

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)

M. Lazzeri (Pisa)

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

Lettera ai Soci AIFM G. Tosi.....	275
Comunicazioni del Segretario L. Bianchi	277
Il Polonio-210, fra storia, fisica e attualità di G. Tosi e G. Pedrolì.....	284
Aspetti radioprotezionistici per la progettazione di un centro PET - PET/CT di P. Moresco	289
Cautela o Professionalità? di G. Tosi	295
Dosimetria nella terapia radiometabolica del carcinoma tiroideo metastatico differenziato a cura del Gruppo di studio AIFM- AIMN "Dosimetria in Terapia Radiometabolica".....	299
A proposito di effetti biologici degli ultrasuoni: la guida CEI 62-131 di R. Novario e F. Tanzi	308
Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics a cura di F. Levrero.....	312
Fisica medica e terapia fisica rigenerativa di F. Bistolfi.....	314
Quadri didattici sul bioelettromagnetismo (parte III) di F. Bistolfi.....	325
Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso: Università degli Studi di Napoli	335
Quiz ammissione Scuola Specializzazione - Fisica Sanitaria di Milano	356
Ettore Majorana: un cenno a opere e vita di E. Recami.....	360
La radioterapia 4D: 3DCRT and time = 4DCTR a cura di E. Rondi	370
Introduzione alla Statistica Medica a cura M.G. Brambilla.....	374
Il metodo Monte Carlo nella Fisica Medica a cura M.G. Brambilla.....	378
Congresso ESTRO 25 a cura R. Cambria	381
ICRP Publication 96 Recensione a cura G. Tosi	382

Stampato nel mese di Gennaio 2007

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: "Nella creazione di Adamo, dipinta da Michelangelo nella Cappella Sistina, l'immagine retrostante la figura di Dio rappresenta, nella trasfigurazione artistica, la sezione sagittale mediana del cervello umano, allegoria del dono all'uomo dell'intelligenza" (elaborazione grafica di Fausto Turrini).

NOTIZIARIO DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE

Anno II, n. 5 - Novembre 2006



PERIODICO ELETTRONICO BIMESTRALE D'INFORMAZIONE IN MEDICINA NUCLEARE

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

iscritto al n. 81180 del registro stampa del Tribunale di Milano, con ordinanza del 24.10.2003 dello stesso Tribunale

Direttore Responsabile: Luigi Mansi, logimans@aimn.it

Segretario Editoriale: Flavia Casareto, flavia.casareto@aimn.it

Saluto del Presidente AIMN

Diana Salvo

Il Notiziario di Medicina Nucleare informatico: verso un nuovo biennio

Luigi Mansi

Oh gran bontà de' cavalieri antichi!

Luigi Mansi (e Ludovico Ariosto)

Congresso Nazionale AIMN 2006 - Rinnovo cariche elettive

I contributi scientifici al convegno AIMN 2006

Alessandro Giordano

Una riflessione... (1)

Riccardo Schiavo

Una riflessione... (2)

Alessandro Giordano

Replica ad un articolo uscito su Doctormet

Massimo Dottorini

Rassegna Stampa Scientifica

Luigia Florimonte e Lorenzo Maffioli

La finestra sul GICR

Marco Chinol

L'unità' produttiva ciclotrone radiofarmacia pet: l'esperienza di Bologna

Stefano Bochi e Mario Marengo

La refertazione della scintigrafia miocardica perfusoria

A cura del GICN

Note dal gruppo di studio in neurologia

Paolo Guerra

EANM - Corso PET / CT in italiano - Gennaio 2007

La finestra su "Il Radiologo" - Il rischio radiologico anche per gli specializzandi

Giuseppe Villa

La finestra sul "Quarterly"

Giovanni Lucignani

La Finestra sull'AFM

Antonio De Agostini

Il nuovo Consiglio Direttivo TSRM-AIMN

Mauro Schiavini

News

Vincenzo Cuccurullo

In Memoriam

LETTERA APERTA AI SOCI DELL'AIFM

Cari Colleghi,

è questo l'ultimo numero del nostro Periodico *Fisica in Medicina* che firmo come Direttore Responsabile. Alcuni mesi fa, infatti, ho deciso, pur se con grande rammarico, di rassegnare le dimissioni dall'incarico che il Consiglio Direttivo mi aveva conferito sin dalla costituzione della nostra Associazione.

A questa decisione sono giunto sulla base, sostanzialmente, di due tipi di considerazioni, le prime di carattere pratico, le seconde di carattere "filosofico".

Da un punto di vista pratico, l'impegno che ho dedicato alla preparazione dei vari numeri si è fatto, con il passare degli anni, sempre più gravoso: i componenti del Comitato di Redazione e molti amici e colleghi conoscono bene gli appelli pressanti che periodicamente rivolgevo loro perché mi aiutassero a "recuperare" lavori, articoli, recensioni, notizie meritevoli di pubblicazione, in modo da mantenere costante, fra le novanta e le cento pagine, pur senza rinunciare alla qualità, la consistenza della nostra Rivista. Dopo sei anni, non mi sento più di affrontare questo impegno, certo estremamente gratificante, ma anche ormai troppo stressante.

Da un punto di vista "filosofico", invece, ritengo che una stessa persona non dovrebbe ricoprire lo stesso incarico per un periodo di tempo troppo lungo. Anche senza pensare più di tanto alla classe politica del nostro Paese, dove le stesse persone continuano da anni -alcune da decenni!- a "occupare la scena", io sono fermamente convinto che senza un adeguato rinnovamento delle persone non ci possa essere progresso in tutti i settori della vita politica, sociale, culturale. Rinnovare significa non fossilizzarsi su pregiudizi, concetti e punti di vista personali, ma dare spazio a nuove idee e ad altre persone, soprattutto ai più giovani.

In questi anni, comunque, anch'io ho cercato di "innovare", partendo dal presupposto che *Fisica in Medicina* non è alternativa, ma complementare, a *Physica Medica*. In quest'ottica, quella di non costituire un Comitato di *Referees* è stata una scelta ponderata, a garanzia, a mio parere, della differenza sostanziale fra le due pubblicazioni: rivista scientifica (*scientific journal*, per usare la lingua inglese, a volte sin troppo cara ai fisici) *Physica Medica*, rivista di "formazione, informazione e aggiornamento", come è scritto chiaramente sulla copertina, *Fisica in Medicina*.

Per questo motivo, in accordo con il Comitato di Redazione, oltre che articoli di carattere tecnico-scientifico, ho sempre ricercato e pubblicato recensioni di documenti di largo interesse (come i *Report* dell'ICRU, le Pubblicazioni dell'ICRP, le Norme CEI) e resoconti di Corsi, Congressi, *Workshop*, in modo da consentire informazione e aggiornamento anche per i Soci che hanno meno opportunità di partecipazione a tali manifestazioni.

Due "rubriche" mi sono state particolarmente a cuore: "Dalle Scuole di Specializzazione" e "Storia, cultura, curiosità". Con la prima ho cercato soprattutto di dare spazio ai giovani, vera linfa vitale della nostra Associazione, pubblicando i "riassunti estesi" delle Tesi di Specializzazione e, quando sono riuscito a recuperarli, i quiz a risposta multipla o i temi proposti dalle varie Scuole in occasione della prova di ammissione.

Con la seconda ho cercato di convincere i Soci a non dimenticarsi mai delle nostre radici e di mostrare loro quanto sia stato lungo e faticoso, ma soprattutto affascinante, il percorso della scienza e della ricerca che ha portato ai risultati attuali.

Da ultimo, ho dedicato particolare attenzione alla scelta delle immagini per la copertina: i riconoscimenti che ho avuto a questo proposito, oltre che avermi molto gratificato, mi hanno convinto di aver fatto una scelta giusta, anche se spesso non facile: una bella copertina può rappresentare il “biglietto da visita” del nostro Periodico, e contribuire al suo apprezzamento e alla sua diffusione.

So che da alcuni è stata ventilata l’idea di passare dalla pubblicazione del Periodico in forma cartacea alla pubblicazione in forma elettronica: sono totalmente e di principio contrario a una scelta del genere: la pubblicazione in forma elettronica, non solo disincentiverebbe completamente chiunque dall’impegno in favore della Rivista, ma, quel che è peggio, non lascerebbe alcuna traccia di quello che, in definitiva, è il messaggio più importante e duraturo del Periodico: il cammino culturale e scientifico dell’Associazione.

A questo punto mi corre l’obbligo, come si suole dire, di ringraziare le Ditte che, con la pubblicità dei loro prodotti, hanno contribuito a finanziare le spese di pubblicazione, e di esprimere tutta la mia riconoscenza al Comitato di Redazione, per il supporto e la collaborazione che mi ha sempre dato; alcuni componenti del Comitato che mi hanno aiutato con maggiore impegno e continuità vorrei ringraziarli in modo particolare, ma non ne faccio i nomi (anche se gli interessati/e non faranno fatica a capire a chi mi riferisco!) per non fare torto agli altri, ai quali comunque va la mia gratitudine.

Per quanto è a mia conoscenza, il Consiglio Direttivo dell’Associazione non ha ancora individuato il mio “successore”: sono comunque sicuro che verrà fatta la scelta più appropriata. Chi prenderà il mio posto potrà comunque contare sulla mia collaborazione e, se lo riterrà utile, su qualche consiglio; sicuramente riuscirà a fare meglio di me.

A tutti i Soci il più affettuoso augurio per un 2007 felice e ricco di soddisfazioni

Giampiero Tosi

Milano, 31 dicembre 2006

COMUNICAZIONI DEL SEGRETARIO

Cari Soci,
in occasione dell'Assemblea Ordinaria dei Soci AIFM tenutasi a Villa Olmo (CO) il 16 novembre scorso ho presentato il bilancio consuntivo 2005 e preventivo 2006. Stato patrimoniale, conto economico e brevi note integrative sono pubblicati sul sito.

Mi preme sottolineare alcuni aspetti relativi al bilancio consuntivo 2005. Viene registrato un disavanzo di bilancio pari a 5.154 euro, nonostante i proventi straordinari derivanti dal Congresso di Verona, pari a 26.128 euro, ottenuti grazie al grande lavoro svolto dal Presidente del Congresso Giorgio Chierogo e dal Servizio di Fisica Sanitaria da lui diretto.

Il disavanzo è legato ad aumenti di spesa non preventivati, principalmente

- 8.000 euro in più dovuti al ritiro degli abbonamenti dei soci spagnoli a Physica Medica
- 5.420 euro per l'affiliazione all'IRPA
- 5.451 euro per il pagamento crediti ECM:
- 4.000 euro per premi miglior tesi di specializzazione a Verona
- 5.000 euro destinati alla ricerca per il Servizio di Fisica Sanitaria di Verona a riconoscimento del lavoro svolto per la realizzazione del Congresso 2005
- 2.500 euro per la realizzazione del libro bianco sulla ricerca
- 2.000 euro per la stampa delle *brochures* sull'attività del fisico medico
- oltre ad altri aumenti di minore entità per un totale di altri 5.500 euro circa.

La gestione precedente (2004) si era conclusa anch'essa con un disavanzo pari a circa 10.000 euro.

Analizzando le spese sostenute dall'AIFM in questi anni, colgo una crescita degli investimenti a favore dei Soci, in particolare per quanto riguarda la formazione (accreditamento ECM e implementazione del Sistema di Gestione della Qualità secondo gli standard ISO, passo necessa-

rio perché l'AIFM possa diventare *provider* di eventi formativi), la stampa di Linee Guida, frutto dei gruppi di lavoro (*Report AIFM*), gli impegni che hanno comportato viaggi di carattere istituzionale da parte di Presidente, Consiglieri, e Soci individuati dal Consiglio Direttivo, le attività dei Gruppi Regionali.

Gli strumenti web messi a disposizione sul sito hanno fornito a Soci, Consiglieri, Gruppi Regionali, Gruppi di lavoro, strumenti efficaci per la gestione delle loro attività, a partire dall'iscrizione e registrazione *on line*. In questo caso, grazie soprattutto all'impegno profuso dal nostro *webmaster*, un investimento economico minimo ha fornito all'AIFM servizi potenti e *user friendly*.

Per poter continuare a garantire i servizi offerti e possibilmente a potenziarli senza andare incontro a bancarotta si rende necessaria una revisione delle quote associative, ferme da tre anni. Il Consiglio Direttivo ha stabilito, nella riunione del 15 novembre, le seguenti nuove quote:

- soci ordinari: 120 euro
- soci juniores: 60 euro

Le nuove quote, pur mantenendosi sensibilmente inferiori a quelle delle Associazioni Mediche dell'area radiologica, ci consentiranno di affrontare serenamente le prossime gestioni, favorendo anche l'associazione degli specializzandi (equiparati ai soci juniores anche se di età superiore a 32 anni) e di fisici medici nei paesi in via di sviluppo (iscrizione gratuita) con i quali si è stabilito un rapporto di cooperazione.

Colgo l'occasione per ringraziare tutti, a partire da presidente e consiglieri, per il contributo dato al raggiungimento dei risultati ottenuti.

Rimanendo a disposizione per qualsiasi chiarimento, porgo a ciascuno i migliori saluti.

Il Segretario Generale e Tesoriere AIFM
Lorenzo Bianchi

BILANCIO AL 31 DICEMBRE 2005

STATO PATRIMONIALE	Esercizio 2005	Esercizio 2004
ATTIVO		
Disponibilità liquide		
- banche c/c e c/c postale	50.815	47.010
	<u>50.815</u>	<u>47.010</u>
Crediti diversi		
- Villa Cagnola fondo spese	1.083	2.283
	<u>1.083</u>	<u>2.283</u>
Ratei e risconti		
- risconti attivi		
- ratei attivi	22.494	2.610
	<u>22.494</u>	<u>2.610</u>
TOTALE	74.392	51.903
PASSIVO		
Fondo patrimoniale		
- avanzo di gestione 1999	11.200	11.200
- disavanzo di gestione 2000	-5.823	-5823
- disavanzo di gestione 2001	-33	-33
- avanzo di gestione 2002	12.996	12.996
- avanzo di gestione 2003	8.139	8.139
- disavanzo di gestione 2004	-9.912	- 9,911
- disavanzo di gestione 2005	-5.154	
	<u>11.413</u>	<u>16.568</u>
Debiti a breve		
- verso diversi	8.640	10.565
	<u>8.640</u>	<u>10.565</u>
RATEI E RISCONTI		
- ratei passivi	32.830	24.770
- riscontri passivi	21.509	
	<u>54.339</u>	<u>24.770</u>
TOTALE	48.845	51.903
RENDICONTO ECONOMICO		
ENTRATE		
ENTRATE ORDINARIE		
- Quote associative	57.523	52.344
- Quote associative congressuali	21.128	
- Quote assoc. relative ad anni precedenti		4.556
- Erog.ni liberali	2.700	
	<u>81.351</u>	<u>56.910</u>
PROVENTI STRAORDINARI		
- Sopravvenienze attive	0	0
	<u>0</u>	<u>0</u>
PROVENTI FINANZIARI		
- Interessi attivi c/c	228	315
	<u>228</u>	<u>315</u>
TOTALE	81.579	57.225

	Esercizio 2005	Esercizio 2004
USCITE		
- Locazioni	1.200	1.200
- Telefoniche	60	
- Servizi di segreteria e da terzi	2.337	540
- Servizio certificazione di qualità		2.722
- Contributi ad altre associazioni	9.056	3.183
- Stampa sociale	32.785	28.508
- Stampati isituzionali		1.068
- Acquisto Notebook asus per segreteria	1.000	
- Sito Internet ed abb.to	985	876
- Convegni e corsi e congressi	268	
- Corsi ECM	5.451	1.955
- Borse di studio	4.000	
- Corrieri		
- Consulenze amm.ve e notarili	2.296	2.892
- Collaborazioni (fondo ricerca assegnato a U.O)	5.000	2.000
- Spese viaggi e ristoranti- alberghi e congressi	18.603	14.999
- Cancelleria e stampati	1.240	408
- Spese bancarie e di c.c.postale	1.944	1.586
- Omaggi	97	
- Spese varie amministrative e manuntenzioni	411	
- Sopravvenienze passive		5.200
	<u>86.733</u>	<u>67.136</u>
Disavanzo di gestione	-5.154	-9.911
Avanzo di gestione	81.579	57.225
DETTAGLI AL BILANCIO 31.12.2005		
RATEI ATTIVI		
- Quote iscriz. Congresso di Verona da ricevere	21.128	
- Quote dell'eser. incassate nell'eser. succ.	1.138	2.295
- Interessi attivi c/c bancario	228	315
	<u>6.446</u>	<u>2.610</u>
DEBITI DIVERSI		
- Quote associative anno successivo		1.305
- Ritenute irpef da versare		
- Premi per tesi da erogare		
- Cruccolini conto assicurazioni	8.640	9.260
	<u>8.640</u>	<u>10.565</u>
RATEI PASSIVI		
- Istituto Edit. Poligr.		9.982
- Iscrizione EFOMP	2.109	
- Studio Colella - cons. fiscale-amm.va	2.296	2.122
- Notaio Rosselli (atto modifica Statutoe Regol.)		770
- Rimborsi viaggi e ristoranti	288	3.126
- Editrice Liguria		1.068
- Omicron s.r.l.	4.211	4.815
- Easy nolo	56	112
- Physica Medica	15.900	
- Rateo comp. Esposito (libro bianco su ricer.)	2.500	
- Spese bancarie e postali	142	116
- Versamento ECM ferrania		659
- Rimborso spese e comp.so Turrini	5.328	2.000
	<u>32.830</u>	<u>24.770</u>

	Esercizio 2005	Esercizio 2004
DETTAGLI REND. ECON. - 31.12.2005		
CONTRIBUTI AD ALTRE ASSOCIAZIONI		
- IOMP	1.227	1.228
- URPA	5.420	1.955
- EFOMP	2.109	
- FIRR	300	
	<u>9.056</u>	<u>3.183</u>
STAMPA SOCIALE		
- Rivista "Fisica in Medicina"	14.885	13.031
- Report AIFM		5.494
- Rivista "Phisica Medica"	17.900	9.982
TOTALE	<u>32.785</u>	<u>28.507</u>
SOPRAVVENIENZE PASSIVE		
- Saldo Physica Medica 2003		4.500
- Saldo affitto Villa Cagnola 2003		700
		<u>5.200</u>

BILANCIO PREVENTIVO 2006	
ENTRATE	
Avanzo gestioni precedenti	11.413
Quote associative anno 2004 (530 soci ordinari)	47.700
Quote associative anno 2004 (170 soci juniores)	7.650
Interessi attivi c/c	300
Erogazioni liberali	
	<u>TOTALE 67.063</u>
USCITE	
Rimborsi spese direttivo e comitati vari	15.000
Commercialista	2.500
Spese per segreteria	4.000
Physica Medica	18.000
Fisica in Medicina	15.000
Report AIFM	
Spese bancarie (Banca Sella 4%)	800
Spese bancarie BCI e c/c postale	700
Spese sito internet (www.aifm.it)	1.500
Consiglio prof.le e gruppi regionali	4.000
Oneri accreditamento Provider ECM	6.000
Quota per adesione IRPA	5.420
Quota per adesione EFOMP	2.500
Quota per adesione IOMP	1.500
Quota per adesione FIRR	150
	<u>TOTALE 76.670</u>
Avanzo previsto	<u>-9.607</u>

BREVI NOTE AL BILANCIO CHIUSO AL 31 DICEMBRE 2005

Gentilissimi Consiglieri e Associati,

il bilancio al 31 dicembre 2005, settimo anno di vita della nostra Associazione, che porto alla Vostra approvazione, presenta un disavanzo di € 5.154, che anche se inferiore a quello dello scorso esercizio, è dovuto essenzialmente all'incremento dei costi istituzionali, che sono serviti a dare un sempre maggiore impulso all'Associazione.

Analizzando le poche voci di bilancio, che peraltro sono già chiare, si rileva una buona **disponibilità liquida**: € 50.815 risultante dalla somma dei saldi risultanti sul c/c bancario e sul c/c postale.

I **Ratei attivi** di € 22.494 riguardano quote 2005 incassate nel 2006 e quote incassate durante l'ultimo congresso oltre ad interessi attivi da ricevere sul c/c postale.

I **debiti** sono composti da premi assicurativi incassati dai nostri associati e da versare al broker.

I **ratei passivi** ammontanti a € 32.830 sono dovuti a altre spese di competenza dell'esercizio in esame ma pagate nel 2006.

Passando al

Rendiconto Economico si può sottolineare che, il numero delle adesioni per un importo di € 57.523, è notevolmente aumentato rispetto allo scorso anno, ed in più vi è stato un notevole incremento delle quote per il congresso dello scorso anno.

I **Proventi finanziari**, sono costituiti dai interessi attivi di c/c e postale maturati nel corso dell'esercizio, pari ad € 228.

Per quanto riguarda i **Costi**, penso che le voci di bilancio non abbisognino che dei seguenti chiarimenti:

- i contributi ad altre Associazioni si riferiscono al saldo 2005 in linea con quanto versato nel 2004, oltre alla nuova iscrizione IRPA.
- per la stampa sociale il costo è notevolmente aumentato rispetto alla previsione e al consuntivo 2004
- le spese viaggi sono aumentate, ma poco di più di quanto preventivato.

Il preventivo che presento alla Vostra approvazione tiene già conto di tutti quegli aggiustamenti che porteranno il bilancio 2006 ancora in perdita, a meno di nuove erogazioni liberali. In tutti i casi il saldo patrimoniale sarà sempre positivo.

Vi prego di voler prendere in considerazione l'adeguamento della quota sociale.

Per concludere, la nostra Associazione ha chiuso dal punto di vista amministrativo in modo soddisfacente il suo settimo anno di vita, tenuto conto degli investimenti a favore dei soci per: ECM, certificazione qualità, rapporti con le altre società scientifiche e con gli stessi associati. Non mi resta che ringraziare tutti i Consiglieri e Associati che hanno collaborato per il raggiungimento di tale risultato.

Il Segretario Amministrativo
(Dr. Lorenzo Bianchi)

Il Polonio-210, fra storia, fisica e attualità

Giampiero Tosi¹ e Guido Pedrolì²

¹Servizio di Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS - Milano

²Struttura Complessa di Fisica Sanitaria, A.O. Niguarda Ca'Granda - Milano

Introduzione

La morte a Londra dell'agente segreto russo Alexander Litvinenko in seguito ad "avvelenamento" con ^{210}Po , ha portato questo radionuclide, noto sinora solamente nella cerchia ristretta dei fisici nucleari, alla ribalta della cronaca; nulla, forse, poteva catturare tanto l'interesse dei *media* e della gente comune, quanto l'intreccio fra una vicenda di spionaggio e la radioattività e i danni che la stessa può procurare. Radioattività e radiazioni evocano, nell'immaginario collettivo, eventi tragici, come quelli di Hiroshima, Nagasaki, Chernobyl, e lo spettro di un olocausto nucleare dell'intera umanità, quale si paventava all'epoca della "guerra fredda". Spesso, in un passato anche recente, alle radiazioni sono state attribuite "colpe" che probabilmente non avevano. Questa volta, invece, sono state con certezza le radiazioni, sotto la forma delle particelle α emesse dal polonio-210, a provocare la morte dell'agente segreto russo e, con ogni probabilità, la contaminazione di molte altre persone.

Questa vicenda ci ha offerto lo spunto per "rivedere" la storia della scoperta del polonio e per illustrarne schematicamente le proprietà fisiche e la tossicità radiologica.

Un po' di storia

Nella seconda metà degli anni '90 del XIX secolo, Maria Sklodowska e il marito, Pierre Curie, insieme con Henry Becquerel (lo scopritore della radioattività) dedicavano tutte le loro energie allo studio della radioattività presente nella pechblenda e in altri minerali uraniferi. Dopo aver identificato uranio e torio, i coniugi Curie si accorsero della presenza, seppure in tracce, di un elemento "molto più radioattivo" non solo dell'uranio e del torio considerati separatamente, ma anche di una loro miscela. Dopo un lungo lavoro riuscirono a separare, per via chimica, quantità minime di un elemento sino allora sconosciuto (con $Z = 84$), avente proprietà chimiche simili a quelle, già note a quell'epoca, del tellurio ($Z = 52$) e del bismuto ($Z = 83$). In onore della sua Patria, la Polonia, che allora non

esisteva come stato indipendente (lo sarebbe diventato nel 1918, alla fine della I Guerra Mondiale), ma era divisa fra Prussia, Russia e Austria, Maria diede al nuovo elemento il nome di *polonio*.



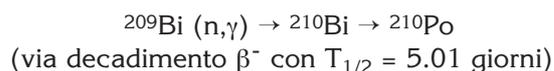
Figura 1. Marie Curie, nel suo Laboratorio parigino, insieme con H. Becquerel e il marito Pierre

Le proprietà delle particelle α emesse nel decadimento radioattivo del polonio, furono studiate a fondo dalla figlia di Marie Curie, Irène, nella sua Tesi di dottorato. La stessa Irène utilizzò a lungo il polonio nelle sue ricerche sulla radioattività artificiale, culminate con il celeberrimo lavoro, scritto in collaborazione con il marito, Frédéric Joliot, *Production artificielle d'éléments radioactives. Preuve chimique de la transmutation des éléments*, che valse a entrambi, nel 1935, il Premio Nobel per la Chimica. Forse è poco noto, che Irène fu probabilmente la prima, certamente la più nota, vittima del micidiale ^{210}Po : morì infatti nel 1956 a Parigi di una forma di leucemia provocata certamente dall'incorporazione di quantità minime in senso ponderale, ma grandi dal punto di vista dell'attività e della dose, del radionuclide scoperto dalla madre.

Il polonio ha avuto largo impiego nell'ambito della fisica nucleare per la preparazione di sorgenti di polonio-berillio, in grado di produrre tramite reazioni (α, n) una quantità di neutroni tanto più grande quanto maggiore l'attività del polonio presente nelle sorgenti, con una "resa" di produzione di neutroni (2.5×10^6 neutroni \cdot s⁻¹ per Ci, aventi un'energia media di 4.3 MeV e massima di 10.8 MeV) maggiore di quella ottenibile bombar-

dando altri elementi leggeri (quali alluminio, fluoro-19, litio o magnesio) con le particelle α emesse dallo stesso polonio.

La necessità di disporre di quantità di polonio maggiori di quelle ricavabili dalla pechblenda mediante estrazione chimica, portò già nel 1934 a produrre artificialmente il polonio bombardando il bismuto con neutroni, secondo la reazione:



Per un flusso di 10^{12} n/cm²/s, l'attività specifica alla saturazione è pari a 1500 μCi di ^{210}Po per grammo di bismuto.

Sorgenti di ^{210}Po prodotto artificialmente furono utilizzate negli anni '40 durante il *progetto Manhattan*, finalizzato come è noto alla realizzazione della prima "pila atomica" e delle prime bombe atomiche, per generare tramite reazioni (α,n) flussi di neutroni sufficienti a innescare la reazione di fissione.

Le proprietà fisiche e chimiche

^{210}Po decade per emissione α con energia di 5.305 MeV; una minima parte dei decadimenti (0.0012%) è accompagnata dall'emissione di radiazione γ con un'energia di circa 800 keV. L'emivita fisica è uguale a 138.38 giorni; l'attività specifica del polonio è altissima: 1.66×10^{14} Bq/g (4.48×10^3 Ci/g), circa 5000 volte più elevata di quella del ^{226}Ra : ciò significa che 1 mg di ^{210}Po emette tante particelle α quanto 5 g di ^{226}Ra !

Il polonio è insolubile in acqua, debolmente solubile in soluzioni alcaline, solubile in soluzioni a bassa acidità; diffonde facilmente in aria: sebbene la temperatura di fusione del polonio sia di 254 °C e quella di passaggio allo stato di vapore sia molto elevata (962 °C), il 50% di un campione di polonio riscaldato in aria a una temperatura di poco superiore a 50 °C vaporizza nel giro di un paio di giorni. Questo fenomeno, apparentemente inspiegabile, è probabilmente dovuto alla "spallazione"¹ di piccoli agglomerati di atomi di polonio da parte delle particelle α .

La rivelazione

Se si vuole rivelare la presenza di una sor-

gente di polonio, occorre anzitutto tenere conto del brevissimo percorso nella materia delle particelle α emesse. La finestra, anche se sottile, di un contatore di Geiger o di un contatore proporzionale non consente il passaggio delle particelle nel volume sensibile del rivelatore. Per contro, se la sorgente si trova all'interno del rivelatore, il suo percorso nel gas di riempimento è minore delle dimensioni del rivelatore stesso, e l'efficienza di rivelazione è prossima al 100%. Per questo motivo, si utilizzano contatori proporzionali *windowless* (senza finestra) a flusso. La misura assoluta dell'attività di una sorgente di ^{210}Po , come di qualsiasi altra sorgente α -emittente, è quindi relativamente semplice, e comporta solamente la valutazione dell'angolo solido effettivo sotteso dal volume attivo del contatore (che per sorgenti "planari" è molto vicino a 2π) ed eventualmente piccole correzioni per l'autoassorbimento e la diffusione delle particelle α nella sorgente.

Contatori proporzionali a flusso non sono invece utilizzabili per la rivelazione di eventuali contaminazioni superficiali da ^{210}Po . Per questo scopo, vengono invece utilizzati cristalli scintillatori inorganici; quello che meglio si presta, per la sua elevata efficienza di scintillazione, alla rivelazione di contaminazioni da radionuclidi α -emittenti è il solfuro di zinco attivato con argento, ZnS(Ag), sotto la forma di "schermi" sottili (< 25 mg/cm²) accoppiati con un fotomoltiplicatore. Vale la pena di ricordare che questi schermi rivestirono un ruolo essenziale nelle ricerche di Rutherford, che grazie ad essi riuscì a visualizzare le interazioni delle particelle α mediante un microscopio a piccolo ingrandimento.

Per la spettroscopia delle particelle α vengono invece utilizzati rivelatori a barriera superficiale di silicio, fatti funzionare a temperatura ambiente e calibrati su sorgenti di ^{241}Am (che nel 13% dei decadimenti nucleari emette particelle α con energia di 5.44 MeV, nell'85% con energia di 5.48 MeV). La risoluzione in energia di questi rivelatori è altissima, potendo raggiungere una FWHM di 12 keV.

Per rivelare la presenza di tracce anche minime di ^{210}Po in campioni ambientali o

¹ In fisica nucleare, per "spallazione" (*spallation*) si intende una reazione nucleare prodotta da "proiettili" di alta energia, nella quale due o più frammenti o particelle, come per esempio neutroni o protoni, sono espulsi dal nucleo bersaglio.

biologici (come il sangue o le urine), si utilizzano invece contatori a scintillazione in fase liquida: la risoluzione in energia è relativamente bassa, dell'ordine del 5-8%, ma l'efficienza di rivelazione è prossima al 100%.

Gli impieghi del polonio-210

In conseguenza della elevatissima attività specifica, quantità anche piccole di ^{210}Po sono in grado di "liberare" una grande quantità di energia per unità di tempo: 1 g di polonio, che a causa dell'emissione α si autoriscalda alla temperatura di 500 °C, libera una grande quantità di energia per unità di tempo, generando una potenza di 140 W. Quantità relativamente grandi (alcuni grammi) di polonio sono state utilizzate nei satelliti artificiali come sorgente di calore per alimentare celle termoelettriche e nei piccoli veicoli per l'esplorazione del suolo lunare per riscaldarne i componenti.

In campo industriale, sorgenti di polonio con attività relativamente elevate (sino a una ventina di MBq) sono state utilizzate per lungo tempo nell'industria fotografica e tessile per eliminare le cariche statiche che si formano durante lo svolgimento dei rulli di pellicole/filati; oggi, questo tipo di utilizzo del polonio è stato praticamente abbandonato, per l'elevatissima radiotossicità del radionuclide.

Sorgenti di Po-Be, che come si è già detto sono in grado di produrre quantità elevate di neutroni, vengono utilizzate sia nell'ambito della ricerca di base in fisica nucleare, sia per "innescare" le reazioni di fissione nei reattori nucleari.

Per la taratura di rivelatori di particelle α sono disponibili in commercio sorgenti sigillate di ^{210}Po con attività relativamente bassa (≤ 3.7 kBq).



Figura 2.
Sorgente commerciale di ^{210}Po da 3.7 kBq per taratura di rivelatori per spettrometria α

Il comportamento biologico

Il polonio non entra nella composizione elementare dell'uomo standard. L'apporto alimentare è nullo. I valori dell'emivita effettiva del ^{210}Po nell'organismo intero e in alcuni organi, riportati nel documento *Eur 4606-f: Atlas médical des radionucléides utilisés en médecine, biologie, industrie et agriculture* (1971), sono i seguenti:

- organismo intero : 25 giorni
- reni : 46 giorni
- milza : 52 giorni
- fegato : 32 giorni
- ossa : 20 giorni

mentre la pubblicazione 67 dell'ICRP (1993) riporta un valore di emivita effettiva uguale per tutti gli organi e tessuti pari a 36,7 giorni.

Gli organi critici sono la milza, il fegato, i reni, il midollo osseo e le superfici ossee per i composti solubili; i polmoni e la parte inferiore del grosso intestino (LLI) per quelli insolubili.

L'organo nel quale si accumula maggiormente il polonio riveste un ruolo importante dal punto di vista delle conseguenze a breve, medio o lungo termine. Le alterazioni ematologiche sono diverse, a seconda che il radionuclide si concentri maggiormente nei linfonodi e nella milza piuttosto che nelle ossa. Lo stato di dispersione o di aggregazione riveste anch'esso un ruolo importante: nel caso di dispersione, i macrofagi possono agire concentrando e aumentando le dimensioni delle particelle. Questo processo aumenta la nocività del polonio per le cellule vicine agli aggregati e ne diminuisce l'escrezione per via renale.

Secondo la pubblicazione ICRP n. 67, nel caso di incorporazione per ingestione il 50% del polonio viene escreto direttamente per via fecale, mentre il restante 50% entra rapidamente nel circolo ematico e nel compartimento di trasferimento. Il polonio entrato nel compartimento di trasferimento viene depositato nel fegato (30%), reni (10%), milza (5%), midollo osseo (10%) e altri tessuti (45%). L'escrezione avviene per via fecale e urinaria nel rapporto 2:1. Nel caso di incorporazione per inalazione il 10% del polonio ad eliminazione rapida (F) o media (M) e l'1% di quello ad eliminazione lenta (S) entra nel tratto gastro-intestinale (ICRP 71).

La tossicità radiologica

L'esposizione esterna a sorgenti di ^{210}Po non comporta alcun rischio biologico o sanitario: le particelle α sono infatti completamente assorbite dagli abiti o, per le parti del corpo scoperte, dallo strato morto dell'epidermide. L'incorporazione (per ingestione, per inalazione o attraverso ferite) può invece provocare danni gravissimi, e anche la morte, a seconda della quantità incorporata. L'efficacia biologica relativa (EBR), o il fattore di ponderazione W_R delle particelle α , hanno un valore prossimo a 20: la dose equivalente (espressa in Sv) è quindi di circa un fattore 20 maggiore della dose assorbita (espressa in Gy).

Nota la quantità di attività introdotta nell'organismo per inalazione o per ingestione, è possibile calcolare il valore della *dose equivalente impegnata* ai vari organi e della *dose efficace impegnata* utilizzando i *coefficienti di dose impegnata per unità di introduzione per inalazione/ingestione*, espressi in Sv/Bq, riportati nelle pubblicazioni dell'ICRP n. 67 (1993) e n. 71 (1995). Nella tabella I sono mostrati i *coefficienti di dose impegnata per unità di introduzione per inalazione/ingestione* per individui della popolazione di età superiore a 17 anni per quanto riguarda la dose equivalente gli organi critici (reni, fegato, milza, midollo osseo, superfici ossee, parete della parte inferiore del grosso intestino e polmoni) e la dose efficace:

Coefficienti di dose equivalente e dose efficace impegnata per unità di introduzione (Sv/Bq)				
	per inalazione			per ingestione
	F*	M*	S*	
reni	6.4×10^{-6}	2.2×10^{-6}	1.1×10^{-7}	1.3×10^{-5}
fegato	3.3×10^{-6}	1.2×10^{-6}	5.7×10^{-8}	6.6×10^{-6}
milza	5.5×10^{-6}	1.9×10^{-6}	9.6×10^{-8}	1.1×10^{-5}
midollo osseo	1.3×10^{-6}	4.6×10^{-7}	2.3×10^{-8}	2.6×10^{-6}
superfici ossee	8.0×10^{-7}	2.8×10^{-7}	1.4×10^{-8}	1.6×10^{-6}
LLI (parete)	1.5×10^{-7}	6.2×10^{-8}	1.6×10^{-8}	3.2×10^{-7}
polmoni	1.6×10^{-7}	2.6×10^{-5}	3.5×10^{-5}	2.8×10^{-7}
dose efficace	6.1×10^{-7}	$3,3 \times 10^{-6}$	$4,3 \times 10^{-6}$	1.2×10^{-6}

* Tipo di eliminazione dai polmoni:

F: fast (rapida) - M: medium (media) - S: slow (lenta)

Tabella I. Coefficienti di dose equivalente impegnata agli organi critici e di dose efficace impegnata per unità di introduzione per inalazione/ingestione per individui della popolazione di età superiore a 17 anni

Considerando che la $LD_{50/30}$ (dose letale per il 50% degli individui esposti entro 30 giorni dall'esposizione) si colloca attorno a 4.5 Sv e tenendo conto dei valori dei coefficienti di dose equivalente impegnata, si può affermare che è sufficiente l'incorporazione di qualche decina di nanogrammi (ng) di ^{210}Po per provocare la morte dell'individuo coinvolto entro 30 giorni dall'incorporazione. È chiaro che l'incorporazione di quantità più elevate è letale entro un intervallo di tempo minore. L'incorporazione di quantità più pic-

cole comporta il rischio di cancerogenesi tardiva radioindotta, con una probabilità di accadimento del 5-10% per Sv.

La valutazione della contaminazione interna

L'eventuale presenza di contaminazione interna di ^{210}Po in un individuo può essere rivelata da misure effettuate sugli escreti. La procedura più semplice consiste nella misura mediante scintillazione liquida delle particelle α emesse dal ^{210}Po presente nelle urine. La sensibilità del metodo è dell'ordine di 5-6

Bq/kg.

Nella tabella II sono mostrate le escrezioni giornaliere da ^{210}Po nelle urine a seguito di una incorporazione per ingestione di 10 kBq, determinate in base ai parametri biologici indicati dalla pubblicazione ICRP n. 67 sopra riportati.

Attività escreta nelle urine	
Intervallo di tempo dal momento dell'incorporazione (giorni)	Attività escreta nelle urine (Bq/giorno)
1-2	22,5
2-3	22
6-7	20,4
14-15	17,6
29-30	13,2
59-60	7,5

Tabella II. Escrezioni giornaliere di ^{210}Po nelle urine a seguito dell'incorporazione per ingestione di 10 kBq

OTTIMIZZAZIONE E DOSIMETRIA NELLE PRATICHE SPECIALI:
RADIOLOGIA PEDIATRICA E INTERVENTISTICA,
TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA, SCREENING RADIOLOGICO

Data indicativa: entro maggio 2007

Il Responsabile Scientifico: A. Torresin **Comitato Scientifico:** R. Padovani, R. Ropolo

Ottimizzazione: potrebbe essere organizzata con la componente medica (radiologi)

Argomenti:

- Radiologia digitale
- Radiologia interventistica
- Screening: Mammografia digitale; screening polmone e colon (?)
- Tomografia computerizzata: MSCT e cardiacCT
- Radiologia pediatrica (argomento da individuare: TC ?)

Dosimetria:

aggiornamenti su protocolli/metodi (dosimetria on-line, DICOMheader, MPPS, etc.) di:

- dosimetria per la radiodiagnostica, TC e radiologia interventistica
- dosimetria per la radiodiagnostica (ICRU 74, IAEA Code of Practice)

Volendo dare una valenza europea al corso si deve:

- concordare con EFOMP il comitato scientifico
- definire un contratto con EFOMP per corsi AIFM-EFOMP
- se il corso viene svolto prima della fine di aprile 2007, vi potrebbe essere il supporto di SENTINEL (progetto di ricerca Europeo di radioprotezione in radiologia digitale, screening e radiologia interventistica); Sentinel ha negli obiettivi la stesura di programmi di formazione per le diverse figure professionali (questo corso rappresenterebbe un modello per la componente di fisica medica); Sentinel potrebbe supportare il costo di alcuni relatori. Faccio parte del coordinamento del gruppo e posso farmi carico dei contatti con il coordinatore (Keith Faulkner, Newcastle)

ASPETTI RADIOPROTEZIONISTICI PER LA PROGETTAZIONE DI UN CENTRO PET - PET/CT ALLA LUCE DELLE INDICAZIONI AAPM (TASK GROUP 108) E DI ALTRI DATI DI LETTERATURA

Paola Moresco

Struttura Semplice di Fisica Medica - A.O. Ospedale Santa Corona - Pietra Ligure

1 Introduzione

Nel variegato panorama di pubblicazioni, studi e simulazioni dell'ottimizzazione degli aspetti radioprotezionistici per la realizzazione "in sicurezza" di centri PET o CT/PET, per rilevanza della fonte e completezza di dati forniti la Pubblicazione delle Linee Guida del Task Group (TG) 108 dell'AAPM sicuramente costituisce un punto di riferimento per chi si debba confrontare con questo problema.

Questa recensione si pone lo scopo di schematizzare i contenuti della Pubblicazione del TG108 confrontandoli, per quanto possibile, con altre indicazioni di letteratura e di analizzare gli aspetti progettuali che devono necessariamente trovare un giusto compromesso fra il rispetto degli obiettivi di progetto e le esigenze edilizie, impiantistiche ed economiche inerenti alla realizzazione delle schermature.

2 Radioisotopi β^+ emittenti di impiego clinico

Tutti i tomografi PET si basano sulla rilevazione in coincidenza dei fotoni da 511 keV originati dal fenomeno di annichilazione dei positroni emessi dal radionuclide impiegato come tracciante, con gli elettroni dei tessuti corporei.

I radioisotopi β^+ emittitori di impiego per l'imaging medico sono caratterizzati da brevi (a volte brevissimi) tempi di dimezzamento e, di conseguenza, molti di essi necessitano di essere impiegati nello stesso centro di produzione. Fa eccezione il F-18, che con un $T_{1/2}$ pari a 110 min può essere distribuito a più Centri dislocati rispetto al ciclotrone di produzione.

Viene di seguito riportata una tabella con le principali caratteristiche fisiche dei radionuclidi più comunemente impiegati in PET, sebbene la trattazione seguente riguardi specificamente il caso dell'impiego di F-18.

3 ^{18}F . Coefficienti di attenuazione in diversi materiali

Il coefficiente di attenuazione e, di conseguenza, l'HVL per il ^{18}F dipende fortemente dalle condizioni di misura e in letteratura sono riportati valori anche molto differenti fra loro.

Per esempio, in condizioni di buona geometria con sorgente di radiazione collimata si arriva a stimare uno strato emivalente pari a 4.1 mm di piombo e 3.4 cm di calcestruzzo. Questi valori non sono sufficienti per una progettazione cautelativa delle barriere, poi-

Tabella I

Nuclide	$T_{1/2}$	Tipo di decadimento	Energia massima dei positroni emessi (MeV)	Energia dei fotoni emessi (keV)	Costante Gamma Specifica Γ ($\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2/\text{MBq}\cdot\text{h}$)
^{11}C	20.4 min	β^+	0.96	511	0.148
^{13}N	10.0 min	β^+	1.19	511	0.148
^{15}O	2.0 min	β^+	1.72	511	0.148
^{18}F	109.8 min	β^+ , EC	0.63	511	0.143
^{64}Cu	12.7 h	β^+ , β^+ , EC	0.65	511, 1346	0.029
^{68}Ga	68.3 min	β^+ , EC	1.9	511	0.134
^{88}Rb	76 s	β^+ , EC	3.33	511, 775	0.139
^{124}I	4.2 d	β^+ , EC	1.54, 2.17	511, 603, 1693	0.185

chè trascurano il contributo della radiazione diffusa. I fattori di trasmissione (K) utilizzati nel *Report AAPM* si basano sui risultati di simulazioni Monte Carlo effettuate da uno degli autori considerando una sorgente in cattiva geometria (*broad beam*) e diversi materiali assorbitori.

I fattori di trasmissione ricavati dalle simulazioni Monte Carlo possono essere interpolati secondo la formula di Archer (ref):

$$K(x) = \left\{ \left[1 + \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \right] e^{\alpha x} - \left(\beta / \alpha \right) \right\}^{\frac{1}{\gamma}}$$

I risultati delle interpolazioni sono riportati nella Fig. 1 e nella Tabella II.

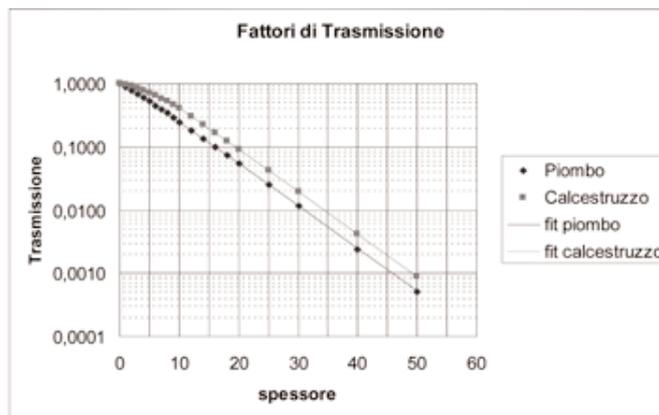


Fig. 1. Fattori di trasmissione in piombo e calcestruzzo per F-18 ricavati da simulazioni Monte Carlo

Tab. II. Parametri per l'interpolazione dei fattori di trasmissione del ^{18}F in diversi materiali secondo la formula di Archer.

Materiale	α (cm^{-1})	β (cm^{-1})	γ
Piombo	1.543	-0.4408	2.136
Calcestruzzo	0.1539	-0.1161	2.0752

Tab. III. Fattori di trasmissione in piombo e calcestruzzo per il ^{18}F ricavati da simulazioni Monte Carlo

Spessore ^{ab}	Fattori di trasmissione (K)	
	Piombo	Calcestruzzo ^c
0	1.0000	1.0000
1	0.8912	0.9583
2	0.7873	0.9088
3	0.6905	0.8519
4	0.6021	0.7889
5	0.5227	0.7218
6	0.4522	0.6528
7	0.3903	0.5842
8	0.3362	0.5180
9	0.2892	0.4558
10	0.2485	0.3987
12	0.1831	0.3008
14	0.1347	0.2243
16	0.0990	0.1662
18	0.0728	0.1227
20	0.0535	0.0904
25	0.0247	0.0419
30	0.0114	0.0194
40	0.0024	0.0042
50	0.0005	0.0009

^a Spessore in mm per il piombo

^b Spessore in cm per il calcestruzzo

^c Densità del calcestruzzo = 2.35 g/cm³

4 Ipotesi di calcolo delle schermature

Nel dimensionamento delle schermature occorre tenere conto di numerosi fattori che dipendono da:

- carico di lavoro
- attività media somministrata al singolo paziente
- tempo di permanenza del paziente all'interno del centro
- ubicazione del Centro in relazione alla destinazione d'uso dei locali limitrofi

Anche il tipo di tomografo utilizzato può avere una ricaduta sull'aspetto radioprotezionistico, dal momento che influenza l'attività di radiotracciante necessaria per l'esecuzione dell'esame.

A seconda del produttore i tomografi PET possono acquisire i dati in modalità 2D e/o 3D.

In modalità 2D i setti di piombo interposti fra i piani assiali adiacenti per ridurre il numero di linee di risposta (LOR), riducono significativamente lo *scatter* e le coincidenze casuali, ma allo stesso tempo riducono anche la sensibilità del sistema con conseguente aumento dell'attività somministrata.

Anche il materiale impiegato per i rivelatori (NaI, BGO, LSO, GSO), insieme all'elettronica che gestisce l'acquisizione dei dati, può influenzare significativamente l'attività necessaria in ambito clinico.

5 Fasi di esecuzione degli esami con ^{18}F -FDG

Il ^{18}F -FDG è un tracciante aspecifico del metabolismo del glucosio che viene normalmente captato nel cervello, nel cuore, nel midollo spinale, nei reni e nell'apparato muscolare con un iper accumulo in localizzazioni neoplastiche metabolicamente attive.

L'attività di ^{18}F -FDG che viene somministrata dipende dall'indice di massa corporea del paziente, dalla durata del periodo di captazione e dalle modalità di acquisizione.

Tipicamente un paziente adulto riceve un'attività fra i 370 MBq e i 740 MBq, mentre per gli esami pediatrici vengono somministrati 4-5 MBq/kg.

Al fine di ridurre la captazione muscolo scheletrica, il paziente, prima del trattamento deve essere mantenuto in uno stato di quiescenza (fase di *uptake*) per un tempo medio

di 60 minuti.

A questo scopo deve essere prevista necessariamente all'interno del Centro una sala di attesa che può ospitare anche più di un paziente per volta, considerando, al fine del calcolo delle schermature, l'occupazione massima del locale.

Durante la fase di attesa pre esame il paziente viene idratato e, prima di accedere alla sala tomografo, invitato alla minzione. Si considera che in questo modo venga escreta una percentuale fra il 15 e il 20% dell'attività somministrata (ovviamente corretta per il decadimento fisico).

Una volta vuotata la vescica il paziente viene fatto accomodare nella sala del tomografo PET dove viene posizionato sul lettino e centrato per l'acquisizione diagnostica.

L'acquisizione varia dai 35 ai 60 minuti, a seconda del numero di lettini che debbono essere acquisiti e del tipo di apparecchiatura in dotazione (PET o CT/PET).

6 Sorgenti di radiazione utilizzate per l'acquisizione trasmissiva

I sistemi PET convenzionali tipicamente impiegano sorgenti di ^{68}Ge per l'acquisizione trasmissiva per la correzione dell'attenuazione.

Il contributo di dose dovuto a queste sorgenti - fantocci (che quando non sono utilizzate sono conservate all'interno di alloggiamenti schermati) è trascurabile.

La componente di radiazione X prodotta dal tubo RX nei sistemi PET/CT deve invece essere considerata al fine del calcolo delle schermature a causa della maggiore intensità del flusso di radiazione.

7 Fattori di esposizione dal paziente iniettato

Al fine del calcolo delle schermature la principale sorgente di radiazione è il paziente iniettato.

Occorre quindi inizialmente acquisire tutte le informazioni relative alla gestione del paziente all'interno del Centro PET o, comunque, definire a priori le ipotesi di lavoro e gli obiettivi di progetto.

7.1 Costante Gamma Specifica da sorgente puntiforme

Per quanto concerne il valore del rateo di dose in aria a 1 metro (Γ), il TG108 suggerì-

sce di utilizzare allo scopo del dimensionamento delle schermature il valore di $0.143 \mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2/\text{MBq}\cdot\text{h}$, sebbene in letteratura si possano trovare valori anche molto diversi da quello proposto, che variano in un intervallo da 0.135 a $0.188 \mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2/\text{MBq}\cdot\text{h}$ a seconda delle geometrie di misura.

7.2 Attenuazione del paziente

Poiché il corpo assorbe parte della radiazione di annichilazione, il rateo di dose emesso dal paziente si riduce significativamente rispetto ai valori misurati in geometria di sorgente puntiforme.

Nella letteratura sono stati pubblicati numerosi lavori con i risultati di valutazioni sperimentali effettuate sul paziente subito dopo la somministrazione in diverse direzioni. Il TG108, basandosi sui valori pubblicati da diversi gruppi di lavoro, suggerisce di utilizzare un valore pari a $0.092 \mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2/\text{MBq}\cdot\text{h}$.

Tale valore è consistente con quanto riportato da A. Guasti et al. che propone una costante Gamma Specifica per F-18 FDG distribuito nel paziente con valor medio fra le direzioni frontale e laterale pari a $0.090 \mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2/\text{MBq}\cdot\text{h}$ (i valori misurati nelle quattro direzioni sono riportati nella Tab. IV).

Tabella IV

Posizione	Γ ($\mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2/\text{MBq}\cdot\text{h}$)
Frontale	116 ± 13
Laterale	64 ± 13
Testa	43 ± 6
Piedi	16 ± 3

Questo si traduce in una attenuazione del paziente di circa il 35% rispetto al rateo di dose emesso dalla sorgente in vial.

7.3 Fattore di correzione per il decadimento radioattivo

A causa del breve tempo di dimezzamento del ^{18}F , la dose ricevuta in un certo tempo t deve essere corretta per un fattore che tiene conto del decadimento radioattivo:

$$R_t = \frac{D(t)}{(D(0) \times t)} = 1.443 \times \left(\frac{T_{1/2}}{t} \right) \times \left[1 - \exp\left(-\frac{0.693 t}{T_{1/2}} \right) \right]$$

7.4 Obiettivi di progetto

È consuetudine fissare come obiettivi di progetto i seguenti valori di dose efficace annua a valle delle schermature, cautelativi rispetto ai limiti di dose fissati per la classificazione delle Zone ai sensi del D.Lgs. 241/00:

- 0.3 mSv/anno nelle aree esterne non occupate stabilmente da individui della popolazione
- 0.5 mSv/anno nelle aree esterne occupate da lavoratori non esposti
- 1 mSv/anno nelle zone di comando.

8 Calcolo delle schermature per la sala di attesa

Come già detto precedentemente, il paziente che deve eseguire l'esame PET, dopo la somministrazione del ^{18}F -FDG deve essere mantenuto il più possibile in una condizione di metabolismo basale al fine di ridurre la captazione muscolo scheletrica del tracciante. Questa fase di uptake ha una durata variabile fra i 30 e i 60 min.

La dose in aria a una distanza d integrata nel tempo di uptake (t_u) è data da:

$$D(t_u) = \Gamma_{pz} \cdot A_0 \cdot t_u \cdot R_{t_u} / d^2$$

dove

- Γ_{pz} è la costante Gamma Specifica riferita alla "geometria paziente" (valore suggerito $0.092 \mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2/\text{MBq}\cdot\text{h}$)
- A_0 è l'attività somministrata al paziente (espressa in MBq)
- R_{t_u} è il fattore di correzione per il decadimento nel tempo t_u
- d è la distanza della barriera dal baricentro del paziente (espressa in metri)

Se N_y è il numero di pazienti che si suppone di esaminare in un anno solare (carico di lavoro), il fattore di trasmissione della barriera (B) richiesto è quindi dato da:

$$B = \frac{P \cdot d^2}{\Gamma_{pz} \cdot (T \cdot N_y \cdot A_0 \cdot t_u \cdot R_{t_u})}$$

dove:

P è il limite di dose annuo definito come obiettivo di progetto (espresso in μSv), T è il fattore di occupazione del locale posto a valle della barriera che si sta valutando.

9 Calcolo delle schermature per la sala di esame

Il Paziente accede alla sala esame dopo un tempo t_u dalla somministrazione (tempo di uptake) durante il quale l'attività del tracciante si è ridotta di un fattore

$$F_u = e^{-\frac{0.693 \cdot t_u}{T_{1/2}}}$$

Inoltre, prima di iniziare l'esame il paziente viene invitato alla minzione con la quale viene eliminato circa un 15% dell'attività somministrata.

La dose in aria a una distanza d integrata nel tempo di imaging (t_I) è data da:

$$D(t_I) = \Gamma_{pz} \cdot A^* \cdot F_u \cdot R_d \cdot t_I / d^2$$

dove

- Γ_{pz} è la costante Gamma Specifica riferita alla "geometria paziente" (valore suggerito $0.092 \mu\text{Sv}\cdot\text{m}^2/\text{MBq}\cdot\text{h}$)
- $A^* = 0.85 \cdot A_0$ è l'attività residua nel paziente dopo la minzione (espressa in MBq)
- F_u è il fattore di correzione per il decadimento nel tempo di uptake t_u
- R_d è il fattore di correzione per il decadimento nel tempo di imaging t_I
- t_I è la durata della fase di acquisizione (espressa in ore)
- d è la distanza della barriera dal baricentro del paziente (espressa in metri)

Se N_y è il numero di pazienti che si suppone di esaminare in un anno solare (carico di lavoro), il fattore di trasmissione della barriera (B) richiesto è quindi dato da:

$$B = \frac{P \cdot d^2}{\Gamma_{pz} \cdot (T \cdot N_y \cdot A^* \cdot F_u \cdot R_d \cdot t_I)}$$

dove:

- P è il limite di dose annuo definito come obiettivo di progetto (espresso in μSv)
- T è il fattore di occupazione del locale posto a valle della barriera che si sta valutando.

Occorre considerare che il gantry e i rivelatori del tomografo PET possono introdurre una significativa riduzione della radiazione

incidente su alcune pareti, pavimento e soffitto. Se è possibile sarebbe preferibile acquisire direttamente dal fornitore dell'apparecchiatura le informazioni circa l'entità della schermatura offerta dalla stessa al fine di ridurre le schermature delle pareti interessate.

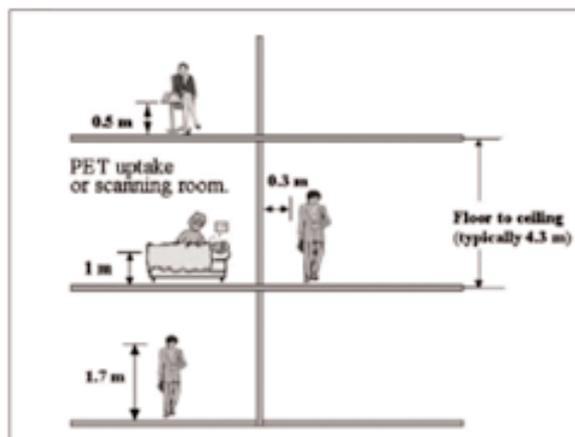
Considerando che la copertura assiale di un tomografo PET sia in genere fra 16-18 cm, per una tipica acquisizione di 5 lettini si può cautelativamente considerare una globale riduzione di dose del 20% offerta dallo scanner.

10 Calcolo delle schermature per i locali limitrofi alla sala di esame

Nella fig. 2 sono rappresentate schematicamente le distanze da considerare per il calcolo del rateo di dose a valle delle barriere per i locali limitrofi alle sale di attesa o di esame.

Tipicamente si assume che la sorgente (paziente) sia a 1 metro di altezza dal pavimento mentre per i locali adiacenti il punto di misura è fissato cautelativamente a 50 cm dal piano calpestio (locali sovrastanti), a 170 cm dal pavimento del piano inferiore (locali sottostanti) e a 30 cm dalle pareti laterali.

Figura 2



11 Contributo della componente CT al calcolo delle schermature

Le considerazioni per il calcolo delle schermature della componente CT di un sistema CT/PET sono sostanzialmente le stesse di una sala CT convenzionale, salvo il fatto che, in generale il carico di lavoro del sistema ibrido è generalmente inferiore rispetto a quello di un tomografo CT dedica-

to, a fronte peraltro di più ampi volumi di scansione (*total body*). Inoltre, nella maggior parte delle indagini le scansioni CT vengono eseguite per effettuare la correzione per l'attenuazione dei dati PET e per la localizzazione anatomica delle aree ipercaptanti, senza valenza diagnostica e senza l'utilizzo di mezzo di contrasto.

Questo implica l'impiego routinario di protocolli di acquisizione "a bassa dose", con una riduzione abbastanza significativa dei parametri di carico del tubo (fino a 30 mAs per alcuni tomografi).

Volendo comunque mantenersi cautelativi si possono considerare scansioni standard a 135 kVp, 80 mAs e 120-150 cm di copertura assiale.

Bisogna evidenziare che la schermatura normalmente richiesta per un sistema CT offre un modesto effetto di attenuazione per i fotoni di annichilazione; questo può essere facilmente compreso andando a confrontare i valori di HVL per i raggi X all'energia tipica CT (potenziale di accelerazione fra 120-150 kV) e quelli per i gamma da 511 keV (tab. V).

Materiale	Geometria Sorgente	1 HVL	2 HVL
Plombo	patient	2,9 mm	6,2 mm
Calcestruzzo	patient	5,7 cm	-

Tabella V Componente gamma 511 keV

Componente X @ 150 kV (da NBS Hb. n. 76)

Materiale	Geometria Sorgente	HVL
Plombo	narrow-beam	0,3 mm
Calcestruzzo	narrow-beam	2,3 cm

In particolare, applicando la formula di Archer:

$$K(x) = \left\{ \left(1 + \left(\frac{\beta}{\alpha} \right) \right) e^{-\alpha x} - \left(\beta / \alpha \right) \right\}^{-\frac{1}{\gamma}}$$

con i coefficienti di seguito riportati si può ricavare il fattore di trasmissione $K(x)$ offerto da uno spessore x del materiale scelto.

@ 140 kV

Materiale	α (mm ⁻¹)	β (mm ⁻¹)	γ
Plombo	2.009	3.99	0.342
Calcestruzzo	0.0336	0.0122	0.519

@ 120 kV

Materiale	α (mm ⁻¹)	β (mm ⁻¹)	γ
Plombo	2.246	5.73	0.547
Calcestruzzo	0.0383	0.0142	0.658

Tab. VI Parametri per l'interpolazione dei fattori di trasmissione per la componente CT in diversi materiali e a diverse energie del fascio, secondo la formula di Archer

Al fine di valutare la schermatura complessiva per la componente PET e la componente CT occorre che lo spessore delle schermature richieste per la radiazione gamma superi (come normalmente avviene) di uno spessore decivalente lo spessore richiesto per la CT. In caso contrario lo spessore richiesto per la PET dovrà essere integrato in modo che lo spessore totale equivalga, per la CT, allo spessore richiesto più uno spessore decivalente.

Bibliografia

- AAPM Task Group 108: PET and PET/CT Shielding Requirements (Med. Phys. 33 (1), Jan. 2006)
- "Requisiti minimi strutturali di un Servizio o Centro di Medicina Nucleare relativamente all'utilizzo della PET e PET-CT e ciclotrone" - G. Pedrolì in Atti del I Forum Mediterraneo di Fisica Medica, Lampedusa 2005

CAUTELE O PROFESSIONALITÀ?

Considerazione sul calcolo delle barriere dei bunker destinati all'installazione di acceleratori lineari a due o tre energie fotoniche

Giampiero Tosi

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

Introduzione

La scelta del materiale con il quale realizzare le barriere di un bunker destinato all'installazione di un acceleratore lineare e il calcolo dei relativi spessori sono condizionati, sostanzialmente, da due parametri:

1. il coefficiente di attenuazione del materiale per fasci di fotoni aventi energia/e nota/e e, se del caso, le sezioni d'urto per i neutroni prodotti come *unwanted radiation* dall'interazione del fascio con l'aria e con i materiali posti sul suo percorso;
2. l' "obiettivo di radioprotezione", e cioè il valore della dose annua accettata negli ambienti a valle delle barriere.

Il primo parametro è di tipo fisico; il secondo è condizionato dalla normativa di radioprotezione vigente al momento della progettazione e della realizzazione delle barriere.

L'evoluzione storica dell'obiettivo di radioprotezione

L'obiettivo di radioprotezione è cambiato nel tempo: esso era legato, sino al 1995, ai valori delle "dosi massime ammissibili" (DMA) stabiliti dal Decreto Ministeriale 6 giugno 1968: *Determinazione delle dosi e delle concentrazioni massime ammissibili ai fini della protezione sanitaria dei lavoratori dalle radiazioni ionizzanti*, e dal Decreto Ministeriale 2 febbraio 1971: *Determinazione dei valori delle dosi massime ammissibili e delle concentrazioni massime ammissibili, nonché dei valori dell'efficacia biologica relativa per la popolazione nel suo insieme e per i gruppi particolari della popolazione, ai fini della protezione contro i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti*. A partire dal 1995, invece, esso è legato ai valori dei "limiti di dose" fissati dal Decreto Ministeriale 230/95: *Attuazione delle Direttive Euratom 80/836, 84/467, 84/466, 90/641 e 92/3*, modificato dal Decreto Legislativo 241/00.

Secondo il D.M. 6 giugno 1968, "la DMA

per irradiazione globale-totale per i lavoratori professionalmente esposti è stabilita sulla base di una dose media di 5 rem (50 mSv) all'anno, ed è computata in funzione dell'età; essa si deduce dallo sviluppo della formula $D = 5(N-18)$, nella quale "D" rappresenta la DMA espressa in rem ed "N" l'età del lavoratore espressa in anni".

Secondo il D.M. 2 febbraio 1971, le DMA per i "gruppi particolari 1) e 2) della popolazione" (definiti, rispettivamente, come "persone che per motivi di lavoro si trovano occasionalmente nella zona controllata, ma che non sono considerate persone esposte per ragioni professionali" e "persone che si trovano abitualmente nelle vicinanze della zona controllata e che per tale ragione possono ricevere una irradiazione superiore a quella fissata per la popolazione nel suo insieme") era fissata in 1.5 rem (15 mSv) in un anno "per le gonadi e gli organi emopoietici", mentre la DMA per il "gruppo particolare 3 della popolazione" (nel quale venivano classificate le "persone che si trovano abitualmente nelle vicinanze della zona controllata e che per tale ragione possono ricevere una irradiazione superiore a quella fissata per la popolazione nel suo insieme") non doveva superare 0.5 rem (5 mSv) in un anno. Per quanto riguarda la "popolazione nel suo insieme" lo stesso D.M. stabiliva, con una formulazione peraltro incompleta, infelice e ambigua, che "la DMA significativa dal punto di vista genetico è di 5 rem (50 mSv) accumulati sino all'età di 30 anni". Per uscire dall'ambiguità di tale formulazione, nella progettazione delle schermature destinate alla protezione della "popolazione nel suo insieme" tutti adottavano un valore di 5/30 di rem (0.167 rem = 1.67 mSv)/anno, indipendentemente da considerazioni relative all'età.

Nella progettazione delle barriere era dunque prassi comune fissare, per gli ambienti a valle delle barriere, i seguenti obiettivi di radioprotezione:

- 5 rem (50 mSv)/anno per gli ambienti

destinati a ospitare “persone professionalmente esposte”;

- 1.5 rem (15 mSv)/anno per gli ambienti destinati a ospitare persone appartenenti ai gruppi particolari 1 e 2 della popolazione;
- 0.5 rem (5 mSv)/anno per gli ambienti destinati a ospitare persone appartenenti al gruppo particolare 3 della popolazione;
- 0.167 rem (1.67 mSv)/anno per gli ambienti destinati a ospitare individui appartenenti alla “popolazione nel suo insieme”.

Fra gli Esperti Qualificati, quelli che già allora accettavano il “principio di precauzione”, dimensionavano peraltro le barriere escludendo il primo dei valori sopra riportati, adottando quindi il valore di 1.5 rem/anno anche per gli ambienti destinati a ospitare “persone professionalmente esposte”.

Come è ben noto, il D.Lgs. 230/95, così come modificato dal D.Lgs. 241/00, ha abolito formulazioni ormai inadeguate a descrivere la realtà, come quelle di DMA, di “persone professionalmente esposte” e di “persone appartenenti ai gruppi particolari della popolazione”, e ha introdotto i concetti di “dose efficace”, di “limiti di dose, di “lavoratori esposti di categorie A e B” e di “individui della popolazione”. I nuovi “limiti di dose efficace” sono, come è ben noto, i seguenti:

- 20 mSv in un anno solare per i lavoratori esposti di categoria A;
- 6 mSv in un anno solare per i lavoratori esposti di categoria B;
- 1 mSv in un anno solare per gli individui della popolazione.

L’obiettivo minimo di radioprotezione è dunque, oggi, il rispetto dei sopra citati “limiti di dose”; l’accettazione, ormai generalizzata, del “principio di precauzione”, ha peraltro condotto tutti gli Esperti Qualificati, ad adottare un unico obiettivo di radioprotezione, e cioè il rispetto del limite di dose di 1 mSv/anno per tutti gli ambienti a valle delle barriere, indipendentemente dalla classificazione delle persone che dovranno occuparli. Ma c’è di più: al fine di fornire ulteriore garanzia, e nel rispetto del noto principio ALARA (*As Low As Reasonably/Readily Achievable*), molti Esperti Qualificati, seguendo anche le raccomandazioni di alcune autorità sanitarie regionali, fissano, come obiettivo di radioprotezione per tutte le barriere destinate

alla protezione di lavoratori, il valore di 0.5 mSv in un anno solare, e per quelle destinate alla protezione di persone del pubblico di 0,3 nSv/anno solare.

È chiaro che una tale drastica riduzione della dose accettata (di oltre un fattore 100 nel caso limite: da 50 a 0.3 mSv/anno) ha comportato la necessità di adeguamento delle barriere di “vecchi” bunker [con l’aggiunta, nei casi limite, di due “spessori decivalenti” (*Tenth Value Layer, TVL*)] e un aumento importante, rispetto al passato, degli spessori realizzati delle barriere dei nuovi bunker.

Criteri per il calcolo dello spessore delle barriere

Una volta fissato l’obiettivo di radioprotezione, la determinazione dello spessore delle barriere è basata, come è ben noto, sulla scelta del materiale e sulla stima preventiva dei seguenti parametri:

- a) carico di lavoro W dell’acceleratore (espresso generalmente in $Gy \cdot m^2$ /settimana);
- b) fattore adimensionato d’uso U ($0 < U \leq 1$) del fascio (per le “barriere primarie”) nella direzione della barriera;
- c) fattore adimensionato di occupazione T ($0 \leq T \leq 1$) degli ambienti a valle delle barriere;
- d) distanza d (espressa generalmente in metri) fra l’isocentro dell’acceleratore e la superficie della barriera esterna al bunker,

e sul calcolo del coefficiente: $K = P \cdot d^2 / W \cdot U \cdot T$, essendosi indicato con P l’obiettivo di radioprotezione, espresso in Gy /settimana.

Riguardo ai primi tre parametri sopra specificati, si possono fare le seguenti considerazioni:

- a) per il carico di lavoro viene generalmente scelto il valore $W = 1000 Gy \cdot m^2$ /settimana, che offre un ampio “margine di sicurezza”, che tiene conto anche del tempo di funzionamento dell’acceleratore per la taratura dei fasci;
- b) per il fattore d’uso del fascio nella direzione di ogni singola barriera si scelgono (al fine di non sottostimarne lo spessore), valori che offrano anch’essi un ampio margine di sicurezza, tanto che la somma dei fattori d’uso per le quattro barriere primarie (soffitto, pavimento, pareti laterali del bunker), che in linea teorica dovrebbe essere uguale a 1, in realtà, in qualsiasi progetto, è > 1 ;

c) per il fattore di occupazione si scelgono, a seconda della destinazione d'uso del locale a valle delle barriere, valori compresi fra 1 (occupazione piena) e 1/16 (occupazione saltuaria). È chiaro che assegnare a un locale, come per esempio studi o ambulatori, un fattore di occupazione uguale a 1 significa ammettere che quel locale sarà occupato dalla stessa persona, o dalle stesse persone, per tutto l'anno e per tutti i periodi di funzionamento dell'acceleratore. L'assegnazione a un locale del genere di un fattore di occupazione uguale a 1 sovrastima almeno di un fattore 2 l'occupazione reale, e garantisce quindi un ulteriore ampio margine di sicurezza; parimenti, l'assegnazione, per esempio, a una toilette di un fattore di occupazione uguale a 1/16, significa ammettere che quella toilette sarà occupata, in tutto l'anno, dalla stessa persona per un periodo di tempo pari a 1/16 del periodo di funzionamento dell'acceleratore! E gli esempi si potrebbero moltiplicare.

Nella Tabella 1 che segue sono riportati i valori degli spessori decivalenti (TVL) all'equilibrio, espressi in cm, per i materiali generalmente impiegati nella realizzazione delle barriere, per fasci di raggi X aventi energie massime di 6, 10, 15 e 18 MeV.

Nel calcolo dello spessore delle barriere per un acceleratore a più di un'energia fotonica, è prassi consolidata quella di ipotizzare "cautelativamente" (è questo l'avverbio utilizzato nella maggior parte dei progetti per motivare questa scelta) che l'acceleratore funzioni sempre alla massima energia fotonica, senza tenere in considerazione un "fattore di peso" per l'impiego alle diverse energie,

che per semplicità indicheremo con W_E . Questa scelta porta a sovradimensionare pesantemente il valore dello spessore delle barriere, in particolare di quelle primarie. Per rendersi conto dell'entità di questa sovrastima (che può comportare addirittura, per le barriere primarie, un aumento dello spessore pari a 1 TVL corrispondente all'energia più elevata), è sufficiente creare un semplicissimo foglio di lavoro, del quale la Tabella 2 costituisce un esempio, e confrontare i risultati che si ottengono assegnando al parametro W_E i valori corrispondenti all'effettivo utilizzo clinico dell'acceleratore con quelli corrispondenti, invece, all'ipotesi di utilizzo esclusivo alla massima energia fotonica.

È chiaro peraltro che il progettista delle barriere (l'Esperto Qualificato) non può assumersi personalmente la responsabilità di individuare i valori dei fattori di peso W_E : questa responsabilità spetta al Responsabile clinico dell'impiego dell'acceleratore, vale a dire al Primario Radioterapista. In fase di elaborazione del progetto, l'Esperto Qualificato dovrà quindi chiedere al Primario Radioterapista una dichiarazione scritta e firmata contenente i valori dei fattori di impiego per le varie energie fotoniche. Nella Tabella 3 sono riportati, a puro titolo di esempio, valori indicativi per tali fattori nell'usuale esercizio clinico.

Conclusioni

La legislazione vigente in materia di radioprotezione fissa limiti di dose -basati sull'ipotesi di una relazione lineare fra dose e probabilità di effetti biologici/sanitari per le persone esposte- che garantiscono ampi margini di sicurezza.

Tabella 1. Densità e spessori decivalenti dei materiali normalmente usati per la realizzazione delle barriere

Materiale	Densità ($g \cdot cm^{-3}$)	$E_{max} = 6$ MeV TVL (cm)	$E_{max} = 10$ MeV TVL (cm)	$E_{max} = 15$ MeV TVL (cm)	$E_{max} = 18$ MeV TVL (cm)
Calcestruzzo	2.35	34 ± 1	38 ± 1	41.5 ± 1.5	43 ± 1.5
Calc. baritico	3.30	22.5 ± 1	24.5 ± 1	25 ± 1	25 ± 1
Ferro	7.80	10 ± 0.5	11 ± 0.5	11 ± 0.5	11 ± 0.5
Piombo	11.30	5.5 ± 0.2	5.0 ± 0.2	5.0 ± 0.2	5.0 ± 0.2
Mattone pieno	1.90	42 ± 2	47 ± 2	50 ± 2.5	54 ± 2.5
Terriccio	1.30	62 ± 4	69 ± 4	76 ± 5	78 ± 5

N.B.: l'incertezza sui valori riportati nella tabella è legata sia alla forma effettiva dello spettro continuo della radiazione X (che, a parità di energia massima, cambia leggermente da un acceleratore all'altro) sia, fatta eccezione per Fe e Pb, alla densità effettiva dei materiali.

Tabella 2. Alcuni esempi dello spessore delle barriere nelle ipotesi di uso costante dell'acceleratore all'energia fotonica massima e, per confronto, di assegnazione di fattori di peso "ragionevoli" per le energie effettivamente impiegate

W	U	T	d	P	E _{max}	μ	W _E	K	spessore
Gy·m ² /set.			metri	Gy/settim.	MeV	cm ⁻¹		Pd ² /(WUT w _E)	cm
1000	1,00	1,00	6,00	2,00E-05	18	5,35E-02	1,0	7,20E-07	264
1000	1,00	1,00	6,00	1,00E-05	18	5,35E-02	1,0	3,60E-07	277
1000	0,25	1,00	6,00	2,00E-05	18	5,35E-02	1,0	2,88E-06	238
1000	0,25	1,00	6,00	1,00E-05	18	5,35E-02	1,0	1,44E-06	251
1000	1,00	1,00	6,00	2,00E-05	18	5,35E-02	0,1	7,20E-06	221
1000	1,00	1,00	6,00	1,00E-05	18	5,35E-02	0,1	3,60E-06	234
1000	0,25	1,00	6,00	2,00E-05	18	5,35E-02	0,1	2,88E-05	195
1000	0,25	1,00	6,00	1,00E-05	18	5,35E-02	0,1	1,44E-05	208
1000	1,00	1,00	6,00	2,00E-05	6	6,77E-02	1,0	7,20E-07	209
1000	1,00	1,00	6,00	1,00E-05	6	6,77E-02	1,0	3,60E-07	219
1000	0,25	1,00	6,00	2,00E-05	6	6,77E-02	1,0	2,88E-06	188
1000	0,25	1,00	6,00	1,00E-05	6	6,77E-02	1,0	1,44E-06	199
1000	1,00	1,00	6,00	2,00E-05	6	6,77E-02	0,9	8,00E-07	207
1000	1,00	1,00	6,00	1,00E-05	6	6,77E-02	0,9	4,00E-07	218
1000	0,25	1,00	6,00	2,00E-05	6	6,77E-02	0,9	3,20E-06	187

Tabella 3. Fattori d'uso del fascio di raggi X alle energie disponibili, nella normale pratica clinica (valori indicativi)

Acceleratore	Fattori di peso W _E per fasci di fotoni con E _{max} =			
	6 MeV	10 MeV	15 MeV	18 MeV
2 energie	0.7	-	0.3	-
3 energie	0.5	0.4	-	0.1

Nella progettazione delle barriere dei bunker nei quali verranno installati acceleratori lineari per impiego radioterapico, si adotta generalmente un "obiettivo di radioprotezione" che preveda il contenimento a meno di 0.5 mSv/anno della dose ricevuta da persone che, a qualsiasi titolo, e indipendentemente dalla classificazione di radioprotezione, verranno a trovarsi per periodi più o meno lunghi negli ambienti posti a valle delle barriere. Nella scelta di ciascuno dei valori dei parametri che concorrono alla determinazione dello spessore delle barriere, il progettista inserisce ulteriori margini di sicurezza. Fra i parametri presi in considerazione, per gli acceleratori in grado di produrre sia fasci di elettroni, che fasci di fotoni con due-tre energie diverse, non figurano mai (o quasi mai) il fattore di peso W_E per l'impiego dei fasci di fotoni alle varie energie disponibili. Questo fatto, senza incrementare in alcun modo la "sicurezza radiologica" delle persone che si troveranno a valle delle barriere, comporta aumenti importanti del loro spessore, con aggravio ingente (a carico, ovviamente, della collettività!) dei costi e, a volte, riduzione immotivata e significativa dello spazio disponibile all'interno dei bunker. Molti Esperti Qualificati adducono, a "giustifi-

cazione" della loro scelta, motivi di "cautela", e le loro Relazioni abbondano dell'aggettivo "cautelativo" e dell'avverbio "cautelativamente" (intesi probabilmente, a "cautelare" più se stessi che lavoratori e individui della popolazione!). È dunque auspicabile, nell'ottica di coniugare sicurezza e contenimento dei costi, che agli aggettivi e agli avverbi di cui sopra si sostituisca una valutazione globale del "margine di sicurezza" basata sulla professionalità e che, al posto dell'usuale coefficiente, riferito all'energia più elevata $K = P \cdot d^2 / W \cdot U \cdot T$

si utilizzi, per ciascuna energia, il nuovo coefficiente $K' = P \cdot d^2 / [W \cdot W_E \cdot U \cdot T]$

Dal confronto fra gli spessori trovati, sarà molto semplice scegliere quello in grado di garantire il rispetto dell'obiettivo di radioprotezione: in generale tale spessore sarà quello corrispondente all'energia più elevata al quale sarà, al più, necessario aggiungere uno spessore emivalente.

Qualsiasi ingegnere civile, nel calcolo del carico statico cui può essere sottoposta una soletta, inserisce un "margine di sicurezza", che comporta la resistenza a carichi superiori del 30-50% a quello nominale; riusciranno anche gli Esperti Qualificati, *mutatis mutandis*, a fare altrettanto?

DOSIMETRIA NELLA TERAPIA RADIO- METABOLICA DEL CARCINOMA TIROIDEO METASTATICO DIFFERENZIATO CALCOLO DELLA DOSE AL MIDOLLO EMOPOIETICO

Chiesa C. - S. C. di Medicina Nucleare, Istituto Nazionale Tumori, Milano
De Agostini A. - S. C. di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Spedali Civili, Brescia
Ferrari M. - Servizio di Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Pedroli G. - S. C. di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano
Savi A. - Istituto Scientifico Ospedale S.Raffaele, Milano
Traino A.C. - U.O. Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Hanno collaborato:

Bianchi L. - S. C. di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera "Ospedale di Circolo", Busto Arsizio
Botta F. - Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria, Università degli Studi di Milano
Butti I. - Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera "Ospedale di Lecco", Lecco
Carbonini C. - S. C. di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera "Niguarda Cà Granda", Milano
Indovina L. - U. O. di Fisica Sanitaria, U.C.S.C., Policlinico "A. Gemelli", Roma
Pettinato C. - S. C. Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera di Bologna Policlinico S. Orsola - Malpighi
Zanni D. - S. C. di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera "Niguarda Cà Granda", Milano

e tutti i componenti del Gruppo di studio AIFM- AIMN "Dosimetria in Terapia Radiometabolica"

INTRODUZIONE

Il presente lavoro si occupa della dosimetria nella terapia radiometabolica del carcinoma tiroideo differenziato metastatico¹.

Esso si basa su di una generalizzazione del metodo di Benua-Leeper^{2,3} che, come noto, propone la determinazione dell'attività da somministrare al paziente sulla base della maggior dose tollerabile dall'organo critico*.

Storicamente il metodo di Benua-Leeper proponeva un limite di 2 Gy per la dose assorbita dal sangue, che fungeva da surrogato del midollo rosso emopoietico in quanto per quest'ultimo non era allora disponibile un modello affidabile per il calcolo della dose. Il metodo qui proposto si basa invece sulla dose assorbita direttamente dal midollo rosso emopoietico e utilizza i modelli fisici e i metodi dosimetrici più recenti⁴.

Considerato che alcuni importanti Centri

europei si riferiscono ancora alla dose al sangue, per completezza si è ritenuto di presentare nell'Appendice 1 anche il metodo di calcolo della dose assorbita da tale fluido corporeo.

Il maggiore vantaggio pratico del metodo dosimetrico proposto consiste nel fatto che esso consente di valutare la dose assorbita dal midollo rosso emopoietico in modo molto semplice, in quanto richiede soltanto la disponibilità di una sonda di captazione e l'effettuazione di prelievi ematici, senza necessità di acquisizione di immagini.

AMBITI DI APPLICABILITÀ

Si evidenzia che il metodo non è direttamente applicabile nel caso di diffuso interessamento metastatico di uno o più organi.

Infatti nel caso di diffuso interessamento

* È da notare che il metodo proposto da Benua-Leeper, basato sulla somministrazione della massima attività tollerabile dall'organo critico, non costituisce in realtà un'ottimizzazione del trattamento. L'attività somministrata, per quanto elevata, potrebbe non essere sufficiente ad ottenere l'effetto terapeutico oppure, d'altra parte, essa potrebbe essere sovrabbondante, aumentando per il paziente il rischio di effetti stocastici dovuti alla radiazione. Solo metodi in grado di valutare anche la dose alle metastasi, al momento di difficile applicazione, potrebbero in futuro condurre ad una reale ottimizzazione della terapia. Si veda per esempio Dorn et al., J Nucl Med 44: 451-456 (2003).

dell'osso, considerato l'importante contributo alla dose al midollo dato dalle particelle β emesse dall'attività presente nell'osso, il metodo proposto può sottostimare, anche in modo significativo, il valore della dose assorbita dal midollo. A tale proposito nell'Appendice 2 è presentata una trattazione analitica del contributo alla dose al midollo da parte dell'attività presente nell'osso e sono evidenziate le sue implicazioni nell'applicazione del metodo.

D'altro lato nel caso di diffuso interessamento di un organo, in particolare il polmone, l'organo stesso può diventare organo critico e pertanto la dose assorbita dal midollo non risulta più essere la grandezza in base alla quale calcolare la massima attività somministrabile.

Qualora invece vi sia la presenza di isolate metastasi localizzate, anche importanti, il metodo rimane applicabile, in quanto, pur se in questo caso tende a sovrastimare la dose effettivamente assorbita dal midollo, garantisce sul non superamento del limite di dose al midollo stesso.

Si sottolinea infine che nel caso di dosimetria previsionale, devono essere mantenute le stesse condizioni cliniche e fisiche applicate in fase di trattamento*.

CALCOLO DELLA DOSE AL MIDOLLO EMOPOIETICO

1.1 Algoritmi di calcolo della dose

Gli algoritmi di calcolo utilizzati si basano sul metodo MIRD, che costituisce uno standard a livello internazionale. L'equazione alla base del calcolo della dose assorbita dal midollo rosso emopoietico di un paziente standard sottoposto a terapia con ^{131}I del carcinoma della tiroide è^{5,6}:

$$D_{RM} = S_{RM \leftarrow RM} \tilde{A}_{RM} + S_{RM \leftarrow RB} \tilde{A}_{RB} \quad (1)$$

in cui

- \tilde{A}_{RM} e \tilde{A}_{RB} sono rispettivamente l'attività

cumulata nel midollo osseo e nel resto del corpo, da determinare sperimentalmente sul singolo paziente;

- $S_{i \leftarrow j}$ sono i fattori S tabulati del sistema MIRD, che rappresentano la dose all'organo bersaglio i per unità di attività cumulata nell'organo sorgente j; in particolare $S_{RM \leftarrow RM}$ è la dose al midollo per unità di attività cumulata nel midollo stesso, mentre $S_{RM \leftarrow RB}$ è la dose al midollo per unità di attività cumulata nel resto del corpo.

Nell'Eq. 1 si distinguono due contributi: uno dovuto all'autoirraggiamento del midollo rosso ($RM \rightarrow RM$) per effetto soprattutto delle emissioni β dello ^{131}I nel midollo rosso stesso, l'altro dovuto all'irraggiamento del midollo rosso da parte dello ^{131}I presente nel resto del corpo del paziente ($RB \rightarrow RM$).

L'Eq. 1 può essere riscritta, personalizzandola, come:

$$D_{RM} = k \cdot [\tilde{A}_{BI}] \cdot m_{RM} \cdot S_{RM \leftarrow RM} + (\tilde{A}_{TB} - k \cdot [\tilde{A}_{BI}]) m_{RM} \frac{m_p}{m_{TB}} \cdot \frac{m_{TB}}{m_p} \cdot S_{RM \leftarrow RB} \quad (2)$$

dove

- \tilde{A}_{TB} è l'attività cumulata nel corpo intero,
- $[\tilde{A}_{BI}]$ è la concentrazione di attività cumulata nel sangue del paziente,
- m_p è la massa del paziente,
- m_{TB} ed m_{RM} sono rispettivamente la massa corporea e la massa del midollo rosso del fantoccio standard.

La costante k rappresenta il rapporto di concentrazione radioattiva tra midollo e sangue (RMBLR) e può essere posta pari a 1⁷.

Il fattore $S_{RM \leftarrow RB}$ può essere calcolato mediante l'equazione:

$$S_{RM \leftarrow RB} = \left(S_{RM \leftarrow TB} \frac{m_{TB}}{m_{TB} - m_{RM}} - S_{RM \leftarrow RM} \frac{m_{RM}}{m_{TB} - m_{RM}} \right) \quad (3)$$

* Nel caso del farmaco rhTSH (TSH umano ricombinante), che attualmente non è registrato per la terapia delle metastasi a distanza, in vista di una possibile prossima sua registrazione e quindi di un suo utilizzo è bene tener presente che la cinetica a livello ematico viene modificata dal farmaco stesso. E' quindi necessario che, ove si intenda effettuare una dosimetria previsionale, questa venga eseguita nelle stesse condizioni pre e post-terapia. Si dovrà quindi, in questo caso, somministrare il rh-TSH in fase diagnostica, eseguire le misure necessarie alla dosimetria previsionale e quindi attendere la fine dell'effetto del farmaco prima di somministrarlo nuovamente per la terapia.

I valori di $S_{RM \leftarrow RM}$, $S_{RM \leftarrow TB}$, m_{TB} e m_{RM} per i fantocci uomo standard e donna standard utilizzati nel calcolo dell'Eq. 3 sono riportati nella Tabella I*, dove sono anche riportati i valori di $S_{RM \leftarrow RB}$ ricavati.

	UOMO STANDARD	DONNA STANDARD
m_{TB} (kg)	73,7	56,912
m_{RM} (kg)	1,12	1,3
$S_{RM \leftarrow RM}$ (Gy*MBq ⁻¹ *h ⁻¹)	5,58x10 ⁻⁵	5,08 x 10 ⁻⁵
$S_{RM \leftarrow TB}$ (Gy*MBq ⁻¹ *h ⁻¹)	2,26 x 10 ⁻⁶	2,78 x 10 ⁻⁶
$S_{RM \leftarrow RB}$ (Gy*MBq ⁻¹ *h ⁻¹)	1,44 x 10 ⁻⁶	1,66 x 10 ⁻⁶

Tabella I - Valori di m_{TB} , m_{RM} , $S_{RM \leftarrow RM}$, $S_{RM \leftarrow TB}$ e $S_{RM \leftarrow RB}$ per i fantocci uomo standard e donna standard

L'Eq. 2 può essere ovviamente applicata anche a pazienti pediatriche purché siano utilizzati i valori di m_{TB} e m_{RM} e i fattori $S_{i \leftarrow j}$ appropriati.

L'attività cumulata \tilde{A}_{TB} nel corpo intero e la concentrazione radioattiva cumulata nel sangue $[A_{BI}]$, nel caso di cinetica del radiofarmaco monoesponenziale, sono date da:

$$\tilde{A}_{TB} = \frac{A_0}{\lambda_{TB}} \quad (4)$$

$$[A_{BI}] = \frac{[A_{BI}]_{\max}}{\lambda_{BI}} = \frac{A_0 [U_{BI}]_{\max}}{\lambda_{BI}} \quad (5)$$

in cui

- A_0 è l'attività somministrata,
- $[U_{BI}]_{\max}$ è la massima frazione dell'attività somministrata A_0 per unità di massa del sangue del paziente;
- λ_{TB} e λ_{BI} sono le costanti di decadimento effettive del radioiodio nel corpo intero e nel sangue, rispettivamente.

È da notare che:

$$\lambda_i = \frac{\ln(2)}{T_{eff\ i}} \quad (6)$$

in cui $T_{eff}(i)$ è il tempo di dimezzamento effettivo del radioiodio nell'organo i , per cui λ_{TB} e λ_{BI} sono funzione rispettivamente del tempo di dimezzamento effettivo del radioiodio nel corpo intero $T_{eff}(TB)$ e nel sangue $T_{eff}(BI)$.

Sostituendo le Eqq. 4 e 5 nell'Eq. 2 e tenendo conto dei fattori numerici riportati nella Tabella I si ottengono le seguenti relazioni che consentono di ricavare la dose al midollo rosso per unità di attività somministrata:

paziente di sesso maschile

$$d_{RM} (Gy / MBq) = \frac{1,06 \times 10^{-4}}{m_p (kg) \lambda_{TB} (h^{-1})} + 6,1 \times 10^{-5} \frac{[U_{BI}]_{\max} (kg^{-1})}{\lambda_{BI} (h^{-1})} \quad (7)$$

paziente di sesso femminile

$$d_{RM} (Gy / MBq) = \frac{9,43 \times 10^{-5}}{m_p (kg) \lambda_{TB} (h^{-1})} + 6,5 \times 10^{-5} \frac{[U_{BI}]_{\max} (kg^{-1})}{\lambda_{BI} (h^{-1})} \quad (8)$$

1.2 Determinazione dei parametri individuali

Le Eqq. 6, 7 e 8 dipendono da una serie di parametri individuali, m_p , λ_{TB} , $[U_{BI}]_{\max}$, λ_{BI} che possono essere calcolati sia in fase diagnostica, dopo somministrazione di un'attività traccia tale da non ridurre l'efficacia della terapia (effetto "stunning"), sia dopo la somministrazione della terapia stessa.

Nel primo caso le Eqq. 7 e 8 consentono la previsione della dose assorbita dal midollo

* I valori di S indicati sono tratti dal sito <http://www.ieo.it/radar/> e sono i valori utilizzati nel software OLINDA/EXM. Si tratta dei valori più aggiornati, che contengono la correzione riportata in Stabin MG, Siegel JA, Sparks RB, Eckerman KF, Breitz HB "Contribution to red marrow absorbed dose from total body activity: a correction to the MIRD method", J Nucl Med 42: 492-498 (2001). Si noti che l'Eq. 3 può essere impiegata solo se si utilizzano questi valori.

rosso in funzione dell'attività che si intende somministrare e quindi di determinare la massima attività che si può somministrare senza superare il limite di dose assorbita dall'organo critico. Nel secondo esse consentono una verifica post-terapeutica delle previsioni fatte e in ogni caso la determinazione della dose assorbita dal midollo.

1.2.1 Calcolo di λ_{TB}

Il parametro λ_{TB} è legato dall'Eq. 8 al tempo di dimezzamento effettivo T_{eff} del ^{131}I nel corpo intero. Il modo più semplice per determinarlo è quello di interpolare con l'equazione:

$$A(t) = A_0 \exp(-\lambda_{TB}t) \quad (9)$$

una serie di misure di $A(t_i)$ effettuate in tempi diversi in fase pre-terapeutica dopo la somministrazione di un'attività traccia oppure dopo la somministrazione dell'attività terapeutica.

I tempi di misura dopo la somministrazione devono essere (orientativamente)

0 h (1 h in caso di somministrazione orale),
6 h, 24 h e 48 h.

Il modo più semplice di eseguire la misura è quello di servirsi di un rivelatore NaI posizionato a una certa distanza d dal paziente, in modo da raccogliere il segnale proveniente da ogni zona del suo corpo (Figura 1).

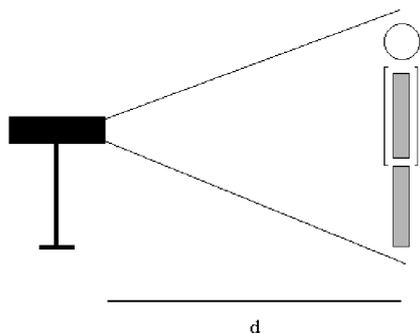


Figura 1

Ciascuna misura $N_{TB}(t)$ deve essere ottenuta operando la *media geometrica* dei conteggi misurati con il paziente nelle due diverse posizioni: frontale (N_{AP}) e dorsale (N_{PA}), avendo cura di sottrarre il fondo

ambientale N_B . La relazione da utilizzare è la seguente:

$$N_{TB}(t) = \sqrt{[N_{AP}(t) - N_B][N_{PA}(t) - N_B]} \quad (10)$$

Il valore N_B è ottenuto eseguendo una misura in assenza del paziente.

Il rivelatore deve utilizzare una finestra energetica di discriminazione centrata a 364 keV e di ampiezza pari al 20 - 25 %. Esso può essere utilizzato per misure sia in fase pre-terapeutica, quindi dopo un'attività traccia, sia in fase post-terapeutica, avendo cura, in questo caso, di aumentare la distanza d a circa 4 metri e di applicare un attenuatore di piombo di spessore dell'ordine di 10 mm così da non saturare il rivelatore.

Come è ovvio le misure a tempi diversi debbono essere eseguite tutte nelle stesse condizioni, cioè mantenendo costante la distanza d e utilizzando sempre lo stesso attenuatore di piombo nella medesima posizione.

La prima misura $N_{TB}(t_0)$ deve essere eseguita immediatamente dopo la somministrazione endovenosa al paziente dell'attività di ^{131}I o dopo 1 ora in caso di somministrazione orale. In questo secondo caso occorre che il paziente trattienga le urine dal momento della somministrazione fino a dopo l'effettuazione della misura. Questa misura, considerata di riferimento, corrisponderà all'attività A_0 somministrata.

Le misure successive di attività nel corpo intero vanno eseguite in tempi t_i successivi e l'attività $A_{TB}(t_i)$ sarà data dalla relazione:

$$A_{TB}(t_i) = \frac{N_{TB}(t_i)}{N_{TB}(t_0)} A_0 \quad (11)$$

L'interpolazione mediante l'Eq. 9 dei valori $A_{TB}(t_i)$ così determinati consentirà il calcolo del parametro λ_{TB} .

Nel caso di dosimetria di verifica durante trattamento, la degenza del paziente nel reparto protetto può consentire una maggiore frequenza di misura (due volte al giorno) fino alle sue dimissioni. Ciò consente di aumentare l'accuratezza nella determinazione di λ_{TB} . Inoltre l'alta attività permette l'uso di Geiger o camere a ionizzazione portatili. In questo caso però bisogna prestare particola-

re attenzione all'effettuazione delle misure che possono essere falsate dalla presenza di altri pazienti trattati o di residui contaminati di qualunque tipo (di cibo per esempio).

1.2.2 Calcolo di $[U_{BI}]_{\max}$ e λ_{BI}

La valutazione della massima concentrazione di ^{131}I per unità di massa $[U_{BI}]_{\max}$ e della costante di decadimento λ_{BI} dello ^{131}I nel sangue del paziente richiede la determinazione dell'andamento della concentrazione radioattiva nel sangue del paziente stesso, mediante misure a tempi diversi, e l'interpolazione di tali dati mediante la funzione:

$$[A_{BI}(t)] = A_0 [U_{BI}]_{\max} \exp(-\lambda_{BI}t) \quad (12)$$

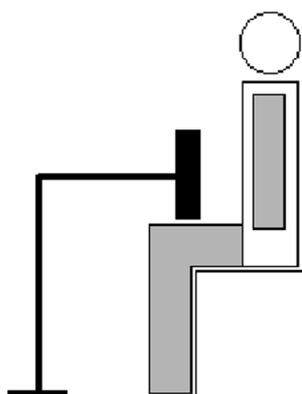
Tale determinazione può essere eseguita anch'essa sia in fase pre-terapeutica, sia in fase post-terapeutica.

Le misure di concentrazione di attività $[A_{BI}(t)]$ (MBq/kg) nel sangue del paziente devono essere effettuate su campioni prelevati in tempi diversi, orientativamente a

3 h, 24 h e 48 h

dopo la somministrazione. Queste misure debbono essere effettuate con un contatore a pozzetto opportunamente tarato in energia e in efficienza per la particolare geometria impiegata.

Nel caso in cui si intenda effettuare una valutazione predittiva (quindi in fase pre-terapeutica) della dose che il midollo rosso emopoietico potrebbe assorbire per unità di attività somministrata è possibile calcolare $[U_{BI}]_{\max}$ e λ_{BI} con un solo prelievo di sangue⁸ e una serie di misure eseguite per un tempo definito con una sonda di captazione NaI opportunamente collimata (per esempio un



captatore tiroideo) posizionata sulla coscia del paziente come indicato nella Figura 2.

Figura 2
misura della concentrazione radioattiva nel sangue mediante sonda esterna

La procedura di misura in questo caso è la seguente:

1. Eseguire un prelievo di sangue di volume noto e contemporaneamente eseguire un conteggio $C(t_1)$ sulla coscia del paziente tre ore dopo la somministrazione della terapia. La concentrazione radioattiva del sangue prelevato deve essere misurata servendosi di un opportuno contatore a scintillazione che fornisca il valore della concentrazione di attività di riferimento $[A_{BI}(t_1)]$. A questo valore di concentrazione radioattiva corrisponderà pertanto il conteggio sulla coscia $C(t_1)$.
2. I valori di concentrazione radioattiva del sangue $[A_{BI}(t)]$ relativi ai tempi successivi t_2, t_3, \dots, t_n possono essere ottenuti dalla relazione:

$$[A_{BI}(t_i)] = [A_{BI}(t_1)] \frac{C(t_i)}{C(t_1)} \quad (13)$$

in cui $C(t_i)$ è il conteggio eseguito in corrispondenza della coscia del paziente al tempo t_i (Figura 2).

Le misure sulla coscia del paziente devono essere eseguite a vescica vuota per non avere interferenze sul conteggio. Si noti inoltre che per $C(t_i)$ si intendono i conteggi netti, e cioè sottratti del fondo ambientale, che può essere valutato eseguendo un conteggio con lo strumento posizionato in assenza del paziente. È importante che il tempo di conteggio sia sempre lo stesso, così da poter confrontare i valori $C(t_i)$ ottenuti.

Noti i valori di concentrazione $[A_{BI}(t_i)]$ ($i = 1, \dots, n$), i parametri λ_{BI} e $[U_{BI}]_{\max}$ sono ricavati interpolando l'Eq. 12. $[U_{BI}]_{\max}$ può essere scelto in corrispondenza di $t = 0$.

Questa ipotesi può essere ritenuta corretta nel caso in cui il radioiodio sia somministrato per via endovenosa, il che oggi avviene sempre più raramente, considerati i maggiori problemi che questa pratica comporta dal punto di vista protezionistico. Se lo ^{131}I viene somministrato per via orale è più corretto considerare $[U_{BI}]_{\max}$ in corrispondenza del tempo $t = 1$ h, ipotizzando quindi che la concentrazione massima di radioiodio nel sangue abbia luogo un'ora dopo la somministrazione.

APPENDICE 1: DOSE ASSORBITA DAL SANGUE

Il metodo originario proposto da Benua-Leeper^{2,3} è basato sul calcolo, al fine della determinazione dell'attività massima che può essere somministrata a un paziente, della dose assorbita dal sangue, che viene quindi considerato come surrogato dell'organo critico midollo rosso emopoietico. Nel lavoro originale di Benua del 1962² veniva anche evidenziato che nel sottogruppo di pazienti, per i quali la dose al sangue era valutata inferiore a 2 Gy, gli effetti secondari non erano considerati seri.

La formula utilizzata per il calcolo della dose al sangue è riportata in modo esplicito ma con vecchie unità di misura da Bushnell et al⁹. Riscrivendola in modo coerente con il nostro formalismo si ottiene:

$$d_{BI} (Gy / MBq) = \frac{0,092 \times 10^{-4}}{m_p (kg) \lambda_{TB} (h^{-1})} + 1,12 \times 10^{-4} \cdot \frac{[U_{BI}]_{\max} (kg^{-1})}{\lambda_{BI} (h^{-1})} \quad (A1.1)$$

dove, analogamente alle formule presentate nel testo,

- $[U_{BI}]_{\max}$ è la massima concentrazione di ^{131}I per unità di massa nel sangue del paziente,
- λ_{BI} è la costante di decadimento dello ^{131}I nel sangue del paziente,
- m_p è la massa del paziente.

Il primo termine considera solo il contributo gamma al sangue da parte del resto del corpo, mentre il secondo l'autoirraggiamento del sangue da parte della sola componente beta.

Recentemente Hanscheid e Lassmann¹⁰ hanno proposto una formulazione più aggiornata dell'algoritmo di calcolo della dose assorbita dal sangue tenendo conto dei risultati di una simulazione Montecarlo effettuata da Akabani e Poston¹¹ e di una diversa dipendenza del fattore $S_{TB \leftarrow TB}$ dalla massa del paziente, ricavata dai più recenti strumenti di calcolo (programma OLINDA/EXM¹²).

In base a tale nuova formulazione la dose al sangue è data da:

$$d_{BI} (Gy / MBq) = \frac{1,04 \times 10^{-4}}{m_p^{0.86} (kg) \lambda_{TB} (h^{-1})} + 1,16 \times 10^{-4} \cdot \frac{[U_{BI}]_{\max} (kg^{-1})}{\lambda_{BI} (h^{-1})} \quad (A1.2)$$

Si noti che l'approssimazione di Hanscheid e Lassmann

$$S_{\text{blood} \leftarrow \text{distant blood}} \approx S_{TB \leftarrow TB}$$

$$S_{\text{blood} \leftarrow \text{remainder}} \approx S_{TB \leftarrow TB}$$

considera il fattore $S_{TB \leftarrow TB}$ che include in sé sia il contributo gamma che beta per l'irraggiamento dal corpo intero al sangue. Ne deriva che a parità di parametri di ingresso, la dose al sangue secondo Hanscheid e Lassmann sovrastima la dose secondo Benua-Leeper di un valore compreso tra il 30% e il 50%*. Si sottolinea che il valore limite di 2 Gy al sangue è basato su calcolo della dose secondo Benua Leeper.

* Valori ottenuti su 7 pazienti trattati per ablazione del residuo post chirurgico e terapia delle metastasi presso INT.

APPENDICE 2: CONTRIBUTO ALLA DOSE AL MIDOLLO DA PARTE DELL'ATTIVITÀ PRESENTE NELL'OSSO

Il metodo proposto, nella valutazione del contributo della dose al midollo da parte del resto del corpo, considera che in esso vi sia una distribuzione di attività uniforme. Tale ipotesi non comporta significative differenze nella determinazione della dose al midollo, qualora la distribuzione di attività risultasse disomogenea per tutti gli altri organi, escluso l'osso. Infatti il contributo dovuto all'irradiazione beta, oltre che gamma, del midollo da parte della radioattività presente nell'osso trabecolare influisce in modo molto più importante sulla dose al midollo stesso rispetto all'irradiazione dovuta alla sola componente gamma da parte della radioattività presente negli altri organi.

Volendo esprimere analiticamente in modo specifico il contributo alla dose al midollo della radioattività presente nell'osso l'Eq. 1 deve essere riscritta nel modo seguente:

$$D_{RM} = S_{RM \leftarrow RM} \cdot \tilde{A}_{RM} + S_{RM \leftarrow TrBone} \cdot \tilde{A}_{Bone} \cdot \frac{m_{TrBone}}{m_{Bone}} \quad (A2.1)$$

$$+ S_{RM \leftarrow CorBone} \cdot \tilde{A}_{Bone} \cdot \frac{m_{CorBone}}{m_{Bone}} + S_{RM \leftarrow RB} \cdot \tilde{A}_{RB}$$

in cui, rispetto all'Eq. 1,

- m_{TrBone} e $m_{CorBone}$ sono rispettivamente la massa dell'osso trabecolare e dell'osso corticale del fantoccio standard, mentre m_{Bone} è la massa totale dell'osso, ovvero $m_{TrBone} + m_{CorBone}$;
- \tilde{A}_{Bone} e \tilde{A}_{RB} sono rispettivamente l'attività cumulata nell'osso e nel resto del corpo (escluso midollo e osso);
- $S_{RM \leftarrow TrBone}$ e $S_{RM \leftarrow CorBone}$ sono rispettivamente la dose al midollo per unità di attività cumulata nell'osso trabecolare e corticale, mentre $S_{RM \leftarrow RB}$ è la dose al midollo per unità di attività cumulata nel resto del corpo (escluso midollo e osso),

L'Eq. A2.1 può essere riscritta, personalizzandola per il singolo paziente, analogamente all'Eq 2, come

$$D_{RM} = [\tilde{A}_{BI}] \cdot m_{RM} \cdot S_{RM \leftarrow RM} + \tilde{A}_{Bone} \cdot \frac{m_{TrBone}}{m_{Bone}} \cdot \frac{m_{TB}}{m_p} \cdot S_{RM \leftarrow TrBone} \quad (A2.2)$$

$$+ \tilde{A}_{Bone} \cdot \frac{m_{CorBone}}{m_{Bone}} \cdot \frac{m_{TB}}{m_p} \cdot S_{RM \leftarrow CorBone} + (\tilde{A}_{TB} - \tilde{A}_{Bone} - [\tilde{A}_{BI}] \cdot m_{RM} \cdot \frac{m_p}{m_{TB}}) \cdot \frac{m_{TB}}{m_p} \cdot S_{RM \leftarrow RB}$$

Il fattore $S_{RM \leftarrow RB}$ può essere calcolato mediante l'equazione:

$$S_{RM \leftarrow RB} = S_{RM \leftarrow TB} \frac{m_{TB}}{m_{TB} - m_{RM} - m_{Bone}} - S_{RM \leftarrow RM} \frac{m_{RM}}{m_{TB} - m_{RM} - m_{Bone}} \quad (A2.3)$$

$$- S_{RM \leftarrow TrBone} \frac{m_{TrBone}}{m_{TB} - m_{RM} - m_{Bone}} - S_{RM \leftarrow CorBone} \frac{m_{CorBone}}{m_{TB} - m_{RM} - m_{Bone}}$$

I valori di $S_{RM \leftarrow TrBone}$, $S_{RM \leftarrow CorBone}$, m_{TrBone} e $m_{CorBone}$ per i fantocci uomo standard e donna standard utilizzati nel calcolo dell'Eq. A2.3 sono riportati nella Tabella A2.I, dove sono anche riportati i valori di $S_{RM \leftarrow RB}$ ricavati.

	UOMO STANDARD	DONNA STANDARD
m_{TrBone} (kg)	1,00	0,75
$m_{CorBone}$ (kg)	4,00	3,00
$S_{RM\leftarrow TrBone}$ (Gy*MBq ⁻¹ *h ⁻¹)	2,49 x 10 ⁻⁵	2,64 x 10 ⁻⁵
$S_{RM\leftarrow CorBone}$ (Gy*MBq ⁻¹ *h ⁻¹)	2,20 x 10 ⁻⁶	2,73 x 10 ⁻⁶
$S_{RM\leftarrow RB}$ (Gy*MBq ⁻¹ *h ⁻¹)	1,04 x 10 ⁻⁶	1,16 x 10 ⁻⁶

Tabella A2.1 - Valori di m_{TrBone} , $m_{CorBone}$, $S_{RM\leftarrow TrBone}$, $S_{RM\leftarrow CorBone}$ e $S_{RM\leftarrow RB}$ per i fantocchi uomo standard e donna standard

Tenendo conto dei fattori numerici riportati nelle Tabelle I e A2.1, dall'Eq. A2.2 si ottengono le seguenti equazioni che consentono di ricavare la dose al midollo rosso per unità di attività somministrata:

paziente di sesso maschile

$$d_{RM} (Gy/MBq) = \frac{7,71 \times 10^{-5}}{m_p (kg) \lambda_{TB} (h^{-1})} + 4,2 \times 10^{-4} \frac{\tilde{A}_{Bone}}{m_p (kg) A_0} + 6,1 \times 10^{-5} \frac{[U_{Bl}]_{max} (kg^{-1})}{\lambda_{Bl} (h^{-1})} \quad (A2.4)$$

paziente di sesso femminile

$$d_{RM} (Gy/MBq) = \frac{7,04 \times 10^{-5}}{m_p (kg) \lambda_{TB} (h^{-1})} + 3,59 \times 10^{-4} \frac{\tilde{A}_{Bone}}{m_p (kg) A_0} + 6,5 \times 10^{-5} \frac{[U_{Bl}]_{max} (kg^{-1})}{\lambda_{Bl} (h^{-1})} \quad (A2.5)$$

L'attività cumulata nell'osso \tilde{A}_{Bone} è purtroppo difficilmente determinabile, per cui le Eq. A2.4 e A2.5 non sono normalmente applicabili. Esse consentono però di valutare i possibili errori di valutazione della dose al midollo in funzione delle diverse condizioni di captazione dell'osso.

Per esempio si evidenzia che il metodo proposto, che considera una distribuzione uniforme di attività nell'osso rispetto al resto del corpo (escluso il midollo), può essere applicato, anche se in maniera approssimata ma cautelativa, nel caso di captazioni ossee in cui non venga superato il 6% - 7% dell'attività cumulata nel corpo del paziente.

Una condizione particolare, in cui le Eq. A2.4 e A2.5 possono essere facilmente ricavate, è quella per cui la captazione ossea può essere considerata pari a 0*. In questo caso esse diventano:

paziente di sesso maschile

$$d_{RM} (Gy/MBq) = \frac{7,71 \times 10^{-5}}{m_p (kg) \lambda_{TB} (h^{-1})} + 6,1 \times 10^{-5} \frac{[U_{Bl}]_{max} (kg^{-1})}{\lambda_{Bl} (h^{-1})} \quad (A2.6)$$

paziente di sesso femminile

$$d_{RM} (Gy/MBq) = \frac{7,04 \times 10^{-5}}{m_p (kg) \lambda_{TB} (h^{-1})} + 6,5 \times 10^{-5} \frac{[U_{Bl}]_{max} (kg^{-1})}{\lambda_{Bl} (h^{-1})} \quad (A2.7)$$

* Si intende in questo caso che dal punto di vista del calcolo l'osso non faccia parte del resto del corpo. In termini clinici ciò equivale al fatto che l'osso non abbia alcuna captazione, né specifica, né aspecifica.

A questo proposito si fa presente che alcuni Autori¹³ utilizzano le Eqq. A2.6 e A2.7 per il calcolo della dose al midollo nel caso in cui non vi sia evidenza di captazione ossea.

L'utilizzo delle Eqq. 6 e 7 è in ogni caso più cautelativo e garantisce il non superamento del limite di dose all'organo critico midollo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Maxon HR "Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer", *Q J Nucl Med* 43:313-323 (1999)
- 2 Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW "The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer", *Am J Roentgenol* 87: 171-182 (1962)
- 3 Leeper RR "Thyroid cancer", *Med Clin North Am* 69: 1079-1096 (1985)
- 4 Stabin MG, Siegel JA "Physical models and dose factors for use in internal dose assessment" *Health Phys* 85: 294-310 (2003)
- 5 Loevinger R, Budinger TF, Watson EE "MIRD Primer." Society of Nuclear Medicine, Reston VA (1999)
- 6 Stabin MG, Siegel JA, Sparks RB "Sensitivity of model-based calculations of red marrow dosimetry to changes in patient-specific parameters", *Cancer Biother Radiopharm* 17: 535-543 (2002)
- 7 Sgouros G "Blood and bone marrow dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer", *J Nucl Med* 46: 899-900 (2005)
- 8 Traino AC, Di Martino F, Boni G, Mariani G, Lazzeri M "A minimally invasive method to evaluate ¹³¹I kinetics in blood" *Rad Prot Dosim* 109:249-252 (2004)
- 9 Bushnell D L, Boles M A, Kaufman G E, Wadas M A Barnes W E "Complications, sequela and dosimetry of iodine 131 therapy for thyroid carcinoma" *J Nucl Med* 1992 Vol 33:2214-2221
- 10 Hanscheid H, Lassmann M, Luster M et al. "Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal", *J Nucl Med* 47: 648-654 (2006)
- 11 Akabani G., Poston JW "Absorbed dose calculations to blood and blood vessels for internally deposited radionuclides", *J Nucl Med* 32: 830-834 (1991)
- 12 Stabin MG, Sparks RB, Crowe E "OLINDA/EXM: the second generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine", *J Nucl Med* 46: 1023-1027 (2005)
- 13 de Keizer B, Hoekstra A, Konijnenberg MW et al. "Bone marrow dosimetry and safety of high ¹³¹I activities given after recombinant human TSH to treat metastatic differentiated thyroid cancer", *J Nucl Med* 45: 1549-1554 (2004)

A PROPOSITO DI EFFETTI BIOLOGICI DEGLI ULTRASUONI: LA GUIDA CEI 62-131

Raffaele Novario, Fabio Tanzi
*Università degli Studi dell'Insubria
 Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche*

La produzione di immagini dovuta all'applicazione di un fascio ultrasonoro a un paziente rappresenta una delle modalità diagnostiche che più rapidamente si sviluppano nel panorama dell'elettronica biomedicale. Questo tipo di applicazione degli ultrasuoni sta diventando sempre più familiare da quando viene impiegata su larga scala nel campo delle indagini ostetriche: quasi la totalità delle gestanti si sottopone almeno a un esame ecografico.

Da questo consegue una naturale preoccupazione per la sicurezza dell'applicazione degli ultrasuoni al corpo umano. Per un'applicazione sicura di questa tecnica diagnostica sono stati individuati indicatori numerici (indici termici e meccanici) della potenzialità di un fascio ultrasonoro di arrecare danni al paziente. Tali indicatori consentono all'operatore, per ogni modalità diagnostica, di comprendere il rischio connesso con le emissioni e di agire in modo opportuno al fine di ottenere le necessarie informazioni diagnostiche con il minimo rischio per il paziente. La Guida CEI 62-131 si propone di fornire un ausilio all'interpretazione degli indici termici e meccanici. Questa esigenza nasce dal fatto che la Norma CEI EN 60601-2-37, "Apparecchi elettromedicali - Parte 2: Norme particolari per la sicurezza degli apparecchi per la diagnosi e il monitoraggio medico a ultrasuoni", con le relative varianti, è stata armonizzata ai sensi della Direttiva 93/42/EEC. Per soddisfare i requisiti essenziali relativi alla sicurezza del paziente gli apparecchi conformi ad essa devono essere in grado di misurare e rappresentare visivamente tali indicatori. La CEI EN 60601-2-37 è però destinata ai costruttori di apparecchi, per i laboratori di misura che eseguono prove di conformità e per i servizi tecnici all'interno delle strutture sanitarie che eseguono verifiche periodiche di sicurezza per gli apparec-

chi, e non dà indicazioni specifiche agli utilizzatori. La Guida CEI 62-131 è invece destinata agli operatori sanitari e ai medici per aiutarli a valutare il rapporto rischio/beneficio dell'applicazione degli ultrasuoni a un paziente utilizzando apparecchi conformi alla CEI EN 60601-2-37.

Gli effetti biologici osservati sui tessuti irradiati con ultrasuoni possono essere classificati in quattro categorie: effetti meccanici, l'innalzamento della temperatura, lo *streaming* e la cavitazione.

Gli effetti meccanici sono dovuti alle compressioni e dilatazioni locali del tessuto e ai movimenti e alle forze che si generano a seguito di ciò.

L'innalzamento della temperatura è essenzialmente dovuto all'energia assorbita dal tessuto, che segue un andamento esponenziale in funzione della profondità ed è proporzionale alla quantità di potenza depositata localmente.

L'irraggiamento di un fluido con ultrasuoni, induce una serie di forze traslazionali e rotazionali che agiscono sul fluido stesso generando dei movimenti a vortice; questo fenomeno è chiamato *streaming*.

La cavitazione è un fenomeno invece che consiste nella crescita e nella oscillazione di bolle gassose all'interno dei tessuti irradiati.

Effetti meccanici, innalzamento della temperatura e *streaming* non hanno una soglia in intensità, mentre la cavitazione può avvenire solo se le intensità in gioco superano una determinata soglia. L'entità degli effetti biologici, anche in questo campo, è proporzionale alla *dose assorbita*, definita come la quantità di energia assorbita dal tessuto per unità di massa.

La dose dipende dalla intensità del fascio di ultrasuoni (quantità di energia che attra-

versa nell'unità di tempo una superficie ideale unitaria).

Come è noto però, i fasci di ultrasuoni utilizzati in diagnostica medica sono tali da avere un profilo temporale molto disomogeneo (l'emissione non è continua nel tempo ma avviene a impulsi) e distribuzioni spaziali altrettanto disuniformi (basti pensare alle dimensioni fisiche delle sezioni dei singoli fasci emessi per ottenere le diverse linee di vista e alle focalizzazioni di essi). Ciò rende di fatto estremamente difficile prevedere e controllare gli effetti biologici in termini di intensità puntuale del fascio e obbliga quindi a caratterizzare un fascio di ultrasuoni attraverso altri parametri e a definire l'intensità con altri modelli.

Nella figura 1a è rappresentato l'andamento nel tempo della pressione in un punto del tessuto irraggiato con un fascio di ultrasuoni: l'emissione avviene a impulsi e ogni impulso viene smorzato per delimitarne la durata. Nella figura 1b è rappresentata la corrispondente variazione temporale dell'intensità; si può dimostrare che l'intensità, come sopra definita, è proporzionale al quadrato della pressione in ogni istante; P_0 rappresenta il picco temporale di pressione e I_{tp} il picco temporale di intensità. Se, sempre riferendoci alla figura 1b, dovessimo calcolare il valore medio dell'intensità nel tempo otterremmo un valore I_{ta} , indicato dalla linea tratteggiata, che rappresenta la media temporale dell'intensità del fascio nel punto in questione. Facendo riferimento alla figura 2, consideriamo una linea di vista focalizzata di una sonda; la forma del fascio è quella indi-

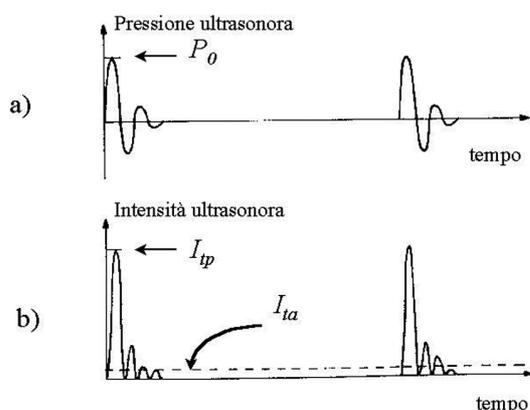


Figura 1

cata nella figura e la zona nella quale l'intensità è maggiore è evidentemente quella focalizzata e indicata nella figura stessa. L'intensità in un dato istante varia da punto a punto in funzione sia della profondità, sia, fissata una profondità, della distanza dall'asse della linea di vista.

Anche in questo caso si può considerare alternativamente il picco spaziale dell'intensità (I_{sp} , che rappresenta il valore massimo dell'intensità nella zona analizzata), oppure la sua media spaziale (I_{sa} , che rappresenta il valore medio dell'intensità nella zona analizzata).

Si può descrivere l'intensità di un fascio di ultrasuoni in un punto o in una limitata regione nel tessuto, combinando tra loro a piacere le grandezze fisiche sopra introdotte; si può parlare quindi di I_{sptp} , intensità di picco spaziale e di picco temporale, I_{spta} , intensità di picco spaziale e media temporale, oppure I_{sata} , intensità media sia spaziale che temporale. L'unità di misura delle intensità così definite è il mW/cm^2 . Ognuna di queste grandezze fisiche descrive in maniera diversa l'interazione degli ultrasuoni con il tessuto ed è legata in maniera diversa all'entità degli effetti biologici generati.

Come abbiamo visto in precedenza, la cavitazione ha una soglia in intensità, mentre gli effetti meccanici, l'innalzamento della temperatura e lo *streaming* non presentano una soglia. Tutti gli effetti comunque sono proporzionali alla dose somministrata e quindi, in ultima analisi, sono proporzionali al prodotto dell'intensità (definita in uno qualsiasi dei modi precedentemente introdotti)

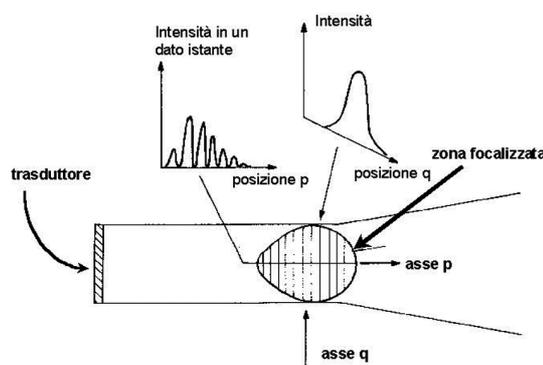


Figura 2

per il tempo di irraggiamento.

Diverse istituzioni ed Enti internazionali hanno affrontato il problema della sicurezza; sia la *Food and Drug Administration* (FDA), sia l'*American Institute of Ultrasound in Medicine* (AIUM), sia il *National Council on Radiation Protection and Measurements* (NCRP) sia la *World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology* (WFUMB) hanno stabilito che valori di I_{spta} , intensità di picco spaziale e media temporale, al di sotto di 100 mW/cm², escludono la possibilità di cavitazione e rendono gli altri effetti biologici assolutamente trascurabili e comunque non dannosi anche per una esposizione prolungata nel tempo.

La frequenza influisce sulla curva esponenziale che descrive l'attenuazione dell'intensità (indipendentemente dalla sua definizione) in funzione della profondità in tessuto (p) e quindi influisce sulle modalità con le quali l'energia viene depositata nel tessuto stesso.

Si definisce *derating factor* (R_F) la frazione che rappresenta il rapporto tra l'intensità ancora presente nel fascio di ultrasuoni in un determinato punto alla profondità p in tessuto e l'intensità iniziale. Il *derating factor* è legato alla frequenza f del fascio di ultrasuoni dalla relazione

$$R_F = 10^{(-0,03 \cdot p \cdot f)}$$

(con p espresso in cm e f espresso in MHz) dalla quale si può osservare che esso aumenta all'aumentare della frequenza. In un determinato punto quindi, all'aumentare della frequenza e a parità di intensità la stes-

sa quantità di energia, viene depositata in masse di tessuto più piccole e quindi la *dose assorbita* aumenta.

Si possono introdurre due grandezze fisiche per descrivere la suscettibilità di un fascio di ultrasuoni a produrre effetti biologici: l'indice termico (TI) per quanto riguarda tutti quegli effetti che concorrono all'aumento della temperatura del tessuto irradiato e l'indice meccanico (MI) per quanto riguarda il rischio di cavitazione.

L'indice termico è un numero puro che rappresenta il rapporto tra la potenza acustica (W) in un punto e quella necessaria per aumentare la temperatura in quel punto di 1 °C. Con un indice termico di 1 si ha l'aumento di temperatura di 1°C, con 2 di 2 °C e così via. Si può dimostrare che l'indice termico è direttamente proporzionale alla frequenza.

L'indice meccanico MI è invece dato dalla seguente relazione

$$MI = k \cdot \frac{P}{\sqrt{f}}$$

dove P è l'ampiezza della potenza in MPa (1 MPa = 10⁶ Pa), f è la frequenza in MHz e k è un fattore dimensionale in modo che MI abbia le dimensioni di un numero puro. Indici meccanici superiori a 1 sono generalmente considerati alti e, in tal caso, vige la raccomandazione di visualizzarli sul display dell'ecografo.

A titolo di esempio, si riportano nella tabella I il *range* dei valori di potenza acustica, I_{sata} , I_{spta} e I_{sptp} in generale riscontrabili in apparecchiature ecografiche convenzionali.

Tabella I

Tipo	Potenza acustica (mW)	I_{sata} (mW/cm ²)	I_{spta} (mW/cm ²)	I_{sptp} (mW/cm ²)
Sistemi <i>real time phased array</i>	3-20	2,7-60	2-200	0,25-300
Sistemi <i>real time</i> lineari seque.li	0,1-33	0,06-10	0,1-12	0,2-120
Doppler pulsati cardiaci	8-24	3-32	50-290	3-1.400
Doppler pulsati ostetrici	1-18	0,26-25	0,6-75	—
Doppler continui periferici	6-105	38-840	110-2.500	—
Doppler pulsati periferici	6-10	87-175	350-700	1-12
Doppler continui ostetrici	1-37	0,2-20	0,6-80	—
Doppler " monitoraggio fetale	5-32	—	9-80	—

Per quanto riguarda la sicurezza in campo ostetrico, sarebbe opportuno conoscere l'intensità (I_{spta}) emessa per ciascuna sonda a disposizione (sia in bidimensionale che in Doppler). Nel caso di superamento del valore di 100 mW/cm^2 , l'AiUM stessa raccomanda di limitare i tempi di esposizione (specialmente del feto) al di sotto del centinaio di secondi.

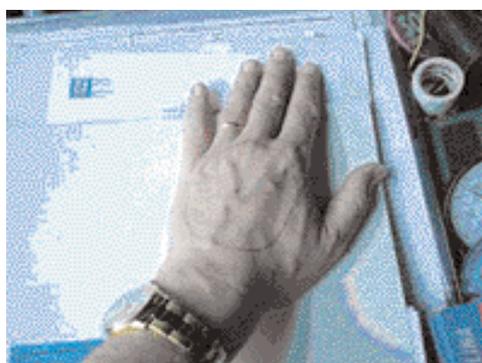


Figura 3

Un ulteriore fenomeno, poco descritto nella letteratura, la sonoforesi, è stato recentemente da noi studiato, mettendone in evidenza i meccanismi che ne stanno alla base. L'irraggiamento della cute con ultrasuoni induce infatti un aumento della permeabilità dello strato corneo a causa di fenomeni di cavitazione. Un gruppo di volontari da noi studiato (fig 3) è stato irraggiato sul dorso della mano con intensità attorno ai 100 mW/cm^2 .

È stato impiegato un prototipo di un ecografo con sonda speciale a 50 MHz che permette la visione dello strato corneo e di qualche millimetro del sottocorneo. (fig. 4).

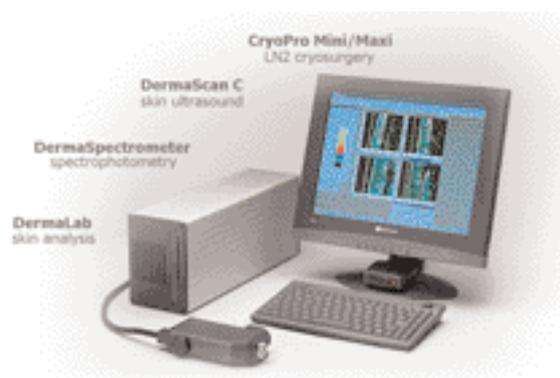


Figura 4

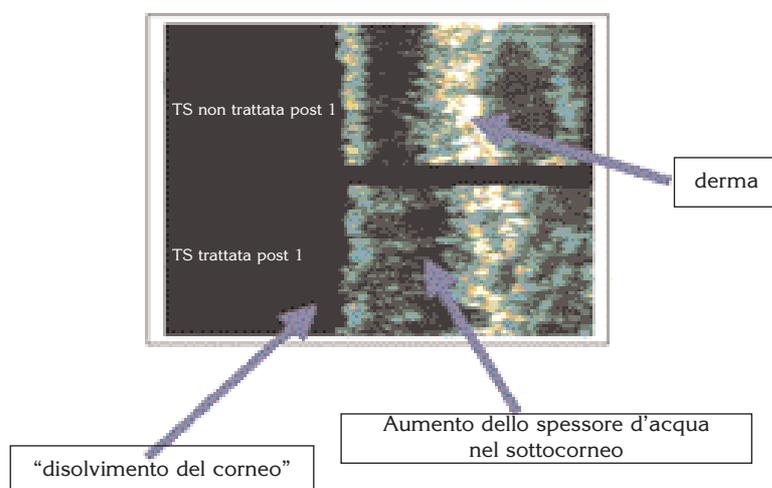


Figura 5

Come si può notare dalla figura 5, si sono dimostrati in tutti i 91 volontari un dissolvimento dello strato corneo irraggiato e un aumento dell'acqua sotto il corneo, sinonimo di modificazione della permeabilità della pelle. L'effetto è transiente; la normalità si ripristina gradatamente in circa 1 ora.

Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics

Rassegna a cura di Fabrizio Levrero

Servizio di Fisica Sanitaria

Azienda Ospedale Università S. Martino - Genova

Il vantaggio principale dei sistemi digitali per radiografia generale è la possibilità di riduzione della dose al paziente, tanto che i sistemi schermo/pellicola dovrebbero essere progressivamente abbandonati in quanto inutilmente pericolosi

Med. Phys 33 (6), June 2006

In radiologia generale la dose al paziente è talmente bassa che qualunque rischio biologico per l'individuo esposto viene considerato trascurabile se confrontato al beneficio correlato. Tuttavia, a causa dell'enorme numero di prestazioni effettuate, il valore di dose all'intera popolazione diventa significativo e le raccomandazioni internazionali, principalmente quelle emanate dall'*International Commission on Radiological Protection (ICRP)*, chiedono di portare la dose collettiva al minimo valore possibile. I sistemi digitali dotati di una maggiore sensibilità possono essere impiegati per ottenere la riduzione di dose auspicata dall'ICRP. L'argomento del dibattito corrente è se questa soluzione sia attuabile in pratica.

Concorda con l'assunto del titolo E Vano, professore di Fisica Medica alla Scuola di Fisica Medica dell'Università Complutense di Madrid e Responsabile del Servizio di Fisica Medica dell'Ospedale Universitario San Carlos a Madrid. Egli elenca i punti di forza dei sistemi digitali: possibilità di produrre immagini di radiologia generale con dosi equivalenti o minori, possibilità di migliorare la qualità dell'immagine e l'informazione diagnostica con tecniche di rielaborazione, piena integrazione con le reti informatiche ospedaliere, drastica riduzione degli esami ripetuti grazie all'ampia latitudine del rivelatore. La radiologia digitale presenta anche importanti aspetti di risparmio del materiale sensibile di consumo e proprio per questo può essere vantaggiosamente implementata nei paesi in via di sviluppo. L'intervento si conclude con una stima del risparmio di dose ipotizzabile e con l'auspicio che le tecniche digitali possano universalmente affermarsi in pochi anni.

L'intervento contro il titolo è scritto da K Faulker, Direttore Regionale dell'Assicurazione di Qualità nel Programma di screening del Tumore Mammario e della Cervice Uterina per

le regioni North East, Yorkshire e Humber del Regno Unito. Egli ammette che vi siano molte ragioni valide per l'introduzione delle tecnologie digitali in radiologia generale, ma non quella che i sistemi schermo/pellicola siano pericolosi. Al contrario i sistemi digitali, proprio per la loro grande latitudine, possono condurre a un sovradosaggio al solo scopo di ottenere immagini dotate di rapporto segnale/rumore inutilmente elevato. La stessa facilità d'uso può condurre a un aumento ingiustificato delle immagini prodotte, provocando addirittura un aumento della dose alla popolazione! In sintesi ci sono due affermazioni nel titolo di questo dibattito: la prima è che i sistemi digitali necessitano di meno dose, cosa che è vera nella misura del 33-50% solo per i sistemi di Radiologia Diretta (RD); l'altra che i sistemi convenzionali siano eccessivamente rischiosi, tesi che non è consistente con la differenza di dose tra questi sistemi e i sistemi RD, anche se utilizzati al meglio.

I requisiti di mantenimento della Certificazione proposti per i Fisici sono ragionevoli

Med. Phys 33 (7), July 2006

È estremamente importante che gli specialisti delle professioni mediche siano costantemente informati sugli sviluppi tecnologici che li riguardano in modo che tali innovazioni vengano rese disponibili ai loro pazienti. Questo diventa ancora più importante per i Fisici Medici, giacché all'interno della Medicina sono coloro che fronteggiano le maggiori evoluzioni tecnologiche. Proprio per questa ragione l'*American Board of Radiology (ABR)* ha dato inizio a un nuovo programma di Mantenimento della Certificazione (*Maintenance of Certification - MOC*) che sarà obbligatorio per tutti i Fisici Medici che possiedono certificazione temporanea e altamente raccomandata per tutti gli altri. I requisiti del programma sono: conseguimento di 500 crediti formativi in 10 anni, completamento di 20 moduli di auto formazione (test *on-line* a risposta multipla) e superamento di un esame a risposta multipla supervisionato durante gli ultimi tre anni del decennio di formazione. Il costo annuale dovrebbe ammontare a 170 dollari. Alcuni pensano che questi requisiti siano eccessivi

e/o inefficaci, altri pensano che costituiscano il modo per garantire l'aggiornamento professionale: questo contenzioso è l'oggetto del dibattito di questo mese.

A favore del programma MOC si pronuncia SR Thomas, professore di Radiologia al *College of Medicine* dell'Università di Cincinnati e Direttore di Fisica Medica dell'*University Radiology Associates*. Egli premette che nel marzo 2000 tutti i 24 membri dell'*American Board of Medical Specialties* (ABMS) concordarono per l'attivazione del programma, e quello specifico della Fisica Medica è stato concertato dall'*American Board of Radiology* insieme a tutti i soggetti interessati attraverso una serie di incontri che sono stati tenuti per diversi anni fino al 2005. Il programma permette ai professionisti di mantenere le conoscenze di base necessarie alla pratica della Fisica Medica e acquisire il necessario aggiornamento professionale. Un altro aspetto non trascurabile del programma è quello di applicare gli stessi criteri di aggiornamento dei medici. Di opinione contraria è invece JA Garrett, Fisico Medico Responsabile e Incaricato della Sicurezza dalle Radiazioni del *Mississippi Baptist Medical Center* a Jackson, che contesta il fatto che molti centri non possiedono le risorse finanziarie e/o umane necessarie a far fronte al programma. Un evento di un certo peso fornisce in media 30-35 crediti, pertanto per soddisfare al programma occorre frequentare più di un evento l'anno: egli afferma di essere stato in grado di frequentare, per ragioni legate al budget o alle carenze di organico, soltanto tre eventi dal 2000. D'altronde esistono altre categorie di specialisti che hanno accolto le direttive ABMS con minore rigore, in altre parole richiedendo il raggiungimento di un numero inferiore di crediti. La proposta dell'autore è quindi di portare a 300 il numero di crediti da raggiungere nel decennio.

Nei prossimi cinque anni la colongrafia CT renderà obsoleta la colonscopia convenzionale per lo screening del cancro al colon-retto

Med. Phys 33 (8), August 2006

Negli Stati Uniti, se si considerano esclusivamente le patologie neoplastiche, il tumore del colon-retto è una delle principali cause di morte, seconda soltanto al cancro al polmone. Questo a dispetto del fatto che lo *screening* colonscopico può portare a una diagnosi sufficientemente precoce da permetterne la cura. La ragione di questa alta percentuale di eventi

fatali è che soltanto il 20% degli adulti a rischio si sottopone alla verifica preventiva, e purtroppo allo stato attuale non sarebbe possibile controllare tutta la popolazione a rischio. Esisterebbe tuttavia la possibilità di effettuare lo *screening* utilizzando la colongrafia TC, che ha dimostrato di essere una buona alternativa e non genera l'ansia legata a una procedura invasiva da eseguire sotto sedazione. La veridicità di questa affermazione è il tema del confronto attuale. A favore dell'opinione del titolo scrive H Yoshida, Professore Associato di Radiologia al *Massachusetts General Hospital* e alla Scuola di Fisica Medica di Harvard. La colonscopia virtuale da ricostruzione di immagini TC è una tecnica che evolve continuamente e porta a risultati sempre migliori, evitando le complicazioni della colonscopia convenzionale che riguardano principalmente perforazioni e rischio di emorragie. Egli afferma che il costo della procedura TC può essere stimato a circa la metà del costo della procedura convenzionale e cita uno studio, effettuato su più di mille soggetti asintomatici a medio rischio, in cui si dimostra che per polipi di diametro superiore a 8 mm la CT mostra una sensibilità del 94%, contro il 91% della colonscopia convenzionale, e una specificità del 92%. Secondo la sua opinione quindi la colonscopia convenzionale avrà applicazione solo su pazienti positivi a un primo esame CT, con finalità diagnostiche ma soprattutto terapeutiche di asportazione della formazione.

Per il parere opposto interviene AC Svoboda Jr., Gastroenterologo, attualmente *Senior Scientist* al *Sansum Diabetic Research Institute* che ripercorre la storia della diagnosi delle patologie del colon-retto, dal clisma a doppio contrasto fino alle tecniche di endoscopia e chirurgia endoscopica. Egli afferma che gli sviluppi tecnologici non riguardano solo la TC, che anche le procedure convenzionali hanno visto una forte innovazione con la possibilità di avere immagini a colori e a forte ingrandimento, e altri i miglioramenti sono attesi dall'ulteriore miniaturizzazione e dai nuovi materiali ottici. Per quanto riguarda i rischi occorre evitare di confondere quelli che si riferiscono alla procedura diagnostica, che sono molto modesti (rischio di perforazione inferiore a 0.05%) da quelli riferibili all'interventistica, che non devono essere considerati nel confronto. Occorre ricordare inoltre che la dose collettiva derivante dalla pratica dello *screening* attraverso la colonscopia TC raggiungerebbe valori importanti, con rischi correlati non trascurabili.

FISICA MEDICA E TERAPIA FISICA RIGENERATIVA

Franco Bistolfi

Primario Emerito di Radioterapia Ospedali Galliera

1. Introduzione.
2. Tecniche di stimolazione in terapia fisica rigenerativa.
3. I CEMP-ELF e gli US pulsati di bassa intensità producono effetti rigenerativi molto simili nelle lesioni del tessuto osseo e dei tessuti molli.
4. I CEMP-ELF e gli US pulsati di bassa intensità inducono bioeffetti molto simili nelle cellule coinvolte nella riparazione del tessuto osseo e dei tessuti molli.
5. Trasduzioni energetiche nei tessuti. Effetto piezoelettrico e piezoelettrico invertito.
6. Valutazione quantitativa della trasduzione di segnali elettromagnetici e meccanici.
7. Ruolo del fisico medico in terapia fisica rigenerativa.

Riferimenti bibliografici.

1. Introduzione

Col termine di *processi rigenerativi* tessutali intendiamo la riparazione o la ricostruzione di strutture nel contesto di un tessuto maturo circostante. Essi appartengono a quei *processi morfogenetici* spontanei, che dall'embrione portano fino all'organismo adulto ⁽¹⁾ e al suo dinamico mantenimento. Ne sono esempi la guarigione di una perdita di sostanza cutanea, la riparazione della frattura di un osso lungo, la guarigione di un nervo periferico sezionato mediante la ricostituzione di nuove fibre mieliniche.

La *medicina rigenerativa* ha lo scopo di accelerare i summenzionati processi riparativi spontanei o di stimolarli in caso di insufficienza riparativa, avvalendosi di molti mezzi. La *chirurgia* è certamente il più antico ed è passata dalla cura delle fratture alla sostituzione di parti lese mediante il trapianto di tessuti autologhi quali, ad es., i lembi mio-cutanei della chirurgia plastica. Mete avanzate e in parte raggiunte sono inoltre la sostituzione di un intero organo, come il cuore e il fegato. La *biotecnologia* è intensamente coinvolta nella produzione di matrici cutanee, cartilaginee e vascolari. L'impiego di *cellule staminali* è un tema all'ordine del giorno e in piena evolu-

zione.

La stessa *terapia dei tumori*, da sempre imperniata sulla rimozione del tumore, incomincia a parlare di correzione della cellula neoplastica. Un esempio brillante e consolidato è l'impiego di una provitamina A (ATRA, *All Trans Retinoic Acid*) nella cura della leucemia acuta promielocitica. Esistono, inoltre, enzimi *scavengers* dei radicali liberi (superossidodismutasi, catalasi, perossidasi) capaci, in laboratorio, di spingere alcuni citotipi neoplastici (carcinoma ascite di Ehrlich, neuroblastoma) verso la differenziazione maturativa ⁽²⁾.

Anche le *energie fisiche* (campi magnetici pulsati ELF a bassa intensità e ultrasuoni pulsati a bassa intensità) sono oggi utilizzati a fini rigenerativi e appartengono al vasto ambito della fisioterapia di riabilitazione funzionale. Tuttavia, in senso stretto, la definizione di *terapia fisica rigenerativa* andrebbe riservata a quelle tecniche di biostimolazione intese ad accelerare o stimolare la riparazione e la ricostruzione di tessuti lesionati e non alla fisioterapia antiinfiammatoria e antalgica, che rappresenta la gran parte delle tecniche di riabilitazione funzionale (Fig. 1).

**Ricostruire tessuti
con
energie fisiche**



Caso personale del prof. E. Riva Sanseverino per gentile concessione dell'Autore. - C. D. , anni 69 (nel 1980). Radioterapia nel 1977 per melanoma del polpaccio destro). Radiodermite cronica ulcerosa a lento decorso progressivo, nonostante terapie topiche, autoinnesti e trapianti. *A sinistra*: situazione antecedente la magnetoterapia. *A destra*: dopo alcuni cicli di sola magnetoterapia (20 sedute al mese, con 10 giorni di riposo), non coadiuvata da alcuna terapia farmacologica, ma solo da una dieta ricca in proteine.

Tratta da F. Bistolfi (ed.) "Campi Magnetici in Medicina. Biologia Diagnostica Terapia". Torino 1986. Edizioni Minerva Medica, pag 382.

2. Tecniche di stimolazione in terapia fisica rigenerativa

La *stimolazione elettromagnetica* di tessuti a scopo rigenerativo si avvale principalmente di campi magnetici pulsati di bassa frequenza e bassa intensità, incentrati sui parametri codificati da Bassett⁽³⁾ per stimolare la riparazione di lesioni ossee: 2 mT, impulso di 5 ms, tempo di pausa 65 ms, frequenza di ripetizione 15 Hz, campo elettrico indotto 30 mV/cm. Possono tuttavia variare il flusso magnetico (da 0.3 mT a 80 mT), la lunghezza d'impulso (da 0.3 ms a 20 ms) e la frequenza di ripetizione (da 2 Hz a 76 Hz)⁽⁴⁻⁹⁾.

Si impiegano anche radiofrequenze di 27.12 MHz con impulsi di 65 μ s e frequenza di ripetizione 600 Hz (campo elettrico 1V/m)⁽¹⁰⁾, nonché microonde millimetriche di 53-76 GHz applicate sui punti di agopuntura⁽¹¹⁾. Un'intensa biostimolazione sia nell'esperimento che in clinica è stata dimostrata anche per alcuni fasci laser a bassa densità di potenza (He-Ne laser, 632 nm; Ga-As laser, 850-904 nm)⁽²⁾.

La *stimolazione meccanica* di cellule in coltura si avvale di diversi tipi di segnale⁽¹²⁾:

- carico compressivo idrostatico^(13,14) o per diretto contatto di superfici solide⁽¹⁴⁻¹⁶⁾;
- stiramento longitudinale uniassiale⁽¹⁷⁻²⁰⁾, che comporta uno stress compressivo in direzione perpendicolare a quella della tensione; stiramento biassiale simmetrico⁽²¹⁾;

- *shear stress* fluido, costante, pulsante, oscillante sinusoidalmente⁽²²⁻²⁵⁾;
- sistemi associati di distensione e *shear stress* fluido.

Ricordiamo ancora lo scuotimento della coltura⁽²⁶⁾, le vibrazioni di frequenza infrasonica (90 Hz) e ultrasonica⁽²⁷⁻³¹⁾, nonché l'associazione di un carico sinusoidale di bassa frequenza (3 Hz) con un rumore vibrazionale di 0-50 Hz, secondo i principi della risonanza stocastica⁽³²⁻³³⁾.

La *biostimolazione meccanica* di lesioni tessutali ossee e non-ossee vede efficacemente impiegati gli ultrasuoni di 1-3 MHz, con impulsi di 200 μ s o 2 ms, frequenza di ripetizione compresa fra 100 Hz e 1000 Hz^(29, 34-37) e valori di intensità SATA compresi fra 16 mW/cm² - 30 mW/cm²^(30,34) e 0.5 - 1 W/cm²^(29,37).

3. I CEMP-ELF e gli US pulsati di bassa intensità producono effetti rigenerativi molto simili nelle lesioni del tessuto osseo e dei tessuti molli

Da una recente meta-analisi di Akai e coll.⁽³⁸⁾, relativa a una trentina di *Randomized Controlled Trials* (RCT) e ad altri articoli pubblicati fra il 1966 e il 2000 risulta che 15 dei 20 RCT sul trattamento elettromagnetico di lesioni ossee (necrosi asettica della testa femorale, fratture recenti, consolidamento ritardato o mancato di fratture delle ossa lunghe, osteotomie, allungamento chirurgico degli arti, trapianti ossei eterologhi) ne confermarono l'efficacia. Altri 10 lavori relativi al

trattamento delle fusioni vertebrali riportarono concordemente risultati positivi.

Fra le tecniche di trattamento prevalgono i campi magnetici pulsati di frequenza ELF e bassa intensità (CEMP-ELF). Il segnale originale di Bassett nel trattamento delle pseudoartrosi consisteva in impulsi di 5 ms intervallati da pause di 65 ms, frequenza di ripetizione 15 Hz, flusso magnetico 2 mT e campo elettrico indotto a 2.5 cm dal centro del solenoide 30 mV/cm; ma lo stesso Bassett ebbe a riconoscere l'efficacia di altri *field patterns* (3).

I CEMP a bassi valori di campo (2-20 mT, impulsi di 1-5 ms con frequenza di 50-75 Hz e anche meno) (39) sono efficaci nell'accelerare la riparazione di *ferite cutanee sperimentali* (4,5) e di *ulcere cutanee di origine vascolare* (6). Risultati convalidati dalla citata meta-analisi (38), che riporta effetti positivi in 25 dei 29 *trials* esaminati.

Di notevole interesse sono due studi su *lesioni sperimentali del nervo sciatico* di ratto e sul relativo processo rigenerativo indotto da campi magnetici pulsati. Nello studio di De Pedro e coll. (7), alla sezione unilaterale del nervo seguiva o l'anastomosi diretta o l'interposizione di un trapianto eterologo. I ratti venivano quindi esposti per 6 ore al giorno e per 4 settimane a CEMP di 0.9-1.8 mT con impulsi di 5 ms e pause di 62 ms, alla frequenza di 15 Hz. I ratti controllo non venivano stimolati.

L'analisi morfometrica dimostrò un aumento statisticamente significativo dell'indice rigenerativo ($p < 0.05$) nel gruppo di animali stimolati, rivelato dal numero medio di fibre nervose per mm²:

- nei nervi anastomizzati

trattati con CEMP	9000 ± 5000
non trattati	2000 ± 3000
- nei nervi con trapianto

trattati con CEMP	4000 ± 6000
non trattati	700 ± 200

Lo studio di Walker e coll. (40) invece, per analizzare il recupero funzionale del nervo sciatico utilizzò un modello di lesione nervosa da schiacciamento e due diverse tecniche di analisi. Il trattamento con CEMP di 0.3 mT e impulsi di 20 ms ripetuti alla frequenza di 2 Hz indusse un miglioramento statisticamente significativo del recupero funzionale fino a 43 giorni post-lesione, con $p=0.001$ e

0.081 rispettivamente per le due tecniche di analisi.

Due studi clinici importanti sull'impiego degli *US pulsati a bassa intensità nella riparazione di fratture ossee* sono quelli di Heckman e coll. (35) e di Kristiansen e coll. (36).

Nel primo studio, gli autori effettuarono un *trial* randomizzato in doppio cieco su 67 *fratture tibiali* ugualmente suddivise tra fratture US-esposte e controlli-placebo. Il trattamento con US pulsati di 30 mW/cm² SATA per 20' al giorno portò a una riduzione del 38% nel tempo di guarigione clinica e radiografica, con una media di 96±4.9 giorni nel gruppo US contro i 154±13.7 giorni nel gruppo placebo ($p=0.0001$).

Nel secondo studio (36), si effettuò un *trial* randomizzato in doppio cieco su 61 *fratture dorsalmente angolate del radio distale* pur esse suddivise fra US-esposte e controlli-placebo. Anche in questo gruppo di pazienti il tempo di guarigione fu del 38% più corto nelle fratture trattate con US rispetto al gruppo placebo ($p=0.0001$), con una media di 61±3 giorni in confronto ai 98±5 giorni.

L'azione stimolante degli US sui processi rigenerativi ossei è confermata dal *Registry Data on Nonunions* al 15 giugno 2000(41), con i risultati di 6 *trials* così riassumibili:

sede delle mancate unioni in 6 trials	età media di frattura	n° pz. guariti	tempo medio di guarigione
ossa lunghe scafoide metatarsi	655 gg	961 su 1188 (80%)	160 gg

Diversi autori hanno esaminato gli effetti di energie meccaniche (compressione, stiramento, vibrazioni di bassa frequenza) sui *processi rigenerativi ossei in animali da esperimento* con particolare riguardo alle caratteristiche tempo-variabili della forza applicata (15), al tasso di deformazione meccanica (16), alla frequenza dei segnali meccanici (42-43) e persino all'influsso della risonanza stocastica fra un rumore vibrazionale quasi bianco e la frequenza meccanica primaria (32). Le conclusioni di questi studi suggeriscono tecniche terapeutiche per l'osteoporosi indotta dai prolungati voli spaziali in condizioni di microgravità.

Gli effetti stimolanti degli ultrasuoni pulsati di bassa intensità sulla riparazione di *ulce-*

razioni cutanee da esperimento e nell'uomo sono stati dimostrati fin dagli anni '70 da Dyson e coll. (27-29). Le intensità sono basse (0.25 W/cm², 0.50 W/cm², 1 W/cm²) e gli impulsi di 2 ms si alternano a pause di 8 ms con frequenza di 100 Hz.

Anche il tessuto connettivo delle sindesmiosi cranio-facciali di giovani conigli è stato oggetto di sperimentazione con forze meccaniche statiche o cicliche di bassa frequenza (44-46), rivelandosi particolarmente reattivo a forze cicliche di 0.2 Hz applicate per 10' al giorno per 12 giorni.

Infine, la stimolazione meccanica con US di 1.5 MHz, impulsi di 20 μs alla frequenza di 1000 Hz, intensità SATA di 0.016 W/cm² si è rivelata efficace nel rigenerare il *nervo sciatico neurotomizzato* nel ratto (30), in maniera molto simile a quanto si ottiene con i CEMP di bassa frequenza (7,40). Crisci e Ferreira (30) hanno infatti dimostrato che gli US pulsati di bassa intensità inducono un recupero più rapido dei nervi neurotomizzati, grazie a un aumento di attività delle cellule di Schwann, deputate alla ricostituzione degli strati mielinici.

4. I CEMP-ELF e gli US pulsati di bassa intensità inducono bioeffetti molto simili nelle cellule coinvolte nella riparazione del tessuto osseo e dei tessuti molli

La notevole somiglianza degli effetti rigenerativi a livello di ossa, cute, tessuto connettivo e nervi periferici indotti da energie elettromagnetiche e da energie meccaniche ha una sua prima *spiegazione biologica* nella somiglianza degli effetti di biostimolazione indotti dalle stesse energie sulle cellule coinvolte nei processi rigenerativi macroscopici: osteoblasti, osteoclasti, condrociti, fibroblasti, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce e cellule nervose. Ne ricorderemo brevemente le principali risposte metaboliche allo stimolo elettromagnetico e allo stimolo meccanico, per considerare più oltre un possibile *meccanismo fisico* capace di giustificare la stretta inter-relazione fra il bioelettromagnetismo e la biomeccanica.

Una serie di ricerche sperimentali pubblicate in questi ultimi anni ha dimostrato che la stimolazione con energie elettromagnetiche e con energie meccaniche di bassa intensità e bassa frequenza dei sistemi cellulari coinvolti nei processi di riparazione tissutale inge-

nera diversi effetti biologici fondamentali per la riparazione stessa e fra loro molto simili. Possiamo così riassumerli:

- aumentata concentrazione intracellulare dello ione Ca²⁺ e di altri secondi messaggeri, attraverso l'influsso nei canali di membrana sia *voltage-gated* che *stretch-gated* (22,50,53,54,55,65,66,69);
- espressione da parte delle cellule stimulate di geni, citochine e fattori di crescita (17,23,24,26,31,33,56,64-68);
- aumentata sintesi di proteine (in particolare collagene), glucosaminoglicani (GAG) e DNA (49,56,60-63);
- crescita asimmetrica dei neuriti cellulari dei *Dorsal Root Ganglia* in coltura (71);
- induzione di apoptosi (morte cellulare programmata) (70,74-78) e di antiapoptosi (protezione della cellula da agenti apoptogeni) (25,79-81).

Tutti questi effetti sono stati dimostrati, in varia misura, in una serie di cellule coinvolte nei processi rigenerativi sia del tessuto osseo che di vari tessuti molli:

- osteoblasti (OBL) (47-56,17,22,23,24,26,31,33);
- osteoclasti (OCL) (13,57-59);
- fibroblasti (60-63);
- cellule endoteliali (64-70);
- cellule nervose (7,30,40,71).

Una interessante osservazione sperimentale si riferisce all'orientamento spaziale assunto dagli OBL esposti a un campo elettromagnetico (si allungano parallelamente alla componente \vec{E}) (51), oppure sottoposti a stiramento meccanico unidirezionale (si allungano ortogonalmente alla direzione di stiramento) (52). In questo secondo caso, si potrebbe supporre che lo stiramento induca per effetto piezoelettrico un campo \vec{E} ortogonale alla direzione dello stiramento meccanico.

5. Trasduzioni energetiche nei tessuti. Effetto piezoelettrico e piezoelettrico invertito.

La trasduzione di energia e.m. in energia acusto-meccanica e di energia acusto-meccanica in energia e.m. nei tessuti viventi è stata ampiamente dimostrata negli ultimi 20 anni (82,82bis). Eccone alcuni esempi significativi.

- Campi ELF di 135 kV/m inducono nel cervello di pollo vibrazioni, di ampiezza compresa fra 5 e 34 nm (83). Campi ELF di 5-10 kV/cm ingenerano nel corpo di insetti onde acustiche udibili (con microfono) e fotografabili nell'acqua circostante l'insetto (84).
- La trasduzione di microonde in onde acustiche è stata misurata sia in fantocci tessuto-equivalenti che nel cervello di piccoli mammiferi (85-89) e anche utilizzata in diagnostica per immagini con la *Thermo Acoustic Computed Tomography* (TACT) (82,82bis,90,91)
- La trasduzione di fasci laser in ultrasuoni ha consentito la spettroscopia fotoacustica (92-97), nonché lo sviluppo di tecniche per la concentrazione in profondità di fasci ultrasonici senza contatto cutaneo (92,98,99). La stessa microchirurgia e la litotripsia intracorporea si basano sulla trasduzione laser-onde d'urto (100,101,102).
- È dimostrato che le radiazioni ionizzanti (X di bassa e alta energia, particelle di alto LET) danno origine a ultrasuoni di altissima energia, vere onde d'urto a rapidissimo gradiente di dose (103-107).
- L'effetto piezoelettrico, l'effetto piezoelettrico invertito (108-110) e l'effetto elettrocinetico (111-115) sono le più antiche manifestazioni della trasduzione meccano-elettrica nei tessuti ossei e non ossei. Vi ritorneremo più avanti.
- Le energie meccaniche interagiscono con i canali ionici a controllo meccanico (*stretch gated*), così permettendo rapidi influssi di ioni Ca^{2+} nella cellula (116-120).
- È dimostrato che gli ultrasuoni ingenerano nei tessuti segnali acusto-elettrici (121). Inoltre, la capacità degli US di aumentare la conducibilità elettrica del mezzo attraversato fa sì che una corrente esterna venga modulata dal fascio US, dando luogo a segnali di interazione acusto-elettrica di grandezza apprezzabile (121).
- Sono dimostrate interazioni acusto-elettroniche nei cristalli e nei superreticoli semiconduttori, consistenti in un vero e proprio trasporto di elettroni da parte dell'onda acustica (122-124), cui si correlano numerosi effetti acusto-elettrici (125).
- È stato, infine, dimostrato anche l'effetto acusto-fotonico, che si concretizza nella

sonoluminescenza: generazione di luce visibile o ultravioletta durante il collasso delle bolle di cavitazione prodotte da ultrasuoni (126-133).

Alcuni dei surriferiti processi trasduzionali possono fornire una parziale ma plausibile *spiegazione fisica* alla constatazione che gli effetti rigenerativi tissutali (par. 3.) e gli effetti di biostimolazione cellulare (par. 4.) che ne stanno alla base vengano prodotti, con manifestazioni fra loro molto simili, sia per mezzo di energie elettromagnetiche che di energie meccaniche.

Il punto di contatto sembra dunque essere la trasduzione energetica dell'una nell'altra forma, insieme con la presenza - nella membrana cellulare - di canali ionici a controllo di voltaggio, di canali a controllo meccanico e di canali a controllo misto, elettrico e meccanico. L'attivazione dei canali ionici, infatti, favorisce il rapido influsso nella cellula di quel potente vettore di informazioni che è il calcio-ione a doppia carica elettrica (Ca^{2+}).

Se poi ricordiamo che tutte le proteine sono trasduttori meccanoelettrici ed elettromeccanici (134), la somiglianza degli effetti rigenerativi ottenuti con energie fisiche diverse diventa ancor più facilmente comprensibile.

6. Valutazione quantitativa della trasduzione di segnali elettromagnetici e meccanici

Passando a valutazioni quantitative, è facile dimostrare che *l'ipotizzata trasduzione energetica non è sempre di tale entità da potersi considerare biologicamente efficace*, sicché un determinato segnale primario (meccanico o elettromagnetico) potrà agire per le sue sole caratteristiche intrinseche oppure *anche* per effetto trasduzionale (rispettivamente meccano-elettrico o elettromeccanico) *secondo l'ordine di grandezza del segnale primario medesimo*.

A questa conclusione siamo arrivati partendo dall'effetto piezo-elettrico e dal suo reciproco. Misure dell'*effetto piezoelettrico* nell'osso (108) hanno dimostrato che il rapporto fra voltaggio indotto e pressione inducente è pari a 10 mV/10 MPa, coefficiente cui corrispondono, nell'ipotesi di un andamento lineare, altri coefficienti meglio utilizzabili in biomeccanica sperimentale, quali ad es. 1 mV/MPa, 1 μ V/kPa e 1 nV/Pa (Fig. 2).

A livello di tessuto connettivo, sono stati misurati valori di *streaming potential* dello stesso ordine di grandezza del coefficiente piezoelettrico per l'osso (¹³⁵⁻¹³⁷): 5.5 mV/MPa e pertanto, sempre nell'ipotesi di un andamento lineare, 5.5 $\mu\text{V/kPa}$ e 5.5 nV/Pa, valori che l'ubiquitaria presenza del tessuto connettivo nell'organismo umano consente di utilizzare anche per la maggior parte dei tessuti molli e per gli organi viscerali. L'effetto piezoelettrico invertito consiste in variazioni dimensionali di un oggetto a seguito della stimolazione elettrica. Teoricamente stimato in 10^{-14} m/V (¹⁰⁹), esso è stato misurato nell'osso (¹⁰⁸) con un risultato medio di $3 \cdot 10^{-14}$ m/V, che espresso in nanometri diventa $3 \cdot 10^{-5}$ nm/V, coefficiente più utile nei calcoli a livello cellulare. Anche in questo caso, il rapporto nm/V può ritenersi valido sia per l'osso che per i tessuti molli contenenti connettivo e quindi collagene.

Per riassumere. I segnali elettrici, siano essi primari o indotti da un campo magnetico pulsato, inducono per effetto piezoelettrico invertito variazioni dimensionali statiche o vibrazionali secondo il tipo di campo inducente. I segnali meccanici inducono nei tessuti segnali elettrici per effetto piezoelettrico. I calcoli relativi a queste due condizioni sono riportati in un altro lavoro (¹³⁸), per cui è sufficiente esporre in via sintetica gli interessanti risultati rappresentati nelle figure 2 e 3.

L'esposizione ai CEMP-ELF in campo clinico e sperimentale, si accompagna all'induzione di campi elettrici al centro del solenoide compresi fra un minimo di 10^{-2} V/m e un massimo di 10^6 V/m. Poiché il coefficiente per l'effetto piezoelettrico invertito è $3 \cdot 10^{-5}$ nm/V, l'ordine di grandezza delle variazioni dimensionali dei bersagli biologici esposti ai CEMP sarà compreso fra 10^{-7} nm e 100 nm (Fig. 3).

Effetto piezoelettrico nei tessuti contenenti collagene (osso e tessuto connettivo)

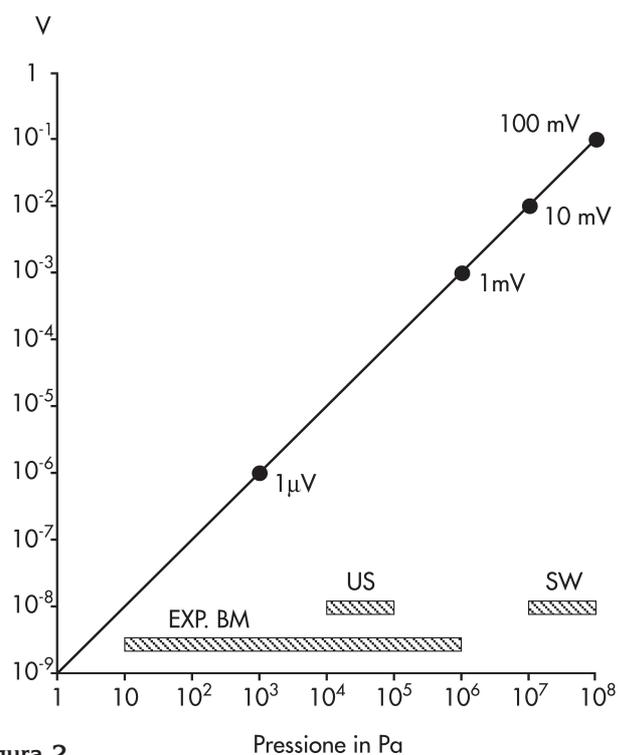


Figura 2

Variazioni dimensionali da effetto piezoelettrico invertito nei tessuti (collagene)

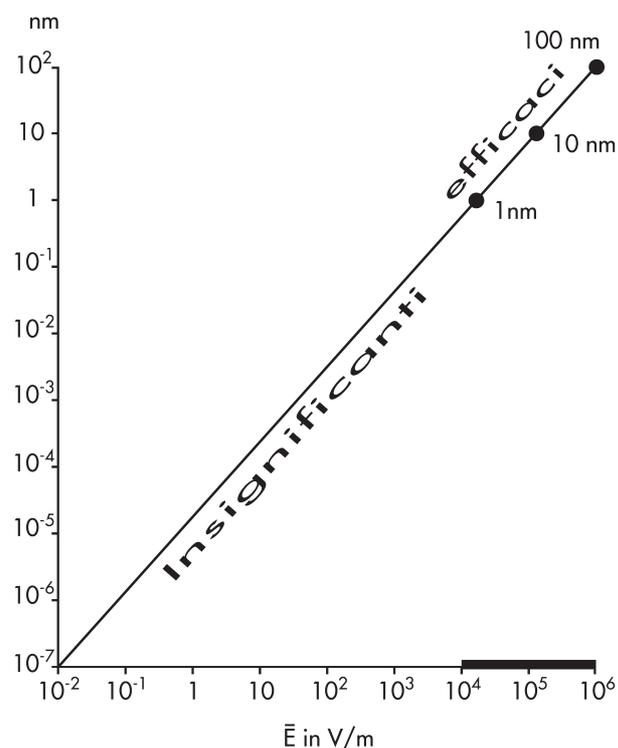


Figura 3

Tenuto conto che, per essere biologicamente significative, le variazioni dimensionali devono essere commensurabili con le dimensioni delle membrane e degli organelli cellulari (comprese fra 1 nm e 100 nm), ne segue che i CEMP inducenti campi elettrici compresi fra 10^4 V/m e 10^6 V/m potranno agire sia come tali che in virtù della trasduzione elettro-meccanica, capace di indurre variazioni dimensionali comprese fra 1 nm e 100 nm. Viceversa, i CEMP inducenti campi elettrici compresi fra 10^{-2} V/m e 10^4 V/m potranno agire soltanto come tali e non anche in virtù di una trasduzione elettromeccanica del tutto insignificante (variazioni dimensionali da 10^{-7} nm a <1 nm, rispettivamente) (v. Fig. 3).

Per quanto riguarda la trasduzione mecano-elettrica dei segnali meccanici primari, va ricordato che sperimentalmente è stata dimostrata l'importanza dei segnali elettrici nell'ordine dei μ V e del mV, mentre resta discutibile l'efficacia biologica dei segnali nell'ordine dei nV. Pertanto, usando il coefficiente piezoelettrico 1 nV/Pa emerge che forze meccaniche comprese fra 1 Pa e 10^3 Pa agiranno quasi esclusivamente come tali e difficilmente per trasduzione mecano-elettrica, in quanto i segnali elettrici da esse generati sono nell'ordine dei nV. Al contrario, forze meccaniche comprese fra 10^3 e 10^8 Pa potranno agire come tali, ma anche per effetto trasduzionale mecano-elettrico, in quanto i segnali elettrici da esse generati sono compresi fra pochi μ V (per 10^3 - 10^4 Pa) e un centinaio di mV (per 10^8 Pa) (Fig. 2).

La stessa Fig. 2 ci ricorda che gli ultrasuoni impiegati in biologia e in medicina rigenerativa esercitano pressioni nell'ordine di 10^4 - 10^5 Pa (¹³⁹); che la biomeccanica sperimentale (Exp. Bm) usa pressioni di 10 - 10^6 Pa e che le onde d'urto usate in medicina hanno pressioni di 10^7 - 10^8 Pa. Le conclusioni, in termini di trasduzione, sono evidenti e possono essere controllate sia analiticamente che sperimentalmente.

7. Ruolo del fisico medico in terapia fisica rigenerativa

Visto da un medico interessato al problema, il ruolo del fisico medico in terapia fisica rigenerativa potrebbe esplicitarsi su diversi livelli.

- Controlli di qualità delle apparecchiature destinate alla terapia fisica rigenerativa, le

cui caratteristiche di emissione del segnale devono essere conosciute con maggior precisione rispetto ai tradizionali apparecchi di fisioterapia ortopedica.

- Collaborare con i medici specialisti nella valutazione comparativa dei numerosi parametri fisici pubblicati in letteratura per il trattamento delle diverse forme morbose.
- Misurare l'effetto piezoelettrico in alcune tecniche di stimolazione meccanica, ricordando che l'ultrasuonoterapia (pressioni di 10^4 - 10^5 Pa) può considerarsi in realtà una terapia mecano-elettrica, generatrice di segnali elettrici nell'ordine dei μ V (v. Fig. 2), e che la pressione digitale di 1-2 Kg-forza esercitata in certe manovre dello shiatzu su piccole aree cutanee (≈ 1 cm²), può indurre segnali elettrici di alcune centinaia di μ V. Lo studio della trasduzione piezoelettrica nelle tecniche di stimolazione meccanica potrà così consentire un interessante confronto dei segnali trasdotti (segnali mecano-elettrici) con i segnali elettrici primari delle tecniche di stimolazione elettrica ed elettromagnetica.
- Studiare i segnali di interazione acusto-elettrica nei tessuti simultaneamente esposti a ultrasuoni ed a correnti elettriche esterne.
- Contribuire, infine, al perfezionamento delle tecniche di accoppiamento energetico nel trattamento di lesioni ossee, cutanee, nervose periferiche, ischemiche e *postradioterapiche*, ritrovando in queste ultime una intrigante connessione fra l'azione distruttrice delle radiazioni ionizzanti e l'azione riparatrice di alcune energie fisiche non ionizzanti (Fig. 1).

Riferimenti bibliografici

1. Levin M. Bioelectromagnetics in morphogenesis. *Bioelectromagnetics* 2003; 24; 295-315
2. Bistolfi F. *Biostructures and Radiation Order Disorder*. Torino 1991. Edizioni Minerva Medica, pag.258-259 e 187-189
3. Bassett C. Beneficial effects of electromagnetic fields. *J Cell Biochem* 1993; 51; 387-393
4. Ottani V, De Pasquale V, Govoni P e coll. Effects of pulsed extremely-low frequency magnetic fields on skin wounds in the rat. *Bioelectromagnetics* 1988; 9; 53-62
5. Patiño O, Grana D, Bolgiani A e coll. Pulsed electromagnetic fields in experimental cutaneous wound healing in rats. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17; 526-531

6. Ieran PA, Zaffuto S, Bagnacani M e coll. Effect of low-frequency pulsing electromagnetic fields on skin ulcers of venous origin in humans: a double-blind study. *J Orthop Res* 1990; 8; 276-282
7. De Pedro JA, Pérez-Caballer AJ, Dominguez J e coll. Pulsed electromagnetic fields induce peripheral nerve regeneration and endplate enzymatic changes. *Bioelectromagnetics* 2005; 26; 20-27
8. Chang K, Chang WH-S. Pulsed electromagnetic fields prevent osteoporosis in an ovariectomized female rat model: a prostaglandine E2 associated process. *Bioelectromagnetics* 2003; 24; 189-198
9. Betti E, Marchetti S, Cadossi R e coll. Effect of stimulation by low-frequency pulsed electromagnetic fields in subjects with fracture of the femoral neck. In Bersani F (ed.) "Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". New York 1999. Kluwer Academy/Plenum, pag. 853-855
10. Kloth LC, Berman JE, Sutton CH e coll. Effect of pulsed radiofrequency stimulation on chronic wounds: a double-blind pilot clinical study. In Bersani F (Ed.) "Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". New York 1999. Kluwer Academy/Plenum, pag. 875-878
11. Vassilenko OL, Vassilenko NF. Use of extremely high frequency electromagnetic radiation for treating peripheral neuritis. In "Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". Bologna, June 8-13, 1997. Abstract Book, pag. 308
12. Brown TD. Techniques for mechanical stimulation of cells in vitro: a review. *J Biomechanics* 2000; 33; 3-14
13. Rubin J, Biskobing D, Fan X e coll. Pressure regulates osteoclast formation and MCSF expression in marrow culture. *J Cellular Physiol* 1997; 170; 81-87
14. Bachrach NM, Valhmu WB, Stazzone E e coli. Changes in proteoglycan synthesis of chondrocytes in articular cartilage are associated with the time-dependent changes in their mechanical environment. *J Biomechanics* 1995; 28(12); 1561-1569
15. Panjabi MM, White III AA, Wolf JW Jr. A biomechanical comparison of the effects of constant and cyclic compression on fracture healing in rabbit long bones. *Acta Orthop Scand* 1979; 50; 653-661
16. Turner CH, Owen I, Takano Y. Mechanotransduction in bone: role of strain rate. *Am J Physiol* 1995; 269; E438-E442
17. Dolce O, Kinniburgh AJ, Dziak R. Immediate early-gene induction in rat osteoblastic cells after mechanical deformation. *Archs Oral Biol* 1996; 41(12); 1101-1108
18. Stanford CM, Welsch F, Kastner N e coll. Primary human bone cultures from older patients do not respond at continuous levels of in vivo strain magnitudes. *J Biomechanics* 2000; 33; 63-71
19. Fink C, Ergün S, Kralisch D e coll. Chronic stretch of engineered heart tissue induces hypertrophy and functional improvement. *FASEB J* 2000; 14(4); 669-679
20. Kumar A, Lnu S, Malya R e coll. Mechanical stretch activates nuclear factor-kappa B, activator protein-1, and mitogen-activated protein kinase in lung parenchyma: implications in asthma. *FASEB J* 2003; 17(13); 1800-1810
21. Durante W, Liao L, Reyna SV e coll. Physiological cyclic stretch directs L-arginine transport and metabolism to collagen synthesis in vascular smooth muscle. *FASEB J* 2000; 14(9); 1775-1783
22. Jacobs CR, Yellowley CE, Davis BR e coll. Differential effects of steady versus oscillating flow on bone cells. *J Biomechanics* 1998; 31; 969-976
23. Bakker AD, Soejima K, Klein-Nulend J, Burger EH. The production of nitric oxide and prostaglandine E2 by primary bone cells is shear stress dependent. *J Biomechanics* 2001; 34; 671-677
24. Joldersma M, Burger EH, Semeins CM, Klein-Nulend J. Mechanical stress induces COX-2 mRNA expression in bone cells from elderly women. *J Biomechanics* 2000; 33; 53-61
25. Pavalko FM, Gerard RL, Ponik SM e coll. Fluid shear stress inhibits TNF α -induced apoptosis in osteoblasts: a role for fluid shear stress-induced activation of P13kinase and inhibition of Caspase-3. *J Cellular Physiol* 2002; 194; 194-205
26. Ogata T. Fluid flow induces enhancement of the Egr-1 mRNA level in osteoblast-like cells: involvement of tyrosine kinase and serum. *J Cellular Physiol* 1997; 170; 27-34
27. Dyson M, Pond JB, Joseph J e coll. The stimulation of tissue regeneration by means of ultrasound. *Clin Sci* 1968; 35; 273-285
28. Dyson M, Pond J. Effects of ultrasound on circulation. *Physiotherapy* 1973; 59; 284-287
29. Dyson M, Franks C, Suckling J. Stimulation of healing of varicose ulcers by ultrasound. *Ultrasonics* 1976; 14; 232-236
30. Crisci AR, Ferreira AL. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates the regeneration of the sciatic nerve after neurotomy in rats. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28(10); 1335-1341
31. Li JK, Chang WH, Lin JC e coll. Cytokine release from osteoblasts in response to ultrasound stimulation. *Biomaterials* 2003; 24; 2379-2385
32. Tanaka SM, Alam IM, Turner CH. Stochastic resonance in osteogenic response to mechanical loading. *FASEB J* 2003; 11(2); 313-314
33. Tanaka SM, Li J, Duncan RL e coll. Effects of broad frequency vibration on cultured osteoblasts. *J Biomechanics* 2003; 36; 73-80
34. Pilla AA, Mont MA, Nasser PR e coll. Non-invasive low-intensity pulsed ultrasound accelerates bone healing in the rabbit. *J Orthop Trauma* 1990; 4(3); 246-253
35. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J e coll. Acceleration of tibial fracture-healing by noninvasive, lowintensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg Amer* 1994; 76; 26-34
36. Kristiansen TK, Ryaby JP, McCabe J e coll. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific, low-intensity ultrasound. *J Bone Joint Surg Amer* 1997; 79; 961-973

37. Chang WH-S, Sun J-S, Chang S-P, Lin JC. Study of thermal effects of ultrasound stimulation on fracture healing. *Bioelectromagnetics* 2002; 23: 256-263
38. a) Akai M, Hayashi K. Effect of electrical stimulation on musculo-skeletal system; a meta-analysis of controlled clinical trials. *Bioelectromagnetics* 2002; 23: 132-143
b) Akai M, Kawashima N, Kimura T, Hayashi K. Electric stimulation as an adjunct to spinal fusion: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Bioelectromagnetics* 2002; 23: 496-504
39. Milgram J, Shahar R, Levin-Harrus P, Kass Ph. The effect of short high intensity magnetic field pulses on the healing of skin wounds. *Bioelectromagnetics* 2004; 25: 271-277
40. Walker JL, Evans JM, Resig Ph e coll. Enhancement of functional recovery following a crush lesion to the rat sciatic nerve by exposure to pulsed electromagnetic fields. *Experimental Neurology* 1994; 125: 302-305
41. Rubin C, Bolander M, Ryaby JP, Hadjiargyrou M. The use of low-intensity ultrasound to accelerate the healing of fractures. A Review. *J Bone Joint Surg* 2001; 83 A(2); 259-270
42. Rubin C, Xu G, Judex S. The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli. *FASEB J* 2001; 15(10); 2225-2229
43. Qin YX, Rubin CT, McLeod KJ. Nonlinear dependence of loading intensity and cycle number in the maintenance of bone mass and morphology. *J Orthop Res* 1998; 16; 482-489
44. Mao JJ, Wang X, Mooney MP e coll. Strain-induced osteogenesis of the craniofacial suture upon controlled delivery of low-frequency cyclic forces. *Front Biosci* 2003; 8; a 10-17, Jan1
45. Mao JJ. Mechanobiology of craniofacial sutures. Concise review. *J Dent Res* 2002; 81(12); 810-816
46. Maniotis AJ, Chen CS, Ingber DE. Demonstration of mechanical connections between integrins, cytoskeletal filaments, and nucleoplasm that stabilize nuclear structures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94; 849-854
47. Diniz P, Shomura K, Soejima K, Ito G. Effects of pulsed electromagnetic field (PEMF) stimulation on bone tissue like formation are dependent on the maturation stages of the osteoblasts. *Bioelectromagnetics* 2002; 23; 398-405
48. Chang WH-S, Chen L-T, Sun J-S, Lin F-H. Effect of pulse-burst electromagnetic field stimulation on osteoblast cell activities. *Bioelectromagnetics* 2004; 25; 457-465
49. Park KH, Soda A, Yamaguchi H e coll. Effects of ELF magnetic fields on collagen synthesis in osteoblasts. In Bersani F (ed.) "Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". New York 1999. Kluwer Academy/Plenum, pag. 457-460
50. Khatib L, Golan DE, Cho M. Physiologic electrical stimulation provokes intracellular calcium increase mediated by phospholipase C activation in human osteoblasts. *FASEB J* 2004; 18(15); 1903-1905
51. Lee JH, McLeod KJ. Morphologic responses of osteoblast-like cells in monolayer culture to ELF electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 2000; 21; 129-136
52. Jones D, Sloten JV. Osteoblasts respond to amplitude, direction and type of deformation in cultures. *J Biomechanics* 1998; 31 (suppl. 1): 172
53. Hung CT, Allen FD, Pollack SR, Brighton CT. Intracellular Ca^{2+} stores and extracellular Ca^{2+} are required in the real-time Ca^{2+} response of bone cells experiencing fluid flow. *J Biomechanics* 1996; 29(11); 1411-1417
54. Allen FD, Hung CT, Pollack SR, Brighton CT. Serum modulates the intracellular calcium response of primary cultured bone cells to shear flow. *J Biomechanics* 2000; 33; 1585-1591
55. Hung CT, Allen FD, Pollack SR, Brighton CT. What is the role of the convective current density in the real-time calcium response of cultured bone cells to fluid flow? *J Biomechanics* 1996; 29(11); 1403-1409
56. Kaspar D, Seidl W, Neidlinger-Wilke C e coll. Dynamic cell stretching increases human osteoblast proliferation and C1CP synthesis but decreases osteocalcin synthesis and alkaline phosphatase activity. *J Biomechanics* 2000; 33; 45-51
57. Rubin J, McLeod KJ, Titus L e coll. Formation of osteoclast-like cells is suppressed by low-frequency, low-intensity electric field. *J Orthop Res* 1996; 14; 7-15
58. Chang K, Chang WH-S, YU Y-H, Shih C. Pulsed electromagnetic field stimulation of bone marrow cells derived from ovariectomized rats affects osteoclast formation and local factor production. *Bioelectromagnetics* 2004; 25; 134-141
59. Chang K, Chang WH-S, Wu M-L, Shik C. Effects of different intensities of extremely low frequency pulsed electromagnetic fields on formation of osteoclast-like cells. *Bioelectromagnetics* 2003; 24; 431-439
60. Carter DR, Beaupré GS, Giori NJ e coll. Mechanobiology of skeletal regeneration. *Clin Orthop a. Related Res* 1998; 355 S; S41-S55
61. Inoh H, Ishiguro N, Sawazaki S-I e coll. Uni-axial cyclic stretch induces the activation of transcription factor nuclear factor κ B in human fibroblast cells. *FASEB J* 2002; 16(3); 405-407
62. Clifford Murray J, Farndale RW. Modulation of collagen production in cultured fibroblasts by a low-frequency pulsed magnetic field. *Biochim Biophys Acta* 1985; 838; 98-105
63. Goldman R, Pollack S. Electric fields and proliferation in a wound model. *Bioelectromagnetics* 1997; 17; 445-449, 450-457
64. Tepper OM, Callaghan MJ, Chang EI e coll. Electromagnetic fields increase in vitro and in vivo angiogenesis through endothelial release of FGF-2. *FASEB J* 2004; 18(11); 1231-1233
65. Sato M, Ohshima N, Nerem RM. Viscoelastic properties of cultured porcine aortic endothelial cells exposed to shear stress. *J Biomechanics* 1996; 29(4); 461-467

66. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995; 75(3); 519-560
67. Shyy Jy-J, Li Y-S, Lin M-C e coll. Multiple cis-elements mediate shear stress-induced gene expression. *J Biomechanics* 1995; 28(12); 1451-1457
68. Malek AM, Izumo S. Control of endothelial cell gene expression by flow. *J Biomechanics* 1995; 28(12); 1515-1528
69. French AS. Mechanotransduction. *Am Rev Physiol* 1992;54;135-152
70. Bistolfi F. Suoni e Vibrazioni sull'Uomo. Genova 2004. Omicron Editrice, v. Bibliografia al rif. 332
71. Macias MY, Battocletti JH, Sutton CH e coll. Directed and enhanced neuritis growth with pulsed magnetic field stimulation. *Bioelectromagnetics* 2000; 21; 272-286
72. Shah JP, Midkiff F, Brandt PC, Siskin BF. Growth and differentiation of PC6 cells: the effects of pulsed electromagnetic fields (PEMF). *Bioelectromagnetics* 2001; 22; 267-271
73. Schimmelpfeng J, Weibezahn K-F, Dertinger H. Neuronal outgrowth of PC-12 cells after combined treatment with nerve growth factor and a magnetic field: influence of the induced electric field strength. *Bioelectromagnetics* 2005; 26; 74-77
74. Chinnaiyan e Dixit (1996), Haunstretter e Izumo (1998), Jacobson e coll. (1997), McLellan e Schneider (1997), Nagata (1997). Citati dal rif. 75
75. Moore MM, Goldman J, Patel AR e coll. Role of tensile stress and strain in the induction of cell death in experimental vein grafts. *J Biomechanics* 2001; 34; 289-297
76. Tofani S, Barone D, Cintonaro M e coll. Static and ELF magnetic fields induce tumor growth inhibition and apoptosis. *Bioelectromagnetics* 2001; 22; 419-428
77. Mayr M, Li C, Zou Y e coll. Biomechanical stress-induced apoptosis in vein grafts involves p38 mitogen-activated protein kinases. *FASEB J* 2000; 14(2); 261-270
78. Mayr M, Hu Y, Hainaut P, Xu Q. Mechanical stress-induced DNA damage and rac-p38M APK signal pathways mediate p53-dependent apoptosis in vascular smooth muscle-cells. *FASEB J* 2002; 16(9); 1423-1425
79. Pirozzoli MC, Marino C, Lovisolo GA e coll. Effects of 50 Hz electromagnetic field exposure on apoptosis and differentiation in a neuroblastoma cell line. *Bioelectromagnetics* 2003; 24; 510-516
80. Fanelli C e coll, in *FASEB J* 1999; 13; 95-102
81. Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway SE. Apoptotic adaptation from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *FASEB J* 2004; 18(10); 1150-1152
82. Bistolfi F, Brunelli B. On electromagnetic acoustic transduction in biology and medicine: a speculative review. *Physica Medica* 2001; 17; 37-66
- 82bis. Bistolfi F. Quadri didattici sul bioelettrromagnetismo. Parte I, II e III. *Fisica in medicina* 1/2006, pag 25-37; 2/2006 pag. 98-110; 4/2006, pag.
83. 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; 77; 295-306
84. Warnke U. Information transmission by means of electrical fields. In Popp FA, Warnke U, König L., Peschka W (eds.) "Electromagnetic Bioinformation". München 1989. Urban & Schwarzenberg, pag.74-101
85. Lin JC. Microwave Auditory Effects and Applications. Springfield IL 1978. Charles C. Thomas Publishers.
86. Chou CK, Galambos R, Guy AW e coll. Cochlear microphonics generated by microwave pulses. *J Microwave Power* 1975; 10; 361-367
87. Olsen RG, Hammer WC. Microwave-induced pressure waves in a model of muscle tissue. *Bioelectromagnetics* 1980; 1; 45-54
88. Olsen RG, Hammer WC. Evidence for microwave induced acoustical resonances in biological material. *J Microwave Power* 1981; 16; 263-269
89. Olsen RG, Lin JC. Microwave induced pressure waves in mammalian brain. *IEEE Trans Biomed Engineer* 1983; 30; 289-294
90. Kruger RW, Liu P, Fang YR e coll. Photoacoustic ultrasound(PAUS). Reconstruction tomography *Med Phys* 1995; 22; 1605-1609
91. Kruger RA, Kopecky KK, Aisen AM e coll. Thermoacoustic computed tomography with radiowaves: a medical imaging paradigm. *Radiology* 1999; 211; 275-278
92. Hosten B, Bernard PA. Ultrasonic wave generation by time-gated, microwaves. *J Acoust Soc Amer* 1998; 104; 860-866
93. O'Donnell M, Buma T. Optoacoustics for high-frequency ultrasonic imaging and manipulation. *J Acoust Soc Amer* 2004; 115(5) pt. 2; pag. 2375
94. Rosencwaig A. Photoacoustics and photoacoustic spectroscopy. *J Acoust Soc Amer* 1982; 72; 2045
95. Manfredotti C, Zanini A, Fizzotti F e coll. The photoacoustic spectroscopy (PAS) as a non-invasive tool for the analysis of biological samples. *Physica Medica* 1997; 13; 61-66
96. Quan KM, Cristison GB, McKenzie HA e coll. Glucose determination by a pulsed photoacoustic technique: an experimental study using a gelatin-based tissue phantom. *Phys Med Biol* 1993; 38; 1911-1922
97. O'Donnell M, Buma T. Optoacoustics for high-frequency ultrasonic imaging and manipulation. *J Acoust Soc Amer* 2004; 115(5) pt. 2; 2375
98. Coulette R, Lafond E, Nadal M-H e coll. Laser-generated ultrasound applied to two-layered materials characterization: semianalytical model and experimental validation. *Ultrasonics* 1998; 36; 239-243
99. 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
100. Wolfe JA. Safety with laser. *Health Physics* 1985; 49; 113

101. Clean SF, Hamrick RE. Laser-induced acoustic transients in the mammalian eye. *J Acoust Soc Amer* 1969; 46; 1037-1044
102. Vogel A. Nonlinear absorption intraocular microsurgery and laser lithotripsy. *Phys Med Biol* 1997; 42; 895-912
103. Askarian GA. Hydrodynamical irradiation from tracks of ionizing particles in stable liquids. *At Energ* 1957; 3; 152-154 (in Russo).
104. Baily NA. A review of the process by which ultrasound is generated through the interaction of ionizing radiation and irradiated materials: some possible applications. *Med Phys* 1992; 19; 525-532
105. Mascarenhas S, Vargas H, Cesar CL.. A photoacoustical radiation dosimeter. *Med Phys* 1984; 11; 73-74
106. Apfel RE, Sun YY, Nath R. Transient thermal and mechanical response of water subjected to ionizing radiation. *Rad Res* 1992; 131; 124-132
107. Kruglikov IL. On the radiation-acoustic effect in radiobiology. Letter to the Editor. *Rad Res* 1993; 134; 123-124
108. Aschero G, Gizdulich P, Mango F, Romano SM. Converse piezoelectric effect detected in fresh cow femur bone. *J Biomechanics* 1996; 29(9); 1169-1174
109. Fukada E, Yasuda I (1957). Citati dal rif. 108
110. Aschero G, Gizdulich P, Mango F. Statistical characterization of piezoelectric coefficient d_{23} in cow bone. *J. Biomechanics* 1999; 32; 573-577
111. Chiabrera A, D'Inzeo G. EM field interaction mechanisms. A chapter from "EBM Project" 1992, pag. 1-34 <http://elettra2000.it/elettra2000/ebc/EBc.html>
112. Salzstein RA, Pollack SR, Mak AFT, Petrov N. Electromechanical potentials in cortical bone. I. A continuum approach. *J Biomechanics* 1987; 20(3); 261-270
113. Mak AFT, Huang DT, Zhang JD, Tong P. Deformation-induced hierarchical flows and drag forces in bone canaliculi and matrix microporosity. *J Biomechanics* 1997; 30(1); 11-18
114. Otter MW, Palmieri VR, Wu DD e coll. A comparative analysis of streaming potentials in vivo and in vitro. *J Orthop Res* 1992; 10; 710-719
115. McGinitie LA, Stanley GD, Bieber WA, Wu DD. Bone streaming potentials and currents depend on anatomical structure and loading orientation. *J Biomechanics* 1997; 30(11/12); 1133-1139
116. French AS. Mechanotransduction. *Ann Rev Physiol* 1992; 54; 135-152
117. Gillespie PG, Walker RG. Molecular basis of mechanosensory transduction. *Nature* 2001; 413; 194-202
118. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995; 75(3); 519-560
119. Jacobs CR, Yellowley CE, Davies BR e coll. Differential effect of steady versus oscillating flow on bone cells. *J Biomechanics* 1998; 31; 969-976
120. Charras GT, Horton MA. Single cell mechanotransduction and its modulation analyzed by atomic force microscope indentation. *Biophysical J* 2002; 82; 2970-2981
121. Jossinet J, Lavandier B, Cathignol D. The phenomenology of acousto-electrical interaction signals in aqueous solutions of electrolytes. *Ultrasonics* 1998; 36; 607-613
122. Mensah SY, Allotey FKA, Mensah NG. Nonlinear acoustoelectric effect in semiconductor superlattices. UNESCO and IAEA, Miramare Trieste, Ottobre 1999, IC/99/148 Disponibile su <http://www.ictp.trieste.it/pub-off>
123. Mensah SY, Allotey FKA, Adjepong SK e coll. Acoustoelectric current in superlattice in the presence of nonquantized electric field. UNESCO and IAEA, Miramare Trieste, Agosto 1996, IC/96/140
124. Rotter M, Kalameitsev AV, Govorov AO e coll. Charge conveyance and nonlinear acoustoelectric phenomena for intense surface acoustic waves on a semiconductor quantum well. *Phys Rev Lett* 1999; 82(10); 2171-2174
125. n. 15 lavori citati nel rif. 122
126. Frenzel e Schultes (1934) Citati dal rif. 132
127. Gaitan (1989). Citato dal rif. 129
128. 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
129. Apfel R. And there was light. *Nature* 1999; 398; 378-379
130. Hilgenfeldt S, Grossmann S, Lohse D. A simple explanation of light emission in sonoluminescence. *Nature* 1999; 398; 402
131. McNamara WB, Didenko YT, Suslick KS. Sonoluminescence temperatures during multi-bubble cavitation. *Nature* 1999; 401; 712-775
132. Knight P. Sound, light and the vacuum. *Nature* 1996; 381; 736-737
133. Pickworth MJW, Dendy PP, Leighton TG e coll. Studies of the cavitation effects of clinical ultrasound by sonoluminescence: 3. Cavitation from pulses a few microseconds in length. *Phys Med Biol* 1989; 34; 1139-1151
134. Smith CW, Best S. *Electromagnetic Man. Health and Hazard in the Electrical Environment*. London 1990. Dent & Sons Ltd.
135. Gu WY, Mao XG, Rawlins BA e coll. Streaming potential of human lumbar annulus fibrosus is anisotropic and affected by disc degeneration *J Biomechanics* 1999; 32; 1177-1182
136. Iatridis JC, Krag MH, Laible JP. Poroelastic and chemical electric model of the healthy and degenerated intervertebral disc. *J Biomechanics* 2001; 34; S11-S12
137. Maroudas (1968). Citato dal rif. 135
138. Bistolfi F. Evidence of interlinks between bioelectromagnetics and biomechanics: From biophysics to medical physics. *Physica Medica* 2006; 22(3); 71-95
139. Bistolfi F. Bioeffetti di energie acustiche e vibrazionali. *Pressione Intensità Dose Incidente. Fisica in Medicina* 2005; 1; 27-46

QUADRI DIDATTICI SUL BIOELETTROMAGNETISMO

Franco Bistolfi

Libero Docente in Radiologia e in Radiobiologia

PARTE III

Rilevanza dell'effetto TEMA in terapia fisica

Fig. 1 - V. rif. 50 a (par. 4.2, 9.1, 11.2, 14d)

I quadri di questa Parte III concludono il discorso didattico sviluppato nelle Parti I e II (Fisica in Medicina, 1/2006 e 2/2006). In questa serie, la trasduzione elettromagneto-acustica viene considerata per la sua possibile importanza in terapia fisica (Fig. 1-6) e per il suo inserirsi nella contrazione di λ delle onde e.m. nel loro passaggio dal vuoto ai tessuti (Fig. 7-19). A conclusione generale, verranno segnalate alcune prospettive di ricerca sulle applicazioni dell'effetto TEMA in terapia e in radioprotezione (Fig. 20, 21).

L'effetto TEMA in *terapia fisica* ha maggiori probabilità di verificarsi nei regimi impulsati di erogazione dell'energia elettromagnetica (Fig. 2), regimi riconosciuti come particolarmente efficaci nell'indurre processi rigenerativi a livello di lesioni ossee e dei tessuti molli.

L'effetto TEMA, inoltre, si propone come plausibile spiegazione di quell'enigma terapeutico rappresentato dall'efficacia delle MO millimetriche (penetrazione < 1 mm) nella cura di affezioni degli organi profondi (Fig. 3,4). L'ipotesi trasduzionale di MO in US (Fig. 4) spiegherebbe l'azione terapeutica esercitata in profondità da MO di 50-70 GHz assorbite nel primo mm di cute. Infatti, quando le MO fossero applicate sulla proiezione cutanea di un organo da trattare (stomaco, polmone, cuore), questo potrebbe essere facilmente raggiunto dagli ultrasuoni ingenerati per trasduzione, notoriamente capaci di svariati effetti terapeutici.

Infine, l'effetto TEMA e il suo reciproco offrono una possibile spiegazione fisica alla somiglianza di effetti terapeutici ottenuti con energie e.m. e vibrazionali di bassa intensità (Fig. 5,6).

Le Fig. 7-18 enfatizzano la *risonanza spaziale* tra λ dell'energia elettromagnetica nel mezzo biologico e dimensioni delle biostrutture, sia a livello macroscopico (Fig. 8, 9,10) che microscopico (Fig. 11-18). Fenomeno fisico noto, dal quale dipende - insieme con la *risonanza temporale* (Fig. 8) - la particolare efficacia di un'onda e.m.

Quando abbia a verificarsi la trasduzione elettromagneto-acustica, le possibilità di risonanza spaziale si estendono a strutture cellulari e subcellulari grazie alla ulteriore *contrazione* subita dall'onda meccanica ingenerata per trasduzione. La doppia contrazione di λ fino a raggiungere dimensioni micro- e nanometriche (Fig. 11,13) fornisce una plausibile spiegazione per certi effetti non termici osservati a livello del nucleo e del citoplasma (Fig. 15-18) ed è anche applicabile al caso delle fibre mieliniche cerebrali nell'interazione con le MO della telefonia cellulare (Fig. 14).

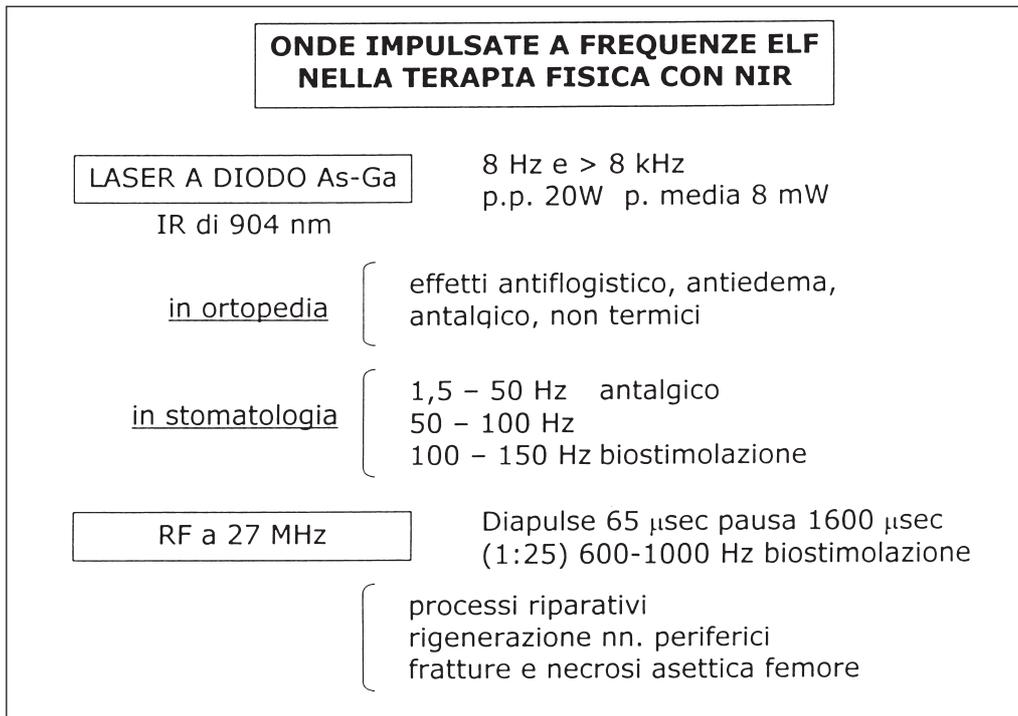
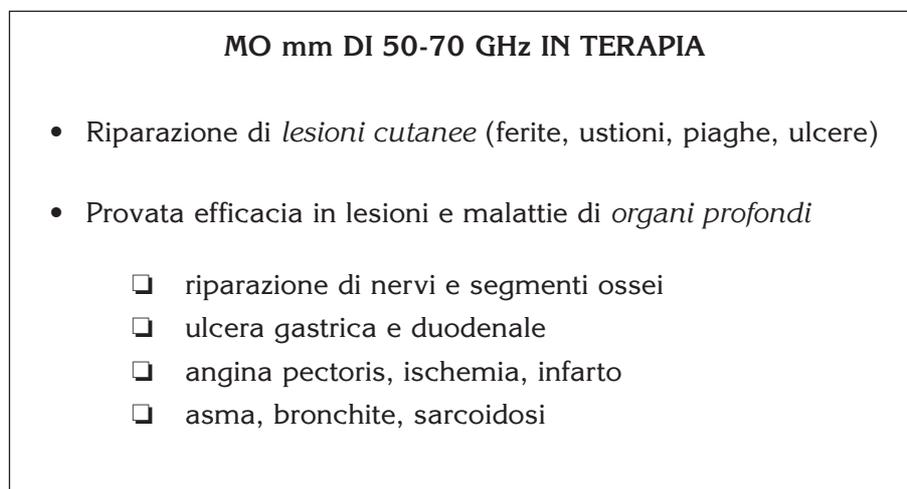


Fig. 2 - La modulazione ELF di onde e.m. rende possibile l'effetto TEMA.
La riparazione dei tessuti con energie e.m. e US è più efficace nella erogazione a impulsi



Ma la penetrazione è < 1 mm !

Ampia Review 1998
di Pakhomov et al.

Fig. 3 - V. rif. 50 a (par. 11.2) e 55

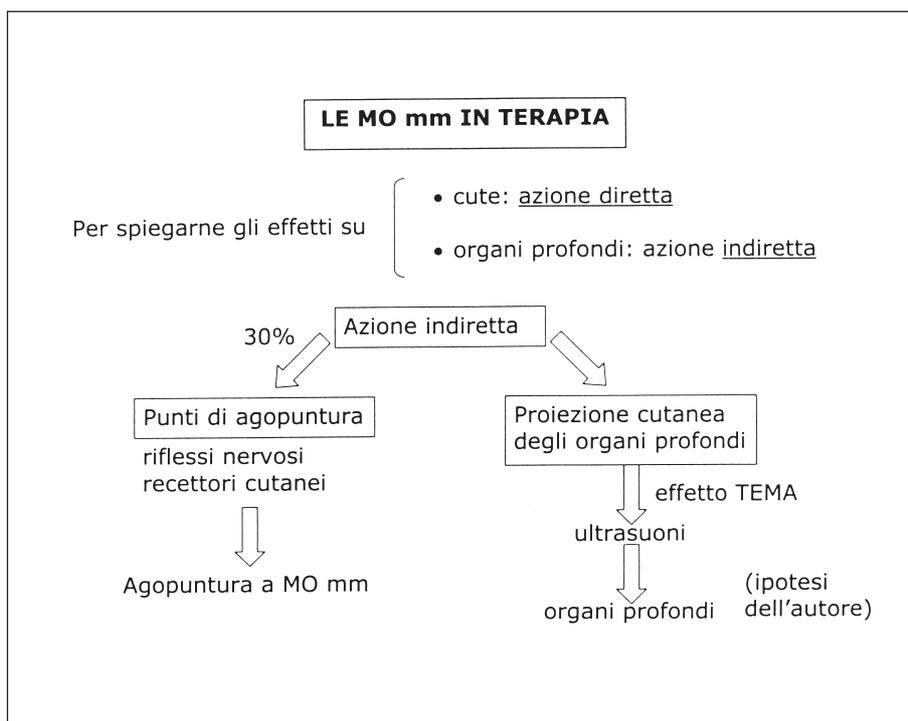


Fig. 4 - L'efficacia delle MO mm nel trattamento di organi profondi ("enigma terapeutico") può spiegarsi con l'ipotesi dell'autore quando il fascio sia applicato sulla proiezione cutanea degli organi stessi (rif. 50 a, par. 11.2)

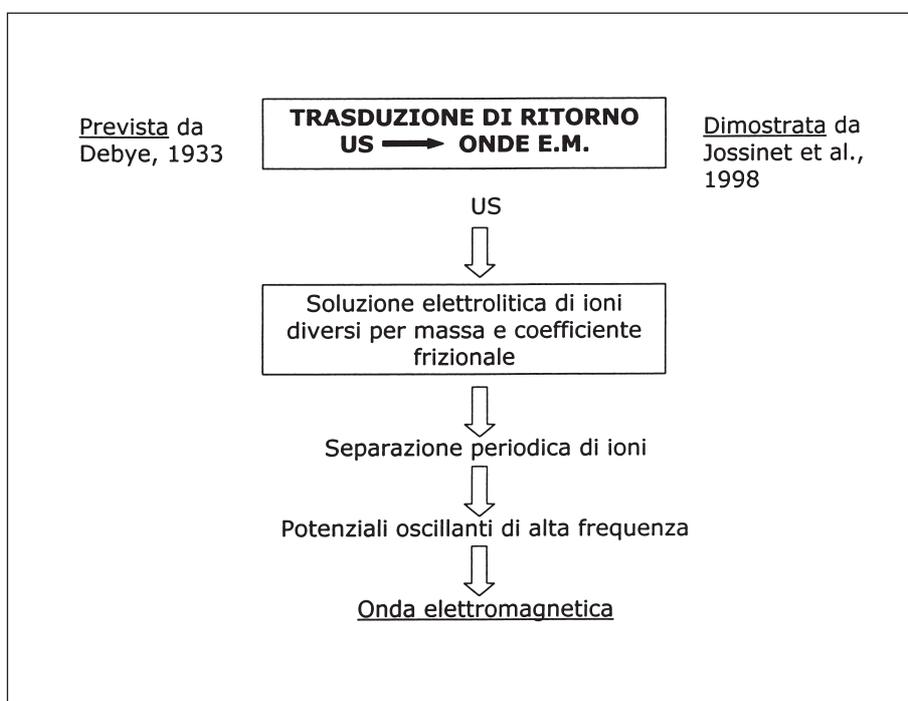


Fig. 5 - la trasduzione di ritorno giustifica la somiglianza degli effetti terapeutici ottenibili con US e onde e.m. Da confrontarsi con i fenomeni TEMA descritti nella parte II. V. rif. 50 a (par. 9.6) e 53

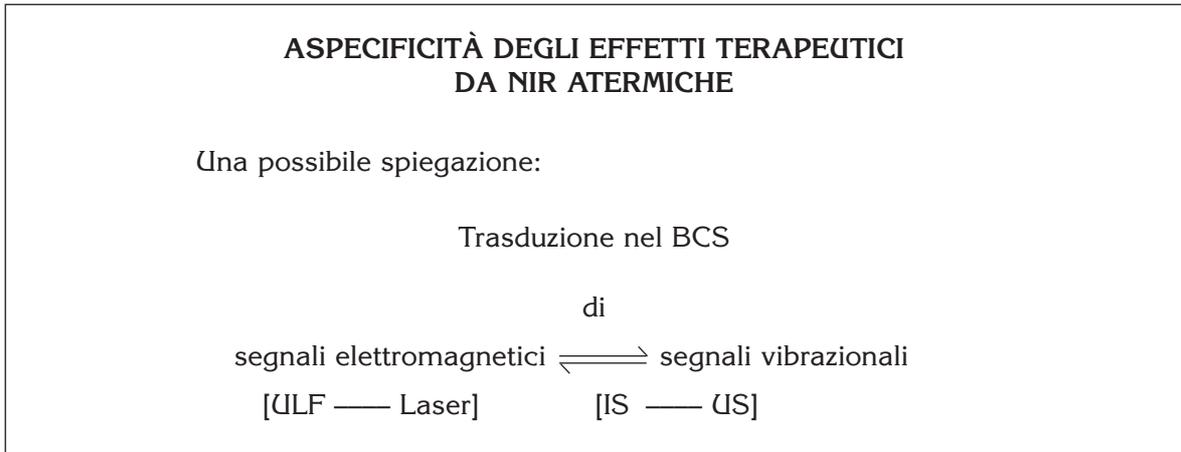


Fig. 6 - BCS = Bioconductive Connectional System (V. nella parte I, Fig.10 e 12)

**Introduzione al concetto
di
Risonanza Spaziale**

Fig. 7

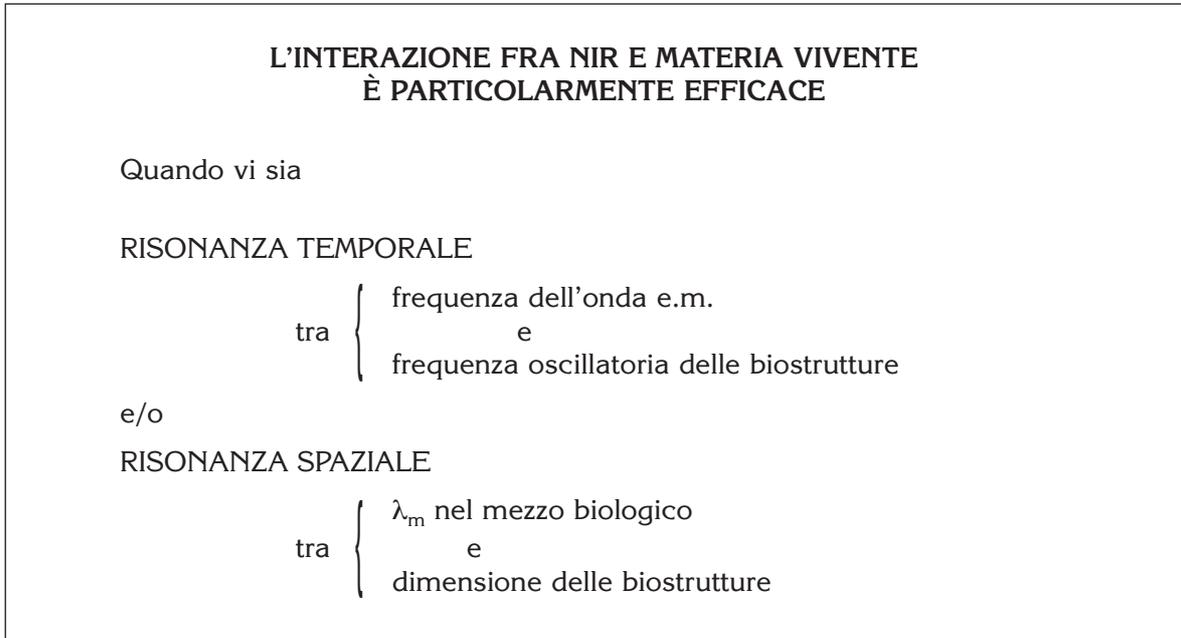


Fig. 8 - Circa l'importanza relativa dell'una o dell'altra forma di risonanza nella sperimentazione biologica, v. rif. 50 b a pag. 93 e rif. 54

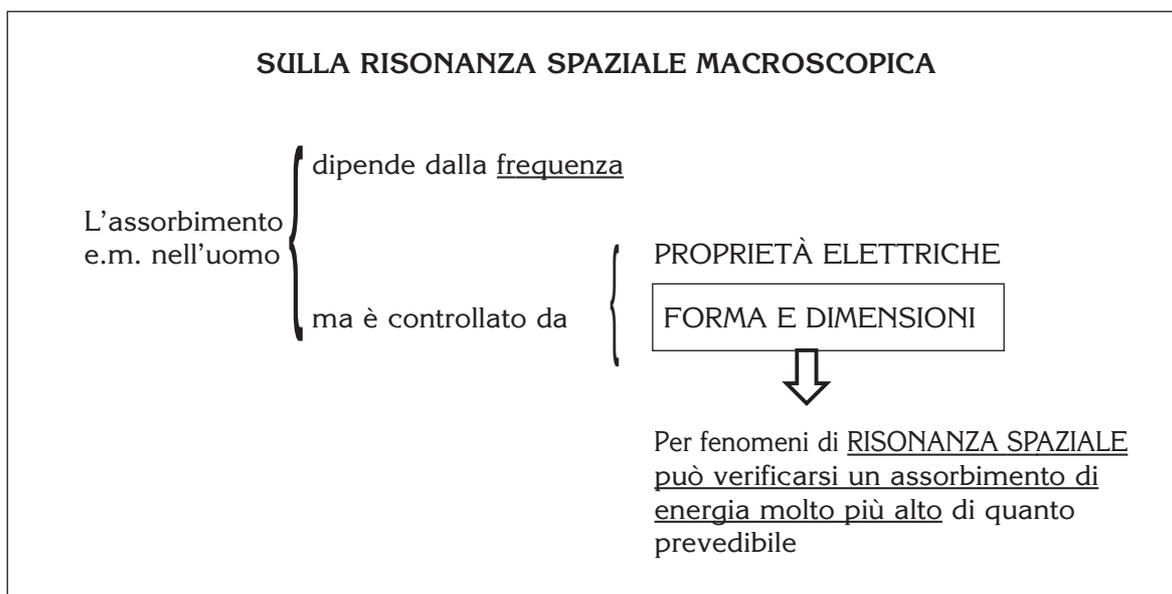


Fig. 9

ALCUNI ESEMPI

TESTA DI ADULTO	frequenza di risonanza 205 MHz ($2,05 \cdot 10^8$ Hz)
	$\lambda_0 = \frac{3 \cdot 10^{10} [cm/sec]}{2,05 \cdot 10^8 [Hz]} = 1,46 \cdot 10^2 = 146 [cm]$
Poiché $\sqrt{\epsilon} = 8,75$	sarà: $\lambda_m = \frac{146}{8,75} = 16,6$ cm
TESTA DI BAMBINO DI 10 ANNI	frequenza di risonanza 270 MHz
.....	
$\lambda_0 = 111$ cm	e $\lambda_m = 12,6$ cm
TESTA DI BAMBINO DI 5 ANNI	frequenza di risonanza 330 MHz
.....	
$\lambda_0 = 89$ cm	e $\lambda_m = 10,2$ cm

(Furse e Gandhi, 1997)
(F.B., 1999)

Fig. 10 - V. rif. 52 e 50 c

**SE ONDE E.M. ECCITANO
ONDE ACUSTICHE DI PARI FREQUENZA**

ma
di $\lambda_{acu} \ll \lambda_m$
avremo

Hz	λ_o	λ_m	λ_{acu}	Risonanza spaziale con
10^7	30 m	2,73 m	150 μm	} <u>cellule</u>
10^8	3 m	33 cm	15 μm	
10^9	30 cm	3,53 cm	1,5 μm	
10^{10}	3 cm	0,46 cm	150 nm	} <u>organelli</u> <u>subcellulari</u>
10^{11}	3 mm	0,81 mm	150 nm	

Fig. 11 - La lunghezza d'onda dell'onda acustica generata per trasduzione (λ_{acu}) rende possibile la risonanza spaziale con le biostrutture micro e nanometriche. Per i calcoli in dettaglio v. rif. 50 b e Fig. 13

**Contrazione di λ
nei tessuti
e Risonanza Spaziale microscopica**

Fig. 12 - V. rif. 50 a (par. 2.2)2 50 b

CONTRAZIONI DI λ NEI TESSUTI CHE ASSORBONO NIR

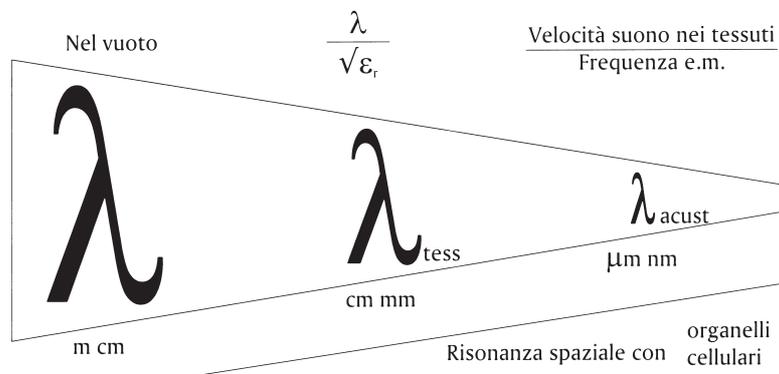


Fig. 13 - La contrazione di λ nel passaggio dal vuoto ai tessuti avviene secondo un fattore $1/\sqrt{\epsilon_r}$. Nella trasduzione EMA, λ subisce una ulteriore contrazione perchè la velocità del suono nei tessuti è $1.5 \times 10^5 \text{ cm s}^{-1}$, mentre la frequenza dell'onda acustica resta pari alla frequenza dell'onda e.m. (cfr. con Fig. 11)

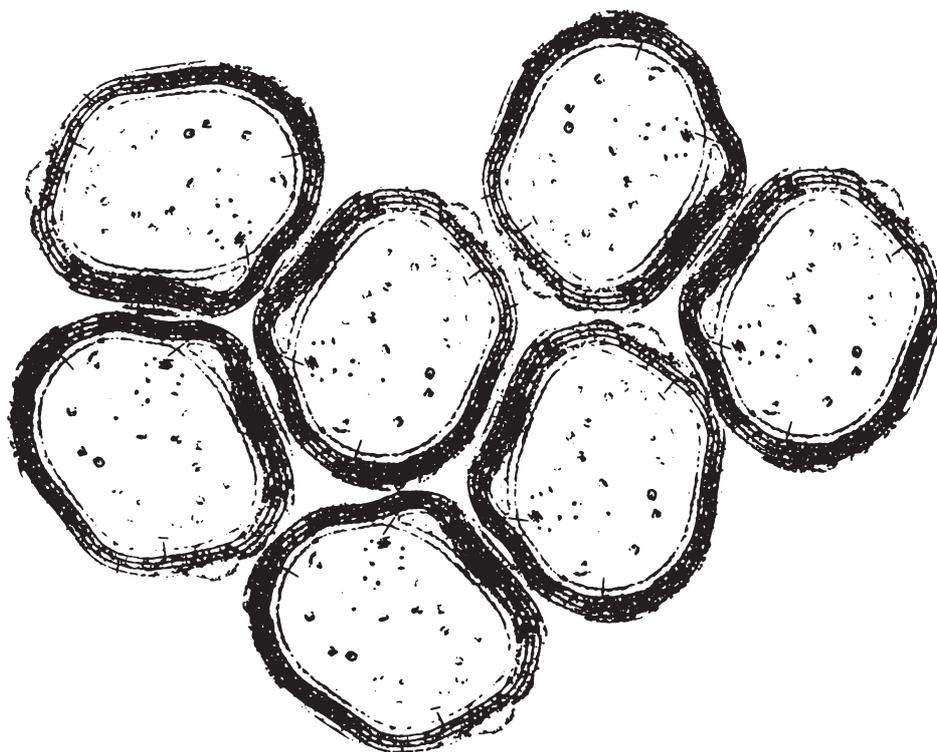


Fig. 14 - Fibre mieliniche nella sostanza bianca. Ricostruzione grafica dell'autore per spiegare la possibile trasduzione EMA (da MO a US) nella telefonia cellulare. Per i relativi calcoli v. rif. 50 b a pag. 101-103

SULLA RISONANZA SPAZIALE MICROSCOPICA

La maggior parte dell'energia delle microonde millimetriche è assorbita entro pochi decimi di mm.

Infatti, per MO di 10^{11} $\lambda_o = 3$ mm $\lambda_m = 1,00$ mm

ed è noto che λ_m è circa uguale alla profondità della D 37%

Nei tessuti le λ_m diventano commensurabili con dimensioni e forma degli oggetti biologici.

La cute è importante per le MO millimetriche sul piano dimensionale delle sue strutture (nocicettori, meccanocettori, termocettori).

(Ziskin e coll., 1997)

Fig. 15 - V. rif. 57

SULLA RISONANZA SPAZIALE MICROSCOPICA

Il dato sperimentale

Cellule di E. Coli irradiate per 10' con MICROONDE di 51,7 GHz polarizzate circolarmente con densità di potenza da 10^{-3} a 10^{-19} W · cm⁻²



(Shcheglov e coll., 1977)

Fig. 16 - L'esperimento suggerisce un meccanismo di risonanza spaziale fra microonde e nucleosomi, alla luce dell'effetto TEMA. V. rif. 56 e Fig. 17

IL CALCOLO

$$51,7 \text{ GHz} = 5,17 \cdot 10^{10} \text{ Hz}$$

$$\lambda_0 = \frac{3 \cdot 10^{10} [\text{cm/sec}]}{5,17 \cdot 10^{10} [\text{Hz}]} = 5,8 [\text{mm}]$$

Poiché $\sqrt{\epsilon_r} = 5,1$ sarà: $\lambda_m = \frac{5,8}{5,1} = 1,14 \text{ mm}$

Questa λ_m è grande rispetto alla fibra cromatinica superavvolta il cui ϕ è circa 30 nm

Ma...

... se vi fosse TRASDUZIONE ELETTRO-ACUSTICA avremmo:

$$\lambda_{acu} = \frac{1,5 \cdot 10^5 \cdot 10^7 [\text{nm/sec}]}{5,17 \cdot 10^{10} [\text{Hz}]} = 0,29 \cdot 10^2 = 29 [\text{nm}]$$

in perfetto accordo di RISONANZA SPAZIALE col DNA SUPERAVVOLTO.

(F.B., 1999)

Fig. 17 - Il calcolo relativo alla Fig. 16 porta a una λ_{acu} commensurabile col ϕ del nucleosoma (DNA superavvolto).

CAVITÀ CITODISTRUTTIVE NEL CITOPLASMA E NEL NUCLEO

di cellule epidermiche e dermiche irradiate con

MO di 42,2 GHz ($4,22 \cdot 10^{10}$ Hz)

diverse esposizioni e densità di potenza

$$\left\{ \begin{array}{l} 0,1 \text{ mW/cm}^2 \\ 50 \text{ mW/cm}^2 \end{array} \right.$$

$\lambda_0 = 7,1 \text{ mm}$

$\lambda_m = 1,09 \text{ mm}$

(Ziskin e coll., 1997)

L'IPOTESI TRASDUZIONALE ELETTRO-ACUSTICA

potrebbe spiegare il formarsi delle microcavità cito distruttive. Infatti:

$$\lambda_{acu} = \frac{1,5 \cdot 10^5 \cdot 10^7 [nm/sec]}{4,22 \cdot 10^{10} [Hz]} = 35 [nm]$$

(F. B., 1999)

Fig. 18 - La λ_{acu} di 35 nm generata per effetto TEMA spiega le microcavità citodistruttive qui descritte. V. rif. 50 c e 57

Prospettive di ricerca sull'effetto TEMA nell'uomo

Fig. 19

- Penetrazione onde acustiche (20 kHz \longrightarrow 200 GHz)

- In terapia

shock waves in radioterapia
 aspecificità terapeutica da EM \rightleftharpoons ACU
 introduzione US senza contatto
 soluzione enigma MO mm

- In radioprotezione

vibrazioni infrasoniche da c. ELF
 infrasuoni e ultrasuoni in TC a RM
 effetto "uditivo" da MO in altri tessuti
 cavitazione da MO \longrightarrow US e da LASER \longrightarrow US
 risonanza spaziale con organelli e DNA
 radiobiologia astronautica

Fig. 20 - V. i Quadri della Parte II (Fisica in Medicina, 2/2006)

CONCLUSIONI

Poiché

ONDE E.M. (ELF RF MO LASER) e

VIBRAZIONI ACUSTICHE (Infrasuoni - Ultrasuoni)

} nei tessuti biologici

sembrano essere due facce di una sola realtà fisica

1. È possibile riconsiderare su nuove basi dimensionali la risonanza spaziale tra NIR e biostrutture cellulari.
2. Vi sono valide ragioni scientifiche per includere anche gli Ultrasuoni nella area radiobiologica delle NIR.

(F. B., 1999)

Fig. 21

Riferimenti bibliografici

50. a) Bistolfi F, Brunelli B. On electromagnetic acoustic transduction in biology and medicine. A speculative review. *Physica Medica* 2001; XVII; 37-66
- b) Bistolfi F. Risonanza spaziale e trasduzione elettromagneto-acustica nell'interazione fra onde e.m. non ionizzanti (NIR) e strutture cellulari a multistrati coerenti. In Bistolfi F. "Scritti di Fisica Medica in Oncologia". AIFS-Fisica Sanitaria 1998, suppl. ai nn. 3/4, pag. 85-105
- c) Bistolfi F. Lezione sugli argomenti di cui in 50 b) al 13° Corso Avanzato sulla Radioprotezione. Bressanone, 9 sett.1999. Atti non pubblicati.
51. Debye 1933. Citato da rif. 53
52. Furse CM, Gandhi OP. Conditions for resonance absorption in the human head for plane wave exposure. In "Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". Bologna, 8-13 giugno 1997. Abstract book, pag. 86
53. Jossinet J, Lavandier B, Cathignol D. The phenomenology of acousto-electrical interaction signals in aqueous solutions of electrolytes. *Ultrasonics* 1998; 36; 607-613
54. Nair I, Liburdy RP, Morel B. Biological electron transfer: a possible framework for some of the biological effects of ELF magnetic fields? In "Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine" Bologna. 8-13 giugno 1997. Abstract book, pag. 74
55. Pakhomov AG, Akyel Y, Pakhomova ON e coll. Current state and implications of research on biological effects of millimeter waves: a review of the literature. *Bioelectromagnetics* 1998; 19; 393-413
56. Shcheglov VS, Belyaev IY, Alipov YD, Ushakov VL. Power dependent rearrangement in the spectrum of resonance effect of millimeter waves on the genome conformational state of E. Coli cells. In "Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". Bologna, 8-13 giugno 1997. Abstract book, pag. 235-236
57. Ziskin MC, Fox RJ. Skin: the beginning and end of millimeter wave penetration into the body. In "Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". Bologna, 8-13 giugno 1997. Abstract book, pag. 54

Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso l'Università degli Studi di Napoli Sessione estiva 2006

CORREZIONE DELL'ATTENUAZIONE IN UN SISTEMA PET/CT. CONFRONTO SPERIMENTALE TRA LA METODOLOGIA CON LE SORGENTI DI $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ E CON LA CT

MICHELINA CASALE

**Relatori: Prof. Bruno Alfano
Prof.ssa Anna Antonia Russo**

Introduzione

In un tomografo PET/CT si ottiene la fusione delle informazioni di natura funzionale che fornisce la PET con quelle di natura morfologica ottenute con la tecnica della Tomografia Assiale Computerizzata (TAC o CT), senza possibilità di errore di localizzazione, perché le due indagini sono eseguite "quasi" contemporaneamente e automaticamente "coregistrate", cioè messe in esatta corrispondenza spaziale. Inoltre le immagini CT possono essere utilizzate anche per correggere l'attenuazione nelle immagini emmissive PET.

Comunemente l'attenuazione è calcolata adoperando sorgenti esterne di $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (fig.1). Tuttavia con l'acquisizione in coincidenza, la vicinanza della sorgente ad uno dei rivelatori, aumenta significativamente il tempo morto. Questo limita l'attività massima della sorgente con conseguente riduzione del flusso di fotoni. Infatti, uno svantaggio di questo metodo è la difficoltà a raccogliere un adeguato numero di conteggi lungo ogni linea di coincidenza, quindi un elevato rumore statistico che inevitabilmente è propagato

nelle immagini emmissive corrette. Per ridurre il rumore occorrerebbero acquisizioni con tempi eccessivamente lunghi. Il vantaggio di questo metodo è che i coefficienti di attenuazione sono valutati a partire da misure con fotoni di energia di 511 keV.

Un altro metodo per determinare i coefficienti di attenuazione $\mu(x,y,E)$ all'interno di una sezione del paziente, consiste nell'acquisizione in trasmissione con una sorgente di raggi X ossia con la CT (fig.1).

Ci sono quattro vantaggi nell'usare la CT per determinare l'attenuazione introdotta dal paziente. Il primo vantaggio è che i dati provenienti dalla CT hanno un ridotto rumore statistico rispetto ai dati ottenuti a partire dall'acquisizione in trasmissione con sorgenti esterne (trasmissiva standard). Il secondo è il minor tempo di acquisizione rispetto a una trasmissiva standard, il terzo è la capacità di acquisire trasmissive incontaminate dai fotoni provenienti dal paziente già iniettato con il radiotracciante; questa è un'importante considerazione pratica. Le trasmissive con le sorgenti esterne sono contaminate dai fotoni emessi dal paziente nel caso il paziente sia già iniettato. In confronto le acquisizioni con la CT possono essere acquisite in qualunque momento dopo l'iniezione del radiotracciante poiché il flusso di fotoni è di vari ordini di grandezza più alto del flusso di fotoni provenienti dal paziente. Questo riduce il tempo di acquisizione dell'intero esame del paziente. Il quarto ed ultimo vantaggio è la possibilità di eliminare dal sistema PET la parte *hardware* dell'acquisizione in trasmissione con le sor-

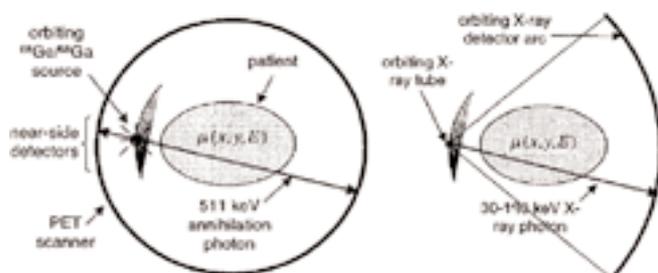


Figura 1. Illustrazione dei due metodi per determinare i coefficienti di attenuazione $\mu(x,y,E)$ all'interno di una sezione del paziente con la sorgente di positroni $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (a sinistra) e con la sorgente di raggi X (a destra).

genti e la periodica sostituzione delle sorgenti di positroni $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

A parte i potenziali vantaggi ci sono un numero di parametri associati con l'uso delle immagini CT per la correzione dell'attenuazione nella PET che influenzano le misure in vivo di concentrazione di $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. Le immagini PET sono formate a partire dalla rivelazione di fotoni con energia di 511 keV mentre le immagini CT a partire dalla rivelazione di raggi X con un'energia efficace di 70-80 keV.

I valori CT sono ricostruiti in unità Hounsfield (HU) e non possono essere usati direttamente per correggere per l'attenuazione i dati emissivi. E' stato sviluppato un metodo che usa una funzione bi-lineare nel senso che i valori ottenuti dalle immagini CT sono trasformati da Unità Hounsfield (HU) a coefficienti dell'attenuazione lineare in cm^{-1} secondo tale funzione (CTAC):

$$\mu_{H,G}^{PET} = \begin{cases} \mu_{H,G}^{PET} (HU + 1000) / 1000 & HU \geq 0 \\ \mu_{H,G}^{PET} + HU \frac{\mu_{H,G}^{CT} (\mu_{H,G}^{PET} - \mu_{H,D}^{PET})}{1000 (\mu_{H,G}^{CT} - \mu_{H,D}^{CT})} & HU < 0 \end{cases} \quad (1)$$

dove i differenti μ rappresentano i coefficienti (teorici) di attenuazione lineare dell'acqua e dell'osso all'energia di 511 keV (PET) e all'energia efficace dei raggi X di 80 keV.

Il problema dell'accuratezza dei coefficienti di attenuazione ricavati dalle immagini CT è stato affrontato per studi PET a corpo intero ma non per studi cerebrali. Non è stato ancora dimostrato se l'uso della correzione per l'attenuazione basata sui dati CT porti un vantaggio in termini di accuratezza e precisione. Infatti per esami cerebrali, non è stato ancora validato l'utilizzo della CT.

In questo lavoro di tesi si sono confrontati i coefficienti di attenuazione ottenuti con le due metodiche, considerando vari aspetti: la variabilità della misura ottenuta con le sorgenti in differenti condizioni sperimentali, l'errore sistematico del coefficiente di attenuazione introdotto dalla funzione di conversione (CTAC), la variabilità della stessa misura in funzione dei mA utilizzati nella scansione CT e il confronto della correzione sull'emissiva con le due tecniche.

Il lavoro si è svolto presso il Dipartimento

di Scienze Biomorfologiche e Funzionali dell'Università Federico II di Napoli, che si è dotato di una struttura PET/CT, con annesso ciclotrone, in collaborazione con l'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, del Consiglio Nazionale delle Ricerche.

Materiali e metodi

Le acquisizioni in trasmissione ed emissione su un fantoccio utili per lo studio affrontato sono state effettuate con il sistema PET/CT, *Discovery LS* della GE. Nel fantoccio cilindrico di plexiglass di diametro 20 cm e lunghezza 19 cm era contenuta l'acqua, distillata ed alla temperatura di 20 °C. Si è scelto un solo materiale omogeneo, l'acqua, particolare perché la funzione bilineare dei coefficienti di attenuazione μ in funzione dei numeri Hounsfield (eq.1) passa per lo zero e ha un valore pari a 0.093cm^{-1} . Sul fantoccio è stata eseguita una CT con i parametri usati nella pratica clinica e si è verificata la corretta calibrazione dei numeri Hounsfield. Di questa acquisizione è stata fatta la CTAC, ossia la conversione dei numeri Hounsfield in coefficienti di attenuazione.

Come per i dati raccolti dalle immagini trasmissive anche questi sono raccolti come *raw data* in una matrice bidimensionale con 336 righe e 283 colonne (sinogramma).

Ogni sinogramma è stato poi ricostruito come immagine utilizzando gli stessi algoritmi di ricostruzione dei dati trasmissivi con le sorgenti.

Sullo stesso fantoccio, con la perfetta coregistrazione, si sono effettuate acquisizioni in trasmissione con sorgenti di $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, di diversa durata per ricavare la quantità di rumore presente sulla misura del coefficiente di attenuazione dell'acqua in funzione della durata dell'acquisizione. Si sono scelti tempi pari ad 1 minuto, 5, 7, 15, 20, 30 e 60 minuti.

Inoltre sono state effettuate acquisizioni con la CT con differenti valori di corrente (10 mA, 20 mA, 40 mA, 80 mA) per valutare la possibilità di ridurre la corrente del tubo se il metodo di conversione con le immagini CT si fosse dimostrato valido.

Poiché il fantoccio contiene acqua, si prevede una distribuzione piatta, al netto del rumore statistico, del coefficiente di attenuazione ottenuto con l'acquisizione in trasmissione con i due metodi ossia con le sorgenti

di $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ e con la CT.

Per ottenere la distribuzione del coefficiente di attenuazione dell'acqua minimizzando il rumore, per ogni esperimento, si sono mediate le 31 fette centrali. Questo è stato fatto con un programma *Matlab*, scritto appositamente. Poiché tutto il sistema è a geometria cilindrica e si è notata una differenza media tra i coefficienti di attenuazione nella parte centrale del fantoccio rispetto alla periferia, si sono ottenuti i profili dei coefficienti in funzione della distanza dal centro (ρ).

Integrando sull'angolo la distribuzione dei coefficienti di attenuazione $\mu(\rho, \phi)$ (ricordando che tale funzione è una media delle 31 fette centrali), si ottiene il profilo $m(\rho)$ da:

$$\mu(\rho) = \int_0^{2\pi} \mu(\rho, \phi) d\phi \quad (2)$$

Poiché il fantoccio è omogeneo, ci si aspetta che $\mu(\rho)$ sia costante al variare del raggio r , entro i confini del fantoccio stesso.

Il programma fornisce, per ogni profilo, sia la stima del valore medio del coefficiente di attenuazione, ottenuto su 87451 *voxel*, sia il risultato del fit polinomiale di 2 grado, con la variabile data dalla distanza dal centro del fantoccio in *pixel* (300mm di FOV, diviso 128 *pixel* di *matrix size*). Il profilo è stato ricavato per ogni set di immagini.

L'accuratezza della correzione dell'attenuazione si può verificare a partire dalla cor-

rezione dei dati PET emissivi. Se si raccolgono i conteggi provenienti da una concentrazione uniforme di attività si prevede dopo la correzione per lo *scattering* e per l'attenuazione, un profilo piatto dell'attività. Sono state effettuate due acquisizioni, 2D e 3D, dello stesso fantoccio riempito con acqua e ^{18}F con attività pari a 74 MBq (2 mCi). Tale valore è stato scelto in modo da mantenere basse le perdite di conteggio dovute al tempo morto ed alle coincidenze casuali.

Risultati

1) Valutazione della correttezza della stima dei coefficienti di attenuazione a partire dall'acquisizione con sorgenti di $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

Nella figura 2 è riportato il profilo di un set di immagini ricostruite ottenute con l'acquisizione in trasmissione con le sorgenti di $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ di un'ora. Se il profilo è piatto, il coefficiente della variabile di secondo grado deve essere trascurabile rispetto al valor medio.

Poiché i profili relativi alle acquisizioni di durata breve, ossia due minuti erano molto diversi da quelli ottenuti con acquisizioni più lunghe sono state fatte misure ripetute per verificare se questa variabilità aveva un andamento casuale o sistematico.

Inoltre sono state effettuate misure ripetute anche per l'acquisizione con una durata di 7 minuti perché esso è il valore di *default* della trasmittiva nel sistema PET.

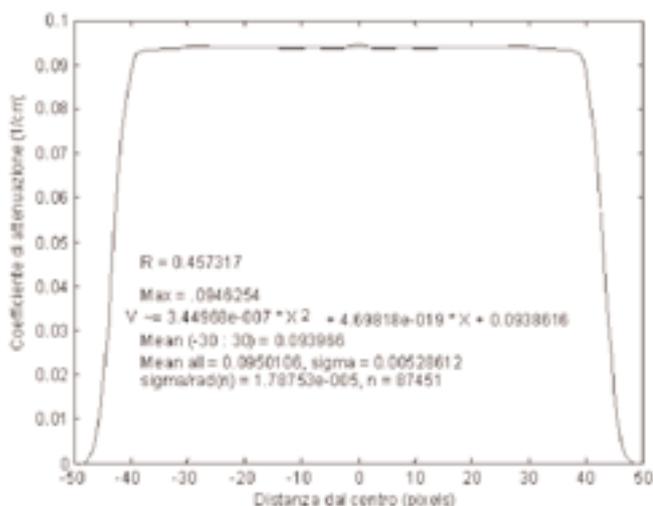


Figura 2. Profilo del coefficiente di attenuazione e fit polinomiale di 2° grado dell'acqua ricavati da una trasmissione di durata 1h

Tabella 1. A e B rappresentano i coefficienti di secondo e primo grado ricavati dal fit polinomiale

Tempo (min)	$\mu_{\text{medio}} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	A	B
1	0.049	$1.6 \cdot 10^{-5}$	$8 \cdot 10^{-18}$
2	0.078	$1.67 \cdot 10^{-6}$	$1.64 \cdot 10^{-18}$
2	0.077	$4.3 \cdot 10^{-7}$	$1.6 \cdot 10^{-18}$
2	0.077	$4.7 \cdot 10^{-7}$	$7.0 \cdot 10^{-19}$
2	0.077	$6.4 \cdot 10^{-7}$	$1.0 \cdot 10^{-18}$
2	0.076	$-2.34 \cdot 10^{-7}$	$1.0 \cdot 10^{-18}$
2	0.077	$1.1 \cdot 10^{-7}$	$1.1 \cdot 10^{-18}$
5	0.0935	$1.2 \cdot 10^{-6}$	$1.0 \cdot 10^{-18}$
7	0.0925	$1.3 \cdot 10^{-5}$	$8.3 \cdot 10^{-19}$
7	0.0927	$1.3 \cdot 10^{-5}$	$1.2 \cdot 10^{-18}$
7	0.0922	$1.2 \cdot 10^{-5}$	$8.5 \cdot 10^{-19}$
7	0.0932	$1.3 \cdot 10^{-5}$	$1.2 \cdot 10^{-18}$
7	0.0924	$1.3 \cdot 10^{-5}$	$8.3 \cdot 10^{-19}$
7	0.0936	$1.3 \cdot 10^{-5}$	$8.9 \cdot 10^{-19}$
10	0.088	$5.7 \cdot 10^{-6}$	$1.7 \cdot 10^{-18}$
15	0.086	$1.9 \cdot 10^{-7}$	$1.0 \cdot 10^{-18}$
20	0.0900	$2.7 \cdot 10^{-7}$	$4.7 \cdot 10^{-19}$
30	0.0948	$4.6 \cdot 10^{-7}$	$1.3 \cdot 10^{-18}$
60	0.0950	$3.5 \cdot 10^{-7}$	$4.7 \cdot 10^{-19}$

Come si può vedere dai dati riportati nella tabella 1 vi è una grossa variabilità del valor medio del coefficiente di attenuazione dell'acqua. Questa variabilità è spiegabile in termini dell'elevato errore statistico presente nelle acquisizioni brevi. È presente anche un grosso errore sistematico funzione della durata di acquisizione ed è presente per i valor medi ottenuti da acquisizioni in trasmissione fino a 30 minuti.

2) Valutazione della correttezza della mappa dell'attenuazione ottenuta a partire dalle immagini CT

Per le immagini CT scalate in coefficienti di attenuazione all'energia di 511 keV si è ricavato il profilo seguendo la stessa procedura spiegata precedentemente.

Come si può vedere dalla figura 3 il profilo è piatto, ma il coefficiente di atte-

nuazione è più basso di quello aspettato applicando direttamente l'equazione 1.

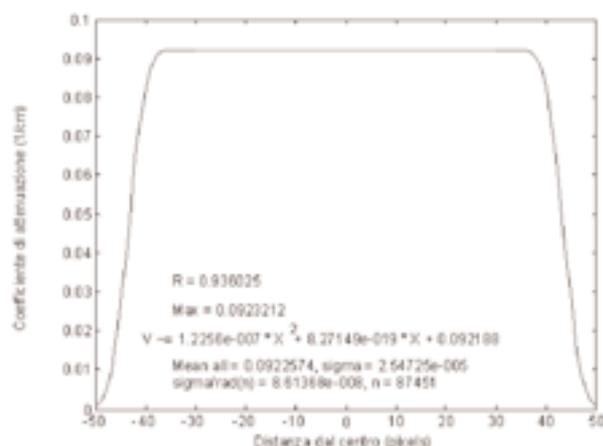


Figura 3. Profilo del coefficiente di attenuazione dell'acqua ricavata a partire da una scansione CT con una corrente nel tubo di 80 mA

Evidentemente vi è un errore sistematico nello *scaling* oppure nella ricostruzione. Tuttavia una differenza tra il valore aspettato di 0.093 cm^{-1} e quello ricavato di 0.0922 cm^{-1} è inferiore all'1%. Considerata la grossa variabilità del coefficiente di attenuazione ricavato con le acquisizioni in trasmissione con le sorgenti di $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, che corrispondono ad una correzione teoricamente cor-

retta, si può ritenere che questa piccola variazione attorno al valore aspettato è trascurabile.

Inoltre si ricava che la variazione del coefficiente di attenuazione dell'acqua ottenuto dallo *scaling* di CT fatte a valori di correnti differenti è minima come è mostrato in tabella 2.

Tabella 2. A e B rappresentano i coefficienti di secondo e primo grado ricavati dal fit polinomiale

Corrente (mA)	$\mu_{\text{medio}} (\text{cm}^{-1})$	A/μ_{medio}	B
10	0.09229	$2.8 \cdot 10^{-6}$	$1.2 \cdot 10^{-18}$
20	0.09227	$2.0 \cdot 10^{-6}$	$9.0 \cdot 10^{-19}$
40	0.09226	$1.5 \cdot 10^{-6}$	$6.7 \cdot 10^{-19}$
80	0.09225	$1.3 \cdot 10^{-6}$	$8.0 \cdot 10^{-19}$

3) Valutazione della correzione per l'attenuazione nelle immagini emmissive

Poiché la radioattività è distribuita omogeneamente nel fantoccio ci si aspetta una distribuzione costante della attività letta dallo scanner.

Per ricavare il profilo dell'emmissiva corretta con i due metodi differenti è necessario correggere i *raw data* prima della ricostruzione dell'immagine con i coefficienti $a_{i,j}$ ricavati con il metodo dell'attenuazione misurata sia con l'acquisizione in trasmissione con le sorgenti di $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (durata di 1h) sia con la CT. A tal fine i *raw data* sono stati ricostruiti con la *filtered backprojection*, dopo la correzione per l'attenuazione e per lo *scatter*.

Analogamente a quanto fatto per le immagini trasmissive, come descritto nel paragrafo precedente, si è ricavato il profilo dell'unica immagine, media del set di 31 immagini centrali.

Il profilo riporta l'attività di ^{18}F nell'acqua, all'interno del fantoccio, in funzione della distanza dal centro. Per valutare la bontà della correzione si è considerato anche in questo caso il coefficiente polinomiale di 2 grado normalizzato (A/A_{media}) della variabile data dalla distanza dal centro del fantoccio dal fit ($y = Ax^2 + Bx + C$).

La stima di A e B, normalizzati per i profili dell'attività in funzione della distanza dal centro per l'emmissive acquisite in modalità 2D e 3D sono riportati nella tabella 3.

Tabella 3. A e B rappresentano i coefficienti di secondo e primo grado ricavati dal fit polinomiale, A_{media} , il valor medio dell'attività, A/A_{media} e B/A^2_{media} , i coefficienti normalizzati

	$A_{\text{media}} (\text{cm}^{-1})$	A/A_{media}	B/A^2_{media}
Emissiva 2D-TR	15265	$2.8 \cdot 10^{-5}$	$1.2 \cdot 10^{-10}$
Emissiva 2D-CT	14775	$4.0 \cdot 10^{-5}$	$3.9 \cdot 10^{-10}$
Emissiva 3D-TR	17970	$2.3 \cdot 10^{-5}$	$9.2 \cdot 10^{-11}$
Emissiva 3D-CT	17393	$3.7 \cdot 10^{-5}$	$2.1 \cdot 10^{-11}$

L'effetto dello *scatter* dei fotoni da parte del mezzo (acqua) è quello di produrre una sovrastima dell'attività al centro dove è massimo il suo contributo. Questo effetto lo si può vedere confrontando i profili di acquisizione con e senza correzione per lo *scatter*, riportati nelle figure 4 e 5. Nel profilo corretto con la trasmisiva, si vede che dopo la correzione dello *scatter* il profilo non è piatto (coefficiente A/A_{media} , tabella 3), ma essendo concavo, evidentemente lo *scatter* è sovrastimato.

Se si sottostima il coefficiente di attenuazione l'immagine emissiva sarà sottocorretta al centro e quindi più concava. Come si vede dal profilo riportato in figura 5 e dal coefficiente di A/A_{medio} riportato in tabella 3 la correzione all'immagine emissiva fatta con la CT produce un profilo con una concavità maggiore rispetto a quello prodotto con la correzione per l'attenuazione con la trasmisiva.

Nella figura 6 sono mostrati i due profili ricostruiti considerando sia la correzione per l'attenuazione con la CT che con una trasmisiva da 1 h. I due andamenti sono statisticamente non differenti.

Conclusioni

Dalle varie misure effettuate e dai risultati ottenuti si può concludere che entrambi i metodi di correzione sono validi per la correzione dell'attenuazione.

Tuttavia la validità del metodo con la trasmisiva è fortemente dipendente dalla durata dell'acquisizione. L'uso del metodo delle sorgenti esterne per valutare l'attenuazione con acquisizioni estremamente lunghe, potrebbe essere considerato il *gold standard* perché dovrebbe fornire una correzione teoricamente perfetta, ma tempi così lunghi non sono utilizzabili nella pratica clinica. Inoltre, le acquisizioni in trasmissione solitamente vengono effettuate con il paziente già iniettato con il radiotracciante. Infatti generalmente deve trascorrere un certo tempo tra l'iniezione e l'acquisizione, per cui il paziente andrebbe riposizionato tra l'esame trasmissivo e quello emissivo. Ciò non può essere effettuato con sufficiente accuratezza, né risulta privo di errori una eventuale coregistrazione tra le due acquisizioni.

Si può calcolare la contaminazione dei dati trasmissivi da quelli emissivi nel caso di trasmisiva a paziente iniettato. Solitamente i

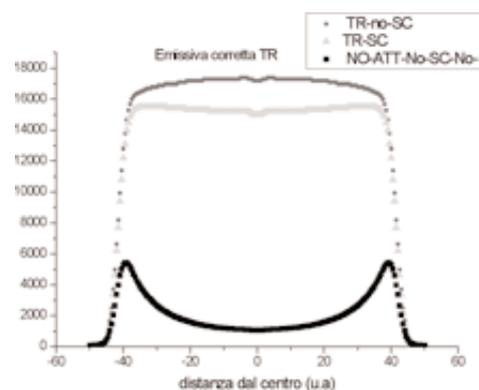


Fig. 4. Profilo dell'attività di ^{18}F contenuto in acqua. I tre profili si riferiscono all'immagine ricostruita corretta per l'attenuazione con la trasmisiva (TR) e per lo *scatter* (Triangoli verdi), corretta per l'attenuazione ma non per lo *scatter* (cerchi rossi) e non corretta né per l'attenuazione né per lo *scatter* (quadrati neri)

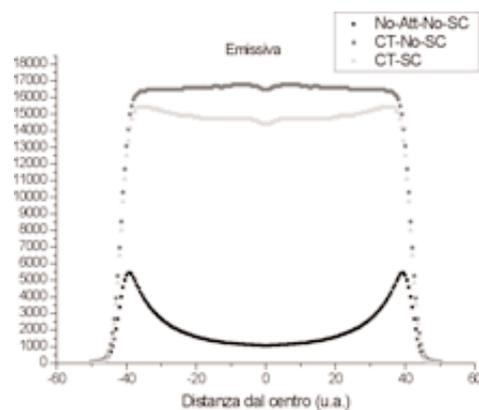


Fig. 5. Profilo dell'attività di ^{18}F contenuto in acqua. I tre profili si riferiscono all'immagine ricostruita corretta per l'attenuazione con la CT e per lo *scatter* (Triangoli verdi), corretta per l'attenuazione ma non per lo *scatter* (cerchi rossi) e non corretta né per l'attenuazione né per lo *scatter* (quadrati neri)

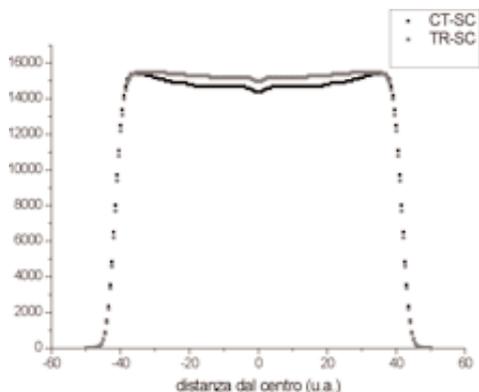


Fig. 6. Profilo dell'emissiva ricostruita corretta per l'attenuazione con i due metodi, con la trasmisiva (rombi rossi) e CT (quadrati neri)

conteggi totali al secondo in un'acquisizione trasmissiva sono dell'ordine di 700 kcps, i fotoni emessi mediamente da un paziente sono dell'ordine di 30 kcps il che significa il 4% dei fotoni rivelati sono provenienti dal paziente e non dalla sorgente. Invece se si effettua la CT con il paziente già iniettato non si presenta questo problema in quanto i rivelatori della CT non sono efficienti nella rivelazione dei fotoni da 511 keV quindi la rivelazione dei fotoni trasmessi non è influenzata dai fotoni emessi, considerato anche l'alto tasso di conteggi della CT per la sua brevissima durata e il basso tasso di conteggi emessivi.

Va inoltre considerato che la variazione del coefficiente di attenuazione ottenuto dalle immagini trasmissive routinarie (15 min) copre interamente l'errore sistematico misurato sulla CTAC, che può essere anche ridotto con una più accurata stima dei coefficienti utilizzati nella funzione di conversione. Va infine considerato l'approssimazione della correzione per lo *scatter* che copre qualunque differenza tra le due metodiche. Non vi è dubbio quindi che risulta più conveniente, anche per studi cerebrali, utilizzare la correzione per l'attenuazione usando la CTAC.

Per quanto riguarda il problema della dose al paziente, essendo costante la stima dei coefficienti di attenuazione a partire dalla CT al variare della corrente del tubo, si può ridurre al valore minimo consentito dallo scanner di 10 mA la corrente nel tubo, quando la CT va utilizzata esclusivamente per la correzione per l'attenuazione. In questo modo si riduce di un fattore otto la dose efficace assorbita dal paziente, che diventa quindi trascurabile rispetto a quella dovuta al radioisotopo iniettato.

Bibliografia

- Townsend, D.W.; Beyer, T.; Blodgett, T.M. PET/CT scanners: A Hardware Approach to Image Fusion. *Sem. Nucl.Med.* XXXIII(3):193-204; 2003.
- Phelps M.E, PET-Molecular Imaging and its Biological Applications, *Springer* 2004.
- Kinahan P.E., Hasegawa B. H, Beyer T. X-ray based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Seminars in Nuclear Medicine, Vol XXXIII, 2003*;3: 166-179.
- Kamel E, Hany TF, Burger C, et al. CT vs 68Ge attenuation correction in a combined PET/CT system: evaluation of the effect of lowering the CT tube current. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:346_350.
- Visvikis D, Costa DC, Croasdale I, Lonn AHR, Bomanji J, Gacinovic S, Ell PJ. CT-based attenuation correction in the calculation of semi-quantitative indices of [18F]FDG uptake in PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:344_353.
- Guy MJ, Castellano-Smith IA, Flower MA, Flux GD, Ott RJ, Visvikis D. Detect Dual Energy Transmission Estimation CT for improved attenuation correction in SPECT and PET. *IEEE Trans Nucl Sci* 1998; 45:1261_1267.
- Burger C, Goerres G, Schoenes S, Buck A, Lonn AHR, von Schulthess GK. PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511 keV attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:922_927.
- Wu T-H, et al. Radiation exposure during transmission measurements: comparison between CT and germanium based techniques with a current PET scanner. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 1:38-43.

UN SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE AUTOMATICO PER LA RIVELAZIONE DI LESIONI MASSIVE NELLE IMMAGINI MAMMOGRAFICHE

RAFFAELLA MASSAFRA

Relatori: Prof. Roberto Bellotti

Prof. Paolo Russo

Introduzione e scopo

Il lavoro presentato in questa tesi si basa sullo sviluppo di algoritmi per il riconoscimento automatico di lesioni massive presenti nelle immagini mammografiche.

Nell'ambito delle attività dell'esperimento MAGIC-5 (*Medical Applications on a GRID Infrastructure Connection*), finanziato dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, ho messo a punto la progettazione, lo sviluppo e la validazione di un sistema CAD (*Computer Aided Diagnosis*) per il riconoscimento delle lesioni massive in immagini mammografiche. È stata fondamentale la riorganizzazione delle immagini mammografiche necessarie per la realizzazione dell'ampio *database* analizzato, che ora spazia su di una vasta gamma di modelli, dimensioni e contrasti delle lesioni massive e delle microcalcificazioni; ho effettuato, a tal fine, una descrizione dettagliata delle immagini analizzate nel CAD.

Lo scopo del progetto MAGIC-5, che vede coinvolte le Sezioni di Bari, Cagliari, Napoli, Palermo, Pisa e Torino, oltre che gli Ospedali di Napoli, Torino e Sassari, è anche la realizzazione di un *database* distribuito e consultabile da siti remoti, senza necessità di far viaggiare le immagini, applicando la tecnologia GRID.

Nell'ambito della tesi sono stati descritti i tre moduli costituenti il CAD, e sono state

mostrate le prestazioni del sistema sul database dell'esperimento, in termini di curve ROC e FROC.

Materiali e metodi

Il lavoro ha avuto come punto di partenza le immagini mammografiche analogiche, successivamente digitalizzate tramite scanner. Per inciso il database di immagini mammografiche utilizzato è attualmente tra i più estesi in Europa.

Le immagini mammografiche utilizzate nel mio lavoro di tesi sono state collezionate in una rete di ospedali all'interno della collaborazione di MAGIC-5^[1-2]. Le immagini sono eterogenee perché acquisite usando differenti sistemi e diversi *setup* (tutti con l'anodo di molibdeno) di screen/film mammografici e nell'ambito di svariate applicazioni cliniche, che includono sia routine cliniche su donne sintomatiche, che programmi di screening destinati a donne asintomatiche. Tutte le immagini sono state digitalizzate con uno scanner CCD (*Charge-Coupled Device*) ad una dimensione del pixel pari a $85\text{ m} \times 85\text{ m}$ con 12 bit di risoluzione del livello di grigio^[3]. Ogni immagine è così formata da 2657×2067 pixel con $G = 2^{12} = 4096$ toni di grigio. È importante sottolineare che nessun tipo di normalizzazione è applicata alle immagini. Il database consiste di 3369 immagini mammografiche provenienti da 967 soggetti analizzati. Alcune immagini hanno viste differenti provenienti dallo stesso soggetto (cranio caudale, laterale, oblique), anche se sono trattati come campioni di casi differenti nell'analisi. I diagrammi a torta riportati nella figura 1 mostrano la partizione del *database* in immagini del seno sinistra/destra (a sinistra) e nelle viste cranio caudale, oblique, laterali (a destra).



Figura 1: Partizione del database; a sinistra: numero di immagini di mammella destra e sinistra; a destra: numero di viste cranio caudali, oblique e laterali

La figura 2 invece rappresenta il numero di casi nel *database* con 1 ÷ 6 immagini. Le masse sono oggetti alquanto grandi ($d \approx 1.0$ cm di diametro) con forme variabili, e si presentano con contrasti sfuocati. Un ampio *range* di forme, misure e contrasti caratterizza le masse del seno contenute nel nostro *database*.



Figura 2: Numero di casi con 1 ÷ 6 immagini

Queste caratteristiche strutturali possono essere utilizzate sia per la definizione della procedura di ricerca delle ROI, e sia per la scelta di caratteristiche appropriate per distinguere le regioni patologiche (positive) della mammografia da quelle sane (negative).

Noi abbiamo considerato come positive le immagini che contengono almeno una massa, come da diagnosi di radiologi esperti confermata da biopsia; le immagini che non hanno lesioni massive al primo esame e dopo un *follow up* di almeno tre anni sono considerate come negative, anche se contengono altre patologie, per esempio microcalcificazioni.

Ogni immagine positiva riporta una descrizione della lesione che include la diagnosi radiologica, i dati istologici, e il tipo di lesione massiva. Un diagramma a torta che riporta le statistiche dei differenti tipi di masse presenti nel *database* è mostrato nella figura 3.

La localizzazione e la dimensione della massa sono definite da un cerchio disegnato dal radiologo, caratterizzato dalle coordinate del centro (X_{rad} ; Y_{rad}) e dal raggio R_{rad} , che contiene in pieno la lesione massiva. La dimensione delle masse ha un raggio che varia da 3.1 mm a 47.2 mm con una dimensione media pari a 11.7 mm.

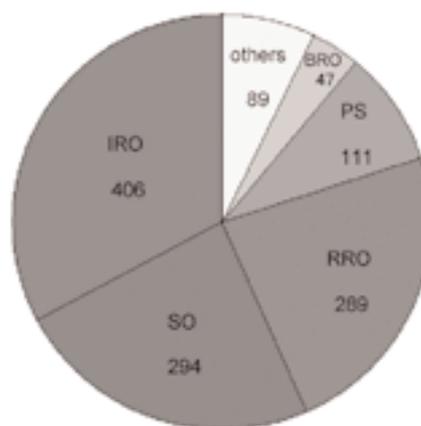


Figura. 3: Differenti tipi di lesioni massive presenti nel *database*. Legenda: IRO (Irregular Roundish Opacity); SO (Spiculated Opacity); RRO (Regular Roundish Opacity); PS (Parenchymal Distorsion); BRO (Blurred Roundish Opacity); "others" include una combinazione dei tipi sopra menzionati.

Per quanto concerne il tessuto della mammella, abbiamo usato la classificazione condivisa da molti radiologi italiani^[4]:

- Tessuto fibro-adiposo: indica che una mammella è composta principalmente di grasso con poco tessuto fibroso connettivo.
- Tessuto ghiandolare: indica un coinvolgimento della mammella con un importante *pattern* di dotti.
- Tessuto denso: indica un parenchima denso della mammella.

La figura 4 riporta la composizione del *database* per quanto riguarda il tessuto della mammella.

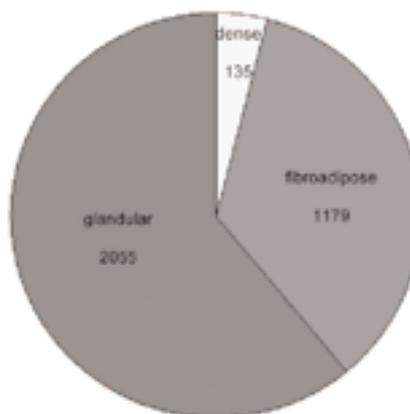


Figura.4: Composizione del fondo della mammella relativo al *database* utilizzato

Vorrei sottolineare che la maggior parte delle immagini del *database* sono di tipo ghiandolare: la rivelazione delle strutture patologiche è un compito abbastanza difficile per questo tipo di immagini, poiché il target è circondato da un ambiente “rumoroso”.

Risultati

Il sistema CAD, oggetto della tesi, consiste in tre principali livelli di elaborazione:

a) segmentazione di un'immagine mammografica per la localizzazione di regioni di interesse (ROI). Questo *step* si basa su di un algoritmo iterativo a soglia dinamica capace di selezionare contorni chiusi di iso-intensità intorno ai massimi livelli di grigio dei mammogrammi;

b) caratterizzazione delle ROI (*region of interest*) mediante caratteristiche di tessitura computate mediante la *Gray Tone Spatial Dependent Matrix* (GTSDM), ovvero la Matrice Dipendente dai Toni di Grigio Spaziali, che contiene informazioni statistiche spaziali di secondo ordine sui toni del livello di grigio del pixel. Poiché le immagini sotto studio sono state registrate in differenti centri e soprattutto con diversi *setup*, sono state selezionate un numero pari a otto caratteristiche GTSDM, in modo tale da essere invarianti secondo una trasformazione monotona del tono di grigio. In questo modo, le caratteristiche adottate dipendono dalla struttura, piuttosto che dai livelli del tono di grigio, e le immagini non necessitano di normalizzazione;

c) classificazione delle ROI mediante una rete neurale, con supervisione fornita dalle diagnosi del radiologo.

Il sistema CAD è stato sviluppato e valutato usando una base di dati pari a 3369 immagini mammografiche; il numero dei casi è pari a 2307 immagini negative, 1062 immagini patologiche (o positive) che contengono almeno una massa confermata, come da diagnosi di radiologi esperti.

L'efficienza del *ROI hunter*, computata come la percentuale di masse correttamente classificate tra quelle trovate dal radiologo, è dell'83.1%, che corrisponde a 1027 masse rivelate, rispetto ai 1236 contorni disegnati dal radiologo. Corrispondentemente, 6.87 Fppl (falsi positivi per immagine) sono ottenuti a questo livello, e la percentuale di area media delle ROI selezionate è del 15% rispetto all'a-

rea totale dell'immagine. La tavola 1 riporta il numero dei casi per le ROI selezionate.

Tutte le ROI TP (*true positive*) (1207), tante quante quelle negative, sono state usate per addestrare la rete. Per essere sicuri che i pattern di addestramento fossero rappresentativi, questi ultimi sono stati selezionati in modo da avere la stessa distribuzione dell'intero *set* di ROI negative, nello spazio delle caratteristiche ad otto dimensioni.

Con una procedura basata sulla randomizzazione dei casi abbiamo costruito due set (set A e B), ognuno costituito di 1207 *pattern*, utilizzati, a turno, sia per l'addestramento che per il test, in accordo alla tecnica della *cross validation* (validazione ad incrocio)^[5]: dapprima la rete è stata addestrata con il set A e testata con il set B, poi i due set sono stati invertiti.

TP	FP	ROI negative	Totale
1207	7642	13473	22322

Tabella 1: Numero di casi per le ROI selezionate

Inoltre si è fatta attenzione che gli eventi per ciascun tipo di massa e di tessuto presenti nel database fossero bilanciati nei due set, allo scopo di addestrare e testare la rete nel modo più corretto e completo. In aggiunta a questi pattern, tutti gli altri (ROI negative non scelte per la fase di addestramento ed i FP (falsi positivi) sono stati usati soltanto per la fase di validazione. In questo modo, i risultati presentati (si veda la curva ROC in figura 5), si riferiscono alla classificazione di tutti i *pattern* in nostro possesso.

Il numero dei casi per la fase di classificazione neurale sono riportati nella tabella 2. In tutti i *run* relativi alla classificazione neurale si è fatto in modo che il set A e il set B contenessero ognuno il 50 % di ogni tipo di massa considerato. Inoltre, per entrambi i *set*, anche l'occorrenza dei tipi di tessuto considerato è stata bilanciata.

	SET A	SET B	VALIDATION
TP ROI	603	604	
ROI Negative	604	603	13473
FP ROI	/	/	7642
TOTALE	1207	1207	21115

Tabella 2: numero dei casi per la cross validation: prima il set A è usato per il trainig ed il set B per il test, poi viceversa.

I risultati sono forniti in termini di analisi sia della curva ROC, che della curva FROC. La curva ROC è particolarmente appropriata quando si vogliono testare le ipotesi binarie^[6]: essa è ottenuta tracciando la sensibilità verso il *rate* dei falsi positivi (FPR, ovvero la frazione di *pattern* negativi non correttamente classificati), a differenti valori della soglia di decisione. Mentre la curva ROC mostra la prestazione della rete neurale nel classificare i *pattern* delle ROI, la FROC fornisce la performance dell'intero CAD nel rivelare le masse, poiché riporta la sensibilità per massa verso il numero delle masse FP per immagine (FPpl). La figura 5 mostra una tipica curva ROC ottenuta per la classificazione dei *pattern*. L'area sottesa alla curva ROC (AUC) è pari a $A_z = 0.783 \pm 0.008$, dove l'errore è stato calcolato come riportato in Hanley *et al.* [7].

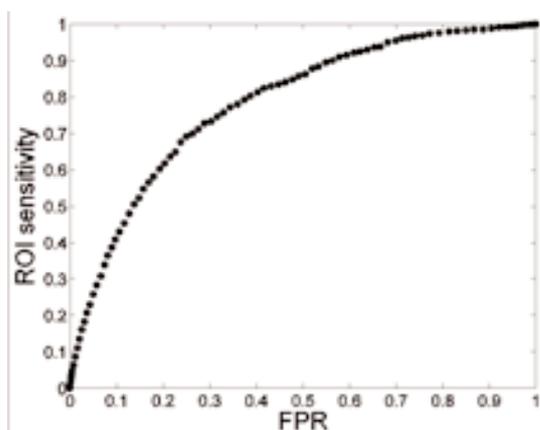


Figura 5: Curva ROC per la classificazione basata sulle ROI. L'area sotto la curva (AUC) è pari ad $A_z = 0.783 \pm 0.008$

I risultati sono quasi insensibili rispetto alla variazione N_h dei neuroni nascosti, poiché i differenti valori dell'AUC ottenuti per diverse dimensioni dello strato nascosto si trovano nel *range* d'errore (vedi tabella 3).

	N_h	N_h	N_h	N_h	N_h
A_z	0.777	0.781	0.781	0.783	0.783

Tabella 3: Valori dell' AUC al variare del numeri dei neuroni nascosti N_h

Un certo numero di ROI potrebbe essere sovrapposto alla stessa massa, in accordo alla condizione adottata, sebbene non siano sovrapposte tra loro. In poche parole, la ROI e la massa non sono in una corrispondenza uno a uno. Per questo motivo, potrebbe essere più utile fornire i risultati in termini di sensibilità per massa, definita come la frazione di masse correttamente rilevate dal CAD, rispetto al numero totale di contorni disegnati dai radiologi. In questo modo, può essere stabilita l'accuratezza di tutto il sistema CAD verso le diagnosi dei radiologi. A questo proposito, si è adottata la seguente prescrizione: una massa è correttamente rivelata dal sistema CAD se almeno una ROI, tra quelle sovrapposte a quella massa, è classificata come positiva dalla rete neurale. In questo modo, può essere tracciata la curva FROC (si veda la figura 6), la quale riporta la sensibilità per massa di tutto il sistema (includendo sia la rete neurale che lo *step* della segmentazione) verso il numero di falsi positivi per immagine (FPpl): l'80% di sensibilità per massa è raggiunto con 4.23 Fppl.

La prestazione del CAD è stata valutata anche verso i diversi tipi di masse e tessuti.

I metodi su descritti sono stati sperimentati su ciascun tipo di massa. In tutti i casi, inoltre, i parametri della classificazione (numero di neuroni nascosti e ?) sono stati ottimizzati per ottenere le prestazioni massime. Nella tabella 4 sono stati riportati i valori massimi e i valori medi di A_z .

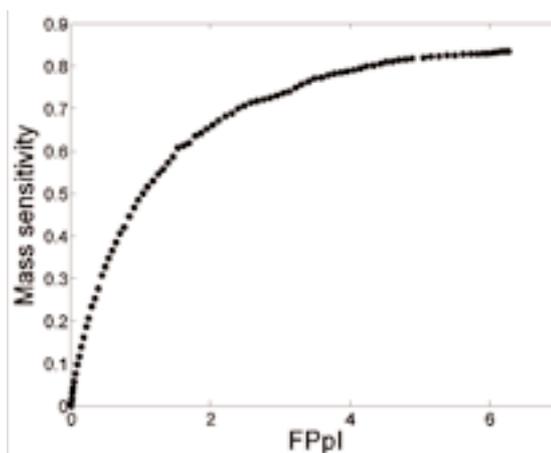


Figura 6: Curva FROC del CAD per la classificazione basata sulla massa

	SO	BRO	IRO	RRO	PS	others
Max A_z value	0.7105	0.74914	0.71941	0.55397	0.7182	0.69944
Mean A_z value	0.7025	0.7454	0.7135	0.5469	0.7120	0.6960

Tabella 4: Valore massimo e medio delle aree sottese dalle curve ROC ottenute testando i metodi descritti (CAD completo) per ogni tipologia di massa

I metodi sono stati sperimentati anche per i diversi tipi di tessuto. Anche qui, in tutti i casi, i parametri della classificazione (numero di neuroni nascosti e ?) sono stati ottimiz-

zati per ottenere le migliori prestazioni.

Nella tabella 5 sono stati riportati i valori massimi e i valori medi di A_z .

	FIBRO-ADIPOSO	GHIANDOLARE	DENSO
Max valore di A_z	0.65411	0.70428	0.74912
Valore medio di A_z	0.6476	0.6966	0.7439

Tabella 5: Valore massimo e medio delle aree sottese dalle curve ROC ottenute testando i metodi descritti (CAD completo) per ogni tipologia di tessuto

I valori dei Fppl all'80% di sensibilità per massa, per ciascuno dei principali tipi di

masse e tessuti presenti nel database, sono riportati rispettivamente nelle Tabelle 6 e 7.

	SO	BRO	IRO	RRO	PS	ALTRI
FPpl	3.40	2.76	3.30	/	2.58	3.40

Tabella 6: FPpl alla sensibilità dell' 80% per i principali tipi di lesioni massive presenti nel database. Per la rivelazione delle RRO si raggiunge un massimo di sensibilità del 70% con 5.16 FPpl

	DENSO	GHIANDOLARE	FIBRO-ADIPOSO
FPpl	3.22	3.59	4.89

Tabella 7: FPpl alla sensibilità dell' 80% per ciascun tipo di tessuto presente nelle immagini del database

Conclusioni

Come si può notare dalle tabelle precedenti, il CAD è robusto alle diverse tipologie di masse e tessuti, anche se funziona meglio su alcune masse/tessuti.

Per quanto riguarda l'interpretazione dei risultati, si può far riferimento alla classificazione della capacità discriminante di un test proposta da Swets^[8] e quindi concludere che,

essendo il valore ottenuto di AUC pari a 0.783 ($0.70 < AUC < 0.9$) per la classificazione basata sulle ROI, il test può ritenersi sufficientemente accurato.

La topologia della rete scelta è quella che ha dato risultati migliori su una serie di topologie sperimentate. Ad ogni zona individuata è associata un valore (l'output neurale) che rappresenta la probabilità che la regione indi-

viduata contenga una lesione massiva. Il nostro metodo è stato testato su un database di immagini digitalizzate di dimensione più grande rispetto ad altri che sono stati analizzati in altri lavori^[9-11].

Infine il fatto che il *database* contenga immagini tanto diverse, da una parte permette di testare la adattabilità dei metodi utilizzati a immagini di qualità notevolmente variabile, ma d'altro canto contiene un maggior numero di casi difficili da analizzare.

È bene sottolineare che l'interpretazione di una mammografia è veramente un compito arduo anche per i radiologi esperti; le ragioni di questa difficoltà sono da individuarsi sia nella qualità dell'immagine che nella difficoltà di riconoscere i diversi tessuti anatomici. D'altro canto, invece, le prestazioni note di un sistema CAD descritte dalla curva ROC assicurano un'uniformità di risposta, evitando eventuali "sviste" da parte del medico ^[12-16].

Vorrei anche far notare le due principali caratteristiche che distinguono il nostro CAD da quello di altri autori:

1) La totale automatizzazione della catena di calcolo (segmentazione, estrazione delle caratteristiche, classificazione).

2) Il vasto *database* di immagini mammo-grafiche utilizzato per valutare le prestazioni del CAD. Infatti, il sistema è in grado di selezionare automaticamente le regioni sospette del mammogramma che più probabilmente possono contenere una lesione massiva, e inoltre forniscono un output sulla probabilità (sensibilità) che essa possa essere un tumore ad un certo valore di Fppl. Inoltre, la performance del sistema è stata valutata su di un grande database di immagini mammo-grafiche collezionate in differenti ospedali e con diverse macchine di registrazione. Il database include molti dei principali tipi di masse della mammella che abbracciano un largo range di forme, dimensioni e contrasti come pure i principali tipi di tessuto mam-mario; tutto ciò riproduce fedelmente la tipica situazione di un programma di screening.

I risultati del lavoro di tesi sono stati oggetto di pubblicazione scientifica, come di seguito referenziato:

- R. Bellotti, F. De Carlo, G. Gargano, **R. Massafra**, G. Maggipinto, S. Tangaro, M. Castellano, D. Cascio, F. Fauci, R. Magro, G. Raso, A. Lauria, G. Forni, S. Bagnasco,

P. Cerello, Zanon E., S.C. Cheran, E. Lopez Torres, U. Bottigli, G.L. Masala, P. Oliva, A. Retico, M.E. Fantacci, R. Cataldo, I. De Mitri, G. De Nunzio, "A completely automated CAD system for mass detection in a large mammographic database". In print su *Medical Physics*, Aug 2006.

- R. Bellotti, P. Cerello, V. Bevilacqua, M. Castellano, G. Mastronardi, S. Tangaro, F. De Carlo, S. Bagnasco, U. Bottigli, R. Cataldo, E. Catanzariti, S. C. Cheran, P. Delogu, I. De Mitri, G. De Nunzio, M. E. Fantacci, F. Fauci, G. Gargano, B. Golosio, P. L. Indovina, A. Lauria, E. Lopez Torres, R. Magro, G. L. Masala, **R. Massafra**, P. Oliva, A. Preite Martinez, M. Quarta, G. Raso, A. Retico, M. Sitta, S. Stumbo, A. Tata, S. Squarcia, A. Schenone, E. Molinari, B. Canesi, "Distributed Medical Images Analysis on a Grid Infrastructure". In print su *Future Generation in Grid System, Special Issue on Life Science Grids for Biomedicine and Bioinformatics*, 2006.
- Adele Lauria, **Raffaella Massafra**, Sabina Tangaro, Roberto Bellotti, MariaEvelina Fantacci, Pasquale Delogu, Ernesto Lopez Torres, Piergiorgio Cerello, Francesco Fauci, Rosario Magro, Ubaldo Bottigli, "GPCALMA: an Italian mammographic database of digitized images for research". *Proceedings of IWDM, Manchester 18-21 Giugno 2006, Lecture Notes in Computer Science 4046*.

Bibliografia

- [1] M. Bazzocchi, I. Facecchia, C. Zuiani, V. Londero, S. Smania, U. Bottigli, P. Delogu, "Application of a computer-aided detection (CAD) system to digitalized mammograms for identifying microcalcifications", *Radiol. Med.* 101, 334-340 (2001).
- [2] M.E. Fantacci, U. Bottigli, P. Delogu, F. Fauci, B. Golosio, A. Lauria, R. Palmiero, G. Raso, S. Stumbo, S. Tangaro, "Search of microcalcifications clusters with the CALMA CAD Station", *Physics of the Medical Imaging, San Diego, USA, February 24 26, 2002*.
- [3] S.R. Amendolia et al., "Comparison of imaging properties of several digital radiographic system", *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 466, 95 98 (2001).
- [4] J.N. Wolfe, "Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern", *Cancer* 37, 2486-2492 (1976).

- [5] M. Stone, "Cross-validatory choice and assessment of statistical predictions", *Journal of the Royal Statistical Society B* 36 (1), 111-147 (1974).
- [6] J.A. Swets, "Measuring the accuracy of diagnostic systems", *Science* 240, 1285-1293 (1988).
- [7] J.A. Hanley and B.J. McNeil, "The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve", *Radiology* 143, 29-36 (1982).
- [8] J. A. Swets, "Measuring the accuracy of diagnostic system", *Science*, 240, 1285-93, 1998.
- [9] G.D. Tourassi, R. Vargas-Voracek, D.M. Catarious Jr, C.E. Floyd Jr, "Computer-assisted detection of mammographic masses: A template matching scheme based on mutual information", *Medical Physics* 30 (8), 2123-2130 (2003).
- [10] D.M. Catarious Jr., A.H. Baydush, C.K. 10 Abbey, C.E. Floyd Jr., "A mammographic mass CAD system incorporating features from shape, fractal, and channelized Hotelling observer measurements: preliminary results", in *SPIE Medical Imaging 2003*, San Diego, CA San Diego, CA, 2003, p. 1927.
- [11] D.M. Catarious Jr., A.H. Baydush, C.E. Floyd Jr., "Incorporation of an iterative, linear segmentation routine into a mammographic mass CAD system", *Medical Physics* 31 (6), 1512-1520 (2004).
- [12] E.L. Thurffjell, K.A. Lernevall, A.A.S. Taube, Benet of independent double reading in a population based mammography screening program *Radiology* 191, 241-244, 1994.
- [13] C.J. Viborny "Can computer help radiologists read mammograms?" *Radiology* 191, 315-317, 1994.
- [14] Viborny, M.L. Giger, "Computer vision and artificial intelligence in mammography" *AJR* 162: 699 (1994).
- [15] R. Bird, T. Wallace, B. Yankaskas, "Analysis of cancer missed at screening mammography", *Radiology* 184, 613-617 (1992).
- [16] N. Karssemeijer, J.D. Otten, A.L. Verbeek, J.H. Groenewoud, H.J. de Koning, J.H. Hendriks, R. Holland, "Computer-aided detection versus independent double reading of masses in mammograms", *Radiology* 227, 192-200 (2003).

IMPIEGO DI TECNICHE OTTICHE IN DOSIMETRIA PER RADIOTERAPIA: INDAGINI PRELIMINARI SU GEL POLIMERICI (BANG)

MARIA MORMILE

Relatori: Prof. P.L. Indovina
Prof.ssa M. Lepore

Introduzione

Il principale obiettivo della dosimetria in radioterapia è lo sviluppo e la messa a punto di sistemi in grado di determinare, con elevata risoluzione spaziale e accuratezza, la distribuzione della dose somministrata al paziente. Tali sistemi hanno un ruolo fondamentale nell'attuazione dei programmi di garanzia della qualità in radioterapia: in primo luogo, per l'implementazione e la validazione dei sistemi per l'elaborazione dei piani di trattamento (TPS) e, in secondo luogo, per la dosimetria in vivo, che permette di verificare la dose erogata durante le sedute di trattamento. Le attuali tecniche, in entrambi i casi sopra indicati, risultano, come sarà chiarito meglio in seguito, laboriose e complesse.

In alternativa a tali tecniche si possono utilizzare gel dosimetrici che costituiscono una interessante risposta all'esigenza di disporre di un sistema dosimetrico ideale che permetta di misurare la distribuzione tridimensionale della dose in modo diretto e veloce utilizzando uno scanner ottico per la lettura [i, ii]. Pertanto lo scopo del nostro lavoro di tesi è lo studio delle potenzialità offerte da metodologie ottiche avanzate con laser impulsati e rivelatori veloci che permettono di ottenere mappe di dose rilasciate in vivo o in fantocci, di forma e dimensioni opportune, con sufficiente accuratezza, precisione e risoluzione spaziale.

Negli ultimi anni, l'impiego di tecniche ottiche in dosimetria, ha ricevuto una notevole importanza in letteratura perciò si è ritenuto particolarmente interessante indagare le potenzialità di tali tecniche. Inoltre, poiché i gel presentano dopo l'irraggiamento, una notevole opacità, l'utilizzo di sorgenti laser impulsate e di rivelatori in grado di seguire l'andamento temporale potrebbe fornire un notevole contributo al miglioramento delle prestazioni di tali dosimetri in termini di accuratezza e precisione. In particolare, è stato utilizzato un apparato per trasmittanza

risolta temporalmente per effettuare misure di profili relativi alla presenza di disomogeneità.

Materiali e Metodi

L'apparato. Costituito principalmente da una sorgente laser impulsata ai picosecondi e ai femtosecondi (Mira 900 COHERENT) accordabile nell'intervallo (780-1100) nm, pompata da un laser ad Argon (SABRE R), da un sistema di rivelazione di tipo "single photon counting" e un sistema di fibre ottiche per l'invio e la raccolta della radiazione laser, dotato di un sistema bidimensionale di motori traslatori. La configurazione utilizzata è riportata nella figura 1.

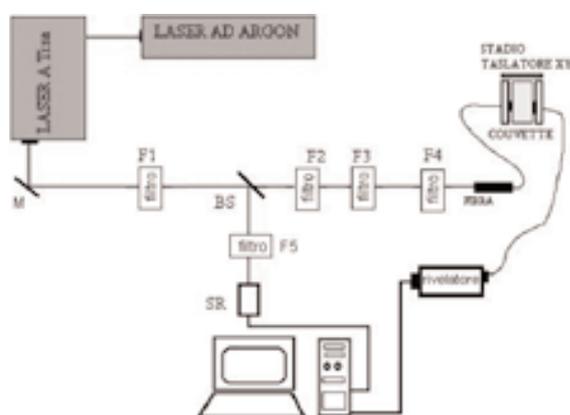


Figura 1: Schematizzazione dello scanner ottico riprodotto in laboratorio utilizzando essenzialmente un laser impulsato, un rivelatore di tipo *Photon Counting* e un fascio di fibre ottiche con sistema di movimentazione meccanica

La tecnica sperimentale. Misure di trasmittanza risolta temporalmente sono state svolte allo scopo di determinare i parametri ottici dei campioni utilizzati e per effettuare delle scansioni su campioni disomogenei. La tecnica della trasmittanza risolta temporalmente consente di valutare le modalità di propagazione della luce in mezzi diffondenti e di determinare i coefficienti di diffusione e di assorbimento dei campioni indagati. La tecnica richiede essenzialmente l'equazione della risposta strumentale del sistema di rivelazione e dell'andamento temporale del segnale laser dopo l'attraversamento del campione [13].

Per determinare le proprietà ottiche dei campioni investigati, le curve di dispersione temporale (*Temporal Point Spread*

Function o TPSF) dell'impulso laser trasmessi dal campione sono state acquisite in trasmittanza lungo l'asse ottico sorgente-rivelatore. Per ottenere tali curve le sospensioni investigate sono state poste in una cuvetta rettangolare di vetro ottico di dimensioni (46×160×110) mm³. Tali curve sperimentali vanno confrontate con la soluzione analitica dell'equazione di diffusione^{iv}.

L'acquisizione dei profili sperimentali per le varie soluzioni di Intralipid è stata effettuata tenendo conto che il segnale trasmesso da un mezzo diminuisce in intensità all'aumentare della sua torbidità (e viceversa); per evitare, dunque, che il profilo temporale rivelato dallo strumento presentasse un'intensità troppo elevata per la soglia di rivelazione del *Photon Counting*, sono stati utilizzate diverse combinazioni di filtri per attenuare più o meno l'intensità del fascio incidente sul campione.

In realtà, una risoluzione temporale non estremamente spinta e/o l'uso di una sorgente con impulsi di durata temporale elevata determinano una distorsione nella risposta del sistema investigato rispetto a quella attesa. Si può tener conto di tale fenomeno mediante una procedura di convoluzione della curva che si osserverebbe con una sorgente di tipo Δ -forme e la funzione di risposta reale dell'apparato sperimentale (*Impulse Response Function* o IRF). La procedura di convoluzione diventa necessaria soprattutto quando la scala temporale del fenomeno che si vuole investigare è dello stesso ordine di grandezza della risoluzione temporale del sistema. Da una procedura di regressione delle TPSF sperimentali con l'andamento teorico, opportunamente convoluti con l'IRF del sistema, è possibile determinare i parametri ottici dei mezzi investigati con un'accuratezza che dipende dal verificarsi dell'approssimazione di diffusione, dalla geometria del problema e da eventuali perdite di fotoni dai bordi laterali dello stesso.

Per eseguire la ricostruzione dei profili di variazione ottica, in fantocci contenenti al loro interno delle disomogeneità, si eseguono delle scansioni lineari. Queste consistono nell'acquisizione dei profili temporali trasmessi dal fantoccio al variare della posizione delle fibre di ingresso e uscita (in geometria assiale), in modo da ricevere informazioni sia dalla zona omogenea che da quella in

cui è presente la disomogeneità: dal confronto tra i profili trasmessi dai vari punti del fantoccio è possibile, mediante degli algoritmi, evidenziare eventuali differenze nelle proprietà di diffusione della zona omogenea e di quella disomogenea. Qui di seguito saranno brevemente illustrati i principali algoritmi, diretti e indiretti, utilizzati per la ricostruzione delle immagini.

Gli algoritmi diretti permettono di trarre informazione in maniera diretta, dalle grandezze misurate in laboratorio. Dopo aver convertito opportunamente i file forniti dal SPC300 in formato ASCII, si può scegliere di riportare in grafico, in funzione della posizione del fantoccio, una delle seguenti grandezze:

a) l'integrale del segnale variando il periodo di integrazione ("*Integration Time*"): consiste nell'integrare la curva della dispersione temporale tra un istante iniziale, tenuto fisso e coincidente con l'inizio del segnale, e un punto variabile fino a coprire tutta la distribuzione, con intervalli che incrementano l'uno rispetto all'altro di 100 ps;

b) l'integrale del segnale tra due punti arbitrari ("*Time Delay*"): consiste nello stimare gli integrali nei vari intervalli temporali utilizzando il concetto di tempo in eccesso [quantità Δt di cui il fotone è ritardato nel raggiungere il rivelatore in confronto con il tempo che il fotone impiegherebbe a raggiungere il rivelatore se non ci fosse nessun evento di scattering (tempo balistico)]. In questo caso, i profili sono stati ottenuti integrando l'intensità in un intervallo di tempo specifico ($t, t+50$) ps, facendo variare t a partire dal tempo balistico;

c) l'integrale del segnale a finestra variabile ("*Variable Windows*"): proposto in ref. 2 [v] e analizzato recentemente in ref. 3 [vi] consiste nel considerare non finestre con intervalli temporali fissi, ma suddividere l'intera curva I vs t in N finestre, i cui estremi temporali possono variare, ma il numero di fotoni rivelati in ciascuna finestra è pari ad $1/N$ del numero totale di fotoni rivelati.

Gli algoritmi indiretti utilizzano, per la ricostruzione dei profili, procedure di fit come quelle utilizzate per la determinazione dei coefficienti di diffusione e di assorbimento dei fantocci omogenei. In pratica per ogni punto della scansione, mediante la procedura di fit,

si determina la TPSF teorica (o meglio la sua convoluzione con la IRF del sistema di rivelazione) che meglio si adatta al profilo sperimentale acquisito in quel punto. Si utilizzano, quindi, i valori dei coefficienti di diffusione e di assorbimento per ottenere il profilo. Il vantaggio degli algoritmi indiretti è infine quello di migliorare il rapporto segnale rumore.

I campioni. Sono stati preparati sei fantocci per dosimetria. Il materiale adoperato (BANG: BIS, acido metacrilico, idrossido di sodio, azoto e gelatina) è stato acquistato dalla "*MGS Research Inc.*" (Connecticut, USA). Sono attualmente disponibili in commercio fantocci già preparati per applicazioni cliniche ben precise e un kit multiuso. Nel nostro caso non essendo state individuate applicazioni cliniche ben precise, si è preferito utilizzare il kit. Inoltre, in questo modo, si è potuta acquisire una maggiore dimestichezza sui componenti chimici e la procedura di preparazione. Pur seguendo le modalità indicate dal protocollo in modo dettagliato e scrupoloso, i fantocci prodotti hanno presentato gravi problemi sia nella preparazione che nella successiva esposizione alle radiazioni ionizzanti. A causa delle tante problematiche riscontrate nella preparazione dei fantocci, non è stato possibile utilizzare nessun campione per la calibrazione e la messa a punto del sistema per effettuare l'*imaging* di un gel polimerico. Per portare a termine gli studi da noi effettuati, sull'impiego di tecniche ottiche in radioterapia, è stato necessario provvedere alla realizzazione di un fantoccio che simuli le caratteristiche di un gel polimerico esposto ad un campo di radiazioni ionizzanti. Il fantoccio deve possedere essenzialmente le seguenti caratteristiche: essere tessuto equivalente e presentare, nella sua composizione, variazioni di densità ottica; in particolare deve mostrare le stesse variazioni di densità ottica che offrirebbe un gel polimerico a cui si fornisce una certa dose. Uno dei candidati scelti tra i composti utilizzabili è l'*Intralipid*. Per rispondere alle esigenze richieste dai nostri studi, abbiamo utilizzato sospensioni di acqua distillata e *Intralipid* 20%, con concentrazione tali da simulare le variazioni ottiche di un gel polimerico.

Risultati

Per caratterizzare l'*Impulse Response Function* (IRF) del nostro apparato sperimentale abbiamo esposto una cuvetta, con-

tenente acqua distillata, al fascio laser di un Ti:Sa. La lunghezza d'onda di emissione del laser è fissata a 820 nm e i parametri di acquisizione del sistema di rivelazione, il *Photon-Counting*, sono ottimizzati al fine di ottenere la migliore risposta del nostro sistema: IRF con minima FWHM (larghezza a mezza altezza) e alti valori del SNR (rapporto segnale-rumore); nel nostro caso la FWHM del sistema risulta pari a (129 ± 2) ps.

Lo studio della IRF è importante in quanto ci permette di definire, tra l'altro, l'istante in cui il laser colpisce la cuvetta mediante il calcolo del tempo di attraversamento della stessa, la cui determinazione è necessaria per l'analisi dei dati effettuata sulle scansioni dei campioni. Nella figura 2 sono riportate la TPSF e la IRF relative a un campione.

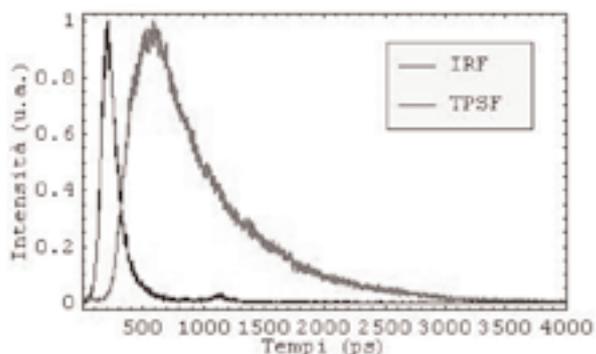


Figura 2: IRF e TPSF della soluzione 0.8% di Intralipid per una cuvetta da 50 mm. I parametri ottici della soluzione sono: $\mu_a = (0.0048 \pm 0.0008)$ mm^{-1} e $\mu_s = (0.181 \pm 0.007)$ mm^{-1} .

Ricostruzione dei profili di variazione delle proprietà ottiche. La tecnica di ricostruzione dei profili di variazione delle proprietà ottiche, utilizzata per riprodurre uno scanner ottico per l'*imaging* di dosimetri a gel, prevede una scansione (nel nostro caso unidimensionale, ma teoricamente bidimensionale) di un oggetto che presenta delle disomogeneità in termini di densità ottica (viste le caratteristiche di un gel polimerico irraggiato). L'analisi avviene tramite l'acquisizione di profili temporali trasmessi, al variare della disomogeneità (sia in termini dimensionali che in termini di posizionamento relativo) mantenendo l'allineamento tra sorgente e il rivelatore. In seguito i dati acquisiti con questa modalità possono essere analizzati con metodi diretti o indiretti al fine di rico-

struire l'immagine della disomogeneità in esame.

Nella figura 3 è mostrata una schematizzazione del fantoccio realizzato in laboratorio, al fine di simulare un campione di gel polimerico irraggiato a varie dosi, e ottenuto ponendo la disomogeneità, una soluzione di Intralipid a una certa concentrazione (2% e 4%) in un'altra soluzione dello stesso tipo ma a concentrazioni più bassa (0.8%). La disomogeneità è stata realizzata disponendo la soluzione otticamente più densa in una cuvetta, inserita centralmente, in una cuvetta più grande contenente la soluzione ospite.

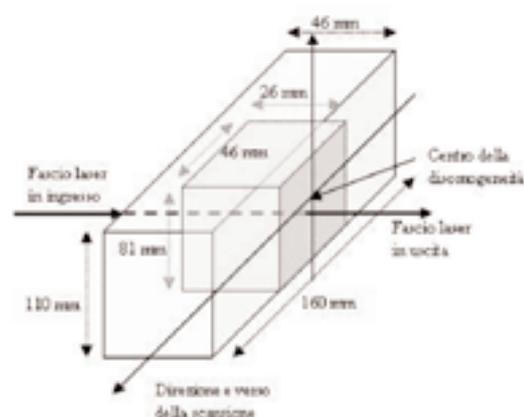


Figura 3: Schematizzazione del fantoccio realizzato in laboratorio e della configurazione utilizzata per le misure. La cuvetta ospite è di $46 \times 160 \times 110$ mm^3 ; quella rappresentante la disomogeneità $81 \times 46 \times 26$ mm^3 .

Ricostruzione mediante la tecnica "Integration Time". La tecnica dell'integrazione del segnale consente di trarre informazioni circa la presenza o meno di una disomogeneità in un mezzo omogeneo e consente, inoltre, di trarre informazioni circa la natura della disomogeneità. Per illustrare in maniera più completa quanto affermato, sono stati riportati in grafico due curve sperimentali relative, rispettivamente, a un punto in corrispondenza della zona omogenea del fantoccio (soluzione ospite) e un punto in corrispondenza della disomogeneità, caratterizzata da un coefficiente di diffusione maggiore rispetto alla soluzione ospite; è possibile notare lo slargamento dei profili relativi alle zone di disomogeneità dovuti alla variazione del coefficiente di diffusione.

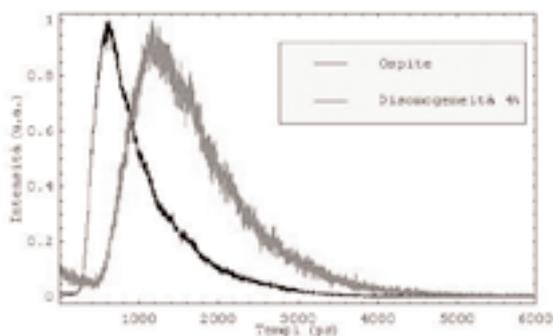


Figura 4: Profilo temporale normalizzato di due diverse scansioni del fantoccio, una effettuata nella zona omogenea e l'altra nella zona di disomogeneità. Si può notare lo slargamento dovuto all'aumento del coefficiente di diffusione.

Si può osservare inoltre che il tratto ascendente dei due profili non è sincrono: quello relativo alla disomogeneità risulta posticipato, a causa del maggior numero di eventi diffusivi che i fotoni subiscono nell'attraversare la disomogeneità, raggiungendo la superficie del rivelatore in tempi successivi.

Per ottenere i profili delle disomogeneità utilizzate sono stati calcolati i valori degli integrali delle curve sperimentali (una per ogni punto della scansione) eseguiti variando il periodo di integrazione ("*Integration Time*") tra un istante iniziale, tenuto fisso e coincidente con l'inizio del segnale, e un punto variabile fino a coprire tutta la distribuzione, con intervalli che incrementano l'uno rispetto all'altro di 100 ps. Con questi valori è possibile costruire dei profili riportando i valori ricavati dall'integrazione del segnale in funzione della posizione relativa della scansione rispetto al centro della disomogeneità. Alcuni di questi profili sono riportati in figura 5. In queste immagini è possibile notare come la variazione di intensità del segnale, tra la zona omogenea e la disomogeneità, sia minore per intervalli d'integrazione più piccoli. Dalle stesse immagini è possibile anche analizzare la capacità del nostro sistema di risolvere la presenza di una disomogeneità in una zona omogenea: in entrambi i casi, infatti, si può notare che il sistema risolve una disomogeneità di circa (50 ± 4) mm, valore consistente con le reali dimensioni della cuvetta contenente la disomogeneità che ricordiamo essere pari a 46 mm.

L'andamento dei profili è decrescente e presenta un zona di minimo in corrispondenza della disomogeneità; contrariamente, se il

mezzo ospite fosse più diffondente dell'inclusione, nei profili si osserverebbe un andamento crescente con un massimo in corrispondenza della disomogeneità: in questo caso, infatti, i ruoli della soluzione ospite e della disomogeneità sarebbero invertiti.

I profili relativi all'integrazione totale del segnale sono mediamente più larghi di quelli relativi all'integrazione parziale. Ci si aspetta, infatti, che a tempi di integrazione più bassi corrispondano profili la cui larghezza si avvicina sempre più alle dimensioni reali della disomogeneità (46 mm x 86 mm x 26 mm). Questo in linea di principio è vero, perché la scelta dell'intervallo temporale consente di selezionare fotoni che hanno subito più o meno eventi di diffusione. Tuttavia, nella pratica sperimentale, bisogna fare i conti con il rumore che inficia i profili sperimentali: se le fluttuazioni del segnale sono ampie, una diminuzione nel tempo di integrazione non determina l'effetto sperato; questo problema può essere ovviato utilizzando algoritmi indiretti in cui l'analisi dei dati viene effettuata mediante procedure di convoluzione con la IRF del sistema.

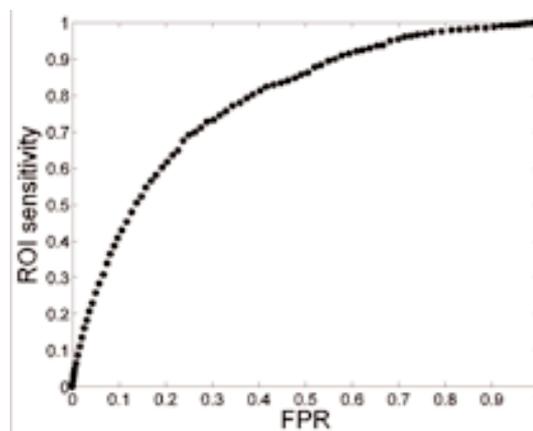


Figura 5: Profili ottenuti dall'integrazione del segnale. I profili sono stati normalizzati e corretti delle discontinuità dovute alle riflessioni dei bordi

Integrazione "*Time Delay*". Un'altra tecnica utilizzata per la ricostruzione dei profili di variazione ottica è quella del "*Time Delay*": in questo caso si stimano gli integrali nei vari intervalli temporali utilizzando il concetto di tempo in eccesso; i profili sono stati ottenuti integrando l'intensità in un intervallo di tempo specifico ($t, t+50$) ps, facendo variare t a partire dal tempo balistico, che per le

nostre misure è pari a 250 ps.

Come si può notare dai grafici nella figura 6, i profili migliori si ottengono per intervalli caratterizzati da tempi brevi e cioè sottesi dalla prima parte della curva temporale, che sappiamo essere definita dai fotoni che hanno subito pochi eventi diffusivi e in quanto tale meno degradati nell'informazione del segnale. Infatti le curve che meglio riproducono il profilo di variazioni sono proprio quelle ottenute dall'integrazione sull'intervallo temporale che va da 250 a 300 ps. Da questo ultimo profilo, essendo quello meno rumoroso, è possibile ricavare buone informazioni sulla capacità del nostro sistema di risolvere la presenza della disomogeneità.

Si riscontra, infatti, una diminuzione dell'intensità del segnale tra le ascisse relative alle scansioni effettuate a 26 mm a sinistra e 24 mm a destra rispetto al centro della disomogeneità; il che significa che il sistema vede un oggetto delle dimensioni pari a (50 ± 4) ps, ancora una volta consistente con le reali dimensioni lineari della cuvetta utilizzata per la soluzione con concentrazione più alta, rappresentante la disomogeneità.

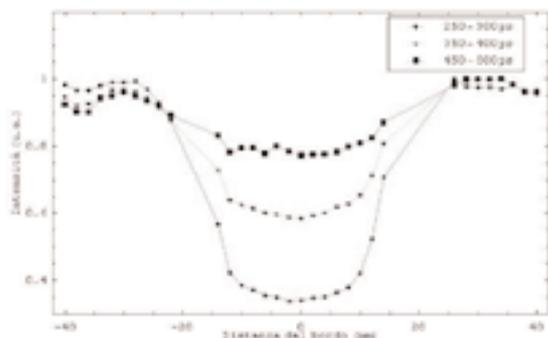


Figura 6: Profili ottenuti dall'integrazione del segnale con la tecnica "Time Delay" per le scansioni effettuate sul fantoccio. Sono riportati i profili ottenuti dall'integrazione del segnale negli intervalli (250-300)ps, (350-400) ps e (450-500) ps. È possibile notare come i profili diventino sempre più rumorosi man mano che la finestra di integrazione si sposta verso tempi più lunghi.

Integrazione a finestra variabile ("Variable Windows"). È stata utilizzata anche una tecnica, proposta più di recente, che utilizza l'integrazione del segnale su intervalli temporali, tali che la curva in modo tali da contenere lo stesso numero di fotoni. Si sono contati i fotoni sottesi dall'intera curva (più di 4×10^5) e si è scelto di utilizzare

intervalli contenenti un decimo. Nella figura 7 sono riportati i profili ottenuti dall'integrazione del segnale in alcuni intervalli. Si può notare dalle figure che i profili risultano più rumorosi man mano che gli intervalli si spostano verso la coda della curva temporale.

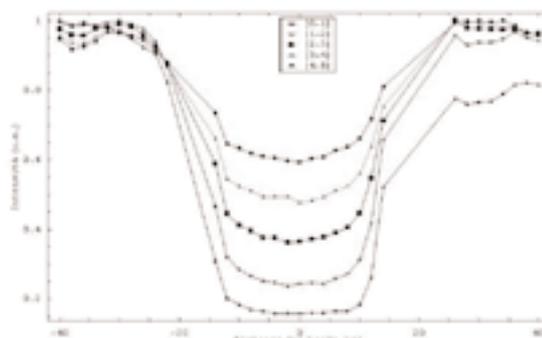


Figura 7: Profili ottenuti dall'integrazione del segnale con la tecnica "Variable Windows". Il tempo di acquisizione della curva temporale è stato suddiviso in dieci intervalli contenenti lo stesso numero di fotoni.

Ricostruzione mediante i valori dei parametri ottici. Per questo tipo di ricostruzione è stata utilizzata una procedura di fit, in cui ogni scansione è stata analizzata utilizzando una regressione non lineare con l'andamento della trasmittanza risolta temporalmente di equazione [1]. Con questa procedura è stato possibile ricavare per ogni scansione i valori del coefficiente di diffusione e di assorbimento, per i quali la curva meglio si adatta al modello teorico. Questi valori sono stati riportati in grafico, in funzione della posizione della scansione relativamente al centro della disomogeneità

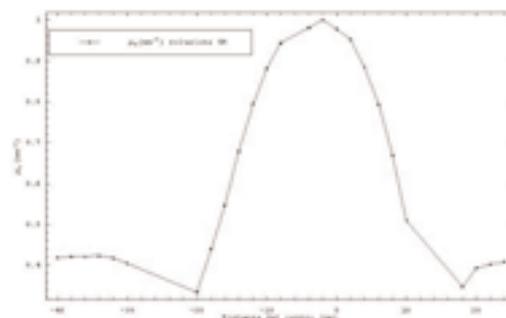


Figura 8: Profili di variazione del coefficiente di diffusione [μ_s (mm^{-1})] in funzione della posizione della scansione effettuata, relativamente al centro della disomogeneità. Il valore del coefficiente di diffusione aumenta relativamente alla soluzione caratterizzata da una concentrazione maggiore di Intralipid.

Confronto tra le tecniche utilizzate. Si è ritenuto opportuno eseguire una procedura di fit al fine di individuare dei parametri quantitativi per un confronto indicativo tra le tecniche. Valutando l'andamento dei profili ottenuti per le disomogeneità si è scelto di utilizzare, per una procedura di regressione non lineare, la seguente funzione:

$$f(x) = B \pm A \text{Exp} \left[- \left(\frac{x - m}{\sigma} \right)^4 \right]$$

in cui A e σ rappresentano rispettivamente l'ampiezza e la semilarghezza del profilo, m la posizione del centro della disomogeneità e B è un fattore di scala, che tiene conto del rumore di fondo presente nei profili. Per tutti i profili delle disomogeneità esaminate, tale funzione ha consentito di ottenere nelle procedure di fit buoni valori del χ^2 . Nella figura 9 è riportato, a titolo di esempio, il confronto tra un profilo sperimentale e la funzione ottenuta dalla procedura di fit.

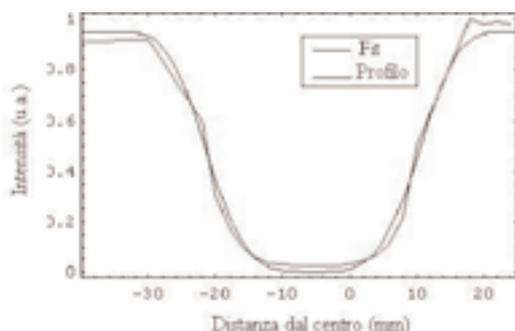


Figura 9: Accordo tra il profilo sperimentale (in rosso) ottenuto con la modalità "Integration Time" e il fit sulla medesima curva (in nero). I parametri ottenuti dalla procedura di fit sono pari a: $A = (0.95 \pm 0.02)$, $B = (0.95 \pm 0.01)$, $\sigma = (17.4 \pm 0.4)$ ps, $m = (5.6 \pm 0.2)$ mm.

Per il raffronto tra le modalità si è scelto di esaminare alcuni parametri risultanti dalla procedura di fit che possono dare informazioni sulla posizione, la dimensione e la visibilità della disomogeneità:

- la dimensione (DIM) della disomogeneità ricostruita e definita come la larghezza a mezza altezza e pari a 2.35σ
- il CONTRASTO definito come il valore assoluto tra la differenza del valore che la grandezza, utilizzata per la ricostruzione del profilo, assume nella zona centrale della disomogeneità e nella zona esterna. Tale valore è pari al modulo di A .
- la posizione del centro della disomogeneità (m).

Nella tabella 1 sono indicati i migliori valori ottenuti per i suddetti parametri, riportati per tutte le modalità di analisi e per i due fantocci.

I valori riportati nella tabella 1 indicano che le tecniche dell' "Integration Time" e "Time Delay" offrono risultati migliori rispetto a quella CW (acquisizione di tipo continuo simulata tramite la tecnica dell'integrazione totale del segnale), soprattutto per quanto riguarda il contrasto. Nella situazione sperimentale, qui esaminata, tale parametro è il più significativo in quanto la stima delle dimensioni della disomogeneità è stata influenzata dalla presenza degli effetti di bordo. Per quanto riguarda la posizione, il valore del parametro m è in buon accordo con i dati sperimentali. Tra gli algoritmi sopra indicati, quello che utilizza i valori dei parametri ottici, per la ricostruzione dei profili, non dà buoni risultati pur utilizzando la trasmittanza risolta temporalmente. Questo è dovuto essenzialmente all'utilizzo, nella procedura di fit utilizzata per le scansioni tempo-

Tabella 1: Valori della dimensione, del contrasto e del centro della disomogeneità, ottenuti da procedure di fit per i profili relativi al fantoccio n°1, indicati per tutte le tecniche utilizzate per l'analisi dei dati

	TECNICHE UTILIZZATE			
	Integration Time	Time Delay	Parametri ottici	CW
DIM (mm)	39 ± 1	39 ± 1	35 ± 1	51 ± 2
Contrasto	0.59 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.32 ± 0.01	0.27 ± 0.01
m (mm)	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1

rali, del modello proposto da Contini [1] e valido per l'approssimazione di slab omogenea che non si verifica per i fantocci da noi utilizzati.

Vale la pena notare che in questo caso anche la modalità di analisi dei dati CW dà risultati abbastanza validi lasciando intravedere che per le variazioni di densità ottiche, presenti nei gel polimerici irraggiati, anche tecniche ottiche molto semplice possono essere di valido aiuto.

Conclusioni

Il presente lavoro di tesi riporta i risultati preliminari riguardanti l'utilizzo di tecniche ottiche per dosimetria in radioterapia. I risultati sperimentali riportati sono relativi a sospensioni di Intralipid e acqua distillata che mostrano variazioni di densità ottiche simili a quelle riscontrabili in gel polimerici in seguito all'irraggiamento. Questa scelta obbligata è stata causata dall'inaspettato comportamento dei campioni di gel durante la loro preparazione. Nonostante questo grave inconveniente, il presente lavoro ha consentito di acquisire importanti informazioni circa le tecniche sperimentali e le modalità utilizzate per l'analisi dei dati.

Come è noto, la tecnica della trasmittanza risolta temporalmente consente di valutare le modalità di propagazione della luce in mezzi diffondenti e di determinare i coefficienti di diffusione e di assorbimento dei campioni indagati, utilizzando essenzialmente l'equazione della risposta strumentale del sistema di rivelazione e l'andamento temporale del segnale laser dopo l'attraversamento del campione. Misure di trasmittanza risolta temporalmente sono state svolte allo scopo di determinare i parametri ottici delle soluzioni utilizzate e per effettuare la ricostruzione dei profili di variazione ottica, in fantocci contenenti al loro interno delle disomogeneità. A tal fine sono state eseguite delle scansioni lineari che consistono nell'acquisizione di

profili temporali trasmessi dal fantoccio al variare della posizione delle fibre di ingresso e uscita (in geometria assiale), in modo da ricevere informazioni sia dalla zona omogenea che da quella in cui è presente la disomogeneità: dal confronto tra i profili trasmessi dai vari punti del fantoccio è possibile evidenziare eventuali differenze nelle proprietà di diffusione della zona omogenea e di quella disomogenea. Sono stati adottati vari tipi di algoritmi, taluni con procedure dirette, altri con procedure di fit più o meno complesse. La tecnica della trasmittanza risolta in tempo, come era da attendersi, ha fornito migliori risultati soprattutto in termini di contrasto. Purtroppo, il non avere potuto esaminare reali fantocci di gel polimerici non consente di poter valutare pienamente la validità di questo approccio. Tuttavia la conoscenza raggiunta nella tematica lascia intuire che l'impiego di tecniche ottiche avanzate associate a l'utilizzo di gel polimerici, per applicazioni dosimetriche in radioterapia, sia molto promettente.

Bibliografia

- i "Radiation dose distributions in 3D from tomographic optical density scanning of polymer gels: I Development of an optical scanner." Gore JC, Ranade M, Marynski MJ, Schulz RJ; 1996. *Phys Med Biol* **41**:2695-704.
- ii "Optical-CT gel-dosimetry I: Basic investigation." Oldham M., Siewerdsen JH., Kumara S., Wong J. and Jaffray D.A. 2003 *Med. Phys.* **30**, 623-34
- iii "Time-resolved reflectance and transmittance for the non invasive measurement of tissue optical properties" M.S. Patterson, B.Change and B.C.Wilson, " , *Appl. Opt.* **12**, 2331-2336 (1989)
- iv "Photon migration through a turbid slab described by a model based on diffusion approximation.

Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria dell'Università di Milano

Per gentile concessione del Direttore, Prof.ssa Marie Claire Cantone, pubblichiamo i quiz della prova di ammissione alla Scuola, tenutasi il 17 novembre 2006

- 1) La derivata della funzione $f(x) = (ax+b) / (cx+d)$ è:
 - A) $(ad-cb) / (cx+d)^2$
 - B) $(ac-db) / (cx+d)$
 - C) ax / cx
 - D) $ax / (cx+d)^2$
- 2) Trovare le coordinate polari (modulo e angolo polare rispetto all'asse x, in radianti) di un punto le cui coordinate cartesiane sono (-3;4):
 - A) $(r = 5; \theta = 2.21)$
 - B) $(r = 2; \theta = 0.93)$
 - C) $(r = -1; \theta = 1.81)$
 - D) $(r = 0; \theta = -3.05)$
- 3) La disequazione $-\sqrt{3} \leq \text{tg}(x) \leq \sqrt{3}$ nell'intervallo $(-\pi/2, \pi/2)$ è verificata:
 - A) se $-\pi/3 \leq x \leq \pi/3$
 - B) sempre
 - C) mai
 - D) se $-\pi/6 < x < \pi/6$
- 4) Calcolare l'area della parte di piano delimitata dalla parabola di equazione $x = y^2 - y$ e dall'asse delle ordinate:
 - A) 1/6
 - B) 5/6
 - C) 1/3
 - D) 2/3
- 5) Determinare il modulo dello spostamento risultante per una particella che effettua tre spostamenti consecutivi $r_1 = (3.2 \mathbf{i} - 1.5 \mathbf{j} + 4.1 \mathbf{k}) \text{ m}$, $r_2 = (-1.5 \mathbf{i} - 2.1 \mathbf{j} - 1.8 \mathbf{k}) \text{ m}$, $r_3 = (1.2 \mathbf{i} + 3.0 \mathbf{j} - 0.7 \mathbf{k}) \text{ m}$:
 - A) 3.36 m
 - B) 11.3 m
 - C) 121.9 m
 - D) 0.72 m
- 6) Una particella oscilla di moto armonico semplice lungo l'asse x secondo la funzione:

$$x = (3.5 \text{ m}) \cos(\pi t + \pi/4)$$

La frequenza del moto e la massima accelerazione della particella sono rispettivamente:

 - A) 0.5 Hz, 34.5 m/s²
 - B) 1 Hz, 9.42 m/s²
 - C) π Hz, 7.0 m/s²
 - D) 0.25 Hz, 22.0 m/s²
- 7) Si fa cadere una sferetta in un fluido viscoso, indefinitamente profondo, che oppone al moto della sferetta una resistenza proporzionale alla sua velocità. La velocità della sferetta:
 - A) raggiunge un valore limite qualunque sia la sua velocità iniziale
 - B) diminuisce costantemente ma non si annulla mai
 - C) raggiunge un valore limite solo se la sua velocità iniziale è maggiore del valore limite
 - D) raggiunge un valore limite solo se la sua velocità iniziale è minore del valore limite
- 8) Un oggetto di 2 kg si muove inizialmente alla velocità di 5 m/s e subisce un urto centrale perfettamente anelastico con un oggetto di 4 kg inizialmente fermo. Nell'urto quanta dell'energia cinetica iniziale si è trasformata in energia termica o in altre forme di energia ?
 - A) 16.7 J
 - B) 8.3 J
 - C) 25.2 J
 - D) 0.3 J
- 9) Un corpo di 250 g attaccato ad una fune di lunghezza 80 cm ruota su una circonferenza orizzontale. Calcolare la velocità massima del corpo per una fune che può sopportare una tensione massima di 40 N.
 - A) 11.3 m/s
 - B) 128 m/s
 - C) 12.5 m/s
 - D) 3.5 m/s

- 10) Due sfere, di 2 kg e 3 kg rispettivamente, sono montate su un'asta di massa trascurabile a 60 cm di distanza l'una dall'altra. Calcolare il momento d'inerzia del sistema quando esso ruota attorno ad un asse perpendicolare alla congiungente delle due sfere e passante per il suo punto di mezzo:
- A) $4.5 \times 10^{-1} \text{ kg} \cdot \text{m}^2$
 B) $0.54 \text{ kg} \cdot \text{m}^2$
 C) $1.5 \times 10^2 \text{ kg/m}^2$
 D) $3 \times 10^2 \text{ kg} \cdot \text{m}^2$
- 11) Un elettrone di massa $m = 9.1 \cdot 10^{-31} \text{ kg}$ e energia di $1.6 \cdot 10^{-16} \text{ J}$ entra tra le armature di un condensatore parallelamente ad esse. Se agisce un campo magnetico \mathbf{B} di modulo 1 T perpendicolare sia alla velocità della particella sia al campo elettrico \mathbf{E} agente tra le armature, e la distanza tra le armature è di 1 mm, quale deve essere la differenza di potenziale tra le armature affinché l'elettrone non venga deflesso ?
- A) $\Delta V = 1.88 \cdot 10^4 \text{ V}$
 B) $\Delta V = 3.87 \cdot 10^4 \text{ V}$
 C) $\Delta V = 0.53 \cdot 10^4 \text{ V}$
 D) $\Delta V = 1.88 \cdot 10^{-4} \text{ V}$
- 12) Un elettrone che si muove parallelamente a un filo conduttore, quando nel filo comincia a scorrere una corrente opposta al suo verso di moto,
- A) si avvicina al filo
 B) si allontana dal filo
 C) percorre un'orbita circolare con centro il filo
 D) prosegue imperturbato
- 13) Una carica puntiforme positiva che si trova in un campo elettrico uniforme
- A) subisce un'accelerazione costante nella direzione del campo
 B) si muove a velocità costante nella direzione del campo
 C) rimane ferma in equilibrio
 D) risente di una forma crescente nel tempo
- 14) Un elettrone di massa $m = 9.1 \cdot 10^{-31} \text{ kg}$ si muove su un piano perpendicolare ad un campo magnetico uniforme, secondo un'orbita circolare con frequenza di 10MHz. Il modulo del campo vale:
- A) $3.6 \times 10^{-4} \text{ T}$
 B) $9.1 \times 10^{-6} \text{ T}$
 C) $6.3 \times 10^{-2} \text{ T}$
 D) $1.4 \times 10^{-1} \text{ T}$
- 15) Un filo elettrico verticale indefinitamente lungo è percorso da una corrente di 15 A. Calcolare il campo magnetico generato da questo filo in un punto che si trova ad una distanza di 4 cm dal filo. (permeabilità magnetica del vuoto $4 \pi \cdot 10^{-7} \text{ T m /A}$)
- A) $7.5 \times 10^{-5} \text{ T}$
 B) 0.38 T
 C) $3.0 \times 10^{-6} \text{ T}$
 D) $0.8 \times 10^{-9} \text{ T}$
- 16) Un masso di 100 kg cade da 20 m di altezza in uno specchio d'acqua. Trovare la variazione di entropia dell'Universo per questo processo nel caso in cui inizialmente il masso, l'acqua e l'aria siano 20°C e la massa dell'acqua si possa ritenere infinita.
- A) 66.9 J/K
 B) 98.0 J/K
 C) 24.5 J/K
 D) nulla
- 17) Per una trasformazione isobara di una mole di H_2O dalla fase liquida a quella gassosa, alla pressione di 1 atm e alla temperatura di 100°C , il calore di vaporizzazione è 9.7 kcal. La variazione di energia libera risulta:
- A) nulla
 B) 0.026 kcal
 C) 38.45 kcal
 D) -67.3 kcal
- 18) Un satellite si muove lungo un'orbita circolare attorno alla Terra quando un suo pezzo si allenta molto lentamente fino a staccarsi dal satellite. Che cosa succede al pezzo staccato?
- A) Continua a muoversi lungo l'orbita circolare con la stessa velocità del satellite
 B) Cade radialmente sulla Terra
 C) Procedo in moto rettilineo lungo la tangente all'orbita
 D) Cade con un moto a spirale sulla Terra
- 19) Un fascio di luce bianca non polarizzata di 20 W/m^2 incide perpendicolarmente su una successione di due lamine polarizzatrici con piani di polarizzazione

- paralleli. Trovare l'intensità trasmessa quando la seconda lamina è ruotata di 30° rispetto alla prima.
- A) 7.5 W/m^2
 B) 8.6 W/m^2
 C) 17.3 W/m^2
 D) 10 W/m^2
- 20) Si vuole ottenere, con uno specchio sferico convesso di raggio $R = 50 \text{ cm}$, un'immagine virtuale, diritta e rimpicciolita, con ingrandimento $G = 0.715$, di un oggetto. A che distanza dallo specchio, si deve porre l'oggetto sull'asse ottico?
- A) 9.97 cm
 B) 5.08 cm
 C) 14.7 cm
 D) 2.75 cm
- 21) La luce monocromatica di un laser ($\lambda = 632.8 \text{ nm}$) incide normalmente su un reticolo di diffrazione di 5000 righe/cm . Trovare l'angolo in cui si osserva il massimo del primo ordine.
- A) 18.44°
 B) 7.27°
 C) 1.81°
 D) 22.28°
- 22) Un pendolo ha un periodo di oscillazione di 2 s rispetto al sistema di riferimento terrestre. Calcolare il periodo dello stesso pendolo misurato da un osservatore che si muove alla velocità di $0.8 c$ rispetto al sistema terrestre.
- A) 3.3 s
 B) 1.2 s
 C) 0.8 s
 D) 2.3 s
- 23) La distanza di equilibrio fra gli ioni nel NaCl è 0.236 nm e il valore misurato del momento elettrico di dipolo è $3.0 \times 10^{-29} \text{ C m}$. Calcolare il momento elettrico di dipolo nel caso in cui il legame fra gli ioni Na^+ e Cl^- fosse puramente ionico e la percentuale di legame ionico in NaCl
- A) $3.78 \times 10^{-29} \text{ C m}$, 79 %
 B) $2.80 \times 10^{-29} \text{ C m}$, 93 %
 C) $1.36 \times 10^{-12} \text{ C m}$, 13 %
 D) $7.8 \times 10^{-12} \text{ C m}$, 26 %
- 24) Come varia la carica specifica (rapporto tra carica e massa) di un elettrone con energia cinetica di 2 MeV rispetto alla carica specifica di un elettrone a riposo?
- A) diviene circa $1/5$ del valore a riposo
 B) si riduce a $1/2$ del valore a riposo
 C) rimane praticamente invariata
 D) aumenta di circa $1/5$ rispetto al valore a riposo
- 25) Che cosa è l'emissione stimolata che si ha in un LASER?
- A) è l'emissione di fotoni con ben definite frequenza e impulso a causa dell'interazione dell'emettitore con un fascio di fotoni con la stessa frequenza e impulso
 B) è l'emissione di fotoni per bombardamento con elettroni di ben definita energia
 C) è l'emissione di fotoni indotta portando un sistema a temperature elevatissime in presenza di un gradiente di campo elettrico
 D) è l'emissione di fotoni indotta da una radiazione polarizzata con spettro armonico
- 26) Quale è la lunghezza d'onda dell'onda di De Broglie associata a un elettrone di energia 250 MeV ? ($c = 197 \text{ MeV fm}$)
- A) 5 fm
 B) 1 fm
 C) 0.5 fm
 D) 5 pm
- 27) Quale è la variazione di lunghezza d'onda di un fotone diffuso a un angolo di 80° nell'interazione con un elettrone a riposo?
- A) 0.002 nm
 B) 0.2 nm
 C) 0.02 nm
 D) 2 nm
- 28) Se bombardando una lastrina di tantalio con un fascio di particelle alfa si osserva che 5000 particelle al secondo sono deflesse a un angolo di 5° , quante ci si aspetta siano deflesse a un angolo di 20° ?
- A) 20
 B) 300
 C) 7500
 D) 2
- 29) Quale di queste affermazioni è errata: Nel decadimento di un atomo per cattura elettronica
- A) i raggi beta prodotti hanno

- spettro continuo
- B) si osserva una emissione di raggi X
- C) viene prodotto un neutrino di energia discreta
- D) il nucleo figlio ha numero atomico minore di una unità rispetto al nucleo padre
- 30) La famiglia degli adroni è costituita da:
- A) fermioni e bosoni
- B) fermioni
- C) fermioni di spin 1/2 e bosoni di spin 0 e 1
- D) fermioni di spin 1/2 e 3/2 e bosoni di spin 0 e 1
- 31) Nel decadimento del $^{125}_{55}\text{Cs}$ (difetto di massa -84.091 MeV) si produce $^{125}_{54}\text{Xe}$ (difetto di massa -87.189 MeV). Che tipo di decadimento è? (il difetto di massa è la differenza tra la massa di un atomo espressa in MeV e il suo peso atomico espresso in MeV).
- A) un decadimento β^+ e può avvenire sia con emissione di un positrone e un neutrino che per cattura elettronica
- B) un decadimento β^+ e può avvenire sia con emissione di un positrone e un antineutrino che per cattura elettronica
- C) un decadimento β^+ e può avvenire solo per cattura elettronica
- 32) Un protone e un deutone con velocità v e v' molto minori di c si muovono su una circonferenza di raggio R sotto l'azione di un campo magnetico \mathbf{B} ortogonale alla loro velocità. Quale è il valore del rapporto v/v' ?
- A) 2
- B) 1/2
- C) 1
- D) 4
- 33) Se per un paziente irraggiato da un fascio di particelle si ha che la dose assorbita e la dose equivalente hanno lo stesso valore, si può dire che le particelle sono:
- A) fotoni o elettroni
- B) neutroni o elettroni
- C) protoni o neutroni
- D) particelle α
- 34) Le apparecchiature per Risonanza Magnetica Nucleare necessitano:
- A) di un campo magnetico statico, di un gradiente di campo magnetico e di segnali a radiofrequenza
- B) di un campo magnetico statico e un gradiente di campo magnetico
- C) di un gradiente di campo magnetico e di un segnale a radiofrequenza
- D) di un campo magnetico statico e di un segnale a radiofrequenza
- 35) La radioprotezione ha attualmente come principi generali:
- A) la giustificazione, ottimizzazione e limitazione delle dosi
- B) la classificazione e limitazione delle aree e la minimizzazione delle dosi
- C) la giustificazione, la dosimetria individuale e l'ottimizzazione delle dosi
- D) la misura della radioattività naturale e artificiale e la valutazione delle dosi ai lavoratori

ETTORE MAJORANA: UN CENNO A OPERE E VITA

Erasmus Recami

Facoltà di Ingegneria, Università Statale di Bergamo
e Sezione INFN di Milano



“Schizzo del volto di E. Majorana sullo sfondo della pagina autografa degli appunti per la sua Lezione Inaugurale del Corso tenuto all’Università di Napoli (cortesia V. Domenici ed E. Recami)”

Abstract - This article represents a contribution for celebrating the 100th anniversary of the birth of the Italian theoretical physicist Ettore Majorana, probably the brightest Italian theoretician of the XX century. Enrico Fermi regarded him as the brightest of his time in the world, even if to many people Majorana is still known mainly for his mysterious disappearance, in 1938, when he was 31. In this paper we outline the significance of some publications of his, as well as his life: the biographical data being based on letters, documents, testimonies discovered or collected by the author during almost 30 years, and contained in the book by Recami, “Il Caso Majorana: Epistolario, Testimonianze, Documenti” (initially published by Mondadori, Milan, and presently published, in 2002, by Di Renzo Editore, Rome). At last, some information and comments are added with regard to the manuscripts left unpublished by Majorana. [Obs.: Much of the material following below is protected by copyright, and cannot be reproduced without the written permission of Fabio Majorana, jointly with E. Recami and the present publisher Di Renzo].

Introduzione storico-biografica

Il 2006 è l’anno del centenario della nascita di Ettore Majorana, il grande fisico nato a Catania il 5 agosto 1906. Diciamo subito che Ettore Majorana è a molti noto soprattutto per il mistero che circonda la sua scomparsa avvenuta (sembra tra Palermo e Napoli) quando aveva 31 anni. Ma il Majorana merita ogni attenzione essendo stato probabilmente il maggior fisico teorico italiano del secolo da poco concluso.

La fama di Ettore Majorana può essere facilmente appoggiata infatti a molte testimonianze come la seguente, dovuta alla memore penna di Giuseppe Cocconi. Invitato da Edoardo Amaldi [2], dal CERN gli scrive (18 luglio 1965):

“ ... Nel gennaio 1938, appena laureato, mi fu offerto, essenzialmente da te, di venire a Roma per sei mesi nell’Istituto di Fisica dell’Università come assistente incaricato, ed una volta lì ebbi la fortuna di unirmi a Fermi, Bernardini (che aveva avuto una Cattedra a Camerino pochi mesi prima) e Ageno (lui pure giovane laureato), nella ricerca dei prodotti di disintegrazione dei “mesoni” μ (allora chiamati mesotroni ed anche yukoni) prodotti dai raggi cosmici [...]. Ricordo che, mentre ero con Fermi nella nostra officinetta, arrivò la notizia della scomparsa da Napoli del Majorana. Fermi si dette da fare telefonando da varie parti sinché, dopo alcuni giorni, si ebbe l’impressione che non lo si sarebbe ritrovato più.

Fu allora che Fermi, cercando di farmi capire che cosa significasse tale perdita, si espres-

se in modo alquanto insolito, lui che era così serenamente severo quando si trattava di giudicare il prossimo. Ed a questo punto vorrei ripetere le sue parole, così come da allora me le sento risuonare nella memoria: “Perché, vede, al mondo ci sono varie categorie di scienziati, gente di secondo e terzo rango, che fan del loro meglio ma non vanno molto lontano. C’è anche gente di primo rango, che arriva a scoperte di grande importanza, fondamentali per lo sviluppo della scienza (e qui ho netta l’impressione che in quella categoria volesse mettere se stesso). Ma poi ci sono i geni, come Galileo e Newton. Ebbene, Ettore era uno di quelli. Majorana aveva quel che nessun altro al mondo ha...”

Enrico Fermi, uno dei maggiori fisici della nostra epoca; per quello che ha fatto nel 1942 a Chicago con la costruzione della prima “pila atomica”, il suo nome diverrà forse leggendario come quello di Prometeo [...] si espresse in maniera per lui insolita anche in un’altra occasione, il 27 luglio 1938 (dopo la scomparsa di Majorana, avvenuta il sabato 26 marzo 1938), scrivendo da Roma al primo Ministro Mussolini onde chiedere una intensificazione delle ricerche di Ettore:

“Io non esito a dichiararVi, e non lo dico quale espressione iperbolica, che fra tutti gli studiosi italiani e stranieri che ho avuto occasione di avvicinare il Majorana è fra tutti quello che per profondità di ingegno mi ha maggiormente colpito”.

E un testimone diretto, Bruno Pontecorvo [8], aggiunge: “Qualche tempo dopo l’ingresso nel gruppo di Fermi [9], Majorana possedeva già una erudizione tale ed aveva raggiunto un tale livello di comprensione della fisica da potere parlare con Fermi di problemi scientifici da pari a pari. Lo stesso Fermi lo riteneva il più grande fisico teorico dei nostri tempi. Spesso ne rimaneva stupito [...]. Ricordo esattamente queste parole di Fermi: “Se un problema è già posto, nessuno al mondo lo può risolvere meglio di Majorana”.

Il mito della “scomparsa”, quindi, ha contribuito a dare a Majorana null’altro che la notorietà che gli spettava per essere un genio, e un genio molto avanzato rispetto ai suoi tempi.

Il Majorana, passato a fisica alla fine del ‘27, si laureò con Fermi il 6 luglio 1929, e continuò a collaborare col famoso gruppo di Enrico Fermi e Franco Rasetti (nato per volontà e attiva opera di Orso Mario

Corbino): i cui fisici teorici -in ordine di ingresso nel gruppo- furono Ettore Majorana, Gian Carlo Wick, Giulio Racah, Giovanni Gentile jr., Ugo Fano, Bruno Ferretti e Piero Caldirola. Membri del sottogruppo sperimentale furono Emilio Segré, Edoardo Amaldi, Bruno Pontecorvo, Eugenio Fubini, Mario Ageno, Giuseppe Cocconi, oltre all’ottimo chimico Oscar D’Agostino. Successivamente, Majorana conseguì la Libera Docenza in fisica teorica il 12 novembre 1932; trascorse circa sei mesi a Lipsia con Werner Heisenberg durante il 1933; e quindi, per ragioni ignote, interruppe la sua frequentazione del gruppo dei “ragazzi di via Panisperna”. Smise perfino di pubblicare i risultati delle proprie ricerche (che già in precedenza aveva drasticamente selezionato basandosi sui suoi eccezionali spirito critico e amore per il rigore e le vere innovazioni); a parte l’articolo “Teoria simmetrica dell’elettrone e del positrone”, già pronto fin dal 1933, e che, stimolato dai suoi colleghi, Majorana tirò fuori da un cassetto e pubblicò in occasione del Concorso nazionale del 1937 a tre posti di professore ordinario di fisica teorica.

In relazione a quest’ultimo punto, ricordiamo che nel 1937 i concorrenti furono numerosi e molti di essi di elevato valore; soprattutto quattro: Ettore Majorana, Giulio Racah (ebreo, che successivamente passerà da Firenze in Israele fondandovi la fisica teorica), Gian Carlo Wick (di madre torinese e nota antifascista), e Giovanni Gentile jr., figlio dell’omonimo filosofo già ministro, come si direbbe ora, della Pubblica Istruzione e ideatore delle “parastatistiche” in meccanica quantica). La commissione giudicatrice era costituita da: Enrico Fermi (presidente), Antonio Carrelli, Orazio Lazzarino, Enrico Persico e Giovanni Polvani. Su raccomandazione della commissione giudicante il ministro dell’Educazione Nazionale Giuseppe Bottai nominò il Majorana professore di fisica teorica all’Università di Napoli per la sua “grande e meritata fama”, al di fuori del Concorso stesso. La Commissione, invero, aveva dichiarato per iscritto al Ministro di esitare ad applicare a lui le normali procedure concorsuali; allegando il seguente giudizio [3, 4]:

“Senza elencarne i lavori, tutti notevolissimi per l’originalità dei metodi impiegati e per l’importanza dei risultati raggiunti, ci si limita qui alle seguenti segnalazioni:

... Nelle teorie nucleari moderne il contributo portato da questo ricercatore con la introduzione delle forze dette "Forze di Majorana" è universalmente riconosciuto, tra i più fondamentali, come quello che permette di comprendere teoricamente le ragioni della stabilità dei nuclei. I lavori del Majorana servono oggi di base alle più importanti ricerche in questo campo.

Nell'atomistica spetta al Majorana il merito di aver risolto, con semplici ed eleganti considerazioni di simmetria, alcune tra le più intricate questioni sulla struttura degli spettri.

In un recente lavoro infine ha escogitato un brillante metodo che permette di trattare in modo simmetrico l'elettrone positivo e negativo, eliminando finalmente la necessità di ricorrere all'ipotesi estremamente artificiosa ed insoddisfacente di una carica elettrica infinitamente grande diffusa in tutto lo spazio, questione che era stata invano affrontata da molti altri studiosi".

Uno dei lavori più importanti di Ettore, quello in cui introduce la sua "equazione a infinite componenti" (di cui diciamo in seguito), non è menzionato: ancora non era stato capito. È interessante notare, però, che viene dato giusto rilievo alla sua teoria simmetrica per l'elettrone e l'anti-elettrone (oggi in auge per la sua applicazione a neutrini e anti-neutrini); e a causa della capacità di eliminare l'ipotesi cosiddetta "del mare di Dirac" [P.A.M. Dirac, premio Nobel 1933]: ipotesi che viene definita estremamente artificiosa e insoddisfacente, nonostante che essa dai più sia sempre stata accettata in maniera acritica.

I dettagli del primo incontro di Majorana con Fermi ci illuminano circa alcuni aspetti scientifici e no di Ettore. Essi sono noti da quando li ha narrati Segré [10], ma vale la pena di rileggerli con attenzione: "Il primo lavoro importante scritto da Fermi a Roma [su alcune proprietà statistiche dell'atomo] ... è oggi noto come metodo di Thomas_Fermi ... Quando Fermi trovò che per procedere gli occorreva la soluzione di un'equazione differenziale non lineare caratterizzata da condizioni al contorno insolite, con la sua abituale energia in una settimana di assiduo lavoro calcolò la soluzione con una piccola calcolatrice a mano. Majorana, che era entrato da poco in Istituto e che era sempre molto scettico, decise che probabilmente la soluzione numerica di Fermi era sbagliata e che sarebbe stato meglio verificarla. Andò a casa, tra-

sformò durante la serata e la notte l'equazione originale di Fermi in una equazione del tipo di Riccati e la risolse senza l'aiuto di nessuna calcolatrice, servendosi della sua straordinaria attitudine al calcolo numerico.... Quando il mattino dopo tornò in Istituto, confrontò con aria scettica il pezzetto di carta, su cui aveva riportato i dati ottenuti, col quaderno di Fermi e quando trovò che i risultati coincidevano esattamente, non poté nascondere la sua meraviglia".

Abbiamo indugiato sul precedente aneddoto dato che le pagine con la soluzione in forma chiusa trovata dal Majorana per l'equazione differenziale di Fermi - equazione che Fermi, ripetiamolo, non era riuscito a risolvere analiticamente - sono state da noi infine scoperte, e si è così potuto recentemente mostrare [7] che Majorana seguì in realtà due indipendenti metodi (molto originali) per giungere ai medesimi risultati, uno dei quali lo condusse ad una equazione di Abel piuttosto che di Riccati. Il secondo cammino costituisce una novità anche per la matematica attuale. La comprensione dettagliata di quanto fatto da Majorana in quelle poche ore ha richiesto al mio collaboratore, il valente fisico teorico Salvatore Esposito di Napoli, circa due mesi di intensa applicazione [sfociata comunque in due pubblicazioni, la prima delle quali sull'*American Journal of Physics*].

Gli articoli pubblicati da Ettore Majorana

Ettore scrisse pochi articoli scientifici (nove, oltre allo scritto semidivulgativo "Il valore delle leggi statistiche nella fisica e nelle scienze sociali, pubblicato postumo su *Scientia* [36 (1942) 55-66] a cura di G. Gentile. Si ricordi che Majorana passò da ingegneria a fisica alla fine del 1927 o forse agli inizi del 1928 (anno in cui pubblicò già un articolo, il primo: scritto insieme con l'amico Gentile) e poi si dedicò alla pubblicistica in fisica teorica solo per pochissimi anni, in pratica fino al 1933. Ciononostante, anche i soli lavori da lui pubblicati sono una miniera di idee e tecniche di fisica teorica, che rimane tuttora parzialmente inesplorata: per fortuna quest'anno la SIF riunirà in un unico volume tutte le pubblicazioni del Majorana con la loro traduzione in inglese.

Elenchiamo i suoi nove articoli pubblicati:

- (1) "Sullo sdoppiamento dei termini Roentgen ottici a causa dell'elettrone rotante e sulla intensità delle righe del Cesio", in collaboration with Giovanni Gentile Jr., *Rendiconti Accademia Lincei* **8** (1928) 229-233
- (2) "Sulla formazione dello ione molecolare di He", *Nuovo Cimento* **8** (1931) 22-28
- (3) "I presunti termini anomali dell'Elio", *Nuovo Cimento* **8** (1931) 22-28
- (4) "Reazione pseudopolare fra atomi di Idrogeno", *Rendiconti Accademia Lincei* **13** (1931) 58-61
- (5) "Teoria dei tripletti P incompleti", *Nuovo Cimento* **8** (1931) 107-113
- (6) "Atomi orientati in campo magnetico variabile", *Nuovo Cimento* **9** (1932) 335-344
- (7) "Teoria relativistica di particelle con momento intrinseco arbitrario", *Nuovo Cimento* **9** (1932) 335-344
- (8) "Über die Kerntheorie", *Zeitschrift für Physik* **82** (1933) 137-145; e "Sulla teoria dei nuclei", *La Ricerca Scientifica* **4**(1) (1933) 559-565
- (9) "Teoria simmetrica dell' elettrone e del positrone", *Nuovo Cimento* **14** (1937) 171-184

Esaminiamo brevemente i detti articoli. I primi, redatti tra il 1928 e il 1931, riguardano problemi di fisica atomica e molecolare: per lo più questioni di spettroscopia atomica o di legame chimico (sempre, s'intende, nell'ambito della meccanica quantistica). Come scrive E. Amaldi, un esame approfondito di questi lavori lascia colpiti per la loro alta classe: essi rivelano sia una profonda conoscenza dei dati sperimentali anche nei più minuti dettagli, sia una disinvoltura non comune, soprattutto a quell'epoca, nello sfruttare le proprietà di simmetria degli "stati quantistici" per semplificare qualitativamente i problemi e per scegliere la via più opportuna per la risoluzione quantitativa. Tra questi primi articoli ne scegliamo un solo:

"Atomi orientati in campo magnetico variabile" apparso sulla rivista *Nuovo Cimento* vol. **9** (1932) pp. 43-50. E' l'articolo, famoso tra i fisici atomici, in cui viene introdotto l'effetto ora noto come Effetto Majorana-Brossel. In esso Ettore prevede e calcola la modificazione della forma delle

righe spettrali dovuta a un campo magnetico oscillante; e ciò in connessione a un esperimento tentato a Firenze qualche anno prima, benché senza successo, da G. Bernardini ed E. Fermi. Questo lavoro è rimasto anche un classico della trattazione dei processi di ribaltamento dello *spin* (o "spin-flip"). I suoi risultati - una volta estesi come suggerito dallo stesso Majorana, da Rabi nel 1937 e quindi, nel 1945, da Bloch e Rabi (i quali, entrambi premi Nobel [Rabi: 1994; Bloch: 1952], contribuirono a diffondere quanto trovato da Ettore tredici anni prima) - hanno costituito la base teorica del metodo sperimentale usato per ribaltare anche lo spin dei neutroni con un campo a radiofrequenza: metodo impiegato ancor oggi, ad esempio, in tutti gli spettrometri a neutroni polarizzati. In questo articolo viene introdotta anche la cosiddetta "Sfera di Majorana" (per rappresentare spinori mediante set di punti di una superficie sferica, di cui ha parlato entusiasticamente, per esempio, Roger Penrose ^[11], anche nei suoi ultimi libri semi-divulgativi (si vedano in Bibliografia le citazioni di Penrose e Zimba & Penrose, quelle più recenti di C. Leonardi et al., e il libro uscito nel 2006 a cura di I. Licata ^[12]. Majorana, infatti, si era accorto, tra l'altro, del fatto che gli spinori sono invarianti per rotazioni spaziali. Gli ultimi tre articoli di Ettore sono tutti di tale importanza che nessuno di essi può restare senza commento.

5.4. L'equazione a infinite componenti

L'articolo "Teoria relativistica di particelle con momento intrinseco arbitrario" *Nuovo Cimento* vol. **9** (1932) pp. 335-344 è il tipico esempio di lavoro che precorre talmente i tempi da venire compreso e valutato a fondo solo molti anni dopo.

A quel tempo era opinione comune ^[6] che si potessero scrivere equazioni quantistiche compatibili con la Relatività (cioè "relativisticamente invarianti") solo nel caso di particelle a spin zero o un mezzo. Convinto del contrario, Ettore comincia a costruire opportune equazioni quanto-relativistiche per i successivi valori possibili per lo spin (uno, tre mezzi, ecc.), arrivando a dare le regole anche per la costruzione di tale equazione per un valore generico dello spin; finché scopre che si può scrivere un'unica equazione rappresentante una serie infinita di casi, cioè un'intera famiglia infinita di particelle a spin qualsiasi (si ricordi che allora le particelle note -

che ora sono centinaia - si contavano sulle dita di una mano!). Tralascia allora tutti i singoli casi studiati - senza più pubblicarli - e si dedica solo a queste equazioni “a infinite componenti”, senza trascurare l’osservazione che esse possono descrivere non solo particelle ordinarie ma anche tachioni.

Per realizzare questo programma inventa una tecnica per la “rappresentazione di un gruppo” vari anni prima della “scoperta” di queste tecniche da parte di Eugene Wigner (premio Nobel 1963). Più ancora, Majorana ricorre per la prima volta - inventandole - alle rappresentazioni unitarie del Gruppo di Lorentz a *infinite dimensioni*: rappresentazioni riscoperte da Wigner in lavori del 1939 e 1948. Per comprendere l’importanza di quest’ultimo aspetto, rifacciamoci a quanto Ettore stesso - pur tanto schivo - riferisce a suo padre da Lipsia il 18 febbraio 1933.: “Nell’ultimo mio articolo apparso sul “Nuovo Cimento” è contenuta una importante scoperta matematica, come ho potuto accertarmi mediante un colloquio col professor van der Waerden, olandese, che insegna qui, una delle maggiori autorità in teoria dei gruppi”.

Questa teoria è stata reinventata da matematici sovietici (in particolare Gelfand e collaboratori) in una serie di articoli del 1948-1958, e finalmente applicata dai fisici in anni ancora più tardi. L’articolo iniziale di Ettore anzi rimarrà in ombra per ben 34 anni, cioè fino a quando Amaldi lo traduce e segnala al fisico americano D. Fradkin, il quale a sua volta strabilia i teorici delle alte energie rendendo finalmente di pubblico dominio, nel 1966 [D. Fradkin: *American Journal of Physics* 34 (1966) 314], quanto compiuto da Majorana tanti anni prima. Dalla data del 1966 la fama di Ettore comincia a crescere costantemente anche tra i fisici delle particelle fondamentali.

5.5 Le forze di scambio

Non appena al sorgere del 1932 giunge a Roma notizia degli esperimenti dei Joliot-Curie [premi Nobel 1935 per la chimica], Ettore comprende che essi avevano scoperto il “protone neutro” senza accorgersene [così si esprime il Majorana, anche se da parecchi anni era già usato il termine neutrone, la cui esistenza era da molto tempo ventilata]. Prima ancora quindi che ci fosse l’annuncio ufficiale della scoperta del *neutrone*, effettua-

ta il mese successivo da Chadwick [premio Nobel 1935 per la fisica], Majorana è in grado di spiegare la struttura e la stabilità dei nuclei atomici mediante protoni e neutroni. (I suoi manoscritti inediti ci dicono che egli si era già cimentato su questo problema ricorrendo, invano, a protoni ed elettroni: che erano le uniche particelle in precedenza note). Ettore precorse così anche il lavoro pionieristico di D. Ivanenko. Ma non volle pubblicarne nulla né permise a Fermi di parlarne a Parigi agli inizi di luglio: ciò è narrato da Segré e da Amaldi. I suoi colleghi ricordano che già prima di Pasqua era giunto alle conclusioni più importanti della sua teoria: che protoni e neutroni fossero legati da forze quantistiche originate semplicemente dalla loro *indistinguibilità*; cioè da “forze di scambio” delle rispettive posizioni spaziali (e non anche degli spin, come invece farà Heisenberg), così da ottenere la particella alfa (e non il deutone) quale sistema saturato rispetto alla energia di legame.

Solo dopo che Heisenberg pubblica il proprio articolo sullo stesso argomento, Fermi riesce a indurre Majorana a recarsi a Lipsia presso il grande collega. E finalmente Heisenberg sa convincere Ettore a pubblicare (anche se tanto in ritardo) i propri risultati: “Über die Kerntheorie”, lavoro apparso il 3 marzo 1933 su *Zeitschrift für Physik*, vol. 82 (1933) pp. 137-145.

Le forze “di scambio” nucleari furono chiamate forze di Heisenberg-Majorana. Ettore ne parla al padre con grande modestia nella stessa lettera prima citata (del 18.2.1933): “Ho scritto un articolo sulla struttura dei nuclei che a Heisenberg è piaciuto molto benché contenesse alcune correzioni a una sua teoria. Sempre su questo lavoro scrive pochi giorni dopo, il 22 febbraio, alla madre: “Nell’ultimo “colloquio”, riunione settimanale a cui partecipano un centinaio tra fisici, matematici, chimici, etc., Heisenberg ha parlato della teoria dei nuclei e mi ha fatto molta reclame a proposito di un lavoro che ho scritto qui. Siamo diventati “abbastanza amici ...” .

Probabilmente la pubblicazione sulla stabilità dei nuclei venne subito riconosciuta dalla comunità scientifica (in particolare dai fisici nucleari) - evento raro, come sappiamo, per gli scritti di Ettore - anche grazie a questa opportuna “propaganda” fattane da Heisenberg che proprio pochi mesi dopo

riceverà il premio Nobel.

L'avversione a pubblicare le proprie scoperte quando esse fossero risultate all'esame del suo senso ipercritico di carattere non abbastanza generale o espresse in forma matematica non abbastanza stringente ed elegante, divenne per Ettore anche motivo di vezzo. Racconta Amaldi: "Talvolta nel corso di una conversazione con qualche collega diceva quasi incidentalmente di aver fatto durante la sera precedente il calcolo o la teoria di un fenomeno non chiaro che era caduto sotto l'attenzione sua o di qualcuno di noi in quei giorni. Nella discussione che seguiva, sempre molto laconica da parte sua, Ettore a un certo punto tirava fuori dalla tasca il pacchetto delle sigarette Macedonia (era un fumatore accanito) sul quale erano scritte, in una calligrafia minuta ma ordinata, le formule principali della sua teoria o una tabella di risultati numerici. Copiava sulla lavagna parte dei risultati, quel tanto che era necessario per chiarire il problema e poi, finita la discussione e fumata l'ultima sigaretta, accartocciava il pacchetto nella mano e lo buttava nel cestino".

Estremamente interessanti sono pure due altri passi di lettera. Il 14.2.1933, sempre da Lipsia, Majorana racconta alla madre: "L'ambiente dell'Istituto fisico è molto simpatico. Sono in ottimi rapporti con Heisenberg, con Hund e con tutti gli altri. *Sto scrivendo alcuni articoli in tedesco. Il primo è già pronto, e spero di eliminare qualche confusione linguistica durante la correzione delle bozze*". Il lavoro "già pronto" è naturalmente quello sulle forze nucleari di cui si sta parlando; il quale, però, rimase l'*unico* in lingua tedesca.

Ancora, nella lettera del 18 febbraio dichiara al padre: "*pubblicherò in tedesco, estendendolo, anche l'ultimo mio articolo apparso sul "Nuovo Cimento"*".

In realtà Ettore non pubblicò più nulla, né in Germania, né al rientro in Italia, a parte l'articolo (del 1937) di cui stiamo per dire.

Di notevole importanza è quindi sapere che Ettore stesse scrivendo altri lavori, in particolare che stesse *estendendo* il suo articolo sulla equazione a infinite componenti. Nel brano alla madre, è probabile si riferisca pure alla sua teoria simmetrica di elettrone e anti-elettrone, pubblicata solo quattro anni più tardi.

Il neutrino di Majorana

Dai manoscritti ritrovati pare, come si è detto, che Majorana formulasse in quegli stessi anni (1932-1933) le linee essenziali anche della sua teoria simmetrica per l'elettrone e l'anti-elettrone: che le formulasse, cioè, non appena si diffuse la notizia della scoperta dell'anti-elettrone o "positrone". Anche se Ettore pubblica tale teoria solo molto più tardi, accingendosi a partecipare al Concorso a cattedra di cui sappiamo: "Teoria simmetrica dell'elettrone e del "positrone", *Nuovo Cimento* vol. 14 (1937 pp. 171-184. Questa pubblicazione viene inizialmente notata quasi esclusivamente per aver introdotto la famosa rappresentazione di Majorana delle "matrici di Dirac" in forma reale¹. Conseguenza di tale teoria è che un "fermione" neutro debba coincidere con la propria antiparticella: ed Ettore suggerisce che i neutrini possano essere particelle di questo tipo.

Ettore ci teneva molto a questa sua elaborazione teorica: ciò è testimoniato da Carrelli, che ne discusse con Ettore durante il breve periodo di lezioni a Napoli.

Come per altri scritti di Majorana, anche questo articolo ha cominciato ad avere fortuna solo vent'anni dopo, a partire dal 1957. Dopo di che ha goduto di fama via via crescente tra i fisici delle particelle relativistiche e delle teorie di campo². Ora sono di gran moda espressioni come "spinori di Majorana", "massa di Majorana", "neutrini di Majorana" (e perfino "majoroni"). Le pubblicazioni di Majorana (ancora poco note, nono-

¹ Si noti, però, che l'algebra $IR(4) \cong IR_{3,1}$ così introdotta da Majorana è del tutto diversa dall'algebra $CI(4) \cong IR_{4,1}$ introdotta da Dirac. Osserviamo, en passant, che l'algebra di Majorana è una delle due algebre associabili in maniera naturale allo spazio di Minkowski (la seconda essendo $IR_{1,3} \cong IH(2)$, ove $IH(2)$ è l'algebra delle matrici quaternioniche 2×2).

² Nel 1981, ad esempio, una rivista giapponese di fisica ha ripubblicato in lingua inglese (con traduzione a cura di Luciano Maiani) questo articolo di circa quarantacinque anni prima.

stante tutto) sono per la Fisica, lo si è detto una continua fonte di ispirazione. Recentemente, ad esempio, Carlo Becchi ha osservato come nelle prime pagine di questo scritto si trovi una formulazione estremamente chiara del principio d'azione quantistico, che in anni successivi, attraverso i lavori di Schwinger e Symanzik, ha portato agli sviluppi recenti più importanti di teoria dei campi quanto-relativistici.

Segnaliamo inoltre che (attraverso E. Pessa) dal grande fisico Bruno Touschek ci giunse a suo tempo la segnalazione che questo articolo contiene pure la teoria ^[3] dell'oscillatore di Majorana, fino ad oggi pochissimo studiata.

I manoscritti inediti di Ettore Majorana

Ma Ettore ci ha lasciato anche molti manoscritti scientifici inediti, pure depositati presso la "Domus Galilaeana" (ora, purtroppo, in situazione critica, come quasi tutte le istituzioni culturali italiane), di cui abbiamo redatto un catalogo ^[13] in collaborazione con M. Baldo e R. Mignani. L'analisi di questi manoscritti permette di rilevare (i) come Ettore fosse estremamente diligente e preciso nel lavoro. Tutte le sue scoperte risultano precedute da una indefessa serie di calcoli, fatti e rifatti: anche per i più dotati, naturalmente, la scienza non può essere solo un semplice gioco di intuizioni come invece la leggenda aveva voluto farci credere; (ii) che fra il materiale inedito parecchi spunti hanno ancora un interesse scientifico *attuale*: alcune centinaia di pagine possono essere utili in maniera significativa per la ricerca contemporanea; ma solo poche pagine sono state da noi finora interpretate e pubblicate ^[6, 7, 5]; (iii) che tutto il materiale noto *sembra* scritto entro il 1933 (anche la bozza dell'ultimo articolo sulla "Teoria simmetrica dell'elettrone e del positrone", che, come si è già detto, Ettore pubblicherà alle soglie del concorso a cattedra nel 1937, pare fosse già pronta dal 1933, anno in cui si ha la conferma della scoperta, appunto, del positrone); (iv) che quasi nulla ci è noto di ciò che egli fece negli anni a seguire (1934-1938). A parte una lunga serie di 34 lettere di risposta scritte da Ettore in quegli anni (precisamente dal 17.3.31 fino al 16.11.37) allo zio Quirino, il quale lo sollecitava a fornire una spiegazione teorica dei risultati dei propri esperimenti. Queste lettere sono di carattere essenzialmente tecnico (lo

zio Quirino era un fisico sperimentale di grandissima abilità, che aveva occupato anche il ruolo di presidente della Società Italiana di Fisica) e confermano che pure negli ultimi anni Ettore ben sapeva tornare alla fisica, sempre con le sue doti di eccelso teorico [tali lettere ci sono state consegnate dalla figlia di Quirino, Silvia Toniolo M., per interessamento di Franco Bassani].

Invero la sorella Maria ricordava che anche in quegli anni Ettore - il quale aveva diradato sempre più le sue visite all'Istituto, a cominciare dalla fine del 1933, cioè dal suo rientro da Lipsia - continuò a studiare e lavorare a casa parecchie ore al giorno; e la notte. Si diede Ettore solo a studi di letteratura e filosofia (amava particolarmente Pirandello, Schopenhauer e Shakespeare), o di "teoria dei giochi" e strategia navale (sua passione fin dall'infanzia), nonché di economia, di politica e infine di medicina; oppure continuò a dedicarsi anche alla Fisica? Dalla lettera a Quirino del 16.1.1936 ci viene una risposta, perché veniamo a sapere che Ettore si occupava "da qualche tempo di elettrodinamica quantistica". Conoscendo la modestia di Ettore nell'esprimersi, ciò significa che durante l'anno 1935 Majorana si era dedicato a fondo a ricerche originali nel settore - per lo meno - della elettrodinamica quantistica. E ancora, nel 1938, a Napoli, Carrelli avrà l'impressione che Ettore stesse lavorando a qualcosa di importante di cui non voleva parlare. Ma lumi ancora più significativi ci sono giunti dalle lettere inviate da Lipsia ai propri genitori, lettere che abbiamo sopra citate, e, sempre da Lipsia, al C.N.R.: delle quali diremo. Per di più, è stato recentemente scoperto che il Majorana, per gli anni accademici 1933/34, 1934/35 e 1935/36, per ben tre volte aveva chiesto all'Istituto di Fisica di Roma di poter tenere dei corsi "liberi" di fisica teorica: cosa che gli era permessa dall'essere egli Libero Docente (il direttore, O.M. Corbino, sempre approvò, ma pare che il Nostro non tenne mai i desiderati corsi: probabilmente perché troppo pochi studenti, allora, si rendevano conto dell'importanza degli argomenti proposti dal Majorana). Ciò significa che negli anni del suo "isolamento" egli si isolò dal gruppo di Fermi, sì, ma non dalla vita: per lo meno non dalla vita scientifica e accademica, né dalla fisica.

Non possiamo dimenticare gli appunti autografi di lezione redatti da Majorana nei

primi mesi del 1938 a beneficio dei propri studenti dell'università di Napoli (probabilmente Ettore stava pensando di scrivere un libro per studenti avanzati di fisica teorica). L'intera serie di appunti per le sedici lezioni da lui tenute prima della scomparsa fu consegnata dal Majorana, entro una cartelletta, il giorno prima di scomparire, all'allieva Gilda Senatore e (essendone intermediari Cennamo, Carrelli e Amaldi) finì nelle mani di Gilberto Bernardini, probabilmente soltanto in parte, e quindi negli archivi della "Domus Galilaeana". La parte così sopravvissuta (relativa a dieci lezioni) fu pubblicata ^[1] per interessamento di Giancarlo Gialanella e soprattutto Bruno Preziosi, in un volume (Bibliopolis; Napoli 1987) contenente anche gli appunti per la prolusione al corso -la lezione inaugurale- rinvenuti da Recami. Recentissimamente Salvatore Esposito, in collaborazione con Antonino Drago e altri, ha scoperto gli appunti delle restanti sei lezioni: e quindi l'intera serie è stata pubblicata quest'anno, 2006, presso il medesimo Editore napoletano.

Menzioniamo che nel 2003 S. Esposito, E. Majorana jr, A. van der Merwe ed E. Recami hanno finalmente pubblicato per i tipi della Kluwer Academic Press (Dordrecht e Boston), nel volume "Ettore Majorana - Notes on Theoretical Physics" una prima parte degli appunti lasciati inediti dal Nostro: e precisamente i quaderni (noti come i *Volumetti*) che comprendono i suoi appunti di studio redatti in Roma tra il 1927, anno in cui abbandonò gli studi di Ingegneria per passare a quelli di Fisica, e il 1931. Tale volume, apparso in traduzione inglese, è uscito nella versione originale italiana (a cura di S. Esposito ed E. Recami) presso la casa editrice Zanichelli di Bologna quest'anno nel 2006. Si potrà verificare come tali manoscritti siano un modello, non solo di ordine divisi come erano e sono in argomenti e persino muniti di indici, ma anche di originalità, scelta dell'essenziale e sinteticità; tanto che essi potrebbero venire riguardati, da un lato, come un eccellente complemento - dopo oltre settanta anni - di un testo moderno di fisica teorica e, dall'altro, come una miniera di nuovi spunti e idee teoriche in fisica e matematica, stimolanti e utili anche per la ricerca scientifica contemporanea. Un futuro secondo volume, pubblicherà presto - si spera - almeno una frazione di altri mano-

scritti inediti ancora più tecnici, ma ancora più ricchi di spunti scientifici originali: i cosiddetti *Quaderni*, contenenti le note scritte da Majorana durante le sue ricerche scientifiche; mentre i fogli sparsi, pur interessanti (alcune pagine originali sono state donate al Centro Ettore Majorana di Erice (TP)), difficilmente vedranno la luce in tempi brevi.

Esistono altri manoscritti di Majorana?"

Tornando alla lettera del 18 febbraio al padre, in essa abbiamo trovato la notizia molto interessante che Ettore stava per pubblicare in tedesco, estendendolo, l'ultimo suo articolo apparso sul "Nuovo Cimento". Come sappiamo, questo progetto non verrà poi realizzato; ma è importante ricordare ancora una volta come Ettore avesse in mente di generalizzare il lavoro in cui aveva introdotto la sua equazione a infinite componenti. Anzi, la questione diviene del massimo rilievo quando si leggano le lettere ^[3] inviate in quel periodo al Consiglio Nazionale delle Ricerche (ritrovate presso gli archivi del C.N.R., e a noi pervenute attraverso la cortesia di G. Fioravanti e soprattutto del collega M. De Maria). Nella prima (21.1.33) Ettore specifica: "Attendo attualmente alla elaborazione di una teoria per la descrizione di particelle con momento intrinseco arbitrario che ho iniziata in Italia e di cui ho dato notizia sommaria nel Nuovo Cimento (in corso di stampa) ...". Nella seconda (3.3.33) dichiara addirittura, riferendosi al medesimo lavoro: "Ho inviato alla Zeitschrift für Physik un articolo sulla teoria dei nuclei. Ho pronto il manoscritto di una nuova teoria delle particelle elementari e lo invierò alla stessa rivista fra qualche giorno ...". Se ricordiamo che l'articolo qui considerato come "notizia sommaria" di una nuova teoria era già di altissimo livello, si comprende come sarebbe di enorme interesse scoprire una copia della teoria completa: la quale nel marzo 1933 aveva già assunto la forma di un manoscritto compiuto, forse già dattiloscritto in lingua tedesca. Ma Ettore, ripetiamo, non ne fece più nulla. Non dimentichiamo poi la citata lettera a Quirino del 16.1.1936, la quale ci ha rivelato che successivamente Ettore continuò a lavorare in fisica teorica, occupandosi a fondo -per lo meno- di elettrodinamica quantistica. Dove sono finiti gli appunti gli scritti gli articoli relativi a tutta questa attività?

Come abbiamo già segnalato, il giorno

prima di salpare da Napoli (e successivamente sparire), Ettore Majorana consegnò alla propria studentessa Sig.na Gilda Senatore [ora Prof.ssa Senatore] una cartelletta di fogli scientifici: contenente, tra l'altro, gli appunti di lezione manoscritti dal Majorana per i suoi allievi; affinché lei la conservasse. Tutto ciò lo si è saputo in seguito ad una approfondita ricerca effettuata nel 1990 da Bruno Russo [4], e successivamente confermata a voce dalla stessa Prof.ssa Senatore a chi scrive, nonché a Bruno Preziosi.

La cartelletta conteneva (oltre alle "lezioni") delle note incomplete, degli scritti conclusi e articoli. Si hanno ragioni per credere che tale cartelletta contenesse anche alcuni almeno dei risultati del lavoro svolto da Majorana in isolamento tra la fine del 1933 e il 1938. Tali risultati sarebbero di straordinaria importanza, come sappiamo, per la stessa fisica teorica contemporanea, più ancora che per la storia della fisica. Ma avvenne che la Sig.na Senatore parlò confidenzialmente dei manoscritti avuti in pegno da Majorana a Francesco Cennamo, assistente del direttore Antonio Carrelli, quando questi divenne suo marito. Il dottor Cennamo, di propria iniziativa, li mostrò a Carrelli, che li sequestrò. E per quanto a noi ora consta, essi si persero.

Molte altre idee di Ettore, quando non restarono nella sua mente, hanno lasciato traccia nella memoria dei colleghi. Una delle testimonianze più interessanti che abbiamo raccolto è di GianCarlo Wick. Da Pisa il 16 Ott. 1978 scrive a Recami: "... Il contatto scientifico tra me ed Ettore di cui le accennò Segré avvenne a Roma in occasione del Congresso Volta (assai prima del soggiorno di Majorana a Lipsia). La conversazione ebbe luogo in un ristorante in presenza di Heitler, e dunque senza lavagna né formule scritte; ma nonostante l'assenza di dettagli quello che Majorana descrisse a parole era una "teoria relativistica di particelle cariche di spin zero basata sull'idea di quantizzazione dei campi (seconda quantizzazione). Quando assai più tardi vidi il lavoro di Pauli [Premio Nobel 1945] e Weisskopf [*Helv Phys. Acta* 7 (1934) 709] rimasi assolutamente convinto che quello che Majorana aveva descritto fosse la stessa cosa.

Ringraziamenti. L'autore è grato a Giampiero Tosi e Luca Moro per il loro cortese

invito e l'ospitalità qui offertami. Ringrazia inoltre per il costante incoraggiamento e la collaborazione Franco Bassani, presidente della S.I.F., così come Salvatore Esposito, Silvano Sgrignoli e Fabio Majorana.

Aggiungiamo una breve Bibliografia. Lungi dall'essere completa, essa si riferisce soltanto agli argomenti toccati in questo articolo, tralasciando le pubblicazioni già esplicitamente citate nel testo. [Osserviamo infine che molto del materiale che precede è coperto da copyright e non può essere riprodotto senza il permesso scritto di Fabio Majorana, in solido con l'autore e l'attuale publisher Di Renzo, Roma, della IV edizione, 2002, del libro di Recami].

Bibliografia

- [1] Ettore Majorana, *Lezioni all'Università di Napoli*, ed. by B. Preziosi (Bibliopolis; Napoli, 1987)
- [2] E. Amaldi, La Vita e l'Opera di E. Majorana [Accademia dei Lincei; Roma, 1966] "Ettore Majorana: Man and scientist", in *Strong and Weak Interactions, Present problems*, A. Zichichi ed. (Academic Press; New York, 1966); "Ricordo di Ettore Majorana" in *Giornale di Fisica* 9 (Bologna, 1968) p. 300; E. Amaldi: "From the discovery of the neutron to the discovery of nuclear fission", in *Physics Reports* 111 (1984) pp. 1-322; E. Amaldi: in *Il Nuovo Saggiatore* 4 (Bologna, 1988) p. 13
- [3] I documenti che appaiono in questo articolo si ritrovano (insieme con l'intera documentazione biografica riguardante E. Majorana, scoperta o raccolta in 5 o 6 lustri da E. Recami) nel libro E. Recami: *Il caso Majorana: Epistolario, Documenti, Testimonianze*, 2a edizione (Oscar Mondadori; Milano, 1991), pp. 230; e in particolare nella sua 4a edizione del 2002 (Di Renzo; Roma), pp. 273. [Essi sono coperti fin dal 1986 da copyright a favore della famiglia Majorana in solido con E. Recami e ora con la Di Renzo Editore]. Del qui citato volume esiste una pregevole traduzione in francese ad opera di F. e Ph. Gueret (inedita).
- [4] Vedere anche E. Recami: "I nuovi documenti sulla scomparsa di E. Majorana" in *Scientia* 110 (1975) p. 577; in *La Stampa* (Torino), 1 giugno e 29 giugno 1975; in *Corriere della Sera* (Milano), 19 ottobre 1982 e 13 dicembre 1983; "Ricordo di Ettore Majorana a sessant'anni dalla sua scomparsa: L'opera scientifica edita e inedita", in *Quaderni di Storia della Fisica (S.I.F.)*, 5 (1999), pp. 19-68; e inoltre AA.VV: *Scienziati e tecnologi contemporanei: Enciclopedia Biografica*, 3 vol., a cura di E. Macorini (Milano, 1974); M. Farinella: in *L'Ora* (Palermo) 22 e 23 luglio 1975; G.C. Graziosi: "Le lettere del mistero Majorana", in *Domenica*

- del Corriere* (Milano), 28 novembre 1972; S. Ponz de Leon: "Speciale News: Majorana", trasmesso il 30.9.1987 (Canale Cinque); B. Russo: "Ettore Majorana - Un giorno di marzo", programma televisivo trasmesso il 18.12.1990 (Rai Tre - Sicilia), e il libro col medesimo titolo (Flaccovio, Palermo, 1997); F. e D. Dubini "La scomparsa di Ettore Majorana", programma televisivo trasmesso nel 1987 (TV svizzera); F. Tomandl e A. Stadler: esteso programma radiofonico su Ettore Majorana trasmesso alla fine del 2004 dalla "Radio Austriaca" di stato, Vienna.
- [5] *Ettore Majorana - Notes on Theoretical Physics*, edited by S. Esposito, E. Majorana J., A. van der Merwe and E. Recami (Kluwer Acad. Pub.; Dordrecht, Boston and London, Nov. 2003).
- [6] M. Baldo, R. Mignani ed E. Recami: "About a Dirac-like equation for the photon, according to Ettore Majorana", *Lett. Nuovo Cimento* **11** (1974) 568 [interessante pure ai fini di una possibile interpretazione fisica della funzione d'onda del fotone]. Vedi anche S. Esposito: *Found. Phys.* **28** (1998) 231; e E. Giannetto: *Lett. Nuovo Cimento* **44** (1985) 140 e 145; "Su alcuni manoscritti inediti di E. Majorana", in *Atti IX Congresso Naz.le di Storia della Fisica*, a cura di F. Bevilacqua (Milano, 1988) p. 173
- [7] S. Esposito: "Majorana solution of the Thomas-Fermi equation", *Am. J. Phys.* **70** (2002) 2417-2426; "Majorana transformation for differential equations", *Int. J. Theor. Phys.* **41** (2002) 2417-2426
- [8] B. Pontecorvo: *Fermi e la fisica moderna* (Editori Riuniti; Roma, 1972); e in *Proceedings International Conference on the History of Particle Physics*, Paris, July 1982, *Physique* **43** (1982).
- [9] Cfr. anche ad es., G. Enriques, *Via D'Azeglio* 57 (Zanichelli, Bologna, 1971)
- [10] E. Segré: *Enrico Fermi, Fisico* (Zanichelli; Bologna, 1971); e *Autobiografia di un Fisico* (Il Mulino; Roma, 1995)
- [11] R. Penrose, "Newton, quantum theory and reality", in *300 Years of Gravitation*, S. W. Hawking and W. Israel eds. (University Press; Cambridge, 1987); J. Zimba and R. Penrose: *Stud. Hist. Phil. Sci.* **24** (1993) 697; R. Penrose: *Ombre della Mente (Shadows of the Mind)* (Rizzoli; 1996), pp. 338-343 and 371-375; e i susseguenti studi, svolti a Palermo, C. Leonardi, F. Lillo, A. Vaglica e G. Vetri: "Quantum visibility, phase difference operators, and the Majorana Sphere", preprint (Phys. Dept. Univ. of Palermo, Italy; 1998); "Majorana and Fano alternatives to the Hilbert Space", in *Mysteries, Puzzles and Paradoxes in Quantum Mechanics*, ed. by R. Bonifacio (A.I.P.; Woodbury, N.Y., 1999), pp. 312-315; F. Lillo: "Aspetti Fondamentali nell'Interferometria a Uno e Due Fotoni, (Tesi di Dottorato (relatore C. Leonardi), Dip.to di Fisica, Università di Palermo, 1998.
- [12] *Majorana Legacy in Contemporary Physics*, ed. by I. Licata (Di Renzo, Roma, 2006), consultabile anche in forma elettronica in *EJTP Electr. J.J. Theor. Phys.* **3** (2006), issue no. 10.
- [13] M. Baldo, R. Mignani, ed E. Recami, "Catalogo dei manoscritti scientifici inediti di E. Majorana", in *Ettore Majorana - Lezioni all'Università di Napoli*, B. Preziosi ed. (Bibliopolis; Napoli, 1987) pp. 175-197; ed E. Recami, "Ettore Majorana: L'opera edita ed inedita", *Quaderni di Storia della Fisica (of the Giornale di Fisica)* (S.I.F., Bologna) **5** (1999) 19-68.

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

2° Edizione **22-23-24 marzo 2007**

Patrocini richiesti: ISPESL

Durata : Tre giorni da giovedì a sabato

(22 ore = 12 ore Lezioni Frontali + 10 ore Esercitazioni in sito RM)

Sede: Roma

Nel corso del 2007 verranno programmate delle iniziative di approfondimento su argomenti specifici per le attività di Esperto Responsabile

Responsabile Scientifico: M. Stasi

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

LA RADIOTERAPIA 4D: 3DCRT AND TIME = 4DCRT

Corso di Formazione, 25 Settembre 2006
Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro - Candiolo

A cura di Elena Rondi

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

Lo scorso 25 settembre, presso l'Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo, si è tenuto il corso dal titolo "La Radioterapia 4D:3DCRT and time = 4DCRT".

La prima relazione, del dott. Malinverni (Azienda Ospedaliera "Ospedale San Salvatore" di Pesaro), ha riguardato il movimento d'organo in Radioterapia.

L'argomento, non uno dei più semplici, è molto vasto e comprende: errori di *set-up*, movimenti del tumore all'interno del paziente e movimenti degli organi sani adiacenti al tumore. Partendo dalla definizione di PTV data dall'ICRU 50, in cui non era ben definita la modalità con cui combinare incertezze da movimento e variazioni spaziali di tipo casuale e sistematico, si è passati alla definizione data nell'ICRU 62 in cui vi è stato un approfondimento di questi concetti. In particolare la relazione ha messo in evidenza i concetti nuovi dell'ICRU 62: *Internal Target Volume* (ITV) e *Planning Organ at Risk Volume* (PRV). Il primo risulta essere la somma dell'*Internal Margin* (che tiene conto delle variazioni fisiologiche), del *Set-up margin* (che tiene in conto le incertezze di posizionamento del paziente rispetto al fascio) e del CTV (*Clinical Target Volume*). Il secondo tiene in considerazione, concetto nuovo rispetto al passato, il movimento d'organo relativo agli organi a rischio. È stato, a questo proposito, evidenziato il concetto di *Organ Motion* "fisiologico", legato allo stato di riempimento dell'organo (es. retto e vescica), oppure a movimenti intrinseci (es. polmone e cuore) o peristaltici (es. stomaco e intestino).

Si è sottolineata la differenza nell'importanza che può ricoprire il movimento d'or-

gano in base alla tecnica radioterapica utilizzata; più sofisticata è la tecnica e più importanza può rivestire il movimento d'organo in base all'entrata e al numero dei fasci; si pensi ad una tecnica sofisticata quale l'IMRT dove i margini sono definiti dal sistema stesso in base alla richiesta di un DVH accettabile (*Inverse Planning*).

Oltre a ciò, sono state evidenziate le metodiche per lo studio e il movimento d'organo: controllo fluoroscopico con o senza utilizzo di *marker* radio-opachi, sistemi di *gating* respiratorio, controllo mediante TC ripetute, PET, sistemi a ultrasuoni (*US Systems*). In conclusione l'argomento è stato trattato con completezza, sottolineando i problemi relativi all'accuratezza dei sistemi utilizzati, l'invasività di alcuni metodi (*marker*), le dosi aggiuntive da considerare (TC ripetute) e non ultimo la necessità di nuove risorse umane.

La seconda relazione, del dott. Gabriele Guidi (*Dipartimento di Fisica Medica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena*), ha avuto quale argomento la Simulazione Virtuale. In particolare sono state messe in evidenza le varie modalità con cui eseguire una simulazione virtuale a seconda della tecnologia a disposizione del reparto di Radioterapia interessato. I passaggi obbligati nell'esecuzione di una *Virtual Simulation* sono: *set-up* del paziente in TC, acquisizione TC, definizione dei punti di riferimento sulle immagini TC, verifica del *set-up* del paziente.

È stato sottolineato in particolar modo come la simulazione virtuale sia una metodica che: non necessita forzatamente di tecnologie molto avanzate (quali laser mobili 4D), include diversi metodi di utilizzo (on-

line, off-line), esige nuove metodiche di contornamento (sempre 3D) del *target* e degli organi a rischio, e infine è utilizzabile in differenti tecniche di irradiazione (convenzionale, IMRT, IMAT).

Inoltre si è sottolineata la versatilità della simulazione virtuale che può essere eseguita anche in concomitanza a un *imaging* multimodale (Risonanza, PET). Diventano ovviamente fondamentali controlli di qualità accurati in modo da tenere sotto controllo il buon funzionamento del sistema laser TC. Si è inoltre evidenziata la possibilità di un aumento di produttività del Reparto grazie a questa metodica rispetto alla simulazione tradizionale. In ultimo induce un cambiamento di mentalità, data la necessità di un calcolo di dose 3D e non più 2D.

Il dott. D'Urso (*Unità Operativa di Radioterapia e Radiochirurgia, Istituto Clinico Humanitas, Milano*) ha presentato la terza relazione dal titolo "La diagnostica 4D". La relazione ha riguardato la necessità ormai assodata, per certi tipi di patologie, di aumentare le dosi di radioterapia per poter avere un miglior controllo della malattia, senza d'altro canto creare danni maggiori agli organi a rischio (si pensi all'irradiazione della prostata). Da qui la necessità di utilizzare tecniche radioterapiche che tengano conto delle incertezze di *set-up* e di movimento d'organo in modo molto accurato. In particolare si è fatto riferimento ai diversi sistemi utilizzati per compensare il movimento d'organo: passivi (quali compressori d'organo) e attivi (*gating* respiratorio). I sistemi attivi necessitano di pazienti collaboranti e di tecniche di simulazione di ultima generazione. In questo senso sono state vagliate le differenti soluzioni tecniche che le ditte mettono a disposizione degli utenti per ciò che riguarda la simulazione virtuale.

La quarta relazione è stata esposta in modo molto brillante e interessante dal dott. Storme (*Academic Hospital of the Free University of Brussels, Oncology Centre, Belgium*) sulle caratteristiche della tecnica tomoterapica sia dal punto di vista fisico che clinico. Inizialmente sono state specificate tutte le proprietà fisiche della tomoterapia: energia del fascio, tipo di collimatori, MLC presente, rateo di erogazione della dose. Di seguito sono state illustrate le

modalità di utilizzo dell'apparecchiatura per eseguire la TC di controllo, pre-trattamento, che viene confrontata (tramite sistemi di fusione d'immagini) con quella utilizzata per il calcolo della dose quale controllo giornaliero del *set-up* e del movimento d'organo del paziente. Si è poi spiegato quali sono i controlli di qualità che è assolutamente necessario eseguire prima dell'utilizzo giornaliero dell'apparecchiatura, data la criticità di alcuni parametri quali la velocità di rotazione del *gantry* e di movimento del MLC durante il trattamento e il *dose rate* molto elevato (800 UM/min).

Il dott. Storme ha accennato anche ai metodi di verifica della dose con sistemi quali: pellicole radiocromiche (GAF-CROMIC), alanina e camere a ionizzazione. Ha inoltre parlato del possibile utilizzo di *imaging* multimodale per la definizione del bersaglio anche per quanto concerne la tecnica tomoterapica. Ha affrontato infine il problema della dose integrale, che viene incrementata in maniera consistente con una tecnica quale le tomoterapia, soprattutto in considerazione di trattamenti a pazienti giovani e con una buona aspettativa di vita.

Il prof. Casamassima (*U.O. Radiobiologia Clinica, Università di Firenze*) ha tenuto una relazione specifica sulla verifica del posizionamento del paziente tramite *kV-Cone Beam* della ditta Elekta e sui risultati clinici relativi all'utilizzo di questa metodica. Sono state sottolineate le caratteristiche di questa soluzione commerciale che permette di acquisire immagini per la verifica del posizionamento del paziente appena prima della seduta di trattamento giornaliero. In particolare è stata posta attenzione alla possibilità di acquisire immagini di qualità superiore alla classica immagine portale grazie al fatto di disporre di un vero e proprio tubo radiogeno "*kVoltage*" e non un fascio "*MVoltage*". Inoltre è possibile: acquisire una "TC kV" da poter confrontare direttamente con la TC di pianificazione fondendo le due immagini e trasferire i volumi disegnati sulla TC di pianificazione direttamente sulla *Cone Beam TC*, potendo così fare un'analisi accurata del posizionamento giornaliero del paziente e permettendo di correggere *on-line* la mobilità d'organo inter-frazione.

Le dosi rilasciate al paziente, nella “TC kV”, si aggirano intorno a 1-4 cGy, dunque inferiori a quelle relative a due immagini portali classiche (*gantry* 0° e 90°). Viceversa i tempi di acquisizione-ricostruzione dell’immagine sono leggermente più alti di quelli relativi all’immagine portale, aggirandosi intorno a 3-4 minuti. La metodica permette inoltre di verificare possibili risposte precoci della lesione tumorale durante il trattamento radiante, oltre alla possibilità di acquisire immagini con correlazione delle fasi respiratorie (per-trattamento polmonare), in modo da stimare la bontà della pianificazione su TC non correlata con il respiro. Il prof. Casamassima ha riportato poi l’esperienza clinica nell’utilizzo di *cone beam kV CT* su 40 pazienti trattati a Firenze con tecnica stereotassica. Le conclusioni riferiscono un miglioramento nella definizione delle immagini “TC kV” rispetto all’EPI tradizionale e la possibilità di eseguire una correzione globale per quanto riguarda il *set-up* del paziente e il movimento d’organo. Inoltre sulla CBCT può essere ripianificato il trattamento con relativi DVH, ottenendo così quella che viene definita *Adaptive Radiotherapy*.

Il Dott. Sorcini (*Department of Medical Physics and Radiation Therapy, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden*) ha presentato due relazioni, la prima dal titolo “kV cone beam: la soluzione Varian” e la seconda dal titolo “Radioterapia guidata dalle immagini: risultati clinici”.

Le due relazioni hanno sottolineato l’importanza, nella pratica clinica odierna, di utilizzare un sistema di *Image Guided Radiotherapy* (IGRT) che permette di verificare la bontà del trattamento pianificato direttamente all’acceleratore, nonché l’utilizzo della *Adaptive Radiotherapy*, che consente di tenere in considerazione non solo delle variazioni di posizionamento del *target* e degli organi a rischio, ma anche la deformabilità del *target*, la riduzione del tumore durante il procedere del trattamento radioterapico e la ripianificazione e l’ottimizzazione per tenere in considerazione possibili sotto-sovra dosaggi dovuti a queste variazioni.

Ultima relazione di questo Corso, ma

non per questo meno importante e interessante delle altre, è stata quella del dott. Pouliot (*University of California, San Francisco, USA*), riguardante l’utilizzo della *MV cone beam* della ditta Siemens per il trattamento dei pazienti. Argomento interessante della relazione, a mio parere, è stato sottolineare il possibile uso della *MV Cone Beam* per acquisire immagini cinematografiche simili alle immagini fluoroscopiche classiche, che permettono di vedere *on-line* il movimento d’organo e di comprendere come questo movimento possa influire sulla buona riuscita del trattamento, tenendo in considerazione la conformazione “spinta” del trattamento che viene fatta oggi. Oltre a ciò si è sottolineata la possibilità dell’utilizzo della MV-CBCT, per pianificare la dose ai pazienti che hanno protesi metalliche utilizzando il FOV piccolo, che evita di avere artefatti, per pianificare la dose in modo corretto. Inoltre quando ci troviamo di fronte a grandi masse tumorali o comunque ben visibili radiologicamente (esempio: masse polmonari o pelviche), questo sistema di *imaging* permette, giorno per giorno, di conformare intorno alla lesione “visibile” svincolandosi dal concetto di *set-up* basato sui reperi ossei.

Il Dott. Pouliot ha posto l’accento sul possibile futuro dell’IGRT verso la DGRT, ovvero la *Dose Guided Radiotherapy*, che altro non è che un’estensione dell’IGRT, nella quale le considerazioni dosimetriche assumono un ruolo fondamentale. In pratica si può pensare di adattare la dose giorno per giorno in base alle variazioni anatomiche del paziente e della massa tumorale. Viceversa, se non è possibile fare questo calcolo giornalmente, è utile comunque fare considerazioni dosimetriche a posteriori e stimare se ci sono stati dei sotto- o sovradosaggi (con un intervallo di accettabilità stabilito in protocolli interni) e apportare cambiamenti dosimetrici solo nelle ultime sedute di RT.

A conclusione di questo resoconto, posso affermare che la giornata è stata interessante per la totalità degli argomenti trattati, per la professionalità degli oratori e per l’ottima organizzazione del corso da parte dei Colleghi di Torino.

Corso Introduzione alla Statistica Medica

Scuola Superiore di Fisica in Medicina "P. Caldirola"
Centro di Cultura Scientifica "A. Volta" – COMO
16-17 novembre 2006*

a cura di M.G. Brambilla

Struttura Complessa di Fisica Sanitaria - A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano

Nei giorni 16 e 17 novembre scorsi, si è svolto, presso la storica sede di Villa Olmo a Como, il corso dal titolo "*Introduzione alla statistica in medicina*". Richiesto da molto tempo e da molti colleghi, il ciclo di lezioni ha avuto finalmente luogo con l'ottimo coordinamento scientifico di Marco Brambilla (A. O. "Maggiore della Carità" – Novara) ed Elena De Ponti (A.O. "San Gerardo" – Monza).

Il gruppo dei docenti è stato costituito da esperti del settore di indubbio valore e capacità didattiche. La perplessità iniziale della maggior parte dei partecipanti davanti alle domande del test di ingresso è stata progressivamente dissipata nel corso delle due giornate di lavoro, al punto che pressoché tutti i presenti sono stati messi in condizione di rispondere correttamente al test di uscita. Gli interventi sono stati suddivisi in aree di interesse riguardanti la statistica inferenziale, il disegno e la pianificazione dell'esperimento e le tecniche di analisi statistica vere e proprie.

Le basi concettuali dell'inferenza statistica sono state molto chiaramente esposte da Maria Grazia Valsecchi (Università di Milano - Bicocca), che, con semplicità e molti esempi, ha aiutato a togliere la polvere dai concetti di ipotesi zero, di livello di significatività, di errore di primo e secondo tipo e di potenza dei test statistici che la maggior parte dei presenti già possedeva.

Molto interessante, anche se necessariamente relegata in un arco di tempo troppo breve per l'argomento trattato, la lezione di Elena De Ponti, riguardante la dimensione del campione, correttamente inserita in un contesto generale legato alle risorse disponibili per la ricerca statistica. Alcuni esempi pratici di facile accessibilità hanno inoltre supportato la relazione, fornendo anche indicazioni riguardo la manipolazione del concetto di intervallo di confidenza.

Dichiaratamente e volutamente in parte "fuori tema" l'intervento di Adriano De Carli

(Università di Milano), inarrestabile e inconfondibile nell'ora di tempo a disposizione, che ha illustrato gli aspetti alla base del disegno di uno studio statistico e classificato i tipi di studio, suddividendoli tra sperimentali e osservazionali, ne ha mostrato gli obiettivi e indicato vantaggi e svantaggi. Ciò ha condotto gli uditori a orientarsi meglio con il linguaggio tecnico e a chiarire le motivazioni alla base della scelta di un particolare tipo di studio statistico.

Laura Antolini (Università di Milano Bicocca) ha molto efficacemente spiegato come verificare le differenze tra campioni con metodi parametrici, basati su assunzioni ben precise sul meccanismo casuale di generazione dei dati, cioè sulla definizione della forma funzionale della distribuzione dei dati, completa a meno di alcuni parametri. Utilizzando una serie molto articolata di esempi, il suo intervento ha mostrato come confrontare due o più campioni, a varianza nota e non, usando i test di Student, del χ^2 e di Tukey e introdotto i concetti di distribuzione della varianza intracampionaria e intercampionaria.

Il Prof. De Carli ha proseguito la trattazione del confronto tra campioni con metodi parametrici, mostrando l'uso delle tabelle di contingenza 2×2 e $2 \times k$, del test del χ^2 nuovamente, degli *odds ratio*, del paradosso di Simpson e della sua applicazione nel metodo di Mantel-Haenszel.

Di presa particolare sugli ascoltatori per la sua stessa impostazione, è stata la relazione di Marco Brambilla sulla regressione semplice e multipla: Partendo dall'esempio dello studio dell'influenza delle caratteristiche di un oggetto test sottoposto a tomografia a emissione di positroni e dai parametri di acquisizione su alcune caratteristiche dell'immagine ottenuta, sono stati introdotti i concetti definitori delle suddette regressioni, i criteri e gli assunti di una correlazione di tipo lineare. L'esempio è stato ripreso alla fine della trattazione, mostrando così i risultati di un lavoro di valo-

re e interesse scientifico indipendenti dal contesto in cui inserito.

Nella seconda giornata di lavoro, Stefania Galimberti (Università di Milano – Bicocca) ha ripreso l'esposizione del confronto tra campioni, questa volta illustrando metodi non parametrici, utili nei casi in cui non sia possibile fare alcuna assunzione sulla forma funzionale della distribuzione dei dati, introducendo il concetto di rango e i test per il confronti di due campioni di dati appaiati e non appaiati, indipendenti e non, e i test per il confronto di più di due campioni. La relazione è stata preceduta da un'interessante premessa di interesse storico sull'esordio e l'evoluzione dei metodi successivamente trattati.

Maria Grazia Valsecchi ha poi introdotto i metodi dell'analisi della sopravvivenza, seguendo un percorso logico supportato da un'esemplificazione didatticamente molto efficace. Sono stati spiegati i concetti di base di dati censurati, periodo di reclutamento e di *follow-up*, la stima di Kaplan-Meier delle curve di sopravvivenza, il *log-rank test* e il modello di regressione di Cox.

La relazione successiva, curata da Giancarlo Candini (A.O. "S. Anna" - Ferrara), ha riguardato le modalità di valutazione di un test diagnostico, trattando i concetti di sensibilità e specificità, familiari per chi opera nel settore, ma spesso origine di confusione e il concetto, per contro spesso trascurato, di soglia di giudizio diagnostico. L'accuratezza predittiva di un test diagnostico è stata trattata introducendo le curve ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e i test adatti al loro confronto.

Stefano Calza (Università degli studi - Brescia) ha di seguito presentato un'utilissima carrellata dei *software* statistici disponibili, indicandone pregi e difetti e fornendo indicazioni fondamentali per la scelta del pacchetto, non ultime quelle relative al loro costo e alla loro modalità di distribuzione.

Nella relazione successiva, Francesco Cardinale (A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano), ha presentato le linee guida per la pubblicazione di un lavoro scientifico. L'argomento, che, di per sé, potrebbe sembrare particolarmente pesante, è stato esposto in modo indiscutibilmente brillante con una presentazione simpatica e accattivante. La sua trattazione ha fornito una serie di spunti di riflessione personale e collettiva e

fornito strumenti di lavoro altrimenti poco noti.

L'ultima lezione, a cura di Piergiorgio Duca (Ospedale "L.Sacco" – Università di Milano), ha riguardato il processo logico che guida la decisione clinica. Una serie di esempi molto ben costruiti ha mostrato come estrarre informazioni fondamentali per il trattamento di una data patologia o la cura di un paziente specifico, integrando l'esperienza clinica e le conoscenze fisiopatologiche con i risultati di una buona ricerca a base statistica. L'esposizione, pur magistralmente condotta, ha un po' sofferto del confinamento temporale e avrebbe avuto bisogno di maggior spazio.

Il Corso ha rappresentato un evento di indubbio valore didattico e scientifico, sia per coloro che già lavorano con la statistica da tempo, sia per coloro che sono meno avvezzi a trattarla. Tuttavia, data l'eterogeneità dell'ambito di lavoro dei partecipanti, sarebbe forse stato necessario dedicare qualche ora di lezione al ripasso dei fondamenti della statistica descrittiva, per poter contare su un livello di preparazione più omogeneo.

Alcuni argomenti hanno inoltre sofferto nell'essere confinati in una sola ora di trattazione. Sicuramente un'ora di esposizione è pesante, sia per chi la tiene sia per chi la frequenta, ma un'impostazione temporalmente più diluita avrebbe forse giovato maggiormente all'efficacia didattica del corso nel suo complesso. Ottima comunque la moderazione operata da Alberto Torresin, Direttore della Scuola Superiore di Fisica in Medicina e dei coordinatori scientifici del corso, che, pur garantendo la discussione e l'approfondimento degli argomenti trattati, ha consentito un buon rispetto dei tempi previsti e la scorrevolezza dell'evento.

L'ubicazione della sede del Corso può essere considerata buona, nonostante la sovrapposizione di manifestazioni diverse e i lavori di ristrutturazione in corso; la sede risulta infatti abbastanza agevolmente raggiungibile sia con mezzi pubblici, che privati, nonostante le difficoltà di parcheggio per questi ultimi. L'aula a disposizione si è dimostrata sottodimensionata rispetto al numero dei partecipanti; è stata comunque messa a disposizione la sala adiacente, collegata in videoconferenza alla prima. Qualche difficoltà con i sistemi audiovisivi non ha comunque tolto valore al succedersi delle lezioni.

Centro **CARDIOLOGICO**
Monzino - IRCCS



“IL CENTRO CARDIOLOGICO MONZINO SEMPRE PIÙ ALL’AVANGUARDIA NELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI CARDIOVASCOLARE”

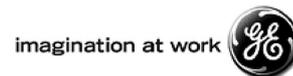
Nuove tecnologie e sistemi di gestione delle immagini al **CARDIOLOGICO**

L’**IRCCS Centro CARDIOLOGICO Monzino di Milano** ha recentemente potenziato le proprie strutture diagnostiche, **confermandosi come centro di eccellenza nazionale nella ricerca, diagnosi e cura delle malattie cardiovascolari, anche nell’ambito delle emergenze cardiologiche** (pronto soccorso specialistico dedicato).

L’inaugurazione ufficiale della nuova Tomografia Computerizzata a 64 slice “**LightSpeed VCT**” di GE Healthcare, installata presso il **CARDIOLOGICO**, è avvenuta **giovedì 14 dicembre** nell’ambito dell’evento “**TAC Cardiaca: un ruolo sempre più rilevante nell’Imaging Cardiovascolare**”.

“*Nella giornata sono state presentate le applicazioni innovative della nuova tecnologia* - commenta il **Dr. Giovanni Ballerini**, Responsabile dell’Unità Operativa di Radiodiagnostica dell’IRCCS milanese -, *anche considerando l’integrazione di questa con le altre tecniche di Imaging Cardiovascolare*”. Tutto ciò alla luce della rilevante casistica del **CARDIOLOGICO**, che conta, ogni anno, 6.200 pazienti cardiovascolari ricoverati, 17.300 ecocardiografie, 3.600 pazienti di emodinamica, 1.800 pazienti di elettrofisiologia e 3.100 esami TAC cardiovascolari.





Con gli esperti del CARDIOLOGICO hanno approfondito il tema il Prof. Gian Paolo Cornalba dell'Università Statale di Milano ed il Prof. Jean Louis Sablayrolles del "Centre Cardiologique du Nord" di Parigi.

Molteplici le caratteristiche della TC 64 strati acquisita dal Centro CARDIOLOGICO Monzino:

rotazione di 350 millisecondi;

una copertura anatomica pari a 40 millimetri per rotazione, che consente una completa scansione volumetrica del cuore in soli 5 battiti cardiaci e del corpo intero in 10 secondi;

una velocità di copertura da record, attraverso la quale si raggiunge una risoluzione temporale in 43 millisecondi.

una risoluzione spaziale inferiore al mezzo millimetro.

Ciò significa l'effettiva possibilità di studiare il cuore in movimento ad alta risoluzione e, quindi, di pervenire ad una diagnosi e ad una terapia più mirata della cardiopatia.

Oltre all'innovativo sistema di Tomografia Computerizzata a 64 strati è **stato acquisito un nuovo sistema di angiografia digitale "Innova 2100"** di GE Healthcare, che ha ulteriormente qualificato le attività di Emodinamica ed Elettrofisiologia.

Queste acquisizioni permetteranno, attraverso un **nuovo sistema di gestione digitale delle immagini (RIS - PACS)**, l'accesso in real time delle **varie unità dell'Istituto** a tutte le informazioni cliniche relative ai pazienti, abbinata alle immagini diagnostiche ottenute; questo sistema è oggi tra i più complessi in Italia, soprattutto per numero di apparecchiature messe "in rete" tra loro (**14 ecocardiografi, 1 Tac e 6 sale angiografiche**), **rendendo in realtà molto più semplice il lavoro clinico e permettendo a cardiologi, radiologi, cardiocirurghi ed anestesisti la visualizzazione ed il confronto continuo delle immagini cardiovascolari in ogni settore del nostro Centro.**

Questo approccio integrato è fondamentale nella visione clinica del CARDIOLOGICO; *"Infatti - precisa il Dr. Mauro Pepi, Responsabile dell'Area Servizi Diagnostici: "è proprio grazie al continuo e coordinato sviluppo clinico e scientifico di tutte le metodiche di imaging che la diagnostica non-invasiva - come ecocardiografia, TAC ed altri - diviene sempre più accurata, rapida e permette di ottenere informazioni indispensabili alla cura e monitoraggio delle patologie cardiovascolari"*.

L'Istituto milanese di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico è sede delle cattedre di Cardiologia e Cardiocirurgia dell'Università degli studi di Milano ed unico IRCCS italiano dedicato complessivamente al cardiovascolare (www.cardiologicomonzino.it).

Corso

Il metodo Monte Carlo nella Fisica Medica: codici di calcolo e loro applicazioni

Scuola Superiore di Fisica in Medicina "P. Caldirola"
Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini - ROMA
28-29 novembre 2006

a cura di M.G. Brambilla

Struttura Complessa di Fisica Sanitaria - A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano

L'aula Belli dell'A.O. San Camillo Forlanini di Roma, ha ospitato, nei giorni 28 e 29 novembre 2006, un gruppo di lezioni particolarmente interessanti e attuali sugli utilizzi dei metodi di Monte Carlo nelle applicazioni tipiche della fisica medica.

Nella maggior parte dei casi, gli operatori del settore sono abituati a guardare ai codici Monte Carlo con timore reverenziale e con l'atteggiamento di distacco di chi è certo che non sarà mai in grado di applicarli ai problemi specifici che è avvezzo a trattare. Il corso ha fatto comprendere che, in Italia, le comunità di "montecarlisti" sono diverse, molto attive e in comunicazione tra di loro e che questi metodi di calcolo possono e sono attualmente usati anche nei problemi della pratica clinica quotidiana, anche se, per il momento, in modo non sistematico. La disponibilità in rete gratuita di questi codici e la possibilità di usarli avvalendosi di risorse *hardware* esterne al centro che intende applicarli ne aumenta la fruibilità e l'interesse.

Il Corso è stato strutturato in due giorni di lezione, probabilmente insufficienti per la portata degli argomenti trattati e per le esigenze dei presenti, pressoché tutti neofiti nel campo dei codici di Monte Carlo. Nelle due giornate, è stata presentata una panoramica generale sui codici maggiormente utilizzati nella pratica della fisica in medicina e sulle loro principali applicazioni.

I lavori si sono aperti con la relazione introduttiva di Marco Schwarz (ATREP, Trento), che ha presentato l'origine storica di questi metodi, ne ha dato la definizione, indicato gli usi e gli elementi costitutivi

principali, fornendo qualche interessante indicazione bibliografica.

Ogni gruppo di relazioni destinate a illustrare caratteristiche e applicazioni di un particolare codice di Monte Carlo è stato strutturato nel medesimo modo: una prima relazione estesa riguardante la filosofia e il modo di operare del codice in questione e alcuni interventi più brevi per mostrarne gli utilizzi attuali prevalenti.

Nel primo gruppo vero e proprio di presentazioni, Giuseppe Battistoni (INFN - Sezione di Milano) ha introdotto i principi di base del codice FLUKA, indicandone la storia, i pregi, i tipi di reazioni che è in grado di simulare, i dati su cui necessita lavorare e quelli che è in grado di fornire in uscita.

Molto ben realizzato, l'intervento di Maurizio Pelliccioni (INFN, Laboratori Nazionali Frascati), storicamente uno dei maggiori esperti di radioprotezione in Italia, ha mostrato le applicazioni di FLUKA nella dosimetria protezionistica, nei calcoli dell'equivalente di dose ambientale e della dose media assorbita in un organo, nella progettazione del futuro Centro Nazionale per l'Adroterapia Oncologica, in fase di realizzazione a Pavia, e nella dosimetria dei raggi cosmici, importante per la valutazione delle dosi assorbite dagli equipaggi aerei.

Maria Grazia Pia (INFN - Genova) ha poi introdotto il gruppo di lezioni su GEANT4, illustrandone efficacemente gli utilizzi - dall'astrofisica, alla radioprotezione, alla fisica medica vera e propria - , la visione strategica, che lo presenta come un codice aperto all'evoluzione, robusto e facile da man-

tenere, la trasparenza e fruibilità e l'interfacciabilità con strumenti esterni. Viene inoltre presentato il gruppo di coloro che utilizzano questo codice come particolarmente attivo anche a livello didattico e in tale contesto viene proposto un corso sull'uso di GEANT4 da tenersi il prossimo anno a cura dell'Istituto Superiore di Sanità.

Le applicazioni in diagnostica e terapia di GEANT4 sono di seguito state mostrate da Stéphane Chauvie (Ospedale Santa Croce e Carle - Cuneo), che, in particolare, indica la nascita di un'applicazione di GEANT4 in medicina nucleare per le metodiche di generazione di immagini mediante tomografia a emissione di positroni e a emissione di fotone singolo, detta GATE, che rende disponibili agli utenti gli *script* specifici, alleggerendone il lavoro, con il solo onere di partecipare al suo sviluppo.

La relazione di Pablo Cirrone (Laboratori Nazionali del Sud, INFN - Catania) ha invece trattato dell'applicazione del codice in questione per la validazione e la ricerca dei limiti di un *software* usato per la pianificazione dei trattamenti dell'occhio mediante protoni.

Livia Strigari (Istituto Regina Elena - Roma) ha invece mostrato applicazioni di GEANT4 e altri codici riguardanti i trattamenti di radioterapia metabolica, nella determinazione dei fattori che rientrano nel calcolo della dose assorbita seguendo il formalismo del metodo MIRD.

Gianfranco Gualdrini (ENEA - Bologna) ha invece introdotto il gruppo di relazioni riguardanti il codice MCNP, con una lezione di buon livello che ha trattato i principali campi di applicazione del codice e la sua logica di funzionamento con numerosissime indicazioni tecniche specifiche.

Massimiliano Pacilio (A.O. San Camillo - Forlanini - Roma) ha presentato una relazione forse eccessivamente ricca di dettagli tecnici di valore probabilmente di difficile valutazione da parte dei presenti, illustrando i lavori che il gruppo di cui fa parte ha in corso o ha terminato sulla dipendenza della risposta in energia delle pellicole radiocromiche usate per la dosimetria β di

alcuni applicatori oftalmici, sulla determinazione dei fattori per il calcolo della dose interna in terapia radiometabolica e sulla taratura di una sonda per il monitoraggio di rifiuti liquidi in medicina nucleare.

La seconda relazione di Gualdrini, ingiustamente confinata in un'area temporale di tarda serata, ha trattato in modo critico il problema dei fantocci utilizzati per le simulazioni, partendo dai più semplici numerici fino a quelli a voxel. In particolare, di questi ultimi è stata fornita una panoramica interessante, illustrativa della loro genesi e dei loro principali utilizzi.

La seconda giornata di lavori si è aperta con una relazione breve, ma molto ben costruita, a cura di Barbara Caccia (ISS - Roma) che ha mostrato i requisiti *hardware* per lavorare adeguatamente con i codici di Monte Carlo e il loro costo anche in termini di risorse umane necessarie alla corretta condizione del sistema. E' stata in particolare illustrata l'architettura dei sistemi a *cluster* e a griglia e la logica dell'utilizzo di risorse in remoto.

L'ultimo gruppo di relazioni sul codice EGS/BEAM è stato introdotto da Emiliano Spezi (Ospedale S. Orsola - Bologna), che ha adeguatamente illustrato i principi alla base del codice e ha pilotato gli ascoltatori anche attraverso numerosi dettagli tecnici senza inaridire la presentazione.

Brillante la relazione di Roberta Rauco (A.O. San Camillo - Forlanini - Roma), che ha mostrato l'applicazione pratica del codice nella modellizzazione della testata di un acceleratore lineare non dedicato usato in radioterapia intraoperatoria.

Molto puntuale, anche se un po' troppo estesa, la lezione di Stefania Cora (Ospedale S. Bortolo - Vicenza) sui codici DOSXYZ, CAVRZ e DOSRZ per le simulazioni di fantocci e pazienti e di dosimetri rispettivamente, entrando in dettagli sicuramente interessanti, ma la cui trattazione è stata penalizzata dal poco tempo disponibile.

Emiliano Spezi ha poi concluso la sessione con una relazione sulla modellizzazione di acceleratori lineari per fotoni nella radioterapia a modulazione della fluensa

del fascio, fornendo alcuni dettagli che hanno sicuramente incuriosito e stuzzicato la mente dei presenti che operano nel settore della radioterapia.

La mattinata è stata conclusa da alcune brevi presentazioni sullo stato attuale dell'integrazione dei codici Monte Carlo in alcuni sistemi per la predisposizione computerizzata dei piani per trattamenti di radioterapia con fasci esterni commercialmente disponibili, curate direttamente dalla ditta che propone il prodotto sul mercato o da operatori di comprovata esperienza nella validazione e nell'uso dello stesso. La panoramica ha mostrato un notevole interesse da parte dei costruttori a queste metodiche di calcolo e il loro sforzo per rendere disponibili prodotti che siano in grado di applicarle, rafforzando quindi l'impressione che, nel futuro prossimo, questi codici siano destinati ad uscire dall'ambito della pura ricerca applicata per venirsi a calare nella pratica clinica quotidiana.

L'ultima parte della giornata è stata dedicata alle esercitazioni pratiche sul codice BEAM; i partecipanti sono stati divisi in gruppi di tre persone ciascuno e ogni gruppo ha avuto a disposizione un supporto informatico per provare a cimentarsi con la simulazione di una testata di acceleratore lineare per radioterapia e con il calcolo vero e proprio, naturalmente entro i limiti imposti dall'*hardware* disponibile. A parte qualche piccolo intoppo di natura tecnica, l'esperimento è stato sicuramente ben accettato e gradito dai presenti - la mag-

gior parte dei quali si trovava per la prima volta a eseguire una simulazione Monte Carlo - che hanno potuto apprezzare l'adeguatezza del codice al problema specifico.

Il Corso sicuramente è stato molto interessante e ben preparato, grazie all'eccezionale impegno dei coordinatori scientifici Danilo Aragno (A. O. San Giovanni - Addolorata - Roma) e Roberta Rauco. Probabilmente, la complessità degli argomenti e forse anche il livello di preparazione di alcuni dei partecipanti - tra cui anche chi scrive -, avrebbe reso necessaria la trattazione più estesa di alcuni argomenti, ma il valore del ciclo di lezioni resta comunque indubbio. Il numero delle domande dei test e la complessità delle stesse ha creato qualche difficoltà ai partecipanti, che forse non hanno avuto il tempo necessario per la metabolizzazione delle informazioni e dei dati loro forniti nel corso delle lezioni.

Qualche problema può aver creato il non completo rispetto della tempistica programmata per gli interventi, particolarmente nella prima giornata di lavoro; la discussione non ne è comunque risultata penalizzata.

La logistica del corso può dirsi adeguata: un gran numero di mezzi pubblici rende possibile il raggiungimento della sede del corso e le sale destinate a ospitare i lavori possono essere considerate adeguate al numero dei presenti e supportate da sistemi audiovisivi di qualità accettabile.



Il Congresso ESTRO 25 si presenta come un Meeting multidisciplinare, un crocevia fra varie realtà scientifiche, quali quelle medica, fisica e radiobiologica, che si incontrano per sviluppare e applicare sinergicamente nuove idee e tecnologie. Il Congresso permette anche di guardare attraverso diverse realtà europee e non solo. Non a caso è stata scelta come cornice la città di Lipsia (ex Germania Est) che con il suo riammodernamento vuole aprirsi frettolosamente verso la nuova Europa. Il centro congressi, *Leipziger Messe*, è situato nei pressi della città, in un contesto di verde campagna, è una confortevole costruzione moderna in legno, vetro e cemento, fatta per accogliere il più possibile la luce naturale, così spesso carente nei freddi inverni del nord.

Volendo ora ritornare al carattere scientifico del Congresso, sottolineiamo come l'ESTRO 25 sia stato preceduto da un fitto **programma educativo**: i *pre-meeting courses*, che si sono svolti la domenica precedente il congresso, hanno consentito sia di richiamare alla mente, sia di aggiornare, le proprie conoscenze specifiche. Tale programma non si è concluso in questa sola e intensa giornata ma si è andato sviscerando giorno dopo giorno nelle singole sessioni specifiche.

I Presidenti della Commissione Scientifica, Michael Baumann e Giovanna Gagliardi, hanno anche voluto mettere l'accento sul carattere multidisciplinare del Congresso. Sono stati, infatti, organizzati ben 4 Simposi mattutini riguardanti le principali (per numero) patologie trattate, quali quella della **mammella**, del **testa-collo**, della **prostata** e del **polmone**, in cui erano coinvolte a discutere tutte le figure professionali.

Per quanto riguarda la radioterapia e l'innovazione tecnologica, è stato dato rilievo alla necessità di realizzare una **radioterapia 4D** ovvero, una radioterapia 3D che tenga conto dell'influenza del movimento del volume bersaglio dovuto sia alla respirazione che ai movimenti fisiologici. Molti dei simposi e delle relazioni erano dedicate a mostrare gli sviluppi e le applicazioni dei nuovi sistemi che consentono a) di avere un'*imaging* a bassa dose e ad alta qualità per "inseguire" il tumore (*image guided radiotherapy*); b) di sincronizzare l'irradiazione con i movimenti del bersaglio dovuto alla respirazione (*gating*). Ampio spazio è stato

Congresso ESTRO 25

8-12 ottobre 2006, Lipsia, Germania

Resoconto a cura di Raffaella Cambria

Servizio di Fisica Sanitaria
Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - Milano

anche offerto alle tecniche speciali quali la **tomoterapia**. Il tema della **stereotassi extracranica**, di impiego sempre più vasto, è stato sviscerato da molteplici punti di vista: quello tecnologico, sempre legato al tema del *gating* e del *tumour tracking*, e quello dell'*imaging* tramite l'impiego dell'*imaging* funzionale (PET) per la definizione del bersaglio biologico e non ultimo quello radiobiologico relativo all'impiego e al significato degli ipofrazionamenti spinti.

Largo spazio è stato dato, doverosamente (anche se a volte, troppo criticamente), all'**adroterapia**, per quanto riguarda la clinica e lo sviluppo delle nuove tecnologie per la produzione, il controllo dosimetrico e quant'altro, dei fasci terapeutici.

A proposito di **treatment planning**, una sessione specifica è stata dedicata agli algoritmi e ai vari sistemi Montecarlo oggi presenti e in fase di sviluppo nei vari TPS commerciali. Molte relazioni erano dedicate alla problematica del calcolo della dose in presenza delle varie disomogeneità, quale quella del polmone, che risulta essere la più critica.

L'aspetto **radiobiologico** non è stato trascurato e ha interessato molti dei fisici e dei medici presenti. Sono stati affrontati principalmente due aspetti: quello predittivo, riguardante la tossicità dei trattamenti e quello relativo ai parametri radiobiologici per il calcolo dalle dosi equivalenti, in considerazione dell'attuale tendenza a spingersi verso trattamenti sempre più ipo-frazionati.

Un ruolo importante per l'aggiornamento è stato svolto anche dalle aziende. In un grande spazio espositivo erano in mostra tutti i nuovi e più tecnologicamente avanzati (e accessoriati) acceleratori presenti sul mercato, si potevano richiedere informazioni e provare i vari sistemi di *treatment planning*; visionare sistemi di posizionamento, fantocci per la dosimetria, dosimetri ecc. In totale erano presenti con le loro esposizioni ben 77 ditte leader nel mercato della radio-oncologia.

Ricordiamo infine che L'ESTRO (*Euro-pean Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) organizza molteplici corsi per la formazione e l'aggiornamento professionale. Informazioni sull'ESTRO e relativi Corsi e Congressi etc. si possono trovare all'indirizzo: www.estro.be.

ICRP Publication 96 Protecting People against Radiation Exposure in the Event of a Radiological Attack

(Vol. 35, No. 1 2005)

Protezione della popolazione dall'esposizione a radiazioni nel caso di un attacco radiologico

Recensione a cura di Giampiero Tosi

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

Purtroppo, fra i pericoli cui le popolazioni civili possono essere esposte in conseguenza di attacchi terroristici, quello di un "attacco radiologico" non può essere né ignorato né trascurato. Con questa espressione, si intende l'uso di "dispositivi di dispersione di radioattività" (*radioactive dispersion devices*), che vanno dalle cosiddette "bombe sporche" (*dirty bombs*), costituite da esplosivi convenzionali ai quali sia stata aggiunta una quantità più o meno grande di sostanze radioattive, alla "dispersione" di radioattività nell'ambiente con mezzi o sistemi che, almeno in una prima fase, passino inosservati (ad esempio, contaminazione radioattiva delle acque o di derrate alimentari, o collocazione di sorgenti radioattive in luoghi affollati).

Facendosi interprete di queste preoccupazioni, l'ICRP costituì, sin dal 2003, un Gruppo di Lavoro incaricato di predisporre un documento in grado di suggerire la condotta migliore che le Autorità preposte alla tutela della sicurezza delle popolazioni dovrebbero tenere, e ai provvedimenti che dovrebbero attuare, nella deprecabile evenienza di "attacchi radiologici", mirati o su larga scala. Il compito di tale gruppo di lavoro è stato, almeno in parte, facilitato, dal fatto che gli scenari che si potrebbero configurare in situazioni di emergenza sono in qualche misura simili a quelli di "incidenti radiologici", già analizzati in modo approfondito nel passato. Il Gruppo di Lavoro, costituito dai massimi esperti a livello internazionale (nessun italiano nel Gruppo, è triste il constatarlo!) ha lavorato in modo efficace e tempestivo, tanto da

riuscire a predisporre, nel giro di poco più di un anno, un *Draft*, approvato dalla Commissione dell'ICRP nell'ottobre del 2004 e pubblicato nel 2005.

La Pubblicazione, che inizia con un Glossario comprendente ben cinquantasei voci (alcune delle quali, peraltro, di carattere generale e riprese da altre Pubblicazioni) è costituita da otto Capitoli e da tre Appendici.

Nel primo Capitolo, di carattere generale e introduttivo, viene affrontato il tema della sicurezza delle sorgenti di radiazione, definiti gli scopi della Pubblicazione e individuati i suoi destinatari.

Il secondo Capitolo, dal titolo significativo "Caratterizzazione della situazione", illustra le varie problematiche connesse con i potenziali scenari: dalla semplice minaccia, da parte di gruppi terroristici, di compiere "attacchi radiologici", alla detonazione di esplosivi convenzionali contenenti radioattività, al sabotaggio di impianti nucleari o depositi di sorgenti radioattive, e così via. Non solo, ma suggerisce anche i criteri di gestione delle varie situazioni, sia dal punto di vista dell'informazione della popolazione, che da quelli della predisposizione della necessaria assistenza medica e psicologica delle popolazioni coinvolte e delle possibili vie di diffusione ambientale della contaminazione.

Nel quarto Capitolo viene affrontato un argomento essenziale: la protezione dei cosiddetti *responders*, e cioè delle persone che dovrebbero occuparsi del primo intervento (vigili del fuoco, medici e paramedi-

ci, forze dell'ordine, ecc.).

Il quinto Capitolo è invece dedicato alla protezione delle persone del pubblico: soccorso immediato, cure agli irradiati/contaminati, decontaminazione delle zone contaminate, controllo e monitoraggio della contaminazione dei beni di consumo e interventi specifici per ogni altra situazione particolare.

Il sesto Capitolo è dedicato agli aspetti essenziali del trattamento medico, compresa la "biodosimetria".

L'ultimo Capitolo, il settimo, sottolinea la necessità di una corretta informazione del pubblico e suggerisce i criteri da seguire in tal senso.

Le Appendici non sono meno importanti dei vari Capitoli. Nella prima vengono individuati i potenziali scenari di un attacco radiologico; nella seconda vengono

approfonditi gli interventi medici, diversificati in funzione della tipologia dell'attacco e dei conseguenti rischi di irradiazione e di contaminazione (esterna e interna) delle persone; nell'ultima, infine, sono prese in considerazione le implicazioni di eventi tanto drammatici.

È sin troppo ovvio che qualunque persona ragionevole auspichi che sciagure tanto grandi non abbiano mai a verificarsi e che non ci siano individui tanto cinici da attentare in modo così barbaro alla vita e alla sicurezza di altri uomini.

Deve però essere chiaro che, comunque, le Autorità preposte alla gestione delle emergenze non dovrebbero per nessun motivo trovarsi impreparate; è altrettanto chiaro che, nel caso di un attacco radiologico, la comunità dei fisici sanitari / medici si troverebbe in prima linea nella gestione della situazione.



*Associazione Italiana di
Fisica Medica*

V CONGRESSO AIFM

Presidente Mauro Lazzeri

17 - 20 Settembre 2007

Centro Congressi "il Ciocco"

Castelvecchio Pascoli (LU)

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

- 1) Il materiale deve essere inviato al Direttore Responsabile, preferibilmente per posta elettronica, all'indirizzo: **notiziario.direttore@aifm.it**. Il materiale inviato per posta deve essere presentato in due copie dattiloscritte e corredato di un floppy sulla cui etichetta saranno indicati: nome dell'autore, titolo dell'articolo, word processor usato (se diverso da Word).
- 2) Il lavoro deve essere dattiloscritto in Times New Roman dimensione 12 con spaziatura singola e può essere in italiano o in inglese. Il word processor da utilizzare deve essere preferibilmente Word e il file deve essere salvato in formato .rtf. I simboli e le unità utilizzati devono essere quelli del sistema internazionale (SI).
- 3) Ogni lavoro deve essere accompagnato da un foglio di frontespizio sul quale vanno riportati:
 - titolo del lavoro
 - cognome e nome(per esteso) di tutti gli autori
 - denominazione dell'Ente e del reparto di appartenenza degli autori
 - nome, Ente e reparto di appartenenza, numero di telefono e di FAX, indirizzo di posta e indirizzo e_mail di uno degli autori indicato per la corrispondenza
- 4) Gli articoli di carattere scientifico-tecnologico devono essere strutturati nel seguente modo:
 - introduzione e scopo
 - materiali e metodi
 - risultati
 - conclusione
 - bibliografia
- 5) Le figure stampate (in formato JPEG o TIFF) devono riportare sul verso la numerazione in cifre arabe e l'orientamento (alto-basso); le tabelle devono essere numerate in cifre romane. Tabelle e figure devono essere inserite nel testo allo scopo di identificare la loro collocazione ottimale e inviate anche con un file separato; le figure debbono essere limitate al minimo numero necessario alla comprensione del testo.
- 6) Le didascalie delle tabelle e delle figure devono essere riportate anche a parte.
- 7) Le equazioni devono essere scritte di preferenza utilizzando Equation Editor di Word
- 8) Nei lavori scritti in italiano, l'uso di termini in lingua inglese è consentito soltanto quando nella lingua italiana non esiste un termine corrispondente di significato chiaro e univoco. Nei casi in cui gli Autori riterranno indispensabile l'uso della lingua inglese, deve essere utilizzato il carattere corsivo (es.: *gantry*). Se inseriti in un testo italiano, al plurale i sostantivi inglesi non prendono la s.
- 9) La bibliografia deve comprendere solo i lavori citati nel testo e deve essere ordinata per citazione e numerata. Per ogni voce devono essere indicati nome degli autori, titolo dell'articolo, nome della rivista con il numero del volume, prima e ultima pagina e anno di pubblicazione: (esempio: J.C.H. Miles: Temporal variation of Radon Levels in houses and implications for radon measurement strategies. Rad Prot Dosim 93: 369-376 (2004)).

Per pubblicazioni non periodiche vanno indicati i nomi degli autori, il titolo, l'editore, il luogo e l'anno di pubblicazione (esempio: C.Collodi: Le avventure di Pinocchio, Mondadori, Milano, 2004).

Per capitoli di libri o di trattati si devono indicare a) nomi degli autori, titolo e pagine del capitolo; b) nome degli autori e titolo del libro; c) editore, luogo ed anno di pubblicazione (esempio: G.Leopardi: Dialogo della natura e di un islandese. In: G.Leopardi, Operette Morali, pag.32-79, Editori Riuniti, Milano, 1986).

Nel testo la citazione deve essere seguita solo dal numero del richiamo alla nota bibliografica, secondo l'esempio seguente: "...matrice di 1929x2304 pixel di Silicio amorfo di dimensione 0.1 mm² in grado di ricoprire un campo utile di 18x23 cm², ricoperto da uno strato di CsI(Tl)".

Gli articoli inviati dai Soci AIFM non sono di regola sottoposti ad alcun processo di revisione, né è previsto l'invio di bozze da correggere. Essi vengono quindi pubblicati sotto l'esclusiva responsabilità degli autori.

Gli articoli inviati da soggetti esterni all'Associazione vengono pubblicati previo un giudizio di conformità del Comitato di Redazione del Periodico.