che per i polmoni una dose superiore a 30 Gy per un singolo trattamento o 50 Gy per trattamenti multipli porta allo sviluppo di polmoniti radioindotte, mentre per il fegato sano la tolleranza è fissata a 30 Gy. Il controllo della progressione della malattia è correlato alla dose assorbita: nello specifico per la terapia del carcinoma epatocellulare, nei casi in cui il tumore ha ricevuto una dose inferiore a 120 Gy si è osservato un'assenza di miglioramento o una progressione della malattia ( $P=0,005$ ), mentre una più alta sopravvivenza è stata riscontrata nei casi in cui è stata rilasciata una dose superiore ai 120 Gy (sopravvivenza media pari a 55,9 settimane vs 26,2 settimane)<sup>[7, 8]</sup>.

Il rapporto  $T/N$  si ricava attraverso le immagini scintigrafiche ottenute con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, per i valori di attività, e le immagini CT, per le valutazioni volumetriche. In generale è risultato utile effettuare una fusione delle immagini CT con quelle scintigrafiche per potere meglio identificare le zone interessate dal tumore, ma allo stesso tempo captanti. A volte infatti aree tumorali necrotiche vanno a contribuire all'aumento del volume determinato dalle immagini CT senza però essere particolarmente utili ai fini della terapia, per-

ché non sufficientemente vascolarizzate. Nell'esperienza sviluppata dall'A.O. S. Corona è risultata utile una ulteriore verifica delle masse mediante una scintigrafia epatica con  $^{99m}\text{Tc}$ -solfocolloidale, che viene particolarmente captato dalle aree sane del fegato e che permette una definizione della natura del tessuto<sup>[6]</sup>. Un caso trattato in cui è stato necessario un approfondimento di questo genere è presentato nella fig. 1. Le immagini CT rilevavano grandi masse tumorali che nelle immagini scintigrafiche presentavano una struttura ipocaptante all'interno e ipercaptante in periferia. Questo farebbe pensare a una natura necrotica del tessuto che verrebbe identificato dalla CT come area da trattare, ma non sarebbe raggiungibile dalle microsfe-  
re. Risultava quindi fondamentale, per il calcolo dell'attività da somministrare, definire in maniera esatta il volume delle masse tumorali effettivamente raggiunte dalle microsfe-  
re. Il confronto tra le immagini scintigrafiche ottenute con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA e con  $^{99m}\text{Tc}$ -solfocolloidale ha permesso di capire se l'area ipercaptante corrispondesse a tessuto tumorale o a un incremento della captazione dovuta a una compressione del parenchima sano.



**fig. 1 (a) immagine scintigrafica planare a seguito di somministrazione di  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA per via angiografica; (b) immagine scintigrafica planare a seguito di somministrazione via endovenosa di  $^{99m}\text{Tc}$ -solfocolloidale**

Nella fig. 1-b si può notare una ipercaptazione del radiofarmaco nel lobo sinistro meno interessato dalla malattia, che corrisponde ad un'area fredda nelle immagini con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA; inoltre dalla fusione delle immagini è stato possibile attribuire alle aree calde nelle immagini con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA la natura tumorale (fig. 1-a).

### **Somministrazione**

Le microsfe-  
re di  $^{90}\text{Y}$  vengono fornite in sospensione in acqua per preparazioni iniettabili priva di pirogeni per un totale di 5ml per 3GBq di attività.

La somministrazione viene effettuata per mezzo di un kit costituito da una fiala a fondo conico (v-vial) in cui verrà contenuta la soluzione da iniettare e che verrà a sua volta inserita in un porta-flacone in acrilico e in

una scatola in acrilico. La funzione della scatola (fig. 2) è quella di consentire l'impianto del preparato attraverso un sistema di cateteri senza un diretto contatto dell'operatore con la fiala contenente il radioattivo.

La somministrazione avviene inserendo un catetere nell'arteria epatica attraverso l'arteria femorale, sotto guida angiografica. Nel caso in cui, in fase di pianificazione del trattamento, fosse stato stabilito di limitare l'irradiazione a un solo lobo epatico, il catetere verrà posizionato nel ramo di arteria che alimenta soltanto quel lobo, risparmiando così quello sano.



**fig. 2 Scatola in acrilico utilizzata per la somministrazione della soluzione di microsfe-  
re**

In base all'esperienza pratica, a seguito della comparsa in alcuni casi di piccole ulcere nel tratto gastrointestinale, confrontandosi con altri Centri europei, si è ritenuto più efficace effettuare una somministrazione *superselettiva* frazionando l'attività fra i due lobi e portando il punto di somministrazione più prossimale alla lesione, in modo da evitare eventuali reflussi delle microsfe-  
re lungo l'arteria epatica verso altri organi attraverso il microcircolo.

La somministrazione inoltre deve avvenire molto lentamente (ad una velocità non superiore a 5 ml al minuto).

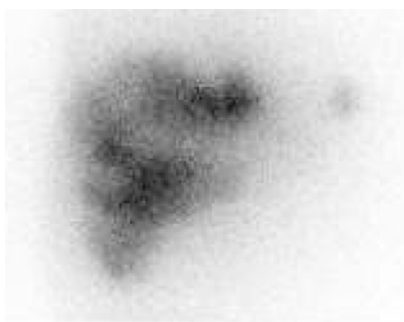
### **Effetti collaterali**

Spesso a seguito del trattamento il paziente presenta della febbre post operatoria che può durare anche qualche giorno e che è dovuta proba-

bilmente all'effetto embolico delle microsfere e agli effetti tossici acuti sul tumore. Altri effetti che spesso si riscontrano a seguito dell'impianto sono dolore addominale, che però di solito scompare entro poche ore dall'impianto, e nausea, che invece può durare anche diverse settimane.

Gli effetti collaterali più gravi che possono presentarsi in fase post-operatoria sono dovuti a esposizione a radiazioni di organi critici e possono essere polmonite da radiazioni, ulcera peptica acuta o epatite da radiazioni. Quest'ultima è più difficile da diagnosticare e può presentarsi anche diverse settimane dopo il trattamento.

In ogni caso, dopo l'impianto delle microsfere, è consigliato accertarsi del corretto posizionamento delle stesse per mezzo di una scintigrafia planare statica (proiezioni AP-PA, LAT DX e SN, OAS, OPD, OAD, OPS, collimatore *high energy*, matrice di acquisizione 256×256), che, rilevando la radiazione di *Bremsstrahlung*, può fornire delle immagini non molto definite, ma che riescono a dare informazioni su eventuali reflussi extra-epatici che potrebbero in seguito portare a effetti collaterali post-operatori. Nella fig. 3 è mostrata la proiezione AP ottenuta dopo la somministrazione nel caso mostrato nella fig. 1. Come si può notare l'immagine non è nitida come le precedenti, ma riesce a dare informazioni sulla distribuzione delle microsfere all'interno dei due lobi.



**fig. 3** Immagine scintigrafica AP ottenuta dopo la somministrazione di microsfere a partire dalla radiazione di *Bremsstrahlung*

#### Aspetti radioprotezionistici

Poiché il D.Lgs. 187/00 prevede che, per trattamenti terapeutici diversi da quelli riportati nell'Allegato I, Parte II, è necessario il ricovero protetto con raccolta delle deiezioni dei pazienti, i pazienti trattati con microsfere

vengono trattenuti per ventiquattro ore nella camera di degenza protetta del reparto di Medicina Nucleare. Per ricovero protetto non si intende necessariamente una degenza schermata, ma un locale che risponde ai requisiti di decontaminabilità delle superfici e consenta la raccolta degli escreti. Dal punto di vista radioprotezionistico infatti, utilizzando un isotopo  $\beta$ -emettitore, l'irradiazione esterna al paziente è principalmente dovuta alla radiazione di *Bremsstrahlung*. Nel caso del trattamento con microsfere, il rateo di kerma in aria che è stato misurato a contatto del paziente, in prossimità del fegato, e a 1 m subito dopo l'impianto non supera rispettivamente i 30  $\mu\text{Sv/h}$  e i 5  $\mu\text{Sv/h}$ . Secondo il protocollo adottato presso il nostro Centro, il paziente viene cateterizzato dall'inizio del trattamento fino alla dimissione dal ricovero protetto. Misure effettuate con un contatore Geiger-Müller sulle sacche delle urine hanno rilevato una seppur lieve presenza di radioattività. Dal punto di vista fisiologico, le microsfere non dovrebbero superare, a causa delle loro dimensioni fisiche, la barriera glomerulare, dal momento che viene verificata la funzionalità renale del paziente prima del trattamento. Per valutare l'entità della contaminazione e definirne le cause, le urine dei pazienti vengono raccolte secondo un preciso schema temporale e vengono analizzate mediante un  $\beta$ -counter accoppiato a un liquido di scintillazione. La concentrazione di attività rilevata ha raggiunto in alcuni casi il valore massimo di 2 di  $^{90}\text{Y}$  nelle urine potrebbe essere dovuta, in prima ipotesi, a radioisotopo libero già contenuto nella soluzione iniettabile o a microsfere che vengono danneggiate durante le fasi di somministrazione.

La radioprotezione del personale è assicurata con i normali dispositivi di protezione personale utilizzati in sala angiografica e in un reparto di medicina nucleare. Il livello di esposizione degli operatori è stato anche monitorato mediante l'impiego di TLD posizionati in corrispondenza delle estremità del tecnico addetto alla preparazione dell'attività da somministrare, e di quella del medico nucleare che effettua la somministrazione. Il valore massimo di dose alle estremità misurata è risultata pari a circa 0,1 mSv per intervento per il medico nucleare preposto alla somministrazione, che rimane a minore distanza dalla sorgente e per un periodo di tempo più lungo rispetto agli altri operatori.

### Follow up

I pazienti trattati con le microsfere marcate con  $^{90}\text{Y}$  dovranno essere sottoposti ad accertamenti ed esami diagnostici per potere verificare la risposta al trattamento. In particolare oltre ai test sierologici per la funzionalità epatica e i marker tumorali, come l'antigene carcinoembrionario e l' $\alpha$ -fetoproteina, dovranno essere effettuate indagini diagnostiche per immagini. Si consideri però che risultati del trattamento possono essere visibili per mezzo di un esame PET non prima di un mese dopo il trattamento e per mezzo di esame CT intorno ai tre mesi dopo il trattamento.

In alcuni casi può risultare utile ripetere il trattamento, soprattutto nei casi in cui il tumore si estende in un'ampia area e non può essere raggiunto in maniera uniforme dalla radiazione  $\beta$  emessa o nei casi in cui si preferisce trattare separatamente i due lobi epatici.

### L'esperienza dell'A.O. Ospedale S. Corona di Pietra Ligure

Dal dicembre 2005 ad oggi sono stati trattati sei pazienti e due sono stati ritenuti, a seguito degli accertamenti diagnostici, non eleggibili alla terapia. Un riepilogo dei casi trattati è riportato in tab. 2, in cui per ogni paziente è stata indicata l'età, il sesso, la patologia, il valore dello *shunt* polmonare, il metodo utilizzato per la determinazione dell'attività da somministrare e l'attività somministrata.

I pazienti risultati non eleggibili alla terapia mostravano uno *shunt* polmonare di 25 e 23 %.

Come si può notare, il metodo più usato per la determinazione dell'attività da somministrare è quello BSA, che però si mostra non particolarmente personalizzato. Infatti nei vari casi trattati la variabilità dell'attività calcolata è molto limitata al variare delle caratteristiche fisiche e dell'interessamento tumorale.

### Considerazioni finali

Alla luce dei casi finora trattati presso il nostro Centro, si è messa in evidenza la particolare necessità di meglio definire, rispetto a quanto fatto finora, il metodo di calcolo dosimetrico e di pianificazione del trattamento; in particolare, si ritiene necessario approfondire il metodo di determinazione di volumi da trattare, basandosi non solo sulle immagini CT morfologiche, ma utilizzando l'informazione sulla vascolarizzazione delle metastasi ricavata sia dalle immagini angiografiche che SPECT.

Dal punto di vista radioprotezionistico la pratica non comporta particolari difficoltà, vista la non particolare rilevanza dell'esposizione degli operatori coinvolti nell'esecuzione del trattamento e nell'assistenza al paziente.

È tuttora in corso lo studio per la definizione delle cause della contaminazione delle urine.

| Paziente n° | Sesso/ Età | Patologia                               | Shunt polmonare (%) | Interessamento tumorale (%) | Metodo per il calcolo dell'attività da somministrare | Attività somministrata (GBq) |
|-------------|------------|-----------------------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------|
| 1           | M/69       | metastasi multiple                      | 3                   | 4                           | BSA                                                  | 1,3                          |
| 2           | M / 69     | colangiocarcinoma                       | 6                   | 6                           | Metodo di ripartizione                               | 1,82                         |
| 3           | F / 38     | metastasi epatica da carcinoma mammario | 2                   | 10                          | BSA                                                  | 1,79                         |
| 4           | M / 65     | HCC                                     | 4                   | 25                          | BSA                                                  | 1,86                         |
| 5           | M / 55     | HCC multifocale                         | 3,72                | 0,7                         | BSA                                                  | 0,7                          |
| 6           | M/70       | HCC                                     | 7,13                | 22                          | BSA                                                  | 1,82                         |

**tab. 2** Riepilogo dei casi trattati all'A.O. Ospedale S. Corona di Pietra Ligure tra il dicembre 2005 e il maggio 2006.

Per ciascun paziente sono specificati l'età, il sesso, la patologia, il valore dello *shunt* polmonare, il metodo utilizzato per la determinazione dell'attività da somministrare e l'attività somministrata

### Bibliografia

- [1] R. Murthy et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical consideration and potential complications. *Radiographics* 2005; 25
- [2] W.Y.Lau et al. Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of <sup>90</sup>Yttrium microspheres. *Radiation Oncology Biology Physics* 1998; 40
- [3] DuBois D.; DuBois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known. *Int Med* 1916; 17: 863-71
- [4] S. Ho et al. Partition model for estimating radiation doses from Yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *European Journal of Nuclear Medicine* (1996) 23: 947-952
- [5] Weber DA, Eckeman KF, Dillman LT, Ryman JC MIRD: radionuclide data and decay schemes. Society of Nuclear Medicine; 1989: 159
- [6] S. Ho et al. Tumour-to-normal uptake ratio of <sup>90</sup>Y microspheres in hepatic cancer assessed with <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> macroaggregated albumin. *The British Journal of Radiology*; 70 (1997), 823-828
- [7] Lau WY et al. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study. *Br J Cancer* 1994; 70(5): 994-9
- [8] S. Ho et al. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *European Journal of Nuclear Medicine*, vol.24, No. 3, 1997



Associazione Italiana di  
Fisica Medica



European Federation of  
Organizations for Medical Physics

### FIRST ANNOUNCEMENT

## V AIFM CONGRESS - X EFOMP CONGRESS

17-22 september 2007

*Congress Center "Il Ciocco"*

*Castelvecchio Pascoli (LU)*

Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse  
presso l'Università degli Studi di Milano  
Anno Accademico 2005-2006  
(Sessione estiva)

**APPLICAZIONI DI TECNICHE DI  
IMAGING ALLA DOSIMETRIA IN  
RADIOTERAPIA INTERNA DI NUOVI  
RADIOFARMACI AD ALTA SPECIFICITÀ  
MARCATI CON RADIOISOTOPI  
 $\beta$ -EMITTENTI**

ELISA GRASSI

**Relatore: Prof. Ettore Gadioli**

**Correlatori: Dott. Giovanni Borasi  
Dott.ssa Diana Salvo**

**Introduzione**

La scoperta di nuovi agenti terapeutici in terapia medico-nucleare ha portato notevoli benefici nei trattamenti di specifiche patologie<sup>[1]</sup>. Si tratta di malattie diffuse (linfoma non Hodgkin e tumori neuroendocrini) e nella maggior parte dei casi resistenti ad altre forme di trattamento medico.

La terapia con fasci esterni non è idonea in quanto il suo scopo è colpire un volume ristretto, cercando di risparmiare gli organi a rischio.

In terapia interna con radionuclidi i farmaci di più recente sperimentazione si basano sul meccanismo di funzionamento degli anticorpi monoclonali e degli analoghi della somatostatina. In entrambi i casi le molecole vengono attualmente marcate con isotopi beta emettitori.

Recenti studi su modelli animali hanno mostrato la potenzialità delle emissioni ad alto LET, come le particelle alfa, nella terapia con radionuclidi. In particolare si parla di  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC<sup>[2]</sup>, un farmaco che mostrerebbe una nefrotossicità minore di  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC e nessun altro tipo di tossicità acuta o cronica.

In letteratura si parla anche dell'utilizzo di radiometalli  $\alpha$ -emettitori per la terapia dei tumori ossei come  $^{223}\text{Ra}$ ,  $^{225}\text{Ac}$  e  $^{225}\text{Ra}$ <sup>[3]</sup>.

La terapia con anticorpi monoclonali si basa sulla specificità del legame anticorpo-antigene. L'anticorpo è una molecola prodotta dal sistema immunitario che reagisce con

gli antigeni (particolari proteine) contro virus, batteri ed alcune cellule tumorali. L'antigene è una proteina che è prodotta da cellule esterne, come i batteri, o da cellule dell'organismo, sia normali che tumorali. Il sistema immunitario controlla gli antigeni, per decidere se la cellula è parte del corpo o è estranea. Gli anticorpi monoclonali agiscono specificamente contro un particolare antigene. Possono essere prodotte diverse specie di anticorpo monoclonale in laboratorio, ognuna diretta contro uno specifico antigene, situato sulla membrana cellulare. Di questi fa parte  $^{90}\text{Y}$ -Zevalin®, registrato dalla FDA nel 2002, dall'EMA nel 2004 e approvato in Italia nel 2005.

Gli analoghi della somatostatina si basano sulla specificità del legame con particolari tipi di recettori cellulari. I recettori della somatostatina sono glicoproteine di membrana distribuite in diversi tessuti del corpo. Esse mostrano una elevata affinità per i peptidi del sistema di regolazione dell'espressione cellulare, come la somatostatina.

Questi comprendono  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC e  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

Entrambi i tipi di radiofarmaci potrebbero portare danni permanenti a carico di organi vitali del paziente (come reni e midollo), diversi a seconda della cinetica del farmaco.

La selettività con cui i vettori radioattivi vengono veicolati verso i siti di legame con specifiche molecole permette di colpire con le emissioni radioattive le cellule portatrici di queste molecole. Ciononostante anche regioni limitrofe ai bersagli possono essere colpite. Obiettivo della ricerca nel campo dei trattamenti con radionuclidi è ricercare farmaci sempre più specifici e selettivi verso le cellule tumorali. In questo modo è possibile colpire anche malattie particolarmente diffuse.

La potenzialità della terapia con radionuclidi spinge allo sviluppo di nuove e più aggiornate tecniche dosimetriche, per quanto concerne l'*imaging*, la raccolta di campioni biologici, i metodi e gli strumenti di calcolo.

Le tecniche di *imaging* idonee allo studio dosimetrico sono: la scintigrafia planare, la tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) e la più recente tomografia ad emissione di positroni (PET).

La più diffusa, per motivi logistici, è la scintigrafia planare, acquisita secondo protocollo statico a doppia testa (viste coniugate), con farmaco di terapia marcato con isotopo  $\gamma$ -emittente ( $^{111}\text{In}$ ).

Secondo le indicazioni del MIRD *Pamphlet* 16<sup>[4]</sup>, le acquisizioni eseguite con gamma-camera, correttamente caratterizzata dosimetricamente, sono da correggere per la radiazione diffusa, il fondo circostante la regione di interesse, l'attenuazione degli organi sovrastanti e sottostanti, l'autoassorbimento.

Queste correzioni sono apportate per mezzo di alcuni ausili informatici di recente creazione (es. LundADose, MABDOSE, ULMDOS<sup>[5]</sup>) oppure per mezzo di calcoli tradizionalmente eseguiti con foglio di calcolo (Excel) e un programma commerciale di visualizzazione ed elaborazione delle immagini (ImageJ 1.35q). In entrambi i casi il risultato è costituito dalle curve attività-tempo e dalla determinazione del tempo di residenza per ogni singolo organo considerato.

Il programma OLINDA/EXM<sup>[7]</sup> (Vanderbilt University, Nashville, USA) consente di calcolare la dose assorbita dai diversi organi, secondo il formalismo RADAR, a partire dai tempi di residenza dei diversi organi e dai coefficienti  $S^{[6]}$ .

ULMDOS (Dipartimento di Medicina Nucleare, Università di Ulm, Germania) è un programma sviluppato in linguaggio IDL 6.1 per ambiente Windows 2000/XP, con un'interfaccia grafico semplice. Consente il controllo globale del piano di trattamento del paziente, dall'*imaging* al trattamento dei dati biologici. Permette la visualizzazione contemporanea delle sequenze di immagini planari a viste contrapposte, sia grezze (separatamente per le emissioni caratteristiche e la radiazione diffusa), che corrette per la diffusa.

Su ogni coppia di immagini esistono due modalità di delineazione delle regioni di interesse (ROI): una necessaria per definire il valore medio dei conteggi per pixel, l'altra per la definizione dell'ampiezza della ROI sull'effettiva dimensione dell'organo.

Istantaneamente è fornito il risultato del

calcolo relativo ai conteggi dell'organo di interesse, adeguatamente corretti secondo quanto indicato da MIRD *Pamphlet* 16. Il tempo di residenza viene calcolato automaticamente dal programma di calcolo a partire dai risultati relativi ai conteggi delle ROI e dai dati dei campioni biologici raccolti.

Per la valutazione di ULMDOS è stato analizzato un solo paziente. Questi è stato sottoposto a dosimetria previsionale per trattamento con  $^{90}\text{Y}$ -Zevalin (anti-CD20) ad alte dosi (superiori a 1184MBq). La scelta è caduta su di un solo caso, perché l'intenzione è stata di simulare un trattamento. Ciò permette comunque di avere informazioni su di una serie di organi. Inoltre il programma è stato testato presso l'Università di Ulm con altri due farmaci marcati per terapia con isotopi  $\beta$ -emittitori ( $^{90}\text{Y}$ -anti-CD66 e  $^{90}\text{Y}$ -anti-CD45).

La tecnica maggiormente diffusa per la dosimetria è l'*imaging* planare, grazie ai numerosi vantaggi che offre in termini di tempo di esecuzione dell'esame e di mole di informazioni. I limiti sono però ormai noti: imprecisione causata dalla sovrapposizione degli organi, interferenza causata dalla radiazione diffusa da organi vicini, attenuazione del segnale, imprecisa localizzazione delle regioni.

L'esecuzione di una SPECT ha certamente il vantaggio di essere tridimensionale, ma i tempi di esecuzione del singolo esame sono proibitivi per un reparto di medicina nucleare.

L'uso della PET avrebbe invece innumerevoli vantaggi, ma questo purtroppo non è ancora possibile a causa della mancanza di isotopi emittitori di positroni idonei alla dosimetria.  $^{68}\text{Ga}$  e  $^{86}\text{Y}$  sono i nuclidi con cui è attualmente possibile marcare il DOTATOC. L'inconveniente comune è il tempo di dimezzamento troppo breve per l'estrapolazione ai tempi caratteristici della farmacocinetica. Inoltre il  $^{68}\text{Ga}$  altera la conformazione del peptide e conseguentemente anche la cinetica risulta alterata rispetto al farmaco di terapia.

Per valutare in pratica le differenze che notiamo con l'uso di ULMDOS su paziente, sono state eseguite alcune misure su fantoccio.

È stata infine valutata l'ottimizzazione dell'intero processo dosimetrico con lo studio degli errori introdotti nei diversi passaggi, l'a-

nalisi delle immagini planari acquisite con gamma camera, la stima dosimetrica effettuata secondo il formalismo MIRD, la personalizzazione del calcolo di dose assorbita agli organi mediante il programma OLINDA.

## Materiali e metodi

### VALUTAZIONE DEL PROGRAMMA SU PAZIENTE

Per una valutazione obbiettiva della procedura si è simulato il trattamento di un paziente sottoposto a dosimetria previsionale con  $^{111}\text{In}$ -Zevalin (grazie alla collaborazione dell'Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia), per mezzo di una serie di acquisizioni planari a viste coniugate a corpo intero ripetute nel tempo (1h, 18h, 1d, 5d, 6d) e per mezzo di diversi prelievi ematici (1h, 4h, 5h, 18h, 1d, 6d).

L'analisi dosimetrica è avvenuta con ULMDOS e parallelamente con il metodo di calcolo tradizionale. Il confronto è avvenuto sui tempi di residenza.

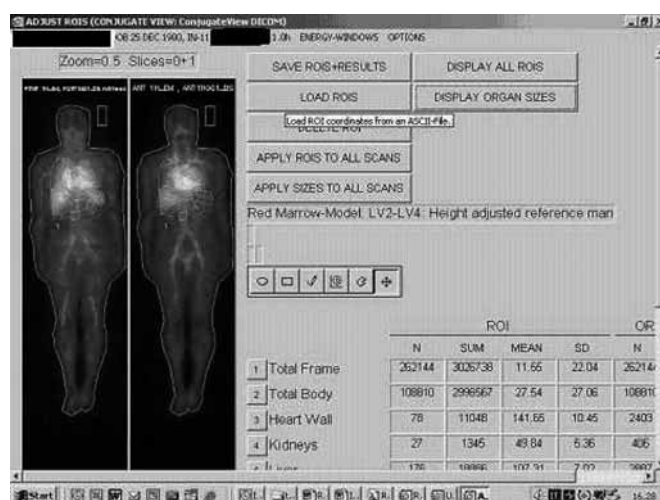


Figura 1. Interfaccia grafica di ULMDOS: strumenti per il contornamento degli organi

Entrambi seguono le indicazioni di MIRD *Pamphlet* 16 ed utilizzano le correzioni per il decadimento fisico, il fondo, per l'attenuazione e per la radiazione diffusa.

Essi differiscono nel metodo di correzione per l'attenuazione. Nel caso tradizionale è acquisita una immagine trasmissiva del paziente con sorgente planare di  $^{57}\text{Co}$ . In ULMDOS è ottenuta mediante la semplice normalizzazione dei conteggi della ROI, relativa ad un certo organo, ai conteggi del corpo intero del paziente, con l'approssimazione di considerare costante lo spessore del paziente. Un'altra differenza consiste nella sottrazione del fondo dalle varie ROI. Il metodo convenzionale esegue una sottrazione algebrica dei conteggi del fondo dai conteggi contenuti nella ROI dell'organo. ULMDOS esegue il calcolo

secondo l'equazione del MIRD 16, considerando la ROI come sorgente singola, ben definita e circondata da un fondo uniforme. In questa approssimazione i parametri considerati sono: lo spessore della sorgente (ottenuto da tecniche di imaging morfologico, da viste laterali o da dimensioni standard degli organi) e del paziente (dato misurabile direttamente), i conteggi della ROI relativa al fondo ed i conteggi delle ROI degli organi di interesse.

La correzione per la radiazione diffusa è la medesima nei due metodi.

ULMDOS, in aggiunta rispetto al metodo convenzionale adottato, effettua automaticamente la correzione per l'auto-assorbimento degli organi, le cui dimensioni sono personalizzabili.

La possibilità che fornisce ULMDOS (figura 1) di disegnare due ROI, una valida per la definizione del valor medio del pixel, ed una valida per la definizione della corretta dimensione dell'organo, consente di compensare l'effetto di attenuazione degli organi sovrastanti e sottostanti l'organo di interesse. Questo effetto è tanto maggiore quanto più importante è l'effetto della radiazione diffusa e dell'attenuazione degli organi adiacenti. In modo particolare questa diversità si nota per gli organi più estesi o disomogenei.

### ANALISI SU FANTOCCIO

Per la verifica su fantoccio è stato utilizzato un fantoccio del tipo Data Spectrum SPECT a sfere radioattive (3.7MBq di  $^{111}\text{In}$  ognuna) con fondo non attivo. L'impiego di un fantoccio resta comunque una schematizzazione del caso clinico. Per tale ragione è stato scelto di studiare il caso reale di un paziente.

ULMDOS permette la dosimetria con finestra sia singola (finestra centrata sul picco energetico), che doppia (finestra centrata sul picco più finestra per la stima dello scatter).

Nell'implementazione del software è stata considerata una doppia finestra energetica di picco (247 keV +/-10% e 171keV +/-10%)<sup>[8,9]</sup> ed una finestra per la diffusa (140 keV +/-10%). Questa

scelta consente di avere una statistica di conteggio più elevata.

Il sistema in dotazione (gamma camera a doppia testa Genesys, Philips Medical Systems) è stato preventivamente caratterizzato mediante la verifica della linearità di risposta.

È stata quindi stimata la frazione di radiazione diffusa K.

Le acquisizioni sul fantoccio a sfere (colliamatore MEGP, durata 240 secondi) hanno permesso di analizzare il contenuto di attività rispetto al valore reale noto.

#### ANALISI DELLE SORGENTI DI ERRORE

Altri inserti radioattivi di differenti forme e dimensioni sono stati considerati (cilindro e piastra di Petri).

È stata così stimata la variabilità interoperatore nella delineazione delle ROI. Tale prova ha coinvolto dieci persone, a cui è stato chiesto di tracciare i bordi di alcuni oggetti e di alcuni organi del paziente in simulazione.

L'inserto cilindrico (attività 37MBq) è stato sottoposto a scansioni multiple su di un intervallo temporale di sette giorni.

È stata quindi valutata l'entità dell'errore che si compie nel caso di campionamento dei dati su di un intervallo temporale inferiore a due o tre volte l'emivita efficace.

È stato selezionato un gruppo di pazienti sottoposti ad esame CT. Di questi sono state misurate le masse degli organi considerati al fine di stimare l'errore compiuto nel calcolo della dose assorbita ai diversi organi nel caso si considerino i valori standard delle dimensioni degli organi.

Tutto ciò consente di valutare quale sia il passaggio più critico e permette di ottimizzare la procedura identificando quali siano le più frequenti cause di *inaccuratezza*.

#### Risultati e discussione

##### VALUTAZIONE DEL PROGRAMMA SU PAZIENTE

Il fit lineare della curva dei tempi di residenza calcolati con il metodo di calcolo di ULMDOS versus i tempi di residenza calcolati per mezzo del sistema tradizionale ha fornito il risultato seguente:  $Y = A + B \cdot X$  con  $A = 1.363 \pm 0.828$  e  $B = 1.147 \pm 0.110$ . Il coefficiente angolare differisce dall'unità per un

14.7% (figura 2). Questo valore dipende verosimilmente da differenze nel calcolo. Tutti i tempi di residenza calcolati con ULMDOS sono superiori a quelli del metodo tradizionale.

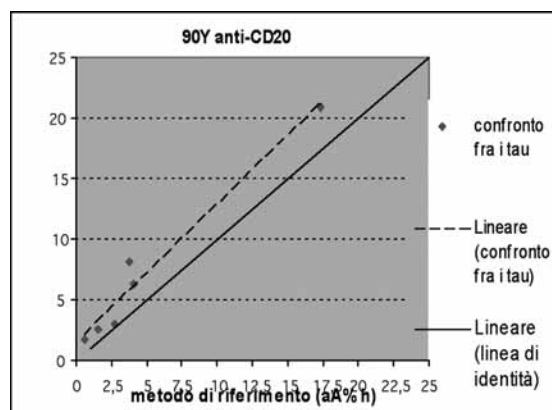


Figura 2. Confronto fra i tempi di residenza ottenuti con il programma ULMDOS e il metodo di riferimento. Entrambi seguono la formulazione MIRD. Sugli assi i tempi di residenza espressi in attività percentuale (aA%) per tempo di integrazione (h).

Il calcolo effettuato con ULMDOS si può ritenere con buona approssimazione più preciso del calcolo tradizionale, nonostante la diversità nella correzione per l'attenuazione. Quest'ultima si ritiene che limiti l'accuratezza specialmente nel caso di pazienti di grandi dimensioni.

#### ANALISI SU FANTOCCIO

Il valor medio della frazione di *scatter* K determinato da misure su fantoccio a sfere (volumi: 8ml, 4ml, 2ml) è stato 0.79 con un errore standard di 0.13 (16%).

Le stime dell'attività contenuta nelle sfere del fantoccio cilindrico eseguite secondo le correzioni del MIRD *Pamphlet* 16 con il metodo tradizionale, sono state confrontate con i risultati ottenuti applicando la correzione per l'attenuazione utilizzata in ULMDOS (normalizzazione ai conteggi del corpo intero, in seguito indicata con pseudo-correzione per l'attenuazione).

L'esito è stato il seguente: la stima della attività con il metodo tradizionale è caratterizzata da una accuratezza fra 1% e 31%, mentre il metodo di calcolo tradizionale, ma con impiego della pseudo-correzione per l'attenuazione, ha fornito l'intervallo di variabilità 4%-21% rispetto al valore realmente contenuto.

L'impiego di ULMDOS nella versione con la pseudo-correzione per l'attenuazione ha fornito il seguente risultato: 9%-25%.

#### ANALISI DELLE SORGENTI DI ERRORE

Il test di variabilità interoperatore per lo studio della variabilità dei conteggi contenuti nelle regioni di interesse è stato eseguito su di una serie di oggetti e selezionando un campione di 10 persone. L'esito in termini di coefficiente di variazione è stato il seguente: piastra Petri (diametro 7.5cm) 5.53%, sfera 8 ml 17.05%, inserto cilindrico (diametro=7cm , h=20cm) 2.79%, paziente #1- fegato 6.62%, paziente #1- milza 14.67%.

Nel caso clinico l'intervallo di variabilità si stima sia: 6%-17% (risultati nella tabella I).

L'errore causato da un campionamento di valori di attività percentuale (aA%) nelle curve attività-tempo su di un periodo breve (fit esponenziale precoce), rispetto a due o tre volte l'emivita efficace dell'isotopo, risul-

ta variabile tra il 6% ed il 16%.

La somma in quadratura di tutte queste incertezze (tabella II) fornisce la stima dell'errore massimo e minimo che è possibile compiere nella determinazione dell'attività contenuta in una sorgente con ognuno dei due metodi in studio: il metodo di riferimento ha valor massimo 41% e valor minimo 18.5%; ULMDOS valor massimo 37% e valor minimo 20%.

L'analisi delle immagini CT dei pazienti selezionati è stata eseguita con il programma per piani di trattamento per terapia a fasci esterni Eclipse (versione 7.3, Varian Medical Systems). Questo ha permesso di stimare l'errore compiuto nella definizione della massa degli organi (es: fegato, reni, milza) nelle terapie con radionuclidi. Obiettivo è il confronto con le dimensioni standard del modello del corpo umano, contenute in OLINDA, scalato per il fattore peso del paziente.

Tabella I. Risultati dell'analisi dei dati del test sulla variabilità interoperatore

| N = 10                     | PIASTRA PETRI | SFERA 8ml | Inserto cilindrico (diametro=7 cm x altezza=20 cm) 500ml | PZ1-FEGATO | PZ1-MILZA |
|----------------------------|---------------|-----------|----------------------------------------------------------|------------|-----------|
| deviazione standard        | 4341,967      | 3180,167  | 7624,9173                                                | 10388,39   | 5124,357  |
| media                      | 78538,8       | 18656,4   | 273004,6                                                 | 156890,4   | 34920     |
| coefficiente di variazione | 5,53%         | 17,05%    | 2,79%                                                    | 6,62%      | 14,67%    |

Tabella II. Prospetto riassuntivo degli errori

| TIPO DI ERRORE                                                            | METODO TRADIZIONALE | ULMDOS      |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|
| Variabilità interoperatore per ROI                                        | 6% - 15%            | 6% - 15%    |
| Fit esponenziale precoce                                                  | 16%                 | 16%         |
| Fit esponenziale tardivo                                                  | 6%                  | 6%          |
| Stima attività contenuta nelle sfere – sfere in acqua                     | Da 1% a 31%         | —           |
| Stima attività contenuta nelle sfere – pseudo-correzione per attenuazione | Da 4% a 21%         | Da 9% a 25% |
| Determinazione K (medio)                                                  | 16%                 | 16%         |
| Fattore di autoassorbimento per le sferette                               | 5 %                 | 5 %         |
| SOMMA DEGLI ERRORI                                                        | 18.5%-41%           | 20%-37%     |

I dati standard pare che sottostimino in genere le masse degli organi, comportando la sovrastima delle dosi assorbite dagli organi stessi. I risultati ottenuti sono stati: tra -11% e -31.2% per la milza; fra -22.8% e -37% per il fegato; fra -7% e -19.9% per i reni.

Questo è uno dei motivi dell'importanza della personalizzazione della pianificazione del trattamento con radionuclidi.

### Conclusioni

L'impiego di un programma dedicato per la dosimetria che gestisce le immagini, la fase di delineazione delle regioni di interesse e la raccolta dei campioni fisiologici consente una precisione maggiore nel calcolo dosimetrico.

Nella valutazione su paziente i tempi di residenza calcolati con ULMDOS sono più elevati (mediamente un 15%) rispetto al metodo di calcolo tradizionale. E' da prestare attenzione al fatto che durante la fase clinica di pianificazione del trattamento questo risultato comporta la somministrazione di attività inferiori.

Secondo le valutazioni su fantoccio la maggior precisione è confermata dal fatto che l'utilizzo di ULMDOS permette di compiere un errore minore e consente la restrizione dell'intervallo di errore globale da 22.5% del metodo tradizionale a 17%.

Il fattore limitante di ULMDOS resta la correzione dell'attenuazione, valida fintanto che il valore medio dello spessore del paziente può essere considerato costante. Per tale ragione si sta provvedendo ad implementare nel programma la possibilità di correggere per l'attenuazione per mezzo dell'acquisizione di immagini trasmissive.

### RINGRAZIAMENTI

Un particolare ringraziamento alla Dott.ssa Marta Cremonesi del Servizio di Fisica Sanitaria dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO, Milano, Italia), per i preziosi suggerimenti e la grande disponibilità. Un vivo ringraziamento al Prof. Gerhard Glatting (Dipartimento di Medicina Nucleare, Università di Ulm, Germania) per gli approfondimenti dosimetrici e per aver messo a nostra disposizione il programma ULMDOS.

### BIBLIOGRAFIA

1. Daniel J. Macey, Pat B. Zanzonico, et al.: AAPM REPORT No. 71: *A primer for radioimmunotherapy and radionuclide therapy*, April 2001  
Jeffrey P. norenberg, Boudewijn J.
2. Krenning:  $^{213}\text{Bi}$ -[DOTA<sup>0</sup>, Tyr <sup>3</sup>]Octreotide Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Pancreatic Tumors in a preclinical Animal Model, Clin. Cancer Res 2006; 12(3) February 1, 2006.
3. Kennel SJ, Lankford T, Garland M, Sundberg JP, Mirzadeh S.: *Biodistribution of 225Ra citrate in mice: retention of daughter radioisotopes*, Nucl Med Biol. 2005 Nov;32(8):859-67.
4. Jeffrey A. Siegel, et al: *MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates*, J. Nucl Med 1999; 40:37S-61S.
5. Glatting G. et al.: *Internal radionuclide therapy: the ULMDOS software for treatment planning*; Med. Phys. 2005; 32(7): 2399-2405
6. Sgouros G.: *Dosimetry of internal emitters*, J. Nucl. Med.;2005; 46(1): 18S-27S
7. Stabin MG. Et al.: *OLINDA/EXM: thesecond generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine* J. Nucl. Med; 2005; 46 (6): 1023-1027
8. Choi C.W. et al. *Implications of dual-energy-window (DEW) scatter correction inaccuracies for  $^{111}\text{In}$  quantitative geometric mean imaging*, Nucl. Med. Com., 1997,18,79-86
9. Takashi Ichihara, Koichi Ogawa, et al.: *Compton scatter compensation using the triple-energy window method for single- and dual-isotope SPECT*, J, Nucl. Med. 1993; 34:2216-2221

## IMAGING MOLECOLARE IN VIVO MEDIANTE PET DEDICATA A PICCOLI ANIMALI: VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DI QUANTIFICAZIONE

MICHELA LECCHI

**Relatore: Prof. Ettore Gadioli**

**Correlatore: Prof.ssa Maria Carla Gilardi**

### Introduzione e scopo

Le diverse metodiche dell'Imaging molecolare pre-clinico [1] hanno in sé vantaggi e svantaggi intrinseci che le caratterizzano. Da una parte si trova la facilità di utilizzo, l'immediatezza e la sicurezza dell'imaging ottico, limitato però da una difficile quantificazione dei dati e da errori dovuti all'assorbimento e alla diffusione dei fotoni emessi nel passaggio attraverso i tessuti dell'animale. Dall'altra parte si ha la grande sensibilità delle tecniche di Imaging Nucleare, come la tomografia a emissione di positroni [2], PET, il cui vantaggio più importante è la produzione di dati quantitativi, ma con il problema di un elevato rumore di fondo e della difficoltà nell'utilizzo di molecole radiomarcate. La produzione di dati quantitativi in PET [3] viene generalmente effettuata attraverso una procedura di calibrazione che converte i conteggi/pixel/tempo in unità assolute di concentrazione di radioattività (kBq/cc) e attraverso tecniche di elaborazione dei dati per la correzione degli artefatti dovuti a fenomeni fisici (quali l'attenuazione delle radiazioni e la rivelazione di radiazione diffusa) e associati alla strumentazione (tempo morto del sistema di rivelazione, limitata risoluzione spaziale, rivelazione di coincidenze casuali). Lo scopo della tesi di specializzazione è stato quello di valutare l'accuratezza di quantificazione del sistema YAP-(S)PET (I.S.E srl) [4], installato presso il Servizio di Medicina Nucleare dell'Ospedale San Raffaele, un prototipo ingegnerizzato di tomografo PET dedicato a piccoli animali, sia attraverso studi con fantocci *ad hoc*, che studi con modelli animali oncologici e neuropatologici utilizzando, come riferimento, il metodo del campionamento tessutale *ex-vivo*.

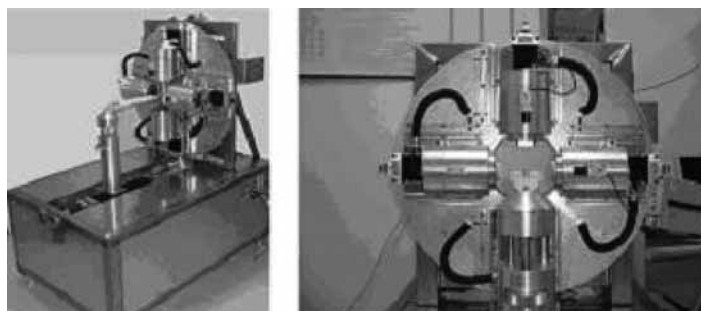


Figura 1. Fotografie del sistema ingegnerizzato YAP-(S)PET, sviluppato dall'Università di Pisa in collaborazione con quella di Ferrara e commercializzato dall'I.S.E.

### Materiali e metodi

#### Il Tomografo YAP-(S)PET

Il sistema YAP-(S)PET (Figura 1) è caratterizzato dall'essere stato progettato sia per acquisire immagini PET che SPECT, determinandone il tipo di rivelatore presente nel sistema di rivelazione:  $\text{YAlO}_3\text{:Ce}$  (YAP:Ce), che presenta buone caratteristiche di rivelazione sia per le radiazioni di 511 keV della PET, che per le energie impiegate in SPECT (intorno ai 150 keV). Il massimo della sensibilità assoluta di questo sistema, misurato al centro del campo di vista, è pari a 1.87%, mentre la risoluzione spaziale è (radiale x tangenziale x assiale)  $1.52 \times 1.62 \times 2.10 \text{ m}^3$  per la finestra energetica 50-850 keV utilizzata negli studi con gli animali. La procedura di calibrazione utilizza un fantoccio cilindrico uniforme di 4 cm di diametro e 4.3 cm di altezza. Il tomografo YAP-(S)PET è dotato di correzione per il tempo morto e per la rivelazione di coincidenze casuali, ma non è dotato di correzione per l'attenuazione e per la radiazione diffusa (questi due fenomeni tendono a compensarsi con una opportuna scelta della finestra energetica di acquisizione) e non presenta correzione per l'effetto di volume parziale (che comporta la perdita di segnale in oggetti di dimensioni confrontabili con quelle della risoluzione spaziale volumetrica).

#### Studi con fantocci

Per il lavoro di tesi sono stati utilizzati due fantocci cilindrici: il fantoccio *mouse* e quello *rat-head*, simulanti rispettivamente le dimensioni del corpo di un topo (diametro pari a 2.5 cm e 5.6 cm di altezza) e quelle della testa di un ratto (diametro pari a 3.8 cm e 3.7 cm di altezza). Il fantoccio *mouse* è dotato di 4 sfere di diverso diametro ( $\varnothing = 1.8, 1.5, 0.9, 0.8 \text{ cm}$ ), mentre quello *rat-head* è dotato di un inserto di plexiglas

con 3 cilindretti cavi ( $\varnothing = 8, 4, 2$  mm) riempibili di radioattività. Utilizzando questi fantocci, l'errore di quantificazione (Err%) stimato rispetto al valore noto di concentrazione di radioattività è stato valutato in relazione alla percentuale di eventi persi per il tempo morto del sistema (DT%). In particolare, l'Err% è stato valutato in relazione al tempo morto durante le acquisizioni di calibrazione (a tale scopo sono state considerate due acquisizioni di calibrazione con DT% = 16% e 5% rispettivamente) e in relazione al tempo morto durante gli studi sperimentali PET (a tale scopo è stata effettuata una acquisizione dinamica del fantoccio *mouse* con attività iniziale di  $^{18}\text{F}$  pari a 48.3 kBq e DT% da 73% a 16%). L'effetto di volume parziale è stato invece valutato in relazione al diametro delle sferette e cilindretti in dotazione ai fantocci. Questi dati hanno permesso di calcolare i fattori di recupero (RC) per l'effetto di volume parziale, definiti come il rapporto tra la attività misurata in una lesione (sfera o cilindro) e l'attività vera. Inoltre, al fine di valutare la dipendenza dei fattori RC dal contrasto tra lesione e fondo circostante, sono state effettuate acquisizioni con il fantoccio *mouse* e 3 delle sferette di cui è dotato utilizzando i seguenti rapporti: 2.2, 4.6 e 9.7 per la sferetta da 1.8 cm; 15.5 e 7.5 per quella da 1.5 cm e 14.7, 8.2, 4.7 e 3.1 per l'ultima da 0.8 cm.

#### Studi con animali

L'accuratezza di quantificazione in PET della concentrazione di radioattività tessutale è stata valutata come 'percentuale della dose iniettata che si accumula nell'organo/tessuto di interesse per unità di peso dell'organo/tessuto stesso', %ID/g. La %ID/g è stata calcolata per due modelli animale di malattia umana: topi inoculati con cellule di tumore prostatico C1 derivate da animali transgenici TRAMP (*transgenic adenocarcinoma mouse prostate*), studiati in laboratorio con [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoro-Deossi-Glucosio (FDG) e [ $^{11}\text{C}$ ]Colina, e ratti con corea di Huntington indotta da una neurotossina, studiati con [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride. Per ciascun modello, i valori di %ID ottenuti dalle immagini PET di 4 animali, con e senza l'applicazione dei coefficienti di recupero dei fantocci, sono stati confrontati con i corrispondenti valori del campionamento tessutale *ex-vivo*, assunto come *standard* di riferimento (misure tramite contatore gamma).

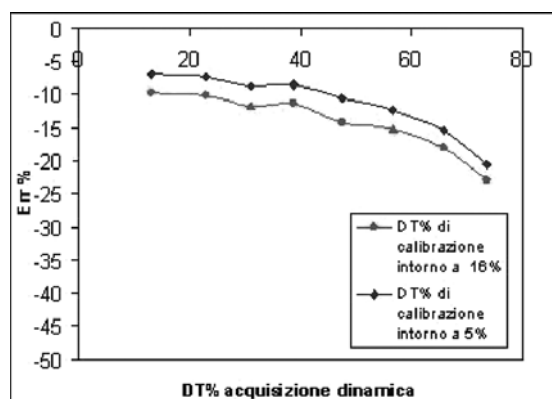


Figura 2. Risultati per l'errore percentuale di quantificazione presente nelle immagini calibrate dell'acquisizione dinamica del fantoccio *mouse*, ottenuti per i file di calibrazione a diverso DT%, in funzione della percentuale di eventi persi per il tempo morto del sistema.

## Risultati e Discussione

### Studi con fantocci

Le concentrazioni di radioattività presenti nelle immagini calibrate del fantoccio *mouse* sottostimano sempre il vero valore, con un errore non inferiore al 7% anche basse percentuali di eventi persi per il tempo morto del sistema (Figura 2). Questa sottostima è attribuibile all'assenza di una correzione per la radiazione diffusa in un sistema in cui si utilizza una finestra energetica molto ampia di acquisizione (50-850 keV) e un fantoccio di calibrazione di dimensioni maggiori rispetto a quelle del fantoccio *mouse*. La riduzione di questo effetto negli studi con i topi potrebbe quindi essere ottenuta o ottimizzando la finestra energetica di acquisizione in modo da diminuire la percentuale di radiazione diffusa acquisita pur mantenendo una buona sensibilità del sistema, o utilizzando un fantoccio di calibrazione più piccolo di quello in dotazione. Per il fantoccio *mouse*, la sottostima rimane comunque abbastanza costante (intorno al 10%) per DT% inferiori a 25%, provando l'efficacia della tecnica di correzione per il tempo morto presente nel sistema. Per frequenze di conteggio più elevate, si raggiungono errori intorno a -20%, per DT% pari a 70%. Tuttavia, è l'effetto di volume parziale (Figura 3) che gioca il ruolo principale nell'errore (sottostima) di quantificazione ( $\text{RC}=0.6$  per la sferetta da 8 mm di diametro). Un metodo semplice di correzione per l'effetto di volume parziale, da applicare negli esperimenti di laboratorio, può essere rap-

presentato dalla curva dei fattori RC verso la dimensione dell'oggetto ottenuta con i fantocci, visto che (Figura 4) i valori di RC risultano abbastanza indipendenti dal contrasto tra la radioattività nella struttura di interesse e quella del fondo (errori < 5% rispetto al valore di contrasto, pari a 8, utilizzato per ottenere la curva).

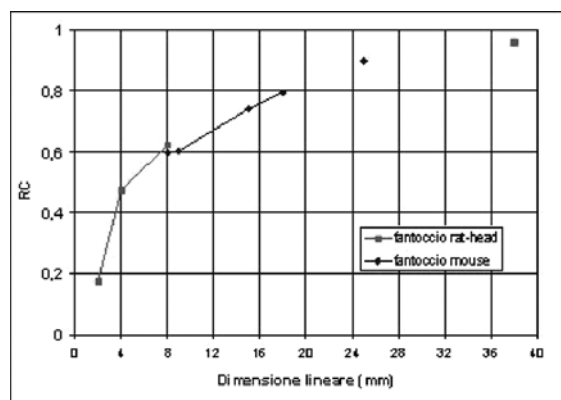


Figura 3. Fattori di recupero ottenuti per il fantoccio rat-head ( $\varnothing=3.8$  cm), per quello mouse ( $\varnothing=2.5$  cm) e per i corrispondenti cilindretti ( $\varnothing=0.8, 0.4, 0.2$  cm) e sferette ( $\varnothing=1.8, 1.5, 0.9, 0.8$  cm) in funzione del loro diametro.

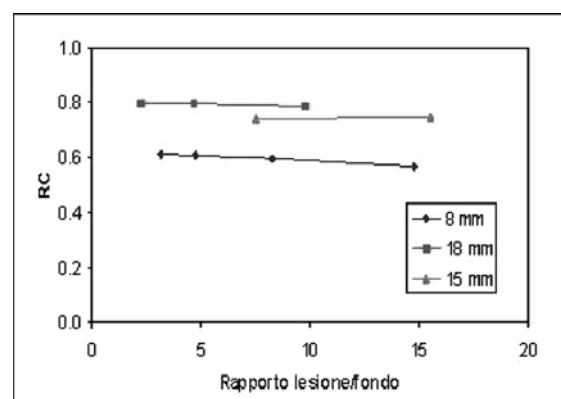


Figura 4. Valori di RC ottenuti per le 3 sferette da 8, 1.5 e 1.8 mm del fantoccio mouse in funzione del rapporto lesione/fondo.

### Studi con animali

Per i topi TRAMP, l'utilizzo dei fattori di recupero RC misurati con i fantocci permette di ottenere un errore di quantificazione assoluto inferiore al 6% a partire da sottostime anche del 40% (Tabella 1), tranne che per il tumore del terzo animale dove il risultato è una sovrastima di quantificazione del 12.9%. È comunque probabile che tale risultato dipenda dalla posizione del tumore, molto prossimo alla vescica piena e quindi ci siano problemi di *spillover* della radioattività (Figura 5). Per ovviare a questo problema bisognerebbe inoculare i tumori in zone lontane da possibili organi di accumulo del radiotracciante, come la zona sotto le zampe anteriori. Per i ratti Huntington, i valori %ID ottenuti con la PET, senza correzione per l'effetto di volume parziale, hanno un andamento nel tempo dall'induzione della lesione confrontabile con quello ottenuto *ex-vivo*, anche se in valore assoluto più bassi del 50%. Al contrario, i valori trovati dopo la correzione rientrano in generale in una deviazione standard dai corrispondenti valori *ex-vivo*.

| Radiotracciante               | Animale | Tessuto | Err%   | Err% corr |
|-------------------------------|---------|---------|--------|-----------|
| <b>[<sup>11</sup>C]Colina</b> | 1°      | Tumore  | -33.4  | 0.7       |
|                               |         | Muscolo | -5.2   | 5.0       |
|                               | 2°      | Tumore  | -29.10 | -3.2      |
|                               |         | Muscolo | -7.21  | 2.1       |
| <b>[<sup>18</sup>F]FDG</b>    | 3°      | Tumore  | -33.4  | 12.9      |
|                               |         | Muscolo | -11.1  | -1.3      |
|                               | 4°      | Tumore  | -46.6  | -2.8      |
|                               |         | Muscolo | -11.8  | -3.1      |

Tabella 1. Risultati ottenuti per l'errore di quantificazione con (Err% corr) e senza (Err%) i fattori di recupero per l'effetto di volume parziale per i 4 topi TRAP studiati con [<sup>11</sup>C]Colina e [<sup>18</sup>F]FDG.

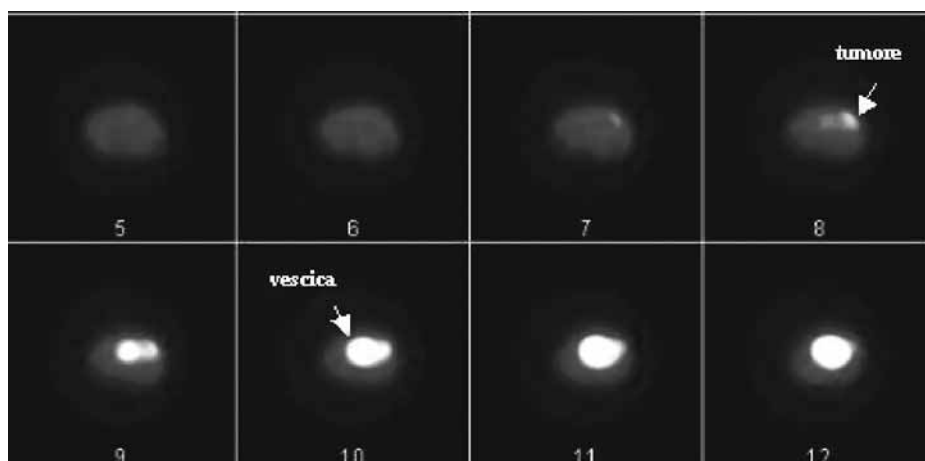


Figura 5. Immagini transassiali del 3° animale a cui è stato effettuato lo studio PET con [ $^{18}\text{F}$ ]FDG e successivo campionamento tessutale.

### Conclusioni

Il lavoro di tesi ha evidenziato l'importanza di utilizzare protocolli specifici per gli studi di quantificazione con il tomografo YAP-(S)PET. Infatti, la valutazione dell'accuratezza di quantificazione ha mostrato la necessità di: i) eseguire misure con un valore di percentuale di eventi persi per il tempo morto del sistema inferiore a 25%, ii) utilizzare fantocci di calibrazione diversi per gli studi con i topi e con i ratti e iii) applicare fattori di recupero per l'effetto di volume parziale.

*Il presente lavoro di tesi è stato svolto all'interno di un più ampio progetto per la realizzazione di un laboratorio multi-disciplinare di Imaging Molecolare con tomografo PET dedicato a piccoli animali tra il Servizio di Medicina Nucleare dell'Ospedale San Raffaele di Milano - Università degli studi Milano-Bicocca - CNR, il cui Direttore è il Prof. Ferruccio Fazio, e l'Istituto di Scienze Radiologiche dell'Università degli studi di Milano, diretto dal Prof. Giovanni Lucignani.*

### Bibliografia

- [1] Weissleder R, Mahmood U. Molecular Imaging. Radiology. 2001 (219):316-333.
- [2] Larobina M, Brunetti A, Salvatore M. Small animal PET: a review of commercially available imaging systems. Current Medical Imaging Reviews 2006; Vol.2 (2):187-192.
- [3] Fahey FH, Gage HD, Buchheimer N, Smith HC, Harkness BA, Williams RC, Bounds MC, Mercier J, Robbins ME, Payne RM, Morton KA, Mach RH. Evaluation of the quantitative capability of a high-resolution positron emission tomography scanner for small animal imaging. J Comput Assist Tomogr. 2004 Nov-Dec;28(6):842-8.
- [4] Del Guerra A, Batoli A, Belcari N, Herbert D, Motta A, Vaiano A, Di Domenico G, Sabba N, Moretti E, Zavattini G, Lazzaretti M, Sensi L, Laborina M. Performance Evaluation of the fully engineered YAP-(S)PET scanner for small animal Imaging. Conference records of the IEEE Nucl. Sci. Symposium and Medical Imaging Conference 2004, Rome, Italy. October 16-22, 2004, M5-150 (CD-ROM).

# SPECT-CT SYSTEM IN MYOCARDIAL IMAGING: ANALYSIS OF ATTENUATION CORRECTION IN CLINICAL APPLICATIONS AND PHANTOM STUDIES

CLAUDIA PASQUALI

**Relatore: Prof. E. Gadioli**  
**Correlatori: dr. Andrea Crespi**  
**dr.ssa Elena de Ponti**

## Introduction

The quality of SPECT projection images is affected by different factors, as Compton scatter, photon absorption, variable resolution and patient motion: in cardiac SPECT the first two factors are particularly important because the heart is surrounded by organs of different densities. Breast, diaphragmatic and thoracic wall attenuation tends to reduce perfusion defect contrast and the ability to discriminate between areas of the myocardium with normal and abnormal count levels.

In the last years new hardware and software devices were introduced to avoid artefacts due to primary photon attenuation.

In this work an hybrid system *Infinia Hawkeye GE* installed in October 2005 at Monza S. Gerardo Hospital was used: this system permits the acquisition of transmission (SPECT) and emission (CT) studies with the same patient position, focalizing the attention on using CT in support to SPECT to obtain attenuation map.

The aim of this study was to compare CT attenuation corrected SPECT images (AC) with FBP and iterative OSEM SPECT images no attenuation corrected (nAC) in cardiac clinical applications and thorax anthropomorphic phantom.

In *filtered backprojection* the counts in each profile are assumed to correspond to uniformly distributed activity perpendicular to the profile and to avoid star-like artifacts each profile is filtered with an oscillating function called ramp filter because it looks like a ramp in the frequency domain.

*Iterative reconstruction* methods aim at finding the exact mathematical solution to the problem of activity distribution in the field of view by considering the value in each pixel of the reconstructed image as an unknown and each point in a profile as an equation.

An iterative procedure starts with an initial first guess of the activity distribution (i.e. FBP

image), then compared with the projection data calculated from the image matrix. A correction matrix is multiplied by the initial guess after proper normalisation. An updated image is created and the process has made its first iteration. The new updated version of the activity distribution can then be used as input for the same procedure to form the second and more accurate update.

After a certain number of iterations, the difference only assumed to be a function of image noise and therefore the process is stopped and the last updated image is used as the final reconstructed image.

The most commonly used iterative methods in commercially available systems are Maximum Likelihood Expectation Maximisation method (*MLEM*) and Ordered Subsets Expectation Maximisation Method (*OSEM*). In the first method image is updated after all projection angles have been processed, in *OSEM* image estimation is updated after each subset projection and backprojection.

They have the same properties but *OSEM* is faster because of its subsets division.

In order to use the Hounsfield CT values for attenuation correction of emission images, an attenuation map is constructed by converting the CT values into attenuation coefficients at the required SPECT energy. To make the conversion accurate, one should take into account two crucial factors: beam hardening effect, because X-ray spectrum is polychromatic, and material-dependent energy.

In *Infinia Hawkeye* system depending on CT values two formulas are used for correcting the attenuation values: for CT values less than 0, materials are assumed to have an energy dependence similar to water, for CT values above 0, materials are treated as being a mixture of bone and water.

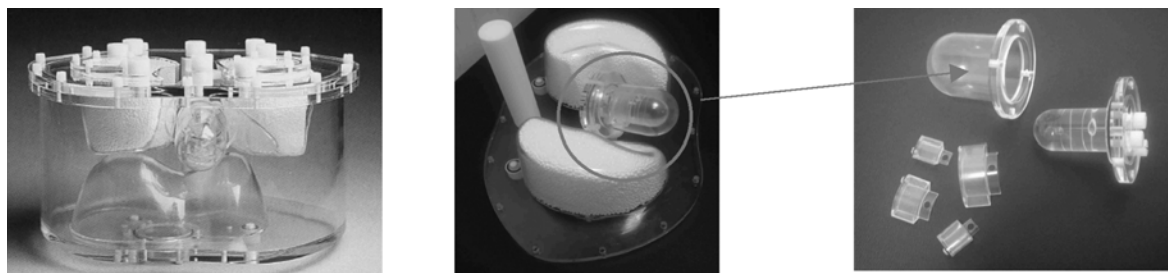
The attenuation correction is a part of iterative *OSEM* reconstruction procedure and the AC factors are applied during both forward and back projection stages.

## Material and methods

49 patients were enrolled, referred to the Nuclear Medicine Department for stress-rest SPECT myocardial perfusion imaging (MPI) for suspected or known coronary artery disease (CAD).

Patient's exams were acquired according to two day imaging protocol of European and Italian guidelines [Hesse 05]. The CT data were acquired in the same acquisition protocol of the emission acquisition without moving patient. CT images are reconstructed on-the-fly on the acquisition station and used for SPECT attenuation correction.

An Anthropomorphic Torso Body phantom with a cardiac insert (ECT/LUNG/P) was used to verify results obtained with AC in patients analysis. The cardiac insert consists of a hollow inner cylinder placed within a larger outer cylinder: the hollow space between the 2 cylinders simulate left ventricle.



*Fig. 1: lung body phantom ECT, zoom on upper part of phantom (with cardiac insert, spine and lungs) and hollow cylinders of left ventricle with 4 defect inserts*

Different  $^{99m}\text{Tc}$  concentrations in heart were simulated acquiring the same phantom at 5 different times.

Myocardial perfusion defects were also simulated with tillable defect inserts of different sizes (5-10-20 ml) placed into the hollow space between the two cylinders.

Defects were positioned in four different anatomic locations: anterior, septal, inferior, and lateral.

To simulate different defect severity they were filled with dilutions 60%, 40% or 0% of  $^{99m}\text{Tc}$  concentration outside the defect.

Finally the cardiac insert was removed from the Anthropomorphic phantom and placed in the same orientation it has in the phantom, but in air, with no table or other attenuating medium present around.

The reconstructed X-ray images and the nuclear medicine data were fused using identity matrix, considering only rescale (because of different pixel size) and translation.

To exclude a systematic setup misalignment due to system error in fusing images, a monthly control was made with an appropriate phantom: all values were found until 2 mm, much lower than SPECT resolution, thus systematic system setup error was considered negligible.

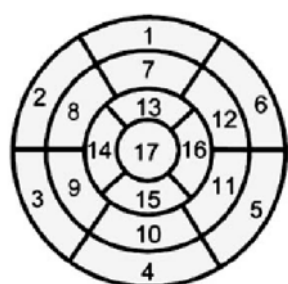
Patient motion wasn't controllable even if each patient was asked not to move during entire exam acquisition, so the coregistration of SPECT and the attenuation map were verified for every patient. 7 patients data were excluded because of misalignment SPECT-CT data.

Three sets of transaxial images reconstructed on GE Xeleris workstation were compared: nAC SPECT emission data reconstructed in two different ways, FBP and iterative technique OSEM, and a third set of OSEM low CT-AC images.

All images were displayed in a random sequence to 3 expert nuclear medicine readers, blinded to reconstruction type and to all clinical information.

First of all the interpreters marked whether the overall SPECT study was or not normal by use of a 4-point scoring system. For statistic analysis this "image report" was compared to the clinical "real report" of the MPI exam (based on images, patients' clinical information, body size, type of stress etc.), considered as gold standard.

If the study wasn't considered normal, the specific coronary artery territory or territories thought to be involved were recorded. Coronary artery territories were designated according to the published 17-segments myocardial model and European guidelines [Hesse 05].



#### Basal

- 1 Anterior
- 2 Anteroseptal
- 3 Inferoseptal
- 4 Inferior
- 5 Inferolateral
- 6 Anterolateral

#### Mid-ventricular

- 7 Anterior
- 8 Anteroseptal
- 9 Inferoseptal
- 10 Inferior
- 11 Inferolateral
- 12 Anterolateral

#### Apical

- 13 Anterior
- 14 Septal
- 15 Inferior
- 16 Lateral
- 17 Apical

Fig. 2: myocardial segments [Hesse 05]: in polar maps, values in each segment represent the percent perfusion respect of the maximum of each image

For quantitative analysis, polar maps (Bull's-eye images) were evaluated: they are a diagrammatic way of displaying the distribution of the radiotracer in the myocardium in a standard format, which allows inter-subject comparisons.

Polar maps were extracted using Xeleris QPS/QGS toolbox 3.0 based on Germano method.

Data analysis consisted of these steps:

- Rescale of polar map data to its maximum value to avoid the presence of hot spot
- Calculation, for each segment, of percent differences between two reconstruction techniques

i.e, difference between AC and FBP:

$$\%DIFF:ACvsFBP = 2 * \frac{MPV_{AC} - MPV_{FBP}}{MPV_{AC} + MPV_{FBP}}$$

in which  $MPV_{AC}$  and  $MPV_{FBP}$  are the map polar values respectively with AC and FBP reconstruction.

#### Results

##### Patient's analysis

In the following table we show the segments in which the difference between two techniques is more than the limit 15% (estimated by readers as relevant) almost in one of the six combinations are reported.

|        | segments | 3 basal<br>infero septal | 4 basal<br>inferior | 9 mid<br>infero septal | 10 mid<br>inferior | range of residual<br>segments |     |
|--------|----------|--------------------------|---------------------|------------------------|--------------------|-------------------------------|-----|
|        | % DIFF   |                          |                     |                        |                    |                               |     |
| stress | AC-FBP   | 14%                      | 17%                 | 8%                     | 10%                | 8%                            | 8%  |
| rest   |          | 14%                      | 18%                 | 10%                    | 10%                | -9%                           | 4%  |
| stress | AC-OSEM  | 18%                      | 26%                 | 15%                    | 20%                | -2%                           | 10% |
| rest   |          | 20%                      | 26%                 | 16%                    | 21%                | -3%                           | 11% |
| stress | OSEM-FBP | -4%                      | -9%                 | -7%                    | -11%               | -10%                          | 6%  |
| rest   |          | -6%                      | -9%                 | -7%                    | -11%               | -9%                           | 1%  |

Fig. 3: Percent differences in the segments in which the difference between two techniques is more than the limit 15%.

In both rest and stress data %DIFF higher than 15% were found in the mid-basal zone, inferior (4-10) and infero-septal(3-9) segments, between AC and nAC. Positive %DIFF means a higher perfusion of inferior segments in AC images. The last column in table shows maximum and minimum %DIFF in the residual segments: the low biggest values, -10%, confirmed a substantial equivalency

between the 3 methods in anterior, lateral and apical segments.

Analysis was based on unique set of "image reports" because the three readers interpretation were verified equivalent and studies with preliminary different response between the three readers were reanalysed. Overall results of SPECT interpretation are shown in table.

| image<br>report \ real<br>report | FBP          |             | OSEM         |             | AC           |             |
|----------------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
|                                  | NORM<br>n=22 | ABN<br>n=19 | NORM<br>n=22 | ABN<br>n=19 | NORM<br>n=22 | ABN<br>n=19 |
| NORM                             | 15           | 0           | 10           | 0           | 20           | 1           |
| PROB NORM                        | 7            | 2           | 7            | 1           | 2            | 1           |
| PROB ABN                         | 0            | 1           | 2            | 0           | 0            | 0           |
| ABN                              | 0            | 16          | 3            | 18          | 0            | 17          |

Fig. 4: Classification of "image report" based only on images of a specific reconstruction and the "real report", gold standard, of myocardial perfusion imaging MPI based on combined images performed using all 3 reconstruction techniques together and clinical information.

Differences statistically significant, Fischer test  $p=0.02$ , were found among the three "image report" for normal patients (with "real report" normal). The same comparison showed non statistical significance ( $p=1$ ) for abnormal patients.

The significant difference between false positive was supported by the lower specificity with OSEM (77% vs 100% of FBP and AC) which is confirmed by a low accuracy.

Differences between FBP and AC were due essentially to a higher uncertainty with FBP (many normal patients had "probably normal FBP image report"): AC reconstruction seems to help the reader to solve doubts.

Finally we analysed readers' score 0-4 of each segment perfusion: differences in score,  $\Delta_{\text{score}}$ , between AC and the two nAC reconstruction in percent respect of total patient were plot.

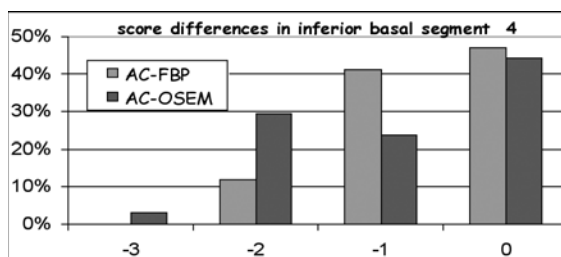


Fig. 5: Histogram of inferior segments 4:  $\Delta_{\text{score}}$  different from 0 were negatives: it means that AC presented a higher perfusion in respect of nAC reconstruction, as seen in polar map evaluation.

AC differences were more marked in basal inferior segment, very low in apical inferior segment.

As reported from different authors [LaCroix 00, Tonge 05] body size is an impor-

tant factor that should be analyzed because in heavy patients diaphragm can cause big attenuation artefacts.

Patients were classified in two categories according to World Health Organization categories: 23 non-obese (Body Mass Index-BMI <30) and 18 obese (BMI  $\geq 30$ ).

Histograms evidenced that the percent of data with the same perfusion degree ( $\Delta_{\text{score}}=0$ ) was less in obese patients: for example in AC-OSEM only 57% of the obese patients was equally evaluated with AC and nAC, versus 74% in non-obese, consequently negatives  $\Delta_{\text{score}}$  were higher in obese patients.

In the same way %DIFF polar map values were higher for obese patients than for non-obese.

#### Phantom study

Quantitative analysis on phantom images were done using Bull's eye method.

Counts distribution on reconstructed SPECT slices of the *normal cardiac insert in air*, positioned in the physiological orientation and without attenuating medium present around it, appeared the same in the three techniques. This visual impression was confirmed by quantitative analysis of polar map values. Maximum and minimum %DIFF between the three reconstructions were less than 16% in each segment (the limit estimated by readers as relevant in phantom images was 20%) .

The *normal cardiac insert without defects inserted in the thorax phantom* showed visually hypo-perfusion in inferior segments in the two nAC reconstruction.

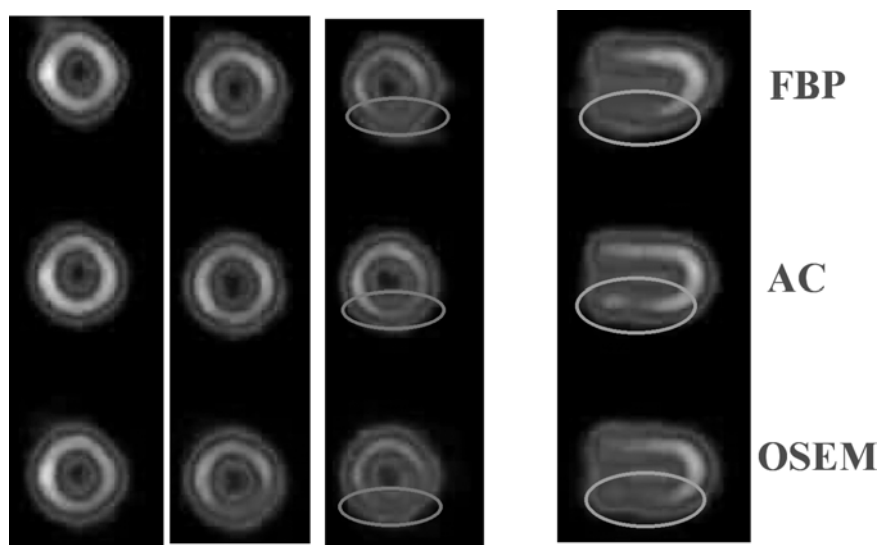


Fig. 6: apical (1<sup>st</sup> column), mid-ventricular (2<sup>nd</sup>) and basal (3<sup>rd</sup>) short axis images and vertical (4<sup>th</sup>) images of normal cardiac insert in thorax phantom. Inferior segments, specially basal (red circles), show hypo-perfusion in FBP and OSEM reconstruction, normal perfusion in AC. This phenomenon is more evident in vertical axis, in which inferior wall is represented in the down arm (green circles): this arm is uniform in AC but hypo-perfused in FBP and OSEM.

In the following table average values of the segments in which almost one %DIFF was higher than the limit 20% are reported:

|           | infero<br>septal | Range of<br>4 basal<br>inferior | 3 basal<br>infero<br>lateral | 10 mid<br>inferior | 5 basal<br>infero<br>lateral | 11 mid<br>residual<br>segments |
|-----------|------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------|
| ACvsFBP   | 19%              | 33%                             | 25%                          | 12%                | 16%                          | -6% +18%                       |
| ACvsOSEM  | 26%              | 38%                             | 20%                          | 31%                | 22%                          | -6% +20%                       |
| FBPvsOSEM | -7%              | -5%                             | 5%                           | -19%               | -6%                          | -13% +9%                       |

Fig. 7: Percent differences in the segments in which the difference between two techniques is more than the limit 20%. Higher values were found in the inferior segments between AC and nAC.

In the anterior, septum, lateral walls there weren't important differences, in fact maximum and minimum values were limited and casually distributed.

Similar data were found for the same segments with different concentration.

Phantom acquisition with defect insert data suggested these main points:

- %DIFF *don't depend on defect position*: %DIFF, segments for segments, were similar with position defect in anterior, inferior, later or septal wall
- the AC improvement *isn't influenced by the defect severity*: data with defects filled with 60%, 40% or 0% of healthy myocardium concentration were similar
- The higher %DIFF are in inferior segments, 3-4-5-10

- *Phantom in air* substantially confirm that *there aren't differences* between the three techniques in absence of attenuation materials

### Discussion & conclusions

The aim of this study was to evaluate the improvement of image perfusion analysis with the use of a low-dose CT for attenuation correction.

This study showed that attenuation corrected SPECT images using hybrid system Hawkeye had a considerable good impact on image accuracy and perfusion quantification. As reported in literature [Masood 05] the improvement in identification of imaging artefacts could decrease the number of false-positive interpretations.

Our results confirm a marked reduction of attenuation artefacts in the inferior and infero-septal wall [Tonge 05].

On the other hand data of anterior and apical segments showed substantially agreement between AC and nAC methods in these segments. This could confirm what other studies suggested about artefacts due to attenuation correction in anterior segments that could be related to SPECT-CT misalignment: in this work in fact patient selection eliminated this problem [Fricke 04].

The analysis of BMI suggested that the overall benefit of CT-AC technique for a given population depends on the prevalence of diaphragmatic artefacts. For this reason it should be interesting to continue this work analyzing a higher selected group of obese patients.

We are going to analyze with a larger database of patients gender influence. Anterior artefact could have been expected due to breast attenuation in female patients.

Critical situation of breast attenuation are going to be studied also in phantom with silicon prosthesis of different size.

### Bibliography

- Fricke "A Method to Remove Artefacts in Attenuation-Corrected Myocardial Perfusion SPECT Introduced by Misalignment Between Emission Scan and CT-Derived Attenuation Maps" JNuclMed, 2004 45:1619-1625
- Hesse "EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology" Eur J NucMed & Mol Im 2005, 32(7): 855-896
- Masood "Clinical validation of SPECT attenuation correction using x-ray computed tomography-derived attenuation maps: Multicenter clinical trial with angiographic correlation" J Nucl Card, 2005 12(6);676-86
- Tonge: " Attenuation correction of myocardial SPECT studies using low resolution computed tomography images", Nuc.Med. Commun., 2005, 26, 231-237

## CONFRONTO FRA LA DOSE EFFICACE AL PAZIENTE IN CORONAROGRAFIA E NELLE APPLICAZIONI CARDIACHE DI UNA TC MULTISTRATO A 64 BANCHI

MARA SEVERGNINI

**Relatore: Prof. E. Gadioli**

**Correlatori: dr. Mario De Denaro  
dr.ssa Paola Bregant**

### Scopo

Alla fine del 2005 presso l'Unità Operativa di Radiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cattinara a Trieste è stata acquistato un tomografo computerizzato multistrato (TCMS) a 64 banchi della Toshiba. A partire dall'inizio del 2006 è iniziato uno studio, approvato dal Comitato Etico dell'Azienda, il cui protocollo clinico prevede che un centinaio di pazienti, opportunamente selezionati, effettuino sia la coronarografia che l'esame con TCMS a 64 banchi.

Lo scopo del presente lavoro è lo studio comparato delle dosi al paziente in coronarografia e in TCMS.

### Materiali e metodi

Per quanto riguarda la coronarografia per dare una stima del rischio di effetti stocastici è stata valutata la dose efficace, mentre per stimare possibili effetti deterministici è stata misurata la massima dose in cute (MSD: *Maximum Skin Dose*).

La dose efficace è stata ricavata a partire dal valore del prodotto dose per area (DAP: *Dose Area Product*), attraverso un opportuno fattore di conversione, mentre la MSD è stata misurata direttamente su paziente, mediante l'impiego di pellicole gafcromiche XR-type R.

Per la TCMS la dose efficace è stata valutata in tre modi:

1. a partire dal valore del DLP (*Dose Length Product*) dato dalla consolle dell'apparecchiatura mediante specifici coefficienti ( $E_{dip}$ ) che dipendono dal distretto corporeo.
2. mediante il software CT-EXPO, che si basa su coefficienti ottenuti dall'applicazione di metodi Monte Carlo per la simulazione dell'interazione dei raggi X con fantocchi matematici differenziati per sesso e utilizza informazioni sullo spettro del fascio e sulla filtrazione fornite dal costruttore.

- con misure in vivo mediante un nuovo tipo di pellicole gafcromiche XRQA (per ogni esame sono state posizionate 4 strisce di pellicola sulla cute del paziente, nella zona investita, su torace, schiena e lateralmente).

La calibrazione delle pellicole destinate alle misure in coronarografia è stata effettuata sull'angiografo INNOVA 2000 della GE; mentre le pellicole per le misure in TCMS sono state calibrate direttamente in TC (Fig. 1) e al simulatore Ximatron Varian aggiungendo 3,5 mm di alluminio per avere un SEV equivalente alla TC. Sia per le pellicole XRQA che per le XR-Type R è stata verificata la limitata dipendenza della risposta dall'energia.

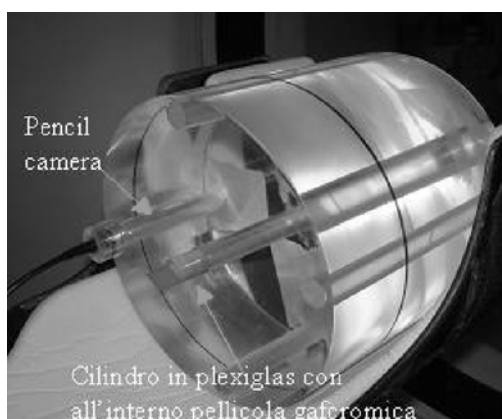


Fig. 1 - Calibrazione pellicole XRQA in TCMS

A titolo di esempio si riporta solo la curva di calibrazione delle pellicole gafcromiche XRQA (Fig. 2).

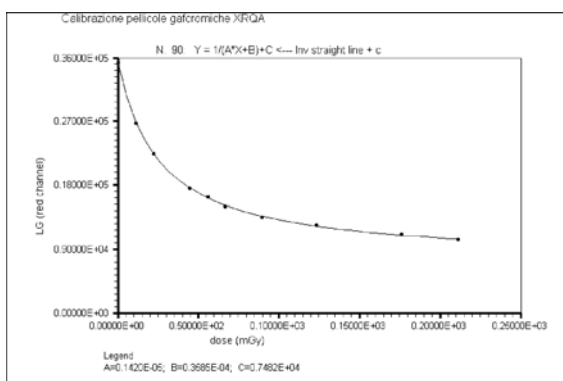


Fig. 2 - Curva di calibrazione delle pellicole gafcromiche XRQA

Sono state effettuate misure preliminari di caratterizzazione delle apparecchiature soprattutto dal punto di vista dosimetrico e in particolare per la TCMS è stato necessario approfondire la stima dei parametri critici: CTDI, *overbeaming*, *overscanning*. In particolare, mediante l'impiego di pellicole gafchromic si è effettuato un confronto per valutare il contributo alla dose dovuto all'effetto *overbeaming* e *overscanning* per un TCMS a 16 strati (Toshiba Aquilion 16) e per un TCMS a 64 strati (Toshiba Aquilion 64).

### Risultati

Per quanto riguarda il CTDI, da misure di profili di dose in profondità, ottenuti con pellicole XRQA, si è visto che la misura con *pencil* camera di lunghezza di 100 mm, per la massima apertura di collimazione (0.5mm x 64 strati, pari a 32 mm), porta ad una sottostima della dose a dimostrazione dell'inadeguatezza della misura del CTDI per ampie collimazioni. Si è valutata una sottostima del 15% a 5 cm di profondità in perspex e del 1% in aria.

La misura di confronto tra TCMS a 16 strati e TCMS a 64 strati, effettuata a parità di condizioni di scansione, ha evidenziato come la dose media sia più alta nel tomografo a 16 banchi per il contributo dell'*overbeaming*, mentre nel tomografo a 64 strati appaia più elevata la dose integrale, come conseguenza dell'*overscanning* notevolmente superiore.

I valori di dose efficace stimati per le procedure di coronarografia sono risultati linea con la letteratura (Fig. 3 e Fig. 4) e rispetto alla TCMS i risultati appaiono, come prevedibile, molto "operatore-dipendente". Esiste una buona correlazione fra la massima dose in cute e il prodotto dose per area (Fig. 5).

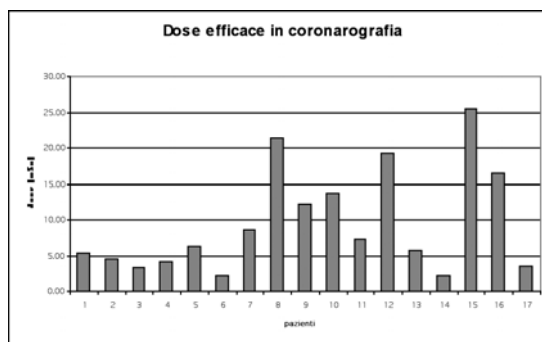


Fig. 3 - Risultati in coronarografia

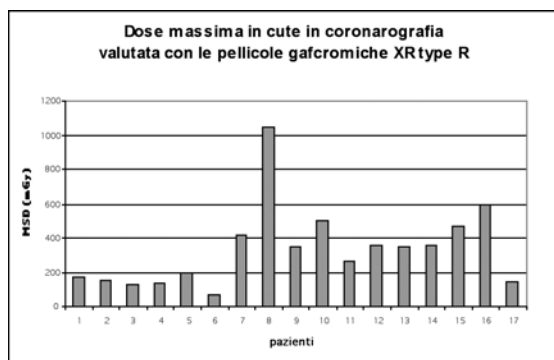


Fig. 4 - Massima dose in cute

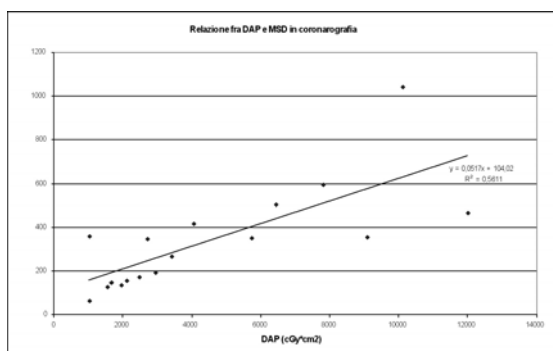


Fig. 5 - Relazione tra massima dose in cute e DAP

Questo lavoro ha permesso inoltre di mettere a punto un metodo che verrà applicato con maggior utilità per le pratiche cardiache interventistiche.

Grazie allo studio in vivo su pazienti sottoposti a coronaro-TC, è stato possibile evidenziare un problema legato alla TCMS della Toshiba. Il protocollo della ditta per indagini cardiache prevedeva inizialmente l'impiego di un FOV piccolo (200-240 mm). Alla selezione di tale FOV alla consolle compare un valore di CTDI misurato con il fantoccio "cranio", mentre la sezione del paziente è assimilabile ad un torace. Tale incongruenza porta, per i FOV *small* ad una considerevole sovrastima del valore di dose calcolato a partire dai dati visualizzati sulla consolle.

Successivamente, su indicazione della Ditta si è passati all'utilizzo del FOV *medium*; con il nuovo protocollo il dato stimato dai dati dichiarati dalla macchina risulta consistente sia con il valore dosimetrico ricavato dall'esposizione delle pellicole gafchromiche che con la stima ricavata mediante il software CT-Expo (vedi fig. 6, pazienti 20, 21, 22, 23).

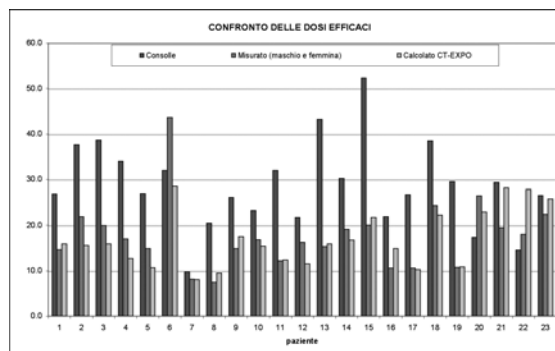


Fig. 6 - Dose efficace stimata con tre diverse metodologie

### Discussione

Dal confronto fra i tre metodi di stima della dose in TCMS sono emersi i vantaggi e svantaggi di ciascuna metodica.

Il metodo di stima della dose efficace basato sul valore di DLP e sul coefficiente di conversione (del torace) ha il vantaggio di essere immediato, ma è piuttosto grossolano, perché media i coefficienti dei vari organi non considerando le porzioni realmente irradiate e non tiene conto né del sesso del soggetto né della dimensione del FOV. La stima mediante il software CT-EXPO ha il vantaggio di tenere conto delle caratteristiche della macchina e di avere nel data base anche la TCMS utilizzata nel nostro studio. Sembra essere l'unico software che considera, oltre all'*overbeaming*, anche l'*overscanning*. È un modo veloce per ottenere una stima di dose, ma non è in grado di considerare le reali dimensioni del paziente né il fatto che il paziente stesso non sia centrato in modo simmetrico all'interno del gantry (maggior dose nel lato sinistro del corpo).

La misura sperimentale in-vivo ha il vantaggio di tener conto delle reali dimensioni del paziente, è indipendente dal FOV impiegato e consente la misura diretta dell'effettivo range di scansione. È possibile pertanto misurare l'integrale di dose dell'intera procedura: *scout view*, *sure start* e scansione cardiaca.

La misura in-vivo risulta inoltre potenzialmente utile per una stima della effettiva riduzione della dose dovuta agli algoritmi di modulazione della corrente. Questa metodica è però molto laboriosa e necessita di molto tempo.

Si è iniziato un lavoro per approfondire e affinare il lavoro di misure sperimentali di dose, effettuando mappe di dose agli organi

in fantoccio antropomorfo, tramite fogli interi di pellicole gafcromiche posizionati fra le varie sezioni del fantoccio. I valori della dose efficace trovati risultano in accordo con quelli dei primi studi con TCMS a 64 banchi presenti in letteratura. Le dosi risultano superiori a quelle misurate in coronarografia; pertanto solo dopo le valutazioni della qualità diagnostica delle due metodiche sarà possibile fare considerazioni della preferenza a seconda dei casi clinici.

### Bibliografia

1. EU DIMOND III project proposal, Measures for Optimising Radiological Information Content and Dose in Digital Imaging and Interventional Radiology, 1999.
2. Calibration Method For GAFCHROMIC XR Type R, ISP International Specialty Products.
3. The calibration of experimental self-developing Gafchromic HXR film for measurement of radiation dose in computed tomography. K. R. Gorny, S. L. Leitzen, M. R. Bruesewitz et al. Med.Phys. 32, April 2005.
4. Multi-detector row computed tomography: imaging the coronary arteries. N.E. Manghata, G.J. Morgan-Hughesb, A.J. Marshallb, C.A. Roobottoma. REVIEW, Clinical Radiology (2005) 60, 939-952
5. Un anno di esperienza con coronarografia non invasiva mediante tomografia computerizzata spirale multistrato a 16 linee di detectori. Filippo Cademartiri, Koen Nieman, Nico Mollet, et al. Ital Heart J Suppl Vol 4 Luglio 2003.
6. Radiation dose in Spiral CT: The relative effects of collimation and pitch. Michael F. McNitt-Gray and Christopher H. Cagnon, Timothy D. Solberg and Indrin Chetty. Med. Phys. 26 (3), March 1999.
7. Enlarged longitudinal dose profiles in cone-beam CT and the need for modified dosimetry. Shinichiro Mori, Masahiro Endo et al. Med. Phys. 32 (4), April 2005.
8. The effect of Z overscanning on patient effective dose from multidetector helical computed tomography examinations. A. Tzedakis, J. Damilakis et al. Med.Phys. 32 (6), June 2005.
9. Radiation Exposure in Computed Tomography. Fundamentals, Influencing Parameters, Dose Assessment, Optimisation, Scanner Data, Terminology. Edited by Dieter Nagel. European Coordination Committee of radiological and Electromedical Industries.
10. European Guidelines on Quality Criteria for Computed Tomography, EUR 16262 EN
11. Letter to the Editor: Is it time to retire the CTDI for CT quality assurance and dose optimization? David J. Brenner, Med. Phys. 32, 10, October 2005.

## STUDIO DELLA TECNICA DI MODULAZIONE AUTOMATICA DELLA DOSE IN TC MULTISTRATO

SABRINA VIGORITO

**Relatore: Prof. E.Gadioli**

**Correlatore: Dott.ssa D.Origgi**

### Introduzione

L'introduzione dei nuovi tomografi multistrato (TCMS), nella diagnostica per immagini, ha apportato notevoli cambiamenti nell'esecuzione degli esami di *routine* clinica e ha fatto emergere in modo importante il problema della dose erogata al paziente. Le tecniche di modulazione automatica hanno lo scopo di ridurre la dose, adattando la corrente al tubo (mA) in funzione delle differenti strutture anatomiche attraversate dal fascio e delle dimensioni del paziente. Tali tecniche possono apportare una riduzione della dose a volte sino al 40-60%, ma solo se utilizzate in modo corretto. Uno studio critico e approfondito delle modalità di funzionamento di queste tecniche risulta pertanto fondamentale per poterne sfruttare appieno le potenzialità.

### Materiali e metodi

Le misure sono state eseguite su due tomografi multistrato a 8 e 16 strati (*LightSpeed 3.X*, *Lightspeed 4.X*, *GE Medical Systems*, rispettivamente), entrambi dotati della tecnica di modulazione lungo l'asse z.

È stata dapprima valutata, mantenendo fissa la corrente anodica, senza modulazione (tecnica manuale), l'accuratezza del  $CTDI_{vol}$  visualizzato in *consolle*, misurato con camera a ionizzazione a stilo in fantocci dedicati. Si è poi verificato, in presenza di modulazione (tecnica automatica), che i valori della corrente anodica, visualizzati su immagini uniformi di un fantoccio cilindrico di PMMA (posizionato in modo da avere sezione variabile nella direzione z), fossero effettivamente corrispondenti a quelli erogati dal tubo.

Non avendo a disposizione uno strumento che valuti la dose puntualmente (la camera a ionizzazione fornisce un valore di dose integrata sulla lunghezza della camera stessa) è stata sfruttata la relazione esistente tra il rumore dell'immagine e i mAs: il rumore, valutato come deviazione standard del numero TC in una ROI (area = 20 cm<sup>2</sup>) presa su un'immagine uniforme, risulta essere propor-

zionale all'inverso della radice quadrata dei mAs erogati dal tubo. A partire dalla deviazione standard valutata su ogni strato, per le acquisizioni a mA fissi (150 mA) e a mA variabili, sono stati ricavati i valori di mA effettivi erogati dal tubo su ciascuno strato utilizzando la seguente formula:

$$mA_{(modulazione)} = \frac{mA_{(fissi)} \times DS^2_{(modulazione)}}{DS^2_{(mA fissi)}}$$

Sono stati utilizzati i seguenti parametri d'acquisizione per le scansioni in modo automatico: spessore 2.5 mm, tensione 120 kV, "noise index" 20, range 10-350 mA. Per la TC 8 strati si sono utilizzate le configurazioni dei rivelatori:  $8 \times 2.5$  e  $8 \times 1.25$  (*pitch* 0.625, 0.875, 1.35, 1.675); per la TC 16 strati, le configurazioni:  $16 \times 1.25$  e  $16 \times 0.625$  (*pitch* 0.562, 0.938, 1.375, 1.75),  $8 \times 2.5$  e  $8 \times 1.25$  (*pitch* 0.625, 0.875, 1.35, 1.675). I valori della corrente così ricavati sono stati confrontati con quelli visualizzati sulla *console*.

È poi stata studiata la dipendenza della modulazione della dose dalla scelta dell'immagine acquisita in modo radiografico (*scout view*). Le prime misure sono state effettuate sul fantoccio *Alderson Rando*. Utilizzando i parametri della clinica per il protocollo torace-addome-pelvi (TAP), è stato acquisito il fantoccio in modalità automatica, in un primo momento acquisendo solo la *scout view* laterale, poi solo quella frontale. Procedimento analogo è stato svolto su paziente: il protocollo TAP è un protocollo multifasico, che prevede l'acquisizione della medesima sezione anatomica prima e dopo iniezione di mezzo di contrasto. Anziché acquisire entrambe le *scout* prima di fare l'intero esame, come in uso abitualmente, sono state acquisite nell'ordine la *scout* frontale, l'acquisizione basale, la *scout* laterale e l'acquisizione dopo mezzo di contrasto. Questo ci ha permesso di effettuare un confronto su paziente sulla modulazione della dose prendendo come riferimento due *scout* diverse in quanto, nella basale il software utilizzerà i dati relativi alla *scout* frontale, mentre nell'arteriosa i dati relativi alla *scout* laterale. Tale valutazione è stata effettuata su 16 esami di cui 8 sulla TC 8 strati e 8 sulla TC 16 strati. Il test statistico non parametrico di *Wilcoxon* è stato applicato alle coppie di misure.

Le acquisizioni in tecnica automatica con fantoccio in PMMA sopra descritte, sono

state utilizzate anche per determinare la dipendenza della modulazione della dose dalla configurazione e dal *pitch*, al variare della dimensione dell'oggetto. I valori di carica elettrica (mAs) riportati su ciascuna immagine sono stati rappresentati, per ogni serie acquisita, in funzione della posizione lungo l'asse z e dello spessore del fantoccio attraversato. Si sono valutate le differenze in termini di dose e di corrente tra le diverse acquisizioni con test non parametrico di *Wilcoxon*.

Un fantoccio ad acqua, con un inserto in teflon simulante l'osso, è stato invece utilizzato per valutare le differenze di modulazione in dipendenza della densità dell'oggetto acquisito. Per ciascuna configurazione è stata misurata la distanza tra la posizione lungo z in cui il tomografo inizia ad aumentare la corrente anodica e la posizione in cui si trova l'inserto di teflon che simula l'osso.

## Risultati

Il CTDI<sub>vol</sub> visualizzato sulla *console* è risultato in buon accordo con quello misurato sperimentalmente con variazioni percentuali, per entrambi i tomografi, tra il 5% e il 10%.

Anche i valori della corrente, calcolati a partire dal rumore delle immagini, hanno mostrato una buona corrispondenza con quelli riportati su ciascuno strato; non si sono riscontrate sostanziali differenze tra i due tomografi e tra le diverse configurazioni di rivelatori. Per questo motivo, nella figura 1 sono riportati, a titolo esemplificativo, i risultati ottenuti con la TC 8 strati, collimazione 10, *pitch* 1,675. In blu sono rappresentati i mA che sono stati raccolti direttamente dalla *console*, mentre in rosso i valori ricavati a partire dal rumore delle immagini stesse.

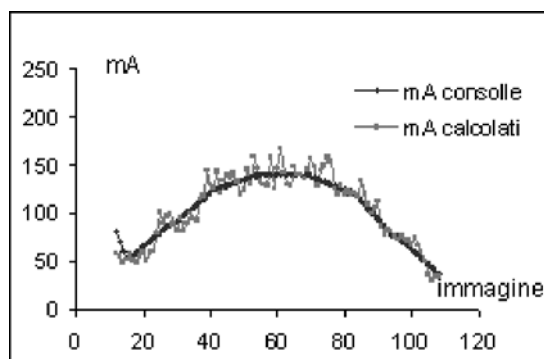


Figura 1: Andamento dei mA riportati in console e mA calcolati

Per quel che concerne la scelta della *scout* di riferimento, la modulazione della dose ottenuta a partire dalla *scout* frontale comporta una riduzione della dose (in termini di  $CTDI_{vol}$  medio), rispetto alla modulazione ottenuta a partire dalla *scout* laterale, di circa il 20% su fantoccio, e fino al 17% e al 28% su paziente per TC 16 e 8 strati rispettivamente. Il test non parametrico di *Wilcoxon* ha confermato che tali differenze sono significative ( $p < 0.001$ ). Nella figura 2 sono riportate le modulazioni della corrente sullo stesso paziente al variare della *scout* di riferimento.

Le misure effettuate sul fantoccio cilindrico, per la valutazione della modulazione della dose in funzione della dimensione dell'oggetto acquisito, hanno fornito una certa variabilità di risultati in dipendenza sia del tomografo, sia della configurazione dei rivelatori e della collimazione utilizzata. Solo per le configurazioni ottenute con collimazione 20 mm si è riscontrato un aumento della corrente (mAs) al diminuire del *pitch* (vedi Figure 3,4).

Per tutte le configurazioni che utilizzano una collimazione 10 mm invece, sia con la TC 8 strati che con la TC 16 strati, la relazione tra i mAs e il *pitch* varia da configurazione a configurazione.

Sono state riscontrate anche variazioni di dose a parità di *pitch* al variare della collimazione. Passando dalla collimazione 20 mm alla collimazione 10 mm le variazioni percentuali variano da +28% a -42% per la TC 16, da +4% a -31% per la TC 8 strati. Il test non parametrico di *Wilcoxon* per dati appaiati ha fornito, per ogni coppia di configurazioni, un valore di  $p < 0.001$ . Variazioni percentuali non trascurabili ( $\pm 30\%$ ) e statisticamente significative ( $p < 0.001$ ) in termini di  $CTDI_{vol}$  si sono rilevate anche confrontando, sulla TC 16 strati, acquisizioni effettuate, a parità di collimazione e *pitch*, al variare della sola configurazione dei rivelatori.

Dalle misurazioni eseguite su fantoccio con inserto in osso si è verificato che entrambi i tomografi erogano valori di corrente decisamente più alti ( $\approx 70\%$  in più) quando,

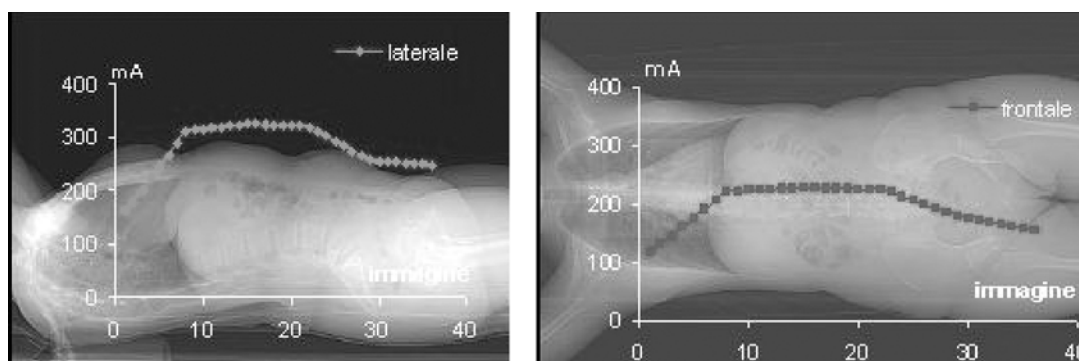


Fig 2. Confronto della modulazione dei mA sullo stesso paziente al variare della scout di riferimento

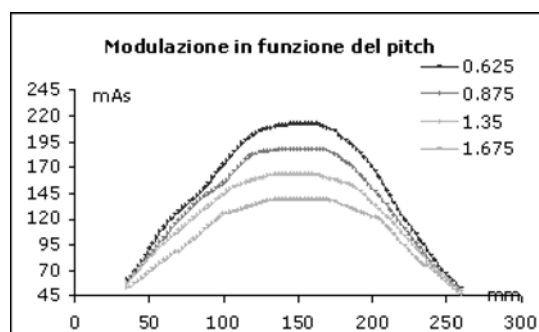


Fig. 3. Variazione della modulazione automatica della dose in funzione della posizione lungo z al variare del *pitch*. CT 8 strati. Configurazione 8 x 2.5, collimazione 20.

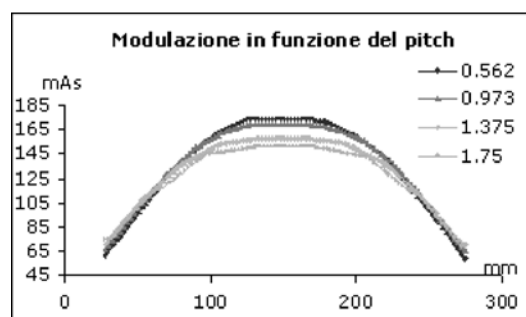


Fig. 4 Variazione della modulazione automatica della dose in funzione della posizione lungo z al variare del *pitch*. CT 16 strati. Configurazione 16 x 1.25, collimazione 20.

durante la scansione, incontrano l'inserto che ha una densità doppia rispetto a quella dell'acqua (vedi Fig. 5). In ogni caso il tomografo inizia ad aumentare la corrente prima dell'inizio dell'inserto. La distanza tra la posizione lungo  $z$  in cui il tomografo inizia ad aumentare la corrente e la posizione in cui si trova l'inserto di teflon aumenta all'aumentare del  $pitch$  per la TC 8 strati. Per la TC 16 strati tale distanza varia da configurazione a configurazione.

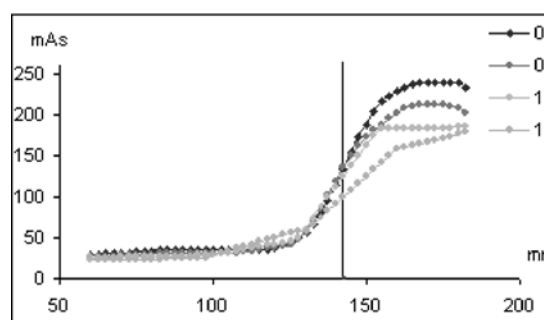


Fig. 5. Andamento dei mAs in funzione della posizione lungo  $z$  in fantoccio con inserto in osso, al variare del  $pitch$ . La retta in nero rappresenta la posizione dell'inserto. CT 8 strati, 8 x 2.5 collimazione 20.

### Discussione e conclusioni

Gli studi disponibili in letteratura, relativi alle tecniche di modulazione della dose, riguardano principalmente la valutazione della riduzione della dose al paziente rispetto a quella erogata in esami effettuati in modalità manuale a corrente anodica fissa [1-7]. La grande importanza di queste tecniche infatti, consiste proprio nel fatto che la riduzione della dose al paziente può arrivare fino al 50%, pur mantenendo inalterata la qualità dell'immagine [2]. Tale riduzione tuttavia può essere ottenuta solo se la modalità di modulazione automatica è utilizzata in modo corretto. Sotto questo aspetto la centratura del paziente [5] e la scelta adeguata del "noise index" e del range di mA da utilizzare sono variabili critiche. Studi effettuati su pazienti, che hanno confrontato la modulazione della dose in acquisizioni con range di mA fisso, con la modulazione della dose in acquisizioni effettuate con range di mA "adattato" alla corporatura del paziente stesso, hanno mostrato variazioni di dose anche del 20% [12]. Inoltre la maggior variabilità dei parametri che possono essere scelti nei nuovi

tomografi multistrato, al momento dell'acquisizione, rispetto alle TC spirali convenzionali, rende ancora più complessa la realizzazione dei protocolli clinici.

Proprio alla luce di queste considerazioni si è cercato, in questo studio, di definire le variazioni della modulazione della dose al variare dei parametri d'acquisizione. L'assenza di informazioni dettagliate, da parte delle ditte, sui principi di funzionamento della modulazione della corrente anodica e la mancanza di fantocci dedicati in commercio ha reso più complessa la realizzazione delle misure.

L'aspetto più importante che emerge da questo studio consiste nella grande variabilità dei risultati ottenuti: la scelta della scout di riferimento, della configurazione dei rivelatori, della collimazione e del  $pitch$  porta talvolta a variazioni di dose che non possono essere trascurate e che sono difficilmente prevedibili. Se si considera che la tecnica di modulazione automatica vuole garantire che la qualità dell'immagine rimanga costante lungo tutta l'acquisizione, risulta ancora più difficile poter accettare simili variazioni di dose.

I processi d'interpolazione, gli algoritmi di ricostruzione, gli algoritmi di correzione degli artefatti sicuramente influenzano la qualità dell'immagine, il rapporto dose-qualità e di conseguenza anche la modulazione della dose. Poiché quantificare in quale modo tutti questi parametri possano influire sulla modulazione, appare impresa alquanto ardua, sembra per ora già abbastanza importante aver sollevato il problema e individuato, almeno sulle apparecchiature studiate, quelle configurazioni cui corrispondono inspiegabili innalzamenti di dose non finalizzate a un miglioramento della qualità dell'immagine.

Nello specifico, per quel che concerne i due tomografi studiati:

Sia sulla TC 8 strati che sulla TC 16 strati, sarebbe preferibile "evitare" la configurazione 8 x 2.5 con collimazione 20 a  $pitch$  0.625 e 0.875 e utilizzare la corrispondente configurazione 8 x 1.25 con collimazione 10. Nonostante questo comporti un aumento dei tempi d'acquisizione, si ha il vantaggio di una consistente riduzione della dose (42-46%) e della possibilità di retro-ricostruire fino a spessori di 1.25 mm.

Sulla TC 16 strati a  $pitch < 1$  sarebbe pre-

feribile, in termini di dose, selezionare la configurazione a 16 rivelatori, se si utilizza la collimazione a 20 mm, la configurazione a 8 rivelatori se si utilizza la collimazione a 10 mm. In questo modo, nel primo caso si ha anche il vantaggio di poter retro-ricostruire a strati più sottili (1.25 mm rispetto a 2.5 mm), nel secondo caso si ha il limite di non poter scendere al di sotto di 1.25 mm di spessore dello strato (rispetto a 0.625 mm se si utilizza la configurazione  $16 \times 0.625$ )

Com'è facile comprendere, diventa tuttavia piuttosto laborioso riuscire a individuare tutte le configurazioni "critiche" di ciascuna macchina. Per poter fornire all'utilizzatore delle informazioni complete, sarebbe necessario approfondire ulteriormente questa serie di misure. Da prime valutazioni effettuate, ad esempio, sembra che gli "andamenti" discussi in questo lavoro, cambino quando si utilizzano degli spessori di strato differenti. Inoltre ci si potrebbero aspettare anche delle variazioni in dipendenza dal filtro di ricostruzione. Pertanto, alla luce dei risultati ottenuti, emerge chiaramente la complessità delle tecniche di modulazione della dose e con essa l'assoluta necessità di proseguire i nostri studi in questa direzione al fine di ottimizzarne l'utilizzo.

### Bibliografia

1. Kalra MK, Maher MM, Toth TL, Kamath RS, Halpern EF, Saini S. Comparison of z-axis automatic tube current modulation technique with fixed tube current CT scanning of abdomen and pelvis. *Radiology* 2004; 232:347-353.
2. Kalra MK, Maher MM, Kamath RS, et al. Sixteen detector-row CT of abdomen and pelvis: study for optimization of z-axis modulation technique performed in 153 patients (abstr). *Radiology* 2004; 233:241-249.
3. Kalra MK, Maher MM, D'Souza RV, et al. CT detection of urinary tract stones using z-axis automatic tube current modulation technique with low radiation dose: phantom and clinical studies. *Radiology*.
4. Tack D, De Maertelaer V, Gevenois PA. Dose reduction in multidetector CT using attenuation-based online tube current modulation. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Aug;181(2):331-4.
5. Greess H, Wolf H, Suess C, Kalender WA, Bautz W, Baum U. Automatic exposure control to reduce the dose in subsecond multislice spiral CT: phantom measurements and clinical results. *Rofo.* 2004 Jun;176(6):862-9.
6. Irie T, Inoue H. Individual modulation of the tube current-seconds to achieve similar levels of image noise in contrast-enhanced abdominal CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 May;184(5):1514-8
7. Das M, Mahnken AH, Muhlenbruch G, Stargardt A, Weiss C, Sennst DA, Flohr TG, Gunther RW, Wildberger JE. Individually adapted examination protocols for reduction of radiation exposure for 16-MDCT chest examinations. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 May;184(5):1437-43
8. Rojario Sharon C. Ottimizzazione della tecnica di modulazione della dose per il protocollo TCMS torace addome pelvi. Tesi di Laurea in "Tecniche di radiologia medica, per immagini e radioterapia".

## VERIFICHE DOSIMETRICHE IN TRATTAMENTI IMRT: CONFRONTO TRA DIFFERENTI DISPOSITIVI

CRISTINA VITE

**Relatore: Prof. E. Gadioli**

**Correlatori: Prof. Leopoldo Conte**

**Dr.ssa Cinzia Mordacchini**

### Introduzione

Il presente lavoro di tesi si inserisce all'interno del programma di misure necessarie per implementare la tecnica di trattamento a intensità modulata (IMRT) nel reparto di Radioterapia dell'A.O. Ospedale di Circolo - Fondazione Macchi di Varese.

I trattamenti a intensità modulata, realizzati principalmente con due tecniche "*sliding window*" e "*step&shoot*", presentano notevoli vantaggi in termini di conformazione della distribuzione di dose al volume bersaglio (PTV) e di risparmio degli organi a rischio (OAR). Nella tecnica conformazionale (3DCRT) il campo di trattamento, definito dai collimatori principali, viene modellato con l'aiuto del collimatore multilamellare per ottenere una distribuzione della dose conformata al volume bersaglio. Nella tecnica IMRT invece il collimatore multilamellare ha un ruolo decisamente più attivo nella creazione della distribuzione della dose all'interno del volume di trattamento; il sistema di piani di trattamento (TPS) infatti calcola la distribuzione della dose basandosi sulle fluenze prodotte grazie al movimento delle lamelle, tenendo conto delle loro caratteristiche di trasmissione; ne consegue che il movimento delle lamelle deve essere correttamente riprodotto durante il trattamento al fine di garantire l'uguaglianza tra dose erogata e dose pianificata.

I vantaggi della tecnica IMRT sono accompagnati da un aumento della complessità. Innanzitutto sono necessarie accurate verifiche dosimetriche sulla distribuzione di dose calcolata dal TPS. E' inoltre necessario impostare un protocollo specifico di controlli di qualità che preveda la verifica dell'esattezza dell'erogazione del trattamento e il monitoraggio del collimatore multilamellare, con particolare attenzione all'accuratezza del posizionamento e della velocità di spostamento delle lamelle.

Nella pratica clinica è possibile imple-

mentare due tipologie differenti di controlli pre-trattamento: *plan related* e *field related*. Nel primo caso è necessario un fantoccio dedicato, antropomorfo, predisposto per inserire una camera a ionizzazione e per inserire più film sia nel piano sagittale sia nel piano assiale, anche non contenenti l'isocentro. Il trattamento viene eseguito simulando la situazione clinica: in questo modo si verifica la correttezza della somma dei singoli campi e l'effetto della gravità sulle lamelle del collimatore multilamellare.

Nel secondo caso, utilizzando un fantoccio a strati di materiale tessuto equivalente si verifica la distribuzione di dose per ogni singolo campo di ingresso, in un piano a una profondità prefissata, con lo stativo a zero. La verifica può essere eseguita con un dispositivo planare: film, matrici di camere a ionizzazione, dispositivi portal. Quest'ultimo approccio permette di verificare completamente il movimento delle lamelle e di individuare l'origine di un eventuale errore; non vi è invece alcuna verifica dell'influenza della gravità sul movimento delle lamelle e della correttezza della somma dei singoli campi.

Tra i possibili dispositivi planari, le pellicole a bassa sensibilità, tradizionalmente impiegate in radioterapia, sono largamente utilizzate nelle verifiche pre-trattamento di piani IMRT, sia nell'approccio "*field-related*" sia "*plan-related*"; in alternativa alle pellicole, che necessitano di un processo di sviluppo, è possibile utilizzare le pellicole gafchromiche. Questi dispositivi, ideati per le misure di distribuzione di dose per fasci di fotoni e di elettroni utilizzati in radioterapia, sono pellicole autosviluppanti, tessuto equivalenti, non sensibili alla luce ambientale; hanno una risposta indipendente dal rateo di dose, energie superiori a 0,2 MeV e dal frazionamento. L'esposizione alla radiazione ionizzante causa una colorazione all'interno del film; il grado di colorazione, correlato alla dose assorbita, può essere misurato con un densitometro ovvero con uno scanner di tipo *flatbed*. I vantaggi principali delle pellicole gafchromiche, rispetto alle pellicole tradizionali, sono l'assenza di un processo di sviluppo dopo l'esposizione e la possibilità di potere effettuare misure in acqua. Recentemente l'interesse si è concentrato sui nuovi modelli di dispositivi elettronici per immagini portal (EPID) a matrici di silicio amorfo. I dispositivi portal, già integrati nell'acceleratore, sono general-

mente impiegati per le verifiche di posizionamento del paziente prima del trattamento. I dispositivi a silicio amorfo sono caratterizzati da una buona risoluzione spaziale e da un'elevata efficienza; per questi motivi si è iniziato ad indagare la possibilità di utilizzarli nelle verifiche dosimetriche di trattamenti IMRT.

Per utilizzare il dispositivo portale come dosimetro "assoluto" è necessario stabilire una relazione tra l'intensità del pixel e la dose. In generale sono possibili differenti approcci. È possibile effettuare una calibrazione empirica con il metodo di Chang<sup>[1]</sup> che prevede la misura del fattore di scatter dell'EPID  $S_{PE}$ , in funzione delle dimensioni del campo. Il rapporto tra il fattore di scatter dell'EPID e quello della camera a ionizzazione permette di calcolare un fattore di calibrazione per convertire la risposta del dispositivo in dose. Il limite di questo approccio è sostanzialmente legato alla dipendenza del fattore di calibrazione con le dimensioni del campo poiché non è possibile associare ad un trattamento IMRT una dimensione di campo definita. Un secondo metodo prevede l'utilizzo del metodo di convoluzione. L'immagine ottenuta sull'EPID viene convoluta con un opportuno kernel che descrive la funzione di risposta del sistema. La convoluzione permette di trasformare la distribuzione dell'EPID in una distribuzione di dose in fantoccio omogeneo, da confrontare con il calcolo del sistema di piani di trattamento. Il kernel può essere ricavato con metodi Monte Carlo, modellizzando il dispositivo e il processo di deposizione di energia al suo interno, oppure empiricamente; nel secondo caso i parametri che descrivono analiticamente il kernel vengono calcolati iterativamente fino ad ottenere un buon accordo tra dose misurata e dose calcolata a partire dalle informazioni dell'EPID.

Il presente lavoro si concentra sulla verifica dell'esattezza dell'erogazione del trattamento pianificato, in particolare sono state confrontate quantitativamente le distribuzioni di dose calcolate dal sistema di pianificazione del trattamento (TPS) con le distribuzioni di dose misurate con le pellicole radiocromiche GAFCHROMIC® (modello EBT) e con il dispositivo per immagini portali (EPID, modello aS500, Varian). I confronti sono finalizzati all'implementazione nella pratica clinica dei controlli pre-trattamento di tipo "field related".

## Materiali e metodi

Tutte le distribuzioni di dose analizzate nel presente lavoro sono state ottenute con la tecnica "sliding window", con fasci di fotoni da 6 MV su acceleratore lineare Varian (DHX S/N 2955), con collimatore multilamellare a 120 lamelle (Millenium MLC-120) al rateo di dose clinico di 300 UM/min.

Le fluenze ideali, calcolate dal modulo di pianificazione inversa oppure create manualmente, vengono tradotte in fluenze fisicamente erogabili (fluenze attuabili) dal modulo "Leaf Motion Calculator" (LMC) considerando le caratteristiche di trasmissione delle lamelle. Il movimento delle lamelle, regolato dal controller del MLC, avviene in base alle informazioni presenti nel file di movimentazione, creato dal modulo LMC. Nel file di movimentazione sono specificate, per ogni segmento in cui è suddiviso il campo, la posizione di ciascuna lamella e la frazione di dose corrispondente. Il controller del MLC verifica la corrispondenza tra la posizione prevista e quella attuale ogni 50 ms: se la differenza è superiore al valore di tolleranza il trattamento viene interrotto; la tolleranza è stata fissata a 2 mm all'isocentro, mentre la tolleranza in termini di frazione di dose erogata è 0.2 UM.

Le fluenze attuabili vengono utilizzate dal sistema di piani di trattamento per il calcolo della distribuzione di dose. La configurazione del modulo LMC richiede la misura della trasmissione media delle lamelle e del parametro *Dosimetric Leaf Separation* (DLS) che tiene conto della punta arrotondata delle lamelle. Tali parametri sono stati misurati secondo il metodo proposto da Lo Sasso *et al*<sup>[2]</sup>. I parametri di configurazione sono pari a 1.5% per la trasmissione delle lamelle e 2.1 mm per il DLS.

Nel modulo *Leaf Motion Calculator* è inoltre necessario impostare un valore limite per la velocità di spostamento delle lamelle; il valore ottimale nasce da un compromesso tra l'esigenza di non avere piani di trattamento con un numero elevato di unità monitor (valore limite basso) e di non lavorare in condizioni critiche per il collimatore multilamellare (valore limite pari alla massima velocità ottenibile). La velocità limite impostata è pari a 25 mm/s.

Per verificare il processo di calcolo dosimetrico e la corretta erogazione di un tratta-

mento dinamico sono state create manualmente quattro fluenze test. La Figura 1 rappresenta le fluenze test utilizzate nel presente lavoro. In particolare:

- 1) Fluenza “seggiola”. Consiste in un’area dalla forma di seggiola con fluenza unitaria; consente di indagare la corretta configurazione del modulo LMC. Nella zona tra le due gambe è critico il valore di DLS; nella zona oltre lo schienale è critico il fattore di trasmissione delle lamelle<sup>[4]</sup>.
- 2) Fluenza “scala”. Consiste in cinque bande verticali, di uguali dimensioni con fluenze relative pari a 0.5, 1, 0.8, 0.6, 0.3; consente di indagare l’effetto delle differenti velocità delle lamelle<sup>[4]</sup>.
- 3) Fluenza “scacchi”. Consiste in più aree, delle stesse dimensioni (1x2cm<sup>2</sup>), con fluenze relative di 0.3, 0.5, 0.7, 0.8, 1; consente di testare il sistema in condizioni di elevati gradienti.
- 4) Fluenza “concava”. Consiste in un’area dalla forma a “U” con fluenza unitaria; simula la condizione clinica di PTV concavo.

Per ogni fluenza test la distribuzione di dose calcolata dal sistema di piani di trattamento in fantoccio di polistirene (fantoccio PTW, modello 29672), a 5 cm di profondità, è stata confrontata con la distribuzione di dose misurate con le pellicole radiocromiche e con il dispositivo di immagini portali. Il confronto bidimensionale è stato effettuato calcolando l’indice  $\gamma$  delle matrici con il metodo di Low<sup>[5]</sup>. Il software di analisi è stato sviluppato in proprio con l’utilizzo di MATLAB®.

Nell’analisi  $\gamma$  sono stati utilizzati i seguenti criteri: tolleranza spaziale pari a 3.3 mm, tolleranza dosimetrica pari al 3% del valore nel punto di prescrizione. Due distribuzioni vengono considerate in accordo tra loro se l’analisi fornisce un indice di confidenza superiore al 95%<sup>1</sup>.

Per ogni fluenza in esame sono stati confrontati i profili centrali e *off-axis* delle distribuzioni di dose del TPS, dell’EPID e delle pellicole radiocromiche con i valori puntuali ottenuti con micro-camera a ionizzazione (Exradin A14).

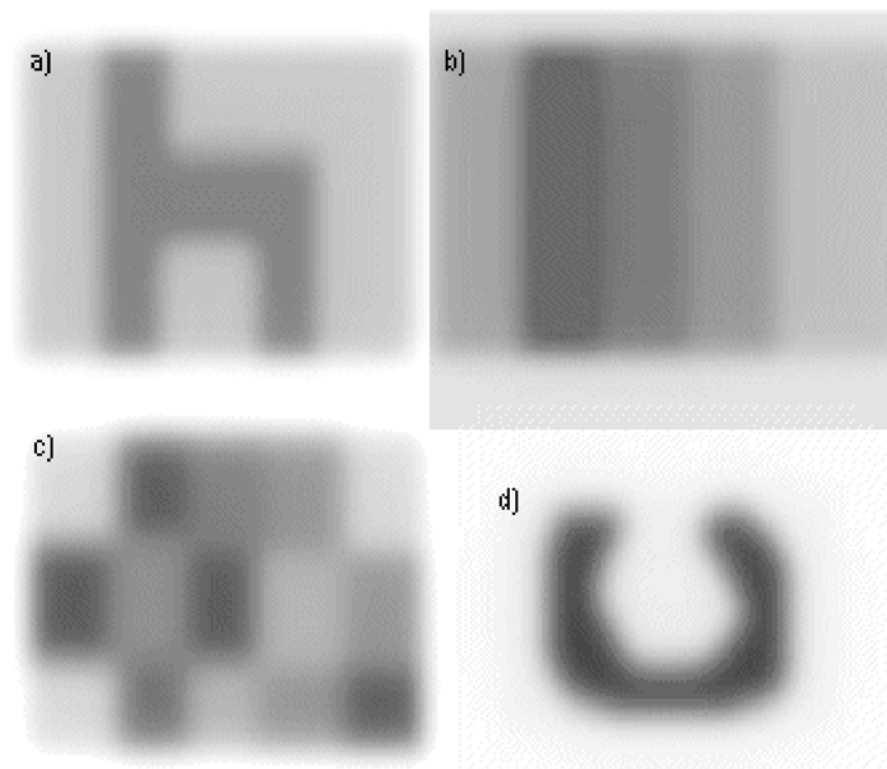


Figura 1. Fluenze test:  
a) “seggiola”,  
b) “scala”,  
c) “scacchi”,  
d) “concava”

<sup>1</sup>L’indice di confidenza è definito come  $IC = (1 - \frac{\# \text{ punti } (\gamma > 1)}{\# \text{ punti esaminati}}) \%$

### Electronic Portal Imaging Device (EPID)

Il dispositivo EPID (modello aS500, Varian) utilizzato è costituito da una matrice di silicio amorfo (aSi) di 512×384 pixel, dimensione del pixel 0.784×0.784 mm<sup>2</sup>. L'area sensibile totale è pari a 40×30 cm<sup>2</sup>. Prima della matrice di silicio sono presenti un *plate* di rame (1 mm di spessore) e uno strato di materiale scintillatore (ossisolfato di gadolinio). Il materiale prima degli elementi sensibili ha uno spessore acqua-equivalente di 8 mm<sup>[3]</sup>. Tutte le immagini sono state acquisite nella modalità specifica per trattamenti IMRT (*"Integrated image during treatment"*). Tale modalità prevede l'acquisizione continua di *frame* durante l'erogazione. Con *frame* si intende la lettura di tutte le 384 righe della matrice di silicio. Il software di acquisizione di immagini dell'EPID prevede l'acquisizione di due immagini di calibrazione: un'immagine *Dark Field* (DF) e un'immagine *Flood Field* (FF) l'immagine DF è ottenuta dalla media di una serie di immagini, acquisite senza raggi, in rapida successione. Il contenuto dell'immagine DF rappresenta l'imperfezione dell'*array* di fotodiodi e l'*offset* dell'elettronica di lettura. L'immagine FF è ottenuta acquisendo un campo aperto, sull'intera area sensibile. Il contenuto dell'immagine FF rappresenta l'omogeneità del campo, il guadagno dell'elettronica di sistema e la sensibilità di ciascun pixel.

L'immagine finale, disponibile sulla workstation dedicata, è mediata su tutti i *frame* acquisiti ed è corretta con il set di immagini di calibrazione secondo la seguente espressione:

$$I_{EPID} = \frac{I_{raw} - I_{DF}}{I_{FF}} * k_{FFmean}$$

dove  $k_{FFmean}$  è il valor medio dell'immagine FF.

L'acquisizione dell'immagine *Flood Field* si basa sull'assunzione che il profilo del fascio del campo aperto sia perfettamente piatto. Tale approccio è ragionevole nel caso in cui si utilizzi il dispositivo per le verifiche di posizionamento, introduce invece un errore di qualche percento se si utilizza il dispositivo con finalità dosimetriche. Per questo motivo all'immagine finale viene applicata una matrice di correzione, che riproduce l'anda-

mento bidimensionale di un campo clinico.

Al fine di caratterizzare il dispositivo sono state effettuate una serie di misure preliminari. In particolare si sono studiate:

- la linearità di risposta del sistema
- la risposta del dispositivo in funzione della velocità di spostamento delle lamelle del MLC
- la risposta in funzione delle dimensioni del campo
- la presenza di effetto *ghosting*<sup>2</sup>
- le caratteristiche dose-risposta.

### Ipotesi di calibrazione dell'EPID

È stato implementato un metodo empirico per calibrare la risposta dell'EPID in termini di dose.

L'ipotesi di calibrazione si basa sull'osservazione sperimentale che la sensibilità del rivelatore varia, per campi a fluenza omogenea, con le dimensioni del campo. Infatti, fissata la dimensione del campo, l'andamento della risposta del dispositivo è perfettamente lineare con la dose, ma la pendenza della retta nel grafico dose-risposta varia con la dimensione del campo (Figura 2a). Per ciascun campo la pendenza può essere ricavata da quella del campo di riferimento (10×10 cm<sup>2</sup>), utilizzando il fattore di output del campo in esame, misurato con il dispositivo portatile. Per fluenze omogenee, il dispositivo non mostra alcuna dipendenza di risposta dal tipo di campo, statico o dinamico, a parità di area irraggiata sull'EPID.

La dipendenza della sensibilità del rivelatore con le dimensioni del campo è una conseguenza della dipendenza dall'energia della risposta del rivelatore, in particolare si osserva una sovra risposta del dispositivo alle basse energie. Al variare delle dimensioni del campo il rapporto tra la componente primaria e la componente diffusa (componente a bassa energia) si modifica, quindi la risposta del sistema è differente. Un punto P all'interno di un campo di dimensioni N×N, con fluenza omogenea, è interessato da una componente diffusa correlata con l'area totale irraggiata. La sensibilità dell'EPID nel punto P sarà data dal rapporto dose/lettura precedentemente determinato per un campo di

<sup>2</sup> Effetto *ghosting*: presenza sull'immagine di un segnale dovuto ad acquisizioni precedenti

dimensioni  $N \times N$ . Questo ragionamento è valido per un campo  $N \times N$ , a fluenza omogenea, ottenuto sia con tecnica statica sia con tecnica dinamica, come si evidenzia dalla Figura 2a.

Quando il campo di irraggiamento è a intensità modulata, il rapporto tra componente primaria e componente diffusa varia da punto a punto, di conseguenza anche la sensibilità del dispositivo portatile non è uniforme. Per tenere in considerazione la differente risposta al variare della fluenza nel piano di rivelazione, a ogni singolo pixel dell'immagine acquisita viene associato un *campo equivalente*, che rispecchia il rapporto puntuale tra componente primaria e componente diffusa. Il calcolo dell'area equivalente per un punto P si basa sull'ipotesi che la componente diffusa nel punto sia data dalla somma dei contributi di radiazione diffusa 'dovuti' alle zone con fluenza maggiore, minore o uguale a quella nel punto P. Il contributo di radiazione diffusa viene stimato in termini di area; l'area di ciascun pixel, caratterizzato da una fluenza F, peserà in maniera differente, il peso è legato al rapporto tra la fluenza F e la fluenza nel punto P.

In pratica la matrice acquisita con un campo a fluenza modulata viene normalizzata al valore più alto e ad ogni pixel viene associato un valore di area equivalente sulla base dell'istogramma dei valori presenti nella matrice (il contenuto dei pixel della matrice normalizzata è compreso tra 0 e 1, il passo dell'istogramma è pari 0.01). L'area associata a ciascun punto P di fluenza relativa R è data dal numero di pixel all'interno della

matrice con fluenza maggiore o uguale a quella in esame moltiplicato per l'area del pixel, più il numero dei pixel con fluenza minore a quella in esame, pesato per la propria fluenza relativa, moltiplicato per l'area del pixel. Il procedimento di calibrazione è puntuale.

Il valore di area equivalente, permette di determinare il fattore di calibrazione dose/lettura, precedentemente valutato acquisendo campi di dimensioni differenti (Figura 2b).

### Pellicola GAFCHROMIC®

Nel presente lavoro si sono utilizzati le pellicole GAFCHROMIC modello EBT (*External Beam Therapy*; ISP, Wayne, NJ). Ciascun film è composto da due strati di materiale sensibile, ciascuno di spessore 17 mm, separati da uno strato di 6 mm. Il materiale sensibile è protetto da uno strato di poliestere trasparente (spessore 97 mm). Lo spessore totale di un film è di 0.2 mm. La composizione atomica di questo modello è C(42.3%), H(39.7%), O(16.2%), N(1.1%), Li(0.3%) e Cl(0.3%), con uno  $Z_{eff}$  di 6.98<sup>[6]</sup>.

Il processo di colorazione del modello EBT presenta una rapida crescita post-esposizione. Per caratterizzare il lotto in uso è stata costruita la curva di crescita leggendo un film a intervalli di tempo successivi dopo l'esposizione. Inoltre è stato indagato un eventuale aumento della colorazione a tempi lunghi. La digitalizzazione dei film è stata effettuata con uno scanner Flat bed (Epson 1680/Pro) con i seguenti parametri di acquisizione: modalità trasmissiva con risoluzione

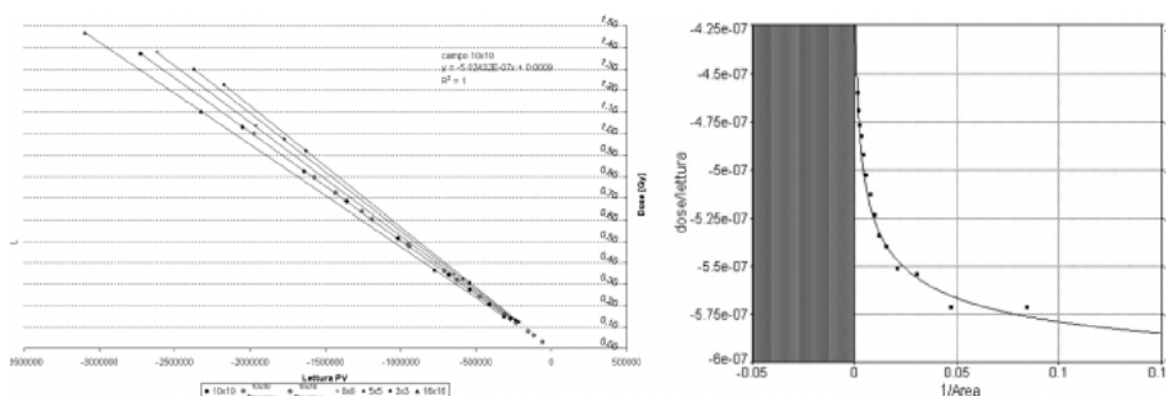


Figura 2 a) Lettura dell'EPID in funzione della dose misurata con camera a ionizzazione per campi di dimensioni 10x10 statico e dinamico, 3x3, 5x5, 8x8, 16x16 cm<sup>2</sup>. 2 b) Fattore di calibrazione dose/lettura in funzione dell'inverso dell'area del campo

96 dpi, formato dell'immagine RGB a 48 bit, 16 bit per canale. Lo spettro di assorbimento presenta un massimo nella regione del colore rosso (picco a 636 nm), quindi è stata estratta l'informazione del solo canale rosso. Tutte le immagini utilizzate sono in formato TIFF (*Tagged Image File Format*).

In modalità trasmissiva i valori massimi del pixel ( $2^{16}$ ) dovrebbero corrispondere a valori di dose nulli. In realtà un film non irraggiato fornisce dei valori leggermente inferiori a causa della presenza del velo. Per ottenere la corrispondenza tra dose nulla e valore massimo del pixel è necessario sommare al valore dell'immagine il complementare a  $2^{16}$  del velo. Quindi l'immagine di un film esposto viene corretta per il velo secondo la seguente espressione:  $\leq$

$$\text{Immagine}_{\text{netta}} = \text{Immagine} + (2^{16} - \text{Immagine}_{\text{velo}})$$

dove  $\text{Immagine}_{\text{velo}}$  è l'immagine del film non esposto, acquisita prima dell'esposizione.

La correzione è puntuale e permette di compensare anche eventuali disomogeneità di lettura dello scanner. Inoltre per ottenere un'immagine finale centrata sul campo in esame, il film non esposto viene segnato con quattro reperi; al momento dell'esposizione l'area delimitata dai quattro reperi viene fatta coincidere con un campo luminoso di pari dimensioni.

Il lotto è stato calibrato nell'intervallo tra 0.05 Gy a 1 Gy con 10 punti. L'intervallo di calibrazione è stato scelto in base alle esigenze del presente lavoro: ipotizzando un trattamento IMRT con 5 campi di ingresso a 2 Gy/frazione non si ritiene che sul singolo campo si possa superare il valore di dose pari a 1 Gy.

Le pellicole utilizzate appartengono al lotto n° 34351-05.

### Risultati

Di seguito vengono riportati, per ogni fluenza test, i risultati dei confronti bidimen-

sionali effettuati tra le distribuzioni di dose calcolate dal TPS e quelle misurate dal dispositivo EPID e dalle pellicole GAFCHROMIC (Tabella I). All'immagine della pellicola GAFCHROMIC è stata applicata puntualmente la curva di calibrazione in dose precedentemente ottenuta. L'immagine EPID è stata opportunamente corretta con la matrice di correzione e successivamente calibrata in dose con il metodo descritto in precedenza. Il confronto tra le distribuzioni di dose è stato effettuato calcolando l'indice  $g$  per ogni punto della matrice<sup>[5]</sup>. Nell'analisi sono stati utilizzati i seguenti criteri: tolleranza spaziale pari a 3.3 mm, tolleranza dosimetrica pari al 3% del valore nel punto di prescrizione. Due distribuzioni sono considerate in accordo tra loro se l'analisi fornisce un indice di confidenza (IC) superiore al 95%<sup>3</sup>. Nell'analisi vengono considerati solo i punti con un valore di dose superiore al 5% del valore massimo<sup>[3]</sup>. La Figura 3 mostra la distribuzione dell'indice  $g$  per la fluenza "scacchi" nel confronto pellicola GAFCHROMIC-TPS e nel confronto EPID-TPS. Il colore verde indica una violazione lieve ( $\gamma < 1.5$ ), il colore blu indica una violazione grave ( $\gamma \geq 1.5$ ); i punti in accordo hanno un indice  $g$  inferiore o pari a 1 (nero  $\gamma < 0.5$ , rosso  $\gamma \leq 1$ ).

Per ogni fluenza test i valori di dose puntuale misurati con micro-camera a ionizzazione vengono riportati lungo il corrispondente profilo ottenuto con il TPS, con l'EPID e con il film GAFCHROMIC. La figura 4 mostra il profilo centrale della fluenza "scacchi".

La distribuzione dell'indice  $g$  indica un buon accordo tra le distribuzioni di dose calcolate e misurate, in quanto non vi sono zone a violazione grave ( $\gamma \geq 1.5$ ) eccetto la parte centrale nel confronto pellicole GAFCHROMIC-TPS. Tale discrepanza può essere imputata ad un difetto dell'area centrale del film dove però non sono presenti difetti visibili. Le misure con camera a ionizzazione conferma-

<sup>3</sup>L'indice di confidenza è definito come  $IC = (1 - \frac{\# \text{ punti } (\gamma > 1)}{\# \text{ punti esaminati}}) \%$

| <i>Analisi <math>\gamma</math><br/>3% 3.3 mm</i>                      | <i>Seggiola</i> |            | <i>Scala</i> |              | <i>Scacchi</i> |                       | <i>Concava</i> |            |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|--------------|--------------|----------------|-----------------------|----------------|------------|
|                                                                       | GAF-TPS         | EPID-TPS   | GAF-TPS      | EPID-TPS     | GAF-TPS        | EPID-TPS<br>2% 3.3 mm | GAF -TPS       | EPID-TPS   |
| <b>I. Confidenza%</b>                                                 | <b>96%</b>      | <b>92%</b> | <b>80%</b>   | <b>90.5%</b> | <b>94%</b>     | <b>97%</b>            | <b>98%</b>     | <b>95%</b> |
| <b>Indice <math>\gamma</math> medio</b>                               | 0.42            | 0.5        | 0.66         | 0.45         | 0.4            | 0.4                   | 0.3            | 0.4        |
| <b>mediana</b>                                                        | 0.37            | 0.41       | 0.5          | 0.35         | 0.3            | 0.3                   | 0.28           | 0.31       |
| <b>95° percentile</b>                                                 | 0.9             | 1.3        | 1.4          | 1.2          | 1.05           | 0.88                  | 0.8            | 0.9        |
| <b>Indice <math>\gamma</math> max</b>                                 | 2.7             | 2.5        | 4.9          | 2.9          | 2.6            | 1.8                   | 1.6            | 3.8        |
| <b>n° pixels <math>\gamma &gt; 1</math> (<math>g &gt; 1.5</math>)</b> | 820 (22)        | 1804(796)  | 5279(1166)   | 2992(419)    | 1338(432)      | 699(44)               | 170(3)         | 520(244)   |
| <b>Totale pixel</b>                                                   | 23660           | 23660      | 26640        | 31392        | 22100          | 22100                 | 10492          | 10492      |

Tabella 1 Risultati dell'analisi  $\gamma$  tra le distribuzioni di dose calcolate dal TPS e misurate dall'EPID e dal film GAFCHROMIC per la fluenza test indagate.

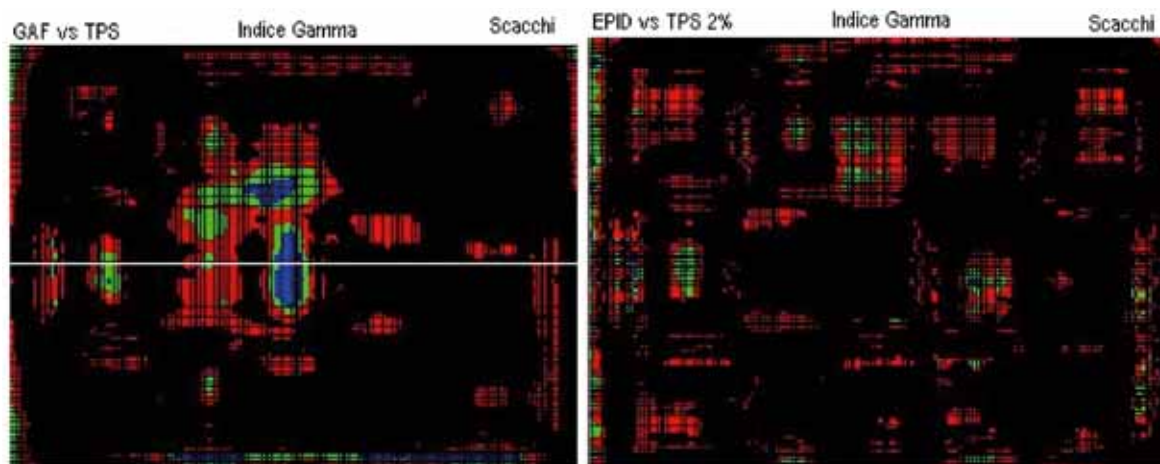


Figura 3 Distribuzione dell'indice  $\gamma$  nella fluenza "scacchi" nei confronti pellicole GAFCHROMIC vs TPS, EPID vs TPS. Il colore verde indica una violazione lieve ( $\gamma < 1.5$ ), il colore blu indica una violazione grave ( $\gamma \geq 1.5$ ); i punti in accordo hanno un indice  $\gamma$  inferiore o pari a 1 (nero  $\gamma < 0.5$ , rosso  $\gamma \leq 1$ ). La linea indica il profilo effettuato.

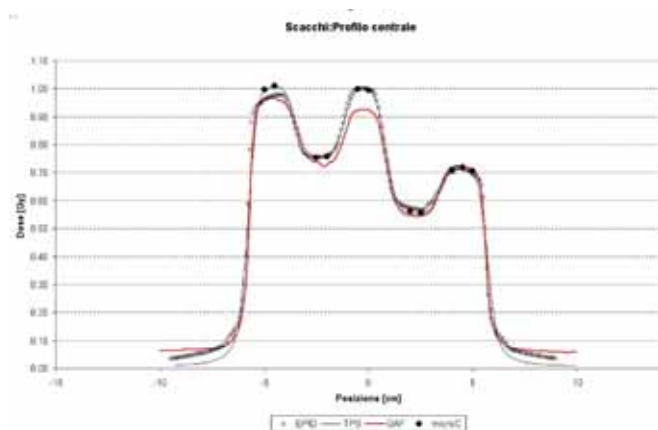


Figura 4 Profilo centrale orizzontale della fluenza "scacchi". Confronto tra EPID, film GAFCHROMIC, TPS e micro camera a ionizzazione.

no il calcolo del TPS.

### Discussione

Il dispositivo di immagini portali a Silicio amorfo mostra caratteristiche adeguate per essere impiegato in verifiche dosimetriche di trattamenti IMRT. Presenta infatti una risposta lineare con le unità monitor erogate, anche per bassi valori di unità monitor. Fissata la dimensione del campo l'andamento della risposta del dispositivo in funzione della dose erogata, in fantoccio di polistirene, è perfettamente lineare. Il dispositivo non mostra una risposta dipendente dalla velocità delle lamelle del MLC, per l'intervallo di velocità implementate in ambito clinico. La risoluzione spaziale del dispositivo è tale da campionare adeguatamente le zone ad alto gradiente di dose. Irradiazioni ad alte unità monitor, verosimili in trattamenti IMRT, non determinano alcun segnale residuo sulle acquisizioni successive. Il dispositivo ha una risposta lineare con la dose erogata, indipendentemente dal tipo di campo utilizzato (statico o dinamico). La volontà di utilizzare il dispositivo nelle verifiche di trattamenti IMRT implica la necessità di una sua calibrazione in dose. Il problema principale di effettuare una correlazione tra lettura del dispositivo e dose erogata è legato alla dipendenza dall'energia della risposta del sistema, come è evidenziato dallo studio dei fattori di output, sia in aria sia in presenza di materiale tessuto equivalente. Il presente lavoro propone un metodo di calibrazione empirico basato sull'osservazione sperimentale che la sensibilità del dispositivo portale non è uniforme, in condizioni di campo di irraggiamento ad intensità modulata. Il metodo è sostanzialmente corretto, necessita sicuramente di ulteriori perfezionamenti perché sovrastima in presenza di zone estese ad alta fluenza. Verosimilmente il calcolo dell'area equivalente deve essere più accurato.

Il modello EBT di pellicole *GAFCHROMIC* presenta indubbiamente delle miglie rispetto ai precedenti modelli poiché il processo di colorazione si stabilizza dopo 6 ore. La risoluzione spaziale del film è sicuramente adeguata a campionare zone ad alto gradiente. Effettuando una curva di calibrazione con un adeguato numero di punti (minimo 10) è possibile impiegare i film anche a valori di dose inferiori a 2 Gy. La necessità di garantire la coregistrazione tra le immagini del film e del TPS e la necessità di avere

misure dosimetriche affidabili impongono di seguire una procedura molto accurata nel trattamento del film. Per tenere in considerazione il velo del film e una possibile non omogeneità sono necessarie due scansione dello stesso film (pre e post esposizione), si possono quindi introdurre errori legati alla ripetibilità del posizionamento sul piatto dello scanner. La ripetibilità di lettura dello scanner può essere garantita rispettando una tempistica precisa tra accensione e acquisizione, non può però essere controllata direttamente. I nostri dati sembrerebbero indicare una dipendenza dall'energia della risposta del film.

Le fluenze utilizzate avevano lo scopo di testare il sistema di calcolo in condizioni particolari, per evidenziare eventuali limiti nel calcolo di dose o errori nel processo di erogazione del trattamento.

I valori di dose puntuale misurati con micro-camera a ionizzazione e i confronti bidimensionali con i due dispositivi confermano il calcolo del TPS. Per le fluenze indagate non si sono presentati problemi di riproduzione del movimento delle lamelle.

Il confronto bidimensionale tra due distribuzioni non è un problema banale. Il metodo di Low è largamente impiegato e sicuramente utile. Si sottolinea però che l'indice  $\gamma$  è un concetto relativamente nuovo, quindi ancora di difficile interpretazione. E' uso comune utilizzare il 95° percentile della distribuzioni dell'indice  $\gamma$ , o alternativamente un indice di confidenza maggiore di 95%, per confermare l'accordo tra due distribuzioni di dose. In un confronto la distribuzione dell'indice  $\gamma$  è fortemente asimmetrica, spesso multimodale, quindi il solo valor medio non è rappresentativo della bontà dell'accordo. Recentemente in letteratura sono apparsi nuovi indici quantitativi, strettamente legati all'indice  $\gamma$ , nati dall'esigenza di confrontare i risultati di pazienti differenti<sup>[7]</sup>.

Sicuramente la visualizzazione in scala di colore è valida per evidenziare le zone critiche, ma la quantificazione della discrepanza deve passare tramite il confronto dei profili di dose o delle differenze di dose.

### Conclusioni

L'EPID a silicio amorfo (modello aS500) ha fornito risultati incoraggianti per essere impiegato nelle verifiche "field related" per

trattamenti IMRT. Il protocollo di verifica deve ancora essere ottimizzato, in particolare sono necessari ulteriori approfondimenti sul metodo di calibrazione. Le verifiche sul calcolo del TPS hanno dato buoni risultati, si procederà quindi ad affrontare una situazione più affine alla pratica clinica, introducendo anche il modulo di pianificazione inversa, che richiede verifiche supplementari.

### Bibliografia

- [1] J. Chang, G.S. Mageras, C.C. Ling, W. Lutz, "An iterative EPID calibration procedure for dosimetric verification that considers the EPID scattering factor" *Med.Phys.* 28(11):2247-2257 (2001).
- [2] T. LoSasso, C.S. Chui, C.C. Ling, "Physical and dosimetric aspects of a multileaf collimation system used in the dynamic mode for implementing intensity modulated radiotherapy" *Med. Phys.* 25(10):1919-1927 (1998).
- [3] A. Van Esch, T. Depuydt, D.P. Hyskens, "The use of an aSi-based EPID for routine absolute dosimetric pre-treatment verification of dynamic IMRT fields" *Radiother.Oncol.* 71:223-234 (2004).
- [4] M. Paiusco, M. Iori, S. Ricci, M. Lamborizio, G. Borasi, "Commissioning di un sistema IMRT" *Fisica in Medicina*, 3:271-276 (2002).
- [5] D.A Low, W.B. Harms, S. Mutic, J. A. Purdy, "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions" *Med.Phys.* 25(5):656-661 (1998).
- [6] GAFCHROMIC® EBT Self-developing film for radiotherapy dosimetry International Specialty Products (2005).
- [7] S.B. Jiang, G.C. Sharp, T. Neicu, T. Bortfeld, "On dose distribution comparison" *Phys.Med.Biol.* 51(4):759-776 (2006).



Scuola P. Caldirola

### *Corsi organizzati dalla Scuola nel 2006*

LA RADIOPROTEZIONE DEI LAVORATORI E DELLA POPOLAZIONE:  
ASPETTI RILEVANTI CONNESSI ALLE ATTIVITÀ SANITARIE: IIIA EDIZIONE 2006

Data indicativa: settembre-ottobre 2006 - Sede: Firenze

Il Responsabile Scientifico è identificato in C. Gori

Referenti del Comitato Scientifico: A. Crespi, M. Stasi

Coordinatori Scientifici: C. Gori, G. Pedrolì

CORSO DI FORMAZIONE PER ESPERTO RESPONSABILE (ER) DELLA SICUREZZA IN RM

Data: 1° Ediz. 5/7 ottobre 2006, 2° Ediz. 22/24 marzo 2007 - Sede: Roma (per entrambi i corsi)

Patrocini richiesti: ISPEL, ISS

Durata : Tre giorni da giovedì a sabato (22 ore = 12 ore Lezioni Frontali + 10 ore Esercitazioni in sito RM)

Il Responsabile Scientifico è identificato in M. Stasi

Coordinatori Scientifici: D. Aragno, F. Levrero, L. Mascaro



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI FISICA MEDICA



Con il patrocinio di:



Società Italiana di Fisica

Dipartimento di Fisica e Tecnologie Relative  
Università di Palermo

LNS Istituto Nazionale di Fisica Nucleare  
Catania

Istituto Superiore di Sanità

Comune di Pantelleria

II FORUM MEDITERRANEO DI FISICA MEDICA

Trapani •

LO STATO DELL'ARTE  
DELLA FISICA APPLICATA  
ALLA RADIOTERAPIA

FISICA, DOSIMETRIA,  
TECNOLOGIA E RADIOPROTEZIONE



ISOLA DI PANTELLERIA

18 - 22 settembre 2006

Richiesto l'inserimento del Forum  
nel Programma Nazionale ECM



[www.aifm.it](http://www.aifm.it)  
[www.pantelleria.it/](http://www.pantelleria.it/)  
[forum.mediterraneo.aifm@agrigento-hospital.it](mailto:forum.mediterraneo.aifm@agrigento-hospital.it)

CORSO TEORICO-PRATICO

**TECNICHE RADIOTERAPICHE A INTENSITÀ MODULATA:  
ASPETTI GENERALI, COMMISSIONING E UTILIZZO  
DI UN FORWARD PLANNING**

Resoconto a cura di M.G. Brambilla

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

Nei giorni 29 e 30 maggio scorsi, presso l'Ospedale S. Chiara di Trento, si è tenuto un interessante corso teorico-pratico sulla tecnica di radioterapia a intensità modulata. Le lezioni si sono succedute per le due giornate con ritmo sostenuto, ma comunque seguibile, ben armonizzate negli argomenti e proposte con impegno e gradevolezza dagli oratori.

Il corso si è aperto con la piacevole lezione introduttiva di Frank Lohr (*Mannheim University Hospital*) sugli aspetti clinici della radioterapia a modulazione di fluenza del fascio (IMRT). In essa, è stata proposta una panoramica sui sistemi per erogazione dei trattamenti ed è stato posto l'accento sulla necessità di sistemi computerizzati per il calcolo del piano di trattamento mediante pianificazione inversa, sui sistemi di *record & verify* e sui protocolli per l'assicurazione della qualità. La necessità di un'adeguata definizione dei volumi e dell'uso di sistemi di contenimento e immobilizzazione adatti sono state sottolineate con vigore, come pure è stato posto l'accento sulla necessità di uno strumento di prescrizione in grado di sostenere correttamente il giudizio clinico e di un meccanismo di ottimizzazione sufficientemente robusto.

Nella relazione successiva, il fisico Barbara Dobler (*University Hospital Regensburg*) ha sottolineato i punti di particolare attenzione nella pianificazione, in particolare in quella diretta (*forward planning for aperture based IMRT*), e alle verifiche dosimetriche che la supportano. È stata messa in luce la necessità di procedure di assicurazione della qualità più estese e sono stati chiaramente illustrati tipi e obiettivi della strumentazione il cui uso è possibile.

La mattinata è stata completata dalla relazione Claudio Fiorino (Ospedale S. Raffaele Milano), sempre interessante e piacevole da seguire, che ha illustrato l'esperienza partico-

lare dell'IMRT eseguita mediante tomoterapia, proponendo diversi esempi molto didattici riguardanti il distretto corporeo di elezione per l'IMRT, ovvero il capo-collo.

Il dibattito che i tre interventi hanno suscitato ha poi fornito diversi spunti di riflessione e scambio di opinioni.

Le lezioni del pomeriggio della prima giornata sono state improntate a un indirizzo marcatamente operativo e sono state introdotte dalla relazione di Sara Broggi (Ospedale S. Raffaele Milano) che ha fornito una panoramica esaustiva sulla strumentazione da utilizzare per le verifiche pratiche dei trattamenti IMRT, comprendendo sia i fantocci che i rivelatori. Le caratteristiche salienti e gli obiettivi dei vari dispositivi, presentati secondo una classificazione per dimensioni operative, sono stati approfonditamente descritti, suscitando interesse e curiosità, rimasti parzialmente insoddisfatti a causa del tempo assegnato all'esposizione.

Loris Menegotti (APSS Trento) ha di seguito offerto una descrizione generale del processo di passaggio da terapia 3D conformazionale a IMRT, con particolare riferimento all'esperienza locale dell'Ospedale di Trento legata a un sistema specifico di pianificazione diretta. L'esposizione è stata caratterizzata da una sequenza logica convincente ed è stata ricca di spunti pratico-operativi interessanti.

Gradevolissima la successiva relazione di Valentina Vanoni (APSS Trento), che ha saputo far comprendere con chiarezza agli uditori gli aspetti generali e i dettagli dell'esperienza clinica del centro in cui opera, riuscendo a comunicare inoltre l'entusiasmo e la voglia di fare che tale esperienza supportano.

La parte pratica ha potuto essere abbastanza agevolmente seguita, grazie a un'accorta suddivisione in gruppi dei partecipanti,

anche se essa necessariamente ha comportato l'impossibilità per tutti di seguire un percorso logico ottimale. Qualche piccolo intoppo logistico e temporale, purtroppo, ha inceppato il meccanismo delle esercitazioni pratiche, riducendone in parte il valore formativo; nonostante tutto, la capacità comunicativa e la competenza di chi si è fatto carico delle esercitazioni (Loris Menegotti, Valentina Vanoni e Francesco Ziglio - APSS Trento) hanno sostenuto l'evento senza eccessive perdite di significato. Argomento dell'esercitazione sono state la predisposizione di un piano di trattamento IMRT, le verifiche pratiche e l'illustrazione dei dispositivi di controllo del posizionamento del paziente.

Nella seconda giornata di corso Menegotti, con il supporto dei rappresentanti di alcune ditte che commercializzano prodotti dosimetrici, ha illustrato i dettagli dell'analisi dei dati del trattamento così come simulato prima dell'esecuzione sul paziente. L'esposizione è stata critica e mirata a fornire elementi di riflessione e stimoli per il miglioramento dei risultati.

La relazione sulle verifiche del posizionamento del paziente, predisposta "a due mani" da Anna Delana e Valentina Vanoni (APSS Trento) ha esposto con estrema chiarezza, da due punti di vista differenti, i risultati dei controlli sull'accuratezza del posizionamento in fase di trattamento e dell'utilizzo di essi per la costruzione di un protocollo di intervento per la correzione degli errori e la determinazione dei margini tra *clinical target volume* e *planning target volume*.

Francesco Ziglio (APSS Trento) ha poi mostrato l'evoluzione della tecnica di trattamento per il capo-collo, dai tre campi convenzionali, fino ai cinque campi e loro ulteriori modifiche, fino a sei o più, con la predisposizione di una sorta di IMRT semplificata.

Le problematiche cliniche nei trattamenti del capo-collo sono state affrontate efficacemente da Andrea Bolner (APSS Trento), con una relazione agevolmente seguibile anche dai non addetti ai lavori, con molti spunti da cui partire per la motivazione e la seguente

implementazione delle tecniche di radioterapia a modulazione della fluenza del fascio.

Ziglio ha illustrato l'algoritmo di calcolo del sistema per la pianificazione dei trattamenti in dotazione all'Ospedale di Trento, documentando l'esposizione con parecchia bibliografia, parte della quale anche di valore storico. La relazione è stata corredata da un'obiettiva analisi delle prestazioni del sistema, in termini di accuratezza e velocità di calcolo.

Lohr, Vanoni e Ziglio hanno poi rapidamente illustrato i sistemi per la verifica del posizionamento del paziente, con particolare riferimento al sistema a ultrasuoni utilizzato nei trattamenti della prostata.

Il corso si è concluso con la breve, ma interessante, esposizione di Andrea Martignano (APSS Trento) sui metodi di calcolo Monte Carlo, in termini di stato dell'arte e implementazioni future, con particolare riferimento ai progetti dell'Ospedale di Trento per l'ottimizzazione dei piani di trattamento a modulazione della fluenza del fascio.

L'impressione complessiva sulle tematiche del corso è stata della sua realizzazione da parte di un gruppo di lavoro particolarmente dinamico e recettivo delle innovazioni cliniche e tecnologiche, che ha lavorato a un progetto fortemente voluto e costruito con impegno e dedizione, molta buona volontà e competenza.

Le considerazioni generali sul corso sono buone: valide le lezioni, incluse, con qualche modifica, già preannunciata dagli stessi organizzatori, quelle sulla parte pratica.

La sede del corso è risultata agevolmente raggiungibile, anche con i mezzi pubblici. L'aula che ha ospitato le lezioni era adeguatamente capiente e dotata di buoni supporti audiovisivi; i locali adiacenti, necessari per l'espletamento delle formalità burocratiche sono risultati forse un po' angusti, ma comunque utilizzabili.

Il materiale del corso non è stato reso immediatamente disponibile, ma gli organizzatori prevedono a breve di metterlo a disposizione sul sito dell'Associazione.

## Informazioni generali

### Sede del Corso

Aula Cappa  
I.R.C.C. Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro  
Candiolo (TO)  
tel. 011.9922111 centralino

## Crediti formativi E.C.M.

### Crediti Formativi ECM

Sono stati richiesti i crediti formativi ECM con un numero massimo di partecipanti per ogni figura professionale come segue:

**Evento N° 5181 - 252514 N. 40 Medico chirurgo**

Discipline: Radioterapia  
Oncologia  
Radiodiagnostica

**Evento N° 5181 - 252516 N. 40 Fisico**

Discipline: Fisica sanitaria

**Evento N° 5181 - 252518 N. 20 Tecnico sanitario di radiologia medica**

## Iscrizioni

### Iscrizioni

E' prevista una Quota di Iscrizione per ogni figura professionale:

**Euro 96,00 IVA inclusa**

**Fisico**

**Euro 96,00 IVA inclusa**

**Tecnico sanitario**

Per l'iscrizione è indispensabile inviare la Scheda di Registrazione unitamente alla forma di pagamento scelto.

Come  
arrivare  
a Candiolo



## Segreteria scientifica

### Segreteria Scientifica

P. Gabriele, M. Stasi, G. Penduzzu  
Tel. 011/9933714 - 713 -709

## Patrocini

### Evento realizzato con il Patrocinio di:



ASO Ordine Mauriziano



Associazione Italiana  
per la Ricerca sul Cancro  
A.I.R.C.



AIFM  
Gruppo Interregionale Piemonte, Valle d'Aosta e Liguria



AIRO  
Piemonte



Associazione Italiana Tecnici Sanitari di  
Radioterapia Oncologica e Fisica Sanitaria  
A.I.T.S.

## Segreteria organizzativa



### M.a.f. Servizi srl

Divisione Congressi

Centro Direzionale Piero della Francesca

Corso Svizzera 185 - 10149 Torino

Tel 011.505900 - Fax 011.505976

### Project Leader

Anna Botto

Email: abotto@matsservizi.it

### Responsabile Iscrizioni

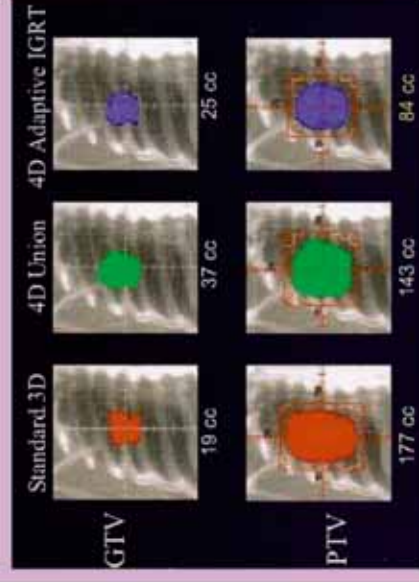
Daniela Toscano

Email: dtoscano@matsservizi.it



Istituto per la ricerca  
e la cura del cancro

# LA RADIOTERAPIA 4D 3DCRT and time=4DCRT



Direttori del Corso:

**P. Gabriele - M. Stasi**

*Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro*  
Aula Cappa

**Candiolo (To), 25 Settembre 2006**

## Relatori - Moderatori

E. Barbieri  
Bologna  
R. Calandrino  
Milano  
F. Casamassima  
Firenze  
P. Gabriele  
Torino  
M. Krengli  
Novara  
G. Malinverni  
Pesaro  
R. Orecchia  
Milano  
J. Pouliot  
San Francisco, USA  
Torino  
U. Ricardi  
Milano  
M. Scorsetti  
Stockolm, Sweden  
B. Sorcini  
Torino  
M. Stasi  
Brussels, Belgium  
G. Storme  
Milano  
G. Tosi  
Aviano  
M. Trovò

## Sponsor

Realizzato con il contributo educativo di:

ELEKTA Spa  
SIEMENS Spa - Settore Medical Solutions  
TECNOLOGIE AVANZATE  
VARIAN MEDICAL SYSTEMS ITALIA Spa

## Programma

09.00  
Apertura dei lavori  
*Opening*  
P. Gabriele (Torino)  
M. Stasi (Torino)  
  
**I SESSIONE**  
I presupposti  
*Background*  
  
CHAIRS  
M. Krengli (Novara)  
U. Ricardi (Torino)  
  
09.15  
Il movimento d'organo in Radioterapia  
*Organ motion*  
G. Malinverni (Pesaro)  
  
09.45  
La Simulazione virtuale  
*Virtual simulation*  
E. Barbieri (Bologna)  
  
10.15  
La diagnostica 4D  
*4D Diagnostic*  
M. Scorsetti (Milano)  
  
10.45  
Discussione  
*Discussion*  
  
11.00  
Coffee Break  
  
**II SESSIONE**  
Tomoterapia  
*Tomotherapy*  
  
CHAIRS  
R. Calandrino (Milano)  
M. Trovò (Aviano)  
  
11.20  
Tomoterapia: aspetti fisici  
*Tomotherapy: physical features*  
G. Storme (Brussels, Belgium)  
  
11.40  
Tomoterapia: risultati clinici  
*Tomotherapy: clinical results*  
G. Storme (Brussels, Belgium)  
  
12.00  
Tavola rotonda  
*Round Table*

## Programma

12.30  
Lunch  
  
**III SESSIONE**  
La Radioterapia guidata dalle immagini  
*Image guided in Radiotherapy*  
  
CHAIRS  
R. Orecchia (Milano)  
G. Tosi (Milano)  
  
14.00  
KV cone beam: la soluzione Elekta  
*KV cone beam: the Elekta solution*  
F. Casamassima (Firenze)  
  
14.20  
Risultati clinici  
*Clinical results*  
F. Casamassima (Firenze)  
  
14.40  
KV cone beam: la soluzione Varian  
*KV cone beam: the Varian solution*  
B. Sorcini (Stockolm, Sweden)  
  
15.00  
Radioterapia guidata dalle immagini:  
risultati clinici  
*Image guided in Radiotherapy:*  
*clinical results*  
B. Sorcini (Stockolm, Sweden)  
  
15.20  
MV cone beam: la soluzione Siemens  
*MV cone beam: The Siemens solution*  
J. Pouliot (San Francisco, USA)  
  
15.40  
Radioterapia guidata dalle immagini:  
risultati clinici  
*Image guided in Radiotherapy:*  
*clinical results*  
J. Pouliot (San Francisco, USA)  
  
16.00  
Tavola rotonda e discussione finale  
*Round Table and discussion*  
  
16.30  
ECM Test

## ICRU Report 74 - Volume 5 No 2-2005

# “Patient Dosimetry for X Rays used in Medical Imaging”

Recensione a cura di Sabrino Vigorito

Servizio di Fisica Sanitaria - Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS - Milano

Il continuo sviluppo delle tecnologie d'acquisizione nella diagnostica per immagini ha messo in evidenza, in modo sempre maggiore, l'importanza di una corretta valutazione della dose erogata al paziente.

Il presente *Report*, che si articola in sei capitoli e una serie di Appendici, rappresenta la prima pubblicazione ICRU in cui vengano definiti in modo sistematico i metodi per le valutazioni dosimetriche in ambito diagnostico, al fine di poter raggiungere un'uniformità nella terminologia, nella scelta della strumentazione da utilizzare e nei metodi di misura. Poiché una misurazione corretta della dose è alla base della valutazione del rischio d'induzione di effetti stocastici e deterministici, tale documento risulta un utile strumento operativo e per questo se ne consiglia caldamente la lettura.

Dopo un *primo capitolo* introduttivo in cui si pone l'attenzione sull'evoluzione della dosimetria dagli inizi del '900 ad oggi e sugli effetti radiobiologici indotti dalla radiazione, nel “*capitolo 2*” sono descritti i parametri che consentono di effettuare una caratterizzazione completa di un fascio a raggi X. Poiché una valutazione dell'intero spettro appare alquanto complicata, si suggerisce l'utilizzo di una combinazione di parametri, quali il primo e il secondo strato emivalente ( $HVL_1$  e  $HVL_2$ ), la tensione al tubo, la filtrazione totale e l'*output* del tubo. Di queste grandezze sono riportate le definizioni e le modalità di misura.

Le principali quantità dosimetriche sono introdotte nel “*capitolo 3*”: kerma, dose assorbita, esposizione e loro relazioni con la fluenza di energia della radiazione fotonica. Vengono specificate le condizioni generali di misura di kerma e dose (distanza sorgente-rivelatore; distanza sorgente fantoccio; presenza o assenza di fantoccio). Si differenzia il kerma incidente in aria, che non include il

contributo del *backscattering*, dal kerma in ingresso al fantoccio che invece include la radiazione retrodiffusa. Sono definiti: il prodotto kerma-area, dose-area, kerma-lunghezza, dose-lunghezza (questi ultimi due relativi alla tomografia computerizzata). Infine sono introdotte le grandezze che correlano la dose assorbita al rischio (dose equivalente e dose efficace) e il concetto di Livelli Diagnostici di Riferimento, valutati a partire dal kerma incidente, dal kerma in ingresso o dal prodotto kerma-area.

Il “*capitolo 4*” riporta le principale metodologie da utilizzare per la misurazione delle specifiche quantità dosimetriche e considerazioni sulla calibrazione dei dosimetri. Le camere a ionizzazione devono essere calibrate in termini di kerma in aria prima del loro utilizzo e, successivamente, almeno ogni 2 anni. E' necessario definire la “qualità della radiazione” (definite separatamente per radiologia, mammografia, TC) utilizzata al momento della calibrazione. I ratei di kerma utilizzati durante la calibrazione dovrebbero idealmente coprire il range completo di ratei di kerma in area utilizzati in sede di misura. Gli strumenti per la valutazione del prodotto kerma-area non possono essere calibrati in un laboratorio *standard*, ma devono essere calibrati *in situ*. Per quel che concerne i TLD, la risposta deve essere calibrata in termini di kerma in aria, ottenuto da un dosimetro di riferimento. La risposta dei TLD può dipendere dalla forma e dalla dimensione del rivelatore, da come sono posizionati e dalla direzione della radiazione entrante.

Sono descritte le modalità di valutazione delle grandezze principali in funzione dei dosimetri utilizzati e le metodologie di valutazione della dose in cute con riferimenti alla letteratura. I fattori di *back-scattering* da utilizzare per mettere in relazione il prodotto kerma-area e il kerma incidente con la dose

in ingresso alla superficie sono trattati nell'appendice A.

Nel "Capitolo 5" sono indicati due approcci per la valutazione della dose agli organi: misure in fantocci fisici e metodi computazionali. I fantocci fisici sono stati progettati per simulare le modalità di interazione della radiazione col paziente: per le misurazioni si suggerisce l'utilizzo dei TLD sia per le piccole dimensioni, sia perché consentono la valutazione diretta anche della radiazione retrodiffusa. I metodi computazionali prevedono l'utilizzo di tecniche Monte Carlo che si basano sulla simulazione matematica dei processi fisici: vengono simulate e registrate le deposizioni di energia da parte dei fotoni incidenti su modelli computazionali ("fantocci matematici" e "fantocci a voxel") del corpo umano. Dopo una breve descrizione delle fonti di errore nella valutazione della dose con tecniche Monte Carlo, è riportato un confronto, a partire da dati raccolti dalla letteratura, tra valu-

tazione della dose agli organi misurata su fantocci fisici e calcolata con modelli matematici.

Nelle conclusioni, riportate nel "Capitolo 6", si raccomanda, alla luce di quanto detto nei capitoli precedenti, la necessità di porre chiarezza sulle quantità dosimetriche da utilizzare, la simbologia e le unità di misura, al fine di evitare ambiguità ed errori di valutazione e una corretta scelta dei più appropriati coefficienti di conversione in dose per particolari esami o procedure.

Il *Report* termina con una serie di appendici: l'appendice A riporta i fattori di *back-scattering* nelle condizioni di irraggiamento tipiche della diagnostica per immagini, le appendici B, C e D forniscono i coefficienti di conversioni in dose valutati negli USA, in Germania e in Inghilterra rispettivamente. L'appendice F descrive un programma di calcolo basato sul metodo Monte Carlo utilizzabile in radiologia convenzionale e fluoroscopia.

## PUBBLICAZIONI IAEA

### *Radiation Medicine and Human Health*

Si segnalano all'attenzione dei Soci alcune pubblicazioni della IAEA che possono essere di grande utilità nello svolgimento dell'attività quotidiana. Tali pubblicazioni possono essere richieste ai seguenti indirizzi:

- IAEA, Wagramer Strasse 5, P.O. Box 100, A-1400 Vienna, Austria (fax + 43 (1) 2600/29302)  
- [sales.publications@iaea.org](mailto:sales.publications@iaea.org)

- Accidental Overexposure of Radiotherapy Patients in Byalistok (103 p., 24 €)
- Applying Radiation Safety Standards in Nuclear Medicine (*Safety Reports Series No. 40* - 124 p., 28 €)
- Development of  $^{99m}\text{Tc}$  Agents for Imaging Central Neural Systems Receptors (*Technical Reports Series No. 426* - 198 p., 33 €)
- Development of Kits for  $^{99m}\text{Tc}$  Radiopharmaceuticals for Infection Imaging (IAEA TECDOC Series No. 1414 - 15 €)
- International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources ((*Safety Series No. 115* - 353 p., 78.50 €)
- Labelling Techniques of Biomolecules for Targeted Radiotherapy (IAEA TECDOC Series No. 1359, 15 €)
- Applying Radiation Safety Standards in Diagnostic Radiology and Interventional Procedures Using X Rays (di pubblicazione imminente - *Safety Reports Series No. 39*, 28 €)
- Applying Radiation Safety Standards in Radiotherapy (di pubblicazione imminente - *Safety Reports Series No. 38*, 28 €)

# TC - LINEE GUIDA PER LA QUALITÀ

Regione Emilia Romagna - Servizio Sanitario Regionale  
122 pagine, 2006

Recensione a cura di Giampiero Tosi

In occasione di un recente incontro, il Presidente Candini mi ha fatto omaggio del volumetto sulla TC predisposto dal Servizio Sanitario della Regione Emilia-Romagna e mi ha pregato di predisporre una breve recensione, da pubblicare sul nostro Periodico. Naturalmente, ho raccolto l'invito; dopo aver esaminato il volumetto, mi sono convinto non solo della sua utilità, ma anche dell'opportunità di portare i nostri Soci a conoscenza della sua esistenza.

Il volumetto, anche per le sue piccole dimensioni (12 cm × 20 cm), si propone come una sorta di *vademecum* per radiologi e neuroradiologi, inteso a fornire, per qualsiasi esame di TC con e senza mezzo di contrasto, le informazioni essenziali relative a:

- principali indicazioni cliniche
- posizione del paziente
- scanogramma (topogramma / *scout-view*)
- volume di interesse
- parametri di acquisizione (spessore dello strato, pitch, FOV, kV/mAs/ tempo di rotazione) per TC seriale e per MSCT a 4 e 16 file di detettori
- parametri per la visualizzazione ottimale delle immagini (WW: ampiezza della finestra; WL: livello della finestra)
- dati dosimetrici (CTDI - DLP).

Il testo è di consultazione facile e agevole; esso è infatti costituito:

- da un capitolo introduttivo, alla cui stesura ha collaborato la collega Luisa

Pierotti, dell'A.O. Universitaria di Bologna, in cui vengono esposti in maniera sintetica ma chiara e rigorosa, gli aspetti tecnici, fisici e dosimetrici delle apparecchiature recenti per TC

e da una serie di capitoli:

- TC in neuroradiologia
- TC del torace
- TC dell'addome
- TC single e multislice in pediatria

la cui stesura è stata curata da un gruppo di professionisti operanti nei principali Ospedali dell'Emilia Romagna.

Come fisici-medici, non possiamo non apprezzare il dovuto rilievo che è stato dato ai problemi dell'ottimizzazione delle indagini e della dose.

Il volumetto, per il rigore scientifico con il quale è stato scritto e per la grande quantità di dati tecnici che contiene, dovrebbe costituire uno strumento di lavoro, o comunque un punto di riferimento pratico importante per Medici Radiologi, TSRM ed Esperti in Fisica Medica. È auspicabile che il Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna ne metta un numero adeguato di copie a disposizione delle Scuole di Specializzazione in Radiologia e in Fisica Sanitaria, perché lo forniscano ai giovani specializzandi, che certamente faranno di esso un inseparabile compagno di lavoro.



## Cento anni fa .....

a cura di Luca Moro

Servizio di Fisica Sanitaria  
Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

.... **Camillo Golgi** riceve, insieme allo spagnolo Santiago Ramón y Cajal, il premio Nobel per la medicina per le scoperte sull'anatomia microscopica del sistema nervoso.

Golgi nasce a Corteno (Bs) il 7 luglio 1843, frequenta la Facoltà Medica dell'Università di Pavia laureandosi nel 1865 e inizia a lavorare presso i reparti ospedalieri di Pavia, approfondendo l'indagine microscopica sotto la guida di Bizzozzero.

La sua attività scientifica è soprattutto orientata sull'anatomia fine del sistema nervoso centrale con ricerche principalmente di carattere istologico. Nel corso di queste ricerche Golgi mette a punto il metodo detto della *reazione nera*, consistente nell'immersione di campioni di tessuto opportunamente trattati in una soluzione da 0,5 a 1 % di nitrato d'argento, che consente di evidenziare cellule e fibre nervose in tutti i loro particolari, rivoluzionando le conoscenze che si avevano fino ad allora sulla struttura del sistema nervoso. I risultati dei suoi studi costituiscono una descrizione dettagliata della struttura del midollo spinale, del bulbo olfattivo, della corteccia cerebrale e del cervelletto.

A Pavia, nel 1875, ottiene l'incarico di docente di Istologia e nel 1879 diventa professore di Anatomia a Siena, rinunciandovi quasi subito per tornare a Pavia in qualità di titolare di ruolo della cattedra di Istologia prima e di Patologia Generale in seguito.



Pur avendo a disposizione poche risorse e disponendo di un piccolo laboratorio, Golgi con il metodo della *reazione*

*nera* estende le indagini sul sistema nervoso centrale, ottenendo importanti risultati e giungendo a sempre nuove scoperte. I riconoscimenti nazionali e internazionali, tuttavia, non gli evitano di entrare in contrasto con la scuola spagnola di Ramón y Cajal, il quale, anche utilizzando il metodo ideato da Golgi, postula teorie discordanti. La validità di entrambe le interpretazioni viene comunque riconosciuta con l'assegnazione del premio Nobel ai due contendenti nel 1906.

Golgi ottiene importanti risultati anche nel campo della patologia e tra il 1886 e il 1893 approfondisce le sue conoscenze sulla malaria, scoprendo le differenze specifiche esistenti fra il parassita della forma quartana e della forma terzana

della malattia e la coincidenza costante fra le fasi di sviluppo del parassita e le manifestazioni cliniche del processo.

(tratto da [www.unipv.it/golgi](http://www.unipv.it/golgi))



## Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics

Rassegna a cura di Fabrizio Levrero

Servizio di Fisica Sanitaria

Azienda Ospedale Università S. Martino - Genova

### **I metodi di segmentazione delle immagini dovrebbero essere standardizzati e calibrati**

*Med. Phys 32 (12), December 2005*

I metodi di segmentazione delle immagini sono impiegati in modo sempre più diffuso per individuare i volumi da sottoporre a radioterapia a modulazione di intensità (IMRT). Alcuni Fisici sono convinti della necessità di sviluppare metodi di standardizzazione e calibrazione per queste tecniche, allo scopo di assicurare la corrispondenza tra quanto segmentato e il volume di interesse nel paziente; altri invece considerano queste tecnologie ancora in fase di sviluppo, tanto da non poter essere ancora sottoposte ai vincoli della standardizzazione e della calibrazione. Questa controversia è per l'appunto l'argomento del dibattito corrente.

Concorde con il titolo si dichiara E Chaney, Professore del Dipartimento di *Radiation Oncology* della *School of Medicine* dell'Università della Carolina del Nord. Egli premette che, allo stato attuale delle tecniche di radioterapia, la segmentazione è una procedura che influenza notevolmente la pianificazione del trattamento e il conseguente rilascio di dose. L'approccio moderno, accoppiato al metodo di pianificazione inversa, dipende criticamente dal modello geometrico del paziente: la qualità della segmentazione manuale è grandemente limitata dalla variabilità inter- e intra-operatore, i metodi di segmentazione automatica presentano indubbiamente una minore variabilità, che può essere ulteriormente corretta adattando l'algoritmo o mediante supervisione umana. Ogni tentativo di standardizzazione e calibrazione della segmentazione manuale appare velleitario, tuttavia i processi automatici possono essere efficacemente controllati. In pratica la standardizzazione si ottiene stilando dei protocolli precisi di

segmentazione per ogni tipologia di sede di trattamento, mentre la calibrazione si attua attraverso la quantificazione della sua accuratezza e riproducibilità.

Di parere opposto è invece G Ibbott, Professore e Capo della Sezione di *Outreach Physics* al *UT M.D. Anderson Cancer Center* di Houston. Egli chiarisce immediatamente quanto la standardizzazione e la calibrazione delle procedure che costituiscono l'insieme del trattamento radioterapeutico siano obiettivi auspicabili; cita inoltre diversi errori di trattamento dovuti all'errata interpretazione del sistema di coordinate che individua il volume bersaglio o delle unità di misura di un coefficiente di calibrazione. Tuttavia nel caso specifico della segmentazione egli considera prematuro questo controllo, giacché numerosi studi hanno dimostrato quanto raramente i medici concordino su forma e dimensioni del volume di trattamento. Dai risultati di numerosi interconfronti emerge che la variabilità non deve essere imputata a problemi di standardizzazione o calibrazione, ma a una diversa valutazione del volume da parte del clinico che effettua la segmentazione.

### **Gli indici delle citazioni sono utili nella valutazione dei Fisici Medici per avanzamenti di carriera o conferme di incarico**

*Med. Phys 33 (1), January 2006*

Gli indici delle citazioni possono essere facilmente ottenuti dall'*Institute for Scientific Information* (ISI) e sono una misura della frequenza con cui una pubblicazione scientifica è citata da altri autori. Possono essere considerati un *impact factor* delle singole pubblicazioni. In diverse istituzioni questi dati sono utilizzati per decidere eventuali promozioni o conferme di incarico: alcuni Fisici Medici sono favorevoli a questo tipo di valutazione, altri considerano che questo metodo vada a

svantaggio di coloro che si occupano di argomenti molto specialistici. Questo è il tema del dibattito attuale.

A favore di quanto enunciato dal titolo si schiera DWO Rogers, che ha una posizione di ricerca in Fisica Medica al Dipartimento di Fisica della *Carleton University* a Ottawa. Egli afferma che, se correttamente utilizzati, gli indici delle citazioni possono essere uno strumento efficace per la valutazione della produzione scientifica di un ricercatore, poiché permettono di giudicare le pubblicazioni da un punto di vista qualitativo anziché quantitativo, demandando il giudizio a colleghi sicuramente esperti nel campo di ricerca considerato. L'autore precisa tuttavia una serie di regole basilari da osservare nell'utilizzo degli indici delle citazioni: l'indice non deve essere l'unico criterio adottato per evitare di penalizzare ricerche troppo avanzate, occorre rinormalizzare il numero di citazioni all'abbondanza delle pubblicazioni in quel campo, non bisogna valutare le autocitazioni, occorre considerare che discipline diverse hanno differenti tempi di validità dei lavori scientifici. Nella conclusione il dr. Rogers confuta una delle critiche più accese a questa metodica di valutazione, cioè che siano gli errori scientifici a generare il maggior numero di repliche e conseguente aumento di citazioni.

Di opinione differente è invece WR Hendee, *Dean* della *Graduate School of Biomedical Sciences* del *Medical College* del Wisconsin e Professore di Radiologia, Bioetica, Biofisica e *Radiation Oncology*. L'autore premette che l'indice delle citazioni misura la posizione di un ricercatore rispetto al filone di ricerca principale nella sua disciplina, quella che annovera il maggior numero di lavori e conseguentemente di citazioni; l'indice diventa quindi una misura di conformità, più che di merito individuale! I grandi progressi scientifici provengono da individui dotati di straordinaria creatività: quale sarebbe stata la valutazione che i contemporanei avrebbero potuto dare ad Albert Einstein valutando l'indice delle sue citazioni? La tesi è rafforzata citando un brano di un lavoro di Smolin pubblicato su *Physics Today*: "Le

persone che sviluppano le loro idee devono lavorare più duramente, giacché stanno sviluppando contemporaneamente nuovi risultati e le tecniche per ottenerli. Questa è la ragione per cui spesso pubblicano meno lavori e i loro articoli sono citati meno frequentemente."

**In aggiunta ai prodotti secondari correnti, è importante che la Nuclear Regulatory Commission (NRC) emani norme anche per materiali radioattivi presenti spontaneamente in natura o prodotti da acceleratori**

*Med. Phys* 33 (2), February 2006

La senatrice Hillary Clinton ha recentemente presentato un disegno di legge al Senato statunitense allo scopo di includere nei prodotti secondari citati dall'*Atomic Energy Act* del 1954 le sorgenti di  $^{226}\text{Ra}$  utilizzate in diverse attività, tutti i materiali resi radioattivi da acceleratori di particelle e qualunque altra sorgente naturale che costituisca un rischio assimilabile a quello di una sorgente di  $^{226}\text{Ra}$ . Questo è in palese controtendenza rispetto alla proposta che la *National Academy of Science's Institute of Medicine* fece nel 1996 al Congresso degli Stati Uniti, allo scopo di eliminare le norme NRC per le sorgenti radioattive di uso medico. La discussione corrente verte quindi su questi due atteggiamenti nei confronti della legislazione radioprotezionistica.

A favore della tesi restrittiva del titolo interviene KL Nelson, *Assistant Professor of Radiology* al *College of Medicine* della *Mayo Clinic*. Egli parte da un riepilogo della storia della normativa statunitense riguardante i materiali radioattivi: nel 1946 fu istituita la *Atomic Energy Commission* quale organo fondamentale dell'*Atomic Energy Act* e non fu fatta alcuna menzione di isotopi radioattivi prodotti da acceleratori o materiale radioattivo presente spontaneamente in natura (NARM); con lo sviluppo delle applicazioni mediche si manifestò anche la necessità di avere una normativa in materia, che cominciò con gli anni 1950 – 1960 e che incluse diversi prodotti da acceleratore quale il  $^{18}\text{F}$ ; dal 1970 i singoli Stati hanno avuto la possibilità di emanare

legislazione in materia purché fosse compatibile con quella federale, e diversi stati hanno emanato regolamenti relativi a NARM e a materiale radioattivo prodotto da acceleratore. L'attuale livello della normativa appare sufficiente, è tuttavia un dato di fatto che gli Stati Uniti siano l'unico paese per il quale non esista una legislazione centralizzata.

Contro la proposizione del titolo interviene invece JF Wilson, Professore e *Chairman* del Dipartimento di *Radiation Oncology* e Direttore Emerito del *Cancer Center* del *Medical College* del Wisconsin. La sua posizione rispecchia la necessità di

avere cure mediche al massimo livello e libertà nella ricerca biomedica, gli stessi principi che sono alla base della proposta che la *National Academy of Science's Institute of Medicine* fece al Congresso degli Stati Uniti nel 1996. Per quanto riguarda il caso specifico del  $^{226}\text{Ra}$  e dei suoi derivati appare assolutamente non necessario disciplinare l'uso di un radioisotopo ormai completamente obsoleto dal punto di vista dell'impiego clinico, occorre invece un sistema di incentivi allo scopo di identificare e smaltire tutte le sorgenti inutili di Radium ancora presenti sul territorio.



## A Luciano

Il 29 giugno 2006 è venuto a mancare Luciano Andreucci.

Chi lo conosceva bene sapeva che aveva dedicato la sua vita professionale a cercare di combattere il cancro con tutte le innovazioni tecnologiche e metodologiche possibili, quello stesso cancro che dopo una acerrima lotta lo ha sconfitto sottraendolo all'affetto e alla stima di chi lo ha apprezzato e gli ha voluto bene.

Luciano era una persona molto franca e diretta e questo per alcuni è stato spesso valutato come un difetto. Ma era fatto così e per molti era una dote.

La sua visione sempre futuristica nel lavoro e la sua "vulcanicità" era una spinta inesauribile per chi condivideva con lui le sue grandi idee e i suoi modi sicuri e determinati. Apprezzato e ben voluto anche oltreoceano, famoso e corteggiato dalle tante Aziende del settore a cui ha regalato innovazioni e idee, Luciano lascia un grande vuoto nel mondo della Fisica Medica italiana e internazionale.

Un vuoto che sarà difficile colmare ma che ci ricorderà di un esempio importante per i Colleghi, per gli Amici e per chi lo ha apprezzato e stimato.

Riccardo Diliberto

*Il Direttore e il Comitato di Redazione del Periodico, porgono le più sentite condoglianze alla famiglia.*

## PREMIO AMICI DI MILANO

### Prestigioso riconoscimento per un fisico medico diplomato presso la Scuola di Specializzazione dell'Università di Milano

Sul sito dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano ([istitutotumori.mi.it/INT/notiziedibattiti/premieborse](http://istitutotumori.mi.it/INT/notiziedibattiti/premieborse)) viene data la notizia del conferimento di un prestigioso riconoscimento al dr. Mauro Carrara, che si è diplomato in Fisica Sanitaria nel 2005 presso la Scuola di Specializzazione di Milano. È con viva soddisfazione che portiamo, riprendendola dal sito, questa bella notizia alla conoscenza di tutti i Soci della nostra Associazione.

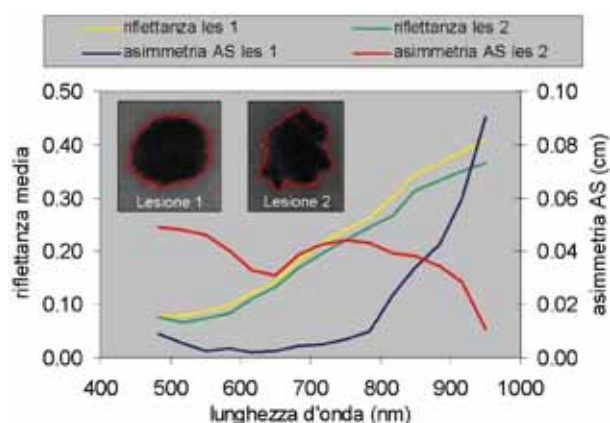


Figura 1: Sono mostrate le curve di riflettanza media e di asimmetria delle aree scure (AS) per le due lesioni riportate all'interno del grafico. Apparentemente le lesioni erano entrambe molto scure, presentando curve di riflettanza media confrontabili. Nonostante la loro difficile interpretazione, la rete neurale (istruita con più di 3000 immagini di lesioni differenti) ha indicato correttamente la lesione 1 come non-melanoma e la lesione 2 come melanoma. Il classificatore ha preso in considerazione la diversa distribuzione delle aree scure all'interno delle due lesioni, valutate al variare della lunghezza d'onda.

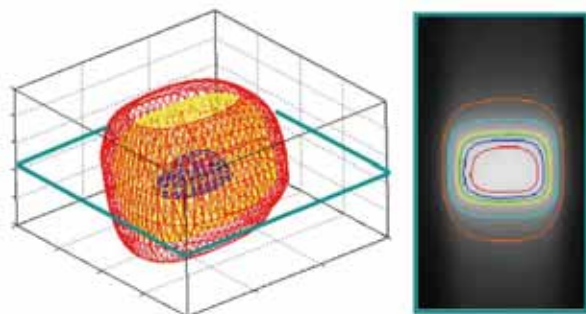


Figura 2: a sinistra sono mostrate le superfici di isodose percentuale per un irraggiamento dinamico (raggi X da 18 MV erogati lungo un arco di 180°; isocentro a 6cm di profondità), ricostruite a partire dalla rilevazione della distribuzioni di dose su sei strati di gel tessuto-equivalenti, posti l'uno affianco all'altro. Le isodosi rappresentate sono: 95% blu, 80% giallo e 40% rosso). A destra sono mostrate le curve di isodose percentuale ottenute lungo il piano indicato in verde nella figura di sinistra. Dal centro verso la periferia, le percentuali di dose rappresentate sono 95%, 90%, 85%, 80%, 60% e 40%.

**Mauro Carrara** tra gli assegnatari dell'edizione 2006 del Premio Internazionale "Amici di Milano", Targa d'Argento del Presidente della Repubblica Italiana e Targa d'Argento del Presidente della Regione Lombardia.

Il 2005 è stato l'anno mondiale della Fisica, in considerazione dei risultati scientifici ottenuti negli ultimi 100 anni. L'inizio di questo periodo è stato individuato nel 1905, anno in cui si sono avute scoperte che hanno avviato il processo di comprensione della struttura microscopica della materia e delle struttura e origine dell'Universo: dal mondo microscopico a quello infinitamente grande. In questi 100 anni i progressi della Fisica hanno avuto un effetto propulsivo anche per altri settori (Chimica, Biologia, Informatica) e hanno generalmente molteplici ricadute applicative. Le tecnologie e le strumentazioni derivate dalle conoscenze dei fenomeni fisici hanno rivoluzionato non solo i diversi settori della ricerca, ma anche la produzione industriale e la vita comune. Uno dei premi conferiti oggi vuole essere un riconoscimento ad un giovane fisico.

Il dott. Mauro Carrara, nato a Genova nel 1975, si è laureato in Fisica presso l'Università degli Studi di Milano nel 2001 e ha conseguito il diploma di Specializzazione in Fisica Sanitaria nel 2005.

Ha svolto la sua attività di ricerca nell'ambito di una collaborazione tra la Sezione di Fisica Medica dell'Università degli Studi di Milano e l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

I risultati conseguiti dal dott. Carrara sono appunto un esempio di come ricerche in Fisica siano la premessa per la realizzazione di apparati innovativi. Il dott. Carrara ha ottenuto brillanti risultati con il trasferimento di metodologie della fisica nucleare alla medicina: rivelatori di radiazione, acquisizione e trattamento veloce dell'informazione.

Vengono illustrati i risultati ottenuti per la diagnosi precoce del melanoma cutaneo (tesi di laurea) e in radioterapia (tesi di specializzazione).

**La sopravvivenza di un paziente affetto da melanoma cutaneo può essere garantita da un'asportazione chirurgica, se la diagnosi non è tardiva.** Presso il gruppo del dott. **Marchesini** dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, è stato progettato e realizzato uno strumento per la diagnosi automatica del melanoma cutaneo. Il dott. Carrara ha dato un rilevante contributo al progetto con un sistema di analisi delle immagini, che utilizza un software su tecniche di classificazione lineare e reti neurali. Lo strumento permette una diagnosi accurata e indipendente da quella clinica e facilita la diagnosi precoce. Per lo strumento realizzato è stato conseguito un brevetto internazionale. Il dott. Carrara risulta tra gli inventori.

La cura dei tumori tramite radioterapia è in rapido sviluppo sia per il ricorso a diversi tipi di radiazione che per il miglioramento delle tecniche di trattamento. È necessario poter controllare e ottimizzare l'irraggiamento dei tessuti malati, preservando il più possibile i tessuti sani circostanti. Il dott. Carrara ha collaborato con la prof.ssa **Gambarini** del Dipartimento di Fisica per mettere a punto un metodo di dosimetria e di simulazione dei tessuti che è ritenuto di grande interesse.

#### **ESPOSIZIONE DEL PAZIENTE NELL'IMPIEGO DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI A SCOPO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO: RUOLO E RESPONSABILITÀ DELLE FIGURE PROFESSIONALI**

*Verona, 15 settembre 2006*

Sede: Polo didattico "G. Zanotto" Viale dell'Università, 4 - Verona

Segreteria Organizzativa: COGEST M.&C. srl - V.lo S. Silvestro 6 - 37122 Verona

Tel. 045 597940 - Fax 045 597265 -

E-mail: [cogest@tin.it](mailto:cogest@tin.it)

#### **INCONTRI MONOTEMATICI DI FISICA MEDICA**

*Roma, 8 novembre 2006*

Con il patrocinio dell'Aifm

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)