

Fisica in Medicina

n. 4/2007
Ottobre - Dicembre

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



www.aifm.it

Associazione Italiana di Fisica Medica

Presidente:

G. Pedrolì (Milano)

Consiglieri:

A. Crespi (Monza)

A. Del Guerra (Pisa)

G. Gialanella (Napoli)

S. Maggi (Ancona)

G. Meleddu (Cagliari)

R. Ropolo (Torino)

A. Traino (Pisa)

A. Valentini (Trento)

Segretario-Tesoriere:

L. Bianchi (Busto Arsizio)

Periodico Fisica in Medicina

Direttore Onorario:

P. Tosi (Milano)

Direttore responsabile:

F. Levrero (Genova)

Segretario di Redazione:

N. Canevarollo (Genova)

Componenti del Comitato di Redazione:

G. Borasi (Reggio Emilia)

M.G. Brambilla (Milano)

M.C. Cantone (Milano)

C. Canzi (Milano)

R. Di Liberto (Pavia)

F. Di Martino (Pisa)

P. Isoardi (Torino)

P. Moresco (Pietra L.-SV)

L. Moro (Pavia)

L. Raffaele (Catania)

S. Squarcia (Genova)

C. Traino (Pisa)

F. Turrini (Varese)

Sommario

Riunione del Comitato Scientifico dell'AIFM	227
Specification and Acceptance of Radiotherapy TPS - IAEA TEDOC 1540 a cura di M.G. Brambilla	232
Sensori scintillanti in fibra ottica di A. Vedda, M. Fasoli, E. Mones, F. Moretti, I. Veronese, S. Vigorito e G. Tosi	235
Determinazione dell'Intracranial Compliance con tecniche a RM di L. Nocetti, A. Mantovani, F. Tavani, M. Cobelli, A. Passeri, G. Pinna, L. Mavilla e C. Danielli	245
3.0 T MR spectroscopy di M. Tosetti, T. Schirmer, V. D'Alesio A. Di Costanzo e T. Scarabino	254
Norma CEI 62-144: 2007-05 a cura di G. Tosi	268
Macromolecole proteiche e cellule MC di F. Bistolfi	270
Combinazione in alta risoluzione tra l'imaging spettroscopico e l'imaging anatomico in RM di C. Toraci, A. Passeri e C. Danielli	282
Impiego della TC multistrato nella malattia coronarica di G. Molinari, C. Novelli, M. Casaleggio e S. Domenicucci	296
Il Congresso annuale dell'EANM di N. Canevarollo	302
Riassunti Tesi di Specializzazione Università di Genova	305
Riassunti Tesi di Specializzazione Università di Torino	309
Catalogo apparecchi di radiologia Gorla & C. - 1920 a cura di L. Moro e A. Zambianchi	319
Notizie dai Gruppi Regionali a cura di P. Moresco	323
Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics a cura di F. Levrero	325

Stampato nel mese di Dicembre 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: Orologio astronomico creato per Enrico VIII, Hampton Court, East Molesey (Londra), Inghilterra - 1540 - (elaborazione grafica di Alessandro Rizzo)

NOTIZIARIO DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE

Anno III, n. 4 - Ottobre 2007



PERIODICO ELETTRONICO BIMESTRALE D'INFORMAZIONE IN MEDICINA NUCLEARE

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

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

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

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

Relazione del Presidente, Assemblea ordinaria dei Soci AIMN-Gizzeria 15-09-07 - Diana Salvo

Volevo essere Leonardo da Vinci - Luigi Mansi

Protagonisti della Medicina Nucleare: Stephen L. Bacharach, Ph.D - Luigi Mansi

L'Assoluto (quantitativo): Dialogo tra San Tommaso e Lord Kelvin - Steve Bacharach

Scherzo (Yearners e Schoolers) - Andreas Formiconi

Grandi progetti per l'imaging - Riflessioni di Urbano Beta

Statistical Parametric Mapping: una storia personale - Stelvio Sestini

Correzione del volume parziale in medicina nucleare - Mario Quarantelli

Gating respiratorio 4D-PET/TC: Il problema del movimento delle lesioni e degli organi a seguito del respiro del paziente - Valentino Bettinardi, Pietro Mancosu, Massimo Danna, Maria Carla Gilardi, Ferruccio Fazio

Lo standard DICOM - Michele Larobina

Una finestra sull'informatica - Michele Nappi

Forum dei giovani a Gizzeria - Massimo Roncali

Highlights del II Congresso GICR Roma - Marco Chinol

La Radiofarmacia sul WEB - Raffaella Recenti

Moderne strategie di risk management in ambito sanitario - Lucio Mango

Il nuovo contratto di formazione specialistica: diritti e doveri degli specializzandi - Giuseppe Villa

Novità dal Gruppo Health Technology Assessment (HTA) - Giorgio Ascoli

News TSRM-AIMN - Mauro Schiavini

Nuclei Familiari - La Redazione

Book Review

News - Vincenzo Cuccurullo



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI FISICA MEDICA

Scuola Superiore di Fisica in Medicina P. Caldirola



Centro di Cultura Scientifica "A. Volta"

Verbale della Riunione del Comitato Scientifico (CS) dell'AIFM

Milano 10 luglio 2007

In data 10 luglio 2007 ore 10.30 a Niguarda (Fisica Sanitaria-Padiglione ex Convitto Suore, Pad. 21) si è svolta la riunione periodica del CS dell'AIFM.

Presenti: A. Crespi, C. Marchetti, M. Stasi, A. Pilot, M. Bucciolini.

Assenze giustificate: A. Formiconi, P. Indovina, P. Feroldi

10.30 Inizio lavori seguendo i punti sottoidicati:

1. Aggiornamento della situazione ECM

Sono stati completati, per i dati mancanti, i file di chiusura dei corsi ECM erogati da settembre 2005 ad oggi secondo le richieste del Ministero della Salute.

Tutti i file di conclusione del corso sono stati completati grazie al supporto della sig.ra Cantù (Associazione medici di Monza e Brianza) e sig.ra N. Tansini (del Centro A. Volta) con l'assistenza di C. Canzi, A. Crespi e F. Turrini. Anche per il 2002-2005 verrà chiesta la sistemazione dei rapporti di fine corso per cui si prevede lo stesso percorso di soluzione.

Si chiede che la collaborazione con Cantù e Tansini possa continuare anche nel futuro. Sono state completate le attività di accreditamento per il congresso AIFM.

Verrà regolamentato il sistema ECM nazionale e regionale

2. Valutazione dei corsi svolti con analisi della pianificazione fino ad ora completata

Il CS valuta molto positivamente i corsi svolti fino ad ora e ringrazia tutti i Responsabili Scientifici, i Coordinatori Scientifici e i docenti che hanno prodotto le diverse attività di formazione e aggiornamento. I corsi della Scuola Caldirola svolti nel 2006 sono stati registrati (in modalità audio/video) in vista della possibilità di preparare degli strumenti multimediali per la revisione dei corsi stessi. Il CS auspica che Torresin e collaboratori continuino in questa direzione e li esorta a valutare la possibilità di produrre, oltre alla pubblicazione sul sito AIFM, dei DVD dei corsi svolti per arricchire la biblioteca multimediale dell'AIFM. Sono stati confermati i programmi dei corsi che verranno erogati nel 2007. Il CS raccomanda che il corso di Radioprotezione che verrà svolto nel 2008 abbia come sede una città del Sud Italia per favorire la partecipazione dei colleghi.

3. Analisi del fabbisogno formativo e programmazione corsi 2008

Sono stati proposti dal CS i corsi di formazione per il 2008. I criteri di scelta della programmazione sono stati:

- analisi dei risultati del fabbisogno formativo compilato dai soci AIFM per il 2007 (sintesi dei risultati sono riportati in allegato 1)

- necessità di aggiornamento professionale e scientifico emerso dai questionari dei corsi svolti, dalla letteratura scientifica e dalla necessità di consolidamento delle attività scientifiche e professionali dell'AIFM.

I corsi proposti per il 2008 sono:

Torresin si incarica di contattare i coordinatori scientifici e i Responsabili Scientifici per avere conferma della loro disponibilità.

I corsi sotto indicati verranno pubblicati sul sito dell'AIFM

➤ **CORSO DI FORMAZIONE PER ESPERTI RESPONSABILI (ER) DELLA SICUREZZA IN RM**

Sede: Roma - Data della 3° edizione: primavera 2008

Durata: 3 giorni

Coordinatori Scientifici: D. Aragno, F. Levrero

Responsabile Scientifico: M. Stasi

➤ **LA FISICA IN MEDICINA NUCLEARE**

Sede: Gazzada (VA) - Data: aprile 2008

Durata: 3 giorni

Coordinatori Scientifici: M. Brambilla, A. Pilot

Responsabile Scientifico: A. Torresin

➤ **LASER IN AMBIENTE SANITARIO: SICUREZZA E QUALITÀ**

Sede: Como - Data: giugno 2008

Durata: un giorno e mezzo

Coordinatori Scientifici: A. Guasti, R. Marchesini

Responsabile Scientifico: M. Stasi

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

Sede: da definire - Data della 3° edizione: Ottobre 2008

Durata: 3 giorni

Coordinatori Scientifici: L. Pierotti, S. Maggi

Responsabile Scientifico: A. Del Vecchio

➤ **LA FISICA NELLE TECNICHE AVANZATE IN RM**

Sede: Como - Data: novembre 2008

Durata: 3 giorni

Coordinatori Scientifici: L. Mascaro, M. Tosetti

Responsabile Scientifico: A. Torresin

4. Varie

Si ricorda l'utilità di pubblicare sul sito AIFM le domande e le risposte dei quiz dei corsi svolti dall'AIFM. Si chiederà tale sforzo ai RS dei diversi eventi al fine di migliorare la qualità degli eventi formativi proposti.

ore 15.00 Fine dei lavori

Alberto Torresin

Direttore della Scuola P. Caldirola

Redazione a nome del Comitato Scientifico dell'AIFM

Allegato 1: sintesi dei risultati del fabbisogno formativo compilato dai soci AIFM per il 2007

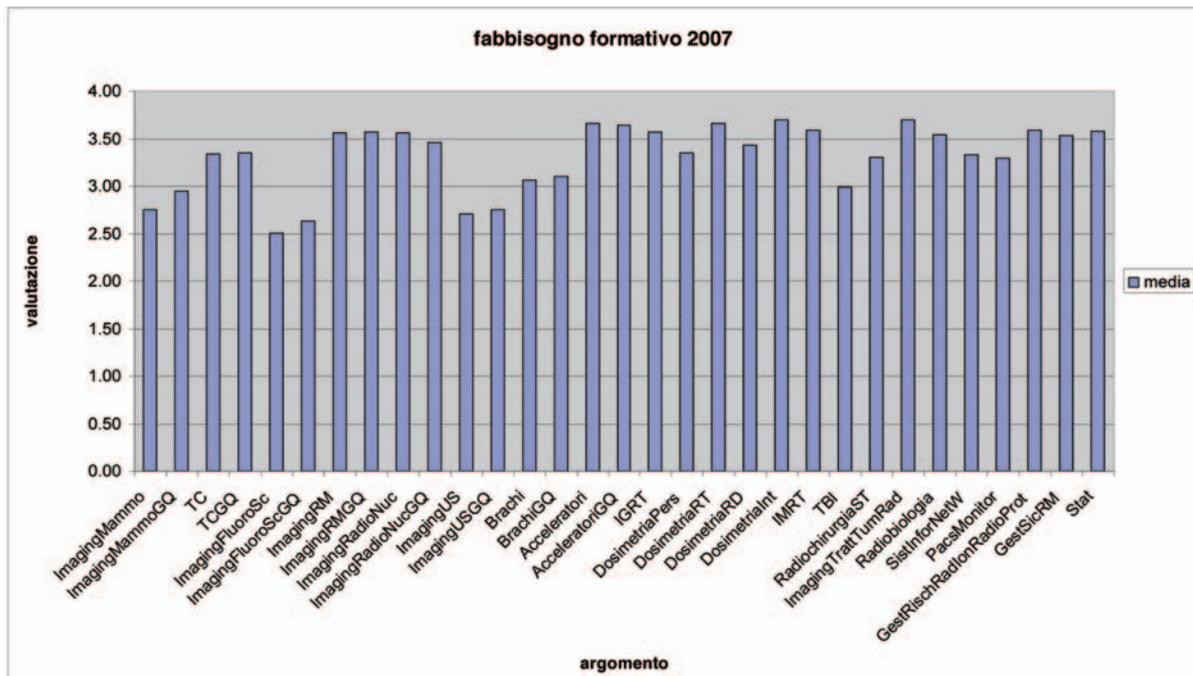
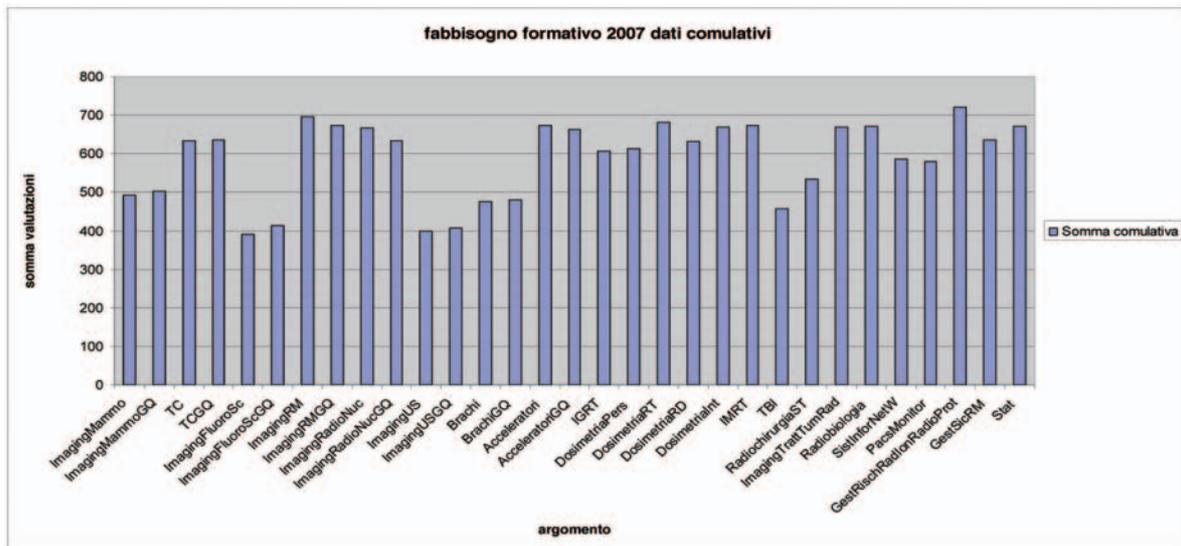
la riga: identificazione dell'argomento

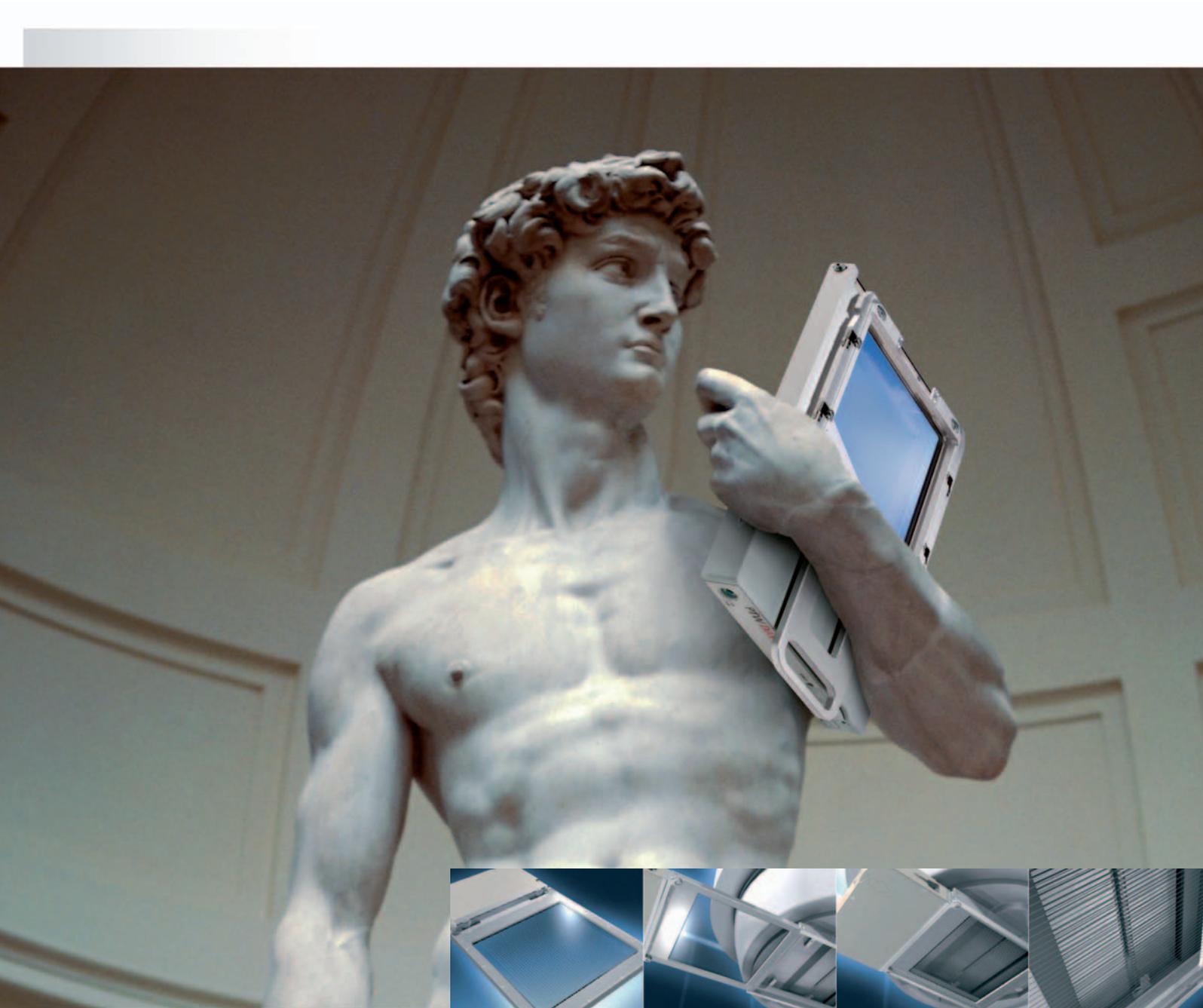
lla riga: somma cumulativa delle preferenze indicate dai soci AIFM

llla riga: media dei punteggi indicati dai soci AIFM

	Imaging Mammogrammo Q	TC	TCGQ	ImagingFluoroScoroSc	ImagingFluoroScQ	ImagingFluoroScM	ImagingR MGQ	ImagingR ionuc	ImagingRad dioNucGQ	ImagingRa dioNucGQ S	ImagingU SGQ	Brachi Q	Brachi Q	BrachiG Q	AcceleratoriGQ	AcceleratoriGQ
	493	503	634	636	391	413	674	666	633	398	407	475	480	673	663	
	2.75	2.94	3.34	3.35	2.51	2.63	3.57	3.56	3.46	2.71	2.75	3.06	3.10	3.66	3.64	

	Dosimetria Pers	Dosimetri aRT	Dosimetri aRD	Dosimetri alnt	Dosimetri IMRT	TBI	RadiochirurgiaST	ImagingTratt TumRad	Radiobiologia	SistInforNetW	PacsMonitor	GestRisch RadlonRadioProt	GestSicR M	Stat
607	613	681	632	670	674	457	535	670	672	586	580	721	636	672
3.57	3.35	3.66	3.43	3.70	3.59	2.99	3.30	3.70	3.54	3.33	3.30	3.59	3.53	3.57





Tema Sinergie e PTW, protagonisti in Radioterapia presentano

PTW DAVID verifiche dosimetriche IMRT in vivo

- ▶ **Monitoraggio della dose** erogata al paziente (in accordo a EURATOM 97/43) e verifica del MLC durante il trattamento IMRT (step & shoot oppure dinamico);
- ▶ **registrazione, analisi e documentazione** completa di ciascuna seduta di trattamento, senza aumentarne la durata;
- ▶ **tecnologia wireless** (Bluetooth per la trasmissione dati, alimentazione tramite accumulatori Ni-MH ricaricabili);
- ▶ **innovativa tecnologia MIC** (Multiwire Ion Chamber technology) e disponibilità totale del campo luminoso anche quando PTW DAVID è inserito nell'accessory tray (camera otticamente trasparente);
- ▶ **specifico per ciascun modello** MLC ELEKTA, SIEMENS, VARIAN in commercio.

Per maggiori informazioni, il personale specializzato TEMA SINERGIE è a Vostra disposizione.

Specification and Acceptance Testing of Radiotherapy Treatment Planning Systems

IAEA TEDOC 1540 – April 2007

a cura di Maria Grazia Brambilla

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

Il documento si fonda sul presupposto che sia necessario supportare gli utenti nello sviluppo di procedure atte alla realizzazione dei test di accettazione, del *commissioning* e dei controlli periodici della qualità delle prestazioni dei sistemi per pianificazione radioterapica assistita dal computer (*treatment planning systems, TPS*), poiché si tratta di dispositivi ormai molto diffusi e praticamente indispensabili nel lavoro di routine, soprattutto nell'implementazione di tecniche sofisticate. Esso segue il rapporto tecnico dell'International Atomic Energy Agency (IAEA) n. 430 "*Commissioning and quality assurance of computerized planning systems for radiation treatment of cancer*" del 2004 e apparentemente ne è la naturale semplificazione, alla luce di quanto contenuto del Booklet n. 7 dell'European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) "*Quality assurance of treatment planning systems: practical examples for non IMRT photon beams*" sempre del 2004. Il rapporto tecnico IAEA n. 430 sopra citato è però di un documento molto articolato, che comprende e descrive nel dettaglio un grandissimo numero di test e procedure di controlli dosimetrici e no. Il documento tecnico 1540 nasce invece per costituire delle linee guida per i test delle prestazioni di un sistema per la pianificazione computer-assistita che sia di aiuto soprattutto in centri in cui l'accettazione di tali dispositivi costituisca un pesante onere, a causa dell'elevato carico di lavoro e/o delle limitate risorse di personale.

Una rapida introduzione illustra il punto di partenza del documento, facendo chiaramente riferimento alle più recenti pubblicazioni sull'argomento a livello internazionale, dal rapporto tecnico IAEA 430, al Booklet n. 7 dell'ESTRO, al rapporto del Task Group 53 dell'American Association of Physicists

in Medicine e al rapporto della Netherlands Commission on Radiation Dosimetry, affermando però che nessuna di esse è strutturata come un protocollo di semplice applicazione. Viene inoltre sottolineato che, rispetto a quella di qualsiasi altra apparecchiatura di normale utilizzo in radioterapia, l'accettazione del TPS è complicata dalla priorità di acquisire tutti i dati necessari all'implementazione delle unità radiogene per le quali si desidera conoscere la distribuzione della dose nel paziente. E' quindi evidente che l'operazione necessiti un lungo tempo prima di essere completata e che l'accettazione vera e propria accada prevalentemente ben dopo che il fornitore ha terminato l'installazione, se non si desidera confinare quest'ultima al mero compito di controllare su una lista che il materiale richiesto sia tutto stato consegnato e sia potenzialmente in grado di funzionare.

La normativa al riguardo è inoltre rimasta non particolarmente chiara sino al 2000, anno in cui l'International Electrotechnical Commission (IEC) ha pubblicato il rapporto 62083, "*Medical electrical equipment – Requirements for the safety of radiotherapy treatment planning systems*", inteso a costituire uno standard prevalentemente per i costruttori, anche se attualmente non è ben chiaro se e fino a che punto essa venga applicata. Il documento IAEA (che fa riferimento ai soli sistemi che lavorino su fasci di fotoni, mediante sole tecniche standard) giunge quindi alla necessaria conclusione che si debba fornire un primo insieme di dati mediante i quali configurare alcune unità di trattamento di riferimento sul nuovo TPS e un secondo insieme di dati che contenga il risultato delle misure eseguite su tali unità in condizioni di difficoltà crescente, attraverso i quali provare il risultato del calcolo eseguito dal sistema in con-

dizioni analoghe. In questo modo, si eviterebbe all'utilizzatore l'impegno di acquisire i dati per la preparazione delle sue unità radiogene nel sistema e per il confronto del dato calcolato con il misurato al solo fine di completare le prove di accettazione del sistema in tempi rapidi. A tale scopo il documento è corredato da un CD-ROM contenente le informazioni suddette, da utilizzare naturalmente esclusivamente per dimostrare che le prestazioni del sistema siano conformi al rapporto IEC 62083.

Il secondo capitolo espone scopi e propositi della pubblicazione, esplicitando che essa serve sia per i costruttori/ venditori/ installatori che per coloro i quali acquistino o comunque utilizzino il prodotto. Viene inoltre nuovamente affermato che essa considera come punto di partenza il rapporto IEC 62083 o, meglio, l'interpretazione che IAEA ne fa, cercando di mantenersi il più aderente possibile allo spirito con il quale esso è stato concepito. Infine si afferma che il documento IAEA cerca di tenere conto prevalentemente delle esigenze dei paesi in via di sviluppo e pertanto fa riferimento ai TPS di base, tralasciando dispositivi o moduli dedicati a tecniche particolari o sofisticate.

Il capitolo successivo è volto a chiarire il modo in cui utilizzare il documento, esplicitando in particolare i concetti di *type tests*, cioè le prove che deve eseguire il costruttore in casa madre, per stabilire che il sistema sia confacente a specificati criteri, e di *site tests*, cioè le prove che il sistema sia confacente a specificati criteri, da effettuarsi subito dopo l'installazione presso il cliente, eseguite congiuntamente da fornitore/installatore e cliente/utilizzatore, e di test addizionali, a completamento dei precedenti e stabiliti di comune accordo tra fornitore/installatore e cliente/ utilizzatore. Concetti analoghi erano precedentemente stati introdotti nel Booklet n.7 con il nome di *vendor acceptance tests* e *user commissioning tests*, per i quali venivano piuttosto chiaramente indicate responsabilità e modalità. In modo un po' meno sistematico anche il rapporto tecnico IAEA n. 430 dava indicazioni analoghe, pur senza esplicitamente dare un nome alla categoria delle prove.

Il quarto capitolo è dedicato ad illustrare

la provenienza e la genesi dei dati forniti sul CD-ROM e le modalità che ne consentono un corretto utilizzo.

Nei capitoli quinto e sesto, vengono esposti su tabelle sintetiche i *type tests* e i *site tests*, che fanno esplicito riferimento alla loro classificazione sul rapporto IEC 62083 e che sono spesso completati da chiarimenti sull'interpretazione da parte di IAEA e da dettagli specifici. Un'analogia breve tabella viene fornita nel capitolo settimo riguardo i test aggiuntivi, per il dettaglio dei quali si rimanda agli accordi specifici fornitore-utente. Sostanzialmente i *site tests* non sono che alcuni dei *type tests* e possono venire completati dalle prove mancanti con i test opzionali; ciò che è importante è che il fornitore debba dimostrare all'utente che il sistema che è stato appena installato soddisfa requisiti ben precisi e che i risultati delle prove sul sito non siano discosti per più dello 0.5% da quelli ottenuti in casa madre.

Le appendici A, B e C descrivono nel dettaglio i test dei vari tipi, con espliciti riferimenti ai dati forniti nel CD-ROM allegato e alle modalità con le quali servirsene, mentre l'allegato D fornisce una rappresentazione iconografica dei test, con una visione immediata delle posizioni di valutazione richieste.

Completano il lavoro i riferimenti bibliografici, per la verità estremamente familiari a chi si occupa dell'argomento, e un glossario che punta spesso alle definizioni delle pubblicazioni IEC.

Il documento è disponibile in rete, non corredato del CD-ROM cui fa riferimento, e le osservazioni fatte fin qui sono pertanto limitate all'analisi del solo scritto; l'acquisto del rapporto comprende anche la fruibilità dei dati su CD-ROM, ma è subordinato a ordine e deve necessariamente sottostare alle limitazioni imposte dai tempi di consegna.

Anche senza la possibilità di verificare completamente quanto riportato nel supporto informatico allegato al rapporto, è comunque possibile apprezzare le intenzioni con le quali esso è stato concepito e approvato: l'utente, anche nelle realtà di centri di radioterapia ormai avviati e di consolidata esperienza, si trova spesso solo

davanti al nuovo prodotto, del quale conosce le specifiche tecniche dichiarate dalla ditta, spesso scarse e improntate largamente a pubblicizzare il prodotto per allargarne il mercato. Il fornitore, che praticamente sempre, almeno in Italia, rappresenta soltanto il costruttore, si ritira, lasciando che l'utilizzatore se la sbrogli da sé con l'acquisizione dei dati e i controlli, oppure si limita a fare da tramite con la casa madre, in caso di problemi o richieste di chiarimenti specifici. L'informazione mediata è a volte anche fonte di fraintendimenti e di perdite di tempo uomo e tempo macchina, con le immaginabili conseguenze. Se a ciò si aggiunge una documentazione talvolta carente sulle modalità di acquisizione dei dati e sui principi su cui gli algoritmi di calcolo della dose o altro si fondano, l'orizzonte si delinea poco sereno per chi deve mettere in funzione clinicamente il sistema, specialmente se deve farlo in tempi rapidi. La documentazione fornita dal costruttore, inoltre, è spesso totalmente priva di informazioni sulle reali prestazioni del sistema, specialmente in termini dosimetrici, o comunque è molto carente e le richieste dell'utente al riguardo cadono nel vuoto.

Non è da dimenticare infine l'osservazione che il rapporto fa a proposito della dicotomia tra costruttore e fornitore, nel nostro paese esistente pressoché per il 100% dei sistemi commercializzati: chi realizza il prodotto non corrisponde a chi lo commercializza e, spesso, l'utilizzatore si trova di fronte anche a una terza figura, che è l'installatore del sistema, ultima interfaccia con l'utente, quasi mai in grado di rispondere a quesiti specifici e costretto a riportare ad altri le richieste.

Questa situazione, soprattutto se il prodotto è di nuova introduzione sul mercato, è piuttosto difficile da affrontare, per la mancanza di esperienza o di adeguato addestramento da parte di fornitore/installatore e aggiunge ulteriore disagio all'utente. Un'altra dicotomia si trova in casa dell'utente stesso, dove il cliente, ovvero chi realmente acquista il prodotto, non corrisponde a chi

poi l'utilizza e solo in realtà in cui è consolidata la presenza del fisico in ambito medico e in cui esiste una solida e fattiva collaborazione con il fruitore ultimo del prodotto realizzato dal TPS, cioè il servizio di Radioterapia, si può fare in modo che l'acquisto venga fatto sulla base di considerazioni complete e non di natura puramente economica.

A partire da questi presupposti, il documento proposto dall'IAEA mette in condizione l'utilizzatore di avere a disposizione un prodotto che già il costruttore ha dovuto, per sua parte, validare secondo criteri chiari e provenienti da fonte autorevole; non solo, ma la documentazione ottenuta a seguito di queste prove deve essere prodotta come parte del manuale d'uso del sistema. Inoltre, all'atto dell'installazione, l'utilizzatore può avere il supporto del fornitore per la validazione del sistema sul sito, ottima occasione per familiarizzare con il sistema ed effettuare un addestramento addizionale. Qualsiasi prova ulteriore si ritenga inoltre di aggiungere a quelle stabilite dai *site tests* va poi dibattuta e condivisa con il fornitore, evitando così fastidiose e spesso sterili discussioni, a seguito delle quali, avendo ormai acquisito il sistema, l'utilizzatore è costretto a "subirne" le prestazioni o le mancate prestazioni, prendendo esclusivamente atto di quanto il suo TPS sa o non sa fare.

Va comunque fatto osservare che l'esecuzione dei test diffusamente spiegati nel rapporto IAEA, in quanto eseguite su dati relativi a unità radiogene per così dire "ideali", non esentano l'utilizzatore dal validare il sistema con le unità radiogene configurate da lui o dalla casa madre per lui, con le quali verranno effettivamente realizzati i trattamenti. Si tratta però, a questo punto, di applicare dei criteri di validazione basati sul presupposto che il fatto che il sistema soddisfi i requisiti richiesti da IEC sia assodato, ma che sia necessario verificare come siano state inserite le unità radiogene di interesse clinico e come l'utente sia in grado di gestirle.

Sensori scintillanti in fibra ottica per applicazioni in medicina

Anna Vedda¹, Mauro Fasoli¹, Eleonora Mones², Federica Moretti¹, Ivan Veronese³, Sabrina Vigorito⁴ e Giampiero Tosi⁴

¹Dipartimento di Scienza dei Materiali dell'Università di Milano Bicocca, Milano

²Servizio di Fisica Sanitaria dell'Ospedale Maggiore della Carità, Novara

³Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi di Milano e INFN, Sezione di Milano

⁴Servizio di Fisica Sanitaria dell'Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Recentemente si assiste ad una crescente esigenza di nuovi sistemi di rivelazione di radiazioni ionizzanti per applicazioni in medicina, grazie al notevole sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e radioterapiche. Fra i principali requisiti che i sensori devono possedere si annoverano in particolare elevata sensibilità e riproducibilità, costanza della risposta anche in seguito a notevoli dosi di irraggiamento, dimensioni ridotte, indipendenza dall'angolo di irraggiamento e dall'energia della radiazione. Inoltre, la possibilità di effettuare misure *in vivo*, ovvero durante l'irraggiamento stesso, costituisce un notevole vantaggio allo scopo di una corretta valutazione della dose impartita al paziente. Per poter operare *in vivo*, è altresì necessario che il sistema dosimetrico consenta la rivelazione *on-line* dei segnali a distanza opportuna dalla zona di irraggiamento.

Esempi di sensori di radiazioni che operano a distanza sono quelli a fibra ottica, che allo stato attuale sono oggetto di ricerca scientifica a livello internazionale. Essi consistono in una piccola porzione (circa 1 cm) di fibra sensibile alle radiazioni che opera come sensore ottico, accoppiata fisicamente a una fibra ottica passiva lunga a piacere (anche diversi metri) per il trasporto del segnale al sistema di rivelazione. A scopo dosimetrico possono essere sfruttati diversi fenomeni ottici quali l'assorbimento radioindotto (colorazione), la popolazione di difetti o livelli di trappola del materiale, la scintillazione¹. Quest'ultimo effetto, tipico dei materiali detti scintillatori, è l'unico in grado di fornire anche una valutazione istantanea del rateo di dose e quindi un controllo *in vivo* della dose assorbita. Si ricorda che uno scintillatore è un

materiale in grado di assorbire energia sotto forma di radiazioni ionizzanti (raggi X, gamma o particelle cariche) e di convertirla in modo efficiente e in tempi molto brevi (dai nanosecondi ai millisecondi) in fotoni nel campo del visibile o nel vicino ultravioletto. Il fenomeno fisico viene chiamato "scintillazione" o "radioluminescenza", ovvero emissione di luminescenza indotta da radiazioni ionizzanti. Quando viene accoppiato a opportuni sistemi di rivelazione, quali per esempio tubi fotomoltiplicatori o fotodiodi, uno scintillatore è in grado di fornire una misura diretta della radiazione ionizzante².

La silice pura, materiale costituente le fibre ottiche, possiede emissioni di scintillazione alquanto deboli dovute a impurezze e difetti intrinseci. L'introduzione di opportuni ioni attivatori consente di aumentare notevolmente l'emissione di scintillazione del materiale, rendendo quindi possibile la discriminazione del segnale proveniente dalla porzione attiva di fibra collocata nel punto di interesse dosimetrico da quella eventualmente proveniente dalla fibra passiva.

Per quanto riguarda gli attivatori, l'utilizzo di ioni di terre rare è in linea di principio l'approccio più promettente, considerata la loro elevata efficienza luminosa. Nel seguito verranno presentate le caratteristiche fisiche di un dosimetro a fibra ottica che vede la porzione di fibra attiva realizzata con silice "drogata" con ioni Cerio luminescenti. Il materiale è prodotto dal Dipartimento di Scienza dei Materiali dell'Università di Milano-Bicocca, e l'attività di sviluppo e sperimentazione del sensore viene condotta nell'ambito di un progetto della Regione Lombardia* anche in col-

*Progetto Regione Lombardia "New scintillating glasses (NSG)" per la promozione dell'eccellenza nei meta-distretti industriali lombardi - Area tematica meta-distrettuale Nuovi Materiali (anni 2006-2008) con la partecipazione di: Università degli Studi di Milano-Bicocca, Istituto Europeo di Oncologia, FRAEN CORPORATION S.R.L., ELSE S.R.L., O.D.L. S.P.A., STARLITE S.R.L.

laborazione con l'Ospedale Maggiore della Carità di Novara.

La tecnologia di preparazione del vetro si basa sulla tecnica Sol-Gel, che consente di ottenere vetri di notevole efficienza luminosa e, grazie all'assenza di fondenti nella loro composizione, con caratteristiche di completa compatibilità con le fibre ottiche standard e la loro tecnologia.

In uno schema semplificato il processo produttivo di un vetro Sol-Gel in forma di monolita può essere riassunto come segue:

- 1) preparazione del Sol ponendo a reagire in un opportuno solvente il precursore del silicio (ad esempio tetra etil-ortosilicato - TEOS), il drogante (nitrato della terra rara) e l'acqua di idrolisi;
- 2) permanenza del sol in una camera termostata in attesa della transizione Sol-Gel;
- 3) una volta ottenuto il gel, eliminazione per lenta evaporazione del solvente fino ad ottenere un monolita di Xerogel;
- 4) sinterizzazione per ottenere il vetro scintillante a una temperatura di poco superiore a 1000°C;
- 5) attivazione dello scintillatore con un processo termico rapido (*Rapid Thermal Treatment* - RTT) alla temperatura di 1600 - 1800° C o mandando a fusione la massa vetrosa.

Con una modifica della procedura descritta, si è potuto facilmente produrre polvere del vetro descritto al posto di un monolita; utilizzando la tecnica del *powder in tube* si sono poi ottenute fibre ottiche di vetro drogato con Cerio in grado di emettere e convogliare efficientemente luminescenza quando esposte a radiazioni.

In breve la produzione di fibre scintillanti può essere così riassunta:

- 1) produzione di un gel umido come descritto sopra (passaggi 1 e 2)
- 2) polverizzazione del gel e disidratazione dello stesso a dare una polvere di erogel
- 3) sinterizzazione della polvere a circa 1000° C
- 4) trattamento termico ad alta temperatura della stessa
- 5) impaccamento della polvere in un tubo di silice in vuoto spinto
- 6) collasso del tubo per fusione e immediata

filatura dello stesso volta a produrre la fibra scintillante. (I punti 5) e 6) costituiscono la tecnica sopra citata di *powder in tube* per la preparazione di fibre).

- 7) collegamento di uno spezzone (circa 1 cm) della fibra prodotta con una fibra ottica ad ampia apertura numerica mediante *fusion splicing*, ovvero incollaggio tramite fusione.

In una prima fase di sperimentazione è stato possibile dimostrare l'efficacia di prototipi di sensori per radiazione, e la loro competitività rispetto ad altre tecnologie dello stato dell'arte. Nel seguito vengono presentati alcuni risultati significativi.

La Figura 1 mostra spettri di radioluminescenza ottenuti su monoliti di silice contenenti 0.1% molare di Cerio, a diverse temperature di densificazione del vetro. Si osserva l'aumento dell'intensità degli spettri all'aumentare della temperatura, indice del progressivo desorbimento di elementi organici e della formazione del vetro che viene completata a circa 1050 °C³.

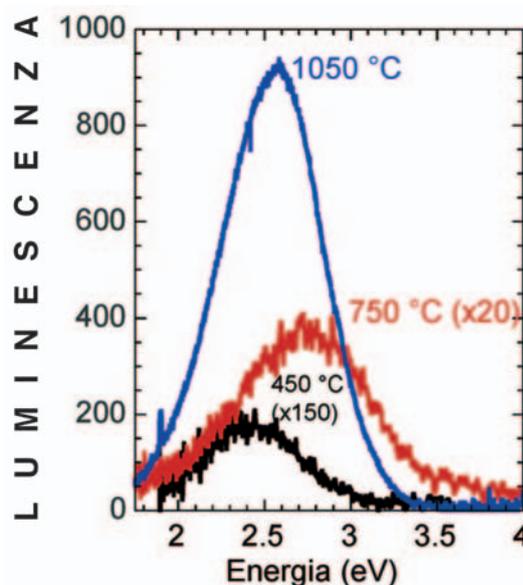


Fig. 1: Radioluminescenza indotta da raggi X (30 kV) in SiO₂:0.1 mol% Ce densificata a diverse temperature come indicato nella figura.

La Figura 2 mostra invece il notevole incremento del segnale di radio-luminescenza indotto da RTT (*Rapid Thermal Treatment*) a 1600-1800 °C. Come si può osservare, dopo tale trattamento l'intensità di radiolumi-

nescenza risulta circa 2 volte superiore a quella di $\text{Bi}_4\text{Ge}_5\text{O}_{12}$ (BGO), un cristallo scintillatore commerciale considerato come riferimento per questo studio⁴.

Alcune proprietà dosimetriche delle fibre ottiche preparate a partire dai monoliti sono riportate nelle successive figure, dove sono considerati irraggiamenti sia con raggi X⁵ che con fotoni di più alta energia⁶. Nel primo caso (Figura 3) si può apprezzare l'ottima linearità di risposta su un ampio intervallo di ratei di dose, da circa 6×10^{-3} a oltre 10 mGy/s. Nella figura, la linea tratteggiata orizzontale è il valore medio delle fluttuazioni statistiche del fondo del fotomoltiplicatore (EMI 9125 QB); nell'ipotesi di linearità della risposta anche a basse dosi, si evince che il dosimetro può essere in grado di rivelare anche ratei di dose inferiori a 10^{-3} mGy/s⁵.

La Figura 4 mostra invece una serie di misure di radioluminescenza effettuate esponendo la fibra attiva a un fascio di fotoni di dimensione $10 \times 10 \text{ cm}^2$ generati da una unità di Cobaltoterapia. Il dosimetro è stato collocato alla profondità di 5 cm in un fantoccio ad acqua, posizionato a una SSD (*Source-Surface Distance*) di 80 cm. Le misure sono state effettuate irraggiando la fibra per 1 minuto, con un rateo di dose di 36 cGy/min alla profondità di misura. L'altezza e l'integrale delle curve sono proporzionali rispettivamente al rateo di dose e alla dose totale assorbita. La riproducibilità, calcolata come errore percentuale della media dell'integrale di 10 curve, risulta dell'ordine di 0.5% confrontabile con i valori di ripetibilità tipici delle camere ionizzazione.

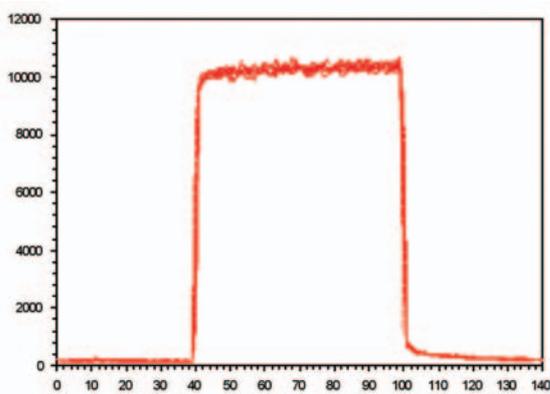


Fig. 4: Serie di misure di Radioluminescenza della fibra vs. tempo di irraggiamento, ottenute utilizzando un fascio di fotoni prodotti da una unità di Cobaltoterapia.

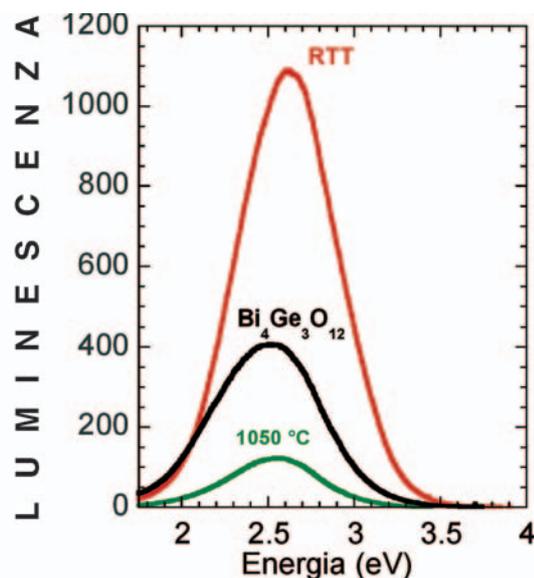


Fig. 2: Radioluminescenza indotta da raggi X (30 kV) in $\text{SiO}_2:0.1 \text{ mol\% Ce}$ densificata a $1050 \text{ }^\circ\text{C}$ (curva verde) oppure in seguito a RTT (curva rossa). Per confronto si riporta anche lo spettro di un cristallo di $\text{Bi}_4\text{Ge}_5\text{O}_{12}$ (curva nera).

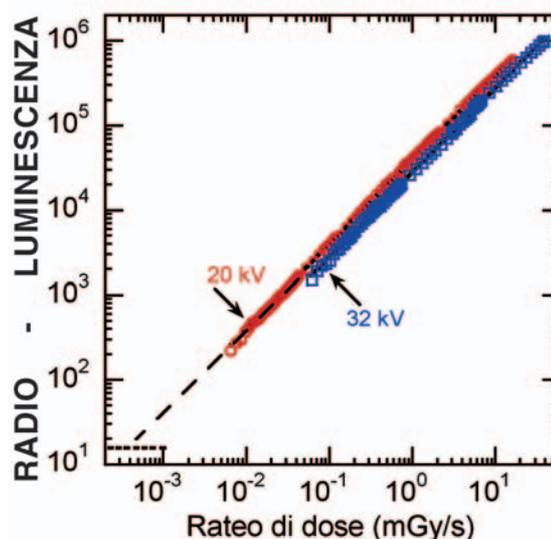


Fig. 3: Radioluminescenza di una fibra composita con la parte attiva contenente 0.05 mol% di Cerio, a diversi ratei di dose utilizzando raggi X da 20 kV e 32 kV. La linea tratteggiata orizzontale rappresenta le fluttuazioni statistiche del fondo del fotomoltiplicatore.

La Figura 5 mostra un confronto tra la curva di dose in profondità di un campo 10 x 10 cm² misurata con la fibra attivata al Cerio e quella ottenuta con una camera a ionizzazione ExradinA12. Si osserva un buon accordo tra i due sistemi.

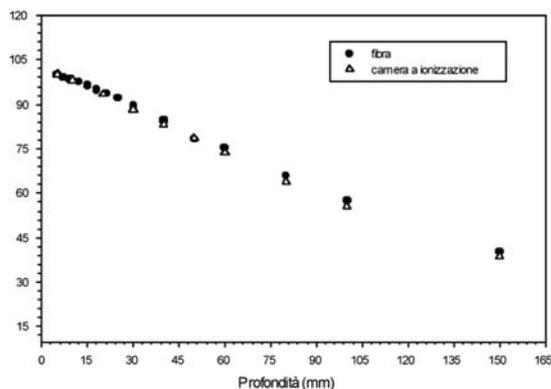


Fig. 5: Curva di dose in profondità di un fascio di fotoni prodotti da una unità di Cobaltoterapia misurata con la fibra e con una camera a ionizzazione.

Le ridotte dimensioni del diametro della fibra (circa 200 micron) rendono il sistema particolarmente adatto alla caratterizzazione dosimetrica di campi piccoli. La Figura 6 mostra la misura degli *Output Factor* di campi stereotassici effettuata sia con la fibra attivata al Cerio sia con una microcamera a ionizzazione (Exradin A16). I collimatori stereotassici di forma circolare e diametro tra 12.5 mm e 40 mm sono montati su un acceleratore lineare Varian Clinac 600 DBX che genera fotoni da 6 MV. La fibra è stata posta verticalmente sull'asse del fascio in un fantoccio ad acqua alla profondità di 16 mm e il valore degli *Output Factor* è stato calcolato facendo il rapporto della lettura di ogni campo rispetto al campo di riferimento 10 x 10 cm².

Si osserva un buon accordo tra i valori ottenuti con i sistemi di misura soprattutto a partire dal campo di diametro 15 mm. Si evidenzia una piccola discrepanza (dell'ordine dell'1%) per il collimatore da 12.5 mm dovuta probabilmente alla minore dimensione della fibra rispetto al volume di raccolta della microcamera.

Le caratteristiche fisiche e geometriche del nuovo rivelatore ne rendono proponibile

l'impiego in numerose applicazioni mediche, in campo sia diagnostico che terapeutico. Nell'ambito del progetto "New scintillating glasses" finanziato dalla Regione Lombardia è stata quindi avviata la sperimentazione del nuovo dosimetro a fibra ottica scintillante (v. Fig. 6) in alcuni settori specifici.

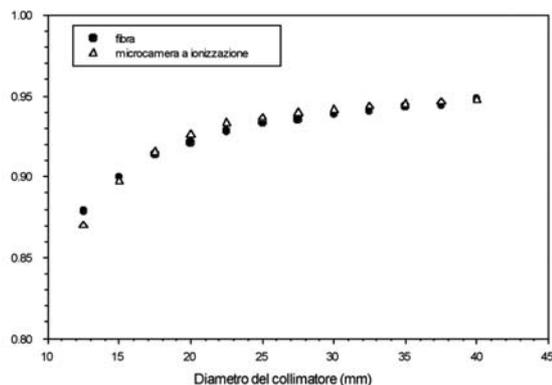


Fig. 6: *Output Factor* di campi stereotassici misurati con la fibra attivata al Cerio e confrontati con quelli ottenuti con un microcamera a ionizzazione.

Le caratteristiche innovative del sensore a fibra ottica possono essere così riassunte:

- volume ridotto (diametro della fibra 100-200 micron); ciò comporta la possibilità di misure di dose puntuali e con trascurabile perturbazione del campo di irraggiamento
- possibilità di misure simultanee in numerosi punti tramite l'uso di diverse fibre collegate alla stessa unità di lettura
- possibilità di misure di tipo remoto a distanza di diversi metri dal campo di irraggiamento
- utilizzo in tempo reale e *in vivo* (misure del rateo di dose in intervalli temporali a partire da 10 ms, accoppiate a misure di dose totale accumulata progressivamente durante l'irraggiamento)
- elevata sensibilità e riproducibilità
- indipendenza della sensibilità dalla dose accumulata
- indipendenza della risposta dalle condizioni ambientali (quali temperatura fino almeno a 50 °C, pressione, umidità dell'aria)
- linearità della risposta in un ampio intervallo di dose e di ratei di dose⁶

- trascurabile degrado del dosimetro fino a dosi accumulate di almeno 1000 Gy⁵
- assenza di tossicità

Le caratteristiche del nuovo dosimetro a fibra ottica (v. Fig. 7), e in particolare l'ampio *range dinamico*, l'elevata risoluzione spaziale conseguente alla piccole dimensioni e

l'assenza di connessioni elettriche, con conseguente possibilità di impiego sicuro per misure anche *in vivo*, ne rendono proponibile l'impiego in moltissimi ambiti diagnostici e terapeutici. La prossima realizzazione di un sistema dosimetrico "multidetettore" (sino a 10 rivelatori) consentirà di ampliare ulteriormente le possibilità di impiego.



Figura 7. Il prototipo del nuovo dosimetro: un fotomoltiplicatore (o un diodo) raccoglie la luce prodotta dalla radiazione nel vetro radioluminescente e trasportata dalla fibra ottica e la trasforma in un segnale elettrico.

Possibili applicazioni in radiodiagnostica

Mammografia. La mammografia, come è ben noto, costituisce la tecnica diagnostica più efficace e più diffusa per la diagnosi precoce di tumori mammari. In particolare, lo *screening* mammografico viene considerato giustificato proprio in considerazione del beneficio conseguente a un'eventuale diagnosi precoce e, dove organizzato, viene eseguito con frequenza biennale su donne apparentemente sane, a partire da un'età di 40-45 anni. In alcuni casi, seppure rari, l'esame deve essere ripetuto, per motivi clinici o tecnici, sulla stessa paziente, aumentando così, pur se in misura molto limitata, il rischio di insorgenza di un tumore radioindotto. I descrittori usuali della dose (dose di ingresso e dose ghiandola media, calcolate a partire dai parametri di esposizione) forniscono una buona stima della dose assorbita.

L'uso del nuovo dosimetro a fibra ottica potrà consentire, in casi selezionati, una verifica dosimetrica *in vivo*, resa possibile anche dalla scarsa perturbazione dell'immagine dovuta alla presenza del rivelatore (v. Fig. 8).

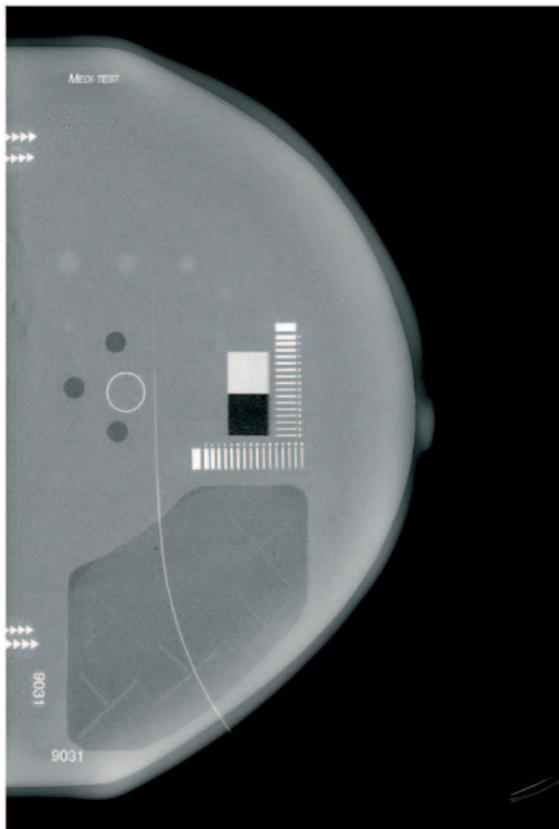


Figura 8. Immagine di fantoccio per mammografia, spessore 43 mm (28 kV – 58 mAs – combinazione anodo-filtro: Mo/Rh - dose ghiandolare media 1.32 mGy), nella quale sono visibili il rivelatore e la fibra ottica.

Tomografia computerizzata. Nei paesi industrializzati la TC contribuisce per circa il 50% alla dose collettiva dovuta a esami radiologici. La recente introduzione della tomografia “multistrato” (MSCT), se da un lato consente l’acquisizione in tempi estremamente brevi delle immagini TC di ampie regioni corporee e una grande accuratezza diagnostica, dall’altro può comportare, se non impiegata con grande cautela, l’assorbimento di dosi molto elevate, anche di qualche decina di mSv, nella regione corporea esaminata. In base alla normativa CEI-EN il *software* di ogni apparecchiatura deve prevedere il calcolo sia dei descrittori usuali, sia della dose nella regione esaminata a partire dai parametri di acquisizione, e la sua pre-

sentazione sul monitor della consolle di comando e controllo dell’apparecchiatura. Prima di applicare uno specifico protocollo di acquisizione, l’operatore ha quindi a disposizione lo “strumento” idoneo all’ottimizzazione dosimetrica della procedura. Spesso, peraltro, le verifiche dosimetriche dimostrano che i valori calcolati dal *software* non sono sufficientemente accurati. In questo caso, l’uso del nuovo dosimetro a fibra ottica, la cui presenza non introduce alcuna perturbazione dell’immagine, potrà consentire la misura *in vivo* e in tempo reale della dose in più punti diversi, particolarmente utile e significativa nel caso di valutazioni dosimetriche su pazienti sottoposte a esami di TC in gravidanza.

Procedure radiologiche interventistiche.

La dose erogata al paziente nel corso di procedure interventistiche (quali cateterismo cardiaco, carotidografia, embolizzazione, ecc.) può essere molto elevata. In alcuni casi, documentati anche nella letteratura, la dose cutanea è stata superiore alla soglia per effetti deterministici sulla cute (eritema, radiodermite e successiva radionecrosi). Anche la dose assorbita dagli operatori, soprattutto per esposizione parziale (mani e avambracci, cristallino, tiroide) può essere molto elevata, tanto da dover adottare provvedimenti radioprotezionistici (quali la limitazione del numero di procedure/operatore) intesi a prevenire il superamento dei limiti di dose. Il nuovo sistema dosimetrico, nella versione “multidetettore” potrà trovare ampie possibilità di impiego per il monitoraggio, *in vivo* e in tempo reale, della dose ai pazienti in numerose posizioni corporee, nonché per il monitoraggio dosimetrico degli operatori.

Possibili applicazioni in radioterapia

Per le sue caratteristiche intrinseche il nuovo dosimetro a fibra ottica potrà, dopo opportuna calibrazione, essere impiegato per misure dosimetriche con qualsiasi tipo di radiazione e per qualsiasi tecnica radioterapica; qui di seguito, vengono illustrate quelle nelle quali i vantaggi rispetto ai sistemi dosimetrici tradizionali appaiono più rilevanti.

Dosimetria *in vivo* durante trattamenti IMRT di tumori della regione cervico-facciale. La radioterapia a modulazione di intensità è ormai divenuta la tecnica standard per il trat-

tamento di tumori della regione cervico-facciale, quali ad esempio tumori del rino- e dell'orofaringe. Essa consente di ottenere una elevata conformazione della dose alla forma e alle dimensioni del volume bersaglio, con un discreto risparmio degli organi e delle strutture radiosensibili adiacenti (midollo spinale, nervo ottico, ghiandole parotidi, eccd.).

La misura *in vivo* della dose di ingresso mediante diodi oppure rivelatori a termoluminescenza, che è particolarmente utile nella radioterapia convenzionale, non è altrettanto significativa e accurata nell'impiego di campi a intensità modulata, a causa degli elevati gradienti di dose. Recentemente, l'introduzione dei dosimetri a semiconduttore micro-Mosfet ha permesso di superare, almeno in parte, le difficoltà sopra accennate: per le loro dimensioni, per la dipendenza direzionale della risposta e, soprattutto, per la elettrica, però, essi non possono essere utilizzati per misure endocavitarie. Poiché nella più parte dei casi la cavità nasale è compresa nel PTV, il nuovo dosimetro a fibra ottica potrà invece essere inserito in un sottile catetere e introdotto all'interno della cavità, consentendo così una verifica estremamente accurata e spazialmente selettiva dell'accuratezza dei valori calcolati dal sistema di *treatment-planning*. Il sistema multi-detettore permetterà una verifica dosimetrica in un numero elevato di punti.

Dosimetria *in vivo* durante trattamenti guidati dalle immagini sotto controllo fluoroscopico (IGRT). L'accuratezza di erogazione della dose al volume bersaglio è strettamente correlata alla possibilità di valutare e tenere sotto controllo il movimento degli organi, determinato sia da processi fisiologici sia dagli atti respiratori. L'efficacia terapeutica delle tecniche radioterapiche più sofisticate e spazialmente selettive (irradiazione stereotassica, IMRT) può essere del tutto compromessa dalla mancanza di controllo del movimento degli organi e, conseguentemente, del volume bersaglio. Recentemente, sono state sviluppate e introdotte nella pratica clinica radioterapica nuove tecniche di *imaging* che consentono, in occasione di ciascuna sessione di trattamento, di visualizzare direttamente il volume bersaglio (*cone-beam CT*, US).

Altre tecniche, quali quelle basate su un sistema di *imaging* fluoroscopico installato direttamente sull'acceleratore (*On-board imager*, Varian) consentono di visualizzare in tempo reale il movimento del volume bersaglio. Nei casi in cui si utilizzi anche il *gating* respiratorio, le immagini fluoroscopiche devono essere acquisite prima di ciascuna sessione di trattamento, al fine di verificare la correlazione fra il *pattern* respiratorio e il movimento del volume bersaglio. In tale contesto, il nuovo dosimetro, in particolare quello a multi-detettore, potrà essere vantaggiosamente impiegato per misurare il contributo dell'esplorazione fluoroscopica alla dose al paziente.

Dosimetria *in vivo* nella radioterapia intraoperatoria. La dosimetria *in vivo* riveste un ruolo molto importante nella radioterapia intraoperatoria (IORT) con fasci di elettroni. Essa prevede la somministrazione di una dose singola molto elevata al paziente. Le caratteristiche principali di un sistema dosimetrico utilizzabile per misurare *in vivo* la dose somministrata sono le seguenti: lettura della dose in tempo reale, perturbazione trascurabile del campo di trattamento, piccole dimensioni, assenza di connessioni elettriche e risposta indipendente dalla dose per impulso, dall'angolo di incidenza del fascio e dalla temperatura corporea. A tutt'oggi, per misure dosimetriche *in vivo* in corso di IORT sono state utilizzate pellicole gaf-cromiche (che, come è ben noto, non sono in grado di consentire una valutazione dosimetrica in tempo reale) e diodi micro-Mosfet, che però necessitano di una connessione elettrica e presentano una forte anisotropia della risposta, e sono quindi scarsamente affidabili.

Nell'ambito della IORT per tumori mammari in fase iniziale, il nuovo dosimetro a fibra ottica sarà oggetto di uno studio approfondito, in quanto potrà essere utilizzato per la misura sia della dose di ingresso, in corrispondenza del centro del letto chirurgico, sia della dose di uscita, e cioè al di sotto del tessuto mammario residuo, a livello dello schermo utilizzato per proteggere i tessuti sottostanti. Di particolare utilità sarà l'impiego del dosimetro multi-detettore, che consentirà la misura della dose anche in corrispondenza di zone periferiche.

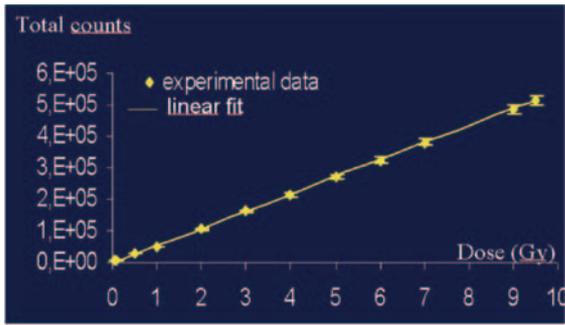


Figura 9. Le misure eseguite preliminarmente su fasci di elettroni pulsati, mostrano un'ottima linearità della risposta su un ampio intervallo di dosi.



Figura 10. L'acceleratore lineare Novac 7 per IORT sul quale sono state eseguite le prime misure.

Dosimetria *in vivo* nell'irradiazione corporea totale (TBI). Come è sottolineato nelle linee guida internazionali e nazionali sull'assicurazione della qualità nell'irradiazione corporea totale, la complessità di questa particolare tecnica radioterapica, che ha lo scopo di somministrare una dose uniforme all'interno soma del paziente, rende praticamente

indispensabile l'esecuzione di accurate valutazioni dosimetriche *in vivo*. La dose all'emispessore, può essere determinata a partire da misure di dose in ingresso e in uscita in corrispondenza di diversi distretti anatomici, eseguite utilizzando diodi al silicio o rivelatori Mosfet posizionati sulla cute del paziente. In alternativa a queste tecniche dosimetriche, verrà studiata la possibilità di impiegare il nuovo dosimetro a fibra ottica, nella configurazione a multi-detettore: le sue caratteristiche più significative per questo tipo di impiego sono la robustezza meccanica, la durata di vita, l'indipendenza della risposta dalla temperatura corporea e, non meno importante, l'elevatissima risoluzione spaziale.

Dosimetria *in vivo* in brachiterapia.

In brachiterapia, la dosimetria *in vivo* viene eseguita principalmente per misurare la dose assorbita negli organi e nei tessuti critici prossimi al volume bersaglio. Si tratta, nondimeno, di una procedura poco diffusa, a causa soprattutto dell'incertezza globale del risultato, legata soprattutto agli elevati gradienti di dose tipici della brachiterapia. Le misure eseguibili con rivelatori a termoluminescenza non sono intrinsecamente in grado di fornire i valori della dose in tempo reale. Gli stessi dosimetri Mosfet hanno scarsissime possibilità di impiego, soprattutto a causa di limitazioni di tipo meccanico e all'anisotropia della risposta.

Il nuovo dosimetro a fibra ottica possiede tutte le caratteristiche che, almeno in linea di principio, lo rendono il rivelatore ideale per questo tipo di applicazione. I settori nei quali potrebbe essere vantaggiosamente impiegato sono i seguenti:

- dosimetria *in vivo* (retto ed eventualmente anche vescica) nei trattamenti ginecologici;
- dosimetria *in vivo* e in tempo reale (uretra) nell'impianto permanente di semi radioattivi (^{125}I) di tumori della prostata, con possibilità di modificare la disposizione programmata dei semi in funzione del valore misurato nell'uretra;
- utilizzazione del dosimetro, opportunamente calibrato e associato a fantocci dedicati, per una verifica rapida e accurata dell'attività delle sorgenti di ^{192}Ir e di ^{125}I .

Bibliografia

1. A.L. Houston, B.L. Justus, P.L. Falkenstein, R.W. Miller, H. Ning, R. Altemus, Nucl. Instrum. and Meth. In Phys. Res. B **184**, 55 (2001).
2. P. R. Rodnyi, "Physical processes in inorganic scintillators" CRC Press, New York (1997).
3. A. Vedda, A. Baraldi, C. Canevali, R. Capelletti, N. Chiodini, R. Francini, M. Martini, F. Morazzoni, M. Nikl, R. Scotti, G. Spinolo, Nucl. Instrum. And Methods in Phys. Res. A **486**, 259 (2002).
4. N. Chiodini, M. Fasoli, M. Martini, G. Spinolo, A. Vedda, M. Nikl and N. Solovieva, A. Baraldi and R. Capelletti, Appl. Phys. Lett. **81**, 4374 (2002).
5. A. Vedda, N. Chiodini, D. Di Martino, M. Fasoli, S. Keffer, A. Lauria, M. Martini, F. Moretti, G. Spinolo, M. Nikl, N. Solovieva, G. Brambilla, Appl. Phys. Lett. **85**, 6536 (2004).
6. E. Mones, I. Veronese, F. Moretti, M. Fasoli, G. Loi, E. Negri, M. Brambilla, N. Chiodini, G. Brambilla, A. Vedda, Nucl. Instr. And Methods in Phys. Res. A, **562** (1) 449 (2006).

Novità ICRP, ICRU, NRCRP a cura di Nuccia Canevarollo



ICRP SUPPORTING GUIDANCE 5

Analysis of the Criteria Used by the International Commission on Radiological Protection Annals of the ICRP Volume 36 Issue 4

Il report fornisce i valori numerici dei diversi livelli di protezione pubblicati dall'ICRP dalla Pubblicazione 60 in avanti.

Come è noto, vengono usati diversi termini per definire i livelli di protezione: limite di dose individuale, massima dose individuale, vincolo di dose, livello di esenzione, livello di esclusione, livello di azione, livello di intervento.

Qui si spiegano le ragioni fornite dalla Commissione per scegliere i valori numerici associati. In taluni casi il razionale su cui si basava il report originale poteva non essere del tutto esplicito: in tal caso il Task Group che ha preparato questo report fornisce la propria interpretazione.

Il report è stato preparato da un Task Group presso il CEPN, centro francese di ricerca e sviluppo per l'IRSN, ente francese per la protezione radiologica e la sicurezza nucleare.

È stato pubblicato dall'ICRP su permesso del CEPN e IRSN.



Sistema di frazionamento automatico

Mod. NMC-μ

Il sistema di frazionamento automatico Mod. NMC-μ è un sistema schermato a flusso laminare verticale progettato appositamente per la preparazione automatica di dosi per la diagnostica PET e per il frazionamento di dosi di radioisotopi della medicina nucleare convenzionale, in accordo con le procedure cGMP.

Il sistema di frazionamento automatico Mod. NMC-μ risulta una soluzione economica, versatile e tecnologicamente avanzata, per qualsiasi necessità nella dispensazione di prodotti radiofarmaceutici in PET e in medicina nucleare. Questo sistema è composto da:

► **Cella di manipolazione Med. Nucleare e PET Mod. NMC 30/DDS-VF** (foto 1)

Schermatura	Versione "Light"	Versione "Heavy"
	- Schermatura Pb su tutti i lati: 30 mm Pb	- Schermatura Pb su tutti i lati: 50 mm Pb
	- Finestra: 30 mm Pb Eq	- Finestra: 50 mm Pb Eq
	- Area calibratore: 50 mm Pb	- Area calibratore: 50 mm Pb
	- Peso totale: 3000 Kg	- Peso totale: 4000 Kg

Certificazioni

- U.S. Federal Standard 209E Classe 100 (M 3.5) (contaminazione particellare dell'aria)
- EEC GMP III ED. Classe "A" (contaminazione particellare dell'aria)
- ISO 14644-3 e NSF 49 (flusso laminare)

Dimensioni

Esterne: Larghezza: 1000 mm / Profondità: 850 mm / Altezza: 2480 mm
 Interne (utili): Larghezza: 740 mm / Profondità: 585 mm / Altezza: 730 mm

► **Nuova unità di frazionamento automatico delle dosi microDDS-A** (patent pending) (foto 2)

- Accuratezza in volume: $\sigma < 8 \mu\text{l}$
- Tempo medio di preparazione (per siringa): < 60 sec.

Esempi di accuratezza sull'attività in condizioni operative tipiche di una Radiofarmacia
 (Fine della sintesi: 120 mCi/mL - Siringa da 10 mCi e 30 mCi/mL - Siringa da 10 mCi):

Concentrazione EOS	120	mCi/mL
Attività richiesta in siringa	10	mCi (i.e. 0,083 mL)
Accuratezza	9,6	%
Concentrazione EOS	30	mCi/mL
Attività richiesta in siringa	10	mCi (i.e. 0,33 mL)
Accuratezza	2,4	%

- Conformità all'FDA 21 CFR part.11
- Moduli: database pazienti, gestione calibratore di dose, misura residuo, statistiche, veloce e facile inserimento dati del paziente, archivio database delle dosi facilmente scaricabile on-line.



Determinazione dell'Intracranial Compliance con tecniche a Risonanza Magnetica

Nocetti L.[4], Mantovani A.[5], Tavani F.[6], Cobelli M.[6]
Passeri A.[7], Pinna G.[5], Mavilla L. [6], Danielli C.[4]

^[4]S. C. di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico" di Modena

^[5]U.O. Neurochirurgia, "N.O.C.S.A.E.", AUSL Modena

^[6]U.O. Neuroradiologia, "N.O.C.S.A.E.", AUSL Modena

^[7]Dipartimento di fisiologia clinica, Università di Firenze

INTRODUZIONE

In Risonanza Magnetica, oltre ad immagini di tipo morfologico, è possibile ottenere un numero rilevante di parametri quantitativi. In particolare l'impiego di sequenze a contrasto di fase (PCA) rende possibile la quantificazione delle velocità dei tessuti in movimento come, ad es., il sangue e il liquido cerebrospinale (CSF).

Le sequenze PCA sono state largamente utilizzate nel tentativo di caratterizzare alcuni tipi di patologie legate all'alterazione della pressione intracranica (ICP) come la malformazione di Arnold-Chiari e l'ipertensione liquorale benigna, in quanto l'imaging radiologico non sempre fornisce un quadro completo non essendo ancora stati definiti, tra l'altro, criteri esaustivi per la diagnosi. I parametri rilevati si riferiscono quasi sempre a misure di velocità, flusso e volume liquorale all'altezza del tratto cervicale della colonna vertebrale in corrispondenza della forame magno, C1 e C2 [1,2,3]. I risultati non sempre concordanti fino ad ora pubblicati inducono a pensare che non si sia ancora identificato il parametro in grado di descrivere in maniera esaustiva l'ambito di normalità rispetto a quello patologico. Per cui la misura di un parametro correlato con la pressione intracranica potrebbe essere una valida alternativa nell'affrontare la diagnosi su questo tipo di patologie.

La Malformazione di Chiari 1 viene diagnosticata sulla base della discesa delle tonsille cerebellari (vedi fig1), che fungono da "tappo" per il circuito liquorale ed annovera, fra i sintomi, dal mal di testa acuto fino a deficit motori e sensoriali.

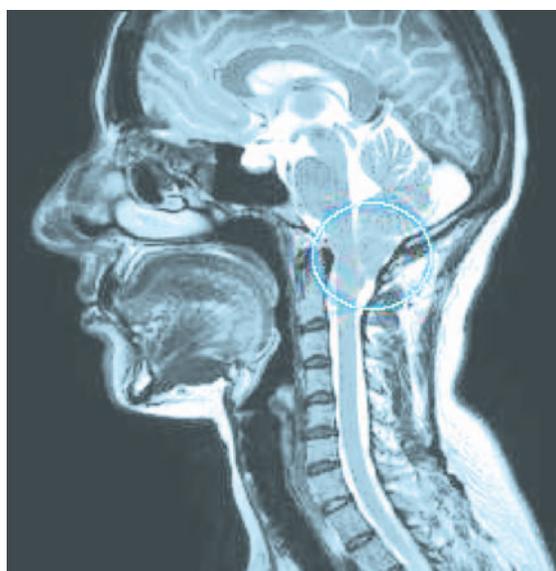


Fig 1 Esempio di MC1: discesa delle tonsille cerebellari a ostacolo del deflusso del CSF nel canale spinale

L'ipertensione liquorale benigna corrisponde ad un aumento della pressione liquorale intracranica (ICP) senza che siano evidenti le cause, quali, per es. la presenza di una massa cistica o tumorale all'interno dell'encefalo. Viene infatti denominata "pseudotumor cerebri". La misurazione della pressione liquorale in un certo numero di esperimenti ha portato ad identificare un intervallo di riferimento per l'ICP superiore ai 20-25 cmH₂O, (circa 15-18 mm Hg), laddove nei soggetti normali può variare dai 5 ai 15 mm Hg [5].

In questo studio è stato testato un metodo per la misura della Compliance Intracranica (ICC), parametro proporzionale all'inverso della pressione intracranica, sulla base di un

protocollo modificato a partire da quello proposto da Alperin et al.[4], su un gruppo di pazienti affetti da Malformazione di Arnold-Chiari o Ipertensione liquorale benigna e su un gruppo di soggetti sani. Il protocollo è stato applicato in via sperimentale, su un ristretto gruppo di pazienti con diagnosi di Malformazione di Arnold-Chiari di tipo 0 (medesimi sintomi della Chiari 1, ma senza segni radiologici), con l'obiettivo di mostrare come questo tipo di misura può essere utile elemento di indirizzo nella diagnosi. Vengono inoltre descritti i risultati delle misure effettuate in sede pre e post operatoria su un paziente con diagnosi di Chiari di tipo 0.

MATERIALI e METODI

Dalla fisiologia [6] è nota la relazione esponenziale fra la Pressione ed il Volume intracranico: $P = P_1 e^{-(E_1 V)}$

Si definisce IntraCranial Compliance il parametro inversamente proporzionale alla variazione di pressione: $ICC = -\frac{dV}{dP}$.

Il significato dell'ICC non è a tutt'oggi perfettamente definito, anche se è possibile intenderlo come la capacità del tessuto cerebrale di assorbire l'onda sistolica vascolare. Per calcolare l'ICC si procede separatamente alla misura di dV (di seguito chiamato IntraCranial Volume Change - ICVC) avvalendosi del modello compartimentale del sistema craniospinale e di dP mediante le eq. di Navier-Stokes linearizzate.

Protocollo di acquisizione.

Nella prima fase dello studio sono stati esaminati 11 pazienti con diagnosi di Malformazione di Chiari di tipo 1 e Ipertensione Liquorale Benigna (età media 37 ± 17 anni) e 16 volontari sani (età media 27 ± 3 anni).

Nella seconda fase sono stati studiati 4 pazienti, tutte femmine, età media 47 anni, con diagnosi di Chiari 0; per una paziente di questo gruppo è stato eseguito il controllo post-operatorio a distanza di 3 mesi.

Lo studio è stato effettuato con RM 3T Intera-Achieva (PMS, Best, The Netherlands).

Il protocollo d'indagine prevede un'acquisizione sagittale standard pesata in T2 e una serie di acquisizioni Phase Contrast per valu-

tare i flussi vascolari e liquorali, in particolare, a livello del corpo vertebrale C2 e C3 (acquisizione liquorale; $VENC=7\text{cm/s}$) e perpendicolare ai vasi arteriosi delle carotidi interne e vertebrali anteriori (acquisizione vascolare; $VENC=70-90\text{cm/s}$). L'acquisizione delle sequenze Phase Contrast sono state sincronizzate con il ciclo cardiaco mediante ECG o PPU.

Misure di ICVC.

Il modello compartimentale del sistema cranio-spinale (fig. 2). prevede, come unici canali di ingresso e uscita, l'afflusso arterioso e il deflusso venoso e, fra il compartimento cranico e quello spinale, il flusso bidirezionale del CSF.

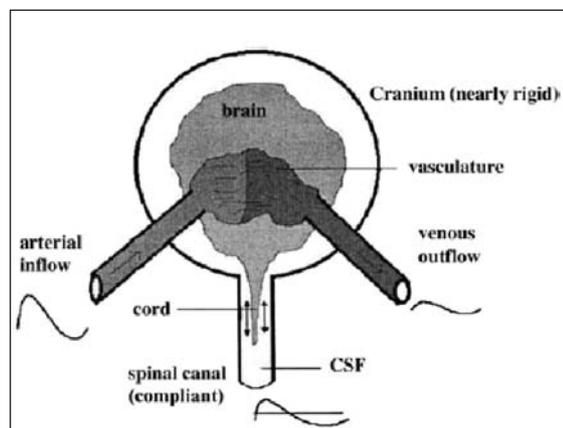


Fig. 2 Modello Compartimentale semplificato del sistema craniospinale

Il modello si avvale della teoria di Monro-Killie, che postula che il tessuto vascolare, liquorale e cerebrale sono incompressibili e il volume del cranio è costante. In merito a quest'ultima ipotesi è stato osservato che piccole e periodiche variazioni del volume intracranico avvengono nell'ambito del ciclo cardiaco. La variazione massima del volume intracranico è il dV da determinare. Mediante l'acquisizione vascolare si determinano i contributi per i vasi arteriosi (carotidi interne e vertebrali anteriori) e venosi (giugulari interne) vedi fig. 3.

Il valore massimo dell'integrale della somma algebrica tra i contributi vascolari e liquorali (a C2 o C3) per ogni fase del ciclo cardiaco è il ICVC, una volta corretto il contributo venoso con il vincolo di volume intracranico costante nell'ambito del ciclo cardiaco.

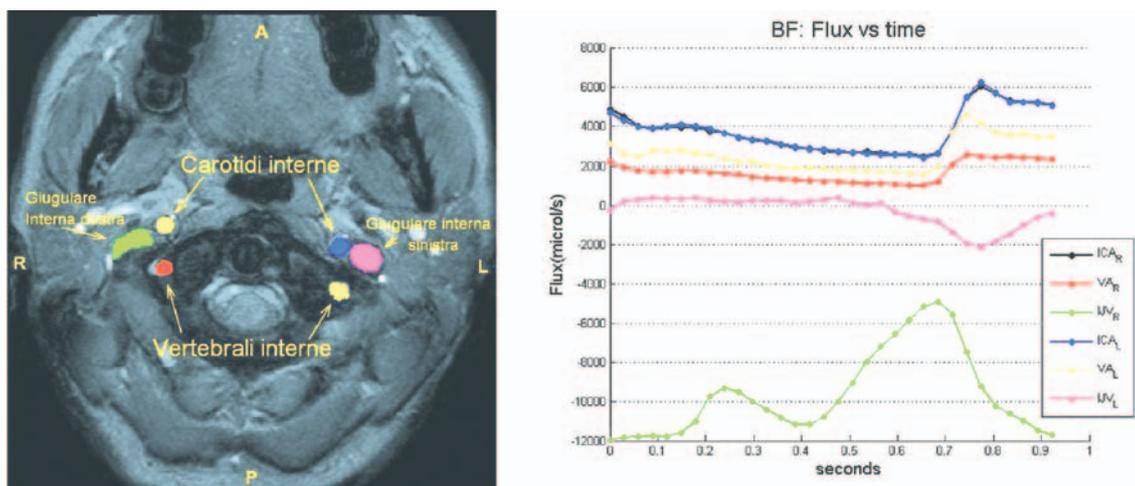


Fig. 3 Elaborazione delle sequenze vascolari: a sinistra visualizzazione delle ROI, e a destra grafici dei flussi nel tempo per i diversi vasi

Misure di dP

Sulla base delle eq. di Navier-Stokes linearizzate, è stato dimostrato [7] con simulazioni che, per un canale spinale sufficientemente ampio (area maggiore di 2,15cm²), vale asintoticamente la relazione

$$-A^{flow} \frac{\partial p}{\partial z} = \rho \frac{\partial Q^{CSF}}{\partial t}$$

dove A^{flow} è l'area intercettata dal flusso, $\partial p/\partial z$ è il gradiente di pressione, ρ è la densità del liquor e $\partial Q^{CSF}/\partial t$ è la variazione del flusso liquorale nel tempo.

Da un controllo sulle aree, è emerso che tale approssimazione si può ritenere ragionevolmente valida a C2 (area media:2,21cm²) ma non a C3 (area media 1,21 cm²). E' stato quindi osservato sperimentalmente [4] che l'escursione picco-picco del gradiente di pressione è proporzionale all' escursione picco-picco della pressione intracranica nel ciclo cardiaco.

L'interfaccia "Flux"

Per procedere operativamente alle misure è stata realizzata un'interfaccia grafica in ambiente Matlab (The Mathworks,Inc) che permette di caricare le immagini di risonanza in formato DICOM standard e DICOM enhanced (talvolta denominato DICOM 4.0) che implementa il software prelude del pacchetto FSL (Oxford University) per la correzione dell'artefatto da aliasing. Nell'interfaccia Flux (vedi fig. 4) sono presenti due riquadri che permettono di visualizzare contemporanea-

mente le immagini ricostruite in modulo e in differenza di fase.

Per la definizione dei lumi dei vasi sono previsti due metodi. Il primo, tradizionale, prevede una segmentazione manuale del perimetro della zona di interesse; il secondo è basato invece sul test statistico della cross-correlazione e richiede all'utente di selezionare un punto rappresentativo della forma d'onda delle velocità all'interno del vaso e quindi definisce come punti della regione di interesse l'insieme dei punti che soddisfa le seguenti condizioni: valore di cross correlazione superiore al valore di soglia definito dall'utente e appartenenza al cluster del punto iniziale indicato. Il S/W consente anche di indicare più punti rappresentativi.

Nell'interfaccia è prevista l'opzione per convertire i dati ottenuti in un formato leggibile da Matlab per poter effettuare le post elaborazioni necessarie per la misurazione delle variazioni di volume e di pressione intracranici.

I parametri misurati per ogni vaso sono: la velocità media per fase del ciclo cardiaco, l'area della regione di interesse, il flusso, il volume mediato sulla componente sistolica e diastolica, definito come $Vol = \left(\sum_i \|Vol_i\| \right) / 2$

e il volume residuo $Vol_{res} = \sum_i Vol_i$.

Per quanto riguarda le sequenze vascolari si misurano le portate della carotide interna di sinistra e di destra, indicate rispettivamente con ICA_L e ICA_R, delle vertebrali di sini-

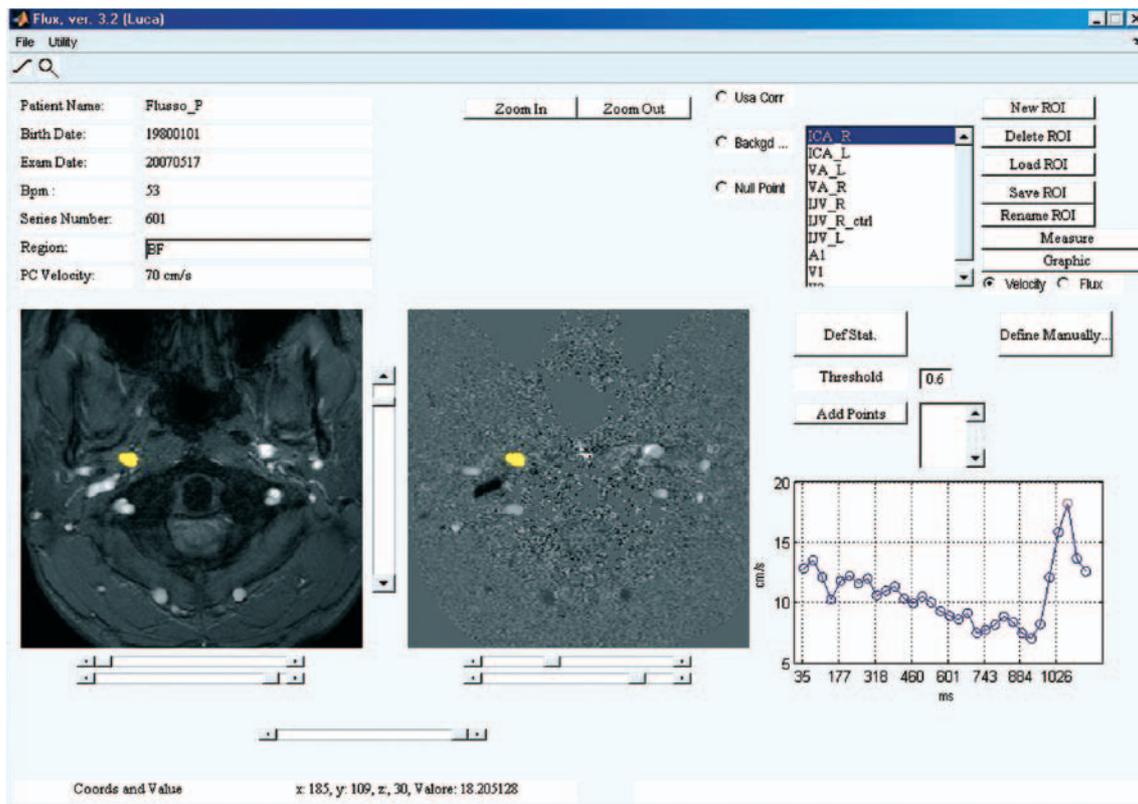


Fig. 4 Screenshot dell'interfaccia grafica

stra e di destra, indicate con VA_L e VA_R e, dove possibile, delle giugulari IJV_L e IJV_R e di altre vene di minore importanza che si ritiene possano far defluire il sangue dall'encefalo.

Nelle sequenze PCA è noto che tessuti stazionari possono presentare valore medio non nullo a causa delle eddy currents. Per quantificare il CSF è stato pertanto messo a punto un algoritmo che, sulla base dei valori ottenuti su una regione di interesse definita su un tessuto stazionario nell'ambito del ciclo cardiaco (ad es. il midollo), misura lo scostamento dal valore nullo e corregge le singole misure delle velocità medie del CSF. Per ovviare a questo artefatto la ditta produttrice ha implementato un filtro che prevede una sorta di convoluzione con una regione di area pari a circa un decimo dell'immagine. In questo modo non si osservava movimento medio nei tessuti stazionari, ma neanche si apprezzava adeguatamente il picco di velocità determinato dalla fase sistolica del battito cardiaco. Per poter effettuare le misure è stato quindi necessario disattivare tale filtro. La correzione da noi implementata è di ordi-

ne 0 e non tiene conto delle eventuali differenze regionali nello shift; è però stato dimostrato che tali differenze hanno un comportamento caratterizzato dalle basse frequenze e, in base ad una serie di acquisizioni eseguite in fase di set-up dello studio, si ritiene al momento sufficiente questo grado di correzione.

Per ogni soggetto sono stati analizzati, sia a livello di C2 che di C3, i seguenti parametri liquorali: velocità massima e flusso massimo per fase di ciclo cardiaco, volume mediato fra fase sistolica e diastolica, e i parametri funzionali ICVC e ICC.

RISULTATI

Analisi parametri liquorali

Sono state analizzate le immagini acquisite a metà del corpo vertebrale C2 e C3. Per ciascuna immagine si è identificata l'area del passaggio del CSF. Per ogni fase del ciclo cardiaco è stata misurata la velocità media, l'area, il flusso, il volume mediato, il volume netto.

Per quanto riguarda l'analisi statistica, la significatività delle differenze nei parametri

derivati fra i pazienti e il gruppo di controllo è stata misurata mediante il test t di Student, disaccoppiato, con una distribuzione ad una coda.

Tutti i test sui parametri liquorali hanno riportato una non significatività statistica. Se tuttavia si esclude dall'analisi un paziente (patologia Chiari 1) che ha un volume medio di flusso superiore a 3 deviazioni standard dell'analogo parametro della popolazione di controllo, si osserva una significatività statistica (tab 1) a livello C2 e C3 per quanto riguarda il parametro velocità massima e solo C2 per quanto riguarda il volume medio e il flusso massimo. Si osserva un calo del 33% per il parametro velocità nel gruppo dei pazienti vs quello dei controlli e del 20% per il parametro volume medio CSF (livello C2). Il coefficiente di variazione si attesta su un valore medio del 30%.

Si può osservare che in diversi casi la differenza tra il volume medio in corrispondenza di C2 e quello misurato a C3 non è trascurabile, in particolare in 3 pazienti e in 4 volontari lo scarto fra i due volumi medi è maggiore del 10 %, inoltre, mentre nei pazienti si ha sempre una sottostima del volume medio su C2, nei volontari questa percentuale è equamente distribuita.

È ragionevole pensare che la responsabilità delle succitate differenze sia da ricercare:

- nel filtro che pone a zero la fase e il modulo corrispondenti a pixel che hanno un valore assoluto inferiore ad un pre selezionato valore soglia
- nella sincronizzazione con il PPI o l'ECG,
- nelle caratteristiche anatomico-funzionali dei pazienti. Infatti, l'acquisizione a livello C2 è, in certi casi, relativamente vicino al forame magno, dove il CSF presente all'interno dell'encefalo si incanala nel condotto spinale. In questa regione il flusso assume un moto turbolento e tortuoso, ed è possibile che nei soggetti patologici, causa l'alterazione della dinamica liquorale dovuta alla discesa delle tonsille cerebellari, il flusso liquorale all'altezza di C2 non sia ancora caratterizzato da un'unica direzione, e altri tipi di moti concorrano al suo interno. Dal momento che la sequenza utilizzata è sensibile solamente al moto dei fluidi con direzione ortogonale al piano di scansio-

ne, è ragionevole ipotizzare una sottostima del flusso nella regione C2 rispetto a C3.

Sono state rifatte le analisi sui parametri liquorali eliminando i dati riferiti alle acquisizioni che, presentando uno scarto superiore al 10% fra le coppie di misure, avevano valore minore. I risultati sono riassunti nella tabella (2). Si può osservare che tutti test di significatività statistica a livello C2 falliscono, solo il test sulle velocità massime su C3 rimane significativo.

All'interno del gruppo di riferimento, sono state indagate eventuali differenze tra la popolazione maschile e femminile. I risultati sono riassunti in tabella (3). Solo i parametri relativi al flusso di volume massimo raggiungono la soglia di significatività sia a C2 ($p=0,026$) che a C3 ($p=0,004$). È possibile collegare questo risultato con una variazione sulle aree deputate al passaggio del liquor, a C2: Femmine $1,8\pm 0,4\text{cm}^2$, Maschi $2,3\pm 0,5\text{cm}^2$, $p=0,049$; a C3 Femmine $1,0\pm 0,3\text{cm}^2$, Maschi $1,2\pm 0,2\text{cm}^2$, $p=0,332$. Questo risultato si potrebbe ricondurre ad una variazione anatomica, ovvero ad un canale spinale di sezione mediamente inferiore nella popolazione femminile rispetto a quello maschile, ma che solo in certi tratti diventa statisticamente rilevante. Il maggior passaggio di flusso massimo nei maschi rispetto alle femmine a C3 si riversa nel range di velocità massime che si avvicina molto alla soglia di significatività.

Pur ritenendo necessario un approfondimento per far emergere meglio eventuali differenze nel range dei parametri liquorali, per quanto concerne gli altri parametri si ritiene ragionevole in questo studio accorpate la popolazione maschile e femminile.

Misure di ICVC e ICC

È stata condotta l'analisi sulle acquisizioni vascolari. Per ogni immagine si sono identificati i 4 vasi arteriosi (fig. 3) che, principalmente, sono deputati al rifornimento di sangue del cervello: carotidi interne e vertebrali anteriori di destra e di sinistra.

Sulla base di quanto sopra riportato è stata calcolata la variazione di volume intracranico, la variazione di pressione intracranica e l'indice di IntraCranial Compliance.

Le analisi statistiche, condotte secondo le modalità sopra descritte, sono riassunte nella

tabella 4. Si nota che entrambi i parametri superano la soglia di significatività statistica, in particolare l'ICVC. I risultati sono in buon accordo con quanto riportato in [4].

Analisi dei pazienti con Malformazione di Chiari di tipo 0

Sono stati esaminati quattro pazienti con patologia Chiari 0. Viene riportato anche il controllo post-operatorio eseguito a tre mesi per il paziente con codice MC0_4. In tabella 5 sono riassunti i risultati delle analisi condotte sulla base dei parametri che hanno superato la soglia di significatività statistica: velocità massima liquorale a C3, ICVC e ICC. Si osserva che: MC0_1 presenta valori patologici per la velocità massima e l'ICVC, mentre l'ICC è superiore alla media misurata all'interno del gruppo di controllo; nel caso di MC0_2 è il parametro liquorale a non essere significativo, mentre i parametri funzionali orientano la diagnosi verso il patologico. Tale comportamento contrastante è confermato anche in MC0_3 in cui, mentre i parametri funzionali propendono per un regime di normalità, quelli liquorali orientano verso una situazione patologica. In questi casi purtroppo la sintomatologia non fornisce ulteriori elementi per l'orientamento diagnostico. Nel caso di MC0_4, dai dati liquorali e dall'indice ICVC propendono per un regime patologico, mentre la situazione non è ben delineata per l'ICC. Per lo stesso paziente il confronto dei dati ottenuti dopo l'intervento chirurgico fanno registrare solo lievi variazioni dei parametri: un incremento del 20% della velocità massima a C3 e variazioni trascurabili intorno a qualche punto percentuale per i para-

metri funzionali. Tale quadro correla con le condizioni cliniche del paziente sostanzialmente immutate.

DISCUSSIONE

In questo studio è stato ampliato ed integrato il lavoro di altri autori che hanno usato la tecnica Phase-Contrast in Risonanza Magnetica per misurare parametri idrodinamici del liquor per caratterizzare patologie che si suppone alterino la normale cinetica liquorale, come la patologia del Chiari e l'ipertensione liquorale benigna. I dati di letteratura riportano una elevata pulsazione delle tonsille, un movimento oscillatorio più marcato del midollo e, a differenti livelli della giunzione cranio-spinale, minori velocità sistoliche del CSF. Rispetto ai dati di letteratura abbiamo rilevato un comportamento differente per ciò che concerne i parametri idrodinamici in quanto solo la velocità massima a C3 supera la soglia di significatività, mentre nessuno dei parametri misurati a C2 supera i test statistici. I parametri funzionali superano entrambi la soglia di significatività, in particolare l'ICVC (fig. 5). L'introduzione, rispetto al protocollo descritto in [4], di un'ulteriore scansione a C3 (durata 3 minuti circa) consente una più accurata valutazione dei risultati delle misure effettuate a livello di C2 ed offre una valida alternativa alla determinazione dell'ICVC in C2. Abbiamo riscontrato che in 3 pazienti su 11 e in 4 casi su 16 nel gruppo di controllo, il valore del volume medio in C2 differisce da quello misurato in C3 per frazioni maggiori del 10% (valore della soglia di tolleranza). Si noti inoltre come in tutti i 3 casi nei pazienti sia il valore

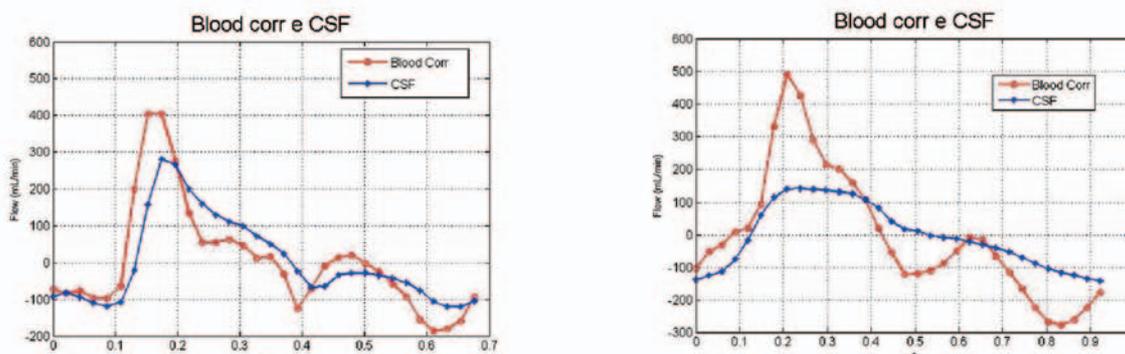


Fig 5 I due grafici riportano il flusso vascolare e liquorale per un paziente (sinistra) e un volontario (destra). Si noti come la forma d'onda del CSF nel caso del paziente si discosta meno da quella vascolare rispetto al caso del volontario

Livello	Parametro	Pazienti	Controllo	p-Value
C2	Vel max (cm/s)	1,4±0,4	2,1±0,6	0,015
	Flow rate (mL/min)	180±90	260±80	0,038
	Mean Vol (µL)	570±170	720±190	0,026
C3	Vel max (cm/s)	2,4±1,0	3,8±1,4	0,007
	Flow rate (mL/min)	200±80	260±90	0,090
	Mean Vol (µL)	610±140	740±200	0,081

Tab 1 Analisi statistica relativa ai parametri idrodinamici

Livello	Parametro	Pazienti	Controllo	p-Value
C2	Vel max (cm/s)	1,5±0,7	2,2±0,8	0,077
	Flow rate (mL/min)	210±70	270±80	0,173
	Mean Vol (µL)	630±140	750±190	0,120
C3	Vel max (cm/s)	2,6±1,0	4,2±1,4	0,013
	Flow rate (mL/min)	220±90	270±90	0,211
	Mean Vol (µL)	660±120	770±230	0,179

Tab 2 Analisi statistica relativa ai parametri idrodinamici con vincolo su C2-C3 (vedi testo)

Livello	Parametro	Femmine	Maschi	p-Value
C2	Vel max (cm/s)	1,8±0,3	2,1±0,7	0,361
	Flow rate (mL/min)	200±70	280±80	0,026
	Mean Vol (µL)	670±140	750±200	0,392
C3	Vel max (cm/s)	2,9±0,8	4,3±1,5	0,052
	Flow rate (mL/min)	180±40	300±80	0,004
	Mean Vol (µL)	690±180	760±240	0,549

Tab 3 Analisi statistica relativa ai parametri idrodinamici tra popolazione maschile e femminile

Parametro	Pazienti	Controllo	p-Value
ICVC (mL)	0,44±0,16	0,62±0,16	0,005
ICC (mL/mmHg)	6,4±2,3	8,6±3,8	0,046

Tab 4 Analisi statistiche relative ai parametri funzionali ICVC e ICC

Codice	Età	Vmax (cm/s) @C3	ICVC (mL)	ICC (mL/mmHg)
MC0_1	47	0,85	0,490	11,1
MC0_2	37	3,14	0,266	2,21
MC0_3	65	2,27	0,847	11,5
MC0_4 pre	43	1,18	0,380	7,33
MC0_4 post	43	1,42	0,370	6,87

Tab. 5 Parametri liquorali e funzionali misurati sui pazienti con Chiari 0

su C2 ad essere inferiore, laddove nei controlli la percentuale è equamente distribuita. È importante sottolinearlo perché questo avrebbe introdotto una fonte di errore maggiore nella popolazione dei patologici rispetto a quella dei controlli, condizionando quindi la statistica.

La causa probabilmente può essere ricondotta alle caratteristiche anatomiche della patologia del Chiari 1 che, con la discesa delle tonsille cerebellari, introduce turbolenza e variabilità nel moto del flusso liquorale. I nostri risultati confermano seppure parzialmente quanto riportato in [4], dove il confronto tra la popolazione di pazienti e quella di controllo aveva riportato valori statistici non significativi per i parametri relativi al CSF e significativi solo per i parametri ICC e ICVC. I test statistici hanno mostrato significatività sia per l'ICVC che per l'ICC, tuttavia, quest'ultimo parametro ha una significatività peggiore che indica la necessità una revisione della metodica in quanto:

- si devono fondere le informazioni funzionali che giungono da due tipi di immagini, vascolare e liquorale. Per l'acquisizione vascolare vengono identificati 4 vasi arteriosi, come i maggiori affluenti per il torrente circolatorio encefalico, ma nei pazienti non si possono a priori escludere altri circuiti compensativi.
- la variabilità nel ciclo cardiaco che nel corso delle due acquisizioni che possono indurre una diversa frequenza cardiaca media con conseguente non corretto matching tra le due acquisizioni. In questo caso o il tomografo consente di definire la frequenza di ricostruzione delle immagini PCA, oppure è necessario realizzare algoritmi che simulino le variazioni di fase sistolica e diastolica al variare del battito cardiaco
- è utile predisporre algoritmi per la correzione delle eddy-current di ordine primo o superiore per recuperare qualche punto percentuale nella determinazione del flusso
- per avere una maggiore certezza nei risultati delle misure è utile ottenere la forma d'onda del gradiente di pressione anche a C3 con l'implementazione completa delle equazioni di Navier-Stokes linearizzate

È stato inoltre osservata una certa varia-

bilità nei parametri idrodinamici e funzionali fra popolazione femminile e maschile. Emerge anche in questo caso la necessità di indagare eventuali differenze degli intervalli di normalità suddivisi per sesso e per fasce d'età incrementando la numerosità del campione.

CONCLUSIONI

In questo studio viene presentato un metodo per la determinazione della Compliance Intracranica, della variazione di volume intracranico e di un insieme di altri parametri idrodinamici mediante l'utilizzo di sequenze a contrasto di fase con Risonanza Magnetica. Con questa metodica sono stati indagati parametri idrodinamici e funzionali su un gruppo di pazienti con Malformazione di Chiari di tipo 1 o con Ipertensione Liquorale Benigna rispetto ad un gruppo di controllo. I risultati ottenuti mostrano significatività per il parametro velocità massima liquorale a C3, ICVC e ICC. Il metodo proposto è stato impiegato come ulteriore elemento per la valutazione di pazienti con diagnosi di Malformazione di Chiari di tipo 0. Il metodo fornisce informazioni aggiuntive anche se non esaustive nella pratica clinica. Su un paziente di cui si dispone del follow-up i valori di ICC e ICVC sembra che ben correlino con la sintomatologia post chirurgica..

La modifica introdotta al protocollo proposto dal gruppo di Alperin [4] con l'introduzione di un'acquisizione a livello del corpo vertebrale C3 consente un controllo incrociato dei parametri ottenuti nell'acquisizione C2 in particolar modo per quanto riguarda quello relativo al volume medio di transitato con conseguente miglior precisione nella determinazione della ICVC e della ICC.

Si può pertanto osservare che il metodo proposto in questo studio, provato per la prima volta anche in pazienti con ipertensione liquorale benigna, è un metodo in grado di individuare parametri funzionali che contribuiscono: alla descrizione delle alterazioni della ICP, alla valutazione e al monitoraggio dell'efficacia di farmaci o di interventi che agiscono direttamente o indirettamente sulla pressione intracranica.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano il prof. N. Alperin, e il dott. P. Summers per la loro più ampia disponibilità al confronto.

BIBLIOGRAFIA

- [1] RA Bhadelia, AR Bogdan, SM Wolpert, and et al., "Cerebrospinal fluid waveforms: analysis in patients with Chiari I malformation by means of gated phase-contrast MR imaging velocity measurements". *Radiology*, 196: 195_202, 1995.
- [2] E Hofmann et al.: "Phase-Contrast MR Imaging of the Cervical CSF and Spinal Cord: Volumetric Motion Analysis in Patients with Chiari I Malformation", *AJNR*, 21:151-158, 2000
- [3] V M Houghton, F R Korosec, J E Medow, M. T. Dolar and B J Iskandar, "Peak Systolic and Diastolic CSF Velocity in the Foramen Magnum in Adult Patients with Chiari I Malformations and in Normal Control Participants", *AJNR*, 24: 169-176, 2003
- [4] N Alperin, K Kulkarni, F Loth, B Roitberg, M Foroohar, MF Mafee, and T. Lichtor, "Analysis of magnetic resonance imaging-based blood and cerebrospinal fluid flow measurements in patients with chiari I malformation: a system approach", *Neurosurg Focus*, 15(11(1)):E6, 2001.
- [5] CK Bejjani, "Association of the adult chiari malformation and idiopathic intracranial hypertension: more than a coincidence", *Med Hypotheses*, 60(6):859-863, 2003.
- [6] A Marmarou, K Shulman, and J La Morigese, "Compartimental analysis of compliance and outflow resistance of the csf system", *J Neurosurg*, 43:523-534, 1975.
- [7] F. Loth, MA. Yardimci, and N. Alperin, "Hydrodynamic modelling of cerebrospinal fluid motion in spinal cavity". *J. Biomech. Eng.*, 123:71-79, 2001.

INCONTRI MONOTEMATICI DI FISICA MEDICA ANNO 2008

Roma, 2008

con il patrocinio di Aifm

- **28 Febbraio** - Modelli Radiobiologici
- **7 Aprile** - Tecniche avanzate di risonanza magnetica
- **14 Maggio** - Test di accettazione e controlli di qualità dei monitor dei PACS – AAPM TG 18
- **12 Novembre** - La mammografia digitale e gli sviluppi tecnologici

Sede: Sala Verde Ospedale San Giovanni Calibita Fbf - Isola Tiberina - Roma

Quota di partecipazione : € 41,67 + € 8,33 IVA 20% = € 50,00

La partecipazione è riservata ad un numero massimo di 45 fisici con crediti ECM e 5 senza crediti.

Per iscrizioni e informazioni: Fondazione Internazionale Fatebenefratelli

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

Email: fbfisola@tin.it Website: www.fondazionefatebenefratelli.it e

TERAPIA MEDICO NUCLEARE: ASPETTI METODOLOGICI ED APPLICATIVI DI DOSIMETRIA INTERNA

Brescia; 17-19 gennaio 2008

Sede: A.O. Spedali Civili di Brescia

Aula Didattica, Cattedra di Radiologia dell'Università degli Studi di Brescia

Aula Didattica, Cattedra di Medicina Nucleare dell'Università degli Studi di Brescia

Aula Didattica, U.O. Struttura Complessa di Fisica Sanitaria

P.le Spedali Civili, 1 – 25123 Brescia

Segreteria Organizzativa: Symposia srl - Via R. Pesaro, 17 – 25128 Brescia

Tel. 030 3099308 – Fax. 030 3397077

E-mail: rizzetti@symposiacongressi.it Website: www.symposiacongressi.it

3.0 T MR SPECTROSCOPY

M. Tosetti, T. Schirmer, V.D'Alesio, A. Di Costanzo, T. Scarabino

from "High Field Brain MRI: Use in Clinical Practice" di U Salvolini e T. Scarabino (Eds),
 Copyright 2006, Springer, pages 51-62, chapter 6,
 ISBN 978-3-540-31775-3 (Print) 978-3-540-31776-0 (Online)

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a non-invasive technique that can be used to measure the concentrations of different low-molecular weight chemicals. The technique is based on the same physical principles as magnetic resonance imaging (MRI), i.e. the detection of energy exchanges between external magnetic fields and specific nuclei within atoms. The principal differences between MRI and MRS lie in the different use of frequency, phase and signal amplitude as carriers of information:

- In MRI, frequency and phase are used to encode the spatial coordinates, while the signal amplitude of the signal is translated into a grayscale value of the resulting image (Fig. 6.1a).
- In MRS, phase and frequency are used to identify spectral patterns unique to specific metabolites, while the amplitude is used as a scale for the concentration of these metabolites (Fig. 6.1b).

The information obtained during MRS experiments, usually acquired as a series of FIDs, spin echoes or

stimulated echoes in the time domain, is displayed graphically as a spectrum in the frequency domain with individual peaks representing the various chemical compounds. The diagnostic ability of MRS can be increased by improving the spectral quality through changes in hardware and software, and/or by improving the analytical approach aiming for objective absolute concentration measurements.

MRS should be performed as an adjunct to MRI gain additional information for a reliable clinical diagnosis: while conventional MRI provides anatomical images of the brain, MRS provides functional information related to its underlying dynamic physiology.

6.1 Spectroscopy Basics

MRS has been demonstrated *in vivo* for different nuclei, including ^1H , ^{31}P , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F and ^{23}Na . While most of these nuclei are very difficult to detect, ^1H and ^{31}P are available in the human brain in significant concentra-

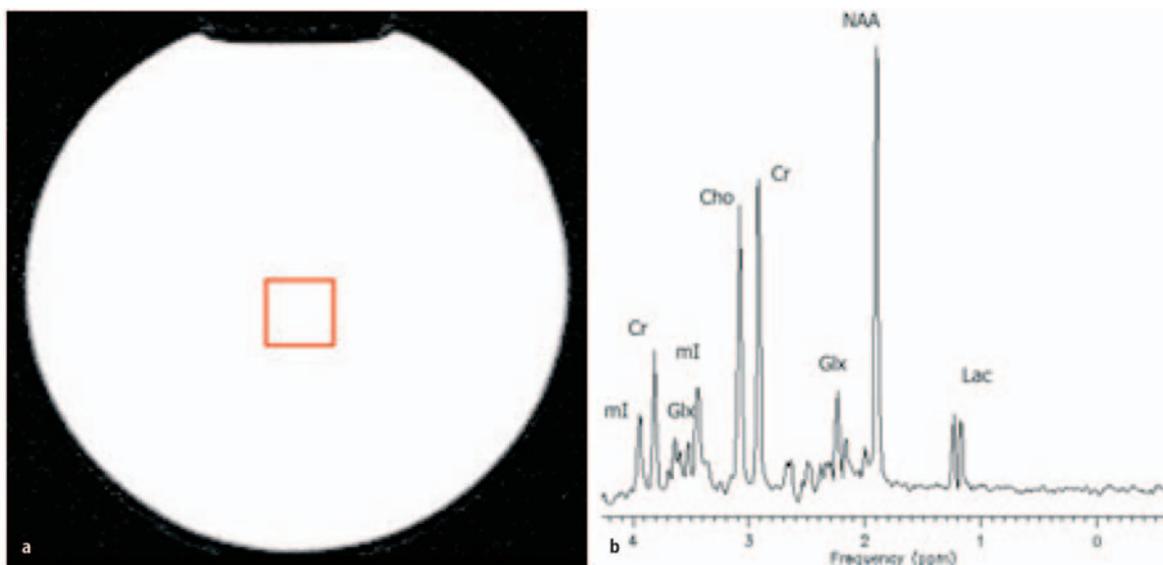


Fig. 6.1. **a** MRI of a phantom containing main brain metabolites dissolved in a water-based, Ph-buffered stock solution. **b** Spectrum acquired from the VOI prescribed in **a** using volume selective spectroscopy sequence with PRESS excitation (TR: 2,000 ms, TE: 35 ms)

tions and have the appropriate physical configuration to be detected by MRS. Besides the technical prerequisites, ^1H and ^{31}P are prominent candidates for clinical studies also from a biochemical viewpoint, as they allow in vivo investigation of some of the processes involved in brain metabolism. For instance, ^{31}P -MRS has been the first to be applied to medicine in vivo, and can be used to evaluate brain energy metabolism by directly and non-invasively measuring ATP, PCr or Pi concentrations. While ^{31}P -MRS was the first spectroscopic technique to be applied in vivo, the main nucleus studied today in neurospectroscopy is ^1H , which provides information on markers of neurons, myelin, energy metabolism and other metabolically active compounds. Besides its important clinical role, ^1H spectroscopy is also less technically demanding as it uses hardware employed for standard MRI, and provides a higher signal/noise ratio (SNR) [1, 3].

6.1.1 Proton MRS in Neuroradiology

Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain reveals specific biochemical information about cerebral metabolites, which may support clinical diagnosis and enhance the understanding of neurological disorders. Analysis of the resonance signals of low-molecular weight brain metabolites (concentrations in mmol) provides information on metabolite concentrations and makes it possible to correlate their modifications with various pathological conditions. The high diagnostic specificity of MRS enables the biochemical changes that accompany various diseases to be detected, as well as disease characterization, sometimes diagnosis, and monitoring. At 1.5 T the main metabolites detected vary according to the acquisition parameters (TR, TE) and type of pulse sequence adopted (STEAM, PRESS). 1.5 T brain MRS currently has a number of clinical applications, including the characterization of cerebral tumours and the monitoring of their treatment (e.g., radiation necrosis versus recurrence tumour), epilepsy, infection, stroke, multiple sclerosis (MS), trauma, neurodegenerative processes, such as Alzheimer's and Parkinson's diseases [2–4], and allows to diagnose several hereditary and acquired brain metabolic disorders such as Canavan's disease [5], brain creatine deficiency syndromes [6, 7], adrenoleukodystrophy [8] and hepatic encephalopathy [9].

However, despite the demonstrated ability of MRS to detect neurochemical changes and to be technically feasible to study the brain in vivo, there are no standardized techniques for acquiring and interpreting MRS spectra, and little high-quality direct evidence of its influence on diagnosis and therapeutic decision-making is available. Its specificity, diagnostic and prog-

nostic value needs to be improved, and especially its sensitivity to disease markers, all of which can be achieved at higher magnetic field.

In the recent past, high magnetic field MR systems, particularly 3 T instruments, have proliferated with FDA „non-significant risk“ clearance [10] and are expected to replace 1.5 T in many clinical and research applications now performed with these magnets [11]. 1.5 T fields have long been seen as the standard, but the development of 3 T and higher field technology suggests that the concept of “high field” may be a moving target. Indeed, NMR spectrographs operating at magnetic fields of 14–21 T, are routinely used for in vitro structural studies of complex molecules. The development of in vivo high-field MRS has however been delayed by safety considerations, hardware limitations (such as the availability of wide-bore magnets), high-performance gradients and methods to correct magnetic field inhomogeneity [11, 13]. MRS like other advanced MR techniques to study the brain (e.g. angiography, diffusion, perfusion and functional imaging) should considerably benefit from the greater SNR and contrast/noise ratio and the increased spatial and temporal resolution provided by high-field systems [10–12].

Several studies comparing brain ^1H -MRS at different field strengths in the same subjects using the same experimental parameters, and have demonstrated the usefulness of high-field ^1H -MRS [13–19]. Its advantages rest on greater SNR and spectral resolution, which afford greater spatial and temporal resolution and enable the acquisition of high-quality, easily quantifiable spectra in acceptable acquisition times. In addition to improved measurement precision of common metabolites, such as *N*-acetylaspartate (NAA), choline (Cho), creatine/phosphocreatine (Cr/PCr), *myo*-inositol (mI) and when present lactic acid (Lac) and lipids (Lip), high-field systems allow the high-resolution measurement of other metabolites, such as glutamate (Glu), glutamine (Gln), glutathione (GSH), γ -aminobutyric acid (GABA), scyllo-inositol (ScylI), aspartate (Asp), taurine (Tau), *N*-acetylaspartylglutamate (NAAG) and glucose (Glc), thus extending the range of metabolic information. However, these advantages may be hampered by intrinsic field-dependent technical difficulties, such as increased T2 signal decay, chemical shift dispersion errors, J-modulation anomalies, increased magnetic susceptibility, eddy current artefacts, limitations in the design of homogeneous and sensitive radiofrequency coils, magnetic field instabilities and safety issues. Several studies have demonstrated that these limitations can be overcome, suggesting that optimization of high-field ^1H -MRS can lead to its broader application in clinical research and diagnosis.

Table 6.1 summarizes several metabolites involved in brain biochemistry detectable with ^1H -MRS. Beside

Table 6.1. Some of the primary resonances found in ^1H brain spectroscopy and corresponding chemical shifts (in ppm)

Brain metabolites detected on ^1H MRS		
Compound	Abbreviation	Frequency (ppm)
Alanine	Ala	1.48, 3.78
Aspartate	Asp	3.9, 2.69, 2.82
Choline	Cho	3.22 (4.05, 3.54)
Creatine/phosphocreatine	Cr/PCr	3.03, 3.95
γ -Aminobutyric acid	GABA	2.31, 1.91, 3.01
Glucose	Glc	3.43, 3.84 (...)
Glutamate	Glu	3.77, 2.06, 2.38
Glutamine	Gln	3.71, 2.15, 2.46
Glycine	Gly	3.56
Lactate	Lac	1.33
Myo-Inositol	mI	3.56, 4.06
N-Acetylaspartate	NAA	2.02
Scyllo-inositol	ScyI	3.35
Taurine	Tau	3.44, 3.38, 3.32, 3.27

the most prominent resonances of NAA, choline and creatine, a variety of other resonances might or might not be present in a spectrum depending on its type and quality as well as disease. This list is not complete, in that several metabolites are only observed in the rare cases when their concentrations are several times higher than normal, while metabolites such as alcohol and propylene glycol are not present in normal brain metabolism but may be found in certain patients. For a full list of detectable metabolites the reader required to interpret spectra with unusual resonances is referred to the literature.

6.1.2 MR Spectroscopy – Quality and Resolution

While the ^1H protons bound to the H_2O molecule provide basically the whole signal used for MR imaging, the high water signal is one of the most disrupting elements in MRS, since the molecules of interest are found at much lower concentrations, yielding signal amplitudes more than 1,000-fold smaller than the signal of water (Fig. 6.2). Thus the quality of a spectrum, which is usually measured as SNR, and its resolution, which includes the spectral, spatial and temporal dimensions, play a major role in the applicability and acceptance of MR spectroscopy.

6.1.2.1 Signal to Noise Ratio

The SNR is based on several variables, the most important of which are of course signal intensity (where Cr is often used as the reference) and the underlying noise of a spectroscopy experiment. The dependencies of signal intensity and noise can be divided into two categories:

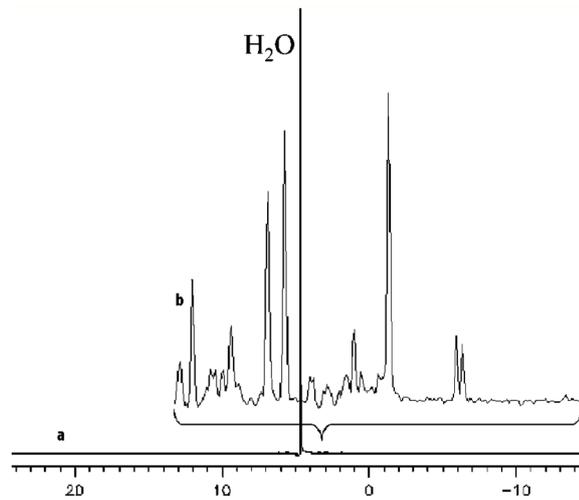


Fig. 6.2. a Full water signal of a phantom spectrum containing the main brain metabolites compared to the metabolite signal (b) several orders of magnitude smaller than the water signal

1. Dependencies which cannot be affected by the user and which are given by fixed natural constants. The corresponding SNR shall be called SNR_{int} .
2. Dependencies that can be altered by modifying the acquisition parameters. The corresponding SNR shall be called SNR_{Exp} .

The most important factors for SNR_{int} in a ^1H -MRS experiment are to be aware of are the number of protons contributing to the total signal N , the field strength of the static magnetic field B_0 and the relaxation properties of a specific metabolite. With a direct, linear proportionality of SNR_{int} to N and B_0 these parameters define the intrinsic SNR available for the spectroscopy experiment, which means that an increase in B_0 from 1.5 T to 3.0 T will theoretically boost the SNR by a factor of two. This achievable SNR will always be degraded by the natural phenomena of relaxation, expressed as an exponential signal decay after full excitation with the relaxation constants T2 and exponential return of the spin system into thermal equilibrium with the time constant T1.

For a given sample in a specific MR scanner, the value of SNR_{int} is fixed, and its limitations cannot be overcome. Beside these factors, there are others which can be optimized by the user, and which contribute to the final SNR. The main parameters to be considered by the user are the type of sequence, the number of signal averages N , the sample volume (VOI), and the echo and repetition times (TE, TR).

The SNR gain obtained from the intensity increase from 1.5 to 3.0 T can for instance be used to decrease the acquisition volume by a factor of two. On the other hand, reduction of the acquisition volume by a factor of two at a constant field strength would require to in-

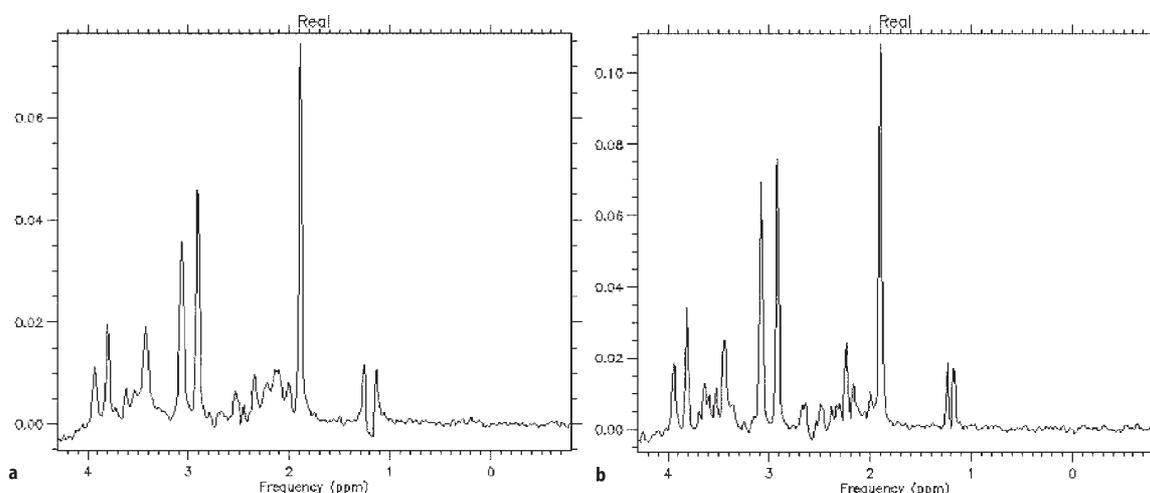


Fig. 6.3. Spectra acquired on the same phantom containing the main brain metabolites at 1.5 T (a) and at 3.0 T (b) using the same sequence parameters (PRESS: TR: 2000 ms, TE: 35 ms), showing the increased SNR, the improved spectral resolution, in particular between 2 ppm and 2.6 ppm, and the different peak ratio between the main metabolites due to the different relaxation times of individual metabolites at different field strengths

crease the number of averages by factor of four to maintain the SNR. In addition, T1 relaxation times increase with higher field strength, leading to increased signal saturation for a given repetition time, and T2 relaxation times decrease. Therefore, the theoretical doubling of SNR cannot be achieved, due to the use of repetition times (TR) in the order of the T1 decay times (and not infinitely long) and echo times (TE) in the order of the metabolite T2 decay times [19–22].

Comparison of different experimental settings thus requires careful analysis of all parameters to avoid errors and misinterpretations (Fig. 6.3).

6.1.2.2 Spatial and Temporal Resolution

The achievable quality of a spectrum identified by its SNR is directly related to the size of the sample volume (VOI) and the acquisition time, defined by the number of signal averages N multiplied by the repetition time (TR), as described in the paragraph above. Thus the SNR is usually the limiting factor for spatial and temporal resolution in a clinical setting, where the time of acquisition is usually restricted by logistical, technical, financial and ethical aspects.

Spectra can be acquired from a single-voxel or a multidimensional grid of spectra, which are generally referred to as chemical shift or spectroscopic images (CSI, SI) (Fig. 6.4). Unlike the ca. 1 mm³ resolution that can be achieved with routine MRI, ¹H-MRS studies have been performed with a spatial resolution of 8 ml and an acquisition time of 3–5 min per single-voxel acquisition and 2–4 ml for CSI in 5–10 min [23].

The greater ability to detect smaller lesions afforded by advanced MRI technologies can involve an increased need for greater spatial resolution of single-voxel spectroscopy and CSI experiments. Whereas the poor SNR of 1.5 T magnets prevented the acquisition of single-voxel spectra with a spatial resolution significantly below 4–8 ml or chemical shift images with a spatial resolution of less than 2 ml, lower spatial resolutions are becoming feasible at 3 T.

The direct matching of metabolic and anatomical information would obviously be of clinical importance since it could improve the sensitivity and specificity of diagnosis. Higher-resolution SI can enable to distinguish between different anatomical structures, between normal and pathological tissue, or between different pathological structures (e.g. heterogeneous tumours, SM plaques, etc.). In patients with brain tumour, for example, high-resolution SI could differentiate healthy oedematous from affected tissue as well as normal from normal-appearing hippocampus in patients with temporal lobe epilepsy. At 3 T and higher field intensities, voxel volumes of 1 cm³ and lower can be obtained with still good intrinsic SNR and acceptable acquisition times [23, 24].

Higher field strengths have also considerably ameliorated resolution time reducing examination times which had limited the application of ¹H-MRS to clinical research. The advantages of shorter examinations for patients, radiologists, technicians and hospital administrators are obvious. At high magnetic fields, larger brain volumes can be studied over times similar to current single-voxel protocols using multivoxel 2D or 3D ¹H-SI sequences. In multivoxel 3D spectroscopy ex-

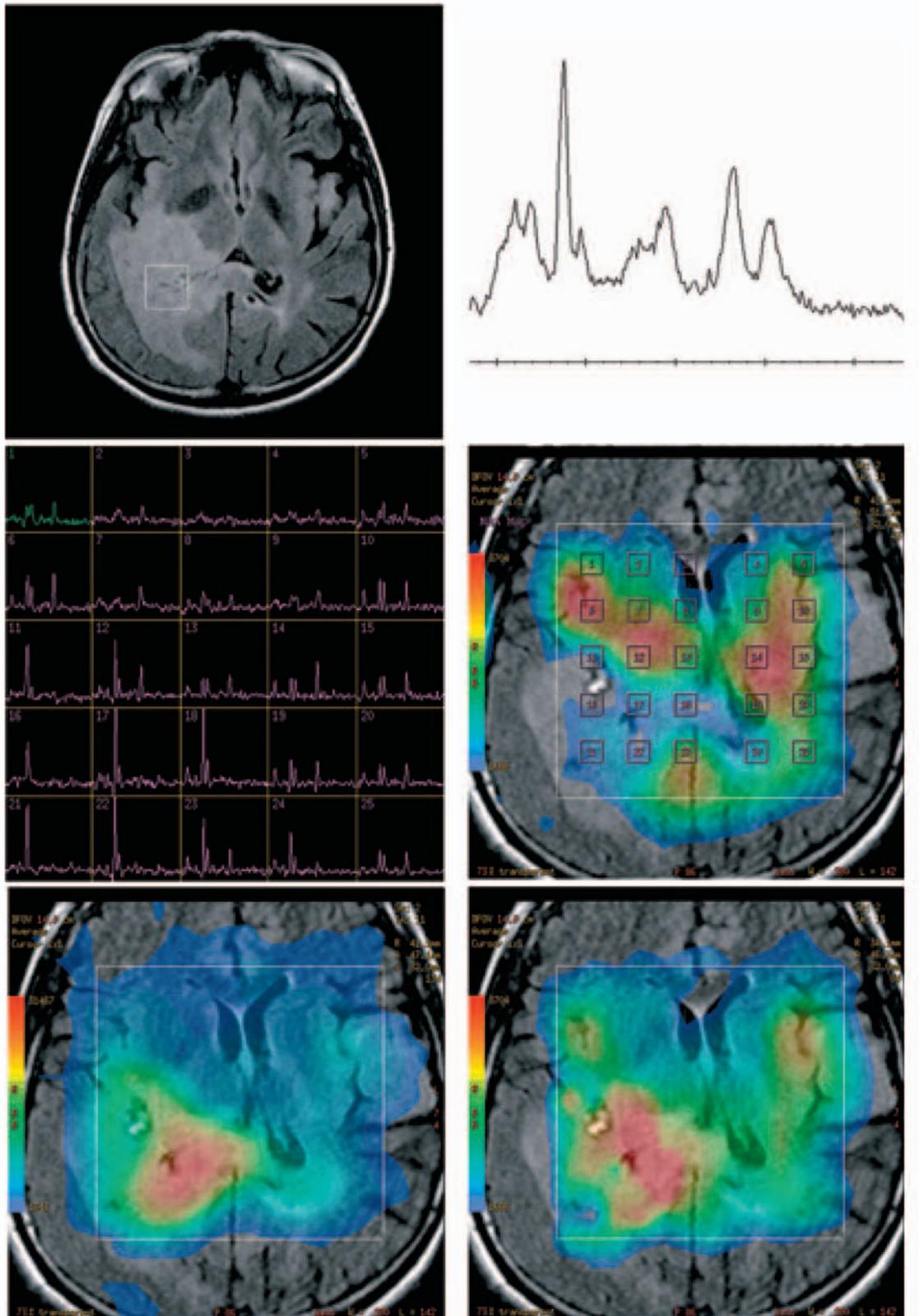


Fig. 6.4. Whereas a single-voxel spectrum usually provides good quality, high SNR data but limited to a small region, a CSI acquisition will yield a grid of spectra, which are often prone to artefacts or low SNR, which can be translated into metabolite maps. (Images courtesy of Charité, Virchow Clinic, Berlin, Germany)

periments, the time of acquisition has been reduced 25%, retaining the lowest SNR of 1.5 T at 3T [18, 22, 23]. Shorter times allow multinuclear MRS to determine the metabolic changes coupled to neuronal activity.

Beside the clinical advantages, high spatial and temporal resolution also have some striking technical features. Next to the SNR, the linewidths of the individual peaks are responsible for the qualitative appearance of a spectrum. The linewidth is defined by the T2 relaxation time of the metabolite and the local field inhomogeneities, where the inhomogeneities can be the dominating factor of a resulting T2*. As local inhomogeneities will decrease with smaller voxel volumes, T2* increases, resulting in a noticeable decrease of linewidths, improving spectral quality, especially for voxels with a volume smaller than 0.75 cm³ [24].

Another factor degrading spectral quality is the stability of the consecutively acquired signal averages. Patient motion, magnet drifts and the instability of other system components can interfere with the acquisition of MRS data, yielding broadened metabolite peaks or other artefacts. Thus keeping the acquisition times as short as possible spectral quality can significantly be improved.

6.1.2.3 Spectral Resolution

Spectral resolution essentially refers to the ability to distinguish adjacent peaks in a spectrum of individual peaks. The resonance frequency ω of a specific metabolite is defined by the static magnetic field B_0 and a

shielding factor σ , defined by the geometric structure of the molecule shielding the nuclei from the external magnetic field and referred to as chemical shift. The chemical shift is field-independent, for every metabolite characteristic unit measured as parts per million (ppm). The resonance frequency $\omega(\sigma, B_0)$ of a specific metabolite is defined by:

$$\omega = \gamma \cdot B_0 \cdot (1 - \sigma)$$

where γ is the gyromagnetic ratio of the nucleus studied. The spectral distance $\Delta\omega$ between two peaks with chemical shifts σ_1 and σ_2 can be expressed using the above equation as:

$$\Delta\omega = \gamma \cdot B_0 \cdot (\sigma_2 - \sigma_1)$$

This means that the spectral distance $\Delta\omega$ for two identical metabolites will be twice as much at 3.0 T compared to 1.5 T (Fig. 6.5a).

This gain in spectral resolution with higher field strengths will allow for improved differentiation between peaks that might overlap at lower field strengths. It is necessary to adjust some sequence parameters to make full use of this gain in spectral resolution. The achieved resolution of the raw data acquired is defined by the sampling scheme used. A given number of points are sampled with a specific sampling rate to get a good digital representation of the MR signal. Typically at 1.5 T, a spectroscopy signal is sampled with 2,048 points and a sampling rate of 2,500 Hz, which is equivalent to a sampling interval of 0.4 ms between each point, yielding a total sampling time of 819.2 ms in which the acquisition window is opened. This kind of resolution is recommended at

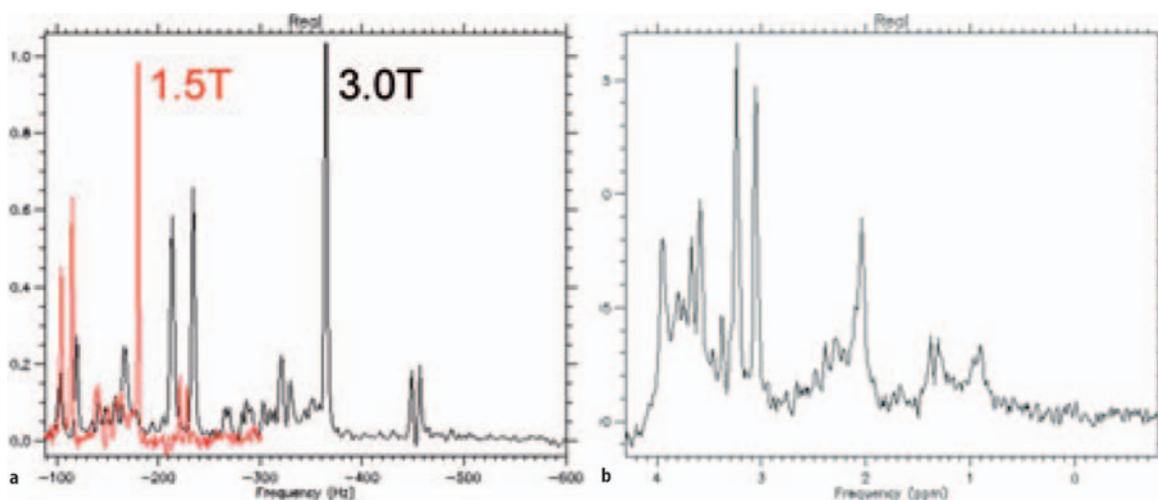


Fig. 6.5. The frequency resolution between individual peaks increases as a proportion of field strength. This means that the spectral distance $\Delta\omega$ for two identical metabolites will be twice as much at 3.0 T compared to 1.5 T (a) and therefore in abnormal tissue it is possible to resolve different close resonance signals such as glycine at 3.56 ppm from *myo*-inositol at 3.55 ppm and to achieve a better detection of scyllo-inositol (3.35 ppm) (b)

1.5 T to cover most of the spectral information, and sample long enough to see the signal decay down to the noise level. To cover exactly the same spectral information at 3.0 T, it is necessary to double the sampling rate to 5,000 Hz, which for these settings is equivalent to a sampling interval of 0.2 ms between points. At a constant number of 2,084 points sampled the acquisition window is open for an overall 409.6 ms of sampling time. This sampling window can be so short, especially for phantom experiments, that a significant amount of signal is left at the end of the sampling interval. This can cause artefacts, known as ringing artefacts, in the reconstructed spectrum.

Even though the above considerations are usually of minor importance to the clinical user, they show that a direct one-to-one comparison of MR spectroscopy experiments at different field strengths can be misleading. If exactly the same parameters for sampling rate and number of points are used, the quality of the spectrum acquired at higher field strength is always degraded. If the parameters are adjusted the comparison is no longer one-to-one anymore.

Spectral resolution also depends on the attainable linewidths, which are a function of field-dependent T2 relaxation times and field homogeneity. However, higher-field MR scanners can improve the resolution between peaks as shown above, allowing a more accurate identification and quantification of each metabo-

lite [16–19, 21]. Despite shorter T2 relaxation times and increased field inhomogeneity, the chemical shift doubling at 3 T yields better spectral resolution. At 1.5 T, the quantification of NAA, Cho, Cr, Lac, and other metabolites such as mI has been feasible [1–4], while Glu and Gln are closely coupled and present extensive spectral overlap at this field intensity, making peak assignments and quantitative measurements difficult and subject to considerable uncertainty. At 3.0 T the increase in chemical shift is reflected, for instance, in improved baseline separation of Cho and Cr, which are only 0.2 ppm apart, and in slightly better resolution of Glu/Gln region, between 2.05 and 2.5 ppm. Furthermore the presence of abnormal metabolites such as Phe at 7.36 ppm (Fig. 6.6) or the differentiation of glycine at 3.56 ppm from *myo*-inositol at 3.55 ppm (Fig. 6.5b) can be confirmed with more confidence.

Significantly improved spectral resolution was also demonstrated in the quantification of J-coupled metabolites, such as glutamate, glutamine and GABA and the detection of glucose at 3.48 ppm and 5.23 ppm, without using glucose infusion [16, 17, 21, 25].

The previous paragraphs have shown that spectral quality is always a compromise between SNR and the spatial, spectral and temporal resolutions. The relations cannot be expressed in a simple formula, and even though systems with higher field strength provide the required basis for a trend to higher resolutions or

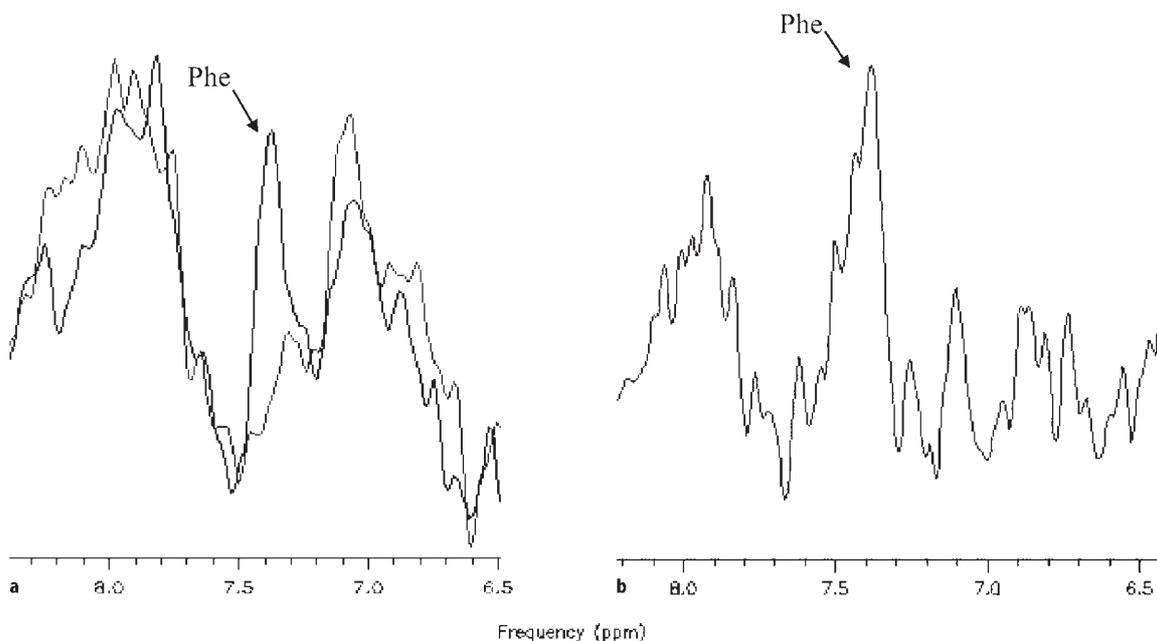


Fig. 6.6. Detection of phenylalanine (Phe) at 7.36 ppm in a patient affected by phenylketonuria (PKU). With respect to the MRS study conducted with the 1.5 T system (a) to detect the Phe signal it is mandatory to use a VOI of 32 cc and to compare two signals in a follow-up therapeutic study. At 3 T, the Phe signal is detectable and can be analysed due to the increased SNR and the better spatial resolution. In fact, use of a smaller VOI (8 cc) reduced the line-broadening effects, allowing Phe to be better resolved with respect to histidine and homocarnosine at 7.05, 7.8 and 8.02 ppm, to the amide proton of NAA at 7.9 ppm and due to the reduction in the macromolecular contributions (MM) at 7.3 ppm

SNR, experimental settings have to be carefully weighted against each other to provide the optimum raw data required for further analysis.

6.2 Spectroscopy Artefacts and Pitfalls

6.2.1 Magnetic Susceptibility and B_0 and B_1 Inhomogeneities

Different materials placed in a homogeneous magnetic field (e.g. in an MR scanner), affect the magnetic field in different ways according to their magnetic susceptibility. For instance, water has weak negative susceptibility, namely it develops a small magnetization that acts to counteract the external field, while bone and air have near zero susceptibility with little effect on the magnetic field. When a structure composed of materials of different susceptibility, such as the head, is placed in the bore, the magnetic field becomes distorted and inhomogeneous [26]. At higher magnetic fields, microscopic susceptibility from paramagnetic substances and blood products, and macroscopic susceptibility at the level of air-tissue and tissue-bone interfaces, such as near the air-filled sinuses and skull base, are sensibly increased. Consequently, magnetic field inhomogeneity and susceptibility artefacts will make it more difficult to obtain good-quality spectra, especially from lesions near the skull base or close to the calvaria. These problems can be alleviated mainly by the following expedients: using higher spatial resolution, optimizing RF pulse and coil designs [27, 28], improving automatic local shimming methods [29, 30], and undistorting the images using magnetic field maps [26]. Spectral distortion and loss in SNR may also be caused by eddy currents, which are more apparent at higher field strength due to increased speed and power of gradient coils. These eddy currents can create an additional magnetic field of duration much longer than the original gradient pulse that generated them [31], even though these effects can be reduced by dedicated hardware and software designs [32].

Field inhomogeneity, measured in Hz, has been found to be similar at 1.5 T and 3.0 T in phantom studies, but comparison of the linewidth and T2 values in vivo shows that the inhomogeneity contribution to the linewidth is greater at 3.0 T than at 1.5 T. For all three main metabolites (NAA, Cr and Cho), the average of the difference between the experimental linewidth and the estimated natural linewidth was 0.95 Hz at 1.5 T and 2.66 Hz at 3 T [33]. Improved high-order shimming techniques may help to minimize this term at higher field strengths [34].

Another important effect found at 3.0 T is related to B_1 inhomogeneities, usually referred to as dielectric resonance. As soon as the sample size approaches the

dimension of the RF wavelength, the RF field becomes inhomogeneous. This can be observed as bright spots in the central area of head, body or phantom images acquired at 3.0 T and above. In MRS experiments, this effect makes it difficult or impossible to define the appropriate transmitter gain going along with the required flip angle, which will locally vary significantly, to apply the reciprocity theorem for spectrum quantification.

6.2.2 Chemical Shift Misregistration and J-Modulation Artefacts

The spatial location of a signal is usually encoded by a volume-selective excitation. With three consecutive excitation pulses, the signal is first selectively excited in a slice, with a second pulse focused on a row inside the slice and finally selectively excited inside the volume of interest with a last, third pulse. The excitation performed by 90° and 180° excitation pulses used in a PRESS or STEAM sequence suffers from a frequency-dependent spatial misregistration known as the chemical shift error. While ideally all spins of every metabolite inside a VOI would be excited by the same pulse angle, the excitation varies across the metabolites and their localization. As a compromise NAA is often used as the reference for the VOI, so that all NAA protons are fully excited inside the selected VOI, while, for instance, the excited volume of metabolites right of the NAA would be shifted by a few millimetres to the right and upwards (Fig. 6.7). The size and location of chemical shift errors are influenced by a number of factors, including the field strength [35]. At higher magnetic fields, the selective pulses used for MRS volume localization go along with increased volume misregistration. This problem can be minimized by several techniques, where the use of outer volume suppression techniques with very selective saturation pulses has shown to be very promising [36].

J-Modulation anomalies for homonuclear-coupled resonances represent another difficulty more frequently encountered at higher magnetic fields. For molecules such as lactate, the extreme separation of the coupled resonances (a doublet at 1.33 ppm due to methyl protons and a quartet at 4.1 due to methine protons) will result in incomplete inversion of the coupled spin over a large portion of the selected volume, resulting in anomalous intensity losses, which are a function of position. This effect can be overcome by some methods, each presenting advantages and disadvantages [37].

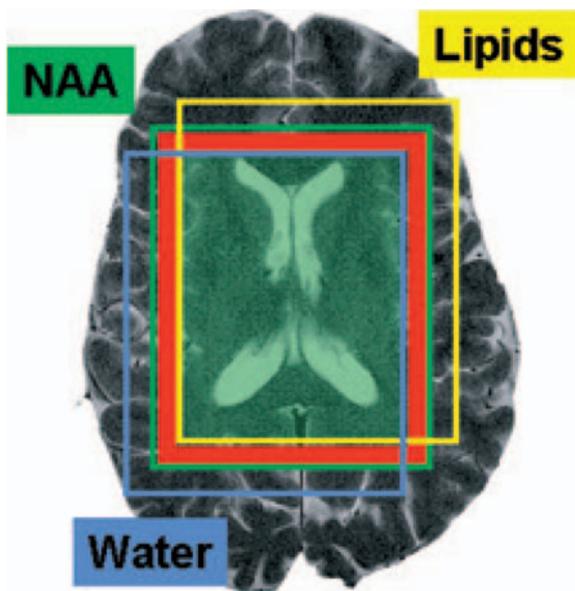


Fig. 6.7. Voxel misregistration due to chemical shift error caused by spatially varying, frequency-dependent differences of excitation. The different metabolites are only in a subset of the whole excitation volume (*red plus green area*) and equally excited (*green area*), while certain metabolites are or are not excited in- or outside the ROI, which can have a significant impact on the achieved qualitative and quantitative results

6.2.3 Magnetic Field Stability and Radiofrequency Coil Efficiency

The temporal variation of the metabolite signal, especially during long examinations, strongly impairs the quality of the resulting spectra. Beside the usual patient motion, the reason for this instability can be found in the drift of the main magnetic field, which particularly affects high-field systems due to the higher technical demands for these magnets. The observable magnet drift over a long spectroscopy experiment can be within the order of the linewidth that can be achieved in ^1H -MRS. Spectral distortions due to temporal signal instabilities can be efficiently compensated for by the use of a correction algorithm on the basis of phase and frequency post-correction of the time-resolved raw data or by using additional signals from interleaved acquisition with a navigator scan [38].

A further hurdle for clinical spectroscopy at high-field is the difficulty in building high-sensitivity, high-homogeneity volume coils. Since RF penetration into tissues becomes more demanding [39]. The problems become striking for large structures, where achieving satisfactory field homogeneity is difficult. An inadequate RF coil may sacrifice the SNR gained with the greater field strength. To address these problems, some technical strategies have been proposed leading to a

second generation of head coils for 3.0 T and 4.0 T systems [39–41]. Further improvements can be expected with the development of new multi-element coil arrays, low temperature coils and new concepts of coil designs for volume resonators.

6.3 MR Spectroscopy Quantification and Analysis

Quantification of metabolites is one of the major challenges in current clinical MR spectroscopy. At higher field strength, the increase in SNR and spectral resolution helps to improve the reliability and reproducibility of the quantitative results. The improvement has been striking for some metabolites, such as Glu, Gln and GABA, suggesting that multiplet resolution is as important in spectral quantification as SNR [17]. Still, all the difficulties and pitfalls known from quantitative analysis of spectra acquired at 1.5 T, especially when trying to determine absolute concentrations, apply to spectra acquired at 3.0 T. The challenges of quantitative spectroscopy are twofold, as in a first step a variety of methods can be used to determine the integral under the individual peaks, which is known to be proportional to the concentrations, and then to translate the value of the integral thus determined into true concentration. While the first is more of a statistical and mathematical problem, albeit quite a large one, where all methods applied should yield similar results, the second step can adopt conceptually different approaches that can yield very different results. Apart from the statistical methods, there are two conceptually different techniques to approach a quantitative output MR spectroscopy:

1. The use of a reference as a standard to normalize the results
2. The use of the so-called reciprocity theorem to translate signal intensity directly into an absolute concentration value

There is no agreement on which method should be employed in which cases, but use of a reference has become an established method, at least as a significant set of results. There are several signals that can be used as a reference: historically, creatine has been used as a reference, as in the majority of the neurological diseases studied with ^1H -MRS the Cr concentration has been shown to be constant up to the reliability of the method. On the other hand, a mounting body of findings where Cr is not constant is leading to the exploration of further reference markers. One of these markers is the internal water signal. Since the mmol concentration of water from healthy brain tissue is known, the metabolite signal can be normalized using the water signal as a reference. This method has disadvantages, as it does not take atrophy into consideration, even though there

are methods to correct, for instance, for CSF contamination. If no internal signal is available, an external reference like a small phantom close to the sample volume has been suggested. This requires good B_0 and also RF homogeneity, which is not always given. While the use of internal references works as well for 1.5 T and 3.0 T, the use of an external signal is more difficult. Due to the properties of wave propagation, it is nearly impossible to achieve homogeneous RF excitation over a large FOV with 3.0 T systems. It would be necessary to acquire the spectrum of the VOI inside the patient followed by an acquisition of an external reference while keeping all acquisition parameters constant.

This also yields to a problem related to the second conceptual approach using the reciprocity theorem to quantify in absolute units. The use of the theorem requires knowing the exact transmitter gain, e.g. defined by the RF energy needed to apply a 90° pulse, and receiver gains used to amplify and digitize the signal. Whereas this works well at 1.5 T, acquisitions at higher field strengths are impaired by dielectric resonance due to B_1 inhomogeneities.

Additional to the analytical approach, the decrease in the intrinsic individual metabolic T1 and T2 relaxation times have to be well thought out [42], particularly if metabolite concentrations are to be expressed as absolute concentrations. The „normal“ metabolite ratios observed at 1.5 T are, therefore, different at higher magnetic fields and it is essential to gather new normative data when switching to a different field strength.

Despite all the qualitative arguments speaking for MR systems with higher field strength, the quantification of the resulting spectra can be much more demanding, and some of the methods well established at 1.5 T might not even be applicable at all.

6.4 Advanced Spectroscopy Sequences and Applications

6.4.1. Spectral Editing

Even though their concentration levels limit the number of detectable metabolites with in vivo spectroscopy, there are still a dozen or more metabolites contributing to the total spectrum. Due to signal overlaps and complicated spectral patterns, most of these metabolites cannot easily be differentiated from each other, and have to be treated as metabolite groups like the Glx-components glutamine, glutamate and GABA, or just as baseline disturbances like most of the macromolecules.

Any technique simplifying or selectively changing the appearance of a spectrum can be considered a spectral editing technique. Most clinical ^1H spectroscopy sequences have several of these techniques in common

like CHES water or lipid suppression, or spatially selective excitation. In this chapter, all the techniques that allow to simplify a spectrum by focusing on a subset of specific metabolites will be discussed under spectral editing. Increasing the echo time TE is the simplest approach, where only metabolites with long T2 relaxation times will contribute to the spectrum.

Most of the advanced spectral editing techniques rely on the phenomenon of either homonuclear or heteronuclear spin coupling. Spin coupling, also known as J-coupling, is responsible for several of the spectral patterns of individual metabolites observable in spectroscopy, like the doublet of lactate or the multiplet of GABA. Even though J-coupling itself is independent of the field-strength B_0 , several of the editing sequences cannot be applied with clinical 1.5 T scanners. A sufficient spectral resolution and usually high signal when aiming for low concentrated metabolites are prerequisites for successful spectral editing.

In vivo measurements of cerebral GABA for example are limited by its low concentration and by the presence of the significantly overlapping resonances at GABA-2 (2.3 ppm) from Glx, at GABA-3 (1.9 ppm) from NAA and at GABA-4 (3.0 ppm) from the methyl group of creatine. Fortunately, the methyl group of creatine is not subject to the effects of J-coupling. This allows it to be suppressed or separated using a variety of spectroscopic techniques, such as J-editing [43–47], 2D J-resolved spectroscopy [48], longitudinal scalar order difference editing [49], and multiple quantum filtering [50, 51]. These methods selectively prepare GABA-3 and GABA-4 into a steady state while suppressing the dominant overlapping creatine signal at 3.0 ppm. The GABA-4 can be made visible by further advanced processing, which can include signal averaging or subtraction. The result is a single signal assigned to GABA as shown in Fig. 6.8, even though a significant amount of co-edited resonances from macromolecules, such as glutathione at 2.87–2.94 ppm, are included.

Another application of the J-coupled editing technique is in the detection of glutamate (Glu), which gives rise to a complex proton spectrum characterized by the coupled spins of the C2–C4 hydrogen nuclei. At the moderate field strength of 1.5 T, the in vivo brain spectrum in the respective spectral ranges exhibits poor resolution and, despite the relatively high brain Glu concentration of 7–12 mmol/l, low sensitivity due to substantial contributions by glutamine (Gln). In conventional spectroscopy sequences, the resonances in this range are therefore mostly assigned to a mixture of Glu and Gln (and sometimes GABA), summarized as Glx-components. A method to accurately measure the tissue level of brain glutamate at 3 T is based on a TE-averaged PRESS data acquisition, which gives an unobstructed single line response for glutamate at 2.38 ppm

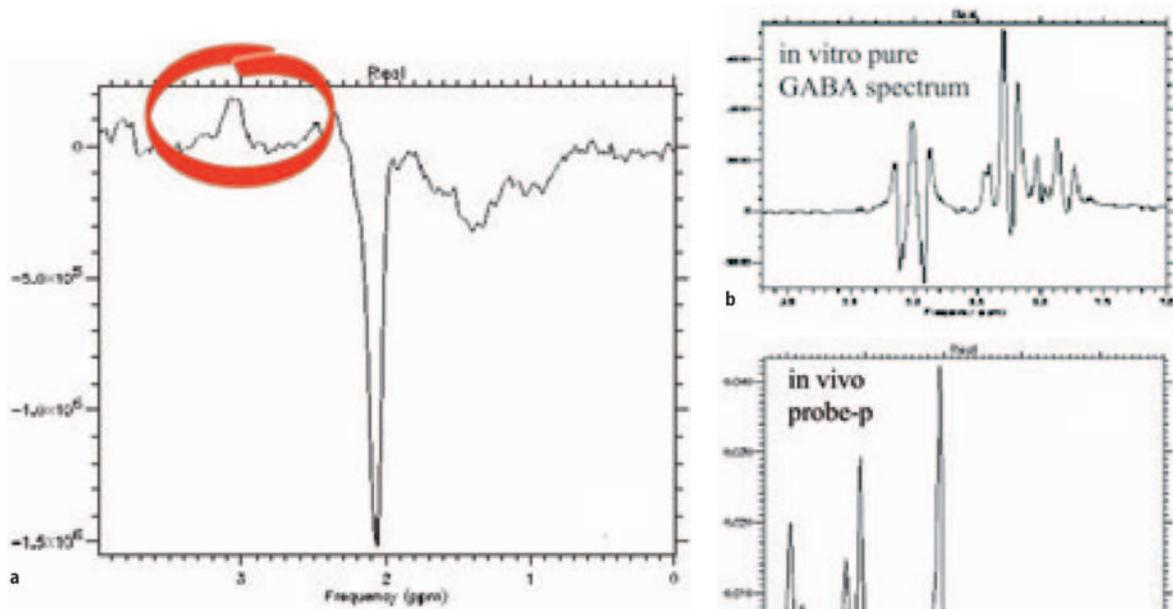


Fig. 6.8. In vivo GABA spectrum (a) acquired with use of a specific editing sequence. Due to the complicated spectral pattern (b) and the overlay of GABA with other metabolites (c), advanced acquisition techniques are required for successful detection of GABA. (Image courtesy of Ruber International Hospital, Madrid, Spain)

(Fig. 6.9). The sequence is based on a modification of the standard asymmetric single-voxel PRESS sequence with equidistant TE increments ranging from 35 to 195 ms [52]. This sequence also provides a sensitive method to measure the other metabolites and their effective T2 relaxation rates for uncoupled spins [53, 54].

6.4.2 Fast Acquisition Techniques

Fast acquisition techniques are usually restricted to techniques for multidimensional spectroscopic imaging (CSI). While the acquisition time in a CSI experiment is mainly defined by the number of phased-encoding steps used for encoding the spatial information, the time for a single-voxel experiment is proportional to the number

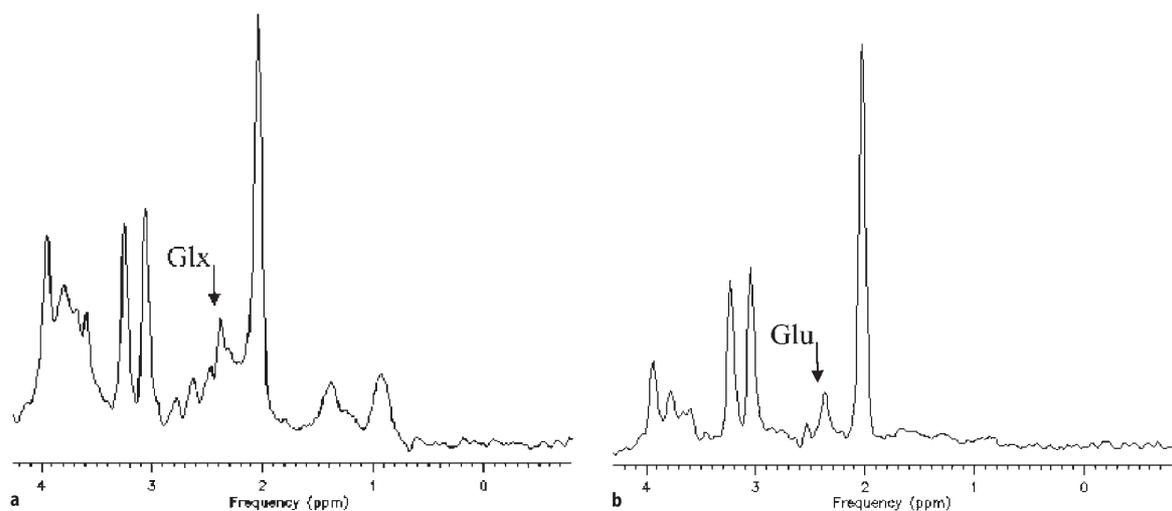


Fig. 6.9. Spectra obtained from grey matter in a healthy subject using PRESS (a) and TE-averaged PRESS (b) sequences. In conventional spectroscopy sequences (a), the resonances between 2 and 2.6 ppm are assigned to a mixture of glutamate (Glu) and glutamine (Gln), designated Glx. At 3 T, a TE-averaged PRESS data acquisition gives an unobstructed single line response for glutamate at 2.38 ppm (b)

of signal averages and the repetition time TR. None of the techniques used to decrease the time needed to cover the k -space for spectroscopic imaging can be directly applied to single-voxel spectroscopy.

Different fast CSI acquisition techniques make use of increased gradient performance and specific k -space trajectories to acquire the full spatial and spectral information in a reduced amount of time. These techniques utilize approaches initially developed for conventional fast imaging methods and include echoplanar spectroscopic imaging (EPSI, PEPSI) [55, 56], spiral acquisitions [57] or recently developed flyback techniques [58].

Some of the techniques described above are very hardware-demanding, and an alternative approach, with very little or no extra hardware requirements, uses a method commonly known as parallel imaging. These techniques work with dedicated coil arrays, using the known B_1 field distribution of every coil element to reduce the number of required phased-encoding steps for full encoding of the required spatial information. Parallel imaging techniques have successfully been applied to spectroscopic imaging, even though post-processing is very demanding, and the complex nature of the spectroscopic data makes the resulting spectra prone to artifacts or quality losses.

Even though all the techniques enable a significant reduction in acquisition time, down to less than 15 min for a full brain metabolite map, the resulting spectra always suffer from reduced SNR compared for instance to conventional PRESS chemical shift imaging. To regain this SNR, multiple averaging would be required, preventing the acceptance of these approaches for clinical applications. Greater field strengths with higher intrinsic SNR may in the future open new prospects for the use of these methods.

6.4.3

High Spatial Resolution Spectroscopy

The ability of improved MRI technologies to detect smaller lesions may involve a greater need for higher spatial resolution in single-voxel spectroscopy and CSI experiments. Whereas the poor SNR of 1.5 T magnets prevented the acquisition of single-voxel spectra with a spatial resolution significantly below 4–8 ml or chemical shift images with a spatial resolution of less than 2 ml, lower spatial resolutions are becoming feasible at 3.0 T.

A specific application requiring lower resolution is the MR spectroscopic study of small animals. These studies are usually performed on dedicated animal systems, which offer ideal conditions. However, given their increasing diffusion, researchers are interested in using whole-body high-field MR systems for animal studies both for reasons of cost reduction and to perform direct comparisons of animal and human data. This requires new techniques that allow to achieve the highest possible spatial resolution and obtain conclusive data from brain structures that are several orders of magnitude smaller than the human brain while keeping examination times short to minimize animal mortality [59].

Recent studies have shown that proton spectroscopy, for instance of newborn rat brain in a 3.0 T whole-body scanner using a standard clinical spectroscopy protocol is feasible. Irrespective of field strength, the RF resonator for signal transmission and reception plays a major role in the quality that can be achieved. A coil with a size close to that of the object to be studied is usually appropriate, like the small birdcage resonator shown in Fig. 6.10 designed for brain studies of new-

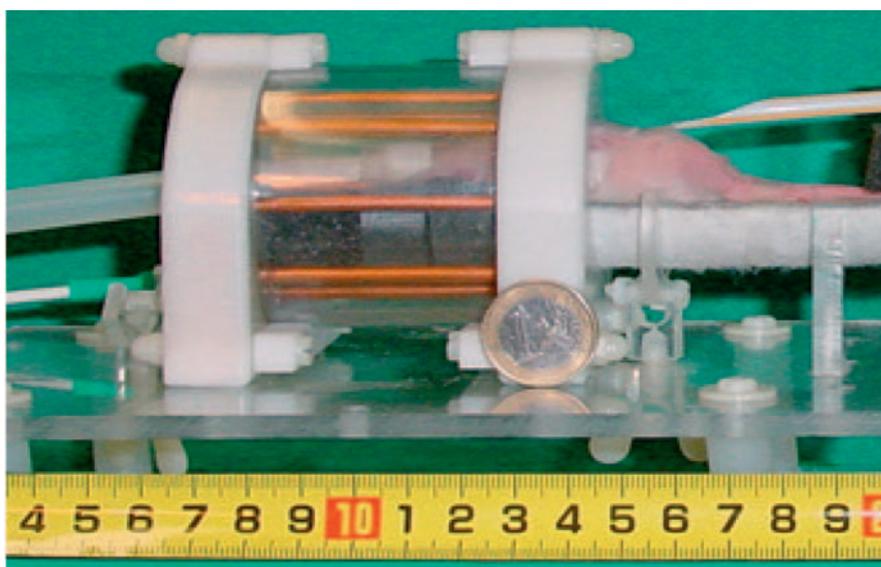


Fig. 6.10. Dedicated linear volume resonator (Flick Engineering Solutions, The Netherlands) designed for newborn rat brain MR studies in a conventional clinical 3.0 T MR scanner. (Image courtesy of University Children's Hospital, Zurich, Switzerland)

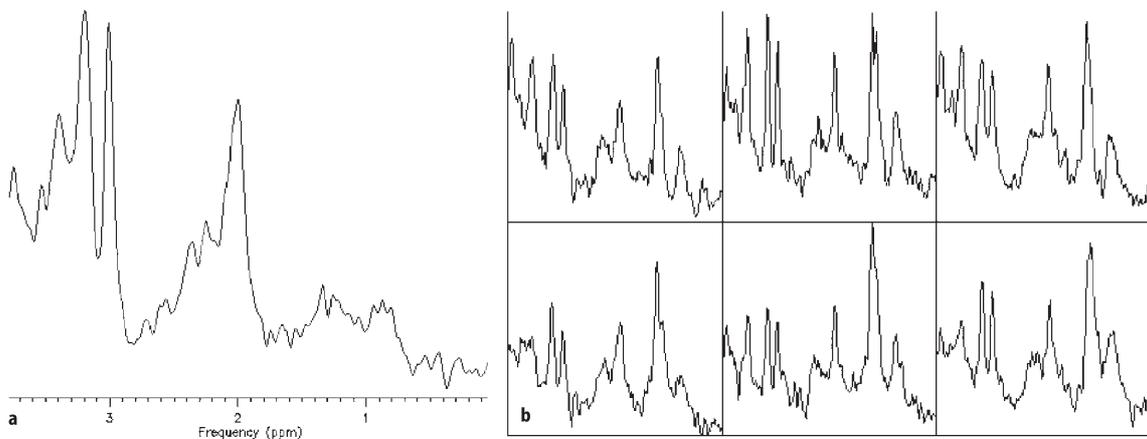


Fig. 6.11. High-resolution single-voxel spectrum (a) with a spatial resolution of 0.2 ml and high-resolution CSI (b) with a spatial resolution of 0.04 ml acquired from a newborn rat brain in a conventional clinical whole-body 3.0 T scanner

born rats. If the transfer of results from animal experiments to human in vivo studies is going to be explored, similar acquisition protocols would be appropriate to achieve comparable results. While maintaining these prerequisites, single-voxel spectra can be acquired of volumes as small as about 0.2 ml, or CSI spectra with a spatial resolution of 0.04 ml, both with an acquisition time of less than 10 min (Fig. 6.11).

6.5

Conclusions

The utilization of high-field MR systems for clinical spectroscopy studies involves a variety of improvements and advantages which enable the use of new and advanced acquisition techniques that raise the diagnostic accuracy of MR spectroscopy above the desired threshold. At the same time, the higher field strength can also carry disadvantages and limitations that may degrade its usefulness. At the time of the introduction of clinical 3.0 T scanners, results were often unsatisfactory and performances for some applications were poorer than those obtained with the well-optimized clinical 1.5 T scanners. However, most problems with 3 T systems have been or are being addressed by the research community and the manufacturers with the development of sophisticated technical strategies, pulse sequences and/or processing algorithms.

Higher field strength will improve MR imaging thanks to the greater SNR, but will also experience some image degradation due to the increased frequency distance between fat and water. By contrast, MR spectroscopy will gain from both the increased SNR and the increased spectral resolution. Thus spectroscopy is and will be one of the key applications of MR systems with field strength of 3.0 T and above, despite the current problems. The various strategies illustrated

above should allow these problems to be overcome and make higher magnetic field scanners the workhorse for all brain MR applications in the near future.

References

1. Smith ICP, Stewart LC (2002) Magnetic resonance spectroscopy in medicine: clinical impact. *Progr Nucl Magn Reson Spectroscopy* 40(1):1–34
2. Bonavita S, Di Salle F, Tedeschi G (1999) Proton MRS in neurological disorders. *Eur J Radiol* 30(2):125–131
3. Ross B, Bluml S (2001) Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 265(2):54–84
4. Burtscher IM, Holtás S (2001) Proton MR spectroscopy in clinical routine. *J Magn Reson Imaging* 13(5):732–737
5. Grodd W, Krageloh-Mann I, et al. (1990) In vivo assessment of N-acetylaspartate in brain spongy degeneration (Canavan's disease) by proton spectroscopy. *Lancet* 336: 437–438
6. Stöckler S, Hanefeld F, Frahm J (1996) Creatine replacement therapy in guanidinoacetate methyltransferase deficiency, a novel inborn error of metabolism. *Lancet* 348: 789–790
7. Bianchi MC, Tosetti M, Fornai F, et al. (2000) Reversible brain creatine deficiency in two sisters with normal blood creatine level. *Ann Neurol* 47:511–513
8. Kruse B, Barker PB, Van Zijl PC, et al. (1994) Multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging in X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 36:595–608
9. Ross BD, Jacobson S, Villamil F, et al. (1994) Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities. *Radiology* 193:457–463
10. Guidance for significant risk investigations. US CDRH, FDA, DHHS. September 29, 1997
11. Takahashi M, Uematsu H, Hatabu H (2003) MR imaging at high magnetic fields. *Eur J Radiol* 46(1):45–52
12. Kangarlu A, Burgess RE, Zhu H, et al. (1999) Cognitive, cardiac, and physiological safety studies in ultra high field magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 17(10): 1407–1416
13. Vaughan JT, Garwood M, Collins CM, et al. (2001) 7T vs 4T: RF power, homogeneity and signal-to-noise comparison in head images. *Magn Reson Med* 46(1):24–30

14. Uematsu H, Dougherty L, Takahashi M, et al. (2003) A direct comparison of signal behavior between 4.0 and 1.5 T: a phantom study. *Eur J Radiol* 45(2):154–159
15. Posse S, Cuenod CA, Risinger R, et al. (1995) Anomalous transverse relaxation in ^1H spectroscopy in human brain at 4 Tesla. *Magn Reson Med* 33(2): 246–252
16. Gruetter R, Weisdorf SA, Rajanayagan V, et al. (1998) Resolution improvements in in vivo ^1H NMR spectra with increased magnetic field strength. *J. Magn Reson* 135(1): 260–264
17. Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Williamson PC (2000) Comparison of the quantification precision of human short echo time ^1H spectroscopy at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magn Reson Med* 44(2):185–192
18. Gonen O, Gruber S, Li BSY, et al. (2001) Multivoxel 3D proton spectroscopy in the brain at 1.5 versus 3.0 T: signal-to-noise ratio and resolution comparison. *Am J Neuroradiol* 22(9):1727–1731
19. Barker PB, Hearshen DO, Boska MD (2001) Single-voxel proton MRS of the human brain at 1.5T and 3.0T. *Magn Reson Med* 45(5):765–769
20. Ocali O, Atalar E (1998) Ultimate intrinsic signal-to-noise ratio in MRI. *Magn Reson Med* 39(3):462–473
21. Tká I, Andersen P, Adriany G, et al. (2001) In vivo ^1H NMR spectroscopy of the human brain at 7 T. *Magn Reson Med* 46(3):451–456
22. Hetherington HP, Pan JW, Chu WJ, et al. (1997) Biological and clinical MRS at ultra-high field. *NMR Biomed* 10(8): 360–371
23. Gruber S, Mlynárik V, Moser E (2003) High-resolution 3D proton spectroscopic imaging of the human brain at 3 T: SNR issues and application for anatomy-matched voxel sizes. *Magn Reson Med* 49(2):299–306
24. Li BSY, Regal J, Gonen O (2001) SNR versus resolution in 3D ^1H MRS of the human brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 46(6):1049–1053
25. Kim DS, Garwood M (2003) High-field magnetic resonance techniques for brain research. *Curr Opin Neurobiol* 13(5):612–619
26. Cusack R, Brett M, Osswald K (2003) An evaluation of the use of magnetic field maps to undistort echo-planar images. *Neuroimage* 18(1):127–142
27. Stenger VA, Boada FE, Noll DC (2000) Three-dimensional tailored RF pulses for the reduction of susceptibility artifacts in T_2^* -weighted functional MRI. *Magn Reson Med* 44(4):525–531
28. Alecci M, Collins CM, Smith MB, Jezzard P (2001) Radio frequency magnetic field mapping of a 3 Tesla birdcage coil: experimental and theoretical dependence on sample properties. *Magn Reson Med* 46(2):379–385
29. Pfeuffer J, Tká I, Provencher SW, Gruetter R (1999) Toward an in vivo neurochemical profile: quantification of 18 metabolites in short-echo-time ^1H NMR spectra of the rat brain. *J Magn Reson* 141(1):104–120
30. Gu H, Feng H, Zhan W, et al. (2002) Single-shot interleaved z-shim EPI with optimized compensation for signal losses due to susceptibility-induced field inhomogeneity at 3 T. *Neuroimage* 17(3):1358–1364
31. Klose U (1990) In vivo proton spectroscopy in presence of eddy currents. *Magn Reson Med* 14(1):26–30
32. Gach HM, Lowe IJ, Madio DP, et al. (1998) A programmable pre-emphasis system. *Magn Reson Med* 40(3):427–431
33. Mlynárik V, Gruber S, Moser E (2001) Proton T_1 and T_2 relaxation times of human brain metabolites at 3 Tesla. *NMR Biomed* 14(5):325–331
34. Michaeli S, Garwood M, Zhu XH, et al. (2002) Proton T_2 relaxation study of water, *N*-acetylaspartate, and creatine in human brain using Hahn and Carr-Purcell spin echoes at 4T and 7T. *Magn Reson Med* 47(4):629–633
35. Parizel PM, van Hasselt BA, van den Hauwe L, et al. (1994) Understanding chemical shift induced boundary artefacts as a function of field strength: influence of imaging parameters (bandwidth, field-of-view, and matrix size). *Eur J Radiol* 18(3):158–164
36. Hood MN, Ho VB, Smirniotopoulos JG, Szumowski J (1999) Chemical shift: the artifact and clinical tool revisited. *Radiographics* 19(2):357–371
37. Kelley DAC, Wald LL, Star-Lack JM (1999) Lactate detection at 3T: compensating J coupling effects with BASING. *J Magn Reson Imaging* 9(5):732–737
38. Thiel T, Czisch M, Elbel GK, Hennig J (2002) Phase coherent averaging in magnetic resonance spectroscopy using interleaved navigator scans: compensation of motion artifacts and magnetic field instabilities. *Magn Reson Med* 47(6):1077–1082
39. Zhang X, Uurbil K, Chen W (2001) Microstrip RF surface coil design for extremely high-field MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 46(3):443–450
40. Alecci M, Collins CM, Wilson J, et al. (2003) Theoretical and experimental evaluation of detached endcaps for 3 T birdcage coils. *Magn Reson Med* 49(2):363–370
41. Wright AC, Song HK, Wehrli FW (2001) In vivo MR micro imaging with conventional radiofrequency coils cooled to 77 degrees K. *Magn Reson Med* 43(2):163–169
42. Mlynárik V, Gruber S, Moser E (2001) Proton T_1 and T_2 relaxation times of human brain metabolites at 3 Tesla. *NMR Biomed* 14(5):325–331
43. Rothman DL, Petroff OAC, Behar KL, Mattson RH (1993) Localized ^1H NMR measurement of γ -aminobutyric acid in human brain in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 5662–5666
44. Keltner JR, Wald LL, Christensen JD, et al. (1996) A technique for detecting GABA in the human brain with PRESS localization and optimized refocusing spectral editing radiofrequency pulses. *Magn Reson Med* 36:458–461
45. Hetherington HP, Newcomer BR, Pan JW (1998) Measurement of human cerebral GABA at 4.1 T using numerically optimized editing pulses. *Magn Reson Med* 39:6–10
46. Mescher M, Merkle H, Kirsch J, et al. (1998) Simultaneous in vivo spectra editing and water suppression. *NMR Biomed* 11:266–272
47. Henry PG, Dautry C, Hantraye P, Bloch G (2001) Brain GABA editing without macromolecule contamination. *Magn Reson Med* 45(3):517–520
48. Ke Y, Cohen BM, Bang JY, et al. (2000) Assessment of GABA concentration in human brain using two-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatr Res* 100:169–178
49. de Graaf RA, Rothman DL (2001) Detection of gamma-aminobutyric acid (GABA) by longitudinal scalar order difference editing. *J Magn Reson* 152(1):124–131
50. Keltner JR, Wald LL, Frederick B, Renshaw P (1997) In vivo detection of GABA in human brain using a localized double-quantum filter technique. *Magn Reson Med* 37:366–371
51. Shen J, Shungu DC, Rothman DL (1999) In vivo chemical shift imaging of γ -aminobutyric acid in the human brain. *Magn Reson Med* 41:35–42
52. Hurd R, Sailasuta N, Srinivasan R, et al. (2004) Measurement of brain glutamate using TE-averaged PRESS at 3T. *Magn Reson Med* 51(3):435–440
53. Hancu I, Zimmerman EA, Sailasuta N, Hurd RE (2005) ^1H MR spectroscopy using TE averaged PRESS: a more sensitive technique to detect neurodegeneration associated with Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 53(4):777–782
54. Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, et al. (1994) Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain* 128(5):1016–1025

55. Posse S, DeCarli C, Le Bihan D (1994) Three-dimensional echo-planar MR spectroscopic imaging at short echo times in the human brain. *Radiology* 192(3):733–738
56. Guimaraes AR, Baker JR, Jenkins BG, et al. (1999) Echoplanar chemical shift imaging. *Magn Reson Med* 41(5):877–882
57. Adalsteinsson E, Spielman DM (1999) Spatially resolved two-dimensional spectroscopy. *Magn Reson Med* 41(1): 8–12
58. Dydak U, Pruessmann KP, Weiger M, et al. (2003) Parallel spectroscopic imaging with spin-echo trains. *Magn Reson Med* 50(1):196–200
59. Dydak U, Weiger M, Pruessmann KP, et al. (2001) Sensitivity-Encoded Spectroscopic Imaging. *Magn Reson Med* 46: 713–722

NORMA CEI 62-144: 2007-05

Radiologia Medica – Guida alla terminologia
Medical Radiology – Guidelines to terminology

Recensione a cura di Giampiero Tosi

Presidente del SC62B del CEI

La Guida, predisposta da un gruppo di lavoro ad hoc coordinato dall'estensore della presente recensione, costituisce la seconda edizione del "Dizionario di Radiologia Medica", pubblicato dal CEI per la prima volta nel 1986 e successivamente rielaborato e aggiornato, con la stessa impostazione, nel 1998. Tale edizione era ormai obsoleta, in quanto non conteneva numerosi termini entrati successivamente nella "tecnologia radiologica" e nella normativa che, oltre a disciplinarne le caratteristiche costruttive, i requisiti di sicurezza e le prestazioni funzionali, fornisce indicazioni puntuali per l'esecuzione delle prove di accettazione e di costanza delle varie apparecchiature. Rispetto all'edizione precedente, questa seconda edizione contiene in particolare l'aggiornamento della definizione dei termini usati più frequentemente nell'ambito della diagnostica per immagini (compresa quella con US), della radioterapia e della medicina nucleare.

In questa nuova edizione, che contiene oltre 900 voci, sono stati considerati i termini già definiti nell'edizione precedente e inseriti quelli non ancora presenti e relativi ai settori sopra indicati, traducendoli dalla pubblicazione IEC/TR 60788:2004. Lo scopo del presente Glossario, come viene specificato nella sua introduzione, "è quello di fornire a tutti coloro (costruttori e utilizzatori) che usano le Norme IEC e la loro versione italiana (costituita dalle Norme CEI EN) degli argomenti di cui sopra, una definizione dei vari termini esattamente corrispondente a quella che compare nelle varie Norme internazionali, e di proporre una traduzione in lingua italiana, non solo rigorosa, ma anche fedele a quella utilizzata nella versione italiana delle Norme stesse". In particolare, nel Glossario sono stati riportati i termini contenuti nella Norma CEI EN 60601-1: 2007 (ed. 3): "APPARECCHI ELETTROMEDICALI – Parte

1 : prescrizioni generali per la sicurezza fondamentale e le prestazioni essenziali", omettendo peraltro quelli meramente medici o fisici e i concetti medici di carattere generale, per la cui definizione è apparso più opportuno suggerire la consultazione, ove necessario, di pubblicazioni dedicate.

Ogniquale volta possibile, e ove non precisato diversamente, le grandezze fisiche e le rispettive unità di misura sono espresse nel SI.

La Norma è costituita da due parti: nella parte I sono elencati, in ordine alfabetico, la denominazione in italiano, il termine corrispondente in inglese e la definizione, ovviamente in italiano. Nella parte II, predisposta per facilitare agli utilizzatori delle varie Norme IEC una rapida e facile individuazione delle varie voci, sono invece riportate, in ordine alfabetico, la denominazione in inglese e il termine corrispondente in italiano. Questa scelta editoriale consente di pervenire alle definizioni, sia conoscendo il termine in italiano, sia quello in inglese.

Questo Glossario, che non dovrebbe mancare nella biblioteca di ogni fisico medico, costituirà un vero e proprio strumento di lavoro, che consentirà non solo di comprendere appieno il significato di termini e di espressioni a volte di comprensione non facile né immediata, ma soprattutto di eseguire le prove di accettazione e di costanza delle varie apparecchiature e i relativi controlli di qualità, nel pieno rispetto della normativa vigente.

La Norma, del costo di 75 €, può essere reperita direttamente presso la sede del CEI (Via Saccardo 9 – 20143 Milano) oppure richiesta telefonicamente (02/21006.1), o tramite fax (02/21006.222) o e-mail (cei@ceiweb.it); per ulteriori informazioni, non solo sul Glossario ma sull'intera Normativa CEI EN, si suggerisce di consultare il sito del CEI (<http://www.ceiweb.it>).



Sistema di frazionamento automatico

Mod. NMC-μ

Il sistema di frazionamento automatico Mod. NMC-μ è un sistema schermato a flusso laminare verticale progettato appositamente per la preparazione automatica di dosi per la diagnostica PET e per il frazionamento di dosi di radioisotopi della medicina nucleare convenzionale, in accordo con le procedure cGMP.

Il sistema di frazionamento automatico Mod. NMC-μ risulta una soluzione economica, versatile e tecnologicamente avanzata, per qualsiasi necessità nella dispensazione di prodotti radiofarmaceutici in PET e in medicina nucleare. Questo sistema è composto da:

► **Cella di manipolazione Med. Nucleare e PET Mod. NMC 30/DDS-VF** (foto 1)

Schermatura	Versione "Light"	Versione "Heavy"
- Schermatura Pb su tutti i lati: 30 mm Pb	- Schermatura Pb su tutti i lati: 50 mm Pb	- Schermatura Pb su tutti i lati: 50 mm Pb
- Finestra: 30 mm Pb Eq	- Finestra: 50 mm Pb Eq	- Finestra: 50 mm Pb Eq
- Area calibratore: 50 mm Pb	- Area calibratore: 50 mm Pb	- Area calibratore: 50 mm Pb
- Peso totale: 3000 Kg	- Peso totale: 4000 Kg	- Peso totale: 4000 Kg

Certificazioni

- U.S. Federal Standard 209E Classe 100 (M 3.5) (contaminazione particellare dell'aria)
- EEC GMP III ED. Classe "A" (contaminazione particellare dell'aria)
- ISO 14644-3 e NSF 49 (flusso laminare)

Dimensioni

Esterne: Larghezza: 1000 mm / Profondità: 850 mm / Altezza: 2480 mm
 Interne (utili): Larghezza: 740 mm / Profondità: 585 mm / Altezza: 730 mm

► **Nuova unità di frazionamento automatico delle dosi microDDS-A** (patent pending) (foto 2)

- Accuratezza in volume: $\sigma < 8 \mu\text{l}$
- Tempo medio di preparazione (per siringa): $< 60 \text{ sec.}$

Esempi di accuratezza sull'attività in condizioni operative tipiche di una Radiofarmacia (Fine della sintesi: 120 mCi/mL - Siringa da 10 mCi e 30 mCi/mL - Siringa da 10 mCi):

Concentrazione EOS	120	mCi/mL
Attività richiesta in siringa	10	mCi (i.e. 0,083 mL)
Accuratezza	9,6	%
Concentrazione EOS	30	mCi/mL
Attività richiesta in siringa	10	mCi (i.e. 0,33 mL)
Accuratezza	2,4	%

- Conformità all'FDA 21 CFR part.11
- Moduli: database pazienti, gestione calibratore di dose, misura residuo, statistiche, veloce e facile inserimento dati del paziente, archivio database delle dosi facilmente scaricabile on-line.



MACROMOLECOLE PROTEICHE E CELLULE MC NELL'INTERAZIONE FRA RADIAZIONI NON IONIZZANTI E MATERIA VIVENTE

QUADRI DIDATTICI

Franco Bistolfi

Libero Docente in Radiologia e in Radiobiologia

Gli argomenti inseriti nei 16 quadri del presente articolo si trovano sviluppati in miei precedenti lavori (1-10), uno dei quali anche pubblicato su "Fisica in Medicina"(7). Pertanto, queste brevi parole di introduzione e commento hanno soltanto una funzione di collante fra i quadri stessi, mentre i dati e i concetti ivi espressi potranno trovare un adeguato approfondimento nelle fonti sopra citate.

Sulla biofisica delle proteine

La moderna biologia molecolare ha dimostrato che la struttura terziaria delle macromolecole proteiche può essere molto diversa

da proteina a proteina (fig. 1), condizionandone sia le *proprietà biochimiche* che le *proprietà biofisiche*.

Il diverso assetto spaziale delle alfa-eliche, dei piani beta e delle reti di legami H nelle proteine di diversa struttura molecolare determina, infatti, differenze di campo elettrico e di anisotropia diamagnetica ($\Delta\chi$). Di conseguenza ne risulteranno influenzate la stessa emissione di segnali elettromagnetici endogeni nonché l'interazione con i campi elettromagnetici non ionizzanti (NIR) esogeni.

Nella biologia delle macromolecole proteiche confluono dunque proprietà biochi-

ORGANIZZAZIONE ELETTROMAGNETICA DELLE PROTEINE

- Differenze di struttura molecolare (Biochimica)
- Differenze di assetto elettromagnetico α -eliche, piani β , legami H (Biofisica)

{ campi elettrici
Dx diamagnetica
emissione onde e.m.

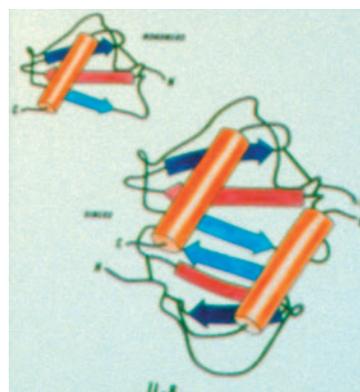
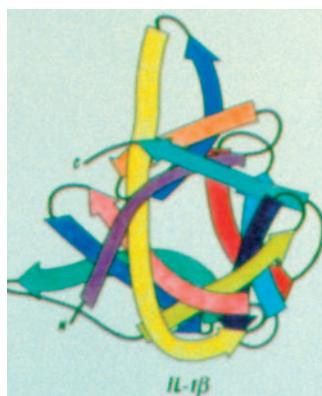


Fig. 1 - Nei due inserti è raffigurata la struttura terziaria di due diverse proteine (interleuchina IL-1 β e IL-8), dove le α -eliche sono rappresentate da barilotti e i piani β da nastri a freccia

miche e biofisiche, entrambe coinvolte nel riconoscimento fra biomolecole essenziali, quali ad es. fra ligando e recettore o fra codone e anticodone, tramite due meccanismi fra loro complementari e rispettivamente attivi nelle interazioni intermolecolari di corto range e di lungo range (fig. 2).

Si ammette infatti un meccanismo di *riconoscimento conformazionale* secondo il modello “chiave-serratura” nelle interazioni di corto range, e un meccanismo di *riconoscimento elettromagnetico* secondo il modello delle interazioni coerenti di risonanza nelle interazioni di lungo range. Il riconoscimento fra molecole è anche alla base del riconoscimento fra cellule, di cui abbiamo un importante esempio nella *sinapsi immunologica* fra cellule dendritiche e linfociti T nei linfonodi (fig. 3). In essa coesistono, integrandosi, sia una comunicazione intercellulare di natura biofisica coinvolgente le proteine filamentose delle due cellule interagenti (microtubuli e microfilamenti di actina), sia una comunicazione biochimica fra cellula e cellula tramite la secrezione di citochine e granuli citotossici.

Poichè la sinapsi immunologica può essere demolita da influenze esterne⁽¹³⁾, è anche possibile che i campi magnetici ELF siano in grado di indurre *effetti immunosoppressivi* sui due membri della sinapsi cellulare, in quanto cellule appartenenti al sistema di cellule MC tappezzate da microvilli (v. oltre) e quindi soggette a quelle alterazioni di membrana descritte da diversi autori^(14, 15, 16) e caratterizzate dalla *scomparsa dei microvilli* (fig. 4).

Sul sistema bioconduttivo connessionale

Quando le macromolecole proteiche si assemblano in strutture polimeriche filamentose intra- ed extracellulari, dotate di piezoelettricità e quindi capaci di dar luogo a trasduzioni energetiche a doppia via (elettromagneto-acustiche e acusto-elettromagnetiche), viene a delinearsi il *sistema bioconduttivo connessionale* (1, 2, 3, 4), sinteticamente illustrato nelle figure 5, 6 e 7.

Anche in questo caso, è stata brillantemente dimostrata in laboratorio l'esistenza di una comunicazione elettromagnetica a lungo

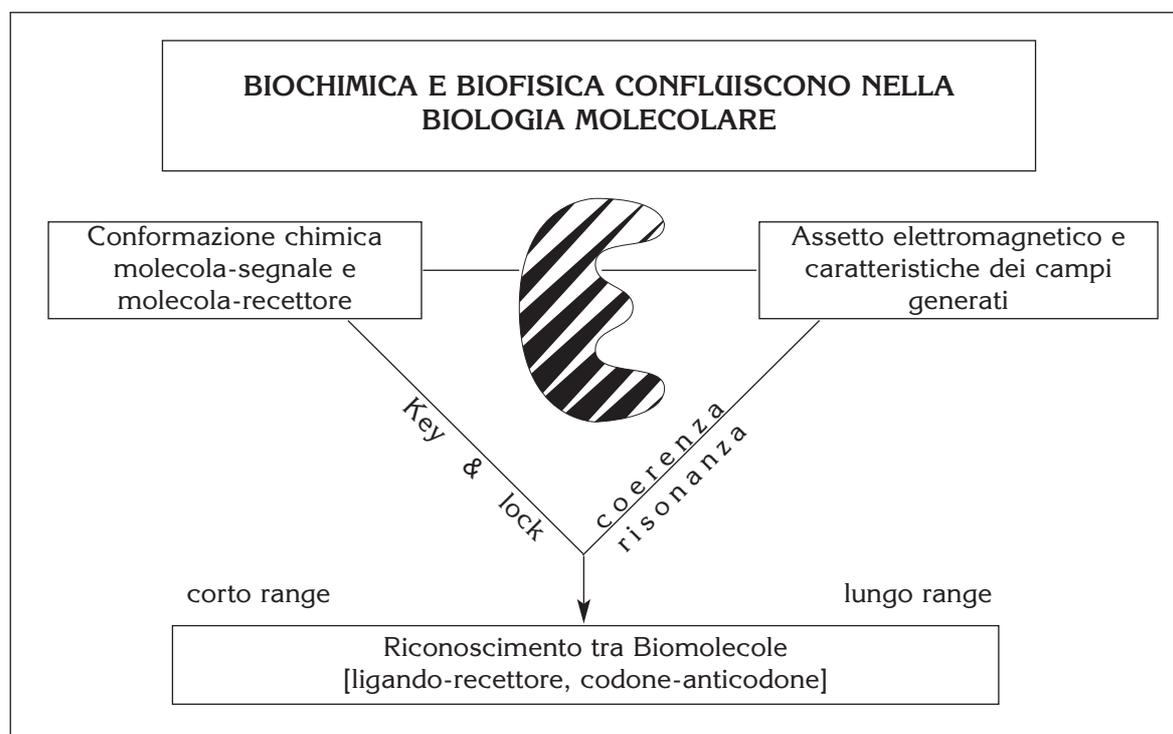


Fig. 2 - La figura centrale simboleggia una macromolecola proteica avente una *conformazione chimica* cui corrisponde un preciso *assetto elettromagnetico*

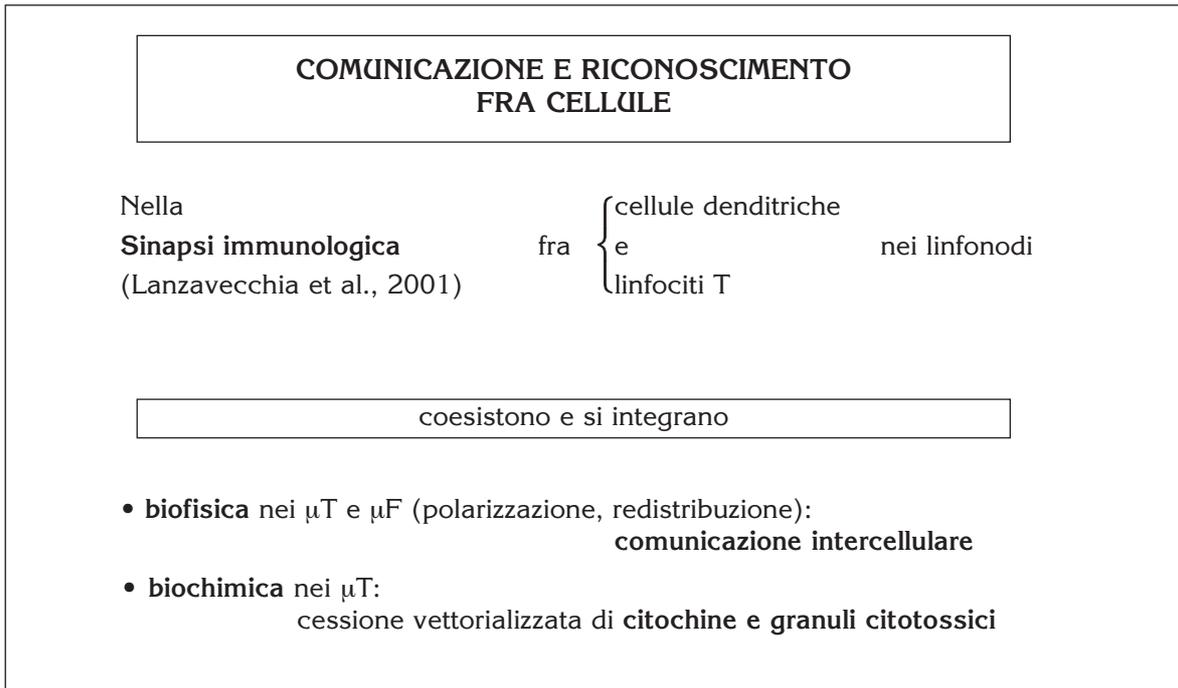


Fig. 3 - Legenda: μT = microtubuli - μF = microfilamenti di actina

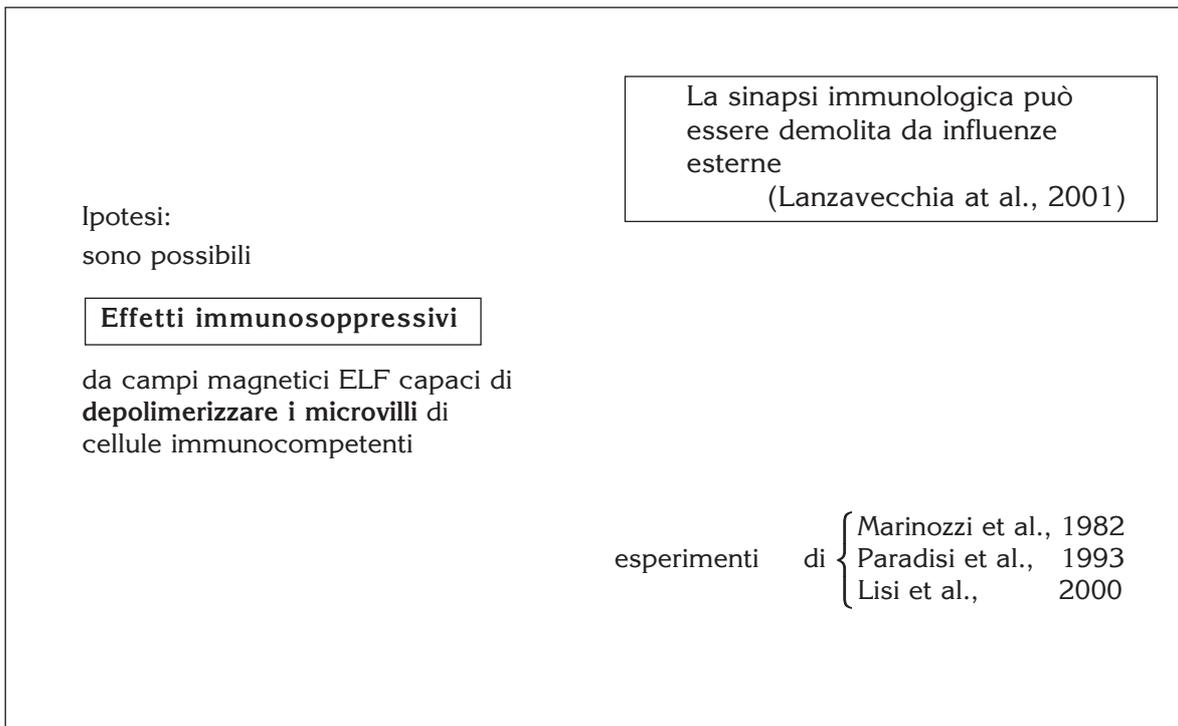


Figura 4

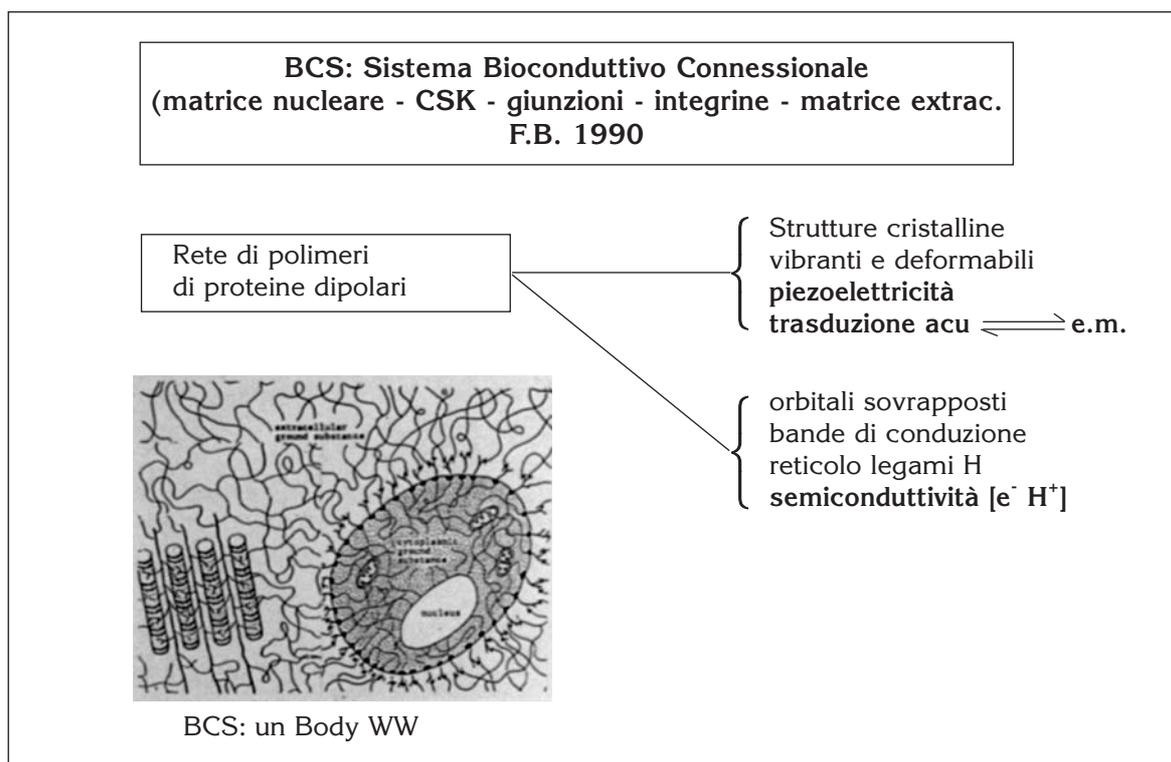


Fig. 5 - Legenda: BCS = Bioconductive Connectional System
CSK = Cytoskeleton
Body WW = Body wide web

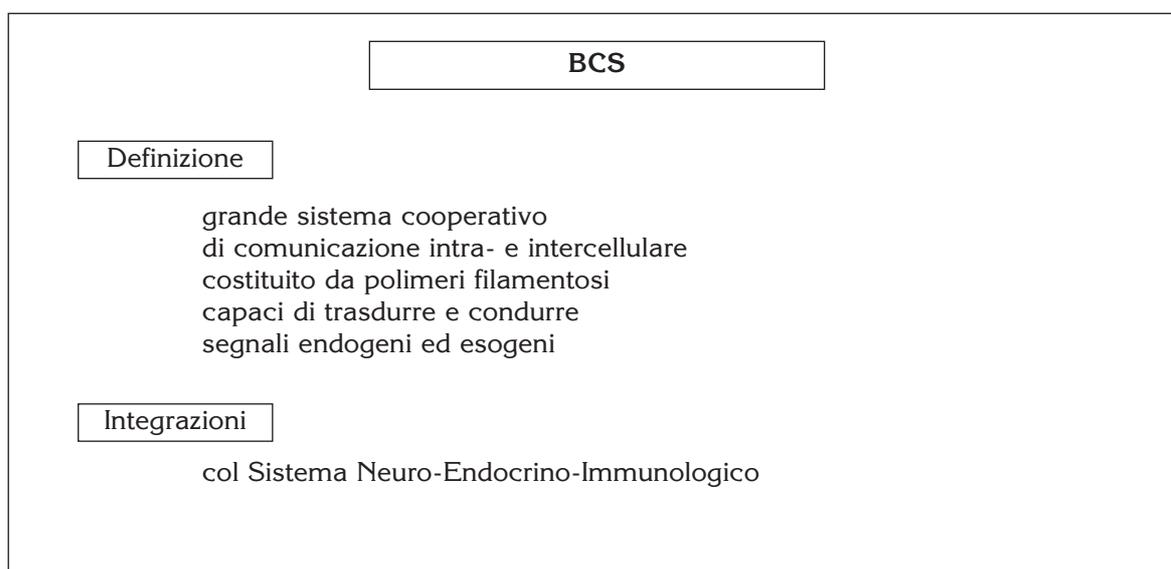


Figura 6

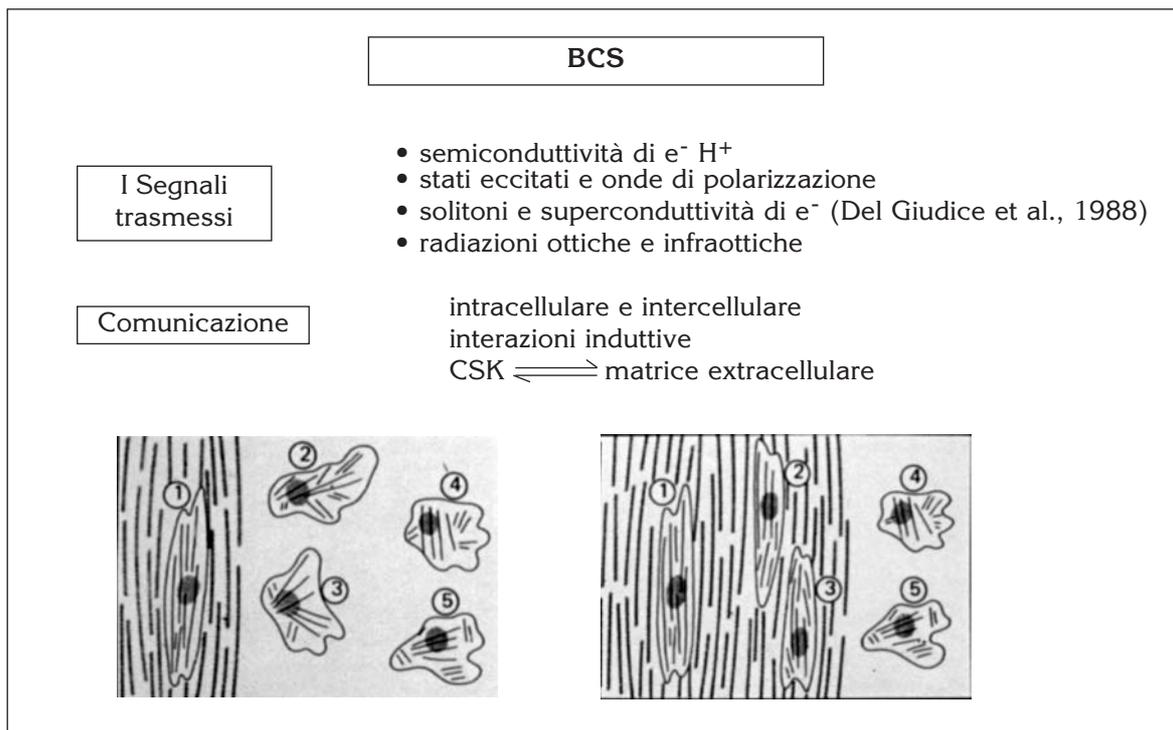


Fig. 7 - I due inserti raffigurano un fatto sperimentalmente dimostrato, nel quale il citoscheletro endocellulare (CSK) e le fibre collagene della matrice extracellulare si scambiano *segnali di induzione* il cui risultato è la creazione di un ordine strutturale orientato e coerente

range fra le strutture proteiche filamentose intracellulari e quelle intercellulari, con uno scambio di segnali che porta allo straordinario risultato di un orientamento coerente dei due tipi di strutture filamentose (fig. 7).

Si ricorda infine che l'interazione delle NIR con il BCS acquista un particolare significato nella terapia fisica di molte affezioni ed in particolare nella riparazione delle ulcere trofiche di varia origine^(11, 12).

Sul sistema di cellule MC

Le macromolecole proteiche si assemblano con modalità particolari in certe protrusioni della superficie cellulare contenenti rispettivamente microfilamenti di actina (i *microvilli*) e microtubuli (le *ciglia*). Microvilli e ciglia caratterizzano un complesso di cellule variamente distribuite nel corpo umano e riunite da chi scrive nel *sistema di cellule MC*⁽⁶⁾.

Nel sistema di cellule MC le proprietà biofisiche dei microvilli e delle ciglia, in parte dimostrate in laboratorio e in parte ipotizzate a seguito di studi avanzati di biofisica, permettono di considerare queste protrusioni di membrana come veri e propri *sensori elettro-*

magnetici e meccanici⁽⁶⁾.

I nove quadri dedicati al sistema di cellule MC (fig. 8-16) schematizzano il percorso conoscitivo che ne sta all'origine (fig. 8, 9), la distribuzione delle cellule MC nel corpo umano (fig. 10) e la loro funzione di sensori-trasduttori di energia elettromagnetica e vibrazionale meccanica (fig. 11). Il sistema di cellule MC e la sua interazione con i campi elettromagnetici esterni sembra inoltre poter spiegare la patogenesi della *sindrome neurovegetativa da microonde* della Sadcikova⁽¹⁷⁾ (fig. 12), oltre a fornire una spiegazione scientifica all'insorgere di certe *stimolazioni sensoriali* durante l'esposizione di soggetti a campi elettromagnetici non ionizzanti (fig. 13).

Infine, anche l'esistenza di effetti fisiologici e fisiopatologici *uditivi* e *non uditivi* prodotti da suoni e rumori trova una possibile spiegazione nel sistema di cellule MC e nei meccanismi di trasduzione energetica (effetto TEMA e TEMA invertito) (fig. 14 e 15), tanto che si prospettano interessanti ricerche sperimentali applicate alla musicoterapia e alla patologia da rumore intenso (fig. 15 e 16).

Come nasce il sistema di cellule MC?
F.B. Physica Medica XVIII: 85-94, 2002

- effetti uditivi (da MO) e deflessione dei Microvilli cocleari
- tutti i Microvilli (uditivi e non) contengono fasci di μF orientati
- Ciglia e flagelli contengono fasci di μT «9+2»

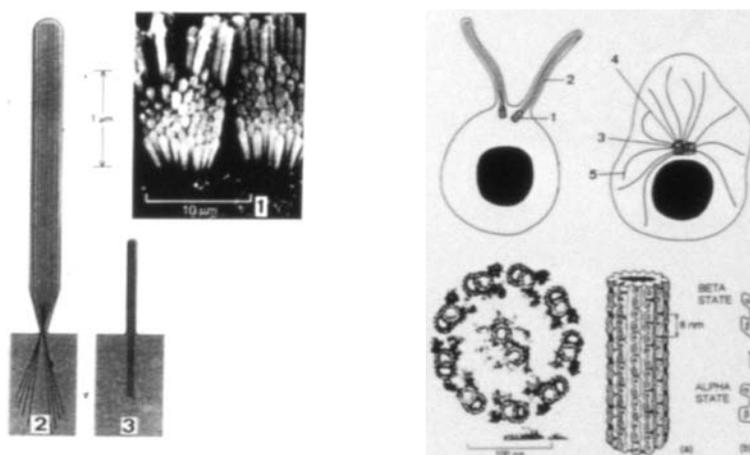


Fig. 8 - I due inserti illustrano i microfilamenti di actina (μF) formanti i microvilli delle cellule uditive (a sinistra) e i microtubuli (μT) formanti le ciglia (a destra) di molti citotipi

Come nasce il sistema di cellule MC?
F.B. Physica Medica XVIII: 85-94, 2002

- biofisica di μF e μT (sperimentale e/o teorica)
 - strutture polari vibranti ($10^6 - 10^{12}$ Hz)
 - emissione onde e.m. MHz - GHz
 - piezoelettricità
 - semiconduttività (e- H+)
 - segnali meccanici dalla membrana al nucleo cellulare
- sensibilità di μF e μT a campi \vec{E} \vec{H} e onde e.m.
- Denk e Webb (1989): la trasduzione el. \rightleftharpoons mecc. nella coclea è un «modello valido per tutte le cellule capellute»
- diffusione cellule MC nel corpo umano

Fig. 9 - Legenda: μF = microfilamenti di actina
 μT = microtubuli

Distribuzione delle cellule MC nel corpo umano

1. Recettori acustici e vestibolari, neuroni olfattori, cellule gustative
 [→ nn. cranici]
 2. Cellule ependimali [→ astrociti]
 3. Epiteli viscerali [→ fibre SN autonomo]
 4. Cellule ematomidollari [→ sistema neuroendocrinoimmunologico]
-
5. Cellule in coltura (fibroblasti, cono di accrescimento dei neuriti)

Fig. 10 - Legenda: SN = Sistema Nervoso

**Cellule MC come sensori-trasduttori di
 energia e.m. \rightleftharpoons vibrazionale**

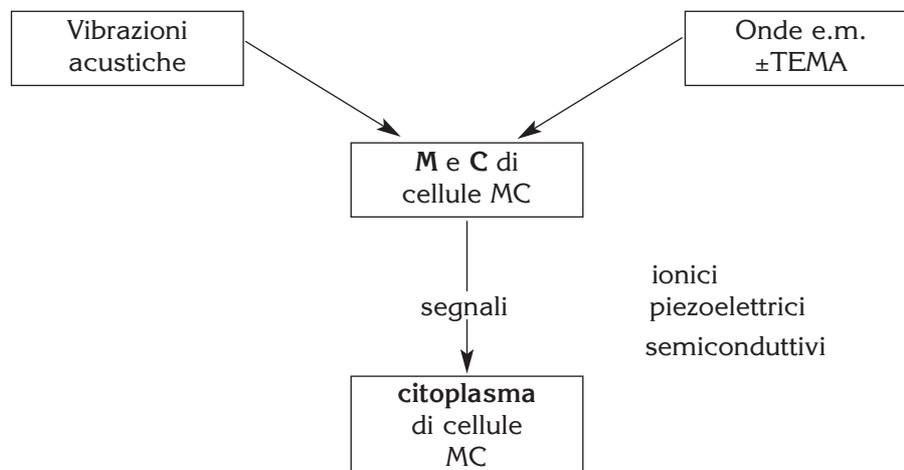


Fig. 11 - Legenda: M e C = Microvilli e Ciglia
 TEMA = Trasduzione Elettro Magneto Acustica

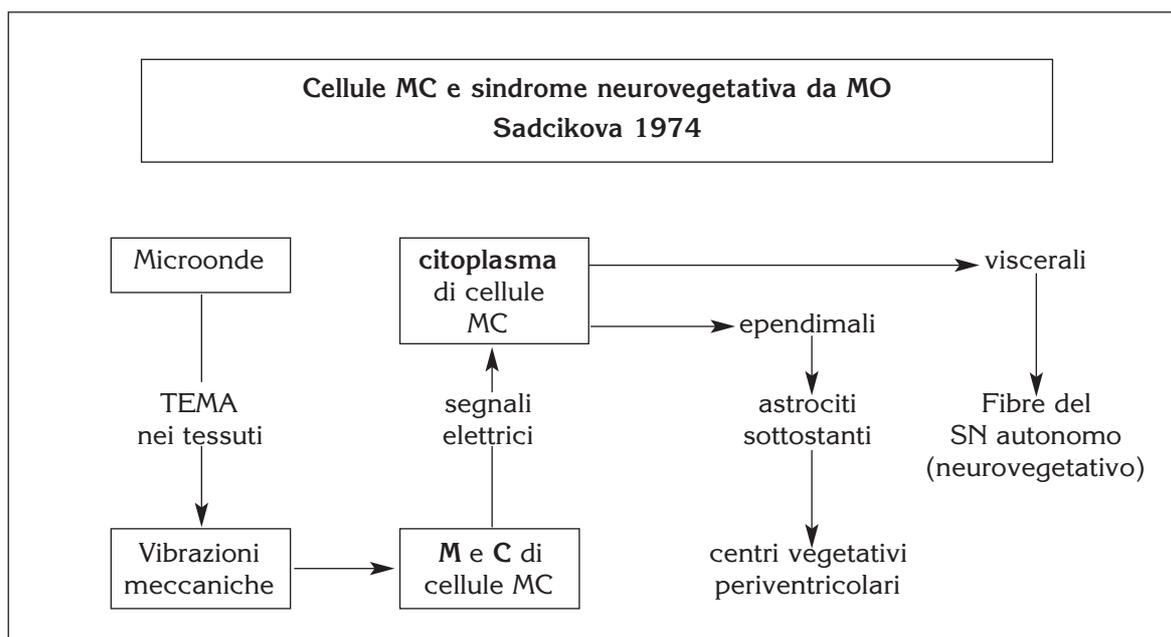


Fig. 12 - Legenda: M e C = Microvilli e Ciglia
SN = Sistema Nervoso
TEMA = Trasduzione Elettro Magneto Acustica

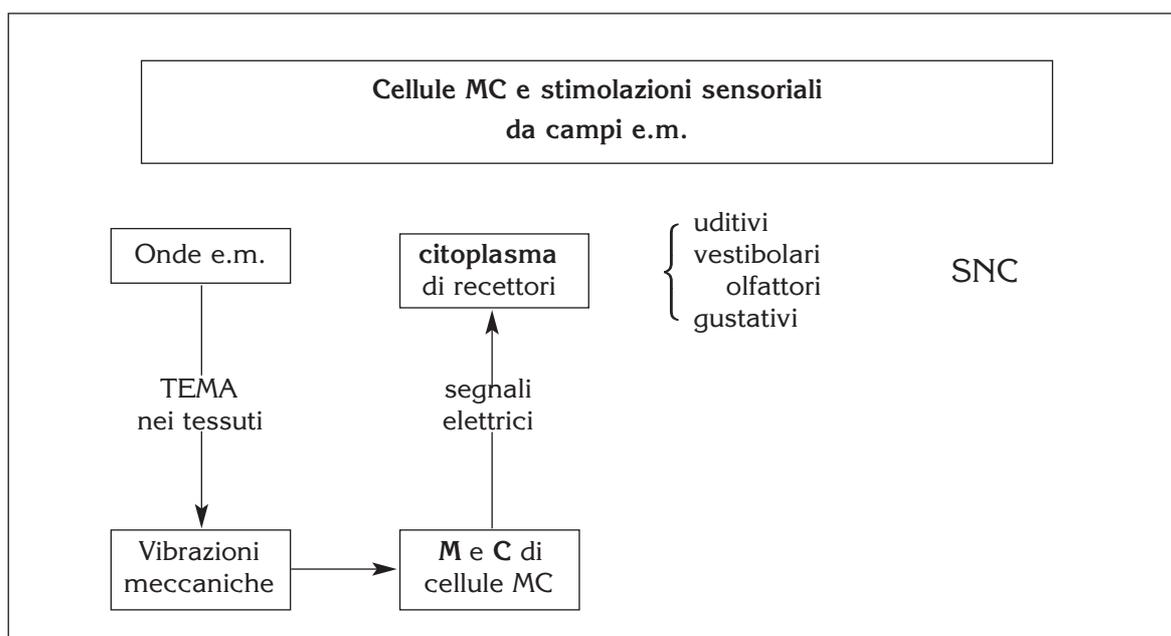


Fig. 13 - Legenda: TEMA = Trasduzione Elettro Magneto Acustica
SNC = Sistema Nervoso Centrale
M e C = Microvilli e Ciglia

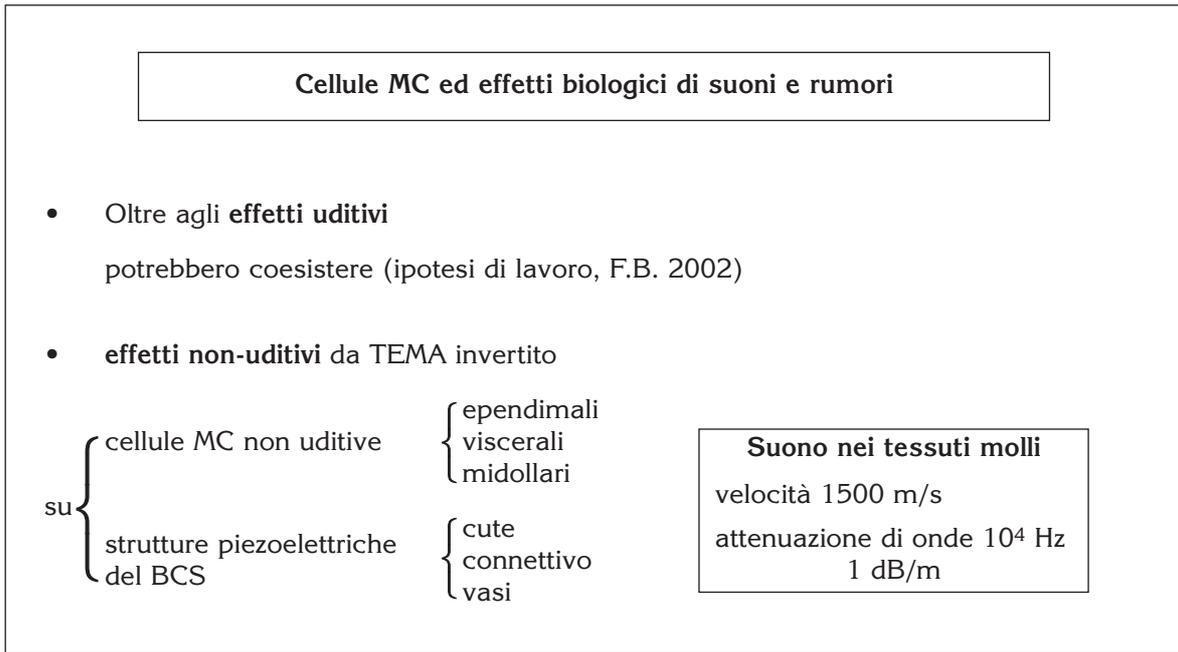


Fig. 14 - Legenda: TEMA = Trasduzione Elettro Magneto Acustica

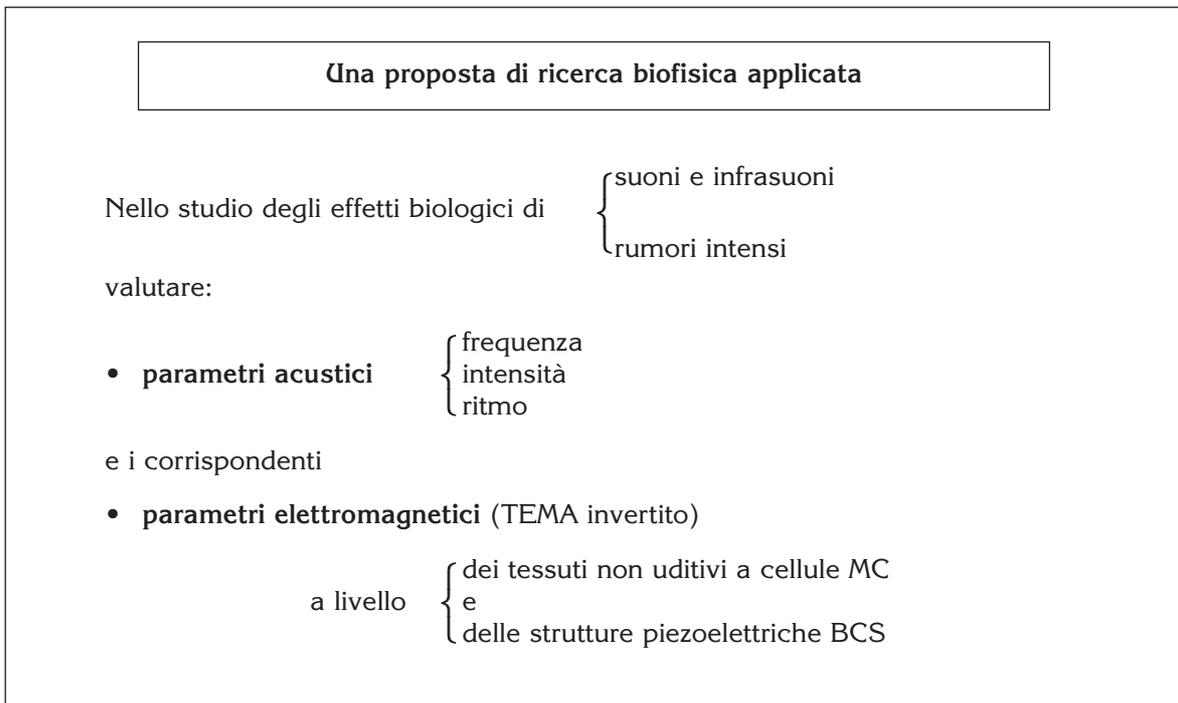


Fig. 15 - Legenda: TEMA = Trasduzione Elettro Magneto Acustica

Taylor dal titolo “Is imagination more important than knowledge?” e pubblicato nel *Times Higher Education Supplement* del 20 dicembre 2002 (www.thes.co.uk). Ma la stessa Taylor, nel concludere l’articolo, così risponde alla intrigante domanda: “It depends on whom you ask, what you ask about and when”.

Bibliografia dell’autore relativa agli argomenti trattati

1. Bistolfi F. Radiazioni non ionizzanti. Ordine Disordine e Biostrutture. Edizioni Minerva Medica, Torino 1989, pag. 35-44, 59-68, 87-92
2. Bistolfi F. The bioelectronic connectional system (BCS): a therapeutic target for non ionizing radiation. *Panminerva Medica* 32: 10-18, 1990
3. Bistolfi F. Il sistema bioconduttivo connessionale (BCS): implicazioni radiobiologiche e terapeutiche. *Radiol Med* 80: 203-206, 1990
4. Bistolfi F. Intra- and intermolecular hydrogen bonds at the origin of a per filamentous radiation shell. In Bistolfi F. “Biostructures and Radiation Order Disorder”. Ed. Minerva Medica, Torino 1991, pag. 116-119
5. Bistolfi F, Brunelli B. On electromagnetic acoustic transduction in biology and medicine: a speculative review. *Physica Medica* XVII: 37-66, 2001
6. Bistolfi F. Are microvilli and cilia sensors of electromagnetic fields? *Physica Medica* XVIII: 85-94, 2002
7. Bistolfi F. Dalla biofisica delle proteine al sistema di cellule MC. Un percorso di ricerca bioelettromagnetica. *Fisica in Medicina* 4/2002, pag. 324-332
8. Bistolfi F. Sound and Vibration non auditory effects: Intriguing topics in Medical Physics. *Physica Medica* XIX: 267-287, 2003
9. Bistolfi F. Suoni e Vibrazioni sull’Uomo. Rischio Beneficio. Omicron Editrice, Genova, 2004

10. Bistolfi F. Evidence of interlinks between bioelectromagnetics and biomechanics. From Biophysics to Medical Physics. *Physica Medica* XXII: 71-95 2006
11. Bistolfi F. Fisica medica e terapia fisica rigenerativa. *Fisica in Medicina* 4/2006, pag. 314-324
12. Bistolfi F. Rigenerare tessuti con energie fisiche non ionizzanti. Quadri didattici. *Fisica in Medicina* 1-2/2007, pag. 15-27

Bibliografia relativa agli autori citati nei Quadri

13. Lanzavecchia A, Sallusto F. Regulation of T cell immunity by dendritic cells (minireview). *Cell* 106: 263-266, 2001
14. Marinozzi G, Benedetto A, Brandimarte B et al. Effetti dei campi magnetici pulsanti su colture cellulari. *Giorn Ital Oncol* 2: 87-100, 1982
15. Paradisi S, Donelli G, Santini MT et al. A 50 Hz magnetic field induces structural and biophysical changes in membranes. *Bioelectromagnetics* 14: 247-255, 1993
16. Lisi A, Pozzi D, Pasquali E et al. Three-dimensional (3D) analysis of the morphological changes induced by 50 Hz magnetic field exposure on human lymphoblastoid cells (Raji). *Bioelectromagnetics* 21: 46-51, 2000
17. Sadcikova MN. Clinical manifestations of reactions to microwave irradiation in various occupational groups. In “Biologic effects and health hazard of microwave radiation”. Warsaw, Polish Medical Publishers, 1974
18. Del Giudice E, Doglia S, Milani M et al. Structures, correlations and electromagnetic interactions in living matter: theory and applications, in Fröhlich H (ed.) “Biological Coherence and Response to External Stimuli”. Springer, Berlin 1988, pag. 49-64
19. Denk W, Webb WW. Thermal-noise-limited transduction observed in mechanosensory receptors of the inner ear. *Phys Rev Letters* 1989: 63(2), 207-210

Nota - I due inserti nella Fig. 1 sono tratti da Tagliabue A. e coll. “I fattori di crescita e regolazione del sistema emopoietico e immunitario”. *Dompé Biotec* © 1993. Edizione fuori commercio. Gli inserti nelle Fig. 7 e 8 sono tratti da Alberts B. e coll. “*Biologia Molecolare della Cellula*”, Traduzione italiana di M. Guardo, G. Corte ed E. Melloni. Zanichelli, Bologna 1991

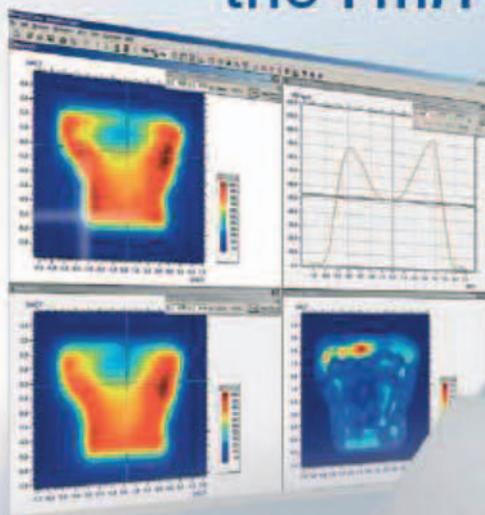
Distributore per l'Italia



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

SCANDITRONIX
WELLHÖFER

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



The three most important are: It is the

FASTest + most **ACCURATE** + most **RELIABLE**

two dimensional array
for digital IMRT verification



Problemi nella combinazione in alta risoluzione tra l'imaging spettroscopico e l'imaging anatomico in risonanza magnetica

Cristian Toraci¹, Alessandro Passeri², Claudio Danielli¹

¹S. C. di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena – Policlinico

²Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi di Firenze

Introduzione

La spettroscopia a risonanza magnetica può fornire informazioni sui cambiamenti biochimici che accompagnano una malattia, aumentando la specificità dell'imaging a risonanza magnetica, fornendo preziose informazioni per la diagnosi e la cura.

La tecnica single voxel consiste nella selezione di un volume di interesse e l'acquisizione di un FID o un'eco. La selezione del volume è fatta con tecniche di eccitazione selettiva. La presenza di gradienti e di impulsi di eccitazione selettivi in frequenza può causare, però, una dislocazione spaziale tra il volume da cui proviene il segnale di un metabolita di interesse ed il volume di pianificazione. Infatti, se $\Delta\nu$ è la differenza di frequenza di risonanza tra il metabolita di interesse e quello su cui è stato pianificato il volume di acquisizione e G_x il gradiente, allora:

$$\Delta x = \frac{\Delta\nu}{\gamma G_x} \quad (1)$$

dove Δx rappresenta il valore della dislocazione spaziale misurato nella direzione del gradiente. Ad esempio, se si sta facendo spettroscopia dell'idrogeno ad 1,5 T, con gradienti da 10 mT/m e l'acquisizione è stata pianificata rispetto all'acqua, lo N-acetilspartato (NAA, $\Delta\nu = 169$ Hz) verrà acquisito da un volume spostato di 0,4 mm rispetto a quello di pianificazione.

Il single voxel permette di ottenere informazioni da una sola regione di interesse. Questo limite può essere superato dall'imaging spettroscopico che combina le tecniche di imaging a risonanza magnetica e quelle di spettroscopia per ottenere una griglia di spettri. Per ottenere informazioni spettroscopiche la fase di acquisizione dell'eco/FID deve essere effettuata senza gradiente di codifica di frequenza, quindi l'informazione spaziale

deve derivare interamente da codifiche di fase e/o impulsi di eccitazione selettivi. I tomografi più recenti permettono acquisizioni 2D su una o più fette oppure acquisizioni 3D.

Dovendo ricorrere solo a codifiche di fase, l'imaging spettroscopico ha nel tempo di acquisizione il suo principale punto debole: uno strato con matrice 16x16, TR 1,5 s richiede circa 6 minuti, cui va aggiunto il tempo necessario per la fase di preparazione (shimming, soppressione dell'acqua...), per un tempo complessivo di una decina di minuti. In tempi recenti alcune tecniche già utilizzate in imaging per ridurre i tempi di scansione sono state introdotte nell'imaging spettroscopico, in particolare su tomografi commerciali sono disponibili tecniche di acquisizione Fast Spin Echo (FSE) e di acquisizione parallela dell'immagine con bobine multicanale. Anche se con queste tecniche è possibile accelerare l'acquisizione di un fattore 4-16, la risoluzione rimane comunque molto inferiore a quella dell'imaging. L'utilizzo di sequenza FSE, poi, richiede un tempo di acquisizione breve per ciascun eco e ciò comporta un aumento della bandwidth e/o una riduzione del numero di punti campionati; in pratica si ottiene una maggior risoluzione spaziale a scapito della risoluzione spettrale.

Il metodo di ricostruzione implementato sugli scanner commerciali per aumentare la risoluzione spaziale dell'imaging spettroscopico è lo zero-fill, che consiste nell'estendere il k-spazio con punti di valore nullo fino a raggiungere la dimensione desiderata. Questa operazione è semplicemente un'interpolazione, che quindi non elimina gli artefatti di Gibbs e aumenta in maniera limitata la risoluzione dell'acquisizione.

Un'alternativa presentata in letteratura è il

metodo SLIM (Spectral Localization by Imaging) [1]. Questo si basa sull'acquisizione di un'immagine anatomica ad alta risoluzione e sull'ipotesi che questa immagine sia segmentabile in regioni omogenee (compartimenti); incorporando queste informazioni anatomiche nel processo di ricostruzione si può ottenere un imaging spettroscopico ad alta risoluzione spaziale. I principali limiti di questa metodica stanno nella necessità di segmentare le immagini e nella veridicità dell'ipotesi di omogeneità dei compartimenti.

Per superare i limiti imposti di SLIM si è cercato di implementare un algoritmo che non richiedesse un processo di segmentazione ma incorporasse direttamente le informazioni dell'immagine anatomica nel processo di ricostruzione dell'imaging spettroscopico. A questo scopo si è scelto di utilizzare un algoritmo mutuato dall'imaging dinamico, RIGR (Reduced-encoding Imaging by Generalized Series Reconstruction) [2] che utilizza un modello a serie generalizzate [3] per ricostruire in alta risoluzione immagini acquisite con un numero ridotto di codifiche in fase, utilizzando le informazioni contenute in un'immagine di riferimento a risoluzione maggiore.

Materiali e metodi

Il lavoro svolto può essere suddiviso in tre parti: una prima parte teorica, in cui si sono valutati ed implementati in C++: l'algoritmo di ricostruzione convenzionale con zero-fill, SLIM e RIGR. L'algoritmo SLIM è stato implementato come strumento di valutazione dei risultati degli altri algoritmi.

Nella seconda parte si sono testati questi algoritmi su dati simulati, mentre nella terza parte sono state fatte acquisizioni su fantoccio e su un volontario sano per verificare la riproducibilità del metodo su dati reali di interesse clinico.

Tutte le acquisizioni sono state fatte su una risonanza magnetica Achieva 1,5 T (Philips Medical System, Best, The Netherlands), utilizzando una bobina ricevente head in quadratura.

Il metodo SLIM

Il metodo SLIM [1] utilizza regioni di interesse di forma arbitraria (compartimenti) definite in funzione dell'oggetto che si sta indagando. Parte dall'ipotesi che le funzioni spettrali

volute possano essere rappresentate da un modello a compartimenti omogenei tale che:

$$\rho_{SLIM}(\vec{x}, f) = \sum_{m=1}^M \rho_m(f) \chi_m(\vec{x})$$

dove χ_m è la funzione caratteristica del compartimento D_m :

$$\chi_m(\vec{x}) = \begin{cases} 1 & \vec{x} \in D_m \\ 0 & \vec{x} \notin D_m \end{cases}$$

Questi compartimenti sono definiti in base alle informazioni anatomiche a priori estratte dalle immagini ad alta risoluzione. Con questi assunti $\rho_m(f)$ può essere determinata dal sistema lineare

$$\begin{pmatrix} g_{11} & g_{12} & \cdots & g_{1M} \\ g_{21} & g_{22} & \cdots & g_{2M} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ g_{N1} & g_{N2} & \cdots & g_{NM} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \rho_1(f) \\ \rho_2(f) \\ \vdots \\ \rho_M(f) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \tilde{\rho}_1(f) \\ \tilde{\rho}_2(f) \\ \vdots \\ \tilde{\rho}_N(f) \end{pmatrix} \quad (2)$$

dove il fattore di peso geometrico g_{nm} , che dipende dalla n -esima codifica in fase e dalla geometria dello m -esimo compartimento è dato da

$$g_{nm} = \int_{D_m} e^{2\pi i \vec{k}_n \cdot \vec{x}} d\vec{x} \quad \text{e} \quad I(\vec{x}) = \sum_n c_n \phi_n(\vec{x})$$

è il segnale di risonanza magnetica dell' n -esima codifica di fase.

L'algoritmo implementato risolve il sistema (2) utilizzando la SVD [4].

È chiaro dalla (2) che lo spettro compartimentale $\rho_m(f)$ si può ricavare in maniera esatta purché il numero di codifiche in fase, N , non sia minore del numero di compartimenti, M . Questo metodo, perciò, può fornire un'esatta localizzazione spaziale con un numero minimo di codifiche in fase, se è valido il modello a compartimenti omogenei. Altrimenti è stato dimostrato [5] che le informazioni spettrali di compartimenti inhomogenei possono essere trasferite ad altri compartimenti. Questo effetto, che può essere ridotto qualora il sistema (2) sia sovradeterminato e la matrice $\{g_{mn}\}$ sia ben condizionata, può influire sulla risoluzione spettrale.

Il metodo RIGR

Un'immagine può essere rappresentata come serie generalizzata (GS - generalized series) nel modo seguente:

$$I(\vec{x}) = \sum_n c_n \phi_n(\vec{x}) \quad (3)$$

dove i $\phi_n(\vec{x})$ sono le funzioni di base in cui

sono incorporate le informazioni a priori ed i c_n sono i coefficienti della serie scelti in maniera tale da adattarsi ai dati misurati.

Una base particolare che si può utilizzare è data da sinusoidi complesse pesate:

$$\phi_n(\vec{x}) = C(\vec{x})e^{-2\pi i \vec{k}_n \cdot \vec{x}} \quad (4)$$

dove $C(\vec{x})$ è una funzione non negativa che incorpora le informazioni a priori. Con queste funzioni di base il modello GS diventa

$$I(\vec{x}) = C(\vec{x}) \sum_n c_n e^{-2\pi i \vec{k}_n \cdot \vec{x}} \quad r$$

Quando non ci sono informazioni a priori non banali, di fatto è $C(\vec{x})=1$, e la (3) si riduce al modello della serie di Fourier convenzionale. All'estremo opposto, se $C(\vec{x})=1(\vec{x})$, il fattore moltiplicativo dato dalla serie di Fourier deve tendere a uno per rispettare la consistenza dei dati, e si ottiene una ricostruzione perfetta. In generale, se si sceglie $C(\vec{x})$ in maniera opportuna, le funzioni di base (4) permettono al modello GS di convergere più rapidamente del modello delle serie di Fourier. Perciò, entro un certo limite di errore, i termini della serie necessari per rappresentare un'immagine sono inferiori a quelli del metodo di Fourier, il che porta ad una riduzione degli artefatti da troncamento.

Si supponga di avere una serie di immagini, $I_1(\vec{x})$, $I_2(\vec{x})$, K , $I_L(\vec{x})$ dalla stessa regione anatomica. Il modello RIGR assume che l'informazione morfologica ad alta risoluzione non cambi da un'immagine all'altra. Di conseguenza non è necessario acquisire ciascuna di queste immagini in maniera indipendente. In pratica, si acquisisce un'immagine di riferimento ad alta risoluzione, $I_{ref}(\vec{x})$, con M codifiche in fase ed una sequenza di immagini con $N < M$ codifiche in fase. Nel ricostruire le immagini si utilizza l'immagine di riferimento come funzione di pesatura delle funzioni di base del modello GS. In pratica si pone

$$C(\vec{x}) = |I_{ref}(\vec{x})|$$

Con le funzioni di base (4) l'immagine $I_q(\vec{x})$ è data da

$$I_q(\vec{x}) = |I_{ref}(\vec{x})| \sum_{n=-N/2}^{N/2-1} c_n e^{-2\pi i \vec{k}_n \cdot \vec{x}}$$

Il vincolo di consistenza dei dati per i c_n è

$$\begin{aligned} \tilde{I}_q(\vec{k}_m) &= \int_D I_q(\vec{x}) e^{2\pi i \vec{k}_m \cdot \vec{x}} d\vec{x} = \\ &= \int_D |I_{ref}(\vec{x})| \sum_{n=-N/2}^{N/2-1} c_n e^{-2\pi i \vec{k}_n \cdot \vec{x}} e^{2\pi i \vec{k}_m \cdot \vec{x}} d\vec{x} \end{aligned} \quad (5)$$

per $-N/2 \leq m < N/2$. In base al teorema della convoluzione la (5) può essere convertita nel sistema di equazioni lineari

$$\tilde{I}_q(\vec{k}_m) = \sum_{n=-N/2}^{N/2-1} c_n \tilde{I}_{ref}(\vec{k}_m - \vec{k}_n) \quad (6)$$

dove $\tilde{I}_{ref}(\vec{k})$ è la trasformata di Fourier inversa di $C(\vec{x}) = |I_{ref}(\vec{x})|$.

L'algoritmo implementato risolve il sistema utilizzando la SVD [4] e definendo $\tilde{I}_q(\vec{x}) = \rho(\vec{x}, q\Delta f)$.

Simulazioni

Utilizzando il software di elaborazione immagini ImageJ (National Institute of Health, USA) è stata creata un'immagine con matrice 256×256 e cinque compartimenti omogenei (fig. 1), in cui il compartimento 0 è il fondo, il primo compartimento simula lo scalpo, il secondo sostanza bianca e grigia, il terzo i ventricoli e il quarto una lesione.

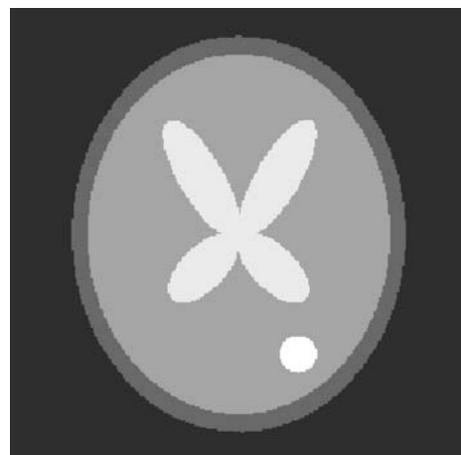


Figura 1 - Immagine utilizzata per costruire il set di dati per le simulazioni

Utilizzando il pacchetto software sviluppato per questo lavoro, sono stati simulati quattro spettri con picchi a 4,65 ppm, 3,21 ppm, 3,03 ppm, 2,01 ppm, 1,33 ppm e 0,9 ppm. I picchi sono stati simulati come se fossero stati acquisiti utilizzando un tomografo da 1,5 T, con 1024 punti campionati e bandwidth di

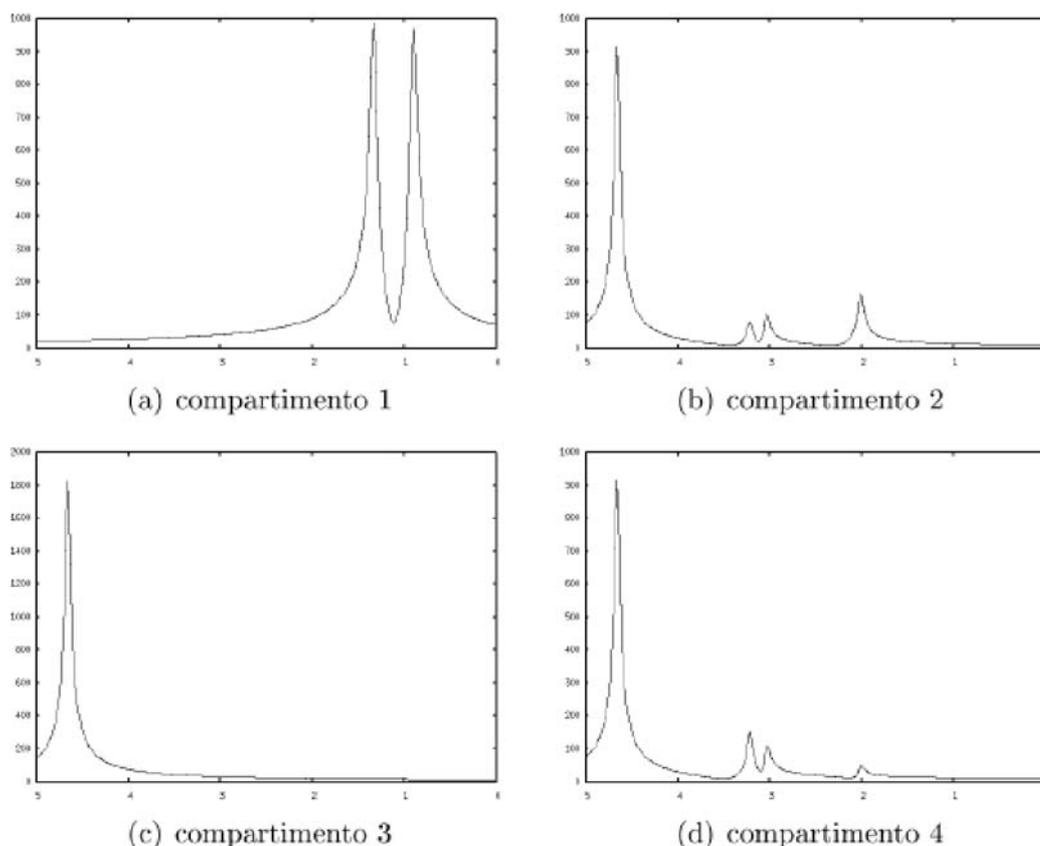


Figura 2 - Spettri utilizzati per costruire il set di dati per la simulazione. I grafici sono in modulo; non vi sono segnali a frequenze maggiori di 5 ppm ed inferiori a 0 ppm

1 kHz. l'intensità dei picchi varia da uno spettro all'altro, la larghezza a metà altezza è compresa tra 3,5 Hz e 5 Hz e non sono tutti presenti in ciascuno spettro (fig. 2).

L'immagine e gli spettri sono stati combinati in un set di dati tridimensionale (due dimensioni spaziali e frequenza) ponendo a zero lo spettro dei voxel corrispondenti al compartimento "fondo", associando a ciascuno degli altri compartimenti uno dei quattro spettri simulati e ponendo lo spettro di ciascun voxel uguale allo spettro simulato corrispondente al compartimento cui appartiene il voxel nell'immagine. Per simulare un'acquisizione di imaging spettroscopico al set di dati è stata applicata la trasformata di Fourier inversa nelle due dimensioni spaziali ed è stata utilizzata la porzione centrale del k-spazio così ottenuto per costruire un'acquisizione con matrice ed una con matrice . I dati sono poi stati troncati nelle frequenze tra 0 ppm e 5 ppm, per ragioni di tempo di calcolo.

Le due acquisizioni simulate sono state

elaborate con zero-fill, con SLIM, e con RIGR; per gli ultimi algoritmi è stata utilizzata la stessa immagine utilizzata per creare i set di dati come maschera e immagine di riferimento, rispettivamente.

Alle due acquisizioni simulate è poi stato aggiunto rumore gaussiano, con media nulla e deviazione standard pari al 10% del segnale massimo dei metaboliti e si sono ripetute le elaborazioni. Prima di fare l'elaborazione con RIGR è stato aggiunto rumore gaussiano con deviazione standard pari al 10% del segnale massimo all'immagine di riferimento.

Misure su fantoccio

Il fantoccio impiegato (MRI/DLX-P, Data Spectrum Corporation, Hillsborough, NC, USA), contiene vari inserti, tra i quali uno in grado di alloggiare tre gruppi di sette provette ciascuno. Una provetta di uno degli inserti è stata riempita con una soluzione acquosa di solfato di rame (CuSO_4) 0,5 mM e acido acetico (CH_3COOH) 86 mM, che produce un singoletto a 1,9 ppm (fig. 3.a); una seconda

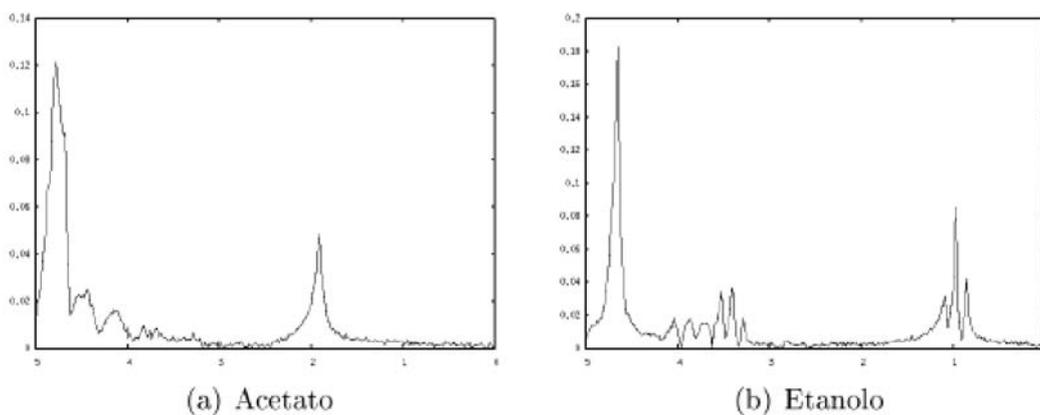


Figura 3 - Spettri dei metaboliti delle provette

provetta è stata riempita con solfato di rame 0,5 mM ed etanolo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) 137 mM, che produce un multipletto a 3,5 ppm ed un tripletto a 1,0 ppm (fig. 3.b); le altre provette sono state riempite con solfato di rame 0,5 mM (fig. 4); il fantoccio è poi stato riempito con solfato di rame 3mM.

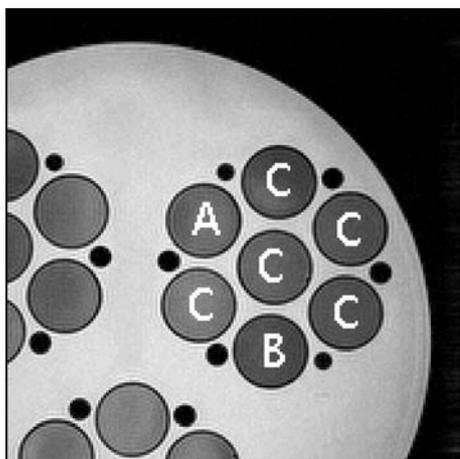


Figura 4 - Disposizione delle soluzioni nelle provette. A: acetato e solfato di rame; B: etanolo e solfato di rame; C: solfato di rame

Per l'immagine di riferimento è stata fatta un'acquisizione spin echo (SE), TE/TR 144/1500 ms, matrice 256 x 256, 1 fetta, FOV 80 x 80 mm², spessore di strato 10 mm, 1 media. Le acquisizioni spettroscopiche sono state fatte con acquisizione SE, TE/TR 144/1500 ms, selezione del volume PRESS, soppressione dell'acqua con eccitazione selettiva, 1 fetta, FOV 80 x 80 mm², spessore di strato 10 mm, bandwidth 1 kHz, 1024 punti campionati per FID, 1 media; sono

state fatte due acquisizioni: con matrice 8 x 8 e 16 x 16. Il volume di scansione era identico nelle tre acquisizioni.

L'immagine di riferimento è stata segmentata manualmente utilizzando ImageJ per ottenere un'immagine a compartimenti omogenei (fig. 5). Ai dati nel dominio dei tempi è stato applicato un filtro di deconvoluzione gaussiano [6] con larghezza 10 punti per sopprimere il segnale dell'acqua, un filtro di appodizzazione gaussiano [7] con allargamento dei picchi 3 Hz nella dimensione spettroscopica; sono poi stati trasformati secondo Fourier lungo la dimensione spettroscopica e troncati tra 0 ppm e 5 ppm. I dati così ottenuti sono stati ricostruiti con matrice 256 x 256 con zero-fill, SLIM (utilizzando l'immagine a compartimenti omogenei) e RIGR.

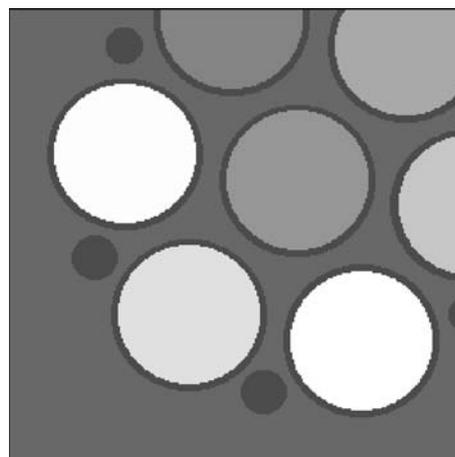


Figura 5 - Immagine a compartimenti omogenei utilizzata per elaborare i dati su fantoccio con l'algoritmo SLIM

Misure su volontario

Le acquisizioni spettroscopica è stata fatta con acquisizione SE, TE/TR 144/1500 ms, selezione del volume PRESS, soppressione dell'acqua con eccitazione selettiva, soppressione dei lipidi con bande di saturazione, 1 fetta, FOV 21 x 216 mm², spessore di strato 10 mm, bandwidth 1 kHz, 1024 punti campionati per FID, 1 media.

Non essendo chiaro quale sia l'influenza della pesatura dell'immagine di riferimento sulle mappe ricostruite con l'algoritmo RIGR, sono state fatte tre acquisizioni, ottenendo quattro pesature differenti dell'immagine (la sequenza dual produce due immagini corrispondenti ai due tempi di eco, una pesata in densità protonica, l'altra pesata in T₂):

- **Dual** SE, TE(primo)/TE(secondo)/TR 20/90/2300 ms, matrice di acquisizione 240 x 192 ricostruita a 256 x 256, 1 fetta, FOV 216 x 216 mm², spessore di strato 10 mm, 1 media;
- **FLAIR** IR TSE, TE/TI/TR 142/2800/11000 ms, fattore turbo 53, matrice di acquisizione 240 x 159 ricostruita a 256 x 256, 1 fetta, FOV 216 x 216 mm², spessore di strato 10 mm, 2 medie;
- **T₁** SE, TE/TR 15/450 ms, matrice di acquisizione 216 x 161 ricostruita a 256 x 256, 1 fetta, FOV 216 x 216 mm², spessore di strato 10 mm, 2 medie.

Per creare l'immagine a compartimenti omogenei necessaria per l'algoritmo SLIM è stata segmentata manualmente l'immagine pesata in T₁ (fig. 6).

I dati di imaging spettroscopico sono stati processati ed elaborati come per il fantoccio.



Figura 6 - utilizzata per l'elaborazione dei dati su volontario con SLIM

Risultati

Simulazioni

I risultati delle simulazioni sono stati valutati quantitativamente calcolando la varianza di ogni immagine spettroscopica ricostruita rispetto alla corrispondente immagine di riferimento:

$$V = \sqrt{\frac{\sum_{n=0}^{N-1} (\hat{I}_n - I_n)^2}{N}}$$

dove \hat{I} è l'imaging spettroscopico ricostruito, I è l'imaging spettroscopico vero, $I_n = I(n_x \Delta x, n_y \Delta y, n_z \Delta z)$ e $N = N_x \times N_y \times N_z$ è il numero di elementi della matrice dei dati. Questo tipo di analisi è una misura globale di quanto le ricostruzioni si discostano dai valori reali.

I risultati sono riportati in tabella 1. Come è logico aspettarsi le acquisizioni con matrice superiore forniscono risultati migliori; questa è una utile verifica che non si sono commessi grossolani errori di calcolo all'interno delle routine. Le simulazioni in assenza di rumore mostrano che SLIM è in grado di ricostruire esattamente gli spettri, a differenza degli altri metodi, come ci si aspettava; quello che si può anche notare è che, a parità di dimensioni della matrice di acquisizione, il metodo RIGR esibisce minore varianza rispetto alle trasformate di Fourier con zero-fill e che gli errori commessi da RIGR con un'acquisizione 8 x 8 sono di poco peggiori rispetto alle trasformate di Fourier su una 16 x 16. In presenza di rumore la qualità della ricostruzione RIGR degrada sensibilmente, mentre lo zero-fill e SLIM rimangono sostanzialmente invariati. Questo si può probabilmente spiegare tenendo conto di due fattori: il primo è che l'acquisizione spettroscopica contiene solo le componenti a bassa frequenza, in cui il rapporto segnale rumore è più elevato, perciò l'introduzione di rumore non degrada eccessivamente i dati spettroscopici e, di conseguenza, non inficia la ricostruzione con zero-fill e SLIM; la seconda cosa da tenere in conto è che per la ricostruzione RIGR è stata utilizzata un'immagine di riferimento, anch'essa con rumore, quindi si può ipotizzare che sia stato questo rumore la principale causare dell'aumento di discrepanza tra le ricostruzioni RIGR ed il dato reale; infatti ricostruendo con il RIGR i dati di imaging spettroscopico con rumore, utiliz-

zando come immagine di riferimento quella senza rumore si ottengono risultati migliori (varianze di 45,6 e 34,9 con matrice a 8 x 8 e 16 x16 rispettivamente).

	Matrice	Zero-Fill	RIGR	SLIM
Senza Rumore	8 x 8	54,2	40,1	0,0
Rumore	16 x 16	36,9	29,5	0,0
Con Rumore	8 x 8	54,2	52,8	0,2
Rumore	16 x 16	36,9	39,8	0,2

Tabella 1 - Confronto tra le varianze per i metodi di ricostruzione utilizzati

Per valutare la qualità degli spettri, per ogni compartimento e per ogni ricostruzione (tranne SLIM) è stato calcolato lo spettro medio e la sua deviazione standard.

Nella figura 7 sono rappresentati gli spettri nel quarto compartimento per le tre ricostruzioni in assenza e in presenza di rumore. Come si può notare sia i dati ricostruiti con zero-fill sia quelli ricostruiti con RIGR sono affetti da artefatti di Gibbs e contaminazioni dagli altri compartimenti: i picchi a 0,9 ppm e 1,3 ppm in realtà sono presenti solo nel primo compartimento e il picco a 2,0 ppm dovrebbe avere un'area pari ad un terzo del picco a 3,0 ppm. Si vede anche che in presenza di rumore la ricostruzione RIGR ha contaminazioni maggiori dai picchi a 0,9 ppm e 1,3 ppm.

Sia in assenza sia in presenza di rumore gli spettri ottenuti con zero-fill mostrano una minor variabilità rispetto a quelli ottenuti con

RIGR, e la situazione si amplifica quando si introduce rumore. Inoltre, in corrispondenza dei picchi a 3,2 ppm, 3,0 ppm e 2,0 ppm il dato reale sta entro una deviazione standard della ricostruzione con RIGR, ma non della ricostruzione con zero-fill, ma questo è ragionevolmente da attribuire al fatto che la ricostruzione con RIGR ha una maggior deviazione standard e quindi una minor omogeneità.

Come già si è osservato nelle analisi qualitative degli spettri le ricostruzioni con zero-fill non risentono significativamente dell'introduzione di rumore, mentre nelle ricostruzioni RIGR il rumore introdotto dalle immagini è chiaramente visibile (fig. 8). È poi palese come nelle ricostruzioni RIGR vi sia una maggior definizione anatomica.

Confrontando le acquisizioni a differente risoluzione si vede che la ricostruzione con zero-fill dell'acquisizione non permette di individuare il quarto compartimento, visibile invece in tutte le altre ricostruzioni, compreso il RIGR a matrice . Osservando le immagini calcolate a 2,0 ppm (fig. 9) si vede che la ricostruzione RIGR applicata all'acquisizione dà come risultato una iperintensità nel quarto compartimento, rispetto al tessuto circostante, quando in realtà questo compartimento dovrebbe essere ipointenso (l'intensità del picco è la metà rispetto al terzo compartimento), come si vede nelle altre ricostruzioni. Si può ipotizzare che l'acquisizione abbia una risoluzione troppo bassa per risolvere il quarto compartimento, come dimostra la ricostruzione con zero-fill, ma le informazioni a priori provenienti dall'immagine di riferimento dicono che in quella zona c'è una

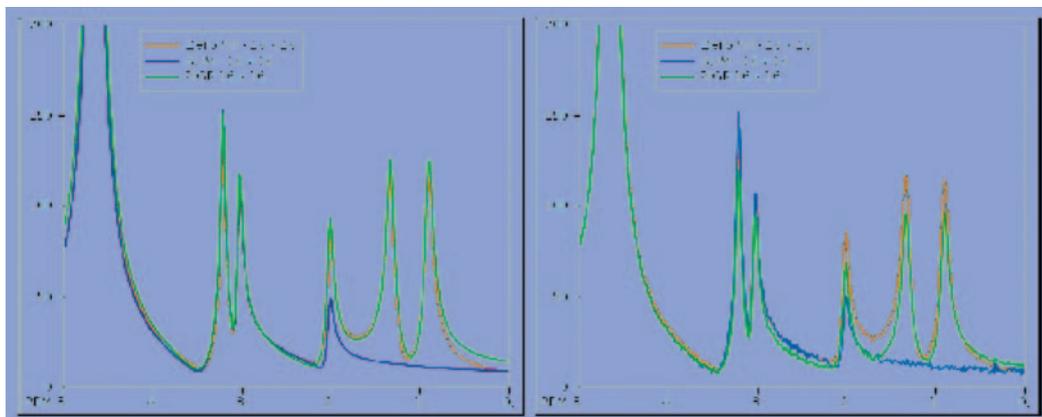


Figura 7 - Spettri nel compartimento 4 per l'acquisizione simulata con matrice; a sinistra in assenza di rumore, a destra con rumore

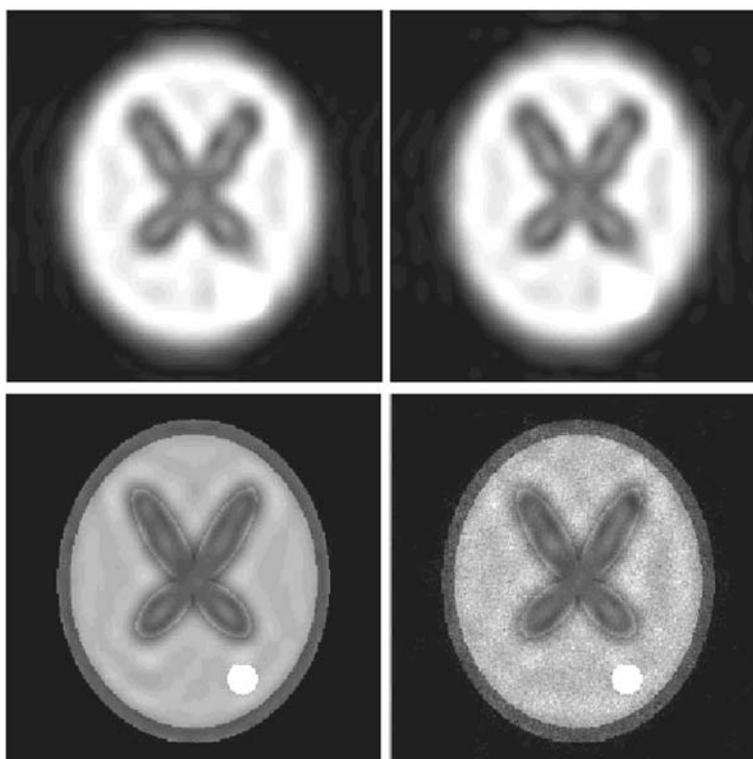


Figura 8 - Immagini dell'acquisizione simulata a matrice 16×16 calcolate in corrispondenza di 3,2 ppm. In alto ricostruzioni con zero-fill, in basso con RIGR. A sinistra ricostruzioni simulate in assenza di rumore, a destra in presenza di rumore

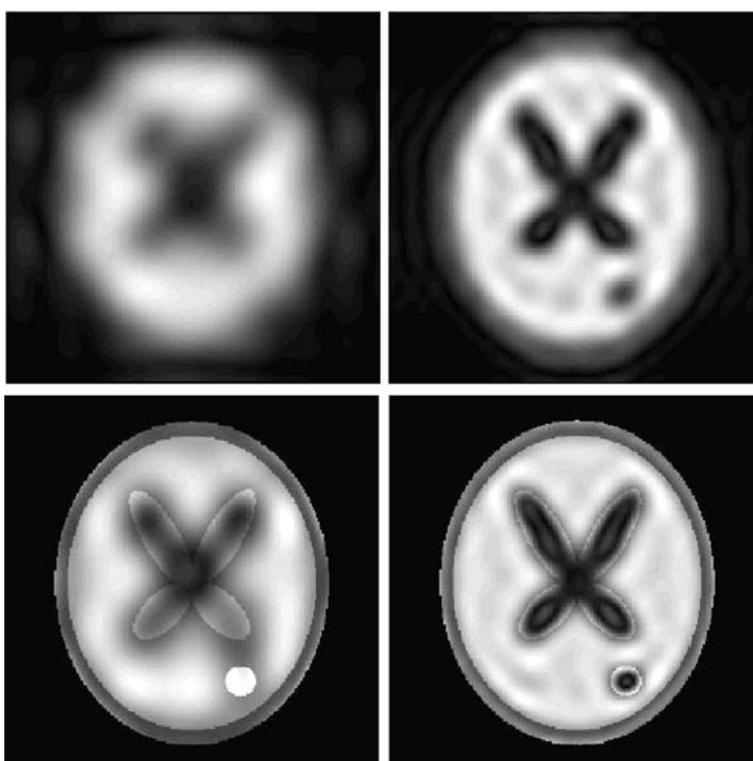


Figura 9 - Immagini delle acquisizioni simulate in assenza di rumore calcolate in corrispondenza di 2,0 ppm. In alto ricostruzioni con zero-fill, in basso con RIGR. A sinistra acquisizioni con matrice 8×8 , a destra con matrice 16×16

regione diversa da quella circostante, iperintensa, e l'algoritmo trasferisce questa informazione sull'imaging spettroscopico.

Fantoccio

In figura 10 sono riportate le mappe di densità dell'etanolo nelle ricostruzioni delle due acquisizioni. Nelle immagini è visibile l'effetto di spostamento tra volume di pianificazione della sequenza e volume realmente selezionato dovuto al chemical shift (eq. (1)); nell'acquisizione 8 x 8 questo effetto è più evidente per la minor risoluzione spaziale. Si può anche notare che le acquisizioni 16 x 16 riescono in entrambi i casi a localizzare correttamente e con precisione la provetta contenete il composto. La ricostruzione RIGR permette come valore aggiunto di vedere l'effetto di spostamento del volume di acquisizione già descritto. Definendo sull'immagine di riferimento ROI circolari corrispondenti alla provette contenenti acetato ed etanolo, riportando tali ROI sulle ricostruzioni spettroscopiche e calcolando gli spettri medi all'interno si vede che i tre algoritmi implementati sull'acquisizione 16 x 16 danno risultati attendibili e piuttosto sovrapponibili.

A 8 x 8 (fig. 11) la qualità degli spettri sull'etanolo sembra peggiorare sensibilmente. In realtà, spostando la ROI per tener conto

dello spostamento del volume di acquisizione, con zero-fill e RIGR si ottengono spettri confrontabili con quelli dell'acquisizione a maggior risoluzione.

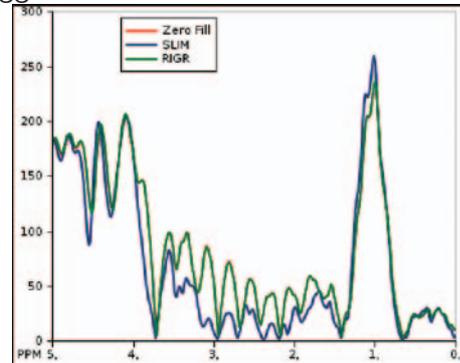


Figura 11 - Confronto tra gli spettri ricostruiti per l'acquisizione 8 x 8 su fantoccio in corrispondenza della provetta contenete etanolo

Per SLIM un problema di questo genere non è semplice da gestire: innanzi tutto non producendo delle immagini, ma solo degli spettri associati a ciascun compartimento definito, è difficoltoso anche solo identificare il problema; e una volta identificato, questo non è di facile soluzione, in quanto l'immagine segmentata dovrebbe essere una funzione (anche) della frequenza.

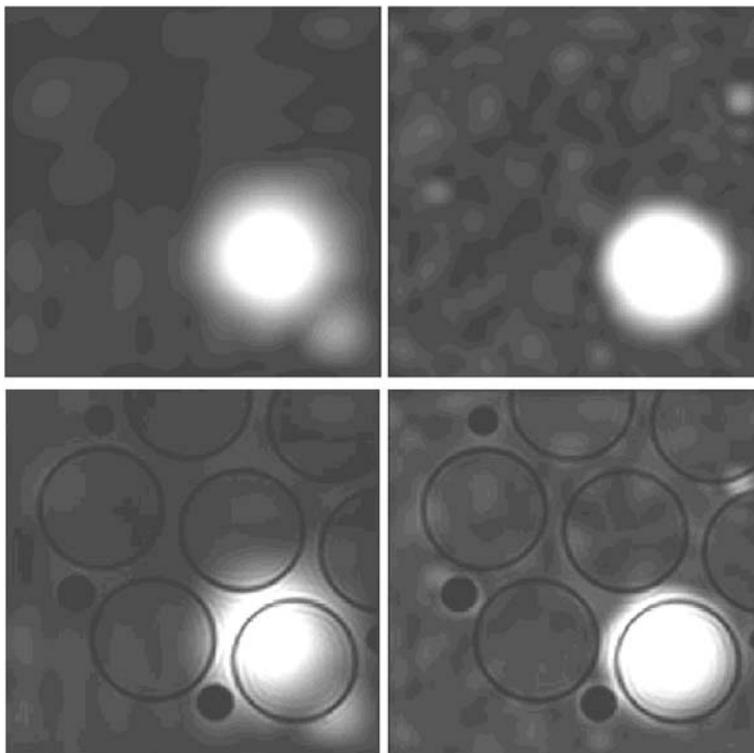


Figura 10 - Mappe di etanolo in fantoccio ottenute integrando gli spettri in modulo tra 0,64 ppm e 1,40 ppm. In alto ricostruzioni con zero-fill, in basso con RIGR. A sinistra acquisizione 8 x 8, a destra 16 x 16

Volontario

Il primo obiettivo dell'acquisizione su volontario era di verificare *in vivo* le informazioni ottenute dalle simulazioni e dagli espe-

rimenti su fantoccio. Nei grafici di figura 12 sono confrontati gli spettri dei tre algoritmi in esame nella sostanza grigia e nella sostanza bianca.

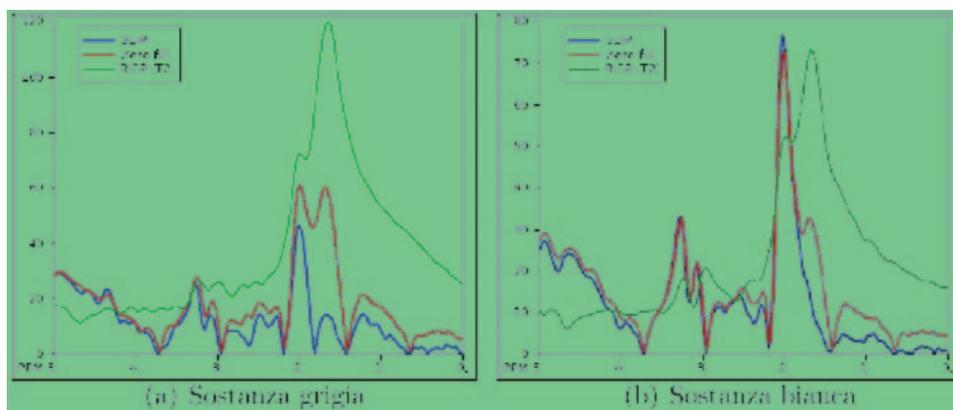


Figura 12 - Confronto degli spettri *in vivo* fra gli algoritmi di ricostruzione. Gli spettri di zero-fill e RIGR sono mediati su tutto il compartimento come definito dalla segmentazione

Come prevedibile gli spettri ricostruiti con zero-fill e RIGR presentano contaminazioni dai lipidi dello scalpo, ma negli spettri RIGR questo contributo è dominante sugli altri segnali. Una spiegazione a questo effetto la si può trovare esaminando gli spettri della ricostruzione RIGR nel compartimento CSF (fig. 13).

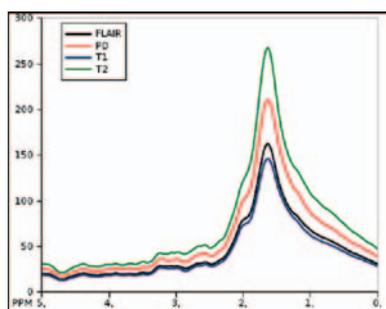


Figura 13 - Spettri delle ricostruzioni RIGR nel compartimento CSF *in vivo*

Questo compartimento dovrebbe contenere quasi esclusivamente acqua, ma dato che il segnale dell'acqua è stato soppresso in acquisizione ed in ricostruzione è stato applicato un filtro di deconvoluzione per rimuovere il segnale residuo, in questo compartimento dovrebbe essere presente solo rumore. In

realtà quello che si vede in questi spettri è un contributo dei lipidi di intensità diversa per ciascuna immagine di riferimento. In particolare si nota che il segnale dei lipidi in questi spettri è più elevato laddove, nelle immagini di riferimento, è più elevato il rapporto tra segnale dell'acqua e segnale dei lipidi. È come se nella risoluzione del sistema (6) il segnale dei lipidi, dominante, fosse erroneamente assegnato alla regione spaziale in cui si trova l'encefalo cioè il segnale dell'acqua, dominante nell'immagine di riferimento.

Il secondo obiettivo era quello di valutare l'effetto della pesatura dell'immagine di riferimento per l'algoritmo RIGR sulle ricostruzioni. La presenza di lipidi però non permette questo tipo di analisi alterando la linea di base in maniera non prevedibile.

Infine, a titolo esemplificativo in figura 14 si mostrano le mappe di colina e NAA ricostruite con zero-fill e RIGR. Come ci si aspetta l'algoritmo RIGR ha una definizione anatomica molto maggiore, ma sono anche presenti artefatti da contaminazione di lipidi fuori lo scalpo: zone iperintense nei tessuti cerebrali prossimi alla teca e disomogeneità di segnale.

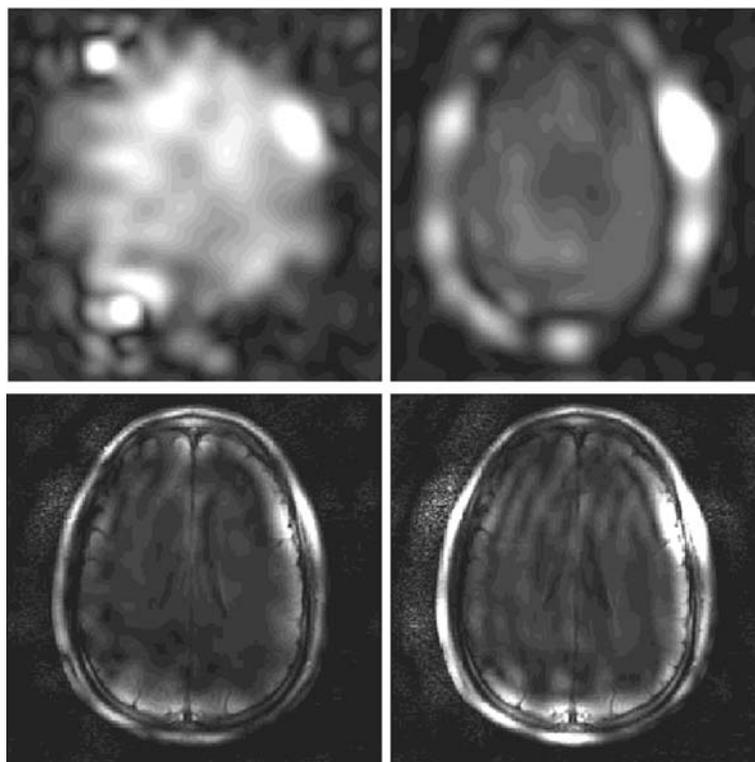


Figura 14 - Mappe metaboliche per l'acquisizione su volontario. In alto ricostruzione con zero-fill, in basso con RIGR. A sinistra mappa di colina (spettri integrati tra 3,17 e 3,39 ppm) a destra NAA (1,81-2,19 ppm)

Conclusioni

I risultati dimostrano che gli algoritmi presentati possono essere un buon punto di partenza, su cui però c'è ancora molto da fare per ottenere risultati superiori al metodo CSI convenzionale sia dal punto di vista della risoluzione spettrale sia della risoluzione spaziale.

Le principali problematiche incontrate sono strettamente correlate con le metodiche di acquisizione e correttezza delle informazioni a priori impiegate dagli algoritmi.

Si è visto che l'effetto di dislocazione spaziale (equazione (1)) mette in crisi gli algoritmi impiegati, soprattutto quando si acquisisce un numero estremamente ridotto di codifiche in fase perché, in un sistema discreto come l'imaging digitale, lo spostamento Δx dell'equazione (1) va riportato in pixel (acquisiti).

Questo effetto può essere limitato, all'atto dell'impostazione della scansione, facendo in modo che il volume di pianificazione corrisponda esattamente con quello selezionato al centro dell'intervallo di frequenze di interesse

(se il software del tomografo lo permette); in questo modo si minimizza la dislocazione massima.

In ricostruzione, invece, si potrebbe utilizzare un'immagine di riferimento "mobile", cioè anziché utilizzare una sola immagine di riferimento, per ogni punto sull'asse delle frequenze si utilizza un'immagine di riferimento corrispondente al volume realmente acquisito. Questo può essere fatto senza bisogno di scansioni aggiuntive: è sufficiente un FOV ampio da cui verranno estratte le immagini di riferimento, come sottoinsiemi.

Per quanto riguarda l'algoritmo RIGR, la contaminazione da lipidi negli altri compartimenti è stata il principale problema incontrato. Se è esatta l'ipotesi che è stata avanzata in precedenza, cioè che le funzioni di base del modello GS descrivano la distribuzione spaziale dell'acqua e quindi il segnale dei lipidi scomposto su questa base vada a distribuirsi laddove c'è acqua, allora c'è da chiedersi se i metaboliti abbiano lo stesso comportamento. Se così fosse, è da valutare il grado di confidenza con cui si devono prendere le mappe

metaboliche ottenute con questo metodo.

Data per valida la suddetta ipotesi, si potrebbe rimediare al problema utilizzando come riferimento un'immagine acquisita con un impulso di soppressione dell'acqua o opportunamente rielaborata. Ciò che conta è che abbia comunque un segnale dell'acqua sufficientemente ridotto, ma mantenga comunque adeguate informazioni anatomiche. Infine bisogna tenere in considerazione che il metodo RIGR è stato sviluppato per l'imaging dinamico. Sebbene in letteratura siano stati presentati vari schemi di acquisizione/ricostruzione per ottenere immagini ad alta risoluzione da dati campionati con un numero ridotto di codifiche di fase, molti di questi metodi sono pensati per l'imaging dinamico [8]. È possibile che algoritmi differenti possano produrre risultati migliori di quello implementato, ma non si può dare per scontato che dati di imaging spettroscopico possano essere elaborati come dati di imaging dinamico solo perché possono essere trattati matematicamente con lo stesso formalismo. Questo è un aspetto che si deve considerare nell'eventuale progettazione di un nuovo algoritmo: i dati spettroscopici hanno caratteristiche peculiari e non è da escludere che queste debbano necessariamente rientrare nelle informazioni a priori impiegate.

Bibliografia

- [1] Hu X, Levin DN, Lauterbur PC e Spraggins T. "SLIM: spectral localization by imaging". *Magn Reson Med*, nov 1988;8(3):314-322.
- [2] Liang ZP e Lauterbur PC. "An efficient method for dynamic magnetic resonance imaging". *IEEE Trans Med Imag*, Dec 1994;13(4):677-686.
- [3] Liang ZP e Lauterbur PC. "A generalized series approach to MR spectroscopic imaging". *IEEE Trans Med Imag*, Jun 1991;10(2):132-137.
- [4] Golub GH e Loan CFV. *Matrix computations (3rd ed.)*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD, USA, 1996.
- [5] Liang ZP e Lauterbur PC. "A Theoretical Analysis of the SLIM Technique". *J Magn Reson Series B*, Aug 1993;102(1):54-60.
- [6] Marion D, Ikura M e Bax A. "Improved solvent suppression in one- and two-dimensional NMR spectra by convolution in time-domain data". *J Magn Reson*, sep 1989;84(2):425-430.
- [7] Hoch JC e Stern AS. *NMR data processing*. Wiley-Liss, New York, NY, USA, 1996.
- [8] Tsao J, Behnia B e Webb A. "Unifying linear prior-information-driven methods for accelerated image acquisition". *Magn Reson Med*, sep 2001; 46(3):652-660.

ALTHEA FRAZIONATORE AUTOMATICO PER SIRINGHE



ALTHEA

Althea è una macchina automatica per la preparazione di siringhe di soluzioni radiofarmaceutiche.

La macchina può essere connessa ai moduli di sintesi o ricevere contenitori schermati contenenti flaconi preparati all'esterno.

L'uso di Althea riduce in modo considerevole la dose all'operatore e nello stesso tempo offre alcuni importanti vantaggi nell'organizzazione del lavoro.

Per ogni ricetta preparata sono archiviati in uno storico oltre ai dati relativi al paziente anche quelli riguardanti attività e volume presenti in siringa.

E' possibile inoltre la preparazione di siringhe con l'attività prevista ad una certa ora.

Se necessario Althea è in grado di aggiungere al preparato in siringa soluzione fisiologica in modo da raggiungere il volume richiesto.

Il risultato è una siringa da 5 ml, calibrata, contenente un volume adeguato e dotata di un tappino perforabile e di schermo in tungsteno.

Range di utilizzo

La minima attività che può essere dosata in siringa con l'accuratezza

del 10% dipende dalla concentrazione presente nel vial principale, secondo la formula:
valore dell'attività richiesta in siringa (MBq) > 1/8 del valore della concentrazione presente nel vial principale (MBq/cc)

Ad esempio, per la preparazione di una siringa con attività di 400 MBq il valore della concentrazione nel vial deve essere < 3200 MBq/cc.

Nello stesso tempo l'attività in un flacone da 15 ml non deve essere superiore a 48 GBq.

ALTHEA
FRAZIONATORE AUTOMATICO PER SIRINGHE

CARATTERISTICHE TECNICHE

Rivestimento esterno: AISI 304
Rivestimento interno: AISI 316L
Tipo di finitura: esterno Scotch - Brite interno Mirror-Brite

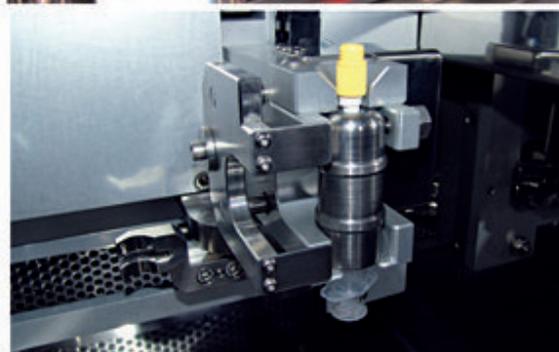
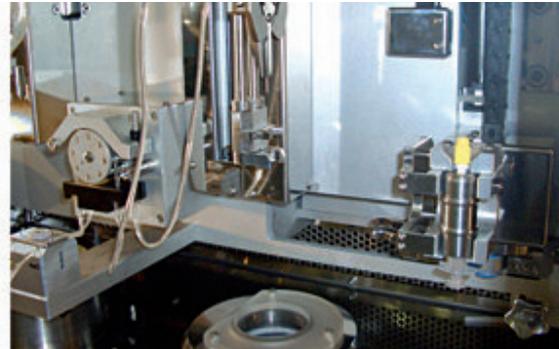
Peso totale: Kg 5000
Alimentazione elettrica: V 230 A16
Alimentazione pneumatica: 6 bar

SCHEMATURE

Zona interna: (Pb) mm 50
Portello anteriore: (Pb) mm 60
Vetro anteriore: (Pb) mm 60
Schermatura camere di ionizzazione: (Pb) mm 50
Classe interna: "classe A"

≡

≡



COMECER s.p.a. - Via Emilia Ponente, 390
48014 Castel Bolognese - (RA) - Italy
Tel. +39-0546656375 - Fax +39-0546656353
E-mail: comecer@comecer.com

<http://www.comecer.com>

L'impiego della tomografia computerizzata multistrato nella malattia coronarica: luci e ombre

Giuseppe Molinari, Cristiano Novelli*, Marco Casaleggio**, Stefano Domenicucci*

Cattedra di Cardiologia - Università degli Studi di Genova

*Unità Operativa di * Cardiologia e ** Radiologia
Ospedale "P.A. Micone". Sestri Ponente, Genova*

La principale difficoltà nella visualizzazione delle arterie coronarie è legata alla notevole risoluzione temporale e spaziale necessarie per "fermare" il rapido movimento di questi piccoli vasi durante il ciclo cardiaco. Nell'ultimo decennio l'introduzione e il continuo miglioramento della tecnologia multidetettore (4, 16, 64 detettori) ha comportato un incremento notevole delle potenzialità e delle prestazioni della Tomografia Computerizzata (TC). In particolare con lo sviluppo di scanner a 16 detettori e l'aumentata velocità di rotazione del gantry (420 ms, > 120 giri/min) i tempi della scansione coronarica si sono ridotti a circa 20 sec (l'indagine viene eseguita durante una singola apnea inspiratoria), si è ottenuta una risoluzione spaziale di tipo isotropico intorno a 0.6 mm e una risoluzione temporale di circa 200 msec. Gli scanner a 64 detettori hanno ulteriormente migliorato la qualità dell'imaging coronarico mediante TC per cui ad oggi possiamo tranquillamente affermare che la TC multidetettore, a 16 o 64 slices, garantisce una qualità di immagine del lume coronarico quasi sovrapponibile alla coronarografia convenzionale (CC) fornendo nel contempo informazioni sullo stato di salute della parete coronarica (stabilità o instabilità della placca) precluse alla CC.

Ma è sempre così?

In verità no! Di seguito cercheremo di spiegare come la buona riuscita di un'indagine coronarografica mediante TC sia il frutto di una abile concertazione tra i diversi soggetti coinvolti (paziente, tecnico di radiologia, medico) e di un assoluto controllo delle numerose variabili che potrebbero influire negativamente sull'esito dell'indagine.

Esecuzione dell'indagine TC

L'acquisizione di immagini qualitativamente adeguate è requisito essenziale per l'esecuzione di una coronaro-TC realmente diagnostica. La fase cruciale dell'esame è rappresentata da quei 20 secondi di apnea durante i quali vengono acquisiti i dati grezzi. Durante questo periodo qualsiasi interferenza o disattenzione di vario tipo possono inficiare la buona riuscita dell'indagine che non potrà essere ripetuta nel breve periodo. Le ragioni della non ripetibilità dell'esame vanno ricercate nella potenziale tossicità del mezzo di contrasto iodato (MdC) utilizzato e nella cospicua esposizione alle radiazioni ionizzanti cui viene sottoposto il paziente. La tabella 1 riporta la dose di radiazioni erogate durante l'esecuzione di alcune indagini diagnostiche di più comune impiego in cardiologia.

Tab.1. Dose massima radiante per diversi tipi di indagine

Indagine	Dose (mSv)	Corrispondente a N. radiografie torace
Radiografia torace 1 proiezione	0.02	1
Coronarografia convenzionale	5	250
PET (con FDG)	5	250
TC multidetettore	10	500
Scintigrafia con Sestamibi-Tc 99m	10	500
Scintigrafia con Tallio 201	23	1.150

Legenda= mSv: millisivert; PET: positron emission tomography; FDG: fluoro-desossi-glucosio; TC: tomografia computerizzata; Tc: tecnezio.

In tabella 2 sono riportati le controindicazioni (assolute e relative) all'esecuzione della TC, prevalentemente legate all'utilizzo del MdC ma anche alla pre-esistenza di alcune condizioni morbose.

Tab. 2. Controindicazioni assolute e relative all'esecuzione della TC

Controindicazioni	Descrizione
Assolute	Ipersensibilità nota ai MdC iodati
Relative	Storia di allergia ad altri farmaci Insufficienza renale (creatinina > 1.5 mg/dl) Scompenso cardiaco Storia di fenomeni tromboembolici Mielosa multiplo Ipertiroidismo Feocromocitoma Fibrillazione striale Extrasistolia ventricolare o sopraventricolare frequente Incapacità a effettuare apnea di 20 sec.

Preparazione del paziente

Per ottenere immagini di buona qualità è necessario che durante l'acquisizione gli artefatti da movimento del cuore siano ridotti il più possibile¹⁻³. Siccome l'acquisizione dei dati grezzi è sincronizzata con il ciclo cardiaco mediante l'ECG, una frequenza cardiaca elevata o l'insorgenza di stimoli elettrici che alterino la regolarità dell'intervallo R-R possono compromettere pesantemente la buona riuscita dell'indagine (fig. 1). È opinione comune che la frequenza cardiaca del paziente debba rimanere al di sotto di 65 bpm e a tal proposito viene effettuata una pre-medicazione con farmaci β -bloccanti somministrati per via orale (50-100 mg di metoprololo un'ora prima dell'esame) o per via endovenosa (5-20 mg immediatamente prima l'esecuzione della TC)⁴⁻⁶. Nei pazienti in cui il β -bloccante sia controindicato (es. asmatici) può essere utilizzato in alternativa il Verapamil.

Fasi importanti della preparazione del paziente sono anche:

- il reperimento di un adeguato accesso venoso in grado di reggere un flusso di 5 ml/sec di MdC;
- un corretto posizionamento degli elettrodi

per il rilevamento della traccia ECG. A tal proposito, per evitare difetti di "gating", è necessario che l'onda R sia chiaramente distinguibile rispetto alle altre deflessioni ECGrafiche. Particolare attenzione va prestata alla posizione del cavo di monitoraggio giacché una sua eventuale trazione dovuta allo scorrimento del lettino nel corso dell'acquisizione, con conseguente perdita della derivazione di monitoraggio, renderebbe l'indagine inutile dal punto di vista diagnostico.

Acquisizione dei dati

L'acquisizione dei dati avviene nel corso di una singola apnea inspiratoria della durata di circa 20 sec. L'apnea ha principalmente lo scopo di annullare i movimenti cardiaci relativi alla dislocazione del diaframma durante la respirazione. È consigliabile far effettuare al paziente alcune apnee di prova prima dell'acquisizione e istruirlo sull'assoluta necessità di non interrompere l'apnea prima del termine della scansione. Qualsiasi deroga a queste raccomandazioni può significare la perdita del potere diagnostico dell'indagine. Al fine di evitare reazioni emotive da parte del paziente è inoltre importante che egli sia informato sulla sensazione di calore che

avvertirà al momento della somministrazione del MdC.

L'acquisizione del data-set di immagini passa attraverso tre fasi:

1. Acquisizione di uno scanogramma antero-posteriore su cui posizionare il volume corporeo da acquisire (in genere per la valutazione delle coronarie native tale volume va dalla biforcazione tracheale alla base del cuore, in caso di bypass il limite superiore deve comprendere l'origine delle arterie mammarie).
2. Determinazione dei tempi ottimali per l'inizio dell'acquisizione delle immagini dopo la somministrazione del MdC. Possono, in alternativa, essere utilizzate due tecniche: il "bolus tracking" o il "timing bolus" che se ben impiegate danno risultati sovrapponibili ⁷⁻¹⁰. Nel nostro laboratorio utilizziamo routinariamente il bolus tracking che consiste nel monitorare l'enhancement contrastografico a livello dell'aorta ascendente, attraverso scanogrammi assiali acquisiti ogni 2 sec. Quando tale enhancement supera il valore

soglia di 100 Unità Hounsfield parte la scansione.

3. L'acquisizione delle immagini-sorgente viene effettuata nel corso di un'apnea inspiratoria. Durata dell'acquisizione, risoluzione spaziale, temporale e altri importanti parametri tecnici variano con il variare del numero dei detettori. La tabella 3 evidenzia tali differenze tra scanner a 16 e 64 detettori. Il set di dati acquisiti copre l'intera regione cardiaca, dalla porzione prossimale dell'aorta ascendente (a livello della carena) sino alla superficie diaframmatica del cuore. La sospensione dell'apnea, eventuali movimenti del paziente e la perdita della traccia ECG, per qualsivoglia causa, prima del termine della scansione significa quasi sempre la perdita dell'esame. È quindi di fondamentale importanza prevenire tali evenienze. Meno prevenibile è l'insorgenza di extrasistolia e/o elevata frequenza cardiaca, durante quei faticosi 20 sec, che può comportare la presenza di artefatti in grado di inficiare in modo variabile l'interpretazione delle immagini.

Tab. 3. Parametri di scansione tra diversi tipi di scanner

Scanner	16 detettori	64 detettori
Collimazione di strato (mm)	0.6-0.75	0.5-0.6
Kilovolt (KV)	120-140	120-140
Tempo di rotazione del tubo (ms)	375-420	330
Incremento di ricostruzione (mm)	0.5	0.3-0.4
Spessore di strato (mm)	0.75	0.60
Tempo di scansione (s)	18-22	12-14

Ricostruzione delle immagini

La ricostruzione delle immagini avviene in base al principio della iso-cardio-fasicità: le immagini assiali vengono ricostruite tutte nella stessa fase (diastolica) del ciclo cardiaco con i seguenti parametri principali: spessore di strato 0.75 mm con overlap tra gli strati del 50%, matrice del pixel 512 x 512.

L'uso del gating retrospettivo consente la ricostruzione di un data-set di 200-250 immagini scelte in un predefinito punto dell'intervallo R-R dell'ECG. Si è visto che la finestra ottimale di ricostruzione è rappresen-

tata dalla mesodiastole (60-70% dell'intervallo R-R) ^{11,12}. In caso di elevata frequenza cardiaca o irregolarità del ritmo, la scelta di finestre di ricostruzioni più precoci (25-35% dell'intervallo R-R) può migliorare la qualità delle immagini.

Valutazione delle immagini

Non esiste ancora una procedura standardizzata di post-processing delle immagini e quindi, in termini di riproducibilità, l'accuratezza della TC risulta in parte operatore-dipendente ¹³.

La valutazione delle immagini assiali risulta utile per escludere grossolane anomalie morfologiche e per verificare se vi siano reperti particolari non riguardanti le arterie coronarie.

Le ricostruzioni tridimensionali (3D) volume-rendering (Fig. 1) offrono una visione suggestiva dell'anatomia cardiaca e coronarica. Risultano di facile comprensione anche per i medici che hanno richiesto l'indagine ma il loro valore diagnostico è limitato¹⁴.

Le immagini ricostruite per proiezioni di massima intensità (MIP) garantiscono un'accurata valutazione della coronaria sul suo piano longitudinale (Fig.2), anche in situazione di estrema tortuosità del vaso. Una ricostruzione MIP ottimale dovrebbe avere uno spessore compreso tra 5 e 8 mm, ma è necessaria una riduzione a 3 mm se sono presenti calcificazioni coronariche in quantità elevata. La valutazione per piani trasversali può determinare false positività specie in presenza di calcificazioni^{7,12}.

Le ricostruzioni ottenute con tecnica MPR (multiplanar reformatted) ben si prestano per la valutazione delle lesioni coronariche sia sui piani longitudinale che trasversale del vaso.

Entrambe le ricostruzioni MIP e MPR possono essere effettuate su piani curvi selezionando i vari punti di passaggio sulle immagini assiali.

Principali applicazioni cliniche

Stenosi coronariche. L'identificazione di stenosi coronariche (Fig. 3) risulta alquanto agevole con la TC multistrato. Numerosi studi, condotti con scanner a 4, 16 e 64 detettori, hanno evidenziato elevati livelli di accuratezza diagnostica di questa tecnica¹⁵⁻²⁰. In particolare, il suo elevato valore predittivo negativo (95-97%) permette di escludere la diagnosi di malattia coronarica, con una certa tranquillità. La sensibilità (ossia la capacità di individuare la malattia) della TC risulta abbastanza elevata (85-90%) da giustificare il suo impiego in clinica.

Un valore aggiunto della tecnica è rappresentato dalla capacità di distinguere tra placca calcifica e non calcifica e all'interno di quest'ultima differenziare le plac-

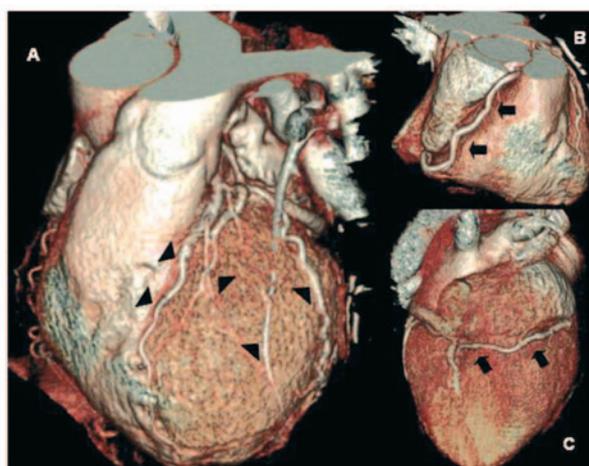


Figura 1. Ricostruzione 3D volume-rendering. Visualizzazione dei rami principali e secondari dell'arteria coronaria sinistra (A; punte di freccia) e dell'arteria coronaria destra (B e C; frecce)

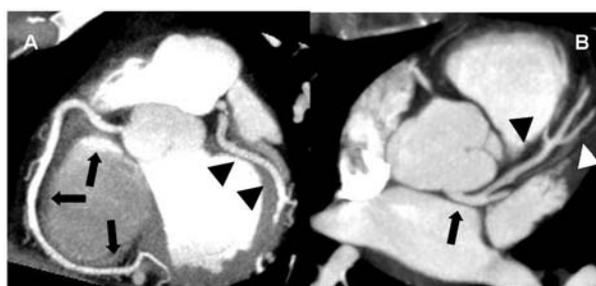


Fig 2. Ricostruzioni MIP con 5 mm di spessore. In A risultano ben visualizzate l'arteria coronaria destra (frecce) e gran parte del decorso dell'arteria circonflessa (punte di freccia). In B si apprezza il tronco comune (frecce) e l'arteria discendente anteriore con i suoi rami secondari (punte di freccia)

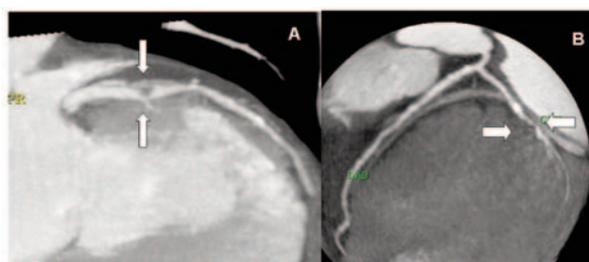


Fig. 3. In A, ricostruzione MIP con 5 mm di spessore. Placca a prevalente contenuto lipidico (frecce) determinante stenosi del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore. In B, ricostruzione MPR per piani curvi. Placca a prevalente contenuto fibroso (frecce) determinante stenosi dell'arteria circonflessa

che ad elevato contenuto lipidico (Fig 3A) da quelle prevalentemente fibrose (Fig 3B) ^{21,22}.

Limite importante della TC, specie nei pazienti più anziani, è la presenza di estese calcificazioni coronariche (Fig. 4) che, determinando un effetto chiamato “blooming”, non consente l’esclusione di stenosi significative sottostanti.

Follow up del paziente rivascolarizzato. La valutazione dei bypass aorto-coronari rappresenta il principale punto di forza della TC. Elevati valori di sensibilità e specificità sono stati riportati sia per quanto riguarda la pervietà degli innesti venosi sia di quelli arteriosi^{23,26}. Le ricostruzioni 3D volume rendering (Fig 5) risultano inoltre particolarmente utili per visualizzare la complessa anatomia e la relazione spaziale tra graft e coronarie native.

Conclusioni

La TC multistrato riveste un ruolo di primo piano nella diagnostica della malattia coronarica. Essa è in grado di fornire immagini dettagliate e suggestive dell’albero coronarico contestualmente ad utili informazioni sulla natura della placca aterosclerotica e, laddove richiesto, sulla funzione ventricolare. Un suo razionale impiego nello studio della malattia coronarica e quindi una sua corretta collocazione nella pratica clinica cardiologica non può prescindere però da alcune considerazioni fondamentali.

1. La TC non può essere considerata una tecnica per lo screening della malattia coronarica perché:

- è in grado di determinare un danno biologico immediato o futuro sia per la tossicità del MdC utilizzato sia per l’elevata dose di radiazioni erogate;
- in assenza di dimostrata o fortemente sospetta ischemia miocardica, la dimostrazione TC di stenosi coronariche (peraltro spesso sovrastimate) potrebbe avere effetti devastanti sulla scelta della strategia terapeutica. Ciò in ossequio a una regola basilare della buona pratica clinica cardiologica che vuole che qualunque stenosi coronarica non debba essere trattata se non determina ischemia miocardica

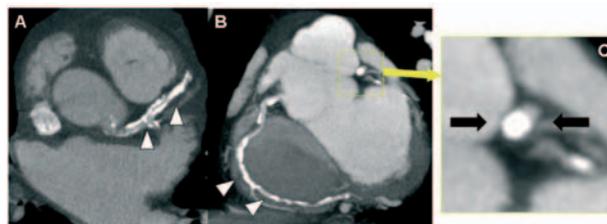


Fig. 4. ricostruzione MIP con 5 mm di spessore. Massive calcificazioni (punte di freccia a carico delle arterie discendente anteriore (A) e coronaria destra (B). In C particolare dell’effetto “blooming” sul piano trasversale dell’arteria discendente anteriore (freccie)

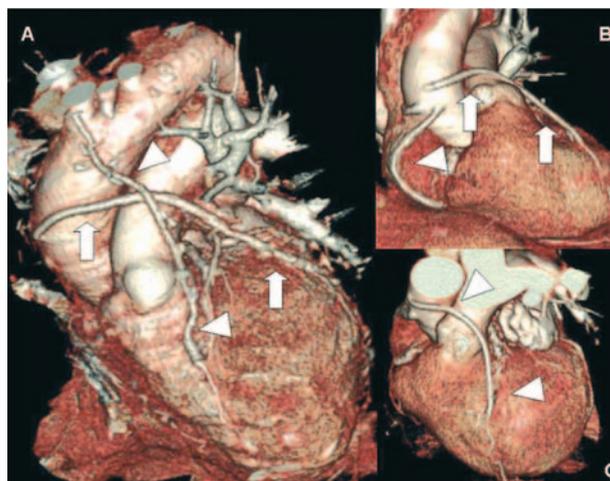


Fig. 5. Ricostruzione 3D volume-rendering. In A bypass arterioso tra arteria mammaria sinistra e arteria discendente anteriore (punte di freccia) e graft venoso sull’arteria circonflessa (freccie). In B bypass venosi su coronaria destra (punta di freccia) e discendente anteriore (freccie). In C graft venoso su discendente anteriore (punte di freccia)

Tale rigore metodologico dovrebbe comunque riguardare anche la coronarografia convenzionale.

2. La TC dovrebbe avere lo scopo di abbattere il numero delle coronarografie non seguite da procedura di rivascolarizzazione. E’ quindi quantomeno discutibile il suo impiego in pazienti con elevata predittività pre-test per coronaropatia, nei quali l’indicazione alla coronarografia convenzionale può rivelarsi risolutiva non solo per la diagnosi ma anche per il trattamento della malattia coronarica stessa.
3. Anche l’utilizzo della TC nel follow up dei bypass non dovrebbe prescindere da una pre-

via dimostrazione di ischemia miocardica con test provocativi quali ECG da sforzo e/o eco-stress.

Fermo restando i limiti della tecnica discussi nei paragrafi precedenti (aritmie, calcificazioni, ecc.), la TC multistrato può risultare risolutiva:

- nei pazienti sintomatici con bassa o intermedia probabilità di malattia coronarica (sindrome X, malattia dei piccoli vasi, angina vasospastica);
- nei pazienti sintomatici incapaci di eseguire test provocativi o portatori di blocco di branca sinistra all'ECG;
- per differenziare la cardiopatia dilatativa post-ischemica dalla idiomatica.

Bibliografia

1. Giesler T, Baum U, Ropers D, et al. Noninvasive visualization of coronary arteries using contrast-enhanced multidetector CT: influence of heart rate on image quality and stenosis detection. *AJR*. 2002;179:911-916.
2. Schroeder S, Kopp AF, Kuettner A, et al. Influence of heart rate on vessel visibility in noninvasive coronary angiography using new multislice computed tomography: experience in 94 patients. *Clin Imaging*. 2002;26:106-111.
3. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:552-557.
4. Nieman K, Rensing BJ, van Geuns RJ, et al. Non-invasive coronary angiography with multislice spiral computed tomography: impact of heart rate. *Heart*. 2002;88:470-474.
5. Ropers D, Baum U, Pohle K, et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multidetector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation*. 2003;107:664-666.
6. Ferencik M, Moselewski F, Ropers D, et al. Quantitative parameters of image quality in multidetector spiral computed tomographic coronary imaging with submillimeter collimation. *Am J Cardiol*. 2003;92:1257-1262.
7. Hoffmann U, Moselewski F, Cury RC, et al. Predictive value of 16-slice multidetector spiral computed tomography to detect significant obstructive coronary artery disease in patients at high risk for coronary artery disease: patient- versus segment-based analysis. *Circulation*. 2004;110:2638-2643.
8. Kuettner A, Beck T, Drosch T, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary imaging using 16-detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:123-127.
9. Dewey M, Laule M, Krug L, et al. Multisegment and halfscan reconstruction of 16-slice computed tomography for detection of coronary artery stenoses. *Invest Radiol*. 2004;39:223-229.
10. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, et al. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA*. 2005;293:2471-2478.
11. Sanz J, Rius T, Kuschnir P, et al. The importance of end-systole for optimal reconstruction protocol of coronary angiography with 16-slice multidetector computed tomography. *Invest Radiol*. 2005;40:155-163.
13. Halliburton SS, Petersilka M, Schwartzman PR, et al. Evaluation of left ventricular dysfunction using multiphasic reconstructions of coronary multi-slice computed tomography data in patients with chronic ischemic heart disease: validation against cine magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2003;19:73-83.
13. Ohnesorge BM, Hofmann LK, Flohr TG, Schoepf UJ. CT for imaging coronary artery disease: defining the paradigm for its application. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2005;21(1):85-104.
14. Cademartiri F, Mollet NR, Lemos PA et al: Standard vs user-interactive assessment of significant coronary stenoses with multislice Computed Tomography coronary angiography. *Am J Cardiol* 2004.
15. Kopp AF, Schroeder S, Kuettner A, et al. Noninvasive coronary angiography with high resolution multidetector-row computed tomography: results in 102 patients. *Eur Heart J*. 2002;23:1714-1725.
16. Mollet NR, Cademartiri F, Nieman K, et al. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2265-2270.
17. Martuscelli E, Romagnoli A, D'Eliseo A, et al. Accuracy of thin-slice computed tomography in the detection of coronary stenoses. *Eur Heart J*. 2004;25:1043-1048.
18. Mollet NR, Cademartiri F, Krestin GP, et al. Improved diagnostic accuracy with 16-row multi-slice computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:128-132.
19. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy

- of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience.
Eur Heart J. 2005;26:1482-1487.
20. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography.
Circulation. 2005;112:2318-2323.
21. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, sub-millimeter multidetector spiral computed tomography: a segment-based comparison with intravascular ultrasound.
Circulation 2004;109:14-17.
22. Leber AW, Knez A, Becker A, et al. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound.
J Am Coll Cardiol 2004;43:1241-1247.
23. Schlosser T, Konorza T, Hunold P, et al. Non-invasive visualization of coronary artery bypass grafts using 16-detector row computed tomography.
J Am Coll Cardiol 2004;15:1224-1229.
24. Chiurlia E, Menozzi M, Ratti C, et al. Follow-up of coronary artery bypass graft patency by multislice computed tomography.
Am J Cardiol 2005;95:1094-1097.
25. Wintersperger BJ, Bastarrika G, Nikolaou K, et al. ECG-gated bypass CT angiography application in imaging arterial bypasses.
Radiology 2004;44:140-145.
26. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Coronary Angiography in Patients After Bypass Surgery Using 64-Slice Spiral Computed Tomography With 330-ms Gantry Rotation.
Circulation 2006;114(22): 2334 - 2341.

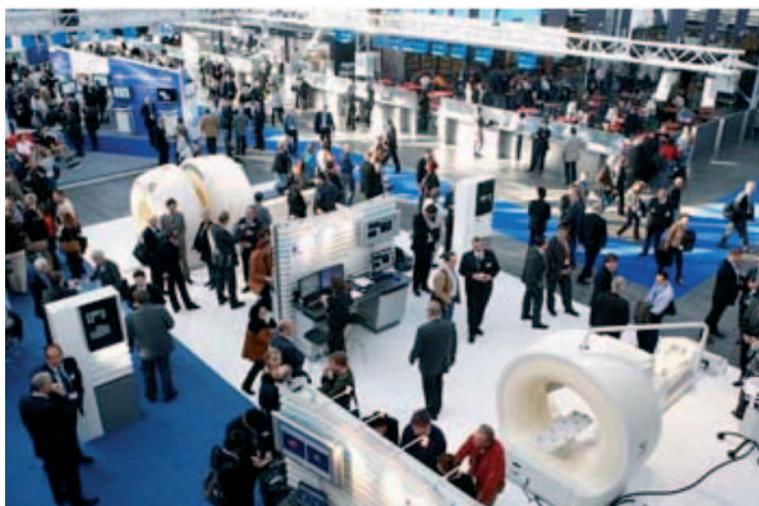
EANM 2007

13-17 Ottobre, Bella Center, Copenhagen, Danimarca



Il Congresso Annuale dell'EANM

Nuccia Canevarollo
Fisica Sanitaria
A. O. Villa Scassi - Genova



L'ampio spazio espositivo del Bella Center

Dal 13 al 17 ottobre scorsi si è svolto al Bella Center di Copenhagen il Congresso Annuale della European Association of Nuclear Medicine, l'evento più importante per questa disciplina, intesa singolarmente. Gli organizzatori hanno parlato di una partecipazione crescente, che ha raggiunto appunto quest'anno il suo nuovo record, a testimonianza di un interesse che si rinnova e che vede ormai da tempo la sua estensione naturale all'imaging molecolare. Con tale termine si indica l'imaging non invasivo di pro-

cessi molecolari, genetici e cellulari in vivo, le cui applicazioni cliniche includono l'uso delle tecniche proprie della medicina nucleare, come la SPECT e la PET. Non a caso quest'anno l'imaging molecolare è stato trattato come argomento principale e ben sette sessioni sono state dedicate ai suoi temi specifici.

Il Congresso si è articolato, come di consueto, in 3 Sessioni plenarie nelle tre giornate, in numerosi percorsi di CME (Educazione Medica Continua), che forniscono ai partecipanti crediti europei, riconosciuti anche dalla American Medical Association (AMA). Vi sono stati inoltre numerosi percorsi di aggiornamento teorico-pratici per i tecnici e numerosi simposi.

Particolarmente interessanti le sessioni plenarie dedicate a tematiche cruciali e molto stimolanti. La prima sessione è stata dedicata alle modalità medico-nucleari e radiologiche combinate. La sessione è stata patrocinata congiuntamente dall' EANM con la European Association of Radiology (EAR) e la Scandinavian Society of Clinical Physiology and Nuclear Medicine (SSCPNM) e si è parlato, tra l'altro, dello sviluppo ulteriore delle tecniche integrate PET/MR. Nella seconda sessione si è tenuta la "Marie Curie lecture", affidata, come ormai consuetudine, ad uno dei 'pionieri' della medicina nucleare europea e dedicata quest'anno all'attualità della ricerca medica e medico nucleare in Europa. Nella terza sessione si è invece trattato del futuro dei radiofarmaci e dei possibili marcatori di agenti terapeutici. Ma il corpo del Congresso è stato costituito da ben 609 comunicazioni orali, che hanno avuto luogo in 8 sale, articolate per i vari argomenti in quattro fasce orarie. I temi trattati sono stati la PET/CT in oncologia relativamente a tutti i tipi di tumore (tiroide, tumori neuroendocrini, gastrointestinali, polmonari, prostatici e ginecologici, cerebrali), la SPECT e la PET in neuropsichiatria, la PET/CT nella malattia cardiovascolare, si sono ulteriormente discussi i confronti tra la CT e gli esami medico nucleari, la SPECT/CT nella visualizzazione dell'osso e delle articolazioni.

Non è mancata la fisica e la strumentazione, l'analisi dei dati da immagini quantitative, la dosimetria nella terapia con radionuclidi, la qualità delle immagini medico nucleari.

Numerosi le relazioni sui nuovi impieghi del radionuclide PET Ga68, la cui marcatura non è ristretta agli analoghi della somatostatina e dal quale potrebbero svilupparsi numerosi traccianti per varie applicazioni cliniche PET, qualora fosse commercialmente disponibile il generatore Ge68/Ga68 (la strada per soddisfare i requisiti delle leggi comunitarie in materia di "qualità medicinale" del generatore non è ancora definita).

Qualche cenno è stato anche fatto allo I124, un tracciante PET che potrebbe dare utili benefici nella dosimetria della terapia con radioiodio. Nell'ambito della terapia con radionuclidi, si è parlato, tra l'altro, anche di Lu177 (un beta emettitore di bassa energia, indicato per la terapia di tumori solidi di piccole dimensioni, con emissione gamma associata utile a fini diagnostici e con emivita di 6,65 giorni) e di Re188 nella terapia endoarticolare.

Quest'anno gli organizzatori hanno fatto sapere con orgoglio di avere aumentato lo spazio dedicato all'esposizione dei prodotti commerciali. Vaste aree sono state occupate dalle più recenti versioni delle apparecchiature per diagnostica medico nucleare, SPECT e SPECT/CT, PET e PET/CT. Ben rappresentati anche i prodotti radiofarmaceutici di più recente impiego, gli strumenti di misura per dosimetria e radioprotezione.

Nella tavola rotonda dedicata all'imaging multimodale e al futuro della Medicina Nucleare in Europa, si è infine discusso della "White Paper", il documento congiunto proposto della EANM e dall'ESR sull'imaging in multimodalità. L'imaging di fusione e di sistemi ibridi SPECT/CT e PET/CT sta crescendo rapidamente e comporta necessariamente importanti implicazioni professionali.

Dopo alcune contestazioni che c'erano state l'estate scorsa, soprattutto da parte di medici nucleari francesi e belgi, che chiedevano il ritiro del documento, le posizioni si sono ricompattate.

La "white paper" costituisce appunto un risultato del lavoro fatto dal comitato istituito "ad hoc" dalle due Società, che hanno lavorato negli ultimi due anni per definire le posizioni e le aspirazioni sia dell'EANM che della ESR per un lavoro congiunto su una stessa base costruttiva, nel beneficio futuro di entrambe le società.

Il digitale non è un sogno. È un posto.
Ne abbiamo la mappa.



AGFA 

| see more | do more |

Riassunto Tesi di Specializzazione discussa presso l'Università degli Studi di Genova Anno Accademico 2006-2007

IMPLEMENTAZIONE E VERIFICA DI UN SISTEMA 3D DI TREATMENT PLANNING PER FASCI DI ELETTRONI PER RADIOTERAPIA

MARCO GUSINI

Relatore: Dott.ssa Franca FOPPIANO

Introduzione

In radioterapia la maggior parte dei trattamenti viene effettuata con fasci di fotoni ad alta energia. Per alcune patologie ed alcune situazioni cliniche l'irradiazione con fasci di elettroni presenta, però, dei vantaggi in termini di uniformità della dose erogata e di risparmio dei tessuti sani adiacenti.

Al giorno d'oggi per il calcolo della distribuzione di dose nel caso di fasci di elettroni vengono utilizzati metodi semplici, basati sulla misura della dose sull'asse centrale del fascio.

Infatti i sistemi per il calcolo della dose (TPS) in commercio sono ancora poco precisi, sia per la maggiore difficoltà di modellizzazione teorica nel rappresentare campi di elettroni, sia per il minore sviluppo avuto in questi ultimi anni legato soprattutto allo scarso utilizzo clinico della metodica.

Ultimamente sono stati implementati su alcuni TPS algoritmi che si basano su metodi Monte Carlo che dovrebbero risolvere le problematiche della pianificazione del trattamento nel caso di fasci elettronici.

Ma essendo ancora molto costosi, soprattutto rispetto all'effettivo utilizzo clinico, non rappresenta per il momento lo standard.

Quindi l'utilizzo di un TPS che non si basi su algoritmo Monte Carlo, accuratamente testato per valutarne le criticità, è ancora raccomandato e garantisce un miglioramento della qualità del trattamento.

Lo scopo della tesi è stato, dunque, implementare nel TPS, ECLIPSE, a disposizione dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova, i fasci di elettroni erogati dai LINAC presenti in Istituto. Il TPS si basa su un algoritmo Pencil Beam. Il lavoro di tesi è consistito in una fase di documentazione e pro-

gettazione del lavoro, una fase di misura al LINAC delle quantità richieste dal TPS per l'implementazione e delle quantità per testare la qualità del TPS. Con le misure effettuate si è passati alla fase di inserimento dati nel TPS e nella generazione dei fasci da parte di questo. Per ultimo si sono eseguiti i controlli per testare la qualità della ricostruzione delle curve di dose da parte del TPS.

Materiali e Metodi

Il TPS utilizzato è stato ECLIPSE, versione 6.5. Sono stati implementati i fasci di elettroni prodotti da 2 LINAC Varian 2100CD, di energia nominale pari a 6, 9, 12, 16, 20 MeV.

Per il trattamento con gli elettroni si monta sulla testata un particolare accessorio, detto applicatore. Gli applicatori in dotazione si differenziano a seconda del campo massimo utilizzabile: 5cm x 5 cm, 10cm x 10cm, 15cm x 15cm, 20cm x 20cm e 25cm x 25cm. Presso l'IST si utilizzano per ragioni cliniche e dosimetriche solo gli applicatori da 10cm x 10cm, 15cm x 15cm, 20cm x 20cm.

Alla base di tali applicatori, si inserisce una "sagoma" che serve a definire il campo di trattamento. La forma del campo da trattare è ricavata all'interno di un blocco di Lipowitz, una lega che presenta le stesse caratteristiche d'attenuazione del piombo ma fonde ad una temperatura più bassa.

La superficie del applicatore dista dalla sorgente del fascio di 95 cm. Questo perché è importante che un fascio di elettroni sia collimato il più possibile vicino al punto di ingresso nel paziente.

All'Istituto per la Ricerca sul Cancro di Genova i fasci di elettroni vengono utilizzati come campi diretti a SSD = 110 cm. Questa misura si rende indispensabile data le dimensioni fisiche dell'applicatore che, se posto a SSD = 100 cm, in molti casi clinici potrebbe non essere fisicamente posizionabile.

L'algoritmo GPB richiede di effettuare le misure di calibrazione a SAD standard, quindi 100 cm, e permette di calcolare la distribuzione di dose in un intervallo di ± 5 cm rispetto a questa, quindi è possibile calcolare la dose solo per campi con SSD compresa

tra 95.1 cm (applicatore a contatto con la cute) a SSD = 105 cm. Quindi non adatto rispetto alle convenzioni adottate in Istituto.

Abbiamo deciso di affrontare il problema forzando il TPS ad accettare le misure eseguite a SSD = 105 cm in modo tale da ottenere poi isodosi per campi con SSD comprese tra 110 cm e 100.1 cm.

Sono dunque state eseguite misure di dose in acqua con camera a ionizzazione.

Per implementare l'algoritmo Generalized Gaussian Pencil Beam (GPB) sono richieste misure di dose in profondità a fascio aperto e misure di dose in profondità con il fascio completamente bloccato. Oltre alle misure di PDD sono state eseguite misure puntuali di dose assoluta e misure per la determinazione della posizione della virtual source.

Risultati e Discussione

I dati misurati sono stati inseriti in Eclipse e sono stati quindi calcolati dal TPS i fasci di elettroni simulati. Particolare cura ha richiesto la determinazione del fattore di normalizzazione, ricavato in maniera diversa dalla procedura standard (SSD=100).

Sono state dunque pensate alcune verifiche dei fasci calcolati dal TPS rispetto ai fasci erogati dai LINAC.

Abbiamo pensato di confrontare le unità monitor (UM) calcolate dal TPS rispetto a quelle ottenute dalle misure. Si sono le UM calcolate da Eclipse con le UM calcolate con il metodo dell'asse centrale utilizzato al momento in Istituto.

I test sono stati eseguiti per configurazioni

di trattamento standard in fantoccio omogeneo e si è notato un buon accordo, una differenza di UM entro il 2% per tutti i fasci e gli applicatori. Sono inoltre stati confrontati profili di dose sul piano e in profondità sia di campi aperti che campi di forma irregolare. Sono riportati due grafici del confronto eseguito.

Si è trovato che per profili di dose sul piano l'accordo è buono, fino a raggiungere campi piccoli (4x4) in cui il TPS non ricostruisce particolarmente bene le zone di penombra.

Per quanto riguarda le curve di dose in profondità si nota che il TPS ricostruisce bene il punto di build up del fascio e la zona oltre tale punto. La zona di curva compresa tra superficie e build up, invece, viene sovrastimata dal TPS, e l'accordo non è ottimale. Tale andamento si nota per tutti i campi e gli applicatori, ed era previsto in quanto comune a molti algoritmi, compresi quelli per fotoni.

Conclusioni

Nel corso di questo lavoro di tesi abbiamo implementato un sistema tridimensionale di Treatment Planning per fasci di elettroni con lo scopo di introdurre l'uso nel servizio di Oncologia Radioterapia dell'IST.

A tal fine è stato necessario verificare che l'algoritmo di calcolo utilizzato fosse in grado di ricostruire correttamente la situazione reale di trattamento a partire dall'esigua quantità di dati misurati richiesti.

Lo studio approfondito dell'algoritmo ci ha permesso di implementare l'acceleratore

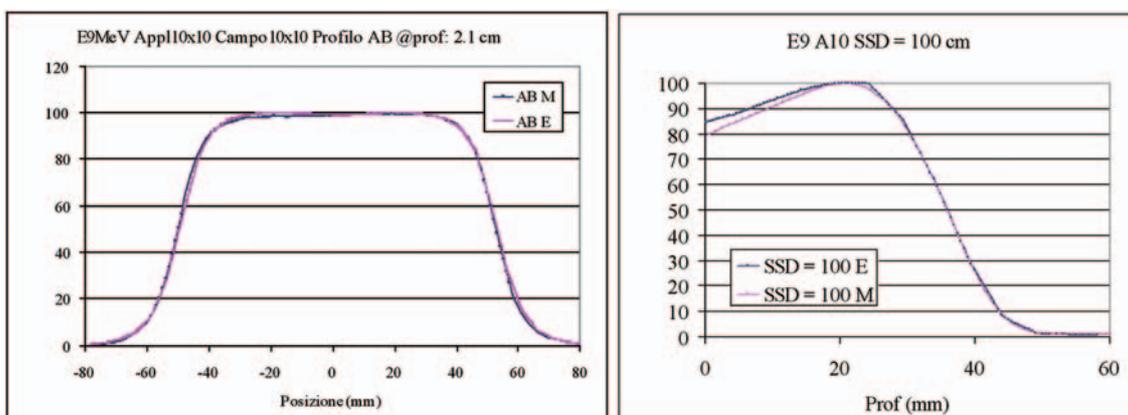


Figura 1. Confronto tra profilo di dose di Eclipse (viola) e misurato (blu) (a sinistra), e confronto tra PDD di Eclipse (blu) e misurata (viola) (a destra) per il fascio di elettroni da 9 MeV con applicatore 10cmx10cm e campo 10cm x10cm

installato all'IST al fine di poter realizzare trattamenti radioterapici a SSD = 110 cm.

Per tutti i fasci (6MeV, 9MeV, 12MeV, 16MeV, 20MeV) sono stati verificati i risultati ottenuti e si è notato un buon accordo tra dati sperimentali e dati calcolati.

Dai test effettuati si è visto che il TPS ricostruisce piuttosto bene sia profili che PDD.

Nel caso delle PDD si è notata sempre una sovrastima della dose prima del punto di build up. Dal punto di vista clinico questo non è un problema, è più importante aver definito bene la zona di massimo e la zona di caduta di dose.

Si è notata inoltre una buona corrispondenza dosimetrica nel calcolo delle UM praticamente per tutti i fasci e per tutti gli applicatori. Si è inoltre verificato che la metodica utilizzata finora all'IST fosse congrua con quanto misurato e calcolato da ECLIPSE.

In conclusione il nostro lavoro ha evidenziato che ECLIPSE è un buon strumento per l'ottimizzazione di piani di trattamento nel caso di fasci di elettroni. Tuttavia se paragonato al caso di fotoni si hanno ancora troppi problemi, risolvibili, forse con algoritmi tipo Monte Carlo.

Sicuramente è stata colmata una lacuna perché fino ad oggi all'IST non era possibile avere la distribuzione di dose nel caso di elettroni.

Bibliografia

1. ICRU Report No. 33: *Radiation Quantities and units*, Washington, DC, International Commission for Radiation Units and Measurements, 1980.
2. Nordic Association of Clinical Physics (NACP): *Procedures in external radiation therapy dosimetry with electron e photon beams with the maximum energies between 1 and 50 MeV*. Acta Radiol 19:55, 1980
3. Almond PR: *Radiation Physics of electron beam*. In Tapley N (ed): *Clinical applications of the electron beam*. New York, John Wiley and Sons, 1976, p. 7.
4. Berger M.J., Seltzer S.M.: *Tables of Energy-deposition Distributions in Water Phantom Irradiated by Point-Monodirectional Electron Beams with Energies from 1 to 60 MeV, and Applications to Broad Beams*, Publication NBSIR 82-2451. Washington, DC, National Bureau to Standards, 1982.
5. Laughlin JS: *High energy electron treatment planning for inhomogeneities*, Br. J. Radiol 38:143,1965.
6. IAEA TRS-398, *Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water*, International Atomic Energy Agency, VIENNA, 2000 ISSN 1011-4289.
7. ICRU report 35, *Radiation Dosimetry: Electron Beams with energies between 1 and 50 MeV, Section 3.2.4.2, fig 3.11, p.50*
8. Brame A., Lax I., and Andreo P.: *Electron beam dose planning using discrete Gaussian beams. Mathematical background*. Acta Radiol. Oncol. 20, 147-158. 1981.
9. Lax I.; Brahme A., and Andreo P.: *Electron beam dose planning using Gaussian beams. Improved radial dose profiles*. Acta Radiol. Suppl. 364, pp 49-59, 1983.
10. Lax I., and Brahme A.: *Electron beam dose planning using Gaussian beams. Energy and spatial scaling with inhomogeneities*. Acta Radiol. Oncol. 24, pp 75-85, 1985.
11. Huizenga H. and Storchi P.R.M.: *The in-air scattering of clinical electron beams as produced by accelerators with scanning beams and diaphragm collimators*. Phys. Med. Biol. 32, pp. 1011-11029, 1987.
12. Lax I.: *Development of generalized Gaussian model for absorbed dose calculation and dose planning in therapeutic electron beams*. Ph. D. Thesis. Stockholm University, 58 p. + App. Stockholm 1986.
13. Sorcini B.B., Hyödynmaa S. and Brame A.: *Determination of mean energy and photon contamination for accurate dosimetry of high energy electron beams*, submitted to Med.Phys. 1995.
14. H. Song, Y. Xiao, and J.M. Galvin, "Comparison of characteristics of photon and electron beams generated by Philips/Elekta and Varian linear accelerators, Med. Phys. 29 (6), June 2002
15. R. J. Watts, "Comparative measurements on a series of accelerators by the same vendor" Med. Phys. 26, 2581-2585, 1999.
16. Reference Guide for Eclipse Algorithms
17. Anselmi R., Bevegni M., Bisi F., Pellicchia G., Tamburini V., Andreucci L, Taratura dei fasci di elettroni dell'acceleratore Varian Clinac 2100C/D, Atti del I° Congresso AIFM, 1999.

Esaote, we care.

L'approccio integrato



Esame in clinostatismo



Esame in ortostatismo

G-scan

L'unicità dello studio
in ortostatismo



Echelon

La RM 1,5 Tesla



Quando la diagnosi ed il controllo della terapia sono fattori chiave di successo, RM ad Alto Campo e RM Dedicata in ortostatismo ne sono la garanzia.

Riassunti Tesi di Specializzazione discussi presso l'Università degli Studi di Torino Anno Accademico 2006-2007

CARATTERIZZAZIONE DI UN NUOVO TOMOGRAFO 3D PET/CT A TEMPO DI VOLO SECONDO LE NORME NEMA NU2-2001

SARA BRESCIANI

Relatore: Dott. Michele STASI
Controrelatore: Dott. Rolando MILANI

Obiettivo del lavoro è la caratterizzazione del tomografo PET/CT 3D Gemini TF (Philips Medical Systems), mediante le norme NEMA NU2 del 2001 [1].

Questo scanner ha la peculiarità di essere il primo tomografo PET commerciale che sfrutta, ai fini della ricostruzione dell'immagine, il principio fisico del tempo di volo (TOF), in base al quale è possibile individuare la localizzazione del punto di annichilazione tramite la determinazione della differenza di tempo di arrivo dei due fotoni nei rispettivi detettori. Pur disponendo di scintillatori veloci, la precisione temporale che si può raggiungere è di alcune centinaia di picosecondi, con una conseguente precisione nella localizzazione dell'evento di annichilazione di qualche centimetro. A questo livello di risoluzione temporale le immagini ricostruite hanno un rapporto segnale/rumore più alto rispetto alle immagini acquisite in modo standard, perché gli eventi possono essere confinati all'interno di un volume più piccolo nel processo di ricostruzione dell'immagine.

Materiale e Metodi

Il tomografo Gemini TF è costituito da 28 moduli, ciascuno dei quali contiene una griglia rettangolare di 23 elementi di rivelazione lungo la circonferenza del gantry e di 44 elementi distribuiti lungo l'asse. Ogni elemento è costituito da un cristallo di Ortosilicato di Lutezio drogato con Ittrio (LYSO) di dimensioni $4 \times 4 \times 22 \text{ mm}^3$. I cristalli di LYSO sono accoppiati a 420 fotomoltiplicatori, organizzati secondo una disposizione a impacchettamento esagonale stretto (PIXELAR), che prevede un fototubo centrale e sei disposti a corona. In questa configurazione, i cristalli

coprono un campo di vista di 18 cm in modo continuativo. Le proprietà del rivelatore LYSO di alta velocità di risposta, elevato stopping power ed efficienza di scintillazione, combinati a una geometria di tipo PIXELAR e a un algoritmo iterativo dedicato, rendono possibile l'utilizzo dell'informazione del tempo di volo ai fini della ricostruzione dell'immagine [2].

Le prestazioni dello scanner sono state valutate tramite la misura della risoluzione spaziale, della sensibilità, del NECR, della scatter fraction (SF) e della qualità dell'immagine, secondo le norme NEMA NU2-2001 [3, 4].

La misura per la risoluzione spaziale è stata realizzata con una sorgente puntiforme, generata con piccola quantità di attività di ^{18}F concentrata in un capillare di vetro in modo da ottenere un'estensione assiale dell'attività inferiore a 1 mm. La risoluzione spaziale è misurata in termini di larghezza a metà altezza (FWHM) e a un decimo di altezza (FWTM) della funzione di distribuzione dell'immagine puntuale (*Point Spread Function-PSF*) della sorgente, dopo la ricostruzione.

La sensibilità è espressa come il numero di conteggi di coincidenze reali rilevate nell'unità di tempo per una sorgente di attività nota. La tecnica di misura è basata sul metodo di Bailey, che prevede la misura di sensibilità di una sorgente lineare e uniforme circondata da materiale assorbente noto che garantisce l'annichilazione positrone-elettrone, da cui poi si estrapola il valore di sensibilità senza assorbente. Il fantoccio utilizzato è composto da 5 tubi di alluminio concentrici, che simulano diverse condizioni di attenuazione, il tubo più interno contiene un inserto plastico lungo 70 cm, che è stato riempito con ^{18}F con concentrazione pari a 10.7 MBq/ml. Le misure sono state eseguite disponendo il fantoccio in asse e a 10 cm fuori asse.

La misura del rateo di conteggi persi e degli eventi random serve per valutare la capacità del tomografo di raccogliere eventi

utili ad elevate frequenze di conteggio. Insieme alla valutazione delle perdite di conteggio e dei random, è stata stimata la frazione di scatter (SF), che è la misura della sensibilità relativa di un sistema alla radiazione diffusa. La SF è espressa come il rapporto percentuale tra gli eventi diffusi e quelli totali, che sono misurati ad un rateo di conteggio sufficientemente basso per cui gli eventi random e gli effetti del tempo morto sono trascurabili.

Il fantoccio, utilizzato per questa misura, consiste in un cilindro solido di polietilene al cui interno è inserito, parallelamente al suo asse e a 45 mm di distanza radiale, un capillare di lunghezza di 800 mm, riempito di ^{18}F con un'attività pari a 518 MBq. La misura è di tipo dinamico, partendo da un valore di attività relativamente alto, tale da produrre grosse perdite di conteggio a causa del tempo morto del sistema, fino ad un valore di attività per cui la percentuale di tempo morto risulta trascurabile. Sono state effettuate 25 acquisizioni, con una durata complessiva della prova di 15.5 ore.

L'ultimo controllo sulla qualità dell'immagine è stato effettuato con il fantoccio body IEC dotato di sei sfere (quattro simulano lesioni calde e due lesioni fredde), che servono per valutare il rapporto contrasto rumore.

I dati acquisiti sono stati corretti per il tempo morto, per gli eventi random, per lo scatter e per l'attenuazione. I dati sono stati ricostruiti utilizzando sia l'algoritmo *Relaxed List Mode Ordered Subset Expectation Maximization (LMOSEM)*, che contiene l'informazione TOF, sia l'algoritmo iterativo non a tempo di volo (*3D-RAMLA*) [5].

Risultati

I valori di risoluzione spaziale assiale e trasversale (FWHM) ottenuti sono di 4.73 mm e 4.76 mm a 1 cm fuori asse. Spostando la sorgente puntiforme da 1 a 10 cm si ha un leggero peggioramento nella risoluzione trasversale di 5.02 mm, per l'errore di parallasse mentre la risoluzione assiale rimane quasi invariata (4.76 mm).

I valori di sensibilità ottenuti per le posizioni a 0 e a 10 cm di off-set sono di 6.60 e 6.76 kcps/MBq, rispettivamente. Il profilo della sensibilità assiale ha forma triangolare e il picco è a circa 130 cps/MBq.

Il picco del NECR misurato ($k = 1$) è di

166.07 kcps ad una concentrazione 13.98 kBq/ml, mentre il picco del NECR con $k = 2$ è di 136.85 kcps alla concentrazione 13.98 kBq/ml. Il peak true count rate è pari a 340.9 kcps a una concentrazione di 13.98 kBq/ml (figura 1).

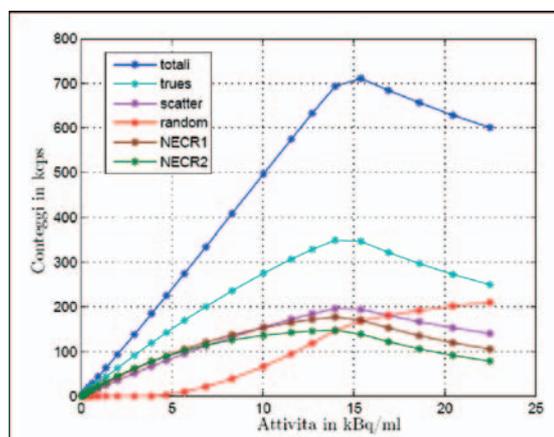


Figura 1: conteggi registrati dal tomografo in funzione della concentrazione di attività.

La frazione di diffusione misurata, con finestra energetica standard 440-660 keV è pari a 27.4%, mentre la frazione di diffusione corrispondente al picco del NECR è di 30.9%.

Per quanto riguarda la qualità dell'immagine, confrontando due algoritmi, uno basato sul TOF e l'altro non TOF (algoritmo iterativo 3D RAMLA), si è osservato un miglioramento del 25% nel contrasto delle sfere di piccole dimensioni.

Conclusioni

Il nuovo scanner ha mostrato ottimi risultati, conseguenza della geometria dei cristalli e dell'alta risoluzione temporale (620 ps), che portano a un miglioramento della risoluzione spaziale, della sensibilità, della SF, del NECR. L'introduzione di un nuovo algoritmo iterativo permette un miglioramento globale nella qualità dell'immagine ricostruita, in particolare del rapporto contrasto/rumore.

Tuttavia le norme NEMA, non tenendo conto della stima della risoluzione temporale e della variazione della qualità delle immagini in funzione del diametro dei fantocci, risultano limitate per stimare le massime prestazioni di un tomografo a tempo di volo. Infatti il guadagno in termini di rapporto segnale/rumore tra la ricostruzione TOF e non-TOF dipende dalle dimensioni dell'oggetto emissivo, secondo la seguente relazione:

$$SNR_{TOF} / SNR_{nonTOF} = \sqrt{\frac{D}{0.5cFWHM(\Delta t)}}$$

dove D è la dimensione dell'oggetto emissivo, c è la velocità della luce e FWHM (Δt).

Per le risoluzioni temporali raggiunte oggi, si osserva un buon guadagno per oggetti con $D > 30$ cm, ne consegue che i fantocci NEMA sono di piccole dimensioni. Inoltre le norme NEMA non hanno nessun test che valuti la risoluzione temporale. Tenendo conto che l'alta frequenza di conteggio e il tempo morto può modificare la risoluzione temporale del sistema, è necessario valutare la risoluzione temporale al variare del *count rate*.

Bibliografia

- [1] National Electrical Manufacturers Association. NEMA NU-2 Standards Publication NU-2-2001: performance measurements of positron emission tomography. Rosslyn, VA: National Electrical Manufacturers Association, 2001
- [2] Suleman Surti et al. *Performance of Philips Gemini TF PET/CT Scanner with Special Consideration for Its Time-of-Flight Imaging Capabilities*. J Nucl Med. 2007; 48(3):471-80
- [3] Erdi YE, Nehmeh SA, Mulnix T, Humm J, Watson CC. *PET Performance Measurements for an LSO-Based Combined PET/CT Scanner Using the National Electrical Manufacturers Association NU 2-2001 Standard*. J. Nucl. Med. 2004; 45(5): 813-821
- [4] Marco Brambilla, MS; Chiara Secco, MS; Marco Dominietto, MS; Roberta Matheoud, MS; Gianmauro Sacchetti, MD; and Eugenio Inglese, MD *Performance Characteristics Obtained for a New 3-Dimensional Lutetium Oxyorthosilicate-Based Whole-Body PET/CT Scanner with the National Electrical Manufacturers Association NU 2-2001 Standard* J Nucl Med 2005; 46:2083-2091
- [5] W. Wang, Z. Hu, E. E. Gualtieri, M. J. Parma, E. S. Walsh, D. Sebok, Y.-L. Hsieh, C.-H. Tung, X. Song, J. J. Griesmer, J. A. Kolthammer, L. M. Popescu, M. Werner, J. S. Karp and D. Gagnon. *Systematic and Distributed Time-of-Flight List Mode PET Reconstruction*, 2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record

PIANIFICAZIONE DI UN PROGRAMMA DI RADIOPROTEZIONE DI UN IMPIANTO DI PRODUZIONE DI RADIOFARMACI

SIMONA DEAGOSTINI

Relatore: Dott. Roberto Ropolo

Controrelatore: Dott. Gianni Perno

Il continuo aumento degli esami medico nucleari PET (Positron Emission Tomography) che comportano l'utilizzo di radiofarmaci marcati con radioisotopi a breve emivita (^{18}F , ^{13}N , ^{11}C , ^{15}O) fa nascere l'esigenza di poter produrre tali radioisotopi in un'area situata in prossimità del reparto di utilizzo. Per far fronte a tale necessità è nata l'idea della realizzazione all'interno del comprensorio Ospedaliero San Giovanni Battista di un impianto comprendente ciclotrone ed annessa radiofarmacia nell'area che ospita già da alcuni anni la Struttura Complessa a Direzione Universitaria Medicina Nucleare 2, sede del recente centro PET.

Per la realizzazione di un impianto di tale complessità si rende necessaria la pianificazione dettagliata del programma di radioprotezione che deve essere preventivamente studiato in modo approfondito, a partire dall'individuazione del sito in cui può essere sviluppato, dalla determinazione della disposizione dei locali, dalla caratterizzazione di tutte le sorgenti di radiazioni presenti, per arrivare alla valutazione del rischio per il personale e la popolazione, alla classificazione delle aree e del personale stesso e alla definizione del programma di monitoraggio ambientale ed individuale, prevedendo per ogni aspetto affrontato sia le normali attività di lavoro che le possibili criticità.

Tutto ciò è stabilito inoltre dalla legislazione italiana (D.Lgs. 230/95 e s.m.i) che prevede che un impianto di questo livello sia soggetto ad autorizzazione ministeriale (Nulla Osta di Categoria A) di tipo preventivo.

Descrizione dell'apparecchiatura

Il ciclotrone oggetto di questo lavoro è il modello PETtrace fornito dalla ditta General Electric. Si tratta di un ciclotrone isocrono a energia fissa che accelera ioni idrogeno carichi negativamente (H^-) ad un'energia di 16.5 MeV o ioni deuterio carichi negativamente (D^-) a 8.4 MeV e, tramite una lamina in carbonio che strappa gli elettroni al fascio pri-

mario, estrae ioni H^+ o D^+ . La corrente totale del fascio estratto sul target può raggiungere il valore di $80 \mu A$ per i protoni e $60 \mu A$ per i deutoni. La progettazione del sistema accelerante ioni negativi permette di raggiun-

gere livelli estremamente bassi di attività all'interno della macchina acceleratrice, inoltre i materiali costruttivi sono attentamente selezionati per minimizzare il build up di radioattività indotta. I radioisotopi prodotti sono indicati nella tabella seguente:

Radioisotopo	Reazione di produzione	Tempo di dimezzamento (min)	Emissione	E_{MAX} (MeV)
^{18}F	$^{18}O(p,n)^{18}F$	109.8	β^+	0.634
^{11}C	$^{14}N(p,\alpha)^{11}C$	20.39	β^+	0.960
^{13}N	$^{16}O(p,\alpha)^{13}N$	9.96	β^+	1.199

TABELLA I: Caratteristiche dei radioisotopi prodotti e reazioni di produzione

Programma di radioprotezione

Il primo passo di un programma di radioprotezione riguarda la caratterizzazione della sorgente di radiazioni che nel caso specifico comprende, oltre ai radioisotopi prodotti e sopra elencati (TABELLA I), le differenti sorgenti radioattive prodotte all'interno del ciclotrone durante i processi di attenuazione del fascio accelerato (fra cui, da sottolineare, flusso neutronico pari a $1.43E12$ n/s) e nei prodotti di attivazione dei materiali e dell'aria (^{13}N , ^{16}N , ^{40}Cl , ^{41}Ar).

Dopo aver definito le sorgenti di radiazioni presenti è necessaria una descrizione dettagliata del sito di insediamento, dell'area circostante ad esso nonché dei locali d'interesse per poter definire la corretta logica dei percorsi sia per il personale afferente l'impianto che per il materiale radioattivo.

Le valutazioni ambientali e le valutazioni dosimetriche per il personale e la popolazione rappresentano i punti centrali del programma di radioprotezione.

Le prime comprendono il calcolo delle schermature necessarie all'interno dell'intera installazione a partire dalle pareti del bunker contenente il ciclotrone per arrivare alle celle di sintesi e frazionamento ed ai canali di trasporto del materiale radioattivo dal target al laboratorio di radiofarmacia; la classificazione del laboratorio e delle aree ponendo particolare attenzione alla conseguente progettazione del sistema di ventilazione degli ambienti; la pianificazione di un accurato

programma di monitoraggio ambientale comprendente il monitoraggio dell'irradiazione esterna e quello della contaminazione superficiale ed aerea; la definizione dei sistemi di sicurezza e controllo e, ultimo ma non meno importante, lo studio dei criteri progettuali previsti per la disattivazione dell'installazione.

Le valutazioni dosimetriche su personale e popolazione comprendono invece la definizione del programma di monitoraggio individuale dell'irradiazione esterna, della contaminazione interna e della contaminazione alla cute; la valutazione del rischio per i lavoratori e per i membri della popolazione nelle condizioni di normale attività; la classificazione del personale ed infine la valutazione delle esposizioni potenziali sia nel caso di incidenti minori che nel caso di incidenti gravi (incendio, allagamento, sisma, permanenza indebita all'interno del bunker).

La pianificazione di un tale programma di radioprotezione richiede uno studio preventivo approfondito che non si limita alla strette pertinenze della fisica ma che rende necessario un approccio multidisciplinare. La continua interazione e collaborazione con i progettisti ed i costruttori sia per la parte edilitica che per quella impiantistica che per la parte strettamente inerente il ciclotrone permette la realizzazione di una programma adeguato ed ottimizzato anche tenendo conto del fattore economico.

INTERCONFRONTO DOSIMETRICO PER FASCI DI ELETTRONI IORT IN CONDIZIONI DI NON RIFERIMENTO CON DOSIMETRIA EPR AD ALANINA

CLAUDIO FASANO

Relatore: Dott.ssa Simonetta Amerio
Controrelatore: Dott.ssa Eugenia Madon

Introduzione

L'attuale legislazione italiana (D.Lgs. 187/00 [1]), che attua le direttive EURATOM, [2] e le indicazioni nazionali ed internazionali [3,4] in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli derivanti dalle esposizioni alle radiazioni ionizzanti collegate all'iter diagnostico e terapeutico, richiedono per tutti i Centri l'istituzione di Programmi per l'Assicurazione di Qualità.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) da molti anni si occupa di questa tematica e la sua attività in questo campo, è volta a favorire l'attuazione di programmi di qualità.

Un modo efficace di individuare e quantificare le deviazioni dai valori previsti nelle diverse fasi di un processo radioterapico è costituito dall'utilizzo di interconfronti dosimetrici multicentrici. L'interconfronto oggetto della presente tesi è stato effettuato utilizzando fasci di elettroni di alta energia, prodotti da acceleratori lineari dedicati per i trattamenti IORT in condizioni di non riferimento, ed è sorto come completamento del recente interconfronto, eseguito dall'ISS, che ha coinvolto tutti i Centri di Radioterapia che utilizzano la tecnica IORT. L'esigenza di proseguire il lavoro nasce dalla necessità di voler verificare il comportamento degli acceleratori dedicati, caratterizzati da alti valori di dose per impulso, anche in condizioni critiche, sia per quanto riguarda l'energia dei fasci sia per quanto riguarda gli applicatori. La necessità di siffatto lavoro è dovuta alle criticità dovute all'utilizzo dei dosimetri di *Fricke*, legate alle dimensioni fisiche degli stessi, soprattutto per quanto riguarda gli applicatori di piccole dimensioni e le basse energie del fascio, sebbene questi stessi siano raccomandati dalle Linee Guida italiane [8]. In molti casi, quindi, la taratura in queste condizioni particolari è effettuata con sistemi dosimetrici alternativi, disponibili presso i Centri stessi (per es. film Gafchromici). Scopo del presente lavoro di tesi è quindi di determinare il livello di accordo fra l'*output* di acceleratori IORT dedicati

determinato attraverso l'uso di film gafchromici tarati presso il Centro e quello determinato con l'alanina, utilizzata dall'ISS come riferimento.

All'interconfronto, oggetto della presente tesi, hanno partecipato due centri italiani: l'"Istituto Europeo di Oncologia" (IEO) di Milano e l'"Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS - IFO" di Roma.

Gli irraggiamenti sono stati eseguiti nei due centri, con la collaborazione degli Esperti in Fisica Medica (Dr. Mario Ciocca - IEO; Dr.ssa Antonella Soriani - IFO) e i dosimetri sono stati letti presso il Laboratorio di Fisica dell'Istituto Superiore di Sanità in Roma, sotto la supervisione della Dr.ssa Cinzia De Angelis.

Metodi e materiali

Acceleratori e combinazioni

Gli acceleratori dedicati utilizzati per questo lavoro sono il Novac7 (in dotazione presso l'IEO e l'IFO) e il Liac (in uso presso l'IEO) con diverse combinazioni energia - applicatore.

Dosimetria ad alanina

La dosimetria ad alanina si basa sulla rivelazione, con tecnica di risonanza paramagnetica elettronica (EPR), dei radicali liberi stabili prodotti dalla radiazione ionizzante nell'amminoacido alanina. I dosimetri ad alanina utilizzati nel presente lavoro sono dosimetri di tipo commerciale. Essi sono costituiti per il 96% del loro peso dall'amminoacido alanina, che rappresenta la parte radiosensibile del dosimetro, e per il restante 4% da polietilene, che ha la funzione di legante e ne permette quindi la realizzazione in pasticche. I dosimetri impiegati sono di forma cilindrica con un diametro di 4,9 mm e uno spessore di 3 mm. La conversione della misura EPR in dose in acqua è effettuata attraverso una curva di taratura ottenuta irraggiando gruppi di dosimetri a diversi valori di dose nell'intervallo prescelto.

Tecnica EPR

La Risonanza Paramagnetica Elettronica (Electron Paramagnetic Resonance - EPR), o Risonanza Elettronica di Spin (Electronic Spin Resonance - ESR), è una tecnica spettroscopica non distruttiva, utilizzata per lo studio di molecole o ioni contenenti elettroni spaiati.

Misure sperimentali

La verifica è effettuata irraggiando dosimetri ad alanina in acqua e film radiocromici in acqua solida, ponendosi in condizioni di non riferimento, ovvero impiegando energie e applicatori di dimensioni e angolazioni scarsamente utilizzati nella routine clinica.

Il lavoro svolto può essere suddiviso nei seguenti punti:

- ∅ taratura delle pellicole radiocromiche e valutazione dell'incertezza relativa.
- ∅ taratura dei dosimetri ad alanina e relativa valutazione dell'incertezza.
- ∅ selezione dei dosimetri ad alanina utilizzati per le irradiazioni dell'interconfronto. Per questo lavoro sono state selezionate coppie di dosimetri con peso compreso nell'intervallo (0,1291 - 0,1294) mg.
- ∅ irradiazioni dei film e dei dosimetri ad alanina nelle condizioni prestabilite.
- ∅ lettura delle pellicole.
- ∅ lettura dei dosimetri ad alanina.

Risultati

I risultati sono espressi in termini di rapporto D_{ala}/D_{centro} dove D_{ala} è la dose misurata con il dosimetro di trasferimento ad alanina e D_{centro} è la dose dichiarata dal Centro, corretta per alcuni fattori, applicati in precedenza ai valori di misura forniti dai dosimetri di trasferimento irraggiati dai Centri.

La stima dell'incertezza sul rapporto D_{ala}/D_{centro} (1σ , in per cento), per l'irraggia-

mento in condizioni di non riferimento, è stata effettuata valutando le varie fonti d'errore e sommandole in quadratura. Ciascuna delle diverse componenti è stata stimata come scarto tipo (1σ), sia per la componente valutabile mediante l'analisi statistica di serie di osservazioni sia per la componente valutabile con metodi diversi.

L'incertezza tipo composta relativa al rapporto D_{ala}/D_{centro} risulta di circa il 4.5% (1σ). A partire da questo valore, i criteri di accettabilità sono stati stabiliti secondo lo schema seguente:

e deviazione ottimale: $|1 - (D_{ala}/D_{centro})| \leq 1\sigma$

e deviazione non ottimale, entro la tolleranza: $1\sigma < |1 - (D_{ala}/D_{centro})| \leq 2\sigma$

e deviazione non ottimale, fuori tolleranza: $|1 - (D_{ala}/D_{centro})| \leq 1\sigma$

Si è anche analizzata la variazione del rapporto di D_{ala}/D_{centro} sia in funzione dell'energia sia della dimensione del collimatore, per valutare la presenza di eventuali "trend".

La Figura 4. mostra i valori del rapporto D_{ala}/D_{centro} per le dosi calcolate in funzione delle Unità Monitor: le linee tratteggiate in giallo rappresentano l'intervallo ottimale (1σ), mentre le linee rosse quello entro la tolleranza (2σ). La Figura 5. mostra i valori del rapporto D_{ala}/D_{centro} per le dosi calcolate in funzione degli impulsi erogati: le linee tratteggiate in verde rappresentano l'intervallo ottimale (1σ), mentre le linee rosse quello entro la tolleranza (2σ).

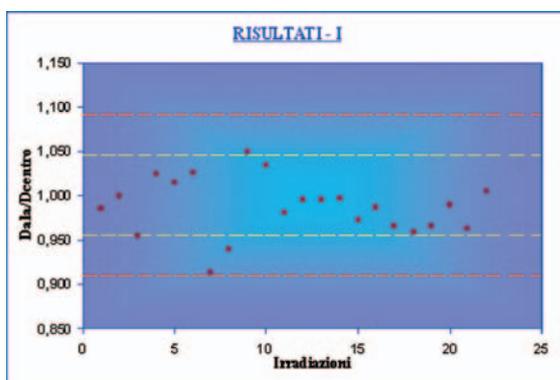


Figura 4. Risultati nel caso di calcolo della dose del centro in funzione delle IM

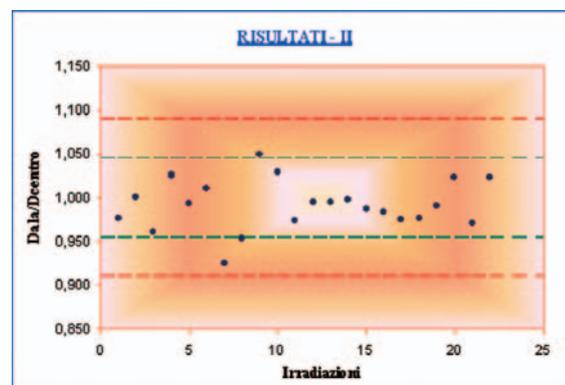


Figura 5. Risultati nel caso di calcolo della dose del centro con gli impulsi

Nel seguito si riportano i grafici che illustrano gli andamenti del rapporto D_{ala}/D_{centro} nelle diverse condizioni d'irraggiamento.

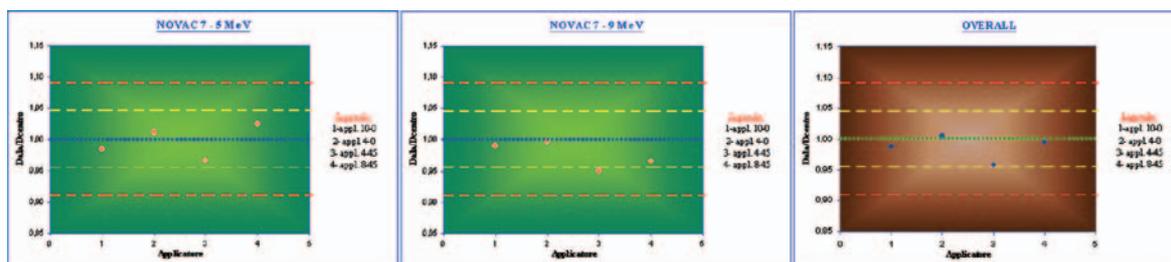


Figura 5.30. Novac7 – 5 MeV:
rapporto D_{ala}/D_{centro}
vs applicatore

Figura 5.31. Novac7 – 9 MeV:
rapporto D_{ala}/D_{centro}
vs applicatore

Figura 5.30. Novac7:
rapporto D_{ala}/D_{centro}
vs applicatore

In questi grafici è illustrata la sintesi di tutti i risultati: i punti rappresentano, per ogni applicatore, la media delle letture dei differenti centri.

Conclusioni

Le conclusioni e le indicazioni che si possono trarre al termine di questo lavoro sono le seguenti:

- ☉ entrambi i centri partecipanti a questo interconfronto hanno dimostrato di erogare la dose di progetto entro il livello di tolleranza (in realtà circa il 90% dei valori ottenuti si trova all'interno dell'intervallo ottimale del 4.5%, valutato ad 1σ) in condizioni di non riferimento. Considerando il rapporto tra i valori medi del primo centro e i valori medi del secondo centro, questo risulta essere pari ad 1, ad indicare che non vi sono differenze significative tra l'accuratezza nell'erogazione della dose tra i due centri. L'obiettivo, quindi, d'impartire correttamente la dose stabilita, sempre presente nei programmi di Assicurazione della Qualità, già attivati nei centri coinvolti, si può considerare raggiunto per entrambi i centri in tutte le condizioni analizzate;
- ☉ gli scarti calcolati in funzione degli impulsi erogati sono diminuiti rispetto a quelli ricavati considerando le dosi calcolate con le Unità Monitor, in virtù del fatto che la determinazione della dose per impulso, non avendo dipendenza dai fattori ambientali, risulta essere più accurata;

- ☉ l'elevata robustezza ed affidabilità del sistema dosimetrico ad alanina gestito dall'ISS sono già state dimostrate e validate dai precedenti interconfronti [15]. I risultati ottenuti nel presente lavoro, hanno ulteriormente confermato la validità di tale sistema dosimetrico;
- ☉ il presente lavoro suggerisce l'utilizzo delle pellicole radiocromiche come sistema dosimetrico alternativo per le condizioni di non riferimento con accoppiamenti applicatore-energia ad elevata criticità, laddove non è consigliato l'utilizzo di camere a ionizzazione standard o non è possibile l'uso dei dosimetri di *Fricke*, poiché, in entrambi i casi la perturbazione indotta risulterebbe inficiare la misura;
- ☉ i dati ricavati mostrano che sia il *set-up* di misura sia il sistema dosimetrico sono ottimi strumenti per l'effettuazione di un interconfronto in condizioni "estreme" di non riferimento, come quelle utilizzate nella presente tesi, per cui si può ipotizzare, in un prossimo futuro, un'estensione a più centri di tale metodica di confronto. È necessario, comunque, sottolineare la criticità del *set-up* (i dosimetri devono essere posti al centro di alcuni applicatori di dimensioni ridotte, gli spessori di *build-up* possono essere molto ridotti, ...). Un posizionamento frettoloso e poco accurato, infatti, potrebbe portare a differenze molto elevate tra le dosi dell'alanina e le dosi dichiarate, scostamenti che, in prima istanza, possono essere attribuiti ad un'errata valutazione della dose.

EVOLUZIONE NELLA TECNICA DI TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO: PROBLEMATICHE FISICHE E RADIOBIOLOGICHE

VERONICA RICETTO

Relatore: Dott.ssa Eugenia Madon

Controrelatore: Prof. Roberto Cirio

Introduzione

Per ottenere il controllo locale della malattia è importante erogare una determinata dose minima a tutto il tessuto della mammella considerata, rendere massima l'omogeneità della dose all'interno del target, costituito dall'intera mammella, e ridurre al minimo gli "hot spots" presenti all'esterno del target. Con questi obiettivi, durante la fase di planning del trattamento, aumenteranno anche i risultati cosmetici e diminuiranno gli effetti acuti e tardivi della Radioterapia. Infatti bisogna considerare che la maggior parte delle pazienti ha una lunga aspettativa di vita, perciò è importante minimizzare la dose a cuore e polmoni per evitare questo tipo di complicazioni a lungo termine. Inoltre, per evitare possibili induzioni di tumori secondari, è rilevante ridurre la dose alla mammella controlaterale.

I trattamenti della mammella vengono effettuati di routine presso il Reparto di Radioterapia dell'A.O. O.I.R.M. S. Anna, con tecniche ed energie adeguate, dal settembre 1997. Il numero di trattamenti effettuati è di circa 350 all'anno. Inizialmente si utilizzava, per il processo di pianificazione, esclusivamente un planning in 2D, senza l'ausilio delle immagini TC; poi l'evoluzione ha portato ad utilizzare la TC con il modulo per il planning in 3D. Inoltre dal 2004, grazie alla possibilità di utilizzare collimatori multilamellari, è iniziato uno studio di fattibilità per la tecnica di irradiazione parziale della mammella, PBI (scelta puramente clinica), sia con campi statici segmentati e ripetuti che con archi conformati. La tecnica scelta e quindi utilizzata nella PBI (SMLC) si è rivelata utile anche come tecnica standard per il sovradosaggio nel trattamento della mammella: da settembre del 2006 a maggio del 2007 le pazienti trattate con questa tecnica sono state 48.

Per migliorare l'omogeneità del trattamento e ridurre ulteriormente la dose agli organi a rischio, grazie all'acquisto di un

nuovo collimatore multilamellare d'altezza maggiore, con l'esperienza maturata e gli spunti derivanti dalla letteratura sui dati pubblicati nei maggiori centri specializzati in Europa ed America, si è deciso di azzardare una modalità terapeutica differente e da quest'anno è stato possibile utilizzare la tecnica ad intensità modulata, IMRT, per 10 pazienti.

Questa tecnica è stata valutata anche con uno studio retrospettivo su 40 pazienti.

Materiali e Metodi

In questo studio vengono confrontate le tecniche convenzionali (isocentrica e SSD) con le tecniche conformazionali (IMRT per la mammella in toto e SMLC per il boost) ed i relativi trattamenti totali, sia in termini di parametri fisici e radiobiologici che come dose agli Organi A Rischio. Viene utilizzato il software SPSS per l'analisi statistica. Il Linac utilizzato è un Elekta Precise con energia 6 MV; tutte le pazienti utilizzano il sistema di immobilizzazione SINMED Breast Board; i piani di trattamento vengono calcolati con TPS Nucletron Plato per i trattamenti convenzionali e TPS 3d Line ERGO per trattamenti conformazionali con utilizzo di collimatori secondari Blu e Verde, rispettivamente con 48 lamelle di spessore 4,65 mm e 6,7 mm all'isocentro; il software utilizzato per la verifica dosimetria dei trattamenti IMRT è il PTW Verisoft con pellicole X-OMAT Kodak V.

La prescrizione è di 50 Gy in 25 frazioni per la mammella in toto e 10-20 Gy in frazioni da 2 Gy (dipendenti dallo stadio della malattia) per il sovradosaggio

La tecnica IMRT prevede l'utilizzo di 2 campi composti da una sequenza di 5 segmenti per campo: il primo segmento è aperto, il secondo è conformato sulla forma del target, nel terzo viene schermato il polmone per limitarne la dose e gli ultimi 2 vengono schermati differentemente per massimizzare l'omogeneità del piano di trattamento [1,2]. Viene utilizzato il modulo AMOA per l'ottimizzazione automatica dei pesi di ogni segmento. Il PTV viene definito come il CTV a cui si somma un margine di 5 mm per includere gli errori dovuti al posizionamento e che viene traslato di 5 mm verso il polmone per tener conto del movimento degli organi interessati dall'irradiazione durante le fasi di respirazione. In tal modo si esclude la regione di build-up [3] vicino alla cute per facilitare il processo di ottimizzazione auto-

matica dell'intensità dei fasci (AMOA).

La tecnica conformazionale non coplanare statica SMLC è differente nella geometria a seconda della posizione del quadrante (dx o sx), ed è analoga a quella descritta da Baglan et al. [4]: utilizza 4 fasci non complanari, modulati in intensità, per le lesioni della mammella destra e 5 fasci non complanari, di cui uno modulato in intensità, per le lesioni della mammella sinistra.

Risultati e Discussione

Sono stati valutati gli errori di posizionamento (set-up e riposizionamento) per 50 pazienti, mediante l'utilizzo di CR ed il software DICOM VIEW, che rispettivamente risultano essere $1,8 \pm 1,3$ mm e $2,2 \pm 1,3$ mm.

La verifica dosimetrica riguardante la tecnica IMRT in termini di dose assoluta è stata effettuata ricalcolando ogni piano di trattamento su fantoccio solid water di dimensioni $30 \times 30 \times 15$ cm e posizionando la C.I. da 0,6 cc al centro del fantoccio ad una profondità di 7,5 cm. Lo scarto massimo è 3,6 % con un valor medio dell' 1%. Nell'analisi della dose relativa vengono posti come parametri: 3% di differenza in dose e 3 mm di DTA.

Per quanto riguarda la conformazione al target, il trattamento con la tecnica IMRT è risultato in media migliore rispetto ai trattamenti convenzionali (considerando il CN sull'isodose del 90%) con $p < 0,02$. Inoltre, riguardo agli Organi A Rischio, vi è un significativo miglioramento statistico ($p < 0,025$) con la tecnica IMRT rispetto alle convenzionali. L'analisi sui parametri di omogeneità della dose, in termini di dose media ed EUD, non presenta, invece, alcuna evidenza statistica di significativo miglioramento globale con la suddetta tecnica. Per ciò che concerne la dose minima e massima vi è un significativo miglioramento statistico nel confronto IMRT vs tecniche convenzionali (emicampi in SSD e isocentrica).

Nella globalità dei parametri analizzati, le tecniche convenzionali sono risultate sostanzialmente analoghe tra loro, con una significativa differenza rispetto alla tecnica elettiva IMRT. Questo ha avuto un importante riscontro clinico, dal momento che la tecnica IMRT, da tecnica sperimentale, è diventata sempre più frequente nella pratica clinica.

Per quanto riguarda l'analisi retrospettiva,

si osserva sia nel caso della mammella destra che in quella sinistra, una diminuzione statisticamente significativa della dose massima ($p < 0,004$) con altrettanto significativo aumento della dose minima ($p < 0,055$). Non vi è evidenza statistica di miglioramento nel caso di dose media ed EUD. Infine la conformazione è statisticamente significativa se viene considerato il CN 90% ($p < 0,004$).

L'analisi compiuta su di un maggiore numero di pazienti conferma l'evidente elettività della tecnica IMRT sia per quanto concerne l'omogeneità che la conformazione della dose sul PTV inoltre si ha un maggior risparmio per tutti gli OAR considerati ($p < 0,004$): cuore, polmone ipsilaterale, polmone e mammella controlaterale.

Per ciò che concerne il sovradosaggio, la tecnica SMLC è risultata decisamente migliore rispetto al trattamento convenzionale per quanto riguarda la conformazione del target ($p < 0,001$), in quanto la tecnica ad emicampi non conforma sul quadrante, ma per i suoi limiti almeno su 2 quadranti.

Inoltre la dose agli Organi a Rischio è migliore per la tecnica elettiva, SMLC, soprattutto per la mammella controlaterale ($p < 0,001$), indice di probabilità di induzione di tumori secondari, per il polmone controlaterale ($p < 0,001$), per la mammella ipsilaterale e per il cuore ($p < 0,06$). La significatività statistica ottenuta porta a considerare il fatto che, nel caso di carcinomi alla mammella sinistra, tale trattamento risulti elettivo, in quanto oltre alla conformazione si utilizzano segmenti schermati sul cuore; nel caso di carcinomi alla mammella destra, invece, l'elettività è ottenuta dalla sola conformazione sul target. L'analisi sull'omogeneità della dose, sul parametro radiobiologico EUD, e sul polmone ipsilaterale, non presenta, invece, alcuna evidenza statistica di significativo miglioramento con la suddetta tecnica.

Nell'analisi del trattamento totale, è stata confrontata la tecnica elettiva (IMRT con sovradosaggio SMLC), risultato dell'evoluzione nella pratica clinica, con le combinazioni di tecniche convenzionali.

Per ciò che riguarda le soglie di dose a cuore (V25) e polmone ipsilaterale (V20 e V13) non vi è differente evidenza statistica tra i trattamenti, ma le percentuali di volume considerato per tutti i trattamenti risultano decisamente contenute.

L'analisi sulla probabilità di controllo del tumore (TCP) non presenta, in generale, evidenza statistica di significativo miglioramento con la suddetta tecnica evoluta, nonostante ciò, tutti i trattamenti hanno una percentuale di TCP > 96%, che è un risultato comunque ottimale.

Infine, il trattamento elettivo, è risultato decisamente migliore rispetto agli altri trattamenti, più convenzionali, per quanto concerne la dose media agli Organi A Rischio: cuore ($p < 0,01$); mammella ($p < 0,024$) e polmone controlaterale ($p < 0,016$) sia per la mammella destra che per quella sinistra; risulta pertanto che la tecnica elettiva, IMRT+SMLC, risparmi nel modo migliore questi OAR.

La dose media al polmone ipsilaterale e la probabilità di complicanze (NTCP) con la tecnica elettiva risulta statisticamente inferiore a quella relativa alle tecniche convenzionali ($p < 0,05$).

Conclusioni

Le tecniche che prevedono conformazione della dose e modulazione di fluensa affiancate all'utilizzo di collimatori secondari multilamellari, comportano un guadagno in termini di :

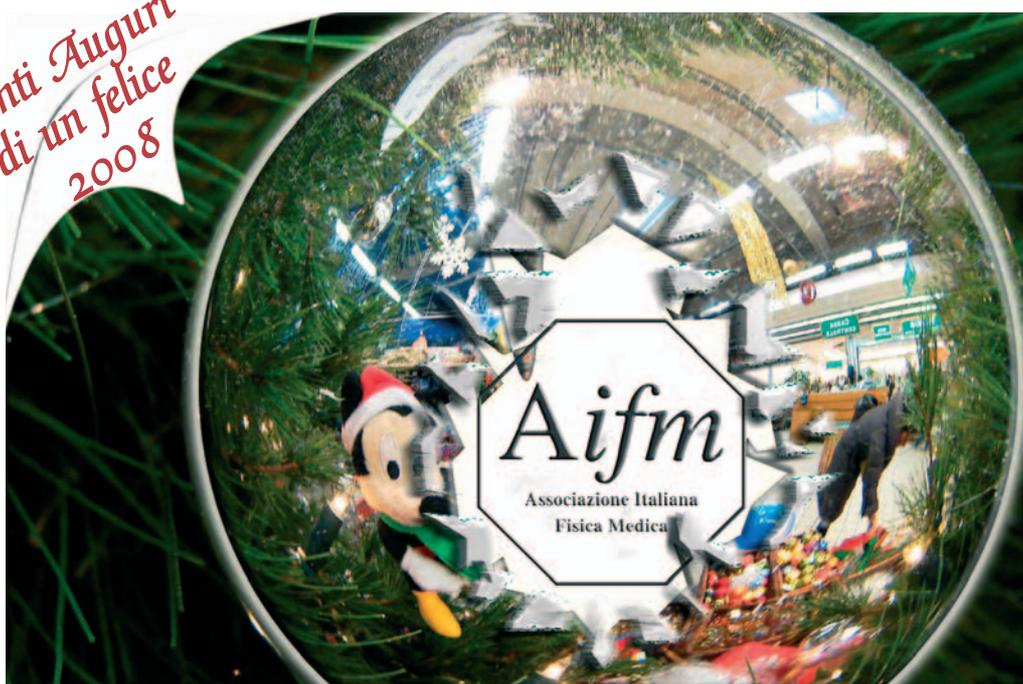
- maggiore omogeneità della distribuzione di dose, legata principalmente alla modulazione dell'intensità del fascio;

- migliore conformazione al target con conseguente risparmio della parte di ghiandola mammaria non infiltrata dalla malattia, dovuta all'utilizzo di collimatori multilamellari;
- generale risparmio degli organi a rischio in particolare del cuore, e dei volumi anatomici controlaterali, con valori inferiori di NTCP, grazie alla doppia focalizzazione dei collimatori che consente minore penombra dei fasci di irradiazione.

Bibliografia

- [1] F.A.Vicini, A. Martinez et al. *Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity modulated therapy*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 54, No. 5, pp. 1336-1344, 2002
- [2] L.L.Kestin, F.A. Vicini, A. Martinez et al. *Intensity modulation to improve dose uniformity with tangential breast radiotherapy: initial clinical experience*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 48, No. 5, pp. 1559-1568, 2000
- [3] B. Van Asselen, M. Schwarz, C. Van Vliet-Vroegindeweij, J.V. Lebesque, B.J.Mijnheer, E. M.F. Damen. *Intensity - modulated radiotherapy of breast cancer using direct aperture optimization*, Radioth. And Oncol. 79 (2006), 161-169
- [4] K.L.Baglan et al. *Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radio therapy (3D-CRT)*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 55 (2) 302-311, 2003

*Tanti Auguri
di un felice
2008*



Luigi Gorla & C.

Fabbrica di apparecchi elettro-medicali

Specialità apparecchi radiologici

Catalogo apparecchi di radiologia - 1920

Stab. Tipo-litografico Angelo Matelli - Milano

a cura di Luca Moro e Massimo Zambianchi

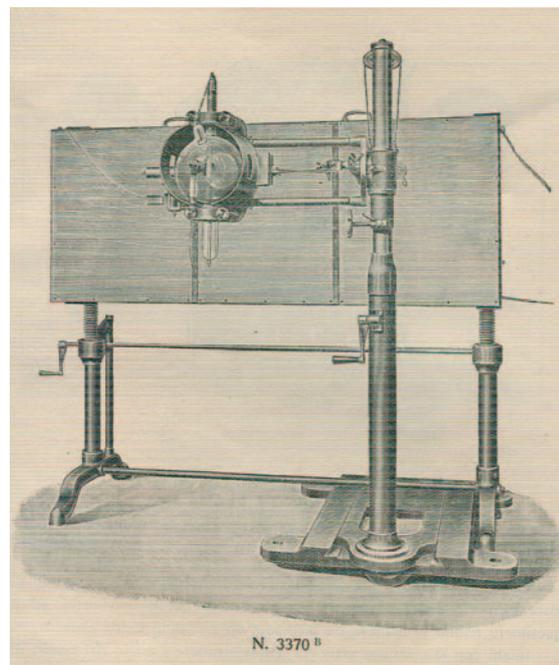
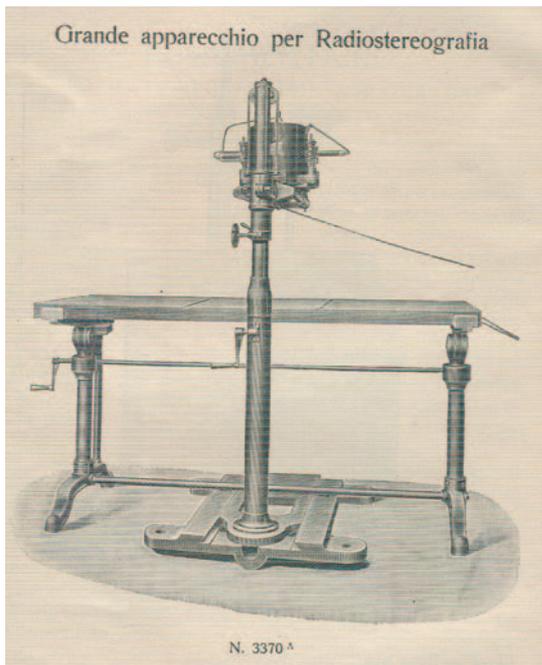
Fondazione Salvatore Maugeri

La ditta Luigi Gorla & C. viene fondata nel 1880 con sede a Milano e si specializza nella costruzione di apparecchi elettrici applicati alla medicina: apparecchi per elettroterapia, bagni idroelettrici, bagni di luce, alta frequenza, diatermia, tremoloterapia, raggi ultravioletti. Nel 1920 pubblica il nuovo Catalogo Illustrato degli apparecchi di radiologia, che va a integrare il Catalogo generale del 1914. Negli anni seguenti, la ditta Luigi Gorla & C. viene fusa con la Società Italiana Apparecchi Medicali ed Affini (SIAMA) di Roma, e assume la denominazione di Gorla - Siana SA. Negli anni '40, la Gorla - Siana SA entra a far parte del Gruppo Siemens in Italia insieme a Siemens SA, SA Olap, SA Isaria, SA Alfieri & Colli, Radion SA, Società Italiana dei Forni Elettrici e dell'Elettrocarbonium. Nel dopo-guerra, Gorla - Siana viene prima ceduta a privati, nel 1962 è riacquistata dalla Società Italiana Telecomunicazioni Siemens SpA (SIT Siemens) e viene definitivamente fusa nel 1968 nella Siemens Elettra SpA.

Grande apparecchio per Radiostereografia Lire 9500.

La stereografia è della massima importanza in radiologia, perché offre a colpo d'occhio l'interpretazione delle radiografie. Ciò che non si vede in radioscopio e sulle lastre semplici, è mostrato con la massima evidenza da una coppia di lastre stereografiche. Tutti i radiologi sanno quali errori determina la semplice radiografia. La stereografia è indispensabile per la determinazione delle parti radiografate. Se la stereografia non ebbe finora grande applicazione, ciò era dovuto alla mancanza di precisione meccanica dei movimenti atti a determinare lo spostamento delle lastre e lo spostamento del tubo, e la successione razionale di questi movimenti. Come è noto, in stereografia occorrono due lastre le quali, dopo un brevissimo tempo di posa si sostituiscono l'una all'altra, mentre il tubo deve pure spostarsi di una lunghezza uguale alla distanza degli occhi, circa cm. 6,5; contemporaneamente a questo spo-

stamento deve avvenire un'inclinazione del tubo affinché il raggio centrale colpisca la seconda lastra nel punto corrispondente all'incirca con la prima. Gli apparecchi che noi presentiamo furono studiati sotto il punto di vista di perfezionare e rendere autonomi tutti questi movimenti, ed il quesito fu risolto brillantemente mediante un comando unico elettrico. Infatti, con la semplice manovra dell'interruttore a mano del tavolo di comando i movimenti e gli spostamenti si susseguono automaticamente senza bisogno di alcuna sorveglianza. I tempi di posa e gli intervalli atti ad attenuare le vibrazioni, sono misurati da un gruppo di contasecondi elettrici e ritardatori a stantuffo, in modo da poterli fissare a volontà. Il complesso fu studiato in modo da poter eseguire le lastre radiostereografiche sia nella posizione orizzontale (fig. 3770A) che nella posizione verticale (fig. 3370B), bastando per far questo rialzare il piano del tavolo e spostare il braccio dello stativo.



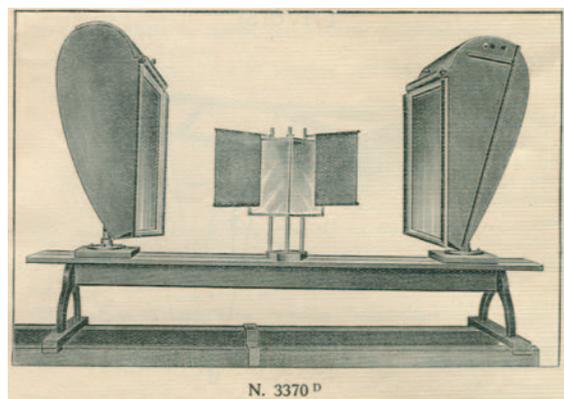
L'Istrumentario completo è così composto:

- a) Un tavolo radiografico in ferro, con movimento a manovella per adoperarlo anche per le pose verticali.
- b) Due chassis identici di cm. 40x50 con intermedi per poter applicare schermi di rinforzo e lastre di cm. 18x24, 24x30, 30x40 e 40x50.
- c) Uno stativo a colonna, montato sopra una base robusta di ghisa la quale può spostarsi per poter eseguire la pose verticali. Il tubo è protetto da diversi strati di sostanze, isolanti elettricamente e opache ai raggi Röntgen.
- d) Un tavolo di comando, munito di due contasecondi elettrici, tre interruttori automatici ed un interruttore a mano.

Istrumentario per tubo di Coolidge a radiatore funzionante direttamente su corrente alternata - Lire 4200.

Questo apparecchio, adottato su vasta scala dall'esercito americano durante la guerra europea è stato costituito espressamente per l'azionamento dei tubi di Coolidge del tipo a radiatore ed utilizza la proprietà che questi posseggono di lasciar passare le sole onde dirette. La principale

- e) Uno stereoscopio del dott. F. Haenisch, composto di due lanterne per lastre fino a cm. 40x50 montate su tavolino in legno sul quale possono scorrere, e di uno specchio angolare per le osservazioni (fig. 3770D).



caratteristica del nostro Istrumentario è la semplicità. Esso consiste in un trasformatore a circuito magnetico chiuso della potenza di circa 1800 Watt, con isolamento speciale a secco di alta rigidità dielettrica, dal quale trasformatore, mediante apposite prese sul primario, si possono ricavare tensioni di 40000, 50000 e 60000 Volts al secondario, corrispondenti a tre differenti gradi di penetrazione. L'intensità

di corrente al tubo viene regolata girando un volantino che agisce sopra una resistenza induttiva posta in serie col primario di un altro piccolo trasformatore il cui secondario alimenta la spirale catodica del tubo.

Nonostante le ridotte dimensioni ed il peso non molto elevato di questo apparecchio, si possono con esso e con un unico tubo Coolidge a radiatore, eseguire tutte le applicazioni radiologiche, ad eccezione solamente della terapia profonda intensiva. Essendo montato su rotelle e consumando anche a pieno carico circa 5 Ampères, può essere trasportato anche al letto dell'ammalato e prelevare la corrente da una comune presa di illuminazione. Il grado di penetrazione è variabile a volontà fra i 4 e 7 Benoist e l'intensità è regolabile da 1 a 10 milliampères: il limite è imposto solo dalla portata del tubo, perché lo stesso trasformatore potrebbe fornire facilmente e senza alcuna modificazione circa 30 milliampères con gli stessi gradi di penetrazione. A differenza degli altri tipi il nostro strumentario non ha collegamenti a terra in modo da togliere i gravi pericoli derivanti da un eventuale contatto con un conduttore.

Apparecchio per raggi Röntgen trasportabile a corrente indotta polarizzata per funzionamento diretto su rete a corrente alternata o continua - Brevetto Ing. U. Magini - Lire 1500.

L'apparecchio (fig. N. 3220) è compreso in due cassette, di dimensioni ridottissime munite di maniglia per il trasporto a mano. La cassetta A misura cm. 37x34x26, pesa Kg. 14 e contiene: un rocchetto d'induzione di grandissima capacità, in apparecchio separatore delle correnti in modo che nel tubo non entrano che correnti dirette in un senso, tre prese, una per la linea della corrente stradale, una per l'interruttore di Wehnelt, una per la corrente polarizzata ad alto potenziale, un interruttore a mano per la durata della posa.

La cassetta B misura cm. 52x32x28, pesa Kg. 18 e contiene: un tubo Röntgen speciale con grado di durezza regolabile,

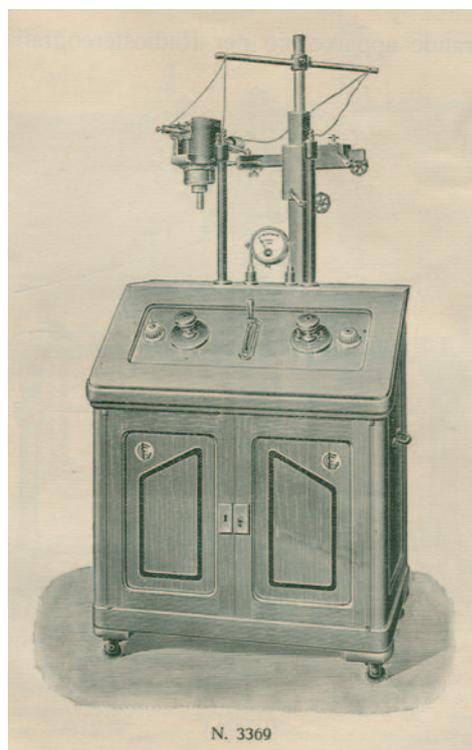
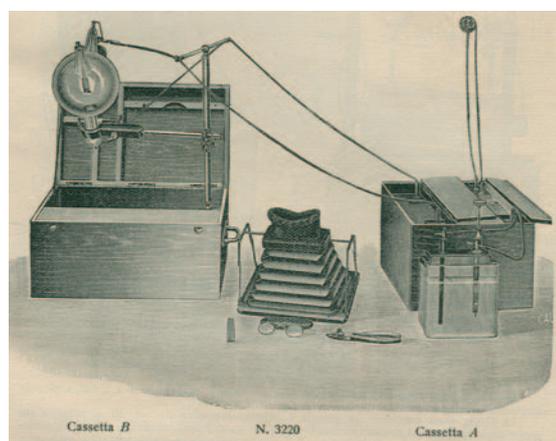


Fig. 3369: Istrumentario per il tubo Coolidge a radiatore funzionante direttamente sulle correnti alternate abitualmente in uso di illuminazione, dotato di stativo Lambertz con protezione adatta al tubo Coolidge a radiatore e munita di gomma antix di 5 mm. di spessore.

un sostegno pieghevole con pinza di legno orientabile per il suddetto, un interruttore di Wehnelt completo a punta di acciaio, uno schermo fluorescente 18x24 con crioscopio a mantice e vetro piombifero, tre serie di cordoni isolatissimi per le diverse connessioni, una pinza di acciaio, un paio di occhiali.

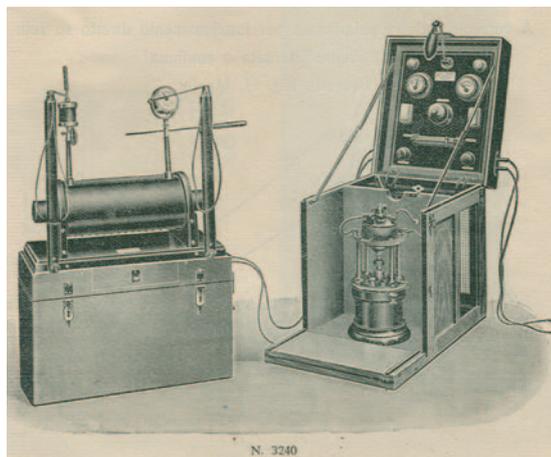


Apparecchio autonomo per raggi Röntgen azionato con batteria di accumulatori - Lire 5000.

Il complesso (fig. N. 3240) è costituito da 6 casse, due contenenti gl'istrumenti e quattro piccole contenenti gli accumulatori. La prima cassa contiene: un grande rocchetto intensivo da cm. 30 di scintilla sul quale vi è applicato il milliampermetro da 100 mm., lo spinterometro grande e lo spinterometro valvola, due piccoli stativi per il sostegno della linea d'alta tensione. La seconda cassa contiene: un interruttore a mercurio e gas con il relativo motorino elettrico, un quadro di manovra con voltmetro, amperometro, reostato dell'interruttore, lampada di rischiaramento, interruttori, valvole ecc., un grande reostato regolabile per il rocchetto, una serie di condut-

tori. Le quattro cassette contengono una batteria di accumulatori composta di 20 elementi da 60 ampères-ora.

Il peso totale è di circa Kg. 200.



**La Omicron Editrice ha predisposto la stampa
 dei **Registri** e delle **Cartelle Sanitarie**
 utilizzabili anche per la sorveglianza
 regolamentata dall'art. 16 del D.Lgs. 626/94**

Le prescrizioni regolamentari del Decreto 155 (G.U. 217 del 18-9-07) si applicano ai settori di attività, pubblici e privati, dei lavoratori con mansioni comportanti la possibile esposizione ad agenti cancerogeni.

La valutazione di rischio e le relative procedure cautelative, sono definite dagli articoli 63 e seguenti del decreto 626 e dall'art. 70 dello stesso decreto che stabilisce i modelli e le modalità di tenuta del registro di esposizione e delle cartelle sanitarie, evidenziando i rispettivi adempimenti del Datore di lavoro e del Medico competente.

Le attività lavorative che comportano la presenza di sostanze cancerogene risultano limitate in sanità, anche per la possibilità di sostituzione con altri agenti privi di rischio (art. 62 della 626). La sostituzione degli agenti cancerogeni è tecnicamente meno praticabile nei processi industriali.

La cartella sanitaria di rischio (Allegato 2 del decreto 155), in considerazione della completezza dei dati validi per le generali finalità di igiene e sicurezza del lavoro, è utilizzabile dal Medico competente (comma 4, art. 43, citato decreto), anche per la sorveglianza sanitaria prevista dalla vigente normativa (art. 16, D.Lgs 626/1994).



OMICRON EDITRICE

Via Imperiale 43/1, 16143 Genova

Tel. 010.501341 - 510251 - fax 010.514330

e-mail: info@omicred.it

www.omicred.it

Notizie dai Gruppi Regionali

LAZIO-ABRUZZO-MOLISE

a cura di Danilo Aragno

Deliberazione Giunta Regionale
14 luglio 2006 n°423

***Prestazioni di diagnostica per immagini.
Linee guida per macchinari e strutture
accreditate con il S.S.R. Integrazioni ed
aggiornamento deliberazione Giunta Regionale n. 2852/98 e successive modificazioni***

La DGR 423, benché non si evinca facilmente dal titolo, norma a livello regionale alcune importanti questioni, relative alle attività di diagnostica con Risonanza Magnetica, di particolare interesse per i fisici medici. Questioni che, a livello di normativa nazionale, non sono ancora state affrontate.

Il 13 febbraio di quest'anno la DGR 423 è stata presentata ufficialmente dalla Regione Lazio in un Seminario dal titolo: RISONANZA MAGNETICA tra SCIENZA e SPESA: il futuro della Regione Lazio. Seminario in cui è stata prevista anche una specifica sessione dal titolo "Sicurezza e Qualità". In questa sessione si è anche discusso di una interpretazione fornita dal legislatore regionale che, prevedendo come non obbligatoria la figura dell'Esperto Responsabile per le apparecchiature RM Settoriali, ha sollevato più di qualche perplessità tra gli operatori del settore. La principale funzione della DGR 423 è quella di razionalizzare il sistema dei rimborsi regionali per le prestazioni ambulatoriali di risonanza magnetica con lo scopo di ottenere un contenimento della spesa e contribuendo ad individuare anche alcuni parametri di controllo in materia di appropriatezza. Il rationale dell'intervento viene individuato nella stretta correlazione esistente tra *macchinario-prestazione-tempi di esecuzione-aspetti organizzativi*.

Il cuore della DGR 423 è infatti in un documento allegato al provvedimento: PRESTAZIONI SPECIALISTICHE DI RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE- LINEE GUIDA PER MACCHINARI E STRUTTURE ACCREDITATE CON IL S.S.R. redatto con il supporto tecnico di uno specifico Gruppo di Lavoro istituito dall'Assessorato alla Sanità al quale hanno offerto un contributo anche fisici medici nostri colleghi.

L'allegato è diviso in quattro paragrafi:

1) Requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi specificatamente riferiti ai macchinari accreditati con il S.S.R. ed alle relative strutture;

2) Fasce di appartenenza dei macchinari accreditati;

3) Tabella delle prestazioni specialistiche di RMN eseguibili in regime di accreditamento in funzione della fascia di appartenenza del macchinario;

4) Approfondimenti tecnici in materia di sistemi di RMN aperti.

In particolare il primo paragrafo definisce i requisiti propedeutici che le strutture accreditate ed i relativi macchinari devono assolutamente possedere per l'inserimento del macchinario stesso all'interno delle fasce di riferimento individuate nel secondo paragrafo ed alla conseguente erogazione delle prestazioni in regime di accreditamento come riportato nelle tabelle del terzo paragrafo.

Per quanto riguarda i requisiti organizzativi la DGR 423 richiede un Medico Specialista in Radiologia o Radiologia Diagnostica come Medico Responsabile dell'impianto e la stessa qualifica specialistica viene richiesta per il Medico Responsabile dell'esame che deve essere presente durante l'attività clinica. Sempre come requisito organizzativo propedeutico all'inserimento del macchinario in regime di accreditamento con il SSR, viene richiesto un Fisico Sanitario quale Esperto Responsabile della Sicurezza per gli impianti di diagnostica per immagini a RM. In particolare la scelta della Regione Lazio di individuare il Fisico Sanitario quale figura professionale esclusiva per l'Esperto Responsabile della Sicurezza rappresenta certamente una determinazione innovativa, qualificante ed auspicata da tempo da parte della nostra Associazione.

È comprensibile, oltre che apprezzabile, quali siano state le motivazioni di tale scelta:

- assicurare nel territorio regionale, in analogia a quanto richiesto per il Medico Responsabile dell'impianto RM, il più elevato livello di competenza professionale esistente per la figura professionale dell'Esperto Responsabile.

- garantire all'utenza, per mezzo della presenza di un Fisico Sanitario, l'applicazione, anche in ambito RM, dei programmi di garanzia della qualità nell'ottica del miglioramento dell'efficacia diagnostica e dell'ottimizzazione della prestazione;
- garantire i pazienti e gli operatori, sul mantenimento di adeguati standard di sicurezza e protezione dai rischi presenti con particolare riguardo all'esposizione alle radiazioni non ionizzanti generate dalle apparecchiature a RM.

In fine, sul territorio nazionale risulta che attualmente più del 70% degli Esperti Responsabili sono dei fisici. In effetti ciò è anche giustificato dal fatto che l'innovazione tecnologica nell'ambito della RM ha introdotto nuove tecniche speciali (funzionale, diffusione, perfusione, spettroscopia) che richiedono sempre più competenze e professionalità definite da percorsi formativi universitari

omogenei/analoghi a quelli degli specialisti medici con cui si deve quotidianamente collaborare.

Sarebbe opportuno che la scelta della Regione Lazio possa rappresentare una utile indicazione anche per l'atteso riordino della normativa RM a livello nazionale così come auspicato dalla AIFM che ha più volte sostenuto che il Fisico specialista in Fisica Medica è l'unica figura professionale in possesso di tutti i requisiti culturali, formativi, professionali che, nell'ambito della fisica applicata alla RM, è in grado di operare nel contesto ampio ed articolato della sicurezza e della qualità, delle applicazioni cliniche, della ricerca e della didattica.

Il documento è stato pubblicato sul Supplemento ordinario n.7 al Bollettino Ufficiale della Regione Lazio n. 25 del 9 settembre 2006 ed è reperibile in formato pdf sul sito <http://burl.ipzs.it/burl/burl1.htm>

Novità ICRP, ICRU, NCRP a cura di Nuccia Canevarollo



**International Commission on
Radiation Units and Measurements, Inc.**

Sono stati stampati recentemente:

Journal of the ICRU, Volume 6 No. 1 (2006): ICRU Report 75, Sampling of Radionuclides in the Environment

Journal of the ICRU, Volume 6 No. 2 (2006): ICRU Report 76, Measurement Quality Assurance for Ionizing Radiation Dosimetry

Segnaliamo in questo numero il Report No.155 NCRP "Management of Radionuclide Therapy Patients" - (2006). Il Report si rivolge a medici, fisici medici, fisici sanitari, amministratori sanitari, infermieri e pazienti. In esso si fa riferimento e si aggiornano gli aspetti già trattati nel Report No.37. Vengono spiegati i rischi legati alla terapia e come ottenere dal paziente un adeguato consenso informato. La prima sezione tratta i principi di base della terapia con radiofarmaci e della brachiterapia. La seconda sezione tratta gli aspetti di sicurezza di impiego delle radiazioni e i pertinenti limiti di dose. La terza sezione affronta il tema dei radiofarmaci impiegati, sia sotto l'aspetto clinico che radiologico. La quarta sezione si occupa specificatamente della brachiterapia e degli aspetti dosimetrici ove applicabili. Nella sezione quinta si riportano alcuni progetti di installazioni di medicina nucleare e di radio-oncologia. La sesta sezione descrive i possibili cambiamenti delle condizioni del paziente e le possibili emergenze mediche. Non mancano, in appendice, i requisiti del controllo di qualità per l'afterloading ad alto dose-rate ed infine i requisiti di schermatura di installazioni brachiterapiche ad alto dose-rate.

Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics

Rassegna a cura di Fabrizio Levrero

Servizio di Fisica Sanitaria

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino - Genova

L'IMRT non dovrebbe essere somministrata utilizzando fotoni con energia superiore a 10 MV

Med. Phys. 34 (6), Giugno 2007

L'IMRT comporta un significativo incremento della radiazione diffusa rispetto alla radioterapia convenzionale a causa dell'incremento delle unità monitor impiegate. Di conseguenza la dose al corpo intero per il paziente aumenta comportando un maggiore rischio di tumori secondari radioindotti e di effetti genetici. Questo effetto risulta ulteriormente amplificato se il trattamento è effettuato con fotoni a energie superiori a 10 MV, a causa della produzione di neutroni. Alcuni Fisici sono dell'opinione che questo aumento del rischio non sia compensato da nessun altro vantaggio e che quindi bisognerebbe evitare trattamenti ad alte energie: questa è la premessa al dibattito di questo mese.

A favore di questa tesi si pronuncia DS Followill, Professore Associato e Direttore Associato al *Radiological Physics Center* dell'*Anderson Cancer Center* dell'Università del Texas. Egli introduce il suo intervento ricordando la grande quantità di dati che suffragano il fatto che il paziente, anche quando è sottoposto a radioterapia, deve ricevere il minimo di dose dovuta a diffusione o fuga agli organi circostanti e distanti, dove esiste la possibilità di sviluppare un tumore secondario. Molti ritengono trascurabile questo fatto in considerazione della aspettativa di vita di questa categoria di pazienti; fortunatamente assistiamo a un continuo aumento del tasso di sopravvivenza, soprattutto nei pazienti pediatrici che hanno una radiosensibilità molto superiore agli adulti. L'intervento prosegue citando alcuni lavori che confrontano il rischio associato a un trattamento IMRT a 6 MV con uno a 18 MV, concludendo che si deve considerare l'utilizzo di energie superiori soltanto in presenza di un evidente beneficio nel trattamento delle lesioni.

Di opinione contraria è invece FN Nüsslin, vice-Presidente dell'IOMP e Professore Emerito del Dipartimento di Radioterapia e Radiooncologia dell'*University Hospital* della *Techni-*

cal University di Monaco (Germania). La scelta dell'energia è una delle decisioni più importanti della pianificazione del trattamento, giacché da questa scelta può dipendere l'adeguata copertura del volume bersaglio e la salvaguardia dei tessuti sani circostanti. Non dimentichiamo che fasci maggiormente energetici comportano una migliore penetrazione, un *build-up* più profondo, una minore dose alla pelle e un migliore gradiente di dose ai margini del bersaglio, che si traduce in una migliore conformazione. In pratica sia in IMRT sia in radioterapia convenzionale esistono buone ragioni per scegliere energie maggiori nei trattamenti dei tumori del torace e della pelvi; nel distretto testa-collo può al contrario essere prudente scegliere energie più basse, tranne nei casi in cui sia fondamentale avere gradienti di dose molto pronunciati sul volume bersaglio o sia importante minimizzare la dose in ingresso.

Nei trattamenti IMRT l'impiego statico del MLC dà risultati migliori dell'impiego dinamico

Med. Phys. 34 (7), Luglio 2007

I trattamenti radioterapeutici a modulazione di intensità (IMRT) possono essere somministrati utilizzando un collimatore *multileaf* (MLC) statico o dinamico. Con la collimazione segmentale (SMLC) le lamelle restano ferme quando il fascio è acceso, con conseguente ininfluenza sul trattamento della velocità di movimentazione del collimatore. I collimatori dinamici (DMLC) invece modificano il loro profilo mentre il fascio è acceso: pertanto la velocità di collimazione diventa un parametro di grande importanza. L'impiego della DMLC è più complesso ma la relativa pianificazione ha a disposizione un grado di libertà in più per ottimizzare la distribuzione della dose. Alcuni ritengono che la complicazione introdotta dalla collimazione dinamica non compensi i vantaggi che porta.

Di questo parere è P Xia, Professoressa Associata al Dipartimento di *Radiation Oncology* dell'Università della California (S. Francisco), che considera la SMLC maggiormente

versatile della DMLC. Il principale vantaggio del collimatore dinamico consiste nella possibilità di rendere il profilo di intensità del fascio estremamente aderente a quello ottimale, tuttavia la tecnica statica (di diretta derivazione dalla 3DCRT convenzionale) comporta un sistema di controllo *hardware* dell'acceleratore meno sofisticato e permette maggiori controlli di verifica e assicurazione della qualità. Inoltre l'impiego della DMLC comporta un aumento significativo delle unità monitor impiegate, con conseguenti effetti sulla probabilità di induzione di effetti secondari e sulla radioprotezione generale. L'unico reale svantaggio del SMLC è l'allungamento dei tempi di trattamento in presenza di molti segmenti.

Per la tesi opposta interviene invece JY Ting, attualmente *Chief Medical Physicist* al *MIMA Cancer Center* di Melbourne in Florida. Egli spiega in modo estremamente chiaro la filosofia sottesa all'impiego del collimatore dinamico. Il rilascio di dose in IMRT può essere pensato come la scomposizione della mappa di intensità che deriva dal piano di trattamento in altrettanti piccoli fasci aventi ciascuno il proprio livello di intensità. SMLC e DMLC possono arrivare a risultati identici se partono dalla stessa pianificazione e se usano lo stesso numero di fasci elementari, segmenti e livelli di intensità. Naturalmente il metodo segmentale richiederebbe un tempo estremamente lungo, mentre il metodo dinamico consente di realizzare il trattamento in tempi ragionevoli. Le riserve circa la possibilità di attuare un corretto programma di assicurazione della qualità sono state sciolte da diversi autori.

Gli sviluppi futuri della Radioterapia a Fasci Esterni non porteranno a significativi miglioramenti rispetto a quelli ottenuti con l'introduzione dei Trattamenti Conformazionali 3D e della IMRT

Med. Phys. 34 (8), Agosto 2007

Negli ultimi dieci anni l'introduzione dei trattamenti conformazionali 3D e soprattutto della IMRT ha permesso un significativo miglioramento della prognosi dopo trattamento. La tecnologia non si è fermata e nuove tecniche che fin'ora sono state oggetto di studio e sperimentazione stanno per essere introdotte nella pratica: RadioTerapia Guidata da Immagini (IGRT), applicazione di *gating* respiratorio, tomoterapia e adroterapia. Ovviamente l'introduzione di tutto questo

comporterà un aumento del costo dei trattamenti, perciò è importante giudicare in termini di rapporto costo/benefici prima di giustificare l'adozione.

Per l'opinione espressa dal titolo scrive RJ Schulz, Professore Emerito della Yale University, attualmente in pensione. Lo sviluppo frenetico della tecnologia per la radioterapia che ha seguito l'introduzione di 3D-CRT e IMRT, mira sostanzialmente a una migliore localizzazione della dose al tumore e ha ragioni principalmente speculative. Due sono le evidenze: non esistono incrementi della sopravvivenza legati all'introduzione di queste tecniche, nemmeno per l'IMRT; i costi legati alla radioterapia sono cresciuti parallelamente allo sviluppo tecnologico. I produttori sembrano ignorare l'esperienza di cinquanta anni di pratica clinica: il controllo dei tumori non dipenderà tanto dal miglioramento dell'accuratezza con cui si rilascia la dose alla lesione ma dal miglioramento del rapporto terapeutico, in altre parole dall'introduzione di terapie aventi ridotto livello di tossicità. L'autore passa in rassegna le tipologie di tumore che causano il maggior numero di morti negli Stati Uniti e cita i lavori che dimostrano l'incremento di lungosopravvivenuti nel periodo 1977-2002, attribuendo tuttavia le ragioni a fattori del tutto estranei alle tecniche radioterapiche.

Anche D Verellen, Professore e Direttore del *Medical Physics Group* del Dipartimento di Radioterapia dell'*Universitair Ziekenhuis* di Bruxelles, ammette che c'è del vero nell'affermazione del titolo, anzi sottolinea che un'importante rassegna sui trattamenti effettuati in Svezia negli ultimi trent'anni dimostra che non c'è stato un incremento rilevante negli indici di guarigione che possano essere attribuiti a specifici sviluppi tecnologici! Il trattamento del cancro alla mammella ha una prognosi più favorevole perché è diagnosticato più precocemente, l'associazione con la radioterapia ha prodotto risultati evidenti ma un miglioramento ancora più consistente si è ottenuto intervenendo sul frazionamento. Tutto questo però non deve dissuaderci dal mettere alla prova quelli che secondo la sua opinione sono due campi di sviluppo importanti: l'impiego di adroni per trattare tumori radioresistenti e la riduzione della variabilità inter-osservatore nell'individuazione del bersaglio attraverso le nuove modalità di *imaging*.

INSIGHTEC ANNUNCIA LA VARIAZIONE DEL MARCHIO EUROPEO CE RELATIVO A **EXABLATE® 2000**

PER IL TRATTAMENTO DEI FIBROMI UTERINI

Le pazienti affette da fibromi uterini sintomatici che desiderano preservare la propria fertilità ora hanno la possibilità di sottoporsi a questo nuovo trattamento non invasivo

HAIFA, Israele — - InSightec Ltd. ha annunciato che il marchio europeo CE relativo a ExAblate® 2000 per il trattamento dei fibromi uterini è stato modificato in modo da specificare che anche le donne con in programma future gravidanze possono valutare la possibilità di sottoporsi a trattamenti di chirurgia a ultrasuoni guidati in risonanza magnetica (MRgFUS), consultando il proprio medico. Il marchio CE in precedenza dichiarava che potevano sottoporsi al trattamento con sistema non invasivo esclusivamente donne che non desideravano gravidanze in futuro.

La modifica è avvenuta sulla base dei dati acquisiti mediante studi che hanno dimostrato la possibilità per donne sottoposte al trattamento MRgFUS di portare a termine la gravidanza senza complicazioni. Il sistema ExAblate ha ottenuto il marchio CE per il trattamento dei fibromi uterini nell'ottobre 2002.

"La natura non invasiva di ExAblate, che permette l'ablazione del solo fibroma uterino, escludendo il danneggiamento dei tessuti circostanti, lascia intendere che MRgFUS dovrebbe essere il giusto approccio per le donne che vogliono preservare la propria fertilità" dichiara la Prof.ssa Lesley Regan, MD, responsabile del reparto di ostetricia e ginecologia, Imperial College, St. Mary's Hospital, Londra, Regno Unito. "Sono state raccolte prove cliniche a dimostrazione del fatto che donne sottoposte al trattamento MRgFUS per curare fibromi uterini sono state in seguito in grado di concepire e portare a termine la gravidanza senza complicazioni. A oggi, tredici donne hanno portato a termine la gravidanza senza problemi e con neonati con peso medio alla nascita di 3,4 kg. Un'altra gravidanza è ancora in corso. Otto donne hanno partorito con parto naturale e cinque con il cesareo. Non si sono verificate complicazioni riconducibili al trattamento. Le donne dovrebbero consultare il proprio medico per valutare questa opzione ponderando i rischi e i vantaggi rispetto ad altri metodi."

"Siamo davvero soddisfatti che l'organo di notifica europeo designato abbia accettato di apportare questa modifica al marchio CE, permettendo così alle donne europee affette da fibromi uterini e che desiderano avere figli di prendere in



considerazione il trattamento MRgFUS, consultando il proprio medico" afferma il Dott. Kobi Vortman, Presidente e CEO di InSightec. "Abbiamo in programma ulteriori studi su ExAblate come metodo di miglioramento della fertilità, in particolare nei casi in cui la sterilità è imputabile ai fibromi uterini."

Informazioni su ExAblate 2000

ExAblate 2000 è il primo sistema a utilizzare l'innovativa tecnologia MRgFUS che combina l'imaging con RM, fondamentale per la visualizzazione del tessuto corporeo e per la programmazione e il monitoraggio del trattamento e dei risultati clinici in tempo reale, all'energia a ultrasuoni focalizzata ad alta intensità per l'ablazione termica del tessuto. Il feedback termico, possibile solo con RM, consente ai medici di controllare e regolare il trattamento mirato solo del tessuto tumorale sottoposto a questa procedura terapeutica, senza interessare gli altri tessuti. Nell'ottobre 2004 ExAblate ha ottenuto l'approvazione della FDA (Amministrazione statunitense per gli alimenti e i medicinali) per il trattamento di fibromi uterini sintomatici. Nel 2004 ExAblate ha inoltre ricevuto il Grand Prize 2004 per l'innovazione e i servizi che può rendere all'umanità dalla European Union's Information Society Technologies, il Technology Innovation Award 2004 assegnato dal The Wall Street Journal, il riconoscimento Imaging Solutions of the Year 2005 assegnato dalla rivista Advanced Imaging e, più recentemente, il premio Red Herring 100 Europe Award 2007.

Informazioni sui fibromi uterini

I fibromi uterini sono escrescenze benigne dell'utero che affliggono oltre il 30% delle donne in età fertile. Le donne sintomatiche soffrono di abbondante e lungo flusso mestruale, anemia, dolori, problemi di pressione e, spesso, sterilità. Le alternative esistenti per il trattamento sono isterectomia, miomectomia o embolizzazione dell'arteria uterina, soluzioni invasive o parzialmente invasive, che prevedono una degenza in ospedale e diverse settimane di recupero. ExAblate è, invece, un intervento ambulatoriale che permette alle pazienti di tornare a casa il giorno stesso e al lavoro entro uno/due giorni.

Informazioni su InSightec

InSightec Ltd. è una società privata di Elbit Medical Imaging (EMI), General Electric, MediTech Advisors, LLC e dei suoi dipendenti. È stata fondata nel 1999 per sviluppare la rivoluzionaria tecnologia a ultrasuoni focalizzati a guida RM da utilizzare come sala operatoria del futuro. La sede centrale si trova nei pressi di Haifa, in Israele. La società conta oltre 150 dipendenti e ha investito oltre 100 milioni di dollari USA in ricerca, sviluppo e ricerche cliniche. La sede statunitense si trova a Dallas, in Texas.

Ufficio Stampa GE Healthcare Italia
Marisa Moriconi, Comunica S.r.l. - Tel. 02-7531047
ufficiostampa@comunicaccm.it