

# Fisica in Medicina

n. 1/2008  
Gennaio - Marzo

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



www.aifm.it

## Associazione Italiana di Fisica Medica

### Presidente:

G. 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

Presentazione del Codice deontologico Gruppo di Lavoro di Bioetica.....	3
Notizie dai Gruppi Regionali a cura di P. Moresco.....	5
Nuovo D.Lgs. 257 del 17/11/2007 in tema di sicurezza.....	6
Attualità e prospettive di sviluppo dell'energia nucleare di A. Borio di Tigliole.....	7
Campi elettromagnetici e malattie neurodegenerative di F. Bistolfi.....	17
Effetti terapeutici dei campi magnetici ELF sulla sclerosi multipla di F. Bistolfi.....	22
Una "zoomata" sulle tecniche teoriche e sperimentali per la bio-fisica Parte I di V. Tozzini.....	31
Dimissione dei pazienti in radioterapia metabolica con $I^{131}$ di E. Vaccara, M. Gambaro, F. Massone e G. Taccini.....	54
Prototipo di un sistema avanzato per il monitoraggio della contaminazione personale da radiofarmaci di A. Ostinelli, M. Cacciatori, S. Rienzi, G. Tettamanti e G. Mariana.....	61
Protocollo EUREF: verifica della omogeneità per i mammografi di S. Strocchi e C. Vite.....	67
Anniversari: Antoine Henry Becquerel (1852-1908) a cura di L. Moro.....	71
Riassunti Tesi di Specializzazione Università di Napoli.....	75
Test esame di ammissione Scuola di Specializzazione di Milano.....	82
Radioprotezione dei lavoratori e della popolazione a cura di L. Moro.....	86
Imaging metabolico PET per una moderna radioterapia a cura di M.G. Brambilla.....	87
Novità ICRP, ICRU, NCRP a cura di N. Canevarollo.....	88
Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics a cura di F. Levrero.....	91
Zio Petros e la congettura di Goldbach Recensione di G. Tosi.....	94

### Stampato nel mese di Aprile 2008

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: Apparecchio radiologico mobile militare della prima guerra mondiale esposto al Museo Storico della Guerra di Rovereto. - "Dallo studio di questo apparecchio, consultabile on-line, è nato lo spunto per realizzare il Museo virtuale dell'AIFM (<http://museo.fisicamedica.org>)."

Immagine fornita da Mario Reggìo, elaborazione grafica di Fausto Turrini

# NOTIZIARIO DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE



Anno III, n. 5 - Dicembre 2007

PERIODICO ELETTRONICO BIMESTRALE D'INFORMAZIONE IN MEDICINA NUCLEARE  
A CURA DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE

Iscritto al n. 81/800 del registro stampa del Tribunale di Milano, con ordinanza del 24.10.2003 dello stesso Tribunale

Direttore Responsabile: Luigi Mansi, [luigimansi@aimn.it](mailto:luigimansi@aimn.it)

Segretario Editoriale: Vincenzo Caccarallo, [vincenzo.caccarallo@aimn.it](mailto:vincenzo.caccarallo@aimn.it)

Relazione del Presidente - > Dana Salvo

Conferma Certificazione ISO 9001 - Massimo Eugenio Dottorini

L'anno che verrà - > Luigi Mansi

La storia della Medicina Nucleare Italiana - Guido Gelli

L'attività dei Gruppi di Studio AIMN - Luigi Mansi

Le Pagine GICN - Marco Mazzanti

Dal Forum dei giovani AIMN - La Redazione

XII corso di aggiornamento GICN, Sestri Levante, 25-27 ottobre 2007 - Massimiliano Casali, Laura Biondi

Congresso EANM 2007, riflessioni - Stefano Panarolo

Il Master in "Scienza e Tecnologia dei Radiofarmaci" dell'Università di Ferrara - Lisa D'Accelli

EANM News - Arturo Chiò

European Fellow - > Fabio Massimo Fringuelli

Ricerca: I criteri per l'assegnazione dei fondi - a cura di Lorenzo Stefano Maffei

Interventi per la qualità e la sicurezza del Servizio sanitario nazionale - a cura di Lorenzo Stefano Maffei

IX Congresso Nazionale AIMN, Firenze 2009 - Alberto Pupi

XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento Professionale AIMN, Roma 2008 - Riccardo Schiavo

VII Meeting "Nuclear cardiology and integrated cardiovascular imaging today" - Pier Luigi Perini

Corso "Terapia Medico Nucleare: aspetti metodologici ed applicativi di dosimetria interna" - Raffaele Gaddini

6th European Symposium On Paediatric Nuclear Medicine - a cura di Diego De Palma

News TSRM-AIMN - Mauro Schiavini

Nuclci Familiari - La redazione

News - > Vincenzo Caccarallo

In memoriam

# PRESENTAZIONE DEL CODICE DEONTOLOGICO DELLA PROFESSIONE “FISICO MEDICO”

Il 19 settembre 2007 è entrato in vigore il Codice Deontologico della Professione “Fisico medico” per approvazione dell’Assemblea dei Soci AIFM. Ciascuno dei Soci AIFM “è tenuto alla conoscenza degli articoli del Codice Deontologico Professionale, l’ignoranza dei medesimi non esime dalle sue responsabilità. ... Ogni azione contraria alle regole del presente Codice ed ogni omissione delle stesse è rinviata al giudizio del Collegio dei Probiviri”.

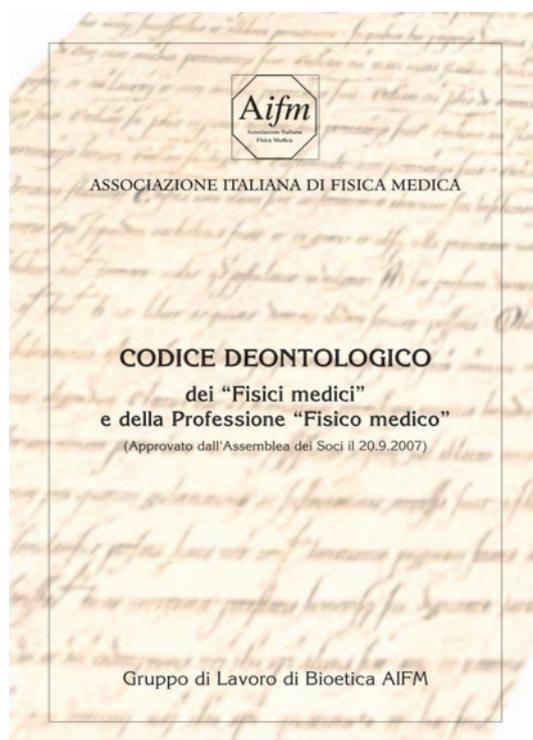
Il Codice è stato elaborato dal Gruppo di Lavoro di Bioetica AIFM composto da Patrizia Pelosi (coordinatore), Luisa Begnozzi, Roberta Breschi, F. Paolo Gentile e Alberto Panese, a seguito di un lavoro di ricerca sui rapporti tra la professione del Fisico medico e l’etica, osservando come il confine dell’uno lambisca quello dell’altro.

La complessità di questa riflessione di studio è stata sia valutare lo stretto rapporto tra etica e scienza sia rendere esplicite le reciproche interazioni; queste non sono sempre ovvie, in quanto la stessa etica, nonostante l’immutabilità dei principi, deve continuamente aggiornarne i criteri di applicazione per rispondere ai nuovi problemi che la ricerca scientifica pone.

La scienza riafferma la sua responsabilità dichiarando il confronto etico come momento fondamentale delle strategie decisionali della ricerca specie nell’applicazione medica, cioè ulteriormente tesa alla prevenzione, alla conservazione o all’acquisizione della salute. Si tratta di un movimento proprio dell’impegno scientifico per una definizione della propria identità professionale attraverso l’interpretazione della Bioetica; il punto di convergenza dell’ampio ventaglio di tesi che approdano alla discussione bioetica è il principio della tutela integrale della dignità umana e della difesa della vita.

L’applicazione sistematica dei risultati delle scienze, soprattutto nelle novità tecnologiche, ha densità critiche in cui si aggregano i

valori etici, il progetto scientifico non può svincolarsi dalla domanda etica. La novità della rivisitazione antropologica dei percorsi progettuali dell’attività scientifica sta nella consapevolezza che la persona di scienza non può più delegare ad altri i problemi di orientamento etico. Il progresso della scienza e della tecnica ha enormemente accresciuto la responsabilità degli scienziati, e dei ricercatori, e dei professionisti i quali, sia in sede di impostazione del proprio lavoro sia in



sede metodologica, non possono eludere l'istanza etica; questa, in ultima analisi, chiede di tradurre i risultati scientifici in conquista per l'uomo e per l'affermazione della sua dignità e non contro l'uomo e prescindendo dall'uomo. Risulta ovvia la necessità di una collaborazione ed integrazione della Bioetica, che da sé è scienza interdisciplinare, nell'attività scientifica in campo biomedico avendo la stessa confluenza verso il bios (la vita fisica), e lo stesso fine: consegnare alla storia un uomo in sintonia con sé stesso ed in equilibrio con l'universo.

Il percorso di ricerca compiuto dal Gruppo di Lavoro di Bioetica si è concretizzato nella formulazione sistematica di criteri applicativi nella professione del Fisico medico dei principi che preservano i valori etici universalmente riconosciuti.

Caratterizza il Codice il consenso collegiale e l'impostazione dei contenuti dettata dai Fisici stessi in collaborazione con esperti di Bioetica.

Il testo elaborato si presenta con una Introduzione che definisce il contesto d'analisi dell'interazione tra Scienza e Bioetica e suggerisce gli strumenti interpretativi del Codice stesso.

La Premessa stabilisce la forma d'applicazione del Codice fornendo le indicazioni di responsabilità.

Gli articoli che compongono il Codice sono otto. I primi due delineano il profilo etico dell'identità professionale e rappresentano i binari vincolanti per la conformità all'obiettivo di tutela della dignità e autonomia professionale. I successivi articoli danno il dettaglio etico della prassi professionale. Le implicazioni di ordine etico nelle procedure di pratica professionale sono notevoli e complesse. Il Codice non è un prontuario con rispo-

ste preconfezionate ad i problemi etici che l'ordinario esercizio professionale solleva, piuttosto intende sollevare alla nostra attenzione i problemi di ordine etico. Molto spesso questi sono sopiti nella nostra disattenzione o presenti solo alla coscienza del singolo ed in essa trovavano risposta.

Il Codice vuole essere un supporto al Fisico medico per motivare la coscienza di ciascuno facendo leva sulla competenza di tutti. In particolare il carattere condiviso dell'autoregolamentazione etica espressa nel Codice ha l'ambizione di creare un campo comune di libero e dignitoso esercizio professionale.

I Settori di applicazione che chiudono il testo sono una guida nel puntualizzare l'ampiezza della competenza del Fisico medico e individuare i rilievi etici strettamente connessi.

Gli articoli del Codice terminano con una Dichiarazione di Impegno.

Un atto formale? Una riduzione del Giuramento ippocratico?

La lettura attenta e consapevole del Codice, la passione per la propria professione, il rispetto per la persona umana cui è teso ogni nostro impegno rendono spontanea l'esigenza di assunzione della Dichiarazione come esigenza di consapevolezza e competenza.

Certamente il Codice unirà i Fisici medici ed accrescerà la consapevolezza del valore morale e pratico del loro impegno professionale.

#### **Gruppo di Lavoro di Bioetica**

Pelosi Patrizia (*Coordinatrice*)

Luisa Begnozzi

Roberta Breschi

F. Paolo Gentile

Alberto Panese

## Notizie dai Gruppi Regionali

### LOMBARDIA

a cura di Luca Moro

Il giorno 5 dicembre 2007 si è svolto presso l'Ospedale San Raffaele di Milano il corso "Aspetti pratici nella gestione di una TC multistrato", che ha visto una grande partecipazione di colleghi provenienti anche da altre regioni. Sono state presentate le indicazioni del Report AIFM n. 4 e sono stati discussi gli aspetti gestionali delle TC multistrato nelle diverse applicazioni cliniche. Gli argomenti trattati, benché esposti in poco tempo, hanno riscosso molto interesse, stimolando nei partecipanti l'esigenza di ulteriori incontri di approfondimento.

Al termine del pomeriggio, si è riunita l'Assemblea del Gruppo Regionale Lombardo. Il Coordinatore Antonella del Vecchio ha ripercorso brevemente quanto svolto nel biennio 2006-2007 dal Comitato Direttivo regionale uscente, con particolare riferimento ai rapporti con le varie sezioni della Regione Lombardia.

Durante un incontro con i responsabili della Sezione Sanità, al quale hanno partecipato Antonella del Vecchio, Riccardo Di Liberto e Leopoldo Conte, è stato chiesto di istituire due tavoli di lavoro che si ritengono estremamente importanti per quanto

riguarda l'evoluzione della professione, ovvero un tavolo di discussione per un eventuale nomenclatore tariffario della Fisica Sanitaria (già ufficializzato nella Regione Marche), che permetterebbe ai Direttori di avere una maggior indipendenza economica e quindi un maggior potere decisionale, e un documento che definisca ruoli e competenze dei fisici nelle diverse unità cliniche (documento al quale stanno già lavorando in altre regioni), che potrebbe portare all'apertura di nuovi posti di lavoro.

Alcuni soci hanno comunque chiesto di potenziare i rapporti con gli organi regionali, in sinergia con l'attività svolta dal collega Stefano De Crescenzo, consulente presso la Sezione Prevenzione.

In ultimo, sono stati presentati i risultati ottenuti dall'indagine in merito al fabbisogno di fisici medici nelle strutture sanitarie lombarde, che sono stati presentati agli uffici regionali competenti lo scorso 20 dicembre.

Si è quindi passati all'elezione del nuovo Comitato Direttivo per il biennio 2008-2009. La votazione per la carica di Coordinatore ha riconfermato Antonella del Vecchio, mentre nel Comitato Direttivo sono stati eletti i soci Luca Moro, Claudia Pasquali e Luigi Spiazzi.

### INCONTRI MONOTEMATICI DI FISICA MEDICA ANNO 2008

Roma, 2008

Con il patrocinio di AIFM

- 14 Maggio 2008 - Test di accettazione e controlli di qualità dei monitor dei PACS – AAPM TG 18
- 12 Novembre 2008 - La mammografia digitale e gli sviluppi tecnologici

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

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

## Nuovo decreto legislativo in tema di sicurezza dei lavoratori esposti a campi elettromagnetici

L'11/1/08 è stato pubblicato sulla gazzetta ufficiale n.9 il D.Lgs. 257 del 17 Novembre 2007 relativo al recepimento della direttiva europea 2004/40: "Attuazione della Direttiva 2004/40/CE sulle prescrizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori a rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici)".

Sull'argomento sono già stati pubblicati sul Periodico articoli di P. Indovina (n. I-II 2007) e di R. Di Liberto (n. 3 2007). Il decreto è inserito come titolo V-ter nel DLgs 626 e, a parte qualche modifica relativa alle attribuzioni di competenza sulle valutazioni misure e calcolo dei CEM poste in carico ai Servizi di Prevenzione e Protezione, ripropone il testo europeo quasi integralmente.

Il recepimento della Direttiva da parte del governo fa seguito alla delega espressa dal parlamento al governo con Legge n. 29 del 25/1/06, con scadenza entro il 23 agosto 2007.

La direttiva, che riguarda tutti gli ambiti lavorativi in cui si fa uso di campi elettromagnetici tra 0 e 300 GHz, è stata oggetto di ampia discussione negli ultimi anni a causa delle possibili limitazioni nell'attività degli operatori addetti alle attività diagnostiche in Risonanza Magnetica.

A tal proposito recenti lavori scientifici sono stati prodotti negli ultimi 2 anni, ad esempio il documento RR570 del Health & Safety Executive (commissione governativa britannica che si occupa di salute e sicurezza) disponibile su Internet (<http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr570.pdf>).

A titolo cautelativo ed in attesa di nuovi orientamenti, la Commissione Europea aveva proposto, in data 26/10/07, di posticipare l'obbligo di recepimento della Direttiva per altri quattro anni, ossia fino al 30 Aprile 2012.

In questa direzione sembrava andare anche una nota inviata in data 19/12/07 dal Ministero della Salute al presidente della SIRM che faceva riferimento ad un articolo di salvaguardia introdotto nel testo del Decreto a tutela dell'attività in ambito RM.

Il 21 febbraio scorso il Consiglio Europeo ha accolto la proposta della Commissione Europea posticipando la data di recepimento della Direttiva al 30 Aprile 2012.

Si auspica che entro il 30 aprile il Ministero della Salute faccia chiarezza sull'argomento emanando disposizioni correttive/integrative al Decreto.

**SYMPOSIUM**  
**RECENT ADVANCES IN MOLECULAR IMAGING AND THERAPY**  
**Bolzano – Bozen, 23-05-2008**

Sede: Claudiana Scuola Provinciale Superiore di Sanità  
Via Lorenz Böhler 13, 39100 Bozen

Segreteria organizzativa: High Style Medical Congress Service  
Piazza Mazzini, 43, 39100 Bozen

Per l'iscrizione: OthmarTeutsch

Tel.+39 0471 908320 – Fax++39 0471 908016 - E-mail: [othmar.teutsch@sbbz.it](mailto:othmar.teutsch@sbbz.it)

# ATTUALITÀ E PROSPETTIVE DI SVILUPPO DELL'ENERGIA NUCLEARE

Dott. Ing. Andrea Borio di Tigliole  
Direttore Laboratorio Energia Nucleare Applicata (LENA)  
Università degli Studi di Pavia

La riduzione dei rifornimenti di gas dalla Russia ed i continui aumenti del prezzo del petrolio attribuibili a fenomeni speculativi e legati ad una ormai fisiologica instabilità dei paesi fornitori di greggio hanno posto il tema delle strategie energetiche al centro dell'agenda politica internazionale, obbligando i governi a operare scelte di medio e lungo termine.

In questo contesto, una riflessione senza pregiudizi sullo stato, sulle prospettive e sulle potenzialità della fonte energetica nucleare diviene indispensabile per valutare in modo oggettivo le opzioni a disposizione per far fronte ad un fabbisogno energetico nazionale e mondiale sempre crescente.

Nel 1987, a seguito di tre referendum (nessuno dei quali però chiedeva espressamente di arrestare la produzione elettronucleare in Italia), il Parlamento italiano ha votato una moratoria di cinque anni per l'esercizio dei 4 impianti nucleari in funzione, causandone nei fatti l'arresto immediato e definitivo. Il voto parlamentare ha sospeso anche la realizzazione della quinta centrale elettronucleare, quella di Montalto di Castro (per la quale i lavori di costruzione erano conclusi all'80%), deliberando la conversione dell'impianto a poli-combustibile.

L'interruzione del programma nucleare, dettata in parte dallo shock suscitato dall'incidente di Chernobyl, è costata all'Italia nell'immediato la perdita di 60 miliardi di euro e ha causato danni incalcolabili alla nostra industria del settore, allora estremamente competitiva nel panorama internazionale.

Il resto del Mondo ha reagito in modo decisamente diverso: la potenza elettronucleare installata all'epoca del disastro di Chernobyl era pari a 249.688 megawatt elettrici (MWe), mentre a fine 2006 era di 369.566 MWe, con un incremento del 48.4%! Il grave "incidente" nucleare verificatosi a Chernobyl è stato presentato in Italia da molti come un necrologio per l'energia nucleare ma i numeri hanno smentito in modo inequi-

vocabile tale opinione propagandata più o meno in buona fede.

I reattori attualmente in esercizio nel mondo sono 439 e producono circa il 16% dell'energia elettrica mondiale (v. Tab.1).

Tab.1- Reattori Nucleari in esercizio nel Mondo (Fonte IAEA 06/11/2007)

Stato	No. di Unità	Totale MW(e)
ARGENTINA	2	935
ARMENIA	1	376
BELGIUM	7	5824
BRAZIL	2	1795
BULGARIA	2	1906
CANADA	18	12589
CHINA	11	8572
CZECH REPUBLIC	6	3538
FINLAND	4	2696
FRANCE	59	63260
GERMANY	17	20430
HUNGARY	4	1755
INDIA	17	3779
JAPAN	55	47587
KOREA, REPUB. OF	20	17454
LITHUANIA, REPUB. OF	1	1185
MEXICO	2	1360
NETHERLANDS	1	482
PAKISTAN	2	425
ROMANIA	2	1305
RUSSIAN FEDERATION	31	21743
SLOVAK REPUBLIC	5	2034
SLOVENIA	1	666
SOUTH AFRICA	2	1800
SPAIN	8	7450
SWEDEN	10	8974
SWITZERLAND	5	3220
TAIWAN, CHINA	6	4921
UKRAINE	15	13107
UNITED KINGDOM	19	10222
USA	104	100322
<b>Total:</b>	<b>439</b>	<b>371712</b>

In Europa, distribuiti in 15 Stati su 27, sono in esercizio 146 reattori che producono circa il 34% del totale dell'energia elettrica.

In questo panorama, l'Agenzia Internazionale per l'Energia Atomica (IAEA) delle Nazioni Unite sottolinea che proprio il Protocollo di Kyoto rilancerà fortemente l'opzione nucleare. Oltre ai 34 nuovi impianti attualmente in costruzione (di cui due di nuova generazione in Finlandia e in Francia) per un totale di 28.139 MWe (v. Tab.2), entro i prossimi 15 anni è prevista la realizzazione di almeno 60 nuovi impianti (Fonte World Nuclear Association). La Cina, ad esempio, conta di elevare la sua produzione energetica nucleare da 7.500 a 45.000 MWe, mentre la Russia intende raddoppiarla e l'India punta addirittura a triplicarla.

Tab.2- Reattori Nucleari in costruzione nel Mondo (Fonte IAEA 25/01/2008)

Stato	No. di Unità	Totale MW(e)
ARGENTINA	1	692
BULGARIA	2	1906
CHINA	5	4220
FINLAND	1	1600
FRANCE	1	1600
INDIA	6	2910
IRAN, ISLAMIC REPUBLIC OF	1	915
JAPAN	1	866
KOREA, REPUB. OF	3	2880
PAKISTAN	1	300
RUSSIAN FEDERATION	7	4585
TAIWAN, CHINA	2	2600
UKRAINE	2	1900
USA	1	1165
<b>Total:</b>	<b>34</b>	<b>28139</b>

I motivi di una tale ripresa della fonte energetica nucleare sono evidenti: emissioni di gas serra praticamente nulle, elevato livello di sicurezza degli impianti, elevata competitività economica e disponibilità del combustibile praticamente illimitata se impiegato negli impianti di nuova generazione.

In realtà la costruzione di impianti nucleari non è mai stata interrotta negli ultimi decenni, ha semplicemente rallentato (v. Tab.3).

Tab.3- Età dei Reattori Nucleari in esercizio (Fonte IAEA 25/01/2008)

Età	No. di Unità	Totale MW(e)
1	3	1852
2	2	1490
3	4	3852
4	5	4785
5	2	1644
6	6	5059
7	3	2733
8	6	3111
9	4	2787
10	4	3074
11	3	3679
12	6	7033
13	4	3328
14	5	4251
15	9	9023
16	6	4806
17	4	3668
18	10	10632
19	11	10284
20	14	13867
21	22	22231
22	24	24078
23	32	31263
24	33	31812
25	21	16972
26	18	15169
27	22	19664
28	20	15111
29	7	6537
30	14	13007
31	14	10471
32	16	12595
33	11	8200
34	23	15795
35	15	9932
36	10	5975
37	12	5855
38	5	2848
39	7	2805
40	1	217
41	1	217
<b>Total:</b>	<b>439</b>	<b>371712</b>

Negli ultimi 10 anni sono stati realizzati e sono entrati in esercizio 39 nuovi impianti (pari a circa il 9% degli impianti attualmente in esercizio), mentre negli ultimi 20 anni ne sono stati realizzati e collegati alla rete ben 111 (pari a circa il 25% degli impianti attualmente in esercizio). È evidente l'infondatezza delle affermazioni che tendono ad accreditare il fatto che negli ultimi 20 anni non sono stati costruiti impianti nucleari quale segno di sfiducia nei confronti di questa fonte energetica. Quello che è interessante rilevare invece è che la maggior parte degli Stati nuclearizzati non costruiscono nuovi impianti da diversi anni non per mancanza di fiducia nei confronti della fonte nucleare ma per almeno tre ragioni oggettive:

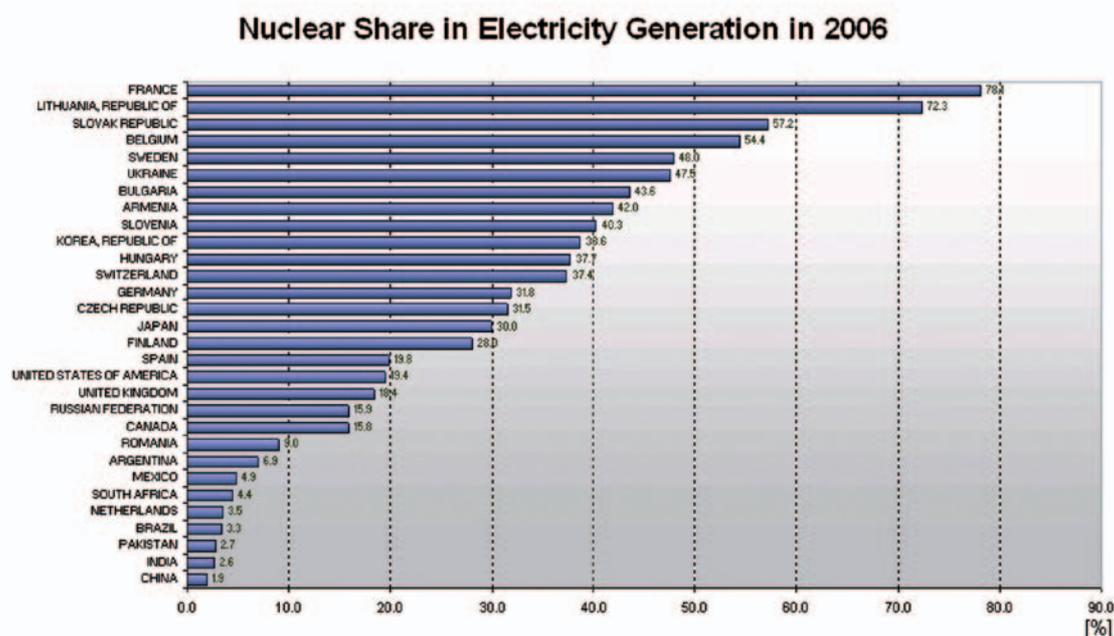
- 1) perché, salvo casi particolari come la Francia, gli Stati che posseggono un serio piano energetico una volta raggiunto un mix produttivo ottimale (nucleare, fonti fossili, idroelettrico e fonti rinnovabili) non devono realizzare nuovi impianti nucleari, almeno fino alla fine della loro vita tecnologica;
- 2) perché gli impianti attualmente in esercizio si stanno dimostrando ben più longevi del previsto in quanto sono in grado di funzionare per circa 60 anni contro i 30-35 preventivati;

3) perché un tale allungamento della vita tecnologica, unitamente ad una ottimizzazione della gestione dell'esercizio degli impianti, equivale ad un raddoppio virtuale degli impianti nucleari installati (gli USA, ad esempio, con le loro 104 centrali nucleari soddisfano il 19.4% del fabbisogno elettrico nazionale e non costruiscono nuove centrali da 20 anni perché hanno aggiunto una centrale nucleare "virtuale" all'anno grazie ad una ottimizzazione della gestione e all'aumento della potenza di esercizio di quelle esistenti).

In Fig. 1 è mostrata la percentuale di produzione di energia elettrica da fonte nucleare nei 30 Stati che utilizzano attualmente questa tecnologia. Purtroppo l'Italia, grazie alle scelte controcorrente da "primi della classe" non compare in questa lista che annovera praticamente tutti i Paesi che governano oggi l'economia mondiale ed alcuni Paesi in via di sviluppo che, in questo contesto, stanno acquisendo un ruolo sempre più importante e strategico.

I reattori nucleari per uso civile attualmente in esercizio sono detti di *seconda generazione* (gli impianti di *prima generazione* sono i prototipi del primo dopo guerra – Shippingport, Dresden, Fermi I) e si possono classificare in due macro categorie:

Fig.1 – Percentuale di produzione di energia elettrica da fonte nucleare nel 2006 (Fonte IAEA)



- *reattori termici*: impianti che utilizzano prevalentemente neutroni di bassa energia ( $\sim 0.0253$  eV) per sostenere la reazione di fissione nucleare. Poiché i neutroni di fissione “nascono” veloci, i reattori termici necessitano di un moderatore per rallentare i neutroni;
- *reattori veloci*: impianti che utilizzano prevalentemente neutroni di energia dell'ordine di  $1 \div 2$  MeV per sostenere la reazione di fissione nucleare. Non hanno quindi bisogno di moderatore e possono essere utilizzati per convertire materiale fertile in materiale fissile (autofertilizzanti o “Breeder”).

Gli impianti nucleari si possono anche classificare in base al ciclo termodinamico del fluido termovettore in:

- *reattori a ciclo diretto*: il fluido termovettore che asporta il calore dal nocciolo del reattore viene immesso direttamente in turbina;
- *reattori a ciclo indiretto*: il fluido termovettore che asporta il calore dal nocciolo del reattore cede il calore attraverso uno scambiatore di calore/generatore di vapore ad un secondo fluido termovettore che viene immesso in turbina.

I reattori termici sono classificati generalmente in base al tipo di materiale utilizzato come moderatore dei neutroni in:

- *reattori a grafite*: ad es. le filiere Magnox, AGR, HTGR, RBMK
- *LWR* (Light Water Reactor): ad es. le filiere PWR, BWR, VVER
- *HWR* (Heavy Water Reactor): ad es. le filiere CANDU, PHWR

e in base al tipo di fluido termovettore utilizzato in:

- *reattori raffreddati a gas*
- *reattori raffreddati ad acqua* (leggera/pesante)

I reattori veloci sono classificati generalmente in base al fluido termovettore utilizzato in:

- *LMFBR* (Liquid Metal Fast Breeder Reactor): ad es. Superphenix, Monju
- *GFR* (Gas-cooled Fast Reactor)

e in base al tipo di circuito primario di raffreddamento del nocciolo in:

- *reattori a vasca* o “pool” (Superphenix-Fr)

- *reattori a circuito* o “loop” (Monju -JAP)

I reattori veloci, (SuperPhenix FR, Monju JAP), sono stati realizzati fino ad oggi solamente come impianti “prototipo” e hanno dimostrato una adeguata affidabilità tecnologica ma un eccessivo costo di produzione del kWh. Tali impianti infatti, pur essendo in grado di produrre più combustibile nucleare di quanto ne bruciano (per questo sono anche chiamati reattori autofertilizzanti), necessitano di complicati e costosi cicli di trattamento del combustibile irraggiato. Il vantaggio economico di produrre nuovo combustibile durante il funzionamento viene bilanciato dal costo della sua estrazione ed essendo il costo dell'uranio grezzo così basso, per ora non vi è convenienza economica ad impiegare tale tecnologia di produzione.

I reattori termici più diffusi (circa 87%) sono i reattori ad acqua leggera (LWR) che a loro volta si suddividono in due categorie: quelli ad *acqua bollente* (BWR) come la centrale di Caorso e di Garigliano e quelli ad *acqua pressurizzata* (PWR - VVER) come la centrale di Trino Vercellese. La differenza principale tra le due tipologie d'impianto consiste nel fatto che nei reattori BWR l'acqua viene scaldata all'interno del nocciolo del reattore fino al punto di ebollizione. Il vapore viene poi convogliato direttamente nella turbina alla quale è accoppiato l'alternatore per la produzione di energia elettrica. Nel caso dei PWR, l'acqua viene sempre scaldata all'interno del nocciolo del reattore ma, grazie alla elevata pressione del circuito idraulico primario (160 bar), non viene raggiunto il punto di ebollizione. Il vapore viene quindi prodotto in un circuito idraulico secondario (in un generatore di vapore) mediante scambio termico con l'acqua del circuito primario e successivamente inviato in turbina.

I reattori a grafite (Magnox, AGR, HTGR, RBMK), ai quali appartiene la centrale di Latina, discendono direttamente dalla “pila di Fermi”. Sono stati i primi ad essere sfruttati per la produzione di energia elettrica perché non richiedevano l'impiego di uranio arricchito ma potevano utilizzare come combustibile l'uranio naturale. Lo sviluppo di questa filiera è stato favorito anche da un interesse bellico perché i reattori a grafite sono particolarmente adatti alla produzione di plutonio. Sviluppati negli anni sessanta principalmente

nel Regno Unito, in Germania e negli Stati Uniti d'America, non hanno mai avuto una grande diffusione nel mondo ma l'interesse nei loro confronti si è riaperto di recente in quanto una particolare filiera di questi impianti, gli HTGR – High Temperature Gas Reactor – potrebbero essere impiegati efficacemente per la produzione di idrogeno.

Infine, i reattori ad acqua pesante (HWR) sono stati sviluppati prevalentemente dai Canadesi (la filiera più diffusa al mondo è chiamata CANDU – CANadian Deuterium Uranium) e hanno anch'essi l'interessante caratteristica di poter usare uranio naturale come combustibile. Hanno avuto una diffusione limitata anche se sono impianti ad elevato grado di sicurezza perché non sono stati sviluppati né negli USA né in Russia e perché possono essere utilizzati per produrre plutonio.

Sebbene gli impianti nucleari attualmente in esercizio di concezione occidentale abbiano ampiamente mostrato negli scorsi decenni la loro affidabilità e sicurezza, le nuove scelte progettuali sono rivolte principalmente ad un miglioramento della gestione di eventi incidentali e delle scorie. Ai reattori di seconda generazione attualmente in esercizio gradualmente si sostituiranno impianti di terza e di quarta generazione.

I reattori di *terza generazione* presentano le seguenti caratteristiche progettuali:

- Sistemi di protezione e sicurezza ad elevata passività e a sicurezza intrinseca;
- Elevata disponibilità (fattore di carico > 90%) e vita tecnologica pari almeno a 60 anni;
- Minore probabilità di fusione del nocciolo ( $< 10^{-5} \div 10^{-6}$  per anno-reattore ossia da uno a due ordini di grandezza inferiore a quella degli attuali impianti di seconda generazione);
- Impatto ambientale minimo in caso di incidente tale da non richiedere l'attivazione del piano di evacuazione della popolazione circostante;
- Elevato burn-up del combustibile per ottimizzarne il consumo e minimizzare il quantitativo di scorie prodotte;
- Progetto standardizzato per ciascuna tipologia di impianto per velocizzare l'iter autorizzativo, ridurre il costo di investimento e il tempo di costruzione;

- Progetto e sistemi di controllo semplificati per ridurre la probabilità di errori in fase di costruzione, di manutenzione e di esercizio;
- Veleni bruciabili per prolungare l'utilizzo del combustibile;

La Framatome ANP ha sviluppato un reattore pressurizzato di elevata potenza (da 1600 a 1750 MWe) l'European Pressurised water Reactor (EPR), che è stato approvato dall'Ente di Controllo francese nel 2004. L'EPR è una evoluzione del reattore francese N4 e del reattore tedesco Konvoi e dovrebbe produrre energia elettrica a un costo inferiore del 10% rispetto ai reattori francesi attualmente in esercizio. Avrà un burn-up del combustibile pari ad almeno 65 GWd/t e una efficienza di conversione del 36% (la più alta tra i LWR). Il fattore di carico è previsto > 92% e la vita tecnologica superiore a 60 anni. La prima unità è in fase di costruzione a Olkiluoto in Finlandia, la seconda sarà costruita in Francia a Flamanville.

L'EPR è dotato di un contenitore esterno in grado di sopportare l'impatto di un aereo militare e civile e un terremoto di magnitudine elevata. I componenti più pesanti sono installati nei livelli dell'impianto più bassi, i sistemi di sicurezza ridondanti sono rigidamente separati gli uni dagli altri e le procedure di manutenzione sono state considerate in fase di progetto in modo da ottimizzare le modalità e i tempi di intervento e le dosi al personale. La probabilità di progetto calcolata per l'evento incidentale di fusione del nocciolo è  $< 10^{-5}$  per anno-reattore per qualsiasi evento di innesco e  $< 10^{-6}$  per anno-reattore per eventi di innesco interni durante il funzionamento a potenza. Inoltre, la probabilità di fusione del nocciolo e di contemporaneo rilascio di radioattività all'esterno del contenitore è  $< 10^{-7}$  per anno-reattore. Per questa tipologia di incidente non sarà comunque necessario evacuare la popolazione residente nelle vicinanze dell'impianto.

Un impianto di terza generazione già in esercizio da alcuni anni è l'ABWR (Advanced Boiling Water Reactor) della General Electric di cui tre unità sono in funzione in Giappone e due in fase di costruzione a Taiwan. Le probabilità di incidente calcolate per l'ABWR sono molto simili a quelle dell'EPR. Altri impianti come l'AP-600 e l'AP-1000 della Westinghouse, l'IRIS (alla progettazione del

quale collaborano diverse Università ed Aziende Italiane) e l'ESBWR della General Electric sono attualmente in fase di certificazione presso le autorità nazionali di controllo.

Se alcuni impianti di terza generazione avranno certamente uno sviluppo commerciale, altri, quelli più "innovativi" resteranno probabilmente sulla carta perché l'elevato grado di sicurezza, a volte esasperato, porrebbe problemi di gestione, con ricorrenti fermate dell'impianto e rendimento economico quindi poco competitivo.

Per lo sviluppo dei reattori di *quarta generazione* opera un apposito consorzio costituito da Usa, Russia, Francia, Giappone, Gran Bretagna, Canada, Sudafrica, Corea del Sud, Cina, Argentina, Svizzera, Brasile e dall'EURATOM in rappresentanza della Commissione Europea. Questi reattori dovrebbero essere operativi tra 20 - 25 anni e saranno probabilmente loro a subentrare massicciamente a quelli di seconda generazione attualmente in esercizio la cui vita tecnologia si è dimostrata molto superiore al previsto. Alcuni di questi impianti avranno caratteristiche in parte assimilabili ai reattori di seconda e terza generazione, altri saranno invece di concezione decisamente innovativa.

Questi impianti di quarta generazione avranno come obiettivo garantire:

- una maggior sicurezza nucleare ed affidabilità;
- una maggior economicità grazie anche ad un incremento dei rendimenti di produzione;
- una maggior protezione fisica (anche rispetto ad eventuali atti terroristici);

- una ridotta capacità di accumulare plutonio;
- una miglior capacità di sfruttare il combustibile nucleare per massimizzare le risorse e minimizzare le scorie;
- la capacità di produrre idrogeno con processi termochimici;
- In generale, una maggior performance tecnologica e una maggior accettabilità sociale.

Alcuni di questi impianti avranno caratteristiche in parte assimilabili ai reattori di seconda e terza generazione; altri saranno invece di concezione decisamente innovativa.

Gli impianti di quarta generazione attualmente in fase di studio sono sei (v. Tab.4): reattori veloci raffreddati a gas (Gas-cooled Fast Reactor, GFR), reattori veloci raffreddati a piombo (Lead-cooled Fast Reactor, LFR), reattori epitermici a sali fusi (Molten Salt Reactor, MSR), reattori veloci raffreddati a sodio (Sodium-cooled Fast Reactor; SFR), reattori termici raffreddati ad acqua con cicli ipercritici (Supercritical Water-cooled Reactor, SCWR), reattori termici raffreddati a gas ad altissima temperatura (Very High-Temperature Reactor, VHTR).

Le potenze dei reattori di GEN IV varieranno da 150 a 1500 MWe, con i reattori LFR modulari che potrebbero arrivare a 50-150 MWe con la possibilità di operare per 15 - 20 anni senza refueling (ossia senza aver bisogno di ricariche di combustibile) per essere poi sostituiti completamente.

Questi impianti sono stati pensati in particolare per la desalinizzazione dell'acqua di mare.

Tab. 4 – Caratteristiche principali dei reattori di IV Generazione

	Spettro neutronico	Refrigerante	Temp.(°C)	Press.	Combustibile	Ciclo del combustibile	Potenza (MWe)	Utilizzo
GFR	veloce	elio	850	90 bar	U-238 +	chiuso	288	elettricità e idrogeno
LFR	veloce	Pb-Bi	550-800	~ atmosferica	U-238 +	chiuso	50-150 300-400 1200	elettricità e idrogeno
MSR	epitermico	Sali fluorati	700-800	~ atmosferica	UF in sali	chiuso	1000	elettricità e idrogeno
SFR	veloce	sodio	550	~ atmosferica	U-238 & MOX	chiuso	150-500 500-1500	elettricità
SCWR	termico o veloce	acqua	510-550	250 bar	UO <sub>2</sub>	aperto o chiuso	1500	elettricità
VHTR	termico	elio	1000	alta ma dipende dall'utilizzo	UO <sub>2</sub> compatto o in sfere	aperto	250	idrogeno e elettricità

Gli impianti VHTR consentirebbero invece di utilizzare cicli combinati gas-vapore con rendimenti molto elevati (45% - 50%) e, grazie alle elevate temperature (800 °C - 1000 °C) potrebbero essere usati anche per produrre direttamente idrogeno da dissociazione termica della molecola dell'acqua. Infatti, se per dissociare termicamente un molecola d'acqua sono necessarie temperature di circa 2500 °C, realizzando un ciclo chiuso in presenza di opportuni catalizzatori (ad es. HI e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) è possibile dissociare la molecola a temperature molto meno elevate, attorno ai 700 - 800 °C, producendo idrogeno a basso costo. Anche se la cosa non viene molto propagandata è indubbio che la tecnologia veramente virtuosa per la produzione dell'idrogeno, che non è una fonte energetica alternativa ma un vettore energetico, è e sarà l'energia nucleare.

Per quanto riguarda la gestione delle scorie nucleari, vale la pena chiarire la dimensione del problema. Una centrale elettronucleare da 1000 MWe (in grado di soddisfare il fabbisogno energetico di circa un milione di persone) produce ogni anno circa 100 metri cubi di rifiuti solidi e liquidi (equivalenti al volume di una stanza quadrata di 5 metri di lato e 4 metri di altezza) così ripartiti: 3 metri cubi di rifiuti di alta radioattività, 7 metri cubi di rifiuti di media radioattività, 90 metri cubi di rifiuti di bassa radioattività. Quindi, il problema della gestione delle scorie si riduce alla gestione di pochi metri cubi all'anno di materiale pericoloso che dovrebbe essere confrontato con il problema di gestire ogni anno circa 300,000 metri cubi di rifiuti solidi e 1,2 milioni di metri cubi di polveri prodotti da una centrale a carbone di pari potenza, circa 10 metri cubi di rifiuti solidi e 100,000 metri cubi di polveri prodotti da una centrale a gas e circa 68,000 metri cubi di rifiuti solidi e 1,6 milioni di metri cubi di polveri prodotti da una centrale a olio combustibile. Tutto questo senza considerare i rilasci gassosi di SO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub> e di CO<sub>2</sub> che, per un impianto elettronucleare sono nulli.

Dati i volumi così esigui (3 metri cubi di scorie ad alta radioattività prodotte in un anno), contrariamente a quanto viene fatto credere, il confinamento delle scorie nucleari non è un problema così drammatico e i depositi in costruzione nel mondo dimostrano che con una adeguata informazione della

popolazione tale soluzione risulta accettabile anche da un punto di vista sociale.

Inoltre, le nuove tecnologie implementate per il riprocessamento del combustibile nucleare esausto e l'impiego futuro di reattori autofertilizzanti con ciclo del combustibile chiuso e di sistemi di bruciamento delle scorie (ad esempio l'Accelerator Driven System, ADS) contribuiranno in maniera determinante ad ottimizzare la gestione dei rifiuti nucleari ad alta attività. Proprio l'ADS, riproposto recentemente dal nostro Premio Nobel Carlo Rubbia, potrebbe rappresentare una valida soluzione per ridurre drasticamente il tempo di confinamento delle scorie a periodi sicuramente compatibili con le tecnologie dei materiali attualmente a disposizione. L'ADS è un impianto costituito dall'accoppiamento di un reattore nucleare con nocciolo sottocritico (più correttamente da un *complesso nucleare moltiplicate sottocritico*) e di una *sorgente di neutroni di spallazione* prodotta mediante un acceleratore di protoni e un bersaglio di piombo (o materiale simile). Quindi, una caratteristica dell'ADS sarebbe quella di generare un flusso di neutroni con uno spettro energetico misto dato dalla sovrapposizione di uno spettro di fissione e di uno spettro di spallazione. Di conseguenza, i neutroni generati in un impianto ADS presenterebbero una energia media superiore a quella dei neutroni generati nella sola reazione di fissione nucleare e, pertanto, sarebbero in grado di indurre numerose reazioni nucleari a soglia che non potrebbero prodursi nei reattori nucleari convenzionali (veloci e termici). Quindi, irraggiando le scorie nucleari in un impianto ADS, sarebbe possibile indurre delle trasmutazioni nucleari degli elementi radioattivi tali per cui la loro radioattività si ridurrebbe drasticamente e raggiungerebbe valori pari a quelli del fondo naturale entro qualche centinaio di anni.

Per quanto riguarda le prospettive di sviluppo del nucleare in Italia si sono registrate recentemente affermazioni più o meno convincenti da parte di esponenti politici di entrambi gli schieramenti di apertura verso le attività di ricerca in campo nucleare. Questo risultato è certamente un passo avanti verso il rilancio dello sfruttamento industriale dell'energia nucleare ma non è sufficiente. Tra 20 anni, quando sarà indispensabile costruire impianti nucleari di nuova generazione, l'Italia non avrà più sufficienti competenze né

per la progettazione, né per la gestione, né per il controllo di tali impianti e l'esigua industria nucleare italiana sopravvissuta al referendum sarà probabilmente sparita del tutto.

Una possibile risposta a questo scenario sarebbe la costruzione in Italia di un nuovo reattore nucleare di ricerca, magari ispirato alla tecnologia degli impianti di quarta generazione e dalla potenza di 30 – 50 MW. Infatti, una tale iniziativa avrebbe i seguenti vantaggi:

- 1) non sarebbe in contrasto con alcuna vigente normativa in campo nucleare;
- 2) accoglierebbe concretamente l'invito *bipartisan* a promuovere e sviluppare in Italia la ricerca in campo nucleare;
- 3) un nuovo reattore di ricerca della potenza di 30-50 MW rappresenterebbe un'ot-

tima occasione per preservare e sviluppare know-how tecnico-gestionale e magari anche per ravvivare l'industria nucleare italiana sopravvissuta al referendum.

I presupposti tecnici per una tale iniziativa ci sono e con una adeguata e trasparente comunicazione (non come nel caso Scanzano Ionico!) probabilmente ci sarebbero anche i presupposti di accettabilità sociale. Ai politici spetta la decisione ma una cosa è evidente: più tardi l'Italia rilancerà il nucleare, maggiore sarà il ritardo che il nostro Paese accumulerà nell'approvvigionamento di una delle più importanti fonti di benessere materiale e sociale del nostro tempo, ossia l'energia.

## Perché un museo della Storia della Fisica



Ai nostri giorni internet offre una opportunità assoluta e inedita: la possibilità di realizzare musei virtuali, che, senza occupare spazi reali, possono essere visitati anche standosene comodamente seduti a tavolino, consentendo di radunare ed organizzare in un unico punto di raccolta oggetti e documenti sparsi un po' dovunque, rendendoli in questo modo facilmente accessibili a chiunque per ragioni di studio o anche di semplice curiosità culturale.

È sembrato pertanto particolarmente interessante proporre ai nostri soci un sito <http://museo.fisicamedica.org> aperto alla collaborazione di tutti,

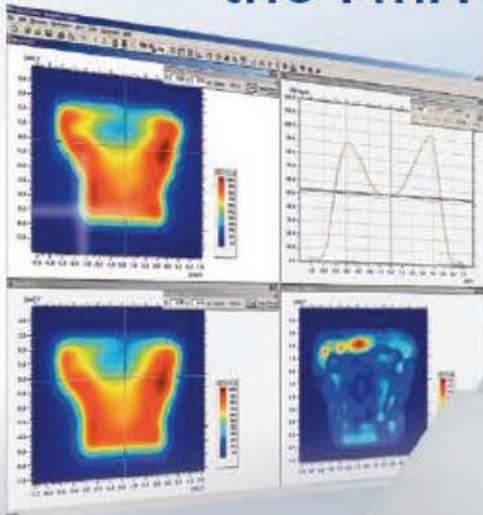


Distributore per l'Italia

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



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

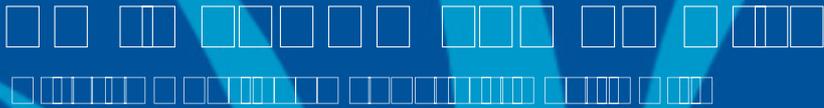


The three most important are: It is the

**FAST**est | most **ACCURATE** | most **RELIABLE**

two dimensional array  
for digital IMRT verification

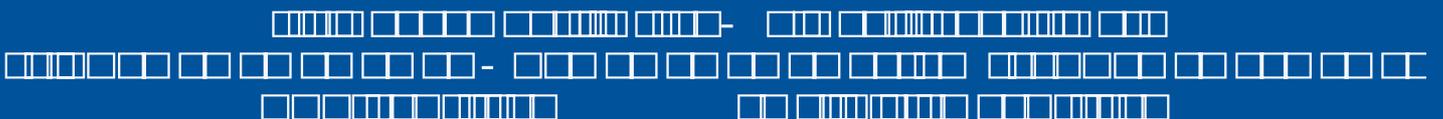




# Novac7

Acceleratore lineare mobile  
per sala operatoria

La nuova prospettiva  
nella Tecnologia IORT



# CAMPI ELETTROMAGNETICI E MALATTIE NEURODEGENERATIVE

## Aggiornamenti epidemiologici

Franco Bistolfi

L.D. in Radiologia e in Radiobiologia

### Introduzione

Già nel “Trattato di Psichiatria” di Bin-swanger e Siemerling del 1927<sup>(1)</sup> era segnalata l’esistenza di neurosi e psicosi da scariche elettriche. Nei successivi decenni l’impetuoso sviluppo delle sorgenti artificiali di campi elettrici e magnetici, specialmente nelle frequenze di 50 e 60 Hz per la produzione e la distribuzione della corrente elettrica, ha dato luogo a timori di effetti avversi per la salute umana causati dalla esposizione prolungata ai suddetti campi, con un conseguente fiorire di ricerche di laboratorio e di analisi epidemiologiche.

A parte i risultati epidemiologici più volte segnalati sulle connessioni fra l’esposizione a campi e.m. di frequenza estremamente bassa (ELF fino a 300 Hz) e l’aumentato rischio di leucemia e tumori cerebrali nei bambini e nell’adulto<sup>(2,3)</sup>, vi è un crescente interesse nella ricerca di altri possibili effetti negativi, quali le grandi malattie neurodegenerative (Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica, sclerosi multipla, Parkinson) e alcune malattie cardiologiche (aritmie, infarto miocardico)<sup>(2,4)</sup>.

### Dati epidemiologici

Savitz e coll.<sup>(4)</sup> (Dep. of Epidemiology, Univ. of North Carolina) hanno analizzato nel 1998 i dati provenienti da uno studio di coorte su lavoratori dell’industria elettrica, valutando l’esposizione ai campi magnetici sia in base agli anni di attività in ambiente esposto, sia tramite un indice di esposizione cumulativa basato su misure dirette del campo magnetico. Obiettivo della ricerca era la dimostrazione di un eventuale rapporto fra esposizione al campo magnetico e mortalità per malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson e sclerosi laterale amiotrofica (SLA), prendendo in considerazione accan-

to alla ipotizzata patogenesi elettromagnetica tutte le altre cause di morte menzionate per i diversi soggetti.

L’analisi epidemiologica della mortalità non indicò alcun rapporto fra c.m. e mortalità per la malattia di Parkinson e soltanto un debole rapporto fra c.m. e mortalità per la malattia di Alzheimer. Per la *sclerosi laterale amiotrofica*, invece, si poté dimostrare un rischio di mortalità 2-3 volte superiore a certi valori-base, sia valutando gli anni di lavoro in ambiente esposto, sia considerando le misure di esposizione totale al campo magnetico per periodi di 20 anni e

oltre (v. Tabella 1). Ne emerse inoltre un trend in aumento del rischio con la durata dell’esposizione, durata che pertanto si rivela un fattore fondamentale perché l’azione lesiva dei campi magnetici possa manifestarsi.

Ahlbom A.<sup>(5)</sup> (Inst. of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm) in una meta-analisi del 2001 dei contributi di letteratura relativi al rapporto fra campi e.m. e malattie neurodegenerative, suicidio e sindromi depressive, così concludeva: per la *sclerosi laterale amiotrofica* vi sono dati relativamente forti per una correlazione fra le attività lavorative nell’industria elettrica e un aumentato rischio, anche se l’esposizione ai campi e.m. sia soltanto una delle diverse possibili spiegazioni; per il suicidio i dati in favore di una associazione con i campi magnetici sono deboli, ed anche per le sindromi depressive, di analisi più difficili, le conclusioni portano comunque a una correlazione relativamente debole; per la malattia di Parkinson, infine, mancano informazioni sufficienti per una valutazione conclusiva.

Ahlbom I.C. e coll.<sup>(3)</sup>, analizzando nell’ambito della ICNIRP la “voluminosa lette-

**Campi ELF e SNC  
nei soggetti  
professionalmente  
esposti**

Tabella 1

Rischio di morte per sclerosi laterale amiotrofica  
in lavoratori professionalmente esposti a campi magnetici  
(su dati di Savitz e coll. rif. 4)

In base agli <i>anni di lavoro</i> trascorsi in ambiente esposto a campi magnetici ELF	Rischio di morte per SLA attribuibile al campo magnetico in rapporto ad una esposizione inferiore a 5 anni
da 5 a 20 anni	RR = 2.0 95% CI (0.7-6.0)
oltre 20 anni	RR = 3.1 95% CI (1.0-9.8)
In base alla <i>esposizione cumulativa</i> al campo magnetico per 20 anni e oltre (valutata con misure di campo)	Rischio di morte per SLA attribuibile al campo magnetico in rapporto al livello di campo più basso
al livello intermedio	RR = 2.3 95% CI (0.8-6.6)
al livello più alto	RR = 3.1 95% CI (1.0-9.2)

ratura epidemiologica” sul *rischio di malattie croniche* indotte da campi e.m., sottolineano sia la diversa qualità dei singoli studi epidemiologici che le difficoltà di accertamenti quantitativi della esposizione. Gli autori concludevano che in mancanza di prove sperimentali ed a causa delle incertezze metodologiche presenti nella letteratura specifica “non vi è alcuna malattia cronica per la quale le relazioni con i campi e.m. possano considerarsi come accertati”. Esistono invece “numerosi dati di alta qualità per i tumori dell’età infantile ed anche per la leucemia e le neoplasie cerebrali dell’adulto in rapporto ad esposizioni professionali”. Per quanto riguarda, infine, la *sclerosi laterale amiotrofica* esistono le prove epidemiologiche di una correlazione fra SLA ed esposizione professionale ai campi elettromagnetici, pur non potendosi escludere fattori di confondimento.

In uno studio casistico del 2002 di Noonan e coll.<sup>(6)</sup> (Dep. of Environmental Health, Colorado University) condotto sui maschi morti nello Stato del Colorado fra il 1987 e il 1996 per malattia di Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica e malattia di Parkinson, finalizzato alla ricerca di un rapporto fra queste malattie neurodegenerative e l’esposizione professionale ai campi magnetici, vennero utilizzati comparativamente tre diversi metodi di valutazione della esposizione al campo. Una correlazione positiva si poté osservare con tutti e tre i metodi di valutazione dosimetrica solo per la *malattia di Parkinson* con un

rapporto di probabilità (OR) di 1.50 (95% CI 1.02-2.19) per la categoria più alta della matrice esposizione-attività. Per la *sclerosi laterale amiotrofica* si dimostrò una correlazione positiva con l’esposizione professionale ai campi elettrici (OR = 2.30, 95% CI 1.29-4.09), ma non per l’esposizione ai campi magnetici. Per la malattia di Alzheimer, invece, non si poté rilevare alcun dato consistente per un rapporto con l’esposizione a campi magnetici.

In un altro studio svedese del Karolinska Institutet del 2003<sup>(7)</sup> condotto sui lavoratori dell’industria (537.692 uomini e 180.529 donne), finalizzato a stabilire un rapporto fra l’esposizione professionale ai campi magnetici ELF e la mortalità per malattie neurodegenerative, gli esaminandi venivano valutati in base ai tre ultimi censimenti per accertarne il tipo di occupazione, con riferimenti al Registro delle Cause di Morte. I livelli di esposizione ai c.m. ELF erano ottenuti ponendo in relazione l’attività professionale con una matrice esposizione-attività, adottandosi infine 4 livelli di esposizione e considerando l’esposizione ai campi sia come causa primaria di morte, sia come possibile concausa.

Il rischio di morte per *malattia di Alzheimer* come causa o concausa andò aumentando con la crescente esposizione ai campi magnetici ELF sia fra gli uomini che fra le donne, con un rischio relativo (RR) di 4.0 (95% CI 1.4-11.7) nel gruppo di esposizione più alta per l’insieme dei due sessi.

Per la *sclerosi laterale amiotrofica* si poté rilevare un RR di 2.2 (95% CI, 1.0-4.7) nel gruppo di esposizione più elevata, con chiara indicazione di un esistente rapporto fra esposizione e risposta. Nessuna indicazione di aumentato rischio poté invece emergere per la malattia di Parkinson e la sclerosi multipla.

In una indagine epidemiologica dell'Institute of Cancer Epidemiology di Copenhagen condotta nel 2004 tra gli operatori danesi dell'industria esposti a campi e.m. di 50 Hz <sup>(8)</sup>, il rischio di malattie neurodegenerative venne considerato in rapporto alla esposizione occupazionale ai campi, alla latenza dell'evento e alla durata dell'impiego, sviluppando a tal fine una specifica matrice esposizione-attività, poi convalidata con misure dirette dei campi durante una giornata lavorativa.

Dal confronto col Registro Nazionale di Mortalità i dati acquisiti rivelarono un significativo aumento del tasso complessivo di mortalità per la *sclerosi laterale amiotrofica* con un trend in aumento in funzione della durata di attività lavorativa. Si poté inoltre

osservare un significativo aumento del tasso di mortalità a causa di *accidenti elettrici*, tanto da ipotizzarsi che l'aumentata mortalità per SLA, oltre che con l'esposizione ai campi e.m. di 50 Hz potesse correlarsi anche con gli shock elettrici subiti. Il reperto di un rischio aumentato di SLA trovò inoltre conferma da un confronto fra i dati epidemiologici e il Registro Ospedaliero Nazionale. Quanto alla *sclerosi multipla* il confronto tra i dati raccolti nell'indagine e il Registro della Sclerosi Multipla rivelò un rischio aumentato ma non in maniera significativa. Non emersero per contro chiare prove di una correlazione fra campi e.m. di 50 Hz e altre malattie neurodegenerative.

### Discussione

Da uno sguardo d'insieme ai dati epidemiologici sopra riferiti e sintetizzati nella Tabella 2 balza all'evidenza la costanza di correlazioni positive fra l'esposizione professionale ai campi e.m. industriali di 50 Hz e un rischio aumentato di morte per *sclerosi laterale amiotrofica*. Va inoltre sottolineato che in

Tabella 2					
Rischio di morte per malattie neurodegenerative da esposizione professionale a campi e.m. ELF					
Rif.	AA	ALZHEIMER	S L A	PARKINSON	S M
(4)	Savitz e coll. 1998	solo un debole rapporto	RR fra 2.0 e 3.1 (v.Tabella I)	No	—
(5)	Ahlbom 2001	—	Si dati relativamente forti	dati insufficienti	—
(3)	Ahlbom e coll. 2001	—	Si possibili fattori di confondimento	—	—
(6)	Noonan e coll. 2002	No	OR = 2.30 solo a campi E non a campi H	OR = 1.50	—
(7)	Hakansson e coll. 2003	RR = 4,0	RR = 2.2	No	No
(8)	Johansen e coll. 2004	No	Si aumento significativo	No	Si aumento non significativo

Si, esistono prove epidemiologiche  
SLA, sclerosi laterale amiotrofica  
RR, rischio relativo

No, non esistono prove epidemiologiche  
SM, sclerosi multipla  
OR, odds ratio (rapporto di probabilità)

diversi rapporti dove si concludeva per una correlazione positiva fra esposizione ai campi e SLA, veniva anche rilevato un trend in aumento del bioeffetto neuropatologico con la durata della esposizione<sup>(4,7,8)</sup>.

Emerge invece una notevole discrepanza di risultati epidemiologici per quanto riguarda il rischio di morte per *malattia di Alzheimer*, che non viene considerato o quasi da 5 rapporti su 6 e invece stimato nella misura di un RR pari a 4.0 nello studio svedese su oltre 700.000 lavoratori dell'industria<sup>(7)</sup>.

Anche per la *malattia di Parkinson* si osservano discrepanze fra le correlazioni negative o insufficienti di 5 studi su 6 e l'OR di 1.50 nello studio dell'Università del Colorado<sup>(6)</sup>. Ugualmente, per la *sclerosi multipla* abbiamo soltanto una segnalazione di correlazione positiva, ma non significativa, nello studio danese<sup>(8)</sup>.

Ritornando alla sclerosi laterale amiotrofica, la costanza dei risultati epidemiologici nel fissare un rischio relativo (RR) di morte compreso fra 2.0 e 3.0 a seconda dei valori-base di riferimento fa indubbiamente pensare. La SLA (malattia degenerativa di tutto il sistema neuronale motore dalla corteccia cerebrale ai nuclei del ponte e fino alle corna anteriori del midollo spinale) si appalesa dunque come la malattia neurodegenerativa più facilmente inducibile dai campi e.m. ELF di origine industriale. Motivo sufficiente a spingere la ricerca sul perché di una interazione così specifica e selettiva fra i campi e.m. di 50 Hz e il sistema neuronale motore.

Per quanto riguarda invece le discrepanze di risultati emerse per le altre malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson, SM) possono indubbiamente giocare tutte le difficoltà più volte segnalate in letteratura a proposito delle indagini epidemiologiche; difficoltà non soltanto metodologiche ma anche legate a possibili differenze genetiche e ambientali agenti come fattori di confondimento.

A maggior ragione acquistano rilievo le correlazioni positive costantemente riportate per la SLA, che inducono a ulteriori approfondimenti del problema sia sul piano medico e neurofisiologico che sul piano fisico-medico. Potrà infatti essere interessante scendere a stime teoriche e misure sperimentali della distribuzione dell'energia e.m. all'interno del cervello, anche in vista di

quanto asserito da Noonan e coll.<sup>(6)</sup>: essere la SLA positivamente correlata con l'esposizione professionale ai campi elettrici (OR = 2.30) ma non con l'esposizione ai campi magnetici, dato tuttavia in contrasto con quanto riferiscono tutti gli altri autori<sup>(3,4,5,7,8)</sup>.

Le stesse valutazioni "dosimetriche" dovrebbero interessare anche le ricerche sull'Alzheimer, il Parkinson e la sclerosi multipla, pur essendo vero che in questi casi l'epidemiologia sembra indicare un peso patogenetico dei campi e.m. molto inferiore rispetto alla SLA. È tuttavia inquietante - anche se isolato - quel valore di RR per l'Alzheimer pari a 4.0 nella indagine svedese condotta su oltre 700.000 operatori<sup>(7)</sup>.

Certamente il SNC, ricco di un'attività elettromagnetica che si estende su diverse frequenze, dalle ELF più basse alle microonde, può essere un facile bersaglio di campi elettromagnetici di 50 Hz soprattutto per quegli operatori dell'industria che si espongono molto a lungo ai campi generati dalle varie attrezzature senza cambiare o solo di poco la loro posizione di lavoro.

Ma l'intrigante quesito è sul come mai l'azione dannosa dei campi e.m. debba esplicarsi *selettivamente* o *prevalentemente* sulla via motoria cortico-ponto-spinale (nella SLA) piuttosto che sui nuclei grigi della base o su altre aree della corteccia cerebrale.

E qui sarà necessario indagare sulle possibili *differenze di elettromagnetosensibilità* delle diverse componenti del sistema nervoso centrale, organo tutt'altro che omogeneo e funzionante a zone altamente specializzate, quale *organo in serie* e non *in parallelo* per usare le definizioni di Niemierko e Goitein<sup>(9)</sup>.

Per quanto riguarda la sclerosi multipla il problema non è certo più semplice, in quanto le *placche* caratterizzanti la malattia possono localizzarsi a caso in qualunque zona del SNC, alternandosi a zone di tessuto nervoso soltanto in apparenza indenni. Secondo i dati più recenti, infatti, si riconosce nella SM un danno diffuso anche nella sostanza bianca apparentemente indenne<sup>(10)</sup> e nella sostanza grigia della corteccia cerebrale e dei nuclei grigi della base<sup>(11,12)</sup>.

Infine, in una ricerca sui rapporti fra campi e.m. e malattie neurodegenerative non si potranno nemmeno ignorare alcuni dati emersi da recenti ricerche di biochimica che possono riflettersi sulle modalità di interazio-

ne fra i campi e.m. ELF e le diverse zone del cervello. Basti ricordare che la sclerosi laterale amiotrofica e l'Alzheimer sono oggi considerate "protein-misfolding diseases"<sup>(13)</sup>, dove il responsabile del cattivo ripiegamento del nastro polipeptidico di certe proteine importanti come ad es. la SOD (superossidodismutasi) sembra essere il gruppo prostetico della proteina (il cosiddetto cappuccio) contenente rame. Ed inoltre, che in una ricerca relativa all'alta incidenza di malattie neurodegenerative nell'isola di Guam (Alzheimer, sindromi Parkinson-simili, SLA e SM) il terreno delle zone ad alta incidenza patologica rivelò valori di suscettività magnetica 5 volte superiori alle zone circostanti e indenni, a causa di un alto contenuto in Al, Fe, Mn, Sr, Br e di un basso contenuto in Mg e Ca.

Situazione responsabile, secondo Purdey<sup>(14)</sup>, di conseguenze particolarmente gravi per il SNC dell'uomo, da ricondursi alla catena alimentare.

I suggerimenti per un'analisi del contenuto in elementi paramagnetici nelle diverse regioni del cervello sono evidenti e meritano un approfondimento.

#### Riferimenti bibliografici

1. Binswanger O, Siemerling E. e coll. Trattato di Psichiatria. Traduzione italiana di G. Dalma. Vallardi Editore, Milano, 1927. pag.96
2. Busijeta I, Gomzi M, Trosi I (in Croato). Biological effects of nonionizing radiation: low frequency electromagnetic fields (Review). Archiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju 51(1): 35-51, 2000
3. Ahibom IC, Cardis E, Green A e coll. ICNIRP standing committee on Epidemiology. Review of the epidemiologic literature on EMF and Health (Review). Environmental Health Perspectives, 109 Suppl. 6: 911-933, 2001
4. Savitz DA, Checkoway H, Loomis DP. Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. Epidemiology 9(4): 398-404, 1998
5. Ahlbom A. Neurodegenerative diseases, suicide and depressive symptoms in relation to EMF. Bioelectromagnetics Suppl. 5: S132-S143, 2001
6. Noonan CW, Reif JS, Yost M, Touchstone J. Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. Scandinavian J Work Environ Health 28(1): 42-48, 2002
7. Hakansson N, Gustavsson P, Johansen C, Floderus B. Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. Epidemiology 14(4): 420-426, discussion 427-428, 2003  
Comment in Epidemiology 15(2): 253-254, 2004; author's reply 254
8. Johansen C. Electromagnetic fields and health effects - epidemiologic studies of cancer, diseases of the central nervous system and arrhythmia-related disease. Scand J Work Environ Health 30 suppl. 1: 1-30, 2004
9. Niemierko A, Goitein M. Modelling of normal tissue response to radiation: the critical volume model. Int J Rad Oncol Biol Phys 25: 135-145, 1992
10. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain Pathol 17(2): 210-218, 2007
11. Vanderlocht J, Hellings N, Hendriks JJ, Stinissen P. Current trends in multiple sclerosis research: an update on pathogenic concepts. Acta Neurol Belg 106(4): 180-190, 2006
12. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. Neurology 68(9): 634-642, 2007
13. Kastenholz B. New hope for the diagnosis and therapy of Alzheimer's disease (Review). Protein Pept Lett 14(4): 389-393, 2007
14. Purdey M. Elevated levels of ferrimagnetic metals in foodchains supporting the Guam cluster of neurodegeneration: do metal nucleated crystal contaminants evoke magnetic fields that initiate the progressive pathogenesis of neurodegeneration? Medical Hypotheses 63(5): 793.-809, 2004

# EFFETTI TERAPEUTICI DEI CAMPI MAGNETICI ELF SULLA SCLEROSI MULTIPLA

Dai Picotesla ai Millitesla

Franco Bistolfi

L.D. in Radiologia e in Radiobiologia

Per un più ampio sviluppo di questo tema v.

F. Bistolfi "Extremely low-frequency pulsed magnetic fields and multiple sclerosis: effect on neurotransmission alone or also on immunomodulation? Building a working hypothesis".

The Neuroradiology Journal 20: 676-693, 2007

## 1. Introduzione

È noto che il sistema nervoso centrale (SNC) è, fra i diversi sistemi dell'organismo umano il più ricco di attività elettrica e magnetica. La neurotrasmissione dei segnali lungo gli assoni delle cellule neuronali e attraverso le sinapsi avviene infatti con meccanismi elettro-chimici; la stessa attività cerebrale è rivelata dalle onde elettroencefalografiche di frequenza ELF, comprese fra pochi Hz e poche decine di Hz; da diversi anni, inoltre, l'uso dello SQUID (Superconductive Quantum Interference Device) consente di registrare i debolissimi campi magnetici nell'ordine dei pT emessi da centri epilettogeni e di localizzarne la sorgente (magnetoencefalografia)<sup>(1)</sup>.

Ne discende che il SNC è sicuramente anche un organo capace di interagire con i campi elettromagnetici esogeni soprattutto con quelli di frequenza estremamente bassa (campi ELF), ma gli effetti biologici dell'interazione fra campi ELF e cervello dipenderanno da svariati fattori, primi fra i quali l'intensità del campo e la durata di esposizione del soggetto.

Alcune ricerche epidemiologiche recentemente condotte su lavoratori dell'industria esposti a campi magnetici ELF di alta intensità hanno dimostrato un aumentato rischio di malattie neurodegenerative<sup>(2,3,4)</sup>.

Per contro, diversi lavori usciti negli ultimi 15 anni hanno dimostrato che i campi

magnetici pulsati ELF di bassa intensità possono essere utilmente impiegati nella terapia della sclerosi multipla<sup>(5,6,7,8-22)</sup>. E ciò non sorprende, giacché anche per altri agenti fisici o chimici cui l'uomo è esposto gli effetti dell'interazione possono essere diametralmente opposti (dannosi o terapeutici) in funzione dei parametri di esposizione.

## 2. Richiami sulla sclerosi multipla

Malattia infiammatoria cronica demielinizante su base autoimmune, la sclerosi multipla (SM) è altamente invalidante in soggetti giovani-adulti (15-50 anni) con gravi conseguenze individuali, familiari e sociali. Essa presenta un vasto insieme di fenomeni biologici non tutti spiegabili con la sola demielinizzazione<sup>(23,24,25)</sup>, evento che resta tuttavia il segno caratteristico della lesione elementare: la placca\*.

Si ricorda inoltre che le placche sono distribuite a caso non soltanto nella sostanza bianca ma anche nella sostanza grigia della corteccia cerebrale e dei nuclei grigi della base<sup>(24,26)</sup>; che le placche sono formate da cellule del sistema immunitario (linfociti B e T, macrofagi, cellule della microglia e cellule dendritiche) (Fig. 1) in contatto aggressivo con la guaina mielinica che avvolge gli assoni neuronali<sup>(27,28,29)</sup>; che gli oligodendrociti deputati alla sintesi della mielina (Fig. 2) sono fortemente ridotti nelle aree di demielinizzazione cronica<sup>(29)</sup> al pari dei loro elementi precursori, le cellule staminali OPC<sup>(30)</sup>.

\* La sclerosi multipla va anche sotto il nome di sclerosi a placche.

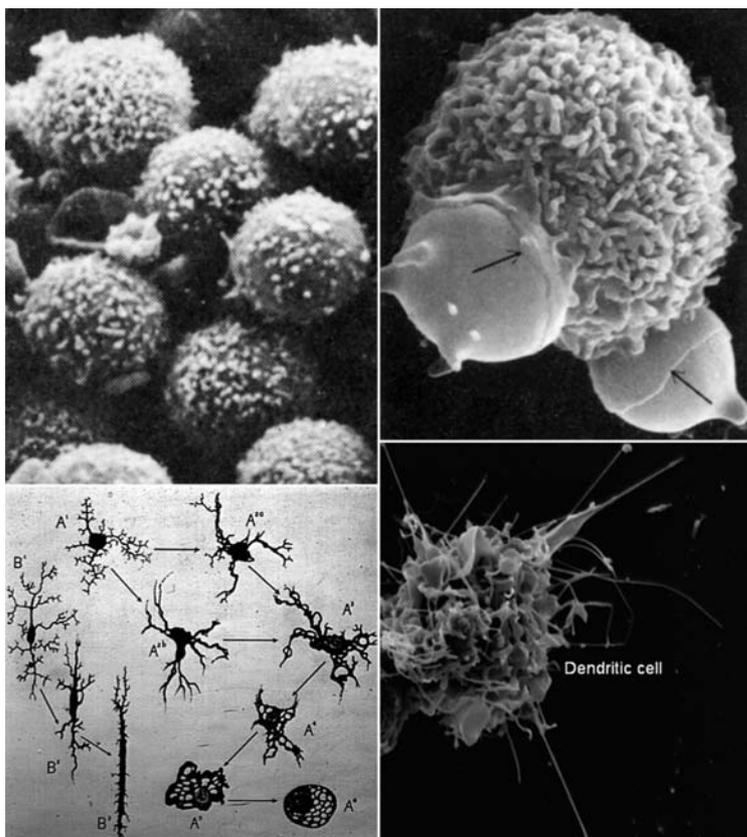


Figura 1

Cellule del sistema immunitario tappezzate da villi e microvilli.  
 Da sinistra in alto e in senso orario: linfociti, macrofago fagocitante  
 due eritrociti, cellule dendritiche, cellule della microglia.  
 Da F. Bistolfi in "The Neuroradiology J. 20:676-693, 2007" (rif. 72),  
 modificata

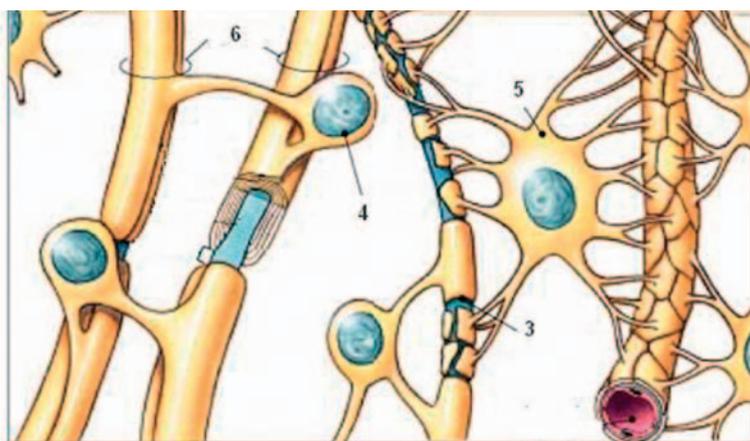


Figura 2

Oligodendrociti (4) che sintetizzano la guaina mielinica (6) intorno  
 agli assoni (3). Astrocita (5). Da F. Bistolfi in "The Neuroradiology J.  
 20:676-693, 2007" (rif. 72), modificata

Si configura pertanto un quadro di infiammazione cronica automantenentesi<sup>(28)</sup> con demielinizzazione autoimmune ad opera delle cellule formanti la placca. Accanto a questo modello infiammatorio esiste anche un più recente modello complementare neurodegenerativo<sup>(31)</sup>, secondo il quale il danno assonale è già visibile negli stadi precoci della malattia e può anche osservarsi con carattere lentamente progressivo negli stadi tardivi, pur in assenza di segni infiammatori.

La perdita del rivestimento mielinico e il difetto di neurotrasmissione assonale e sinaptica sono le due componenti della SM verso le quali si indirizzano le attuali misure terapeutiche: interferone beta 1-a, interferone beta 1-b, glatiramer acetato, farmaci vari a scopo sintomatico, procedimenti di immunosoppressione con farmaci antiproliferativi o con irradiazione linfoide totale<sup>(32,33,34,35,36)</sup>.

Il decorso clinico della SM è cronico, con fasi di esacerbazione e remissione intervallate da pause, lunghe all'inizio ma sempre più brevi nel corso degli anni, fino allo sviluppo di una forma cronica progressiva. Nonostante l'efficacia temporanea della terapia medica, la gravità della SM autorizza la ricerca di vie terapeutiche nuove o integrative di quelle ora in atto, fra le quali i campi magnetici pulsati ELF di bassa intensità sembrano rivestire un ruolo di primo piano.

### 3. Campi magnetici pulsati ELF di pochi pT e sclerosi multipla.

**Effetti sulla neurotrasmissione.**

**La pluriennale esperienza di Sandyk.**

Fra il 1992 e il 1999 Sandyk pubblicò su *International J. of Neuroscience* numerosi lavori, alcuni dei quali in collaborazione (8,9,10,11, 14,15,16), relativi ad alcune decine di pazienti affetti da SM di lunga durata (5-37 anni) e trattati mediante l'esposizione del cranio a campi magnetici pulsati ELF di 5 Hz e 7.5 pT ( $7.5 \times 10^{-12}$  T). Campi considerati "fisiologici" sia per la frequenza, nell'ordine delle frequenze EEG, che per i valori di induzione magnetica, nell'ordine dei segnali biomagnetici spontanei del cervello ( $10^{-12}$ T per il ritmo alfa)<sup>(1)</sup>; condizioni che rendono possibile il verificarsi delle interazioni di risonanza alla Jacobson<sup>(37)</sup> fra il campo applicato a le funzioni cerebrali.

Le sedute, di 20'30'45', si succedevano per 2 o 3 giorni consecutivi o per due-tre volte alla settimana, od anche per una sola volta alla settimana in cicli ripetuti nel corso di mesi o anni.

Tutti i casi descritti erano polisintomatici, ma Sandyk richiama di volta in volta l'attenzione su uno o più sintomi in particolare, per analizzarne la risposta al campo magnetico e chiarire i meccanismi d'azione.

Un'analisi della casistica in oggetto è stata condotta da chi scrive in un precedente lavoro<sup>(72)</sup>, sicché basterà qui ricordare che le due principali risposte al trattamento, la *risoluzione completa* di un determinato sintomo o il suo consistente *miglioramento* si verificavano talora con estrema rapidità, entro pochi giorni, ma il più delle volte dopo settimane o mesi di cura.

La grande rapidità nell'ottenere la risoluzione completa o il netto miglioramento di certi sintomi, già dopo una o due sedute o al massimo dopo 4 o 5 sedute di 20' 30' 45', giustifica il meccanismo d'azione proposto da Sandyk. Precisamente, un effetto del campo magnetico sulla neurotrasmissione assonale e sinaptica più che sulla remielinizzazione, processo troppo lento. In particolare, i campi magnetici pulsati di pochi pT e 5 Hz agirebbero sulla neurotrasmissione in quanto capaci di correggere la deficienza del neurotrasmettitore serotonina (5 HT) che caratterizza la SM<sup>(10,11,12,17,20)</sup>; correzione a sua volta mediata dalla resincronizzazione

magnetoindotta del ritmo circadiano di secrezione della melatonina da parte della ghiandola pineale<sup>(8,13,18,19,21,22)</sup>.

Si rammenta, a questo riguardo, che l'azione di campi magnetici molto deboli sulla ghiandola pineale e sulla sua funzione regolatrice dei ritmi circadiani era già stata dimostrata negli anni '80 da Semm e coll.<sup>(38)</sup> e da Brown e coll.<sup>(39)</sup>.

### 4. Campi magnetici pulsati ELF di pochi mT e sclerosi multipla. Possibili effetti sulla immunomodulazione. Una ipotesi di lavoro dell'autore.

#### 4.1 Generalità sui rapporti fra campi magnetici ELF e cellule immunocompetenti

I campi magnetici pulsati ELF di pochi mT, il cui valore di induzione magnetica è  $10^9$  volte superiore ai pochi pT impiegati da Sandyk nel trattamento della SM (v. par. 3), si dimostrano efficaci nel modificare la morfologia e alcune funzioni delle cellule immunocompetenti, segnatamente dei linfociti. Ciò emerge da una vasta letteratura, analizzata nel rif. 72, le cui conclusioni dicono in sintesi che i campi magnetici ELF esercitano sulle cellule immunocompetenti esposte *in vitro* effetti sicuramente non termici, ora di stimolazione ora di inibizione, in funzione sia dei parametri di esposizione che dello stato funzionale delle cellule, i linfociti attivati rivelandosi più responsivi dei linfociti in riposo<sup>(40-47)</sup>.

La frequenza impiegata è quasi sempre di 50 Hz, mentre la forma d'onda può essere sinusoidale o non sinusoidale (onda quadra, a denti di sega). Pur essendo difficile in questo settore della biofisica stabilire precisi rapporti fra dose ed effetto, possiamo dire molto genericamente che nelle diverse sperimentazioni è individuabile un certo andamento, secondo il quale dal *mancato effetto* per campi molto bassi si arriva a *effetti di stimolazione* e infine di *inibizione* per campi via via crescenti fino ai 10 mT.

Ricordiamo inoltre che l'azione dei campi ELF si esplica principalmente sulle macromolecole proteiche, sui recettori e i canali ionici indovati nella membrana plasmatica, sicché ne conseguono effetti sulla durata del legame ligando-recettore<sup>(48)</sup>, sul *clustering* delle proteine transmembrana<sup>(49)</sup>, sull'attivazione di macromolecole enzimatiche<sup>(50,51)</sup> e

sulla mobilitazione del calcio extracellulare attraverso i rispettivi canali ionici<sup>(40,41,52,53,54)</sup>.

Tutto ciò dipende dal fatto che i surricordati microorganelli di membrana sono strutture proteiche quaternarie costituite da alfa-eliche e piani beta in vario numero e con assetto spaziale diverso da proteina a proteina a determinarne la specificità. Alfa-eliche e piani beta sono dotati di anisotropia di suscettività diamagnetica, al pari delle lunghe molecole fosfolipidiche costituenti lo scheletro a palizzata della membrana cellulare.

Le cellule immunocompetenti presenti nella placca potranno pertanto *svolgere le loro funzioni mielinotossiche soltanto se i diversi organelli di membrana si*

*mantengono morfologicamente e funzionalmente intatti*, perchè da questa condizione dipendono sia la corretta ricezione dei segnali extracellulari che la loro trasduzione e il trasferimento all'interno della cellula.

Se, dunque, la membrana delle cellule della placca deve restare intatta per il loro specifico funzionamento, le *profonde alterazioni morfologiche* indotte nella membrana stessa da parte di campi ELF pulsati di pochi mT e 50-100 Hz<sup>(55-60)</sup>, alterazioni da noi indicate per brevità come "effetto Marinozzi", non potranno restare senza conseguenze su molte funzioni membrana-dipendenti: migrazione cellulare, attività macrofagica, presentazione degli antigeni, riconoscimento fra cellule<sup>(72)</sup>.

#### 4.2 Effetto Marinozzi e cellule della placca.

##### *Un boost elettromagnetico immunomodulatore*

Le cellule del sistema immunitario coinvolte nella SM (linfociti B e T, macrofagi, microglia, cellule dendritiche) non solo formano le placche, ma si trovano anche distribuite a caso nella sostanza bianca apparentemente indenne<sup>(23,28)</sup> e, per quanto riguarda i follicoli di linfociti B, nei solchi meningei<sup>(61)</sup>.

Tutte le cellule sopra ricordate sono riccamente tappezzate da *microvilli* (Fig. 1), protrusioni di membrana contenenti un'anima di filamenti di F-actina comunicanti col citoplasma e il cui numero può variare secondo lo stato funzionale della cellula<sup>(62,63)</sup>.

Ritenuti importanti per la migrazione cellulare, i microvilli hanno proprietà biofisiche che ne fanno possibili sensori elettromagnetici<sup>(64)</sup>.

La "scomparsa dei microvilli" ad opera di campi magnetici ELF di pochi mT è una delle caratteristiche salienti dell'effetto Marinozzi (Fig. 3) ed è stata dimostrata su diversi tipi cellulari, comprese le cellule linfoidi, da Marinozzi e coll. nel 1982<sup>(55,56)</sup> (Fig. 3 e 4), da Paradisi e coll. nel 1993<sup>(57)</sup>, da Santoro e coll. nel 1997<sup>(58)</sup>, da Lisi e coll., nel 2000<sup>(59)</sup> e ancora da Grimaldi e coll. nel 2004<sup>(60)</sup>.

La Tabella 1 ne riassume le informazioni essenziali.

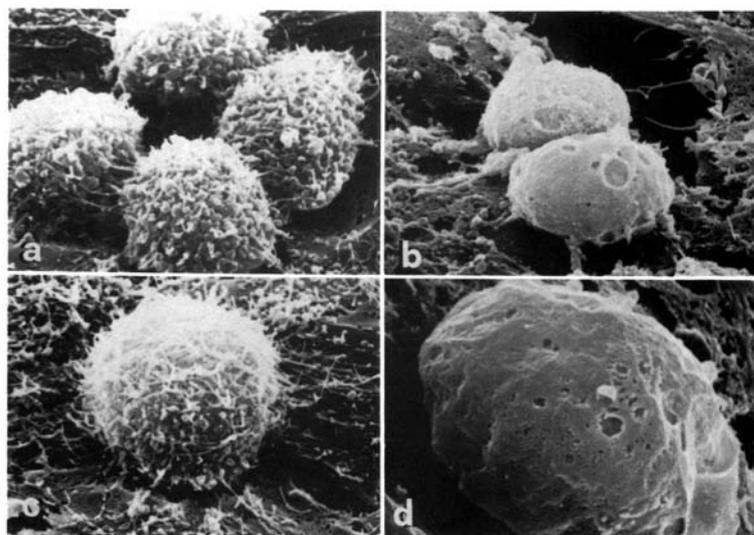


Figura 3

Effetto Marinozzi (b, d) indotto su cellule Hep 2 (a, c) con campi magnetici come in figura 4. Da G. Marinozzi e coll. (rif. 55) in F. Bistolfi (rif. 56)

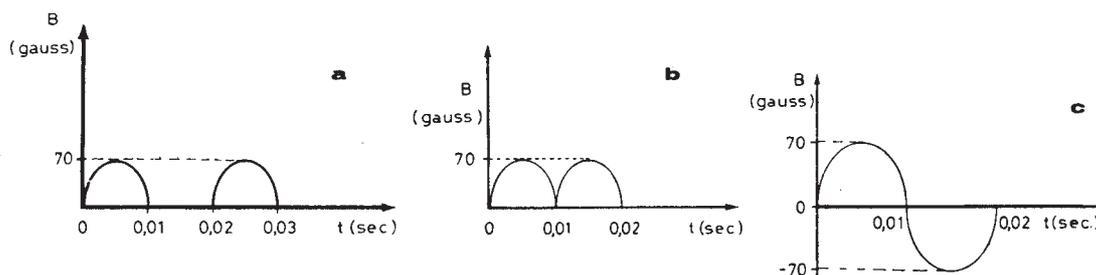


Figura 4 - Forma d'onda dei campi magnetici utilizzati da Marinozzi e coll.  
L'onda più efficace si è rivelata la b. Da F. Bistolfi (rif. 56)

Marinozzi e coll. 1982 (55)	cellule Hep 2	tre forme d'onda (v. Fig. 4) 50/100 Hz	7 mT x 1 h 32 h	scomparsa di microvilli, filopodi e blebs, aspetto rugoso di membrana con apparenti interruzioni (v. Fig. 3)
Paradisi e coll. 1993 (57)	cellule K 562	sinusoid. 50 Hz	2.5 mT x 24-72 h	scomparsa dei microvilli e diffuso <i>blebbing</i> della membrana
Santoro e coll. 1997 (58)	cellule linfoidi umane Raji	sinusoid. 50 Hz	2 mT x 24-72 h	ridotta fluidità di membrana scomparsa dei microvilli redistribuzione filamenti di F-actina nel CSK
Lisi e coll. 2000 (59)	cellule linfoidi umane Raji	sinusoid. 50 Hz	2 mT x 13-64 h	scomparsa dei microvilli progressiva comparsa di profonde inflessioni redistribuzione filamenti di F-actina nel CSK
Grimaldi e coll. 2004 (60)	cellule B trasform. Raji	sinusoid. 50 Hz	2 mT x 9-64 h	scomparsa di microvilli e pseudopodi comparsa di rugosità e strette inflessioni nella membrana

Tabella 1- Effetto Marinozzi da campi magnetici tempo-variabili ELF nell'ordine dei mT

Da diversi autori<sup>(65-68)</sup> l'effetto Marinozzi è stato osservato fra il 2003 e il 2006 anche sotto l'azione di campi magnetici statici di 6-8 mT, tanto che potremmo definirlo come un effetto caratterizzato da:

- *alterazioni morfologiche* di grado elevato della membrana cellulare;
- *indotte* da campi magnetici tempo-variabili ELF, ma anche da campi magnetici statici nell'ordine dei mT;
- *caratterizzate* da uno o più dei seguenti effetti parziali:
  - scomparsa dei microvilli
  - loro trasformazione in microvilli irregolari o lamellari
  - scomparsa delle *blebs* (formazioni bollose) preesistenti
  - induzione di un *blebbing* diffuso
  - creazione di profonde rugosità
  - allisciamento di una membrana in precedenza a picchi e vallate
  - creazione di apparenti discontinuità nella membrana stessa
- *sostenute* da un riarrangiamento magnetomeccanico dei filamenti di F-actina, notoriamente dotati di anisotropia di suscettività diamagnetica.

L'effetto Marinozzi non uccide le cellule<sup>(57,59)</sup>, ma si è potuto dimostrare sperimentalmente che esso influisce su almeno una importante funzione della membrana cellulare: il riconoscimento fra cellule<sup>(67)</sup>. Anche altre funzioni di membrana ne vengono probabilmente sovvertite, *a causa della distorsione che le profonde alterazioni morfologiche della membrana cellulare inducono sulla struttura proteica quaternaria dei canali ionici e dei recettori*.

Ne sarebbero causa la magnetosensibilità delle strutture proteiche elementari (alfa-eliche e piani beta) ma anche, secondo Rosen<sup>(69)</sup>, la deformazione indotta dal campo magnetico nei fosfolipidi di membrana e da questi trasmessa alle proteine dei canali ionici che ne sono avvolti, tutti effetti enormemente potenziati dal fenomeno fisico della cooperatività<sup>(70,71)</sup>.

Il rationale della nostra ipotesi di lavoro poggia dunque sulla **induzione dell'effetto Marinozzi nelle cellule della placca al fine di rallentare l'attività mielinodestruttrice**.

L'aggiunta dei campi magnetici pulsati ELF di pochi mT alla terapia farmacologica della SM verrebbe così ad assumere un ruolo di *boost elettromagnetico immunomodulatore* sulle cellule della placca, incrementando l'azione generale dei farmaci, senza aumentare gli effetti collaterali, talvolta anche gravi.

## 5. Conclusioni

Perché l'ipotesi di lavoro proposta possa tradursi in applicazioni cliniche è tuttavia necessario accertare sperimentalmente una serie di fatti qui di seguito soltanto enunciati, ma discussi più a fondo nel già citato lavoro<sup>(72)</sup>:

- accertare che l'effetto Marinozzi si verifichi anche *in vivo* e che si manifesti anche sulla microglia e sulle cellule dendritiche;
- accertarne la durata e il tasso di rilassamento;
- vedere con ricerche simultanee di citochimica e di imaging ultramicroscopico quali funzioni risultino alterate nelle cellule che subiscono l'effetto Marinozzi, oggi note solo in parte;
- accertare l'eventuale azione di stimolazione dei campi magnetici ELF sugli oligodendrociti e sui loro precursori, per un'azione remielinizzante (Fig. 2).

Il trattamento sperimentale della sclerosi

multipla con campi magnetici pulsati ELF di pochi pT, secondo la tecnica di Sandyk, o di pochi mT secondo la nostra proposta dovrà sicuramente coinvolgere più figure specialistiche. Il neurologo, il neuroradiologo e il neurofisiologo in primo luogo, ma anche il bioingegnere e il fisico sia per la progettazione di apparecchiature adeguate e lo studio dell'accoppiamento migliore fra campo magnetico e paziente, sia per la valutazione dei campi elettromagnetici endocranici creati dal campo esterno.

Lo stesso radioterapista potrebbe avervi un ruolo, nella sua veste di specialista aduso all'impiego di energie radianti per ottenere un effetto locale o locoregionale su determinati "bersagli", oltre ad essere in quotidiano contatto con il *concetto di dose* in tutte le sue accezioni (spaziali e cronologiche) e quindi col significato stesso di *boosting dose*.

Sembra ovvio precisare a questo riguardo che, a differenza dalla radioterapia dove il termine *boost* si riferisce alla sovraimpresione con raggi X in piccolo volume di un bersaglio già irradiato con raggi X in grande volume, il nostro *boost elettromagnetico* rappresenta una sovraimpresione immunomodulatrice locale portata con i campi ELF su placche già esposte all'azione immunomodulatrice generale di farmaci anziché di energie elettromagnetiche. Il significato biologico tuttavia non cambia.

L'impegno è grande, ma la posta in gioco è ancora più grande e il problema qui trattato merita di essere conosciuto dalla classe medica e dai collaboratori fisici più largamente di quanto oggi non sia, nonostante l'esistenza di una letteratura convincente e non dell'ultima ora.

## Bibliografia

1. Modena I, Romani G. Biomagnetismo (Generalità e Strumentazione), Cardiomagnetismo e Neuromagnetismo (applicazioni in Italia). In F. Bistolfi (ed.) "Campi Magnetici in Medicina. Biologia Diagnostica Terapia". Edizioni Minerva Medica, Torino 1986, cap. 47 e 48
2. Hakansson N, Gustavsson P, Johansen C, Floderus B. Neurodegenerative disease in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 14(4); 420-426; discussione 427-428, 2003
3. Johansen C. Electromagnetic fields and health effects. *Epidemiologic studies of cancer, disease of the central nervous system and arrhythmia-related heart disease*. *Scand J Work Envi-*

- ron Health 30 (suppl.1): 1-30, 2004
4. Bistolfi F. Campi elettromagnetici e malattie neurodegenerative. Aggiornamenti epidemiologici. *Fisica in Medicina*, 1/2008
  5. Jerabek J. Pulsed magnetotherapy in Czechoslovakia - a review. *Rev Environ Health* 10(2): 127-134, 1994
  6. Broła W, Wegrzyn W, Czernicki J. Effect of variable magnetic field on motor impairment and quality of life in patients with multiple sclerosis. Article in Polish. *Wlad Lek* 55(3-4): 136-143, 2002
  7. Lappin MS, Lawrie FW, Richard TL, Kramer ED. Effects of a pulsed electromagnetic therapy on multiple sclerosis fatigue and quality of life: a double blind, placebo controlled trial. *Altern Ther Health Med* 9(4): 34-48, 2003
  8. Sandyk R, Derpapas K. Magnetic fields normalize visual evoked potentials and brainstem auditory evoked potentials in multiple sclerosis. *Int J Neuroscience* 68(3-4): 241-253, 1993
  9. Sandyk R, Derpapas K. Successful treatment of an acute exacerbation of multiple sclerosis by external magnetic fields. *Int J Neurosci* 70(1-2): 97-105, 1993
  10. Sandyk R, Iacono RP. Resolution of longstanding symptoms of multiple sclerosis by application of picoTesla range magnetic fields. *Int J Neurosci* 70(3-4): 255-269, 1993
  11. Sandyk R, Iacono RP. Multiple sclerosis: improvement of visuo-perceptive functions by picoTesla range magnetic fields. *Int J Neurosci*. 74(1-4): 177-189, 1994
  12. Sandyk R. Paroxysmal itching in multiple sclerosis during treatment with external magnetic fields. *Int J Neurosci* 75(1-2): 65-71, 1994
  13. Sandyk R. Rapid normalization of visual evoked potentials by picoTesla range magnetic fields in chronic progressive multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 77(3-4): 243-259, 1994
  14. Sandyk R, Iacono RP. Improvement by picoTesla range magnetic fields of perceptual-motor performance and visual memory in a patient with chronic progressive multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 78(1-2): 53-66 1994
  15. Sandyk R, Dama L. Weak electromagnetic fields attenuate tremor in multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 79(3-4): 199-212, 1994
  16. Sandyk R, Dann LC. Resolution of Lhermitte's sign in multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci* 81(3-4): 215-224, 1995
  17. Sandyk R. Chronic relapsing multiple sclerosis: a case of rapid recovery by application of weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci* 82(3-4): 223-242, 1995
  18. Sandyk R. Resolution of dysarthria in multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci* 83(1-2): 81-92, 1995
  19. Sandyk R. Suicidal behavior is attenuated in patients with multiple sclerosis by treatment with electromagnetic fields. *Int J Neurosci* 87(1-2): 5-15, 1996
  20. Sandyk R. Lack of correlation between demyelinating plaques on MRI scan and clinical recovery in multiple sclerosis by treatment with electromagnetic fields. *Int J Neurosci* 89(1-2): 29-38, 1997
  21. Sandyk R. Resolution of sleep paralysis by weak electromagnetic fields in a patient with multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 90(3-4): 145-157, 1997
  22. Sandyk R. Treatment with AC pulsed electromagnetic fields normalizes the latency of the visual evoked response in a multiple sclerosis patient with optic atrophy. *Int J Neurosci* 93(3-4): 239-250, 1998
  23. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 17(2): 210-218, 2007
  24. Vanderlocht J, Hellings N, Hendriks JJ, Stinissen P. Current trends in multiple sclerosis research: an update on pathogenic concepts. *Acta Neurol Belg* 106(4): 180-190, 2006
  25. Sandyk R. Therapeutic effects of alternating current pulsed electromagnetic fields in multiple sclerosis. *J Altern Complement Medicine* 3(4): 365-386, 1997
  26. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 68(9): 634-642, 2007
  27. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *Neurologist* 13(2): 45-56, 2007
  28. Dammacco F. *Immunologia in Medicina*. Edi Ermes, Milano 1989, vol. I
  29. Rodriguez M, Scheithauer B. Ultrastructure of multiple sclerosis. *Ultrastruct Pathol* 18(1-2): 3-13, 1994
  30. Zawadzka M, Franklin RJ. Myelin regeneration in demyelinating disorders: new developments in biology and clinical pathology. *Curr Opin Neurol* 20(3): 294-298, 2007
  31. Bruck W. New insights into the pathology of multiple sclerosis: towards a unified concept? *J Neurol* 254 (suppl. 1): 13-19, 2007
  32. <http://mscenter.his.ucsf.edu/treatments.html>
  33. <http://www.nationalmssociety.org/Meds-InterferonBeta1aAvo.asp>
  34. <http://www.nationalmssociety.org/Meds-InterferonBeta1b.asp>
  35. <http://www.nationalmssociety.org/Meds-Gla>

- tiramerAcetate-m.asp
36. Arnon R. Does glatiramer acetate induce neurogenesis in experimental autoimmune encephalomyelitis? *J Neurol* 254 (suppl. 1): 141-146, 2007
  37. Jacobson JI. Pineal-hypothalamic tract mediation of picotesla magnetic fields in the treatment of neurological disorders. *Panminerva Med* 36(4): 201-205, 1994
  38. Semm P, Schneider T, Vollrath L. Effect of a Earth-Strength magnetic field on electrical activity of pineal cells. *Nature* 288: 12, 1980
  39. Brown FA, Scow KM. Magnetic induction of a circadian cycle in hamsters. *J Interdisciplin Cycle Res* 9: 137-145, 1978
  40. Conti P, Gigante GE, Alesse E et al. A role for calcium in the effect of very low frequency electromagnetic field on the blastogenesis of human lymphocytes. *FEBS Lett* 181: 28-32, 1985
  41. Conti P, Gigante GE, Cifone MG et al. Effect of electromagnetic field on two calcium dependent biological systems. *J Bioelectr* 4: 227-236, 1985
  42. Mooney NA, Smith R, Watson BW. Effect of extremely-low frequency pulsed magnetic fields on the mitogenic response of peripheral blood mononuclear cells. *Bioelectromagnetics* 7: 387-394, 1986.
  43. Cossarizza A, Monti D, Bersani F et al. Extremely-low frequency pulsed electromagnetic fields increase cell proliferation in lymphocytes from young and aged subjects. *Biochem Biophys Res Comm* 160: 692-698, 1989
  44. Petrini M, Polidori R, Ambrogi F et al. Effects of different low-frequency electromagnetic fields on lymphocyte activation: at which cellular level? *J Bioelectr* 9: 159-166, 1990
  45. Conti P, Gigante GE, Cifone MG et al. Reduced mitogenic stimulation of human lymphocytes by extremely low frequency electromagnetic fields. *FEBS Lett* 162: 156-160, 1983
  46. Walleczek J, Liburdy RP. Nonthermal 60-Hz sinusoidal magnetic field exposure enhances  $^{45}\text{Ca}^{++}$  uptake in rat thymocytes: dependence on mitogenic activation. *FEBS Lett* 271: 157-160, 1990
  47. Conti P, Gigante GE, Cifone MG et al. Mitogen dose dependent effect of weak pulsed electromagnetic field on lymphocyte blastogenesis. *FEBS Lett* 199: 130-134, 1986
  48. Chiabrera A, Grattarola M, Viviani R. Interaction between electro-magnetic fields and cells: microelectrophoretic effect on ligands and surface receptors. *Bioelectromagnetics* 5: 173-191, 1984
  49. Bersani F, Marinelli F, Ognibene A et al. Intramembrane protein distribution in cell cultures is affected by 50 Hz pulsed magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 18: 463-469, 1997,
  50. Uckun FM, Kurosaki T, Jin J et al. Exposure of B-lineage lymphoid cells to low energy electromagnetic fields stimulates Lyn kinase. *J Biol Chem* 270: 27666-670, 1995
  51. Lindström E, Still M, Mattsson MO et al. ELF magnetic fields initiate protein tyrosine phosphorylation of the T cell receptor complex. *Bioelectrochemistry* 53: 73-78, 2000
  52. Cadossi R, Emilia G, Ceccherelli G, Torelli G. Lymphocytes and pulsing magnetic fields. In Marino AA (ed.) "Modern Bioelectricity" Dekker, New York 1988, pag. 451-496
  53. Papatheofanis FJ. Use of calcium channel antagonists as magnetoprotective agents. *Rad Res* 122: 24-28, 1990
  54. Howell DM, Martz E. Low calcium concentrations support killing by some but not all cytolytic T lymphocytes, and reveal inhibition of a postconjugation step by calcium antagonists. *J Immunol* 140: 1982-1988, 1988
  55. Marinozzi G, Benedetto A, Brandimarte B et al. Effetti dei campi magnetici pulsanti su colture cellulari. *Giorn Ital Oncol* 2: 87-100, 1982
  56. Bistolfi F (ed.) "Campi Magnetici in Medicina. Biologia Diagnostica Terapia". Edizioni Minerva Medica, Torino 1986, pag. 260
  57. 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
  58. Santoro N, Lisi A, Pozzi D et al. Effect of extremely low frequency (ELF) magnetic fields exposure on morphological and biophysical properties of human lymphoid cell line (Raji). *Biochimica et Biophysica Acta* 1357: 285-290, 1997
  59. 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
  60. Grimaldi S, Girasole M, Cricenti A. Lymphoblastoid cells exposed to low-frequency magnetic fields: study by atomic force microscopy. *Methods Molec Biol* 242: 323-339, 2004
  61. Magliozzi R, Howell O, Vora A et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 130 (Pt 4): 1089-1104, 20077
  62. Laschi R, Bianchi FB, Biagini C et al. Aspetti morfo-funzionali dei linfociti umani. In Oliva L (ed.) "Radiobiologia del linfocita". Piccin Editore, Padova 1976, pag. 53-59
  63. Laschi R. Patologia Ultrastrutturale. Editrice

- Compositori, Bologna 1980.
64. Bistolfi F. Are microvilli and cilia sensors of electromagnetic fields? *Physica Medica* 18(3): 85-94, 2002
  65. Chionna A, Dwikat M, Panzarini. E et al. Cell shape and plasma membrane alterations after static magnetic field exposure. *Eur J Histochem* 47(4): 299-308, 2003
  66. Chionna A, Tenuzzo B, Panzarini E et al. Time-dependent modifications of Hep G2 cells during exposure to static magnetic fields. *Bioelectromagnetics* 26(4): 275-286, 2005
  67. Dini L, Abbro L. Bioeffects of moderate-intensity static magnetic fields on cell cultures. *Micron* 36(3): 195-217, 2005
  68. Teodori L, Albertini MC, Uguccioni F et al. Static magnetic fields affect cell size, shape, orientation, and membrane surface of human glioblastoma cells, as demonstrated by electron, optic, and atomic force microscopy. *Cytometry-A* 69(2): 75-85, 2006
  69. Rosen AD. Mechanism of action of moderate-intensity static magnetic fields on biological systems. *Cell Biochem Bio-phys* 39(2): 163-173, 2003
  70. Viti V. Azione di campi magnetici su molecole di interesse biologico. In F. Bistolfi (ed.) "Campi Magnetici in Medicina. Biologia Diagnostica Terapia". Ed. Minerva Medica, Torino 1986, pag. 265-272
  71. Bistolfi F. Strutture diamagnetiche anisotrope e centri paramagnetici. Basi per una sensibilità cellulare differenziata. In F. Bistolfi (ed.) "Campi Magnetici in Medicina. Biologia Diagnostica Terapia". Ed. Minerva Medica, Torino 1986, pag. 273-286
  72. Bistolfi F. Extremely low-frequency pulsed magnetic fields and multiple sclerosis: effects on neurotransmission alone or also on immunomodulation? *Building a working hypothesis. The Neuroradiology Journal* 20: 676-693, 2007



### **Scuola Superiore di Fisica in Medicina "P. Caldirola"**



Centro di Cultura Scientifica "A. Volta"

#### **FISICA, DOSIMETRIA E OTTIMIZZAZIONE NELLA DIAGNOSTICA E TERAPIA MEDICO NUCLEARE**

*Gazzada (VA) - 14 - 16 maggio 2008 - Sede: Centro Convegni "Villa Cagnola"*

Coordinatori Scientifici: M. Brambilla, A. Pilot

Responsabile Scientifico: A. Torresin

#### **LA SICUREZZA LASER NELLE APPLICAZIONI DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE**

*Milano, 5 giugno 2008 - Sede: Istituto Tumori, Milano*

Destinatari: Richiesto accreditamento 50 Fisici, soci regolarmente iscritti

Coordinatori Scientifici: : A. Guasti, R. Marchesini

Responsabile Scientifico: M. Stasi

Tale corso è richiesto dai risultati del fabbisogno formativo compilato dai soci AIFM per il 2007 e dal fatto che il CD dell'AIFM ha indicato questo tema come un elemento strategico fondamentale per la formazione del Fisico medico.

# Una “zoomata” sulle tecniche teoriche e sperimentali per la bio-fisica

## PARTE I

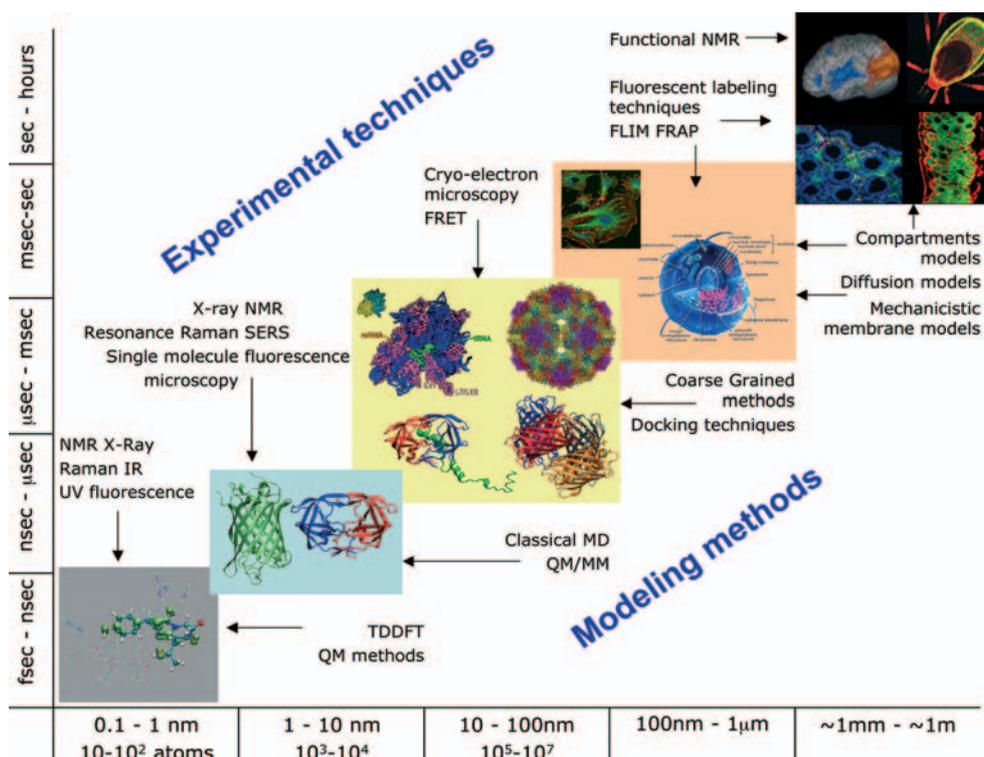
Valentina Tozzini

NEST-CNR-INFM - Scuola Normale Superiore, Pisa

### 1. Introduzione

La materia vivente è caratterizzata da un'incredibile complessità se paragonata anche al più complesso esempio di sistema inorganico: ciascun organismo per “vivere” (ovvero nascere, crescere, riprodursi e morire) deve subire una grande varietà di processi che avvengono su diverse scale di lunghezza e di tempi, come illustrato in Fig 1.

Anche i singoli processi spesso coinvolgono più di uno di questi livelli, risulta pertanto impossibile studiare o descrivere un processo con una singola tecnica sperimentale o modello teorico. Viceversa, molto spesso una visione realistica richiede l'uso sinergico di più tecniche. Per questo motivo la bio-fisica è una scienza intrinsecamente interdisciplinare. Inoltre, la complessità comporta che l'accuratezza ottenibile è generalmente inferiore



**Fig. 1** L'organizzazione gerarchica della materia vivente. Sono riportate le scale di lunghezza e tempo. Le tecniche teoriche e sperimentali tipicamente usate in ciascun livello sono indicate. Sfondo grigio: il sito attivo della Proteina Verde Fluorescente (GFP). Il cromoforo con l'ultimo orbitale occupato sono evidenziati. In secondo piano sono riportate le catene laterali degli amminoacidi in contatto con il cromoforo. Sfondo azzurro: l'intera GFP (in verde) e la proteasi dell'HIV (blu-rosso). Sfondo giallo: il tetramero di DsRed (proteina simile a GFP), la proteasi interagente con il substrato, il ribosoma batterico, il capsido di un Virus. Sfondo arancio: una rappresentazione modello e un'immagine di cellule ottenuta con tecniche di microscopia a fluorescenza. Sfondo nero: esempi di organismi e tessuti visualizzati con tecniche avanzate di imaging in fluorescenza.

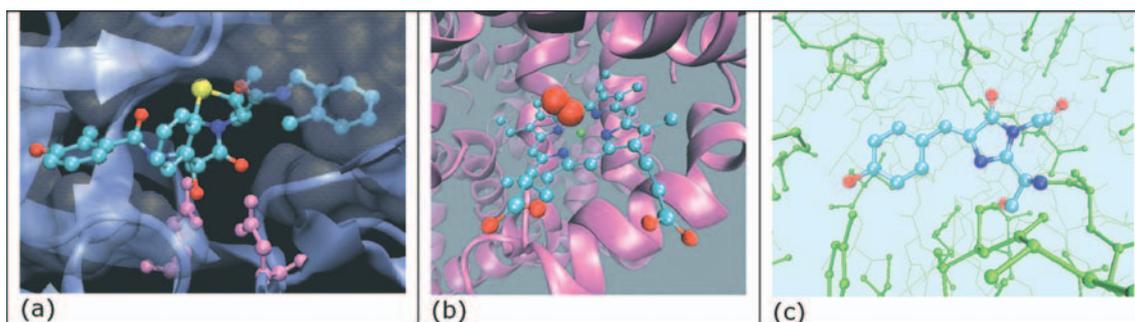
a quella degli altri campi della fisica. Ciononostante, la biofisica ha visto uno sviluppo enorme negli ultimi anni. I fenomeni più interessanti si situano sulla scala nanometrica, una scala critica, dove la trattazione quantistica è troppo complessa e la trattazione classica è insufficiente. Costruire il ponte tra il “sub-nano” e il macroscopico è una sfida anche per le discipline più convenzionali della fisica, come lo stato solido. Il trasferimento delle tecniche specificamente studiate per il nano-mondo da queste alla biofisica ha dato vita al campo delle nano-biotecnologie, considerato attualmente un campo di frontiera della ricerca.

Questo lavoro riporta il contenuto di una serie di lezioni tenute per il corso di Dottorato in Fisica Applicata all’Università di Pisa nell’anno accademico 2006/2007 con lo scopo di dare un’introduzione alle tecniche correnti di biofisica. Gli approcci teorici e

sperimentali sono presentati in parallelo, “zoomando” idealmente dal livello atomico a quello della cellula, con accenni al livello dei tessuti.

## 2. Livello atomico-molecolare

I passi primari delle reazioni biochimiche avvengono di solito sulla scala tra l’Å e il nm e tra il fsec e il nsec. La varietà chimicamente attiva di una proteina può essere sia una molecola staccata dalla proteina (un ligando o un cofattore che attiva/inattiva la proteina), sia una parte della proteina stessa. Questa, insieme agli amminoacidi circostanti che partecipano alla reazione viene detta sito attivo, ha le dimensioni tipiche di 10 Å e contiene di solito un centinaio di atomi. La reazione chimica può essere molto veloce (~fsec), ma è usualmente solo un passo iniziale che dà l’avvio a trasformazioni strutturali molto più lente.



**Fig 2.1** (a) Il sito attivo (in viola) della proteasi dell’HIV-1 (HIV-1pr) con un inibitore (rappresentato con atomi colorati a seconda del tipo). La diade di aspartati, che catalizza la reazione di idrolisi del ligando, è rappresentata in fuxia. Il resto del sito attivo partecipa mantenendo i reagenti in contatto. (b) Il sito attivo dell’emoglobina (rosa). Il gruppo eme (in colori) viene incluso nella proteina dopo il ripiegamento. La molecola di ossigeno (rosso) lega all’atomo di ferro dell’eme (verde). (c) Il sito attivo della GFP è rappresentato in verde, con il cromoforo colorato. Esso si forma attraverso una trasformazione chimica di tre amminoacidi consecutivi durante il ripiegamento della proteina.

### 2.1 Metodi da principi primi per la descrizione quantistica di un sistema

Una reazione chimica, poiché coinvolge un cambiamento della struttura elettronica, non può prescindere da una trattazione esplicita degli elettroni. In linea di principio, andrebbe risolta l’equazione di Schrödinger completa per elettroni e nuclei, ma la soluzione generale, anche solo numerica, è impraticabile per qualsiasi sistema interessante. Tuttavia, nella maggior parte dei casi è sufficiente ricorrere all’approssimazione di Born-Hoppenheimer<sup>[1]</sup>: grazie al fatto che gli elettroni sono tre ordini di grandezza più leg-

geri e veloci dei nuclei e quindi li seguono adiabaticamente nel loro moto, la funzione d’onda totale si può separare nel prodotto di una parte nucleare e una elettronica, dipendente parametricamente dalla configurazione nucleare istantanea. Così, l’equazione di Schrödinger si separa in una parte nucleare e una parte elettronica, di cui la prima descrive il moto dei nuclei in un potenziale efficace chiamato anche PES (Potential Energy Surface) che contiene anche l’interazione con gli elettroni, la seconda descrive gli stati elettronici in un potenziale esterno dato dai nuclei in una configurazione fissata. Si definisce una

PES per ogni stato elettronico, e se il moto dei nuclei è adiabatico non c'è passaggio del sistema da una PES all'altra. Ciò accade con buona approssimazione dove le PES non si toccano o incrociano, cioè lontano dalle cosiddette intersezioni coniche.

Il moto dei nuclei può essere trattato quantisticamente in approssimazione armonica. Espandendo la PES al secondo ordine intorno alla configurazione nucleare di equilibrio, il problema si risolve esattamente diagonalizzando l'operatore Hessiano delle derivate seconde. L'Hamiltoniana si separa nella

somma di oscillatori armonici unidimensionali<sup>[2]</sup> (i modi normali) le cui frequenze angolari  $\omega_i$  sono gli autovalori dell'Hessiano. I livelli energetici per ciascun modo normale sono equispaziati di  $\hbar\omega_i$ <sup>[3]</sup>. Aggiungendo i termini del terzo ordine all'espansione, la PES non è più esattamente parabolica, i modi sono accoppiati e i livelli vibrazionali non più esattamente equispaziati. Questa descrizione vale per ciascuna PES separatamente, sia quella di stato fondamentale che di ciascun livello elettronico eccitato. Questi concetti sono illustrati in Fig 2.2.

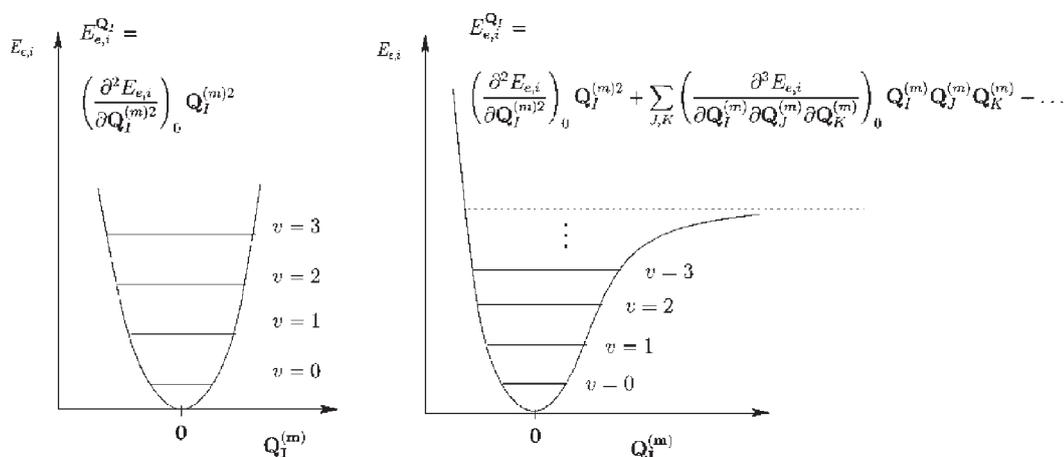


Fig. 2.2 Rappresentazione schematica dei livelli vibrazionali (etichettati con  $v$ ) per una data PES e una data coordinata normale  $Q_I^{(m)}$ , in approssimazione armonica (sinistra) e al primo ordine anarmonico (destra). Sono riportati anche gli sviluppi armonici e primo ordine anarmonico della PES.

Fuori dall'approssimazione armonica la trattazione quantistica per i nuclei è usata di rado, perché troppo pesante e spesso non necessaria. Infatti, soprattutto ad alte temperature, gli effetti quantistici di solito non entrano in gioco, e il moto dei nuclei può essere descritto come un moto classico sulle PES, che includono implicitamente l'effetto degli elettroni. Di solito, la PES viene calcolata ad ogni passo di dinamica dei nuclei, risolvendo l'equazione di Schrödinger elettronica a configurazione nucleare fissata con un qualche metodo di "chimica quantistica"; da essa si calcolano le forze agenti sui nuclei e la configurazione nucleare viene fatta evolvere di un passo; poi il ciclo si ripete<sup>[4,5]</sup>. L'accuratezza dipende dal metodo usato per trattare gli elettroni. Tra questi, la Teoria del Funzionale di Densità (DFT)<sup>[6]</sup> è un metodo abbastanza accurato, ma che allo stesso tempo consente di trattare sistemi piuttosto grandi, fino alle dimensioni di siti attivi o

anche intere piccole proteine, in alcune implementazioni particolari<sup>[7]</sup>. Si basa sull'uso della densità elettronica di stato fondamentale come variabile indipendente e sul disaccoppiamento della funzione d'onda elettronica in prodotto di orbitali di singolo elettrone, ciascuno dei quali si muove nel potenziale esterno prodotto dai nuclei e in un potenziale autoconsistente dovuto agli altri elettroni, chiamato potenziale di Kohn-Sham  $E^{KS}$ . L'equazione di Schrödinger è rimappata in equazioni autoconsistenti per gli orbitali di singola particella, dette equazioni di Kohn-Sham (KS). Un possibile schema di soluzione del sistema KS accoppiato alle equazioni classiche del moto nucleare è la dinamica di Car-Parrinello (CP), in cui la soluzione delle equazioni di KS è vista come il minimo di una Lagrangiana classica<sup>[6]</sup> con un parametro aggiuntivo di accoppiamento,  $\mu$  (una "massa" per l'evoluzione degli orbitali elettronici). Le equazioni di evoluzione degli orbitali si

riducono alle equazioni KS per gli elettroni se  $\mu=0$ . L'introduzione di  $\mu$  è uno stratagemma che serve per realizzare in maniera semplice e veloce la dinamica adiabatica: se si parte da una condizione iniziale in cui la struttura elettronica è ben ottimizzata, è possibile far evolvere elettroni e nuclei contemporaneamente senza dover ad ogni passo nucleare risolvere di nuovo le equazioni elettroniche. Un'opportuna scelta di  $\mu$  mantiene gli elettroni adiabaticamente sulla PES e permette una veloce soluzione della dinamica del sistema. La dinamica CP, anche se attualmente è stata forse superata da forme più efficienti di dinamica accoppiata elettroni-nuclei, ha rivoluzionato, negli ultimi venti anni, la chimica e fisica dello stato solido, permettendo simulazioni dinamiche di molecole e cristalli, prima impensabili.

Per la dinamica sugli stati elettronici eccitati si può utilizzare l'estensione della DFT, "Time Dependent" DFT (TDDFT), con la quale si possono calcolare le PES e altre proprietà di stato eccitato. Sebbene l'accuratezza della TDDFT sia inferiore a quella della DFT di stato fondamentale, essa è spesso l'unico metodo praticamente utilizzabile per la dinamica di sistemi biomolecole, essendo tutti gli altri metodi di chimica quantistica per gli stati eccitati troppo pesanti.

## 2.2 Spettroscopia ottica, IR e UV

Usando la luce visibile (o agli estremi dello spettro visibile, nell'infrarosso - IR - o

ultravioletto - UV) come sonda, si può estrarre una grande quantità di informazione sul sistema in esame. Nella spettroscopia in assorbimento, si irradia una molecola e si analizza la luce trasmessa. Il sistema assorbe a frequenze specifiche, che corrispondono a transizioni energetiche del sistema, le quali appaiono come bande nello spettro di assorbimento. All'energia dell'IR corrispondono transizioni tra i livelli vibrazionali<sup>[8]</sup> (Fig 2.3 (a)), perciò lo spettro IR di una molecola ha una serie di picchi in corrispondenza delle frequenze dei modi normali. L'ampiezza dei picchi dipende dalla variazione del dipolo elettrico lungo la corrispondente coordinata normale, ma se non ci sono particolari simmetrie nella molecola, di solito quasi tutti i modi normali hanno intensità non nulla, quindi la spettroscopia IR è scarsamente selettiva. Come si vede nello spettro del cromoforo di GFP<sup>[9]</sup> in Fig 2.3 (b), ad ogni regione di frequenza corrisponde una "famiglia" di modi; assegnazioni più specifiche sono possibili con la tecnica della sostituzione isotopica (specifici atomi sono sostituiti con loro isotopi e la banda che li coinvolge si sposta per un effetto di cambiamento di massa) o con il confronto con calcoli teorici.

Quando la luce incidente è visibile o UV è possibile eccitare transizioni elettroniche (Fig 2.3 (a)). Oltre alla transizione tra i livelli vibrazionali più bassi dello stato fondamentale e del primo eccitato (chiamata  $I_{0-0}$ , linea

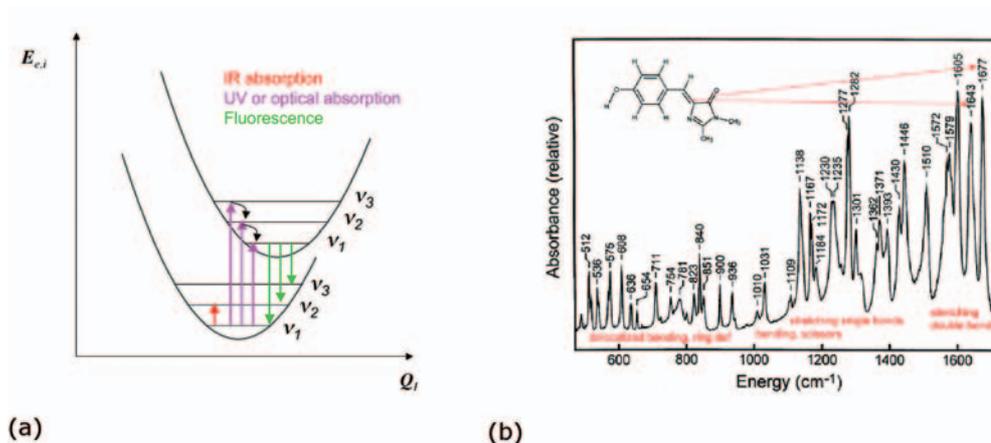


Fig 2.3 (a) Una rappresentazione schematica dei processi di assorbimento IR e ottico-UV e della fluorescenza. Le PES dello stato elettronico fondamentale e primo eccitato sono rappresentate con i loro livelli vibrazionali, e le transizioni indicate dalle frecce. (b) Lo spettro IR del cromoforo GFP (riportato nell'angolo) con indicazione dei modi vibrazionali<sup>[9]</sup>. Le frequenze vibrazionali sono misurate tramite l'inverso delle lunghezze d'onda della luce assorbita.

fuxia piú corta in Fig 2.3 (a)), sono possibili transizioni tra altri livelli vibrazionali dello stato fondamentale ed eccitato che appaiono negli spettri di assorbimento a bassa temperatura come un insieme di picchi a lunghezze d'onda inferiori (sovrastuttura vibrazionale del picco di assorbimento elettronico (Fig 2.4). Inoltre, in sistemi piú complessi lo spettro può essere complicato dalla presenza di piú transizioni elettroniche contemporaneamente (Fig 2.4 (a)). Dopo l'eccitazione, la molecola può tornare allo stato fondamentale per via non radiativa, tramite cambiamenti strutturali o stati intermedi di vario tipo. Se questi sono assenti, si ha la fluorescenza.

Essa avviene dopo un rilassamento strutturale nello stato eccitato che necessita tempi dell'ordine del nsec, e che porta il sistema nel minimo vibrazionale del livello elettronico eccitato. Da qui il sistema può decadere in uno qualsiasi dei livelli vibrazionali del livello elettronico fondamentale, per cui lo spettro di fluorescenza ha una struttura vibrazionale simile a quella dello spettro di assorbimento, ma tipicamente "a specchio" (Fig 2.4 (b)).

Nelle tecniche di spettroscopia per diffusione la molecola viene irradiata con luce di una specifica lunghezza d'onda e si analizza lo spettro della luce diffusa. In particolare, la spettroscopia Raman può essere vista come

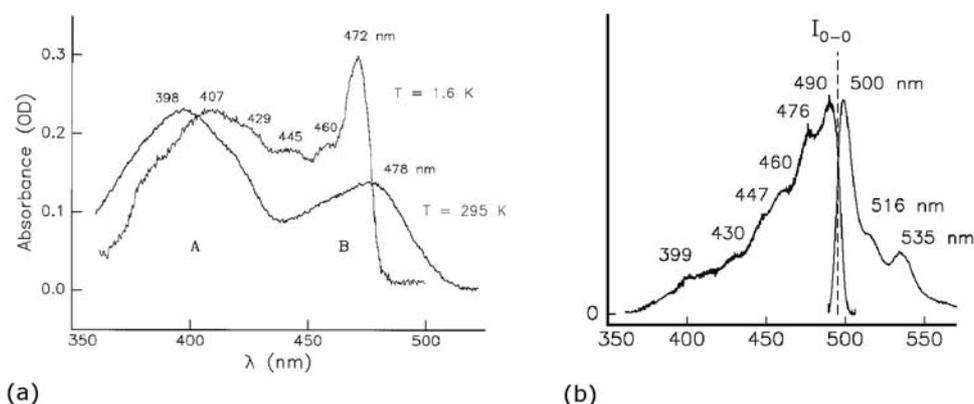


Fig 2.4 (a) Spettro di assorbimento di GFP ad alta e bassa temperatura. Sono visibili due transizioni corrispondenti a due stati conformazionali (A e B [10]). A bassa temperatura anche la struttura vibrazionale sovrapposta è visibile. (b) Lo spettro di assorbimento e di fluorescenza di una variante di GFP (S65T) [11]. È visibile la tipica struttura "a specchio" dei picchi vibrazionali.

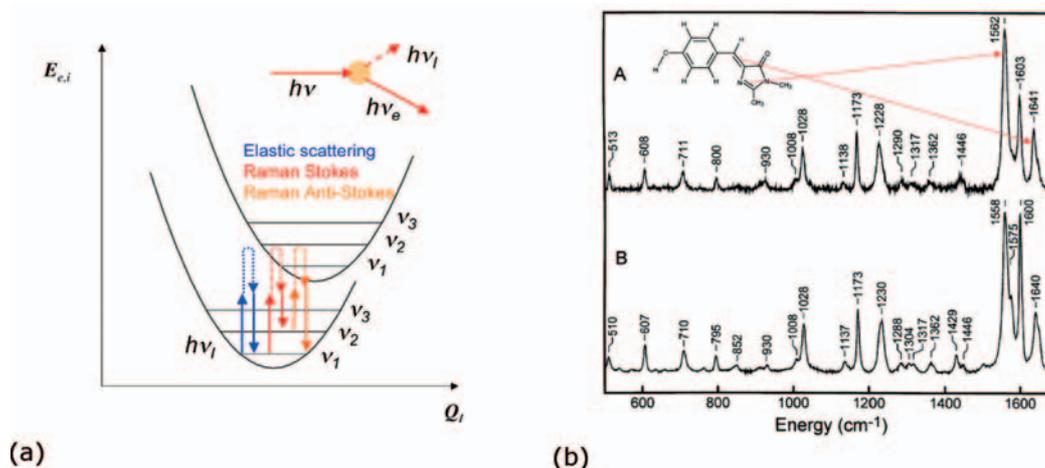


Fig 2.5 (a) Rappresentazione schematica della diffusione elastica e Raman della luce. (b) Spettro Raman del cromoforo GFP in diversi solventi ((A) etanolo e (B) etanolo deuterato<sup>[9]</sup>).

un urto anelastico del fotone incidente con un modo vibrazionale della molecola (Fig. 2.5 (a)). Il processo si può descrivere con la teoria delle perturbazioni al secondo ordine. Se la luce incidente non ha energia sufficiente per portare la molecola in uno stato elettronico eccitato (condizioni fuori risonanza), il fotone incidente eccita *virtualmente* stati vibrazionali dello stato elettronico eccitato e poi il sistema torna allo stato elettronico fondamentale al livello vibrazionale fondamentale (diffusione elastica) oppure ad un livello vibrazionale più alto (processo Raman Stokes), perdendo  $h\nu_l$  di energia, o più basso (Raman anti-Stokes), guadagnando  $h\nu_l$  di energia. In entrambi i processi nello spettro della luce diffusa si avranno delle risonanze alla frequenza dei modi vibrazionali. L'intensità dei picchi è proporzionale al quadrato della derivata della polarizzabilità elettronica rispetto alla coordinata normale, il che conferisce di solito una maggiore selettività della spettroscopia Raman rispetto all'assorbimento IR come si vede dal confronto di Fig 2.5 (b) con 2.3 (b).

### 2.3 Spettroscopia strutturale

La diffrazione a raggi X su una molecola in forma cristallina dà informazioni strutturali dirette<sup>[13]</sup>. La tecnica è basata sul principio di Bragg (Fig 2.6 (a)): a causa della periodicità, la radiazione diffusa interferisce costruttivamente solo su un insieme di direzioni corrispondenti ai vettori di reticolo reciproco  $\Delta\mathbf{k}$ <sup>[2]</sup>. L'intensità della radiazione diffusa è modulata dal quadrato del fattore di struttura  $F_{\Delta\mathbf{k}} = \sum_i f_i e^{i\Delta\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}_i}$ , dove  $\mathbf{r}_i$  è la posizione dell'atomo all'interno della cella unitaria e  $f_i$  è il fattore di forma atomico, proporzionale alla tra-

sformata di Fourier della carica elettronica dell'atomo. L'informazione strutturale ( $\mathbf{r}_i$ ) si ottiene con una trasformata di Fourier inversa. La risoluzione è dell'ordine di grandezza della lunghezza d'onda della radiazione incidente, tipicamente 1-5 Å, sufficienti a risolvere la posizione degli atomi "pesanti" (cioè gli atomi di idrogeno sono esclusi, essendo le loro lunghezze di legame in genere minori di 1 Å). Risoluzioni maggiori si possono ottenere usando elettroni o neutroni di specifiche energie. Tuttavia la tecnica con i raggi X è più standardizzata e dà anche informazioni sul tipo di atomo oltre che sulla posizione, caratterizzato tramite  $f_i$ .

La diffrazione a raggi X è una tecnica molto accurata e potente, ma necessita che la molecola sia in forma cristallina, che non è sempre possibile. Una tecnica alternativa è la risonanza magnetica nucleare (NMR)<sup>[14]</sup>, che consente di analizzare le molecole in vari ambienti (ad esempio soluzione acquosa). Questa tecnica si basa sulla presenza di nuclei con spin diverso da zero nelle molecole organiche, tipicamente protoni,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{31}\text{P}$  (spin =  $1/2$ ) o  $^{14}\text{N}$  (spin 1). Allo spin è associato un momento magnetico, quindi in presenza di un campo magnetico esterno  $B_0$  i nuclei precessano alla frequenza di Larmor  $\nu_L = B_0 \gamma / 2\pi M_p$ , dove  $\gamma$  è proporzionale al rapporto magnetogirico  $\gamma = g e / 2M_p$ , ed è specifico per ogni nucleo, e  $M_p$  è la massa nucleare. Le transizioni di spin sono indotte con un campo esterno oscillante perturbativo e possono avvenire solo quando la sua frequenza coincide con la frequenza di Larmor, che è tipicamente localizzata nelle radiofrequenze. Quindi quando la molecola viene

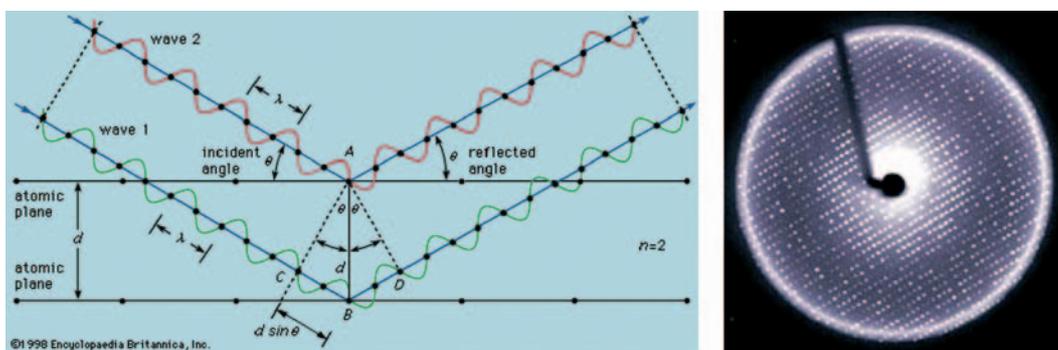


Fig. 2.6 (a) Rappresentazione schematica della diffrazione di Bragg. (b) Tipico risultato di un esperimento di diffrazione su una molecola biologica.

irradiata con una radiofrequenza variabile, lo spettro di assorbimento mostrerà un picco alla frequenza di Larmor. All'interno della molecola, però, il campo magnetico localmente agente sul nucleo non è esattamente uguale a  $B_0$ , a causa della schermatura prodotta dagli atomi vicini. In generale quindi la frequenza di Larmor va corretta in  $\nu_L = (1 - \sigma)B_0$   $ge/2\pi 2M_p$ , dove  $\sigma$  è chiamato spostamento chimico (misurato in ppm, indipendentemente dal campo esterno) ed è una misura dell'effetto di schermaggio, e quindi dell'ambiente chimico in cui il nucleo si trova. Più precisamente lo spostamento chimico dipen-

de dal numero e tipo di legami che il nucleo forma con gli atomi circostanti e dall'ambiente elettrostatico.

Estrarre informazioni strutturali dagli spettri dello spostamento chimico è un compito formidabile. Il campo esterno deve essere molto alto (1-20 Tesla), per risolvere una enorme quantità di bande. Inoltre, l'informazione deve essere elaborata tramite modelli delle molecole che vengono gradualmente adattati ai dati sperimentali. Nonostante le difficoltà, e anche tramite tecniche avanzate (come mappe di correlazione) oggi è possibile risolvere strutture molecolari molto complesse (vedere Fig. 2.7).

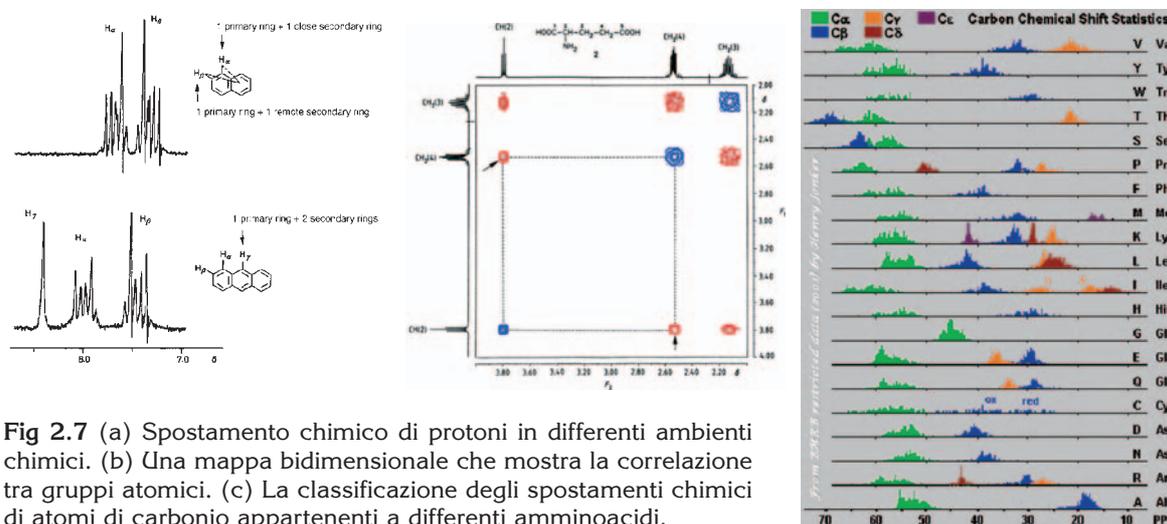


Fig 2.7 (a) Spostamento chimico di protoni in differenti ambienti chimici. (b) Una mappa bidimensionale che mostra la correlazione tra gruppi atomici. (c) La classificazione degli spostamenti chimici di atomi di carbonio appartenenti a differenti amminoacidi.

## 2.4 Un esempio di confronto tra teoria ed esperimento: le proprietà vibrazionali e ottiche del cromoforo delle Proteine Intrinsecamente Fluorescenti

A questo punto presentiamo la famiglia delle Proteine Verdi Fluorescenti (GFP) che compariranno in questo lavoro a vari livelli. Essendo state molto studiate negli ultimi anni, si prestano bene come esempio per illustrare tecniche sperimentali e teoriche. Esse hanno inoltre un'importanza primaria in biologia molecolare. La proprietà che le rende peculiari è la presenza di un cromoforo che si forma dopo il ripiegamento della proteina da una trasformazione chimica auto-catalizzata di tre amminoacidi successivi (vedere Fig 2.9). Come conseguenza, una volta correttamente ripiegate e maturate, le GFP sono intrinsecamente fluorescenti senza bisogno di cofattori esterni che attivino la fluorescenza.

La capostipite della famiglia fu estratta negli anni '60 dalla medusa *Aequorea Victoria*<sup>[14]</sup> (Fig 2.8(a)). Successivamente venne clonata e le sue potenzialità furono chiare: la GFP può essere geneticamente fusa a qualsiasi altra proteina ed espressa in cellule viventi, fungendo da marcatore per le tecniche di microscopia di fluorescenza in biologia molecolare. La risoluzione della struttura della proteina (anni '90, Fig 2.8(b)) ha spiegato una parte delle sue proprietà: la proteina ha un involucro esterno molto stabile (un "barilotto" – beta-barrel) che scherma e protegge il cromoforo dall'ambiente esterno e stabilizza la sua struttura tramite una rete di legami a idrogeno nel sito attivo (fig 2.8(c)), impedendo le vie di decadimento non radiativo e stabilizzando la fluorescenza.

Fu presto chiaro che la GFP verde era solo la punta di un iceberg: negli ultimi cinque anni circa 100 proteine omologhe fluore-

scenti in colori diversi (o anche non fluorescenti) sono state scoperte nei celenterati e in alcuni animali superiori, con funzione principalmente fotoprotettiva. Tutte le proteine della famiglia hanno la stessa struttura terziaria, anche se possono apparire come monomeri, dimeri o tetrameri. La grande varietà di colori è principalmente dovuta a diverse modifiche post-traduzionali che portano a cromofori dalla struttura chimica leggermente diversa, con la delocalizzazione del sistema elettronico più o meno estesa a causa di un numero maggiore o minore di

successive ossidazioni e/o ciclizzazioni (Fig. 2.9).

Calcoli TDDFT hanno mostrato che più esteso è il sistema elettronico, maggiore è la lunghezza d'onda di assorbimento (emissione)<sup>[16]</sup>; essa è inversamente proporzionale allo spostamento di carica dovuto all'eccitazione, che, a sua volta, dipende dall'estensione della delocalizzazione elettronica (Fig. 2.10).

Mentre la struttura chimica del cromoforo è responsabile del colore, le mutazioni nel-

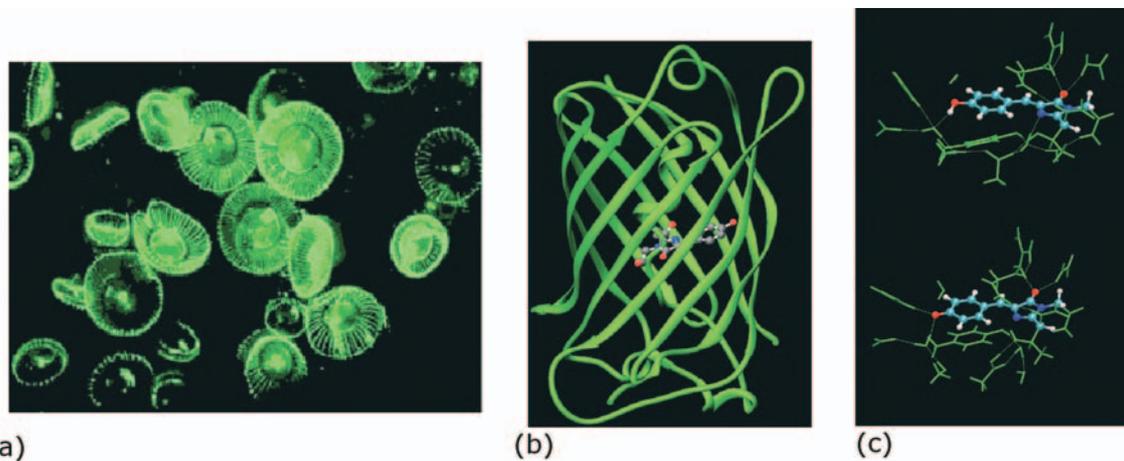


Fig 2.8 (a) La medusa *Aequorea Victoria*. (b) La struttura della GFP. (c) Il sito attivo in due stati differenti di protonazione del cromoforo.

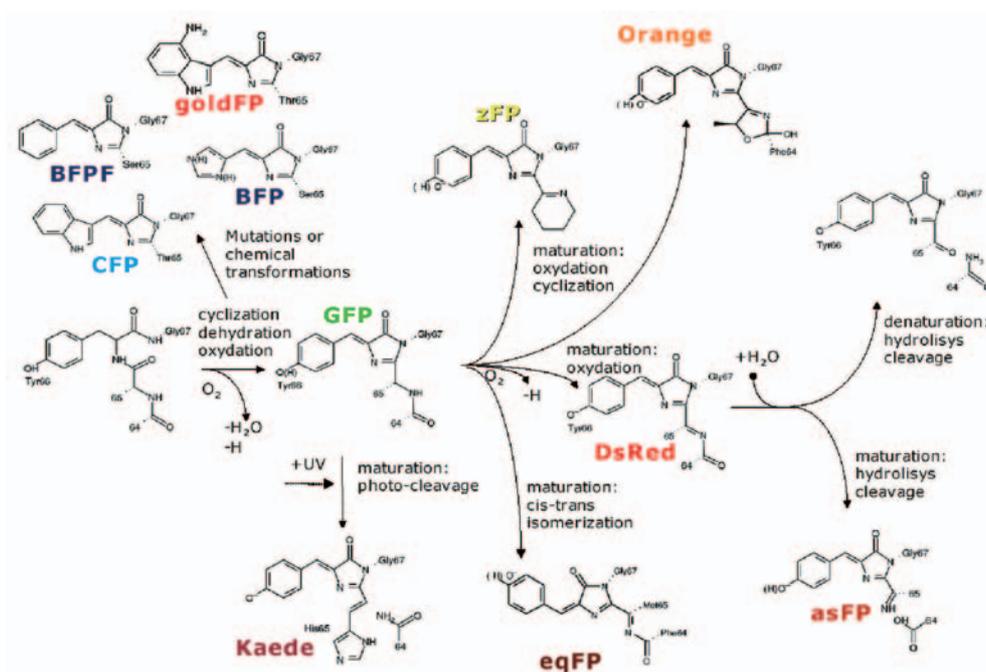
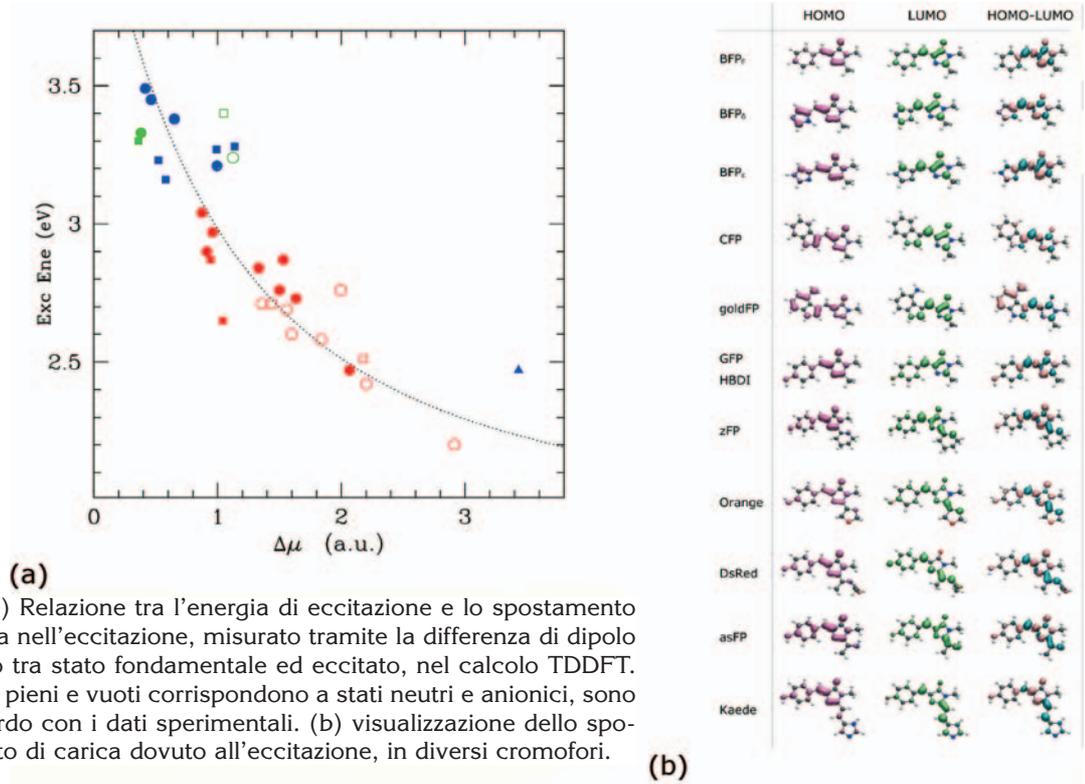


Fig 2.9 La formazione del cromoforo di GFP e delle altre proteine della famiglia.

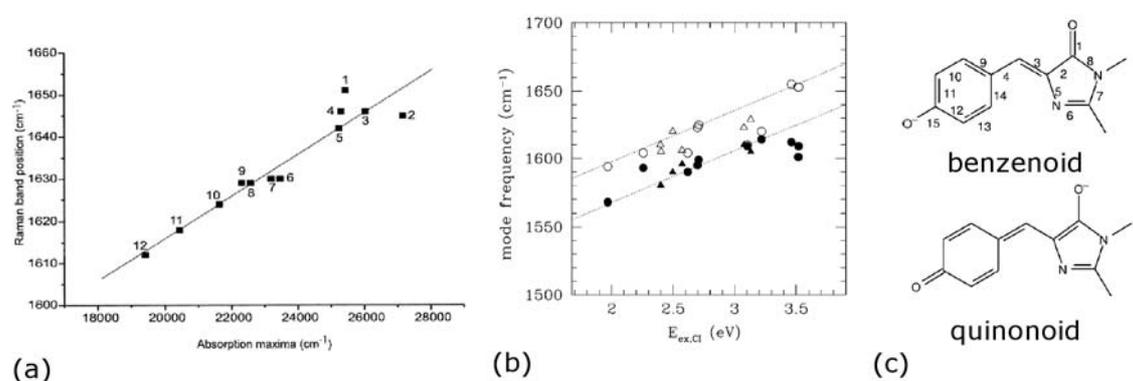
l'ambiente circostante al cromoforo sono responsabili delle sfumature: tramite l'ingegneria genetica è stato possibile generare circa 200 mutanti di GFP con colori tra il

verde e il giallo<sup>[1]</sup>. La motivazione per un tale sforzo ingegneristico risiede nella necessità di avere marcatori di colori diversi per applicazioni in biologia molecolare.



Finché mancava una razionalizzazione della relazione tra struttura e colore, la strategia di mutazione è stata casuale e poco efficiente. Recentemente, calcoli sul cromoforo e sul sito attivo hanno mostrato quali sono le specifiche interazioni (legami a idrogeno sull'ossigeno carbossilico e p-p stacking con i

residui aromatici) che portano spostamenti nel rosso o nel blu dell'assorbimento (emissione). Inoltre è stato mostrato che i dettagli della geometria del cromoforo (lunghezze dei legami) e certe bande Raman specifiche sono correlate tra loro e alla lunghezza d'onda di assorbimento (emissione) (Fig. 2.11).



**Fig 2.11** Relazione tra la banda Raman "fingerprint" (modo di stiramento del legame C=C) e l'energia di assorbimento in diversi mutanti di GFP (a) sperimentale<sup>[18]</sup> e (b) teorica<sup>[17]</sup> (mostrato anche con il modo C=O che non è Raman attivo). (c) Spiegazione della variazione delle sfumature: variazione della struttura dei legami dalla forma benzenoide (energia di assorbimento alta) a quella quinonoide (energia di assorbimento bassa) per effetto del cambiamento delle interazioni nel sito attivo<sup>[17]</sup>.

Tutte queste osservazioni danno precise indicazioni sulla relazione tra la struttura del sito attivo e le proprietà ottiche, suggerendo possibili strategie per mutazioni mirate.

Riportiamo infine un esempio di dinamica di stato eccitato, che introduce un'altra importante caratteristica delle GFP, cioè la presenza di stati non fluorescenti che partecipano alla fotodinamica. Infatti, oltre agli stati del cromoforo neutro e anionico, che sono responsabili del normale ciclo di fluorescenza della GFP (illustrato nella prossima sezione), lo stato zwitterionico (globalmente neutro, ma protonato sull'anello pentagonale

anziché sull'anello fenolico) è stato ipotizzato essere responsabile di uno stato non fluorescente a vita breve, coinvolto nei fenomeni di flickering e blinking (spegnimento veloce intermittente della proteina), ma mai osservato sperimentalmente. La sua esistenza è stata studiata tramite una simulazione, che mostra che lo stato si può formare (in pochi psec) nello stato eccitato in particolari conformazioni del sito attivo, e che scompare quando il sistema torna nello stato fondamentale (Fig 2.12), ed è quindi compatibile con la fenomenologia osservata, e quindi l'ipotesi è plausibile, anche se da confermare sperimentalmente.

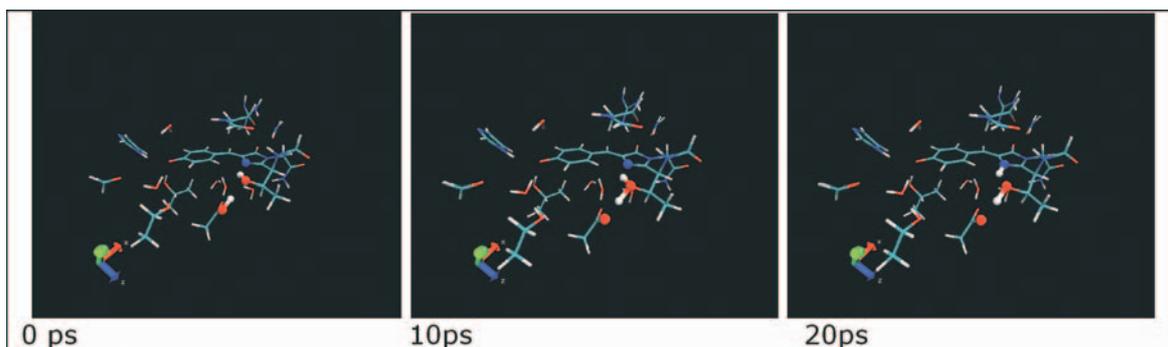


Fig 2.12 Simulazione della formazione dello stato zwitterionico. Nello stato anionico eccitato vengono eccitati specifici moti vibrazionali che permettono il passaggio del protone dalla Glu222 al cromoforo attraverso la Ser65<sup>[19]</sup>.

### 3. Livello delle Bio-Molecole

La scala di 1-10 nm corrisponde alla dimensione media delle proteine. Le catene di DNA hanno in genere dimensioni molto maggiori, ma l'area che interagisce con le proteine per espletare le varie funzioni, di nuovo ricade in questa scala. Il numero di atomi coinvolti è  $10^4$ - $10^5$ , che, a livello teorico, non rende generalmente possibile la trattazione esplicita della struttura elettronica. Quindi ci si rivolge a metodi che trattano la struttura elettronica tramite l'approssimazione empirica della PES (campi di forza empirici). Le scale di tempo interessanti a questo livello sono quelle del nsec - msec, sulle quali avvengono riarrangiamenti strutturali seguenti alle reazioni chimiche: cambiamenti conformazionali di proteine, il rilascio dei prodotti della reazione, associazione-dissociazione di una o più parti della bio-molecola, con alcune modifiche necessarie per trattare sistemi più grandi<sup>[20]</sup>.

#### 3.1 Spettroscopia vibrazionale e strutturale per le proteine

La diffrazione di raggi X può essere applicata senza modifiche rispetto a quanto già descritto nella sezione precedente. Le difficoltà aggiuntive si trovano nella fase di interpretazione della densità elettronica sperimentale per ottenere le posizioni degli atomi. Queste vengono ottenute tramite una procedura iterativa di fit di un modello tridimensionale nella mappa (vedere Fig 2.2 per i dettagli). La maggior parte delle strutture di proteine e acidi nucleici disponibili nei database pubblici (come il Protein Data Bank <http://www.rcsb.org/pdb/>) sono ottenute con questo metodo. Di recente, grazie alla presenza di particolari simmetrie, sono state risolte molecole fino alle dimensioni di capsidi di piccoli virus (scala di 100 nm, Fig 3.2 (c)).

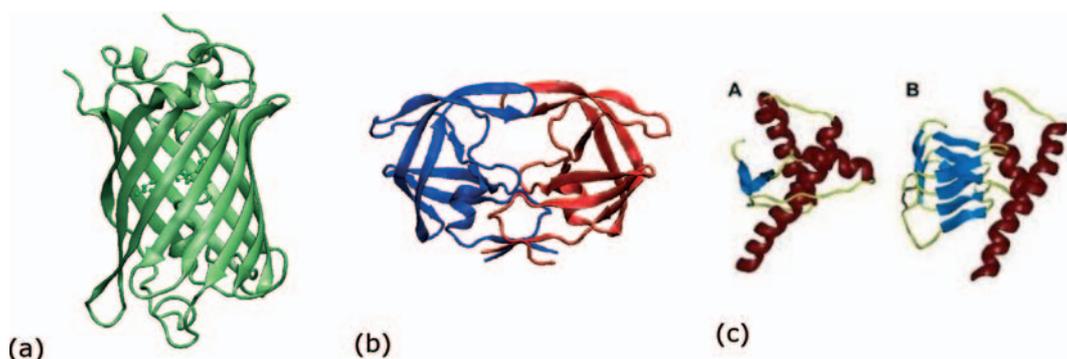


Fig 3.1 (a) La GFP (b) La proteasi di HIV-1 (c) Forma normale (A) e infettiva (B) della proteina prionica.

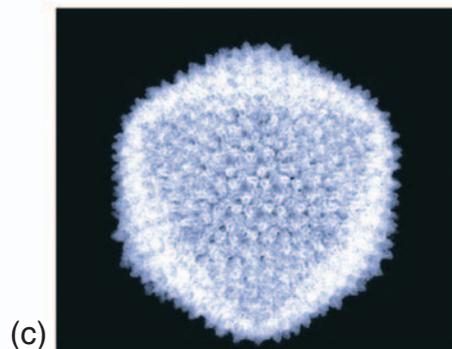
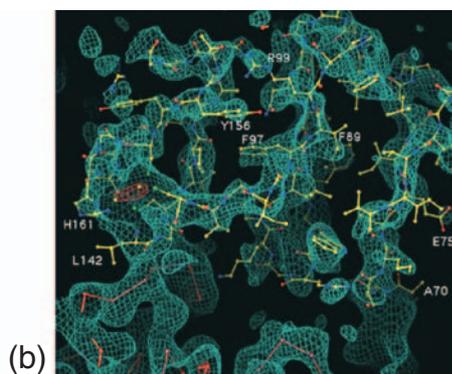
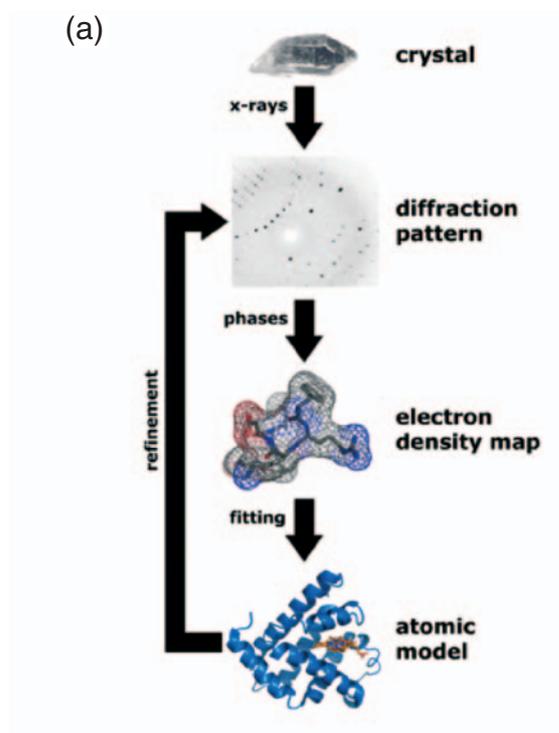


Fig 3.2 (a) Schema della procedura di fit per estrarre la struttura dalla mappa elettronica ottenuta dalla diffrazione a raggi X. (b) Un dettaglio della mappa elettronica della proteina di Riskie, con la struttura atomica fittata. (c) La mappa elettronica del capsido di un Batteriofago.

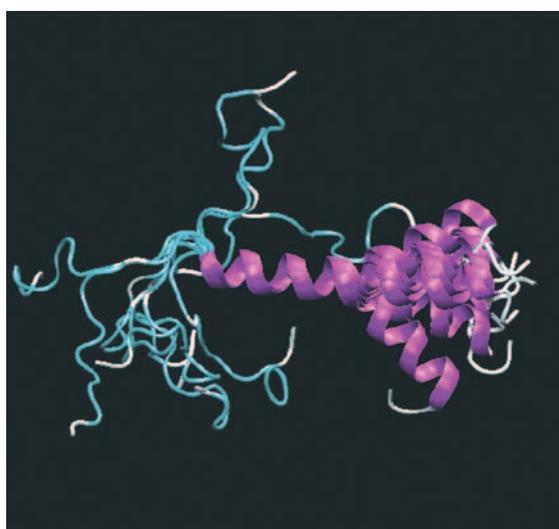


Fig 3.3 La struttura NMR di una parte del peptide beta amiloide coinvolto nella malattia di Alzheimer. 10 modelli diversi sono sovrapposti mostrando la flessibilità del peptide nell'ambiente fisiologico. La parte centrale, meno variabile, ipotizzata essere trans-membrana, è anche la parte la cui transizione elica-foglietto è responsabile della malattia.

La necessità che le molecole siano cristallizzate crea problemi su diversi fronti. Anzitutto, non tutte le biomolecole possono essere cristallizzate. Tipicamente le proteine di membrana, ad esempio, ma anche altre classi di proteine non idrosolubili, sono difficilmente cristallizzabili. Inoltre, anche quando è possibile, la cristallizzazione può introdurre vincoli e bloccare la struttura in una singola configurazione, mentre nell'ambiente fisiologico, le configurazioni possono essere multiple o diverse da quella cristallina. La spettroscopia NMR risolve questi problemi: la molecola può essere analizzata in soluzione acquosa e le diverse conformazioni che essa assume possono essere risolte separatamente (Fig 3.3). Tuttavia, la risoluzione che si può raggiungere con questa tecnica è in media leggermente peggiore di quella delle strutture a raggi X, anche perché, essendo la proteina più mobile, le fluttuazioni sono maggiori. Inoltre, ovviamente, la fase di post-processing è enormemente più complicata che nel caso delle piccole molecole, essendo molto maggiore il numero di gradi di libertà, e procede, come per il post-processing dei dati dai raggi X, tramite una procedura di fit. Infine, data la quantità di risonanze, è necessario un campo magnetico esterno più forte per risolverle.

Passando alla spettroscopia vibrazionale, sia le tecniche IR che Raman si possono applicare alle proteine o agli acidi nucleici. Tuttavia bisogna tenere presente che, data la dimensione delle molecole, anche considerando le regole di selezione, il numero di bande da assegnare negli spettri si aggira intorno a  $10^4$ . Perciò sono necessari particolari accorgimenti per aumentare la selettività. Nel caso del Raman, una possibilità è data dalla tecnica del Raman in Risonanza, per le molecole che possiedono una parte fotoattiva. In questa tecnica il setup sperimentale è simile a quello del Raman normale, ma la radiazione incidente è vicina ad una transizione elettronica del sistema. In questo modo, invece di eccitazioni virtuali, il sistema subisce una eccitazione elettronica reale. Il processo può essere descritto come una eccitazione seguita da un rilassamento molto breve e incompleto, in seguito al quale il sistema riceve un impulso dovuto al fatto che la PES dello stato eccitato e quella del fondamentale hanno configurazioni di equilibrio diverse (Fig 3.4(a)). Quando il sistema torna

nello stato fondamentale si muove in seguito a questo impulso, quindi solo i modi vibrazionali, la cui proiezione sull'impulso è non nulla, vengono eccitati, che sono quelli correlati all'eccitazione elettronica. Poiché la parte foto-attiva di una proteina è di solito localizzata nel sito attivo, in pratica questa tecnica è altamente selettiva per i modi vibrazionali del sito attivo, che sono amplificati di diversi ordini di grandezza rispetto a quelli del resto della proteina. La GFP e l'emoglobina (Fig 3.4), per esempio, hanno largamente beneficiato di questa tecnica.

Nella tecnica Surface Enhanced (Resonance) Raman (SERS) si può ottenere un'amplificazione selettiva dei modi alle basse frequenze. Le molecole da analizzare vengono adsorbite su particelle colloidali nanometriche (di argento o rame) disperse in acqua. Come risultato di una risonanza con i modi plasmonici superficiali delle particelle, il campo elettromagnetico della radiazione incidente viene enormemente amplificato, e quindi i modi alle frequenze dei plasmoni vengono conseguentemente amplificati. Queste sono situate intorno a  $400\text{-}800\text{cm}^{-1}$  (Fig 3.5[21]) a seconda della dimensione delle particelle metalliche, ed è appunto in questa zona che si verifica l'amplificazione dei modi Raman attivi.

Il problema della selettività è anche più importante nel caso della spettroscopia IR, già meno selettiva di per sé, che diventa impraticabile in molecole complesse per il moltiplicarsi delle bande. In questo caso ci si concentra su specifici modi chiaramente riconoscibili. Due bande sempre presenti nelle proteine sono quelle cosiddette Amidel e Amidell. Queste coinvolgono la vibrazione dei legami C=O and N-H nel legame peptidico, localizzati rispettivamente a  $\sim 1450\text{-}1650\text{cm}^{-1}$ , i quali subiscono spostamenti di frequenza caratteristici della struttura dell'intorno locale del legame peptidico. Dal momento che i legami a idrogeno spostano la frequenza di queste bande in maniera specifica, risulta possibile distinguere le bande amide localizzate in alfa eliche o beta foglietti paralleli o antiparalleli, o in acqua, in cui i legami a idrogeno sono di natura diversa. Perciò, misurando le intensità relative di queste bande è possibile valutare l'abbondanza relativa delle varie strutture secondarie in una proteina (Fig. 3.6). Poiché le bande Amide devono essere separate e deconvolute con

una precisione piuttosto alta, questa analisi è di solito associata alla spettroscopia IR in trasformata di Fourier, una tecnica interferome-

trica in cui lo spettro è registrato tutto in una volta in tempo reale e poi trasformato per ottenere lo spettro in frequenze [8,20].

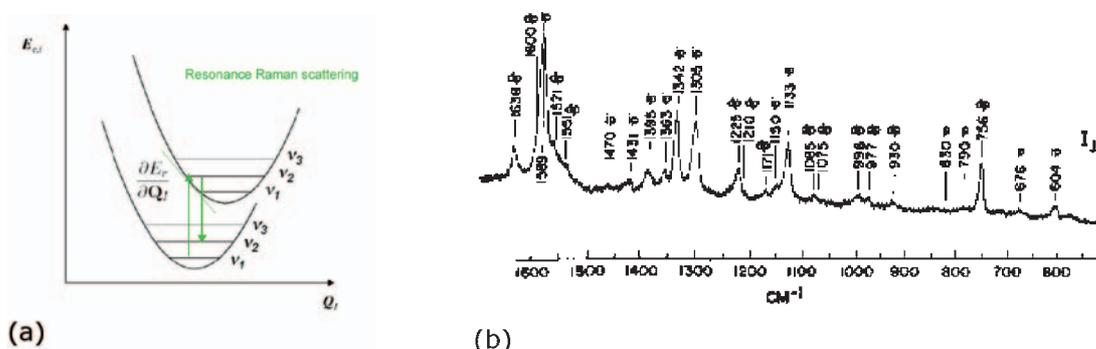


Fig 3.4 (a) Schema del processo nella spettroscopia Raman Risonante. (b) Spettro RR dell'ossiemoglobina.

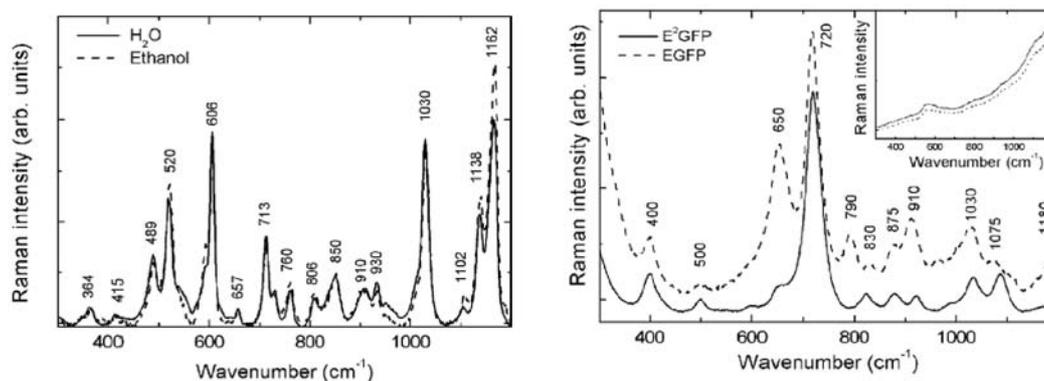


Fig 3.5 Spettro SERS del cromoforo di GFP (sinistra) e di due varianti della proteina GFP (nell'inserto, spettro Raman normale). Per vedere l'amplificazione confrontare con Fig 2.5.

### 3.2 Approcci modellistici basati sui Campi di Forze

Tutte queste tecniche sperimentali sono spesso coadiuvate dalla modellizzazione. Poiché la dimensione dei sistemi in esame non permette una trattazione esplicita degli elettroni si ricorre a descrizioni empiriche della PES, la quale viene approssimata tramite la somma di termini analitici, il cosiddetto "Campo di Forze" (Force Field, FF). I vari termini descrivono separatamente i legami chimici e le interazioni a distanza (Van der Waals e Coulomb). I parametri dipendono dal "tipo" di atomo, dove i vari tipi si distinguono per la natura chimica (cioè C, N, O ecc) e per l'ambiente chimico in cui si trovano: ad esempio, un atomo di carbonio tetravalente ha un tipo diverso da uno trivalente.

Le forme funzionali scelte per i termini del FF dipendono dalle interazioni specifiche nel sistema in esame e possono essere anche

molto complesse. Nel caso dei sistemi biologici si cerca di limitare la complessità e il numero dei termini per non avere un numero eccessivo di parametri, dal momento che invece, data la versatilità chimica del carbonio e degli altri elementi chimici costituenti le biomolecole, il numero di tipi atomici è necessariamente molto grande (dell'ordine delle centinaia). Un campo di forze tipico per molecole biologiche è riportato in Fig 3.7 [22], e contiene tipicamente tre termini per descrivere i legami chimici e due termini per le interazioni a distanza (termine VdW e elettrostatico). La parametrizzazione può essere basata su (i) fit della PES ottenuta da calcoli quantistici su molecole piccole (ii) riproduzione di proprietà termodinamiche e strutturali sperimentali. Diversi FF per bio-molecole differiscono principalmente per la combinazione dei metodi (i) e (ii) nella parametrizzazione (Tabella 3.1).

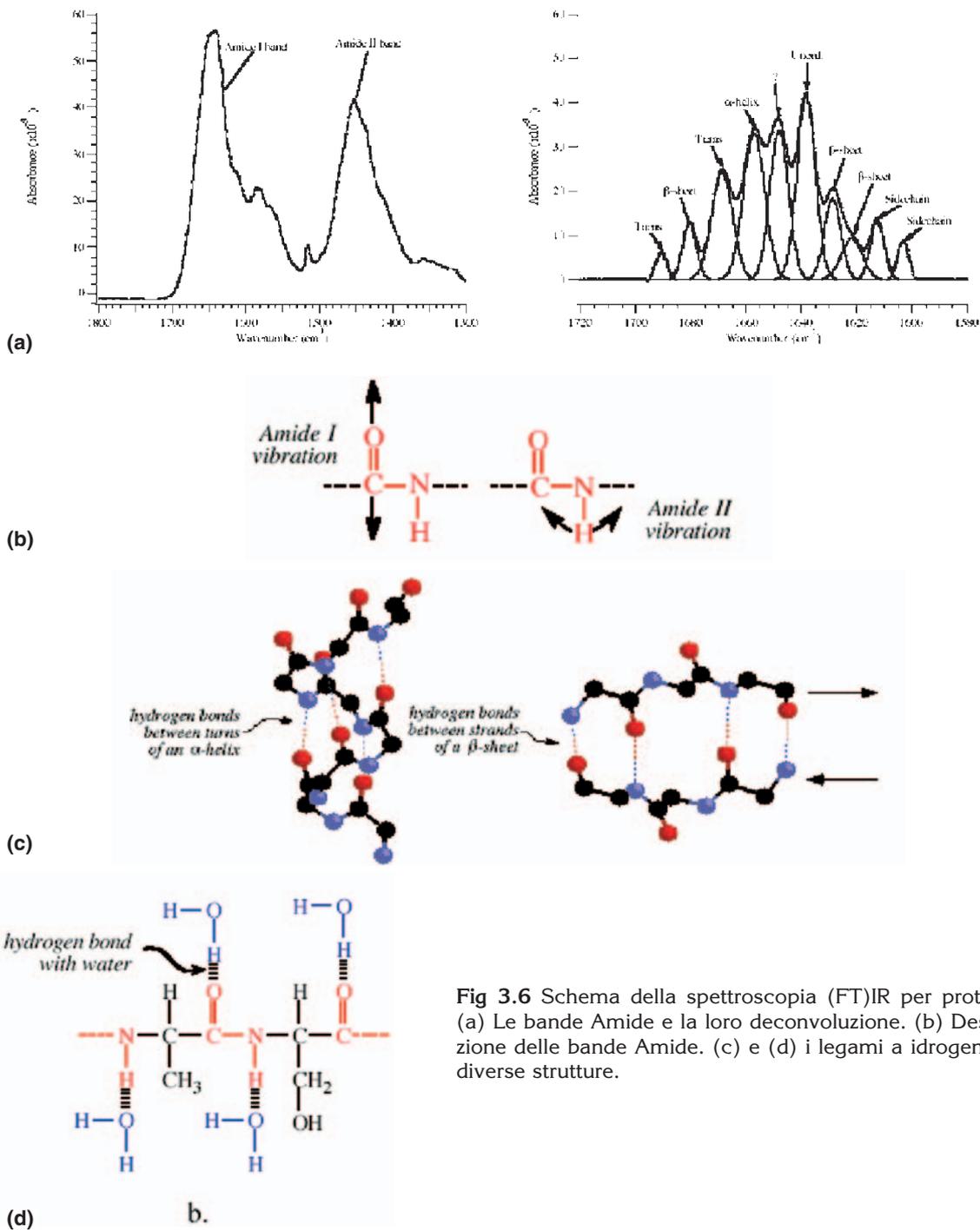


Fig 3.6 Schema della spettroscopia (FT)IR per proteine (a) Le bande Amide e la loro deconvoluzione. (b) Descrizione delle bande Amide. (c) e (d) i legami a idrogeno in diverse strutture.

Una volta assegnato il campo di forze alla molecola, la dinamica può essere simulata in maniera deterministica (equazioni di Newton), campionando vari insiemi statistici con l'aiuto di termostati o barostati per avere simulazioni a temperatura o pressione costanti, oppure in maniera stocastica per simulare l'effetto degli urti del solvente (dina-

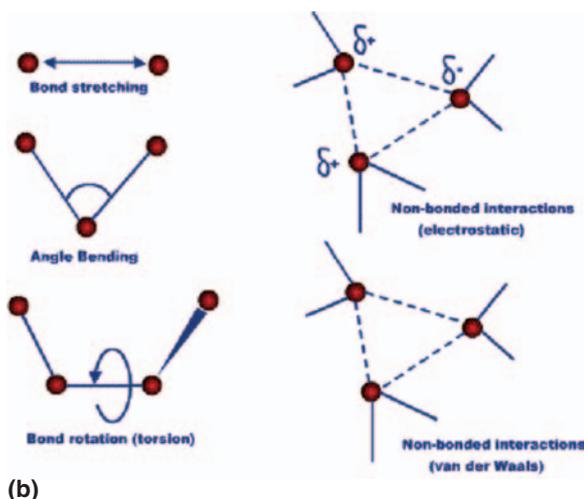
mica di Langevin o Browniana). Alcuni dettagli sui vari approcci sono riportati in Tabella 3.2. In ogni caso le equazioni del moto vengono risolte numericamente alle differenze finite.

Tipicamente, con risorse di calcolo standard, per sistemi grandi quanto una proteina la lunghezza di una simulazione può raggiun-

$$E = \sum_{\text{bonds}} k_b (d - d_0)^2 + \sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{dihedrals}} k_\phi [1 + \cos(n\phi + \delta)] + \sum_{\text{non-bonded pairs AB}} \left\{ \epsilon_{AB} \left[ \left( \frac{\sigma_{AB}}{r_{AB}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{AB}}{r_{AB}} \right)^6 \right] + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_A q_B}{r_{AB}} \right\}$$

(a)

Fig 3.7 (a) La tipica forma analitica del FF per biomolecole (b) la rappresentazione grafica dei termini: a sinistra, le tre interazioni che descrivono il legame chimico; a destra i termini di interazione a distanza.



FF	Sito web	Sviluppato a
Amber	<a href="http://amber.scripps.edu/">http://amber.scripps.edu/</a>	University of California – San Francisco
CHARMM	<a href="http://www.charmm.org/">http://www.charmm.org/</a>	Harvard University
Gromos	<a href="http://www.igc.ethz.ch/gromos/">http://www.igc.ethz.ch/gromos/</a>	University of Groningen and the ETH Zurich

Tabella 3.1 I campi di forze più usati per le bio-molecole

gere i 10-100 nsec, mentre le scale di tempo in cui avvengono i cambiamenti conformazionali rilevanti possono essere anche tre ordini di grandezza maggiori, a causa della presenza di elevate barriere energetiche tra uno stato e l'altro, il cui superamento è un cosiddetto evento raro.

Quindi si pone il problema di un campionamento efficiente dello spazio conformazionale. In Tabella 3.2 sono riportate alcuni tipi di dinamica e le loro caratteristiche<sup>[22]</sup>. Alcuni sono più focalizzati sulla corretta riproduzione della dinamica temporale e delle cinetiche del sistema, altri sul campionamento efficiente dello spazio delle fasi (e di solito in questo caso si perde il realismo della cinetica), altri sulla corretta riproduzione della termodinamica e degli insiemi statistici, altri mescolano i vari aspetti. La maggior parte di questi approcci si può anche applicare ad una descrizione di tipo Car-Parrinello con elettroni espliciti.

Un limite importante degli approcci con campi di forze empirici è la trasferibilità: il campo di forze è parametrizzato per essere accurato in certe condizioni termodinamiche, e non ci si deve aspettare la stessa accuratezza fuori da quelle condizioni. Inoltre la

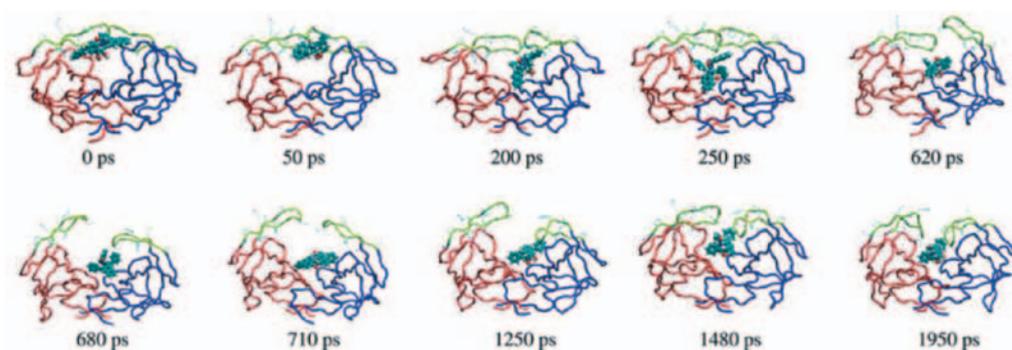
tipologia di legame della molecola e il tipo di ogni atomo sono fissati in una simulazione, e quindi non è possibile descrivere reazioni chimiche, che implicherebbero rotture e formazioni di legami e cambiamenti di tipo degli atomi. Le simulazioni ibride sono una possibilità per superare questo limite. Di solito, la regione della proteina interessata dalla reazione chimica (e che quindi necessita una trattazione con elettroni espliciti) è relativamente piccola. Il resto della proteina ha la funzione di avvicinare i reagenti e creare un ambiente elettrostatico favorevole alla reazione, e può essere descritto con un campo di forze empirico.

Da qui l'idea di un approccio ibrido QM/MM che tratta il sito attivo con un metodo quantomeccanico (QM) e il resto trattato con campi empirici, meccanica molecolare (MM)<sup>[23]</sup>. In questo modo si ottiene l'accuratezza quantomeccanica con un notevole risparmio di tempo di calcolo.

Infine, riportiamo un paio di esempi di applicazione della dinamica molecolare classica. La Fig 3.8 riporta una simulazione di dinamica molecolare classica della cattura di un inibitore da parte della proteasi di HIV<sup>[23]</sup>.

<i>Tipo di Dinamica</i>	<i>Descrizione</i>
Dinamica Newtoniana	Deterministica Dinamica temporale realistica Campionamento inefficiente dello spazio conformazionale
Dinamica Newtoniana + termostati e barostati	Deterministica Dinamica temporale realistica Termodinamica e insiemi statistici realistici Campionamento piú efficiente dello spazio conformazionale
Dinamica di Langevin	Inserimento di termini stocastici Dinamica temporale realistica Descrizione di effetti del solvente Termodinamica e insiemi statistici realistici
Dinamica Browniana	Stocastica Dinamica temporale realistica Descrizione di effetti del solvente Campionamento piú efficiente dello spazio conformazionale
Metadinamica	Deterministica Campionamento efficiente dello spazio delle fasi Descrizione realistica di insiemi termodinamici Dinamica temporale non realistica
Metodi Monte Carlo	Stocastica Campionamento molto efficiente dello spazio delle fasi Descrizione realistica di insiemi termodinamici Dinamica temporale non realistica

**Tabella 3.2** I principali tipi di dinamica e le loro caratteristiche



**Fig 3.8** Istantanee della simulazione MD della cattura di un inibitore da parte della proteasi dell'HIV-1[24]. Il processo di cattura è relativamente veloce (~2ns) perché la configurazione iniziale dell'inibitore è stata intenzionalmente scelta tra quelle piú favorevoli.

La cattura avviene nella simulazione in tempi piuttosto brevi (~ns) grazie al fatto che l'inibitore è opportunamente piazzato in configurazione favorevole davanti al sito, e quindi provoca la sua apertura e cattura. Nella Fig 3.9 sono mostrati i primi passi della transizione da forma normale a infetta della pro-

teina prionica, responsabile della malattia della mucca pazza. Anche in questo caso la transizione è osservabile in una simulazione grazie ad una accelerazione che avviene in condizioni acide, dal momento che la malattia procede molto piú lentamente in condizioni normali.

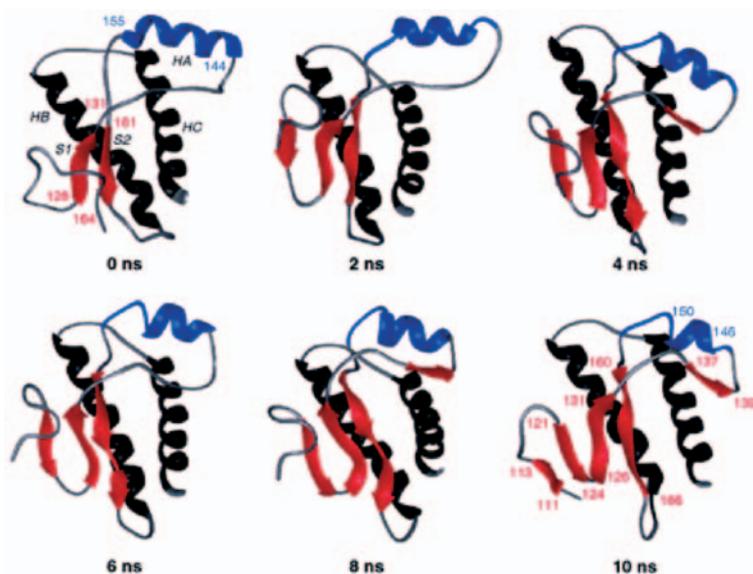


Fig 3.9 Istantanee prese durante una simulazione MD dei primi passi della transizione prionica<sup>[25]</sup>. La simulazione mostra la transizione da elica a foglietto di una parte della proteina che stimola l'aggregazione delle proteine.

### 3.5 Approccio multi-scala alla fotofisica della Proteina Verde Fluorescente

A chiusura di questa prima parte, nel seguito viene presentato, come esempio dei concetti illustrati, uno studio della fotofisica della proteina verde fluorescente (GFP). La scelta ha due motivazioni: da un lato, come già detto, questa proteina e le sue omologhe hanno un'importanza fondamentale nelle applicazioni in biologia molecolare; dall'altro, per la natura del suo meccanismo di funzionamento, la GFP si presta particolarmente bene a illustrare la necessità di un approccio multi-scala e multidisciplinare.

Come già accennato, il gene della GFP può essere fuso nel DNA di un qualsiasi organismo, che di conseguenza esprime la proteina nelle proprie cellule.

Si possono così ottenere fiori e animali con parti fluorescenti (Fig 3.10) senza apparentemente interferire con la loro fisiologia. La GFP può anche essere usata come segnalatore di espressione genica: fusa in posizioni specifiche rispetto al gene che si vuole segnalare, la presenza di fluorescenza nella cellula ne indicherà l'espressione.

Ma le applicazioni più importanti riguardano l'uso della GFP (e delle altre FP in generale) come marcatori per le tecniche di microscopia in fluorescenza. Le idee genera-

li di questa tecnica sono illustrate in Fig 3.11: la GFP viene fusa alla proteina da monitorare e il costrutto GFP-proteina espresso nelle cellule al posto della proteina normale. La proteina viene quindi marcata senza bisogno di iniettare agenti esterni nella cellula, e senza disturbare la sua normale fisiologia. Le proteine marcate possono poi venire osservate con un microscopio confocale a fluorescenza (Fig 3.11 (c)). Marcando proteine che localizzano in diversi compartimenti cellulari con FP di colori differenti, è possibile visualizzare le diverse strutture cellulari (Fig 3.11 (b)).

Le proteine possono venire seguite nei loro spostamenti nella cellula (Fig 3.12). Gli attuali sforzi della ricerca in questo campo mirano a osservare segnali sempre più deboli, con lo scopo di monitorare il segnale da singole proteine, anche se questo limite al momento non è ancora stato raggiunto. Infatti le singole GFP tendono a spegnersi dopo un certo tempo di irradiazione (photobleaching), o manifestano fenomeni di intermittenza (photoblinking e flickering) diminuendo il rapporto segnale/rumore. Quindi raggiungere il limite di singola proteina richiede una conoscenza dettagliata della fotofisica, specialmente quella verso gli stati non fluorescenti, allo scopo di progettare proteine con una fluorescenza più stabile.

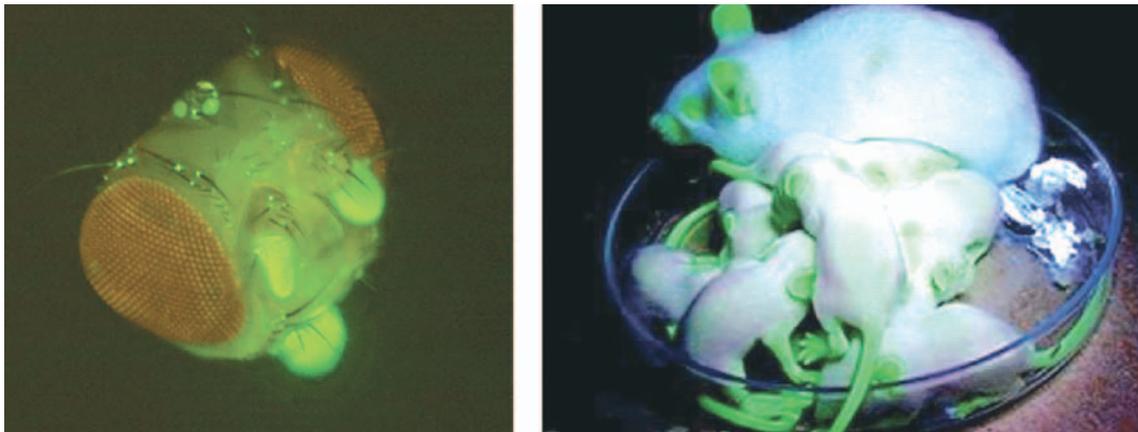


Fig 3.10 Esempi di organismi viventi che esprimono GFP (una drososila e topi)

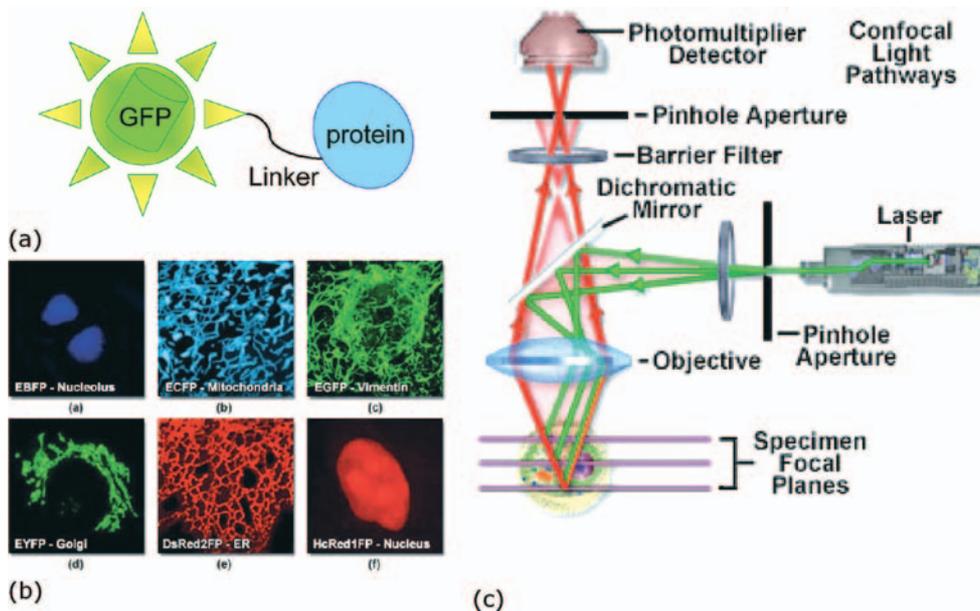


Fig 3.11 (a) Rappresentazione schematica della marcatura con GFP (b) Esempi di proteine che localizzano in diversi compartimenti cellulari, marcate con FP di diversi colori (c) Schema del microscopio confocale a fluorescenza

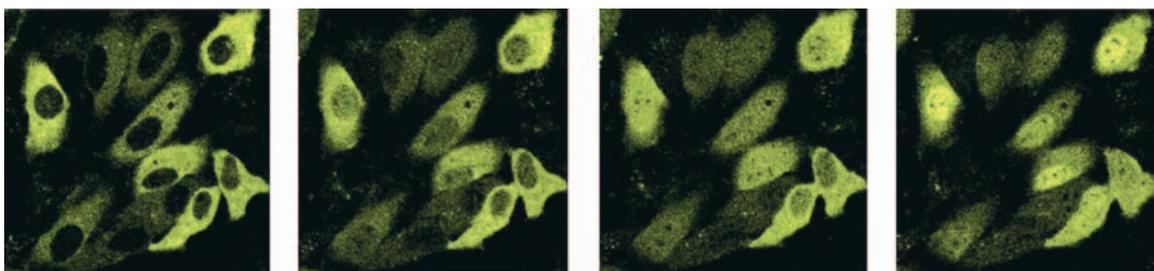


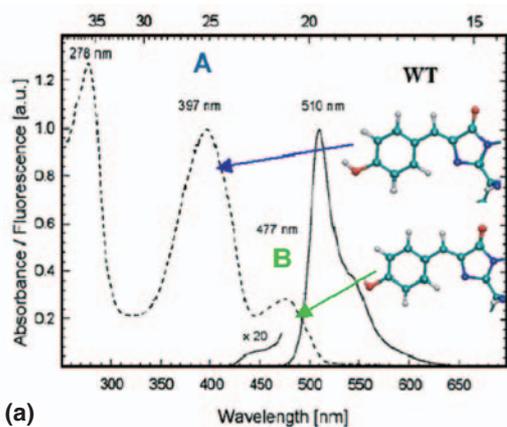
Fig 3.12 Traslocazione di proteine dal citoplasma al nucleo monitorata con una proteina marcatrice FP gialla (YFP). Le istantanee sono prese a distanza di alcuni minuti

Le basi molecolari del ciclo di fluorescenza della GFP (schematizzate in Fig 3.13) furono chiarite negli anni '90<sup>[26,27]</sup>. La GFP ha due picchi di assorbimento alla lunghezza d'onda di ~400 e ~480 nm, associati rispettivamente ad uno stato strutturale con il cromoforo neutro (A) e con il cromoforo anionico (B). La fluorescenza può procedere da B, che emette direttamente dal suo stato eccitato, oppure tramite un trasferimento protonico da A: nello stato eccitato il cromoforo neutro cede il protone dell'anello fenolico al residuo Glu222 tramite una rete di legami a idrogeno, producendo lo stato anionico I, che emette fluorescenza ad una lunghezza d'onda molto vicina a quella di B. Nello stato fondamentale di I, il protone torna indietro sul cromoforo riproducendo lo stato A. I e B hanno entrambi il cromoforo anionico, ma differiscono per la conformazione di residui e legami a idrogeno del sito attivo (Fig 3.13 (b)).

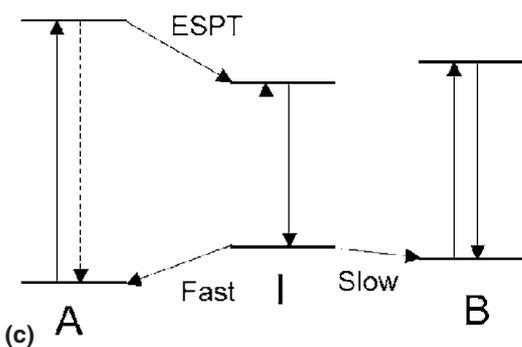
Tra i circa 200 mutanti artificiali di GFP, alcuni mostrano piccole variazioni rispetto al fotociclo standard della GFP. Alcune mutazioni sopprimono la differenza strutturale tra I e B, altre sopprimono o riducono il trasferimento protonico nello stato eccitato (ESPT).

Infine, come spiegato nella sezione precedente, alcune mutazioni spostano l'assorbimento/emissione verso il blu o verso il rosso, producendo mutanti blu, azzurri e gialli. Proteine omologhe dall'arancio al rosso cupo sono invece state ottenute da altri organismi, cosicché praticamente tutto lo spettro visibile e nel vicino infrarosso e ultravioletto è coperto da mutanti o omologhe di GFP (Fig 3.14).

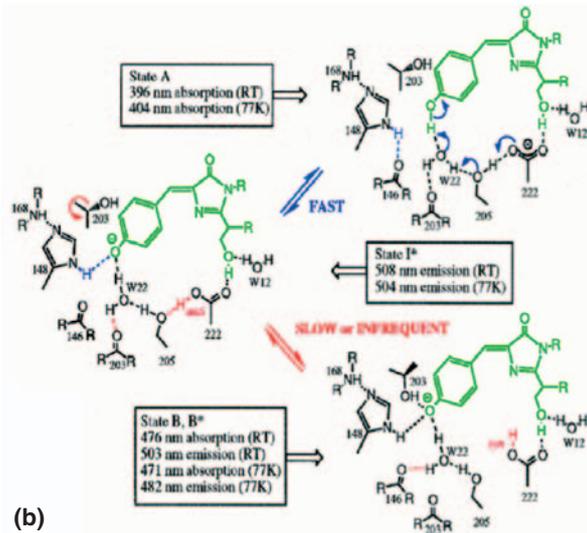
Mentre il fotociclo normale della GFP è abbastanza ben noto, poco si sa su altri aspetti della fotodinamica presenti in alcuni dei mutanti con intensità diverse. Oltre alla già citata intermittenza (blinking/flickering), alcuni mutanti aumentano la fluorescenza per illuminazione nell'UV (foto-attivazione); tutti i mutanti si spengono dopo illuminazione prolungata e/o ad alta intensità, ma alcuni sono in grado di essere riattivati tramite illuminazione a specifiche lunghezze d'onda (Photo-switching). Ciascuno di questi effetti coinvolge un nuovo stato non fluorescente della proteina che può differire dagli altri per struttura/protonazione del cromoforo e/o degli aminoacidi del sito attivo.



(a)

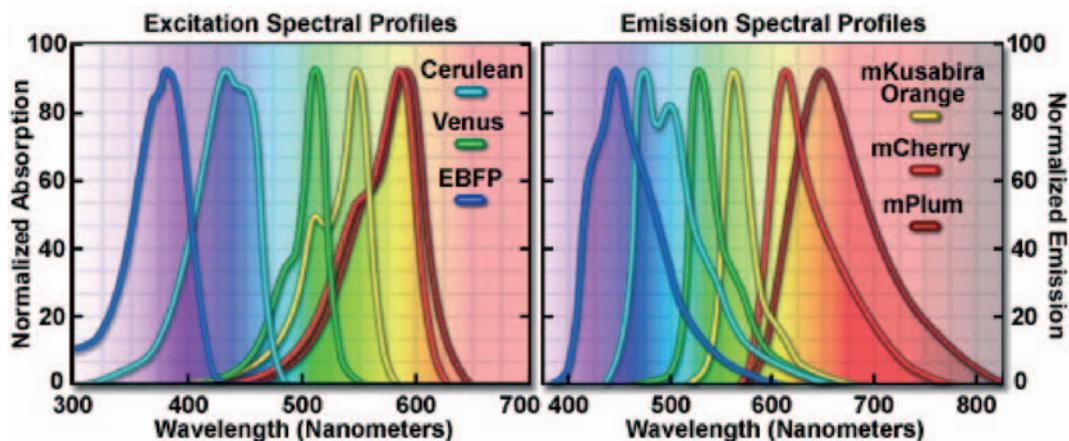


(c)



(b)

Fig 3.13 (a) Lo spettro di assorbimento ed emissione della GFP (b) Gli schemi molecolari dei tre stati coinvolti nel fotociclo (c) Schema della transizione tra i tre stati. ESP= trasferimento protonico nello stato eccitato.



3.14 Spettri di assorbimento ed emissione di mutanti di GFP (blu, verde, azzurro) e di omologhi (arancio, rosso e bordeaux).

Questi stati sono molto difficili da caratterizzare perché non fluorescenti e poco stabili, e quindi molto spesso esistono solo ipotesi sulla loro natura, ottenute tramite modellizzazione teorica. Un esempio è riportato nella sezione precedente, dove si è parlato di uno stato ipotetico per il blinking, lo stato zwitterionico.

Anche lo stato coinvolto nel photo-switching è stato caratterizzato solo teoricamente. In specifici mutanti, dalla variazione dello spettro di assorbimento durante l'illuminazione si osserva lo spegnimento e la popolazione di un nuovo stato (chiamato C) la cui lunghezza d'onda è circa 350 nm<sup>[28]</sup>. Eccitando lo stato C, esso si spopola e il sistema torna nello stato normale (riattivazione). L'assorbimento a 350 nm, incompatibile con altri stati di carica, indica che C è uno stato con cromoforo neutro. La reversibilità e il fatto che le transizioni da e verso C avvengono nello stato eccitato indicano che potrebbe essere

coinvolta una transizione cis-trans perché le PES di stato fondamentale ed eccitato si intersecano durante la rotazione del doppio legame, fornendo una via per il passaggio da cis a trans (e viceversa, Fig 3.15).

Poiché non è stata possibile un'osservazione sperimentale diretta dello stato C, bisogna ricorrere alla modellizzazione per cercare conferme. L'isomerizzazione cis-trans è stata artificialmente indotta con una simulazione di dinamica molecolare classica dell'intera proteina (Fig 3.16<sup>[29]</sup>). Essa mostra che la transizione può avvenire nonostante il poco spazio a disposizione all'interno del sito attivo tramite una deformazione del cromoforo (Fig 3.15). Inoltre, dopo l'isomerizzazione, uno dei legami a idrogeno sul gruppo C=O del cromoforo si stacca. I calcoli mostrano che il distacco di questo legame porta a uno spostamento dell'assorbimento verso il blu compatibile con quello osservato sperimentalmente<sup>[17]</sup>. Quindi esistono evidenze teori-

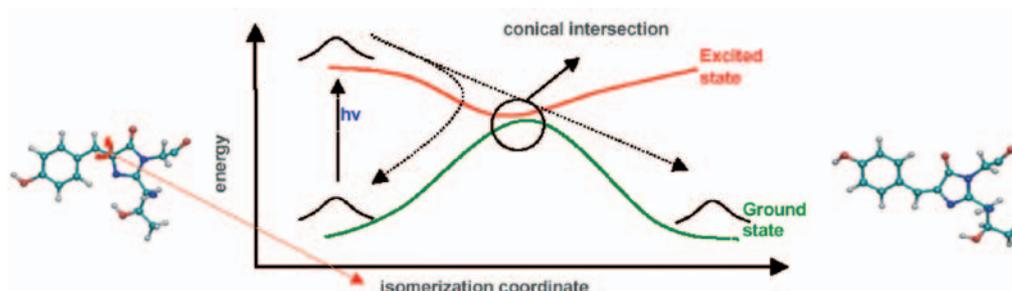


Fig 3.15 Rappresentazione schematica dell'isomerizzazione cis/trans e dell'intersezione conica. La coordinata di isomerizzazione è la rotazione dell'angolo diedro intorno al legame indicato dalla freccia sulla struttura di sinistra.

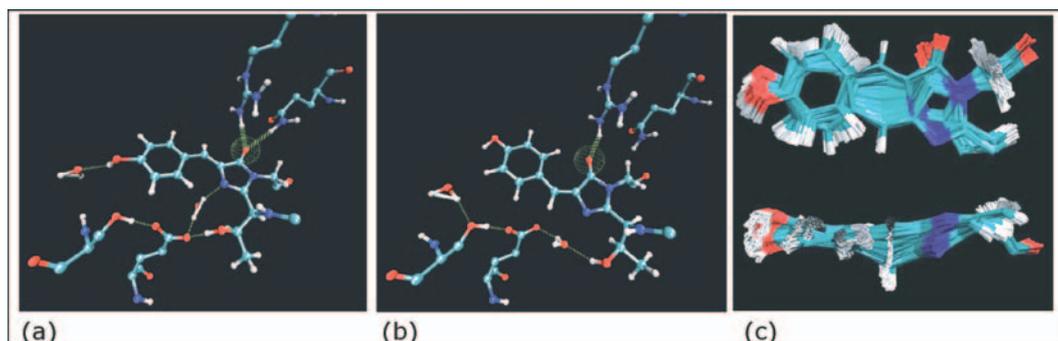


Fig 3.16 Simulazione dell'isomerizzazione cis/trans. (a) e (b) stati iniziale e finale (cis e trans). Sono mostrati anche i contatti con i residui del sito attivo. (c) deformazione del cromoforo durante l'isomerizzazione.

che indirette che il meccanismo di photo-switch sia l'isomerizzazione cis-trans del cromoforo, che al momento è l'unica ipotesi disponibile, in attesa dell'osservazione diretta dell'effimero stato C.

Per completare la panoramica degli stati delle GFP, ricordiamo che, oltre agli stati non fluorescenti già menzionati (C e lo stato del blinking), sta comparando, man mano che gli studi sulle GFP vanno avanti, una serie di altri stati. Questi sono ipotizzati derivare da protonazioni esterne e/o isomerizzazioni cis/trans dello stato anionico del cromoforo, e sono generalmente non fluorescenti perché, come nel caso dello stato C, il sito attivo è ottimizzato per impedire i decadimenti non radiativi solo degli stati "normali" A e B, mentre conformazioni diverse del cromoforo possono avere più spazio per muoversi e quindi avere accesso a vie di decadimento non radiative. Nessuno di questi stati è stato caratterizzato strutturalmente. Inoltre, la loro stabilità relativa dipende dal mutante. In conclusione, c'è ancora molto da chiarire sulla dinamica "oscura" di queste proteine. Ulteriori studi sarebbero opportuni allo scopo di ingegnerizzare in maniera razionale mutazioni per migliorare la fotostabilità delle GFP, o per controllare meglio le proprietà di switching.

### Conclusioni

In questo lavoro sono descritte le principali tecniche sperimentali e teoriche utilizzate in biofisica, tipicamente applicate a sistemi su scala fino a quella nanometrica. Sono dati alcuni esempi di applicazioni, privilegiando quelle alle proteine verdi fluorescenti discusse in dettaglio. Queste proteine hanno

importanza strategica in biofisica come marcatori per le tecniche di microscopia in fluorescenza, e hanno rivoluzionato la biologia molecolare, ma hanno anche un grande interesse intrinseco per la loro complessa fotodinamica. Inoltre si prestano particolarmente ad illustrare un tipo di approccio multidisciplinare che è tipico in biofisica.

### Riferimenti Bibliografici

- [1] C. Herrmann, M Reiher "First principle approach to vibrational spectroscopy of biomolecules" *Top Curr Chem*, 268, 85-132 (2007)
- [2] N.W. Ashcroft, N.D Mermin "Solid State Physics", Saunders (1976)
- [3] J.J. Sakurai "Modern Quantum Mechanics" Addison-Wesley, New York (1994)
- [4] *Molecular Modeling: Principles and Applications* Leach, Longman Ed (1998)
- [5] *Understanding Molecular Simulations* Frenkel, Smit, Academic Press Ed (1996)
- [6] J. Thar, W. Reckien, B Kirchner, *Top Curr Chem* 268, 133-171 (2007)
- [7] Quickstep code: J. VandeVondele, M. Krack, F. Mohamed, M. Parrinello, T. Chassaing, J. Hutter, *Comput Phys Commun* 167, 103 (2005)
- [8] *Molecular vibrational rotational spectra: theory and applications of high resolution infrared, microwave and raman spectroscopy of polyatomic molecules* Papousek, Dusan (1982) American Mathematical Society short course, New Orleans, (2001)
- [9] A. Esposito, P. Schellenberg, W. W. Parson, P.J. Reid, *J Mol Struct* 569, 25-41 (2000)
- [10] T.M.H Creemers, et al. *Nature Struct Biol* 6, 557-560 (1999)
- [11] T.M.H Creemers, et al. *Chem Phys* 275, 109-121 (2002)
- [13] *X-ray spectroscopy. An introduction* Agarwal (1979)
- [14] *Nuclear magnetic resonance. Applications to*

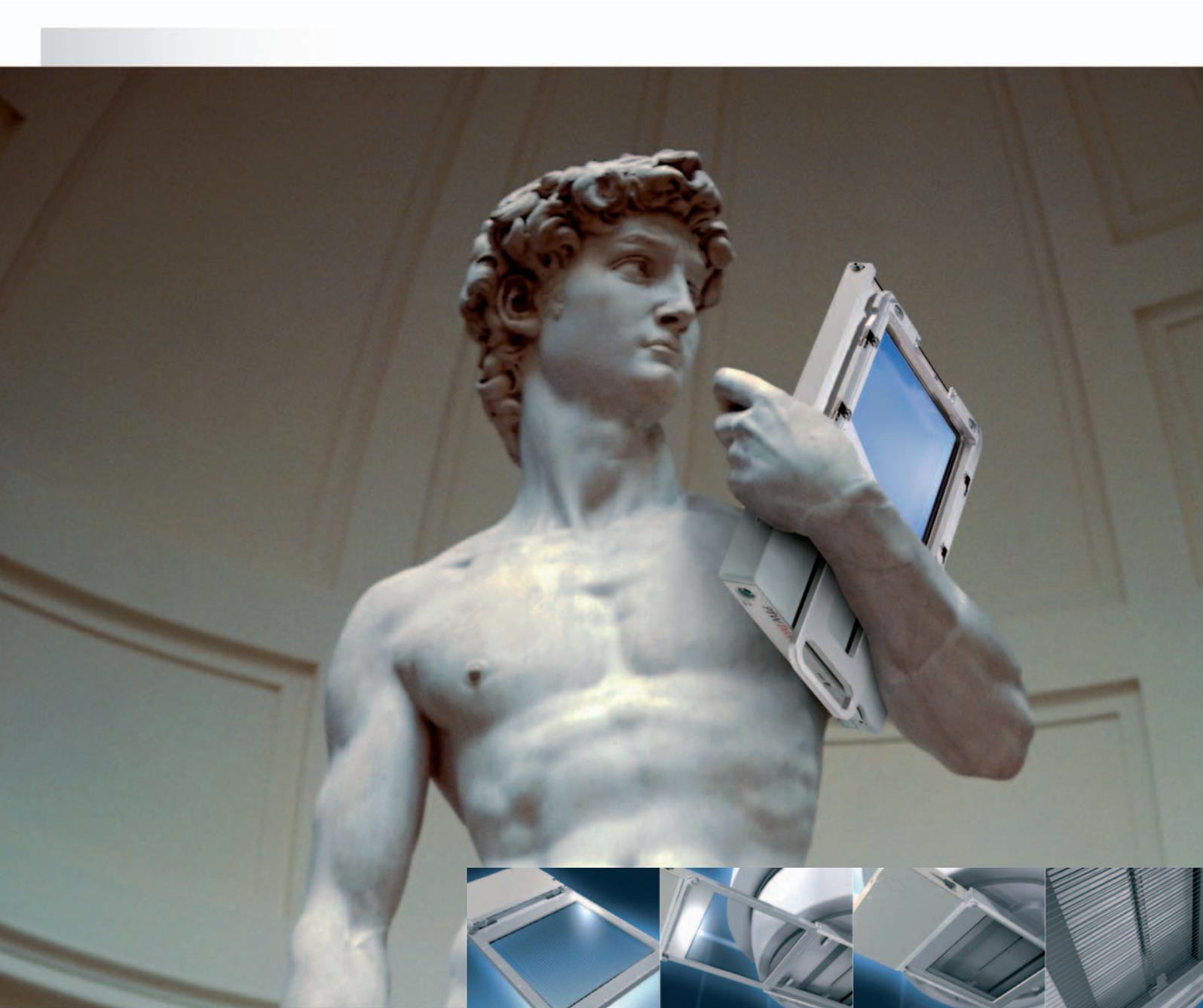
- organic chemistry Roberts (1959). *Functional Magnetic Resonance Imaging* Huettel Song, McCarthy (2004) on-line textbooks:  
*The Basics of NMR* Joseph P. Hornak  
<http://www.cis.rit.edu/htbooks/nmr/>  
<http://teaching.shu.ac.uk/hwb/chemistry/tutorials/molspec/nmr1.htm>  
[http://131.104.156.23/Lectures/CHEM\\_207/CHM\\_207\\_NMR.htm](http://131.104.156.23/Lectures/CHEM_207/CHM_207_NMR.htm)
- [15] V Tozzini, V Pellegrini, F Beltram *Green Fluorescent Proteins and their applications to cell biology and bioelectronics* in Handbook of organic photochemistry and photobiology, W. M. Horsphool and F. Lenci, Eds., CRC, Washington DC, chapter 139 (2004) *Engineered Green Fluorescence Proteins for Proteomics and Biomolecular Electronic Applications* R Bizzarri et al *Macromol Symp* 218 283-292 (2004)
- [16] R Nifosi, P Amat, V Tozzini, *J Comput Chem* 28 2366-2377 (2007)
- [17] T Laino, R Nifosi, V Tozzini, *Chem Phys* 298, 17-28 (2004)
- [18] A.F. Bell, X.H., R.M. Wachter, and P.J. Tonge, *Biochemistry*, 39, 4423-4431 (2000)
- [19] R Nifosi, V Tozzini, F Beltram, *The role of the zwitterionic chromophore in the photophysics of green fluorescent proteins*, in "Universality and Diversity in Science" Festschrift in honor of Nassem K. Rahman 60th birthday 127 (2004)
- [20] *Biophysical Chemistry Part II: Techniques for the study of biological structure and function* C R Cantor and P R Schimmel, Freeman eds New York
- [21] V. Tozzini, A.R. Bizzarri, V. Pellegrini, R. Nifosi, P. Giannozzi, A. Iuliano, S. Cannistraro, F. Beltram, *Chem Phys* 287 33-42 (2003)
- [22] *Understanding Molecular Simulations* Frenkel, Smit, Academic Press Ed (1996)
- [23] H M Senn, W Thiel *QM/MM Methods for Biological Systems* *Top Curr Chem* 268, 173-290 (2006)
- [24] C-E Chang, J Trylska, V Tozzini, J A McCammon *Chem Biol Drug Des*, 69 5-13 (2007)
- [25] Darwin O. V. Alonso, Stephen J. DeArmond, Fred E. Cohen, and Valerie Daggett 98 2985-2989 (2001)
- [26] K Brejc et al. *Proc Natl Acad Sci* 94, 2306-11 (1997)
- [27] M Chatteraj et al *Proc Natl Acad Sci* 93, 8362-7 (1996)
- [28] R. Nifosi et al, *J Phys Chem B*, 107 1679-1684 (2003)
- [29] R Nifosi and V Tozzini *Chem Phys*, 323 358-368 (2006)

**Cartelle Sanitarie e di rischio Mod. CS/R/155/07**  
**Registri di esposizione ad agenti cancerogeni Mod. REAC/155/07**

Decreto Ministero Salute 12 luglio 2007, n. 155  
 per la protezione da agenti cancerogeni  
 utilizzabili anche per la sorveglianza  
 regolamentata dall'art. 16 del D.Lgs. 626/94



Omicron Editrice  
 Via Imperiale 43/1, 16143 Genova  
 Tel. 010.501341 - 510251 - fax 010.514330  
 e-mail: info@omicred.it - www.omicred.it



**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.

# La nostra esperienza sulla dimissione dei pazienti in radioterapia metabolica con $I^{131}$

Elena Vaccara, Monica Gambaro, Federico Massone, Gianni Taccini

S. C. Fisica Sanitaria, E. O. Ospedali Galliera - Genova

## INTRODUZIONE E SCOPO

La radioterapia metabolica consiste nella somministrazione di radiofarmaci non sigillati; per la cura delle patologie tiroidee lo  $I^{131}$  è l'isotopo di elezione soprattutto per l'altissima specificità cellulare.

Nonostante la lunga tradizione nell'uso di radionuclidi non sigillati in terapia radiometabolica, il dibattito sulla dimissione dei pazienti è ancora aperto, come dimostra la pubblicazione ICRP 94 del 2004[1].

La normativa italiana D.Lgs. 187/00 [2] nell'allegato I parte II prevede il limite di 600 MBq come massima attività di  $I^{131}$  somministrabile in regime ambulatoriale nel caso di terapia per l'ipertiroidismo, ogni altra terapia radio-metabolica con  $I^{131}$  deve essere effettuata in regime di ricovero protetto. La legge prevede inoltre che al momento della dimissione del paziente dall'ospedale debbano essere fornite istruzioni atte ad evitare che vengano superati i vincoli di dose per i familiari e per coloro che assistono.

Per quanto vi sia un rigido vincolo sull'attività somministrabile in regime ambulatoriale, la legislazione nazionale "non prende in alcun modo in considerazione i criteri ai quali attenersi riguardo alla dimissione dei pazienti trattati" come afferma Giampiero Tosi nella prefazione della traduzione dell'ICRP 94[3].

Il paziente di solito viene dimesso con istruzioni comportamentali atte a limitare la sua vita sociale, ovvero il rischio radiologico per familiari e popolazione, la cui durata è stabilita in base al solo decadimento fisico dell'attività residua stimata al momento della dimissione.

Ciò che risulta da questa prassi cautelativa è un eccesso di restrizioni che limitano la qualità di vita del paziente spesso più del necessario. L'evidenza di quanto affermato è facilmente riscontrabile in diversi pazienti che tornano dopo la dimissione per avere un'ulteriore stima dell'attività residua. Queste misure mostrano spesso come i processi

naturali di escrezione accelerino pesantemente il dimezzamento effettivo del radiofarmaco; del resto la criticità è capire quanto i processi metabolici dell'individuo contribuiscano a diminuire l'esposizione.

A questo proposito l'ICRP 94/2004 [3] afferma che "la decisione di ricoverare oppure dimettere un paziente dovrebbe essere presa su base individuale" ed in particolare dovrebbe tener conto di numerosi fattori, fra i quali:

- Un'analisi revisionale delle possibilità di contatto del paziente con altre persone
- I desideri del paziente
- Le esposizioni lavorative e di persone del pubblico
- Considerazioni relative alla famiglia
- Costi e fattori ambientali.

L'assunto fondamentale che si evince dall'ICRP 94 è che considerare l'attività residua come unico criterio di scelta per il ricovero pone dei problemi, perché ha poco a che fare con il comportamento successivo dei pazienti e con le dosi che saranno assorbite dal pubblico e dai parenti.

Nel giugno 2006, abbiamo iniziato uno studio sistematico delle curve di *wash-out* dei pazienti ricoverati presso l'E. O. Ospedali Galliera di Genova a seguito di somministrazione di  $I^{131}$ . Tale trattamento in regime di ricovero si effettua come terapia dei tumori maligni della tiroide.

Lo scopo del nostro studio è lo sviluppo di un metodo per la personalizzazione dei tempi di prescrizione, che, pur tenendo conto della situazione particolare di ciascun paziente, preservi la sicurezza dei familiari e della popolazione.

## MATERIALI E METODI

Rispetto alla globalità dei trattamenti con radionuclidi non sigillati quella dei tumori maligni della tiroide risulta la seconda forma più comune dopo il trattamento dell'ipertiroidismo, con un numero di procedure per

milione di popolazione rispettivamente di 35 e 110 per cancro e per ipertiroidismo. Nel corso di questo studio sono stati esaminati un totale di 80 pazienti di cui 64 trattati per ablazione del residuo tiroideo e 16 trattati per metastasi accertata da carcinoma differenziato della tiroide. Le attività di  $\text{NaI}^{131}$  somministrate per via orale in capsule THERACAP<sup>131</sup>TM fornite dalla Nycomed Amersham Buchler GmbH & Co. KG sono di circa 1850-3700 MBq per ablazione e di 5500-9250 MBq per terapia delle metastasi.

Per la misura di *dose rate* a un metro dal paziente sono stati impiegati due tipi di strumenti, al fine di effettuare dei controlli incrociati, in particolare abbiamo usato:

- una camera a ionizzazione Victoreen serie 450 B-DE-SI portatile
- tre rivelatori Geiger Muller della Tesys montati nelle due camere di ricovero protetto, uno per ogni letto di ricovero.

La linearità di risposta della camera a ionizzazione è stata verificata misurando il *dose rate* a 1m di una sorgente calibrata di  $\text{NaI}^{131}$  in capsula, approssimabile come puntiforme. I risultati ottenuti sono riportati in Figura 1, dove in ascisse è posto il valore teorico di *rateo di dose* atteso nota l'attività nell'istante di misura, mentre in ordinate si ha il valore sperimentale.

La miglior retta che approssima i nostri dati è quella rappresentata in figura 1 e, come indica  $R^2$ , la linearità è buona nel range studiato (0-150  $\mu\text{Gy/h}$ ), ma al di sotto di 40  $\mu\text{Gy/h}$  tutte le misure sperimentali sembrano sottostimare leggermente il valore teorico. Considerando solo i dati al di sotto del valore arbitrario di 40  $\mu\text{Gy/h}$  otteniamo un'altra retta con coefficiente angolare inferiore, come mostrato in Figura 2.

Quindi la camera a ionizzazione usata sottostima leggermente il valore teorico atteso per basso *rateo di dose*, considerando la retta teorica le misure sperimentali devono essere corrette del 20%.

Lo stesso controllo è stato eseguito sui contatori Geiger Muller, fissati rigidamente sui testa-letto delle camere di degenza. Questi si trovano ad una distanza di circa 0.75 m dal letto. I risultati ottenuti sono riportati in Figura 3.

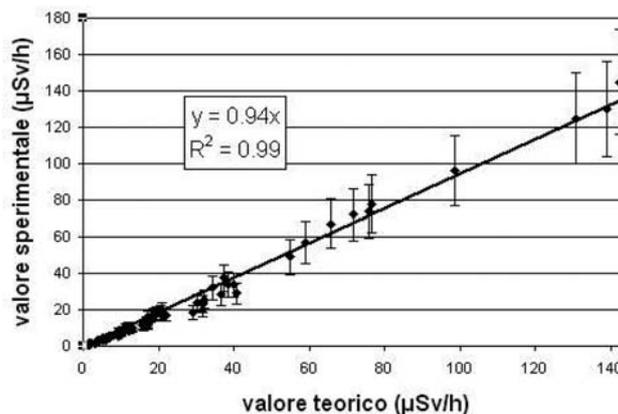


Figura 1 - Linearità della camera a ionizzazione al variare del *rateo di dose*; le barre d'errore sul valore sperimentale sono state stimate pari al 20% della misura

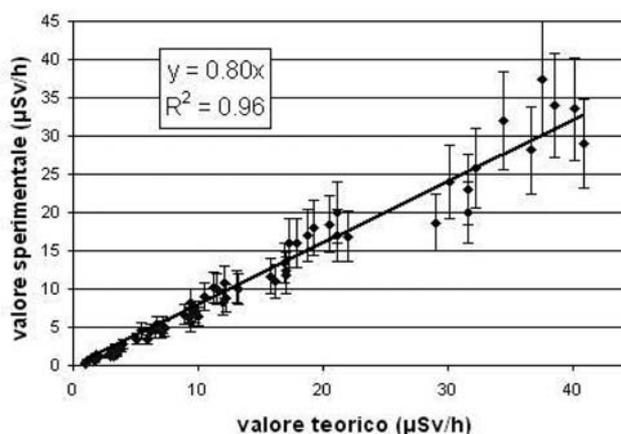


Figura 2 - Linearità della camera a ionizzazione per *rateo di dose* al di sotto dei 40  $\mu\text{Gy/h}$

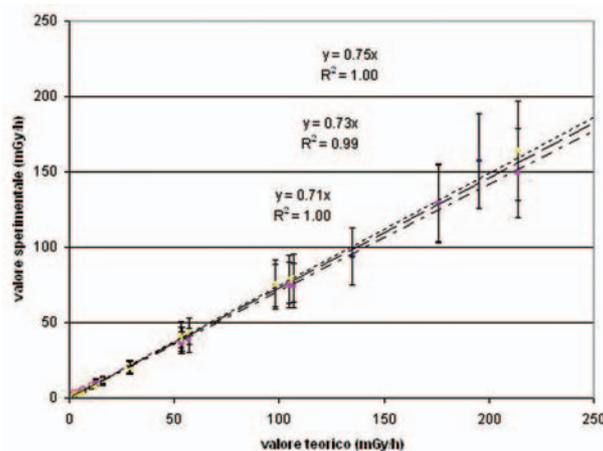


Figura 3 - Linearità al variare del *rateo di dose* dei tre Geiger-Muller

La linearità è molto buona ma l'efficienza di rivelazione dei Geiger è inferiore a 1 (0.71-0.75) e quindi il rateo di dose deve essere corretto del 25-29%.

Lo studio del *wash-out* è stato realizzato per ogni paziente durante il periodo di ricovero, effettuando da 3 a 7 misure di rateo di dose con entrambi gli strumenti descritti. La prima misura è stata eseguita sistematicamente due ore dopo la somministrazione e l'ultima al momento della dimissione.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base all'indicazione terapeutica. Per ogni paziente è stato trovato un andamento del rateo di dose a distanza fissata durante il ricovero e si sono testate due possibili curve di *wash-out*

- 1) in prima istanza i dati sono stati interpolati con un singolo esponenziale decrescente
- 2) secondariamente è stata presa in esame la teoria di Barrington, secondo la quale le curve di *wash-out* per pazienti trattati per ablazione sarebbero meglio descritte da un doppio esponenziale [4].

La curva di *wash-out* che meglio interpola i dati è un utile strumento per una stima della dose ai familiari e alla popolazione.

I vincoli di dose efficace per coloro che assistono e confortano pazienti portatori di radioattività a seguito di trattamento radioterapeutico cambiano a seconda dell'età (D.Lgs. 187/00, allegato I, Parte I: 1 mSv/anno per bambini, 3 mSv/anno fino a 60 anni esclusi, 10 mSv/anno al di sopra di tale età), quindi nota la curva di *wash-out* di un paziente, le sue abitudini e l'età dei familiari è possibile valutare delle prescrizioni personalizzate.

In particolare abbiamo elaborato un

*software* in grado di calcolare automaticamente i giorni di prescrizione per ciascun paziente.

## RISULTATI

Come si è detto, abbiamo inizialmente ipotizzato un andamento mono-esponenziale per il rateo di dose dei pazienti in studio, ottenendo i risultati schematizzati in Tabella 1 per i due gruppi di pazienti.

I 64 pazienti trattati per ablazione (Gruppo 1) nel nostro centro ricevono in media un'attività di 3400 MBq e sono ricoverati per una media di due giorni. Il dimezzamento effettivo risulta di 0.78 giorni dalle misure con camera a ionizzazione e di 0.84 giorni con contatore Geiger Muller, tali valori risultano compatibili in base all'errore standard, come si può vedere in Tabella n 1.

Per i 16 pazienti trattati per metastasi da carcinoma della tiroide (Gruppo 2) la media dell'attività somministrata è di 7400 MBq con una deviazione standard di 2600 MBq – indice di campione più eterogeneo – la media dei giorni di ricovero è di 2.7. Il dimezzamento effettivo è di 1.01 giorni misurati sia con camera che con contatori Geiger Muller.

Dal controllo incrociato dei tempi di dimezzamento effettivo si evince che la *clearance* del radionuclide risulta più lenta durante il ricovero nei pazienti metastatici che non in quelli trattati per ablazione.

La numerosità del Gruppo 2 (16) non è statisticamente significativa, quindi i risultati possono solo dare una prima caratterizzazione della popolazione; peraltro il campione analizzato è piuttosto eterogeneo come si nota dall'istogramma in Figura 4, ciò è motivato dalla varietà delle possibili sedi della malattia.

Tabella 1 - Risultati delle misure di rateo di dose a distanza dai pazienti in esame in approssimazione esponenziale singolo; (come errore è riportata la deviazione standard della distribuzione del campione)

	Attività Somministrata (GBq)	Giorni Ricovero (giorni)	T1/2(eff) Camera (giorni)	T1/2(eff) Geiger-Muller (giorni)
GRUPPO 1	3.4 ± 1.5	2.0 ± 0.5	0.78 ± 0.38	0.84 ± 0.14
GRUPPO 2	7.4 ± 2.6	2.7 ± 1.9	1.01 ± 0.6	1.01 ± 0.47

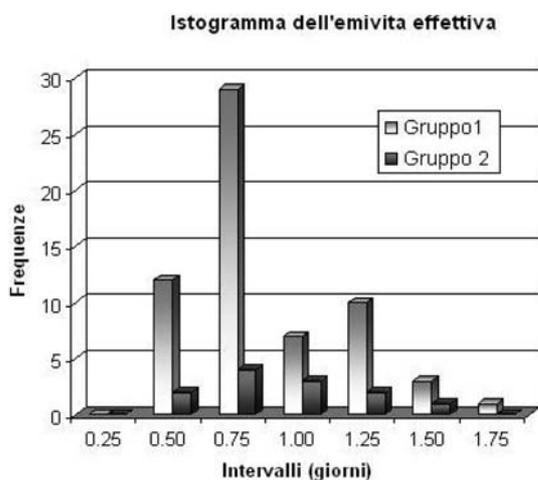


Figura 4 - Istogramma dell'emivita effettiva per i due gruppi di pazienti per i soli giorni del ricovero

Il Gruppo 1 è invece significativo e presenta un picco più marcato intorno al quale i dati si addensano maggiormente.

Sulla base delle nostre misure si può concludere che il solo tempo di dimezzamento fisico risulta eccessivamente cautelativo per entrambe le patologie indagate.

In letteratura è noto uno studio di Barrington [4], basato su misure di rateo di dose di 86 pazienti fino all'undicesimo giorno dalla somministrazione.

Tali misure mostrano come la *clearance* del radiofarmaco per pazienti trattati per ablazione del residuo tiroideo abbia un andamento più complesso di quello da noi ipotizzato nei soli giorni di ricovero, ovvero descritto da un doppio esponenziale; mentre viene confermato un andamento di esponenziale singolo per metastasi e recidive.

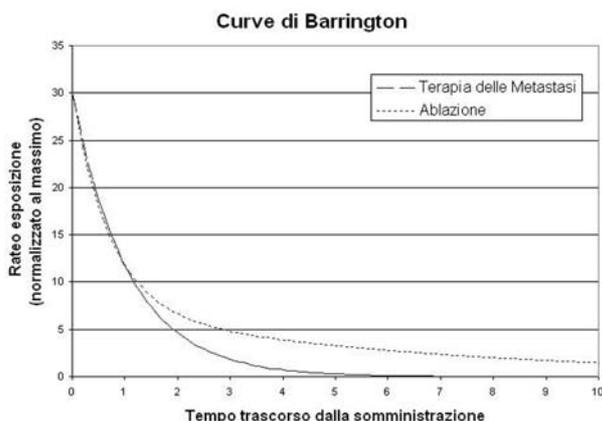


Figura 5 - Curve teoriche di Barrington

Le curve teoriche di Barrington mostrate nella Figura 5 sono descritte dalle seguenti espressioni

$$D_{Ablazione}(t) = D(0) \cdot (0.76 \cdot e^{-1.39t} + 0.24 \cdot e^{-0.16t})$$

$$D_{Terapia\_Metastasi}(t) = D(0) \cdot e^{-0.93t}$$

Nei soli giorni del ricovero si può al più riuscire ad individuare l'esponenziale "veloce" delle curve, quindi nel corso dello studio si è pensato di integrare le misure del ricovero con altre successive alla dimissione.

Il 38% dei pazienti trattati per ablazione (24/64) sono stati ri-misurati con la camera a ionizzazione dopo la dimissione ossia almeno tre giorni dopo la somministrazione fino al massimo a 6 giorni dopo.

In Tabella n 2 sono riportati sia i risultati delle misure relative al solo ricovero per i soli 24 pazienti ri-misurati sempre relativi al solo ricovero, nonché i risultati per i 24 pazienti ricalcolati con l'aggiunta delle misure dopo il ricovero. Si nota che il tempo di dimezzamento così ottenuto sempre in approssimazione di esponenziale singolo risulta aumentato del 23%. Il dato potrebbe costituire un'evidenza della presenza del secondo esponenziale per questa classe di pazienti.

Tabella 2 - Risultati sperimentali con l'aggiunta di almeno una misura dopo la dimissione

	T1/2(eff) Camera (giorni)
Ablazione 24 pz	0.82±0.46
Ablazione ulteriori misure	1.01±0.59

A partire dalle nostre misure sperimentali per il Gruppo 1 estrapoliamo una curva mono-esponenziale per effettuare un confronto diretto con quella di Barrington (Fig. 6).

Il grafico in Figura 6 dimostra un buon accordo fra l'extrapolazione mono-esponenziale ottenuta con i nostri dati e la curva di Barrington durante il ricovero. Se introduciamo le misure successive al ricovero che abbiamo effettuato per 24 pazienti, naturalmente l'accordo fra i nostri dati e quelli pubblicati da Barrington diminuisce in quanto il nostro periodo di osservazione in regime di ricovero dei pazienti risulta troppo breve per poter evidenziare il contributo del secondo esponenziale presente nel modello di Barrington, e le misure effettuate nel post-ricovero troppo poche per poter estrapolare i quattro parametri di un modello biesponenziale.

Abbiamo verificato anche numericamente l'accordo tra i nostri dati e quelli di Barrington: sviluppando in serie la funzione biesponenziale di Barrington nei primi due giorni di ricovero del paziente, ricaviamo un tempo di dimezzamento effettivo di 0,64 giorni che risulta sovrapponibile a quello da noi stimato, 0,78 giorni, tenuto conto degli errori sperimentali.

Per il Gruppo 2 non abbiamo ad oggi un numero sufficiente di pazienti da poter contrapporre al modello di Barrington un nostro dato, per il Gruppo 1 invece i nostri risultati avvalorano l'ipotesi di un esponenziale doppio e ci sembra ragionevole utilizzare il

modello di Barrington in quanto più cautelativo per i giorni successivi alla dimissione e basato su un tempo di misura più lungo.

Elaboriamo un semplice *software* che calcoli il numero dei giorni di prescrizione personalizzato per ogni paziente a partire da 5 dati d'ingresso:

1. classe della persona che sta vicino al paziente per decidere il vincolo di dose da rispettare
2. distanza minima dal paziente
3. ore trascorse a tale distanza dal paziente
4. rateo di dose a 1 m al tempo della dimissione
5. tipo di trattamento (ablazione/metastasi).

L'uscita del nostro programma consiste nel numero di giorni a partire dalla dimissione dopo i quali il paziente potrà stare con la persona della classe espressa da 1) alla distanza 2) per le ore 3) senza superare il vincolo di dose. Il calcolo considera cautelativamente l'integrale della dose nelle prime ore di ciascun giorno.

La dose dovuta all'esposizione è valutata ipotizzando che il suo *wash-out* sia ben descritto dalle curve di Barrington, inoltre le ore di esposizione sono poste all'inizio di ciascuna giornata e la distanza è quella minima, il che determina una sovrastima della dose da esposizione. In generale i giorni di prescrizione così valutati risultano estremamente inferiori rispetto a quelli valutati tenendo conto solo del tempo di dimezzamento fisico del radioiodio.

## CONCLUSIONE

Le misure effettuate hanno mostrato un buon accordo con la teoria di Barrington nei primi giorni di ospedalizzazione per i pazienti trattati per ablazione. È nostra intenzione eseguire ulteriori verifiche al fine di provare l'accordo per i giorni seguenti e per pazienti metastatici.

Il nostro *software* permette di ottenere una stima cautelativa delle prescrizioni in tempi compatibili con la realtà clinica, è in fase di test presso il nostro ente e sarà presto in uso al fine di preservare il più possibile la qualità di vita del paziente.

Per quanto riguarda i vincoli di dose riteniamo importante tener conto delle seguenti considerazioni: non è da escludere la possibilità che il paziente nell'arco di un anno debba

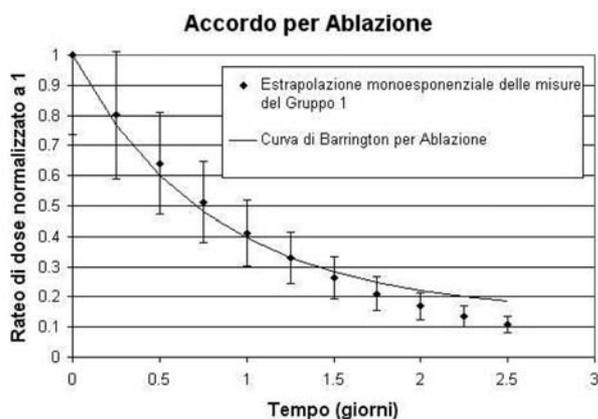


Figura 6 - Confronto nel caso di ablazione della curva di Barrington con quella estrapolata dai nostri dati sperimentali in approssimazione di esponenziale singolo per i 64 pazienti analizzati durante il ricovero

ripetere più volte la terapia, il calcolo che abbiamo implementato non tiene conto della dose da contaminazione interna che potrebbe essere non trascurabile (paziente non autonomo per condizioni cliniche o per età), infine il modello di Barrington si basa su campioni a variabilità piuttosto elevata, come evidenziato dai dati da noi raccolti (tempo di dimezzamento effettivo 0,78 giorni, deviazione standard 0,38).

Una scelta cautelativa che tenga conto di quanto sopra esposto e del fatto che anche altre sorgenti artificiali possano causare esposizione all'individuo, potrebbe indurre a considerare limiti di dose pari a un terzo di quanto prescritto dalla normativa italiana (D.Lgs. 187/00), come suggerito peraltro nel documento "Radiation Protection 97"[5].

#### BIBLIOGRAFIA

[1] ICRP Publication 94: "Release of patients

*after therapy with unsealed radionuclides*" by International Commission on Radiological Protection (2004)

- [2] Decreto Legislativo n. 187: "Attuazione della direttiva 97/43/EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche" 26 maggio 2000.
- [3] Giampiero Tosi e Nicola Tosi: traduzione della Pubblicazione ICRP 94 "Dimissione dei pazienti trattati con radionuclidi non sigillati" AIFM Omicron Editrice, Genova (2006).
- [4] "Radiation dose-rate from patients receiving iodine-131 therapy for carcinoma of the thyroid" Barrington SF et al. Eur J of Nucl Med Vol. 23, No.2, February 123-130 (1996)
- [5] European Commission Radiation Protection 97 "Radiation protection following Iodine-131 therapy (exposure due to out-patients or discharged in-patients)" Directorate - General Environment. Nuclear Safety and Civil Protection (1998)

#### AGENDA

##### GIORNATA DI STUDIO

### UTILIZZO DEI RIVELATORI MOSFET NELLA PRATICA RADIOTERAPICA: STATO DELL'ARTE PROSPETTIVE FUTURE Bergamo, 23 maggio 2008

Sede: Aula Magna A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo Largo Barozzi, 1 - Bergamo



##### ESPERIENZE A CONFRONTO

### Roma 28 Maggio 2008, 2 Ottobre 2008, 20 Novembre 2008

Sede: Azienda Ospedaliera Sant'Andrea - Via di Grottarossa, 1035 - 00189 Roma  
U.O.C. Radioterapia - Sala Riunioni  
Ufficio Formazione A.O. Sant'Andrea - Tel. 06 33775499 - Fax 06 33775643



##### CONGRESSO SIFB 2008

### Firenze, 29 - 31 Maggio 2008

Società Italiana di FotoBiologia - Sez.Naz. della International Union for Photobiology  
Sede: Chiostro del Maglio, Centro Militare di Medicina legale  
Via Venezia 5 - 50100 Firenze  
Website: <http://www3.unifi.it/dfism/CMpro-v-p-102.html>



# 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"**

- Schermatura Pb su tutti i lati: 30 mm Pb
- Finestra: 30 mm Pb Eq
- Area calibratore: 50 mm Pb
- Peso totale: 3000 Kg

**Versione "Heavy"**

- Schermatura Pb su tutti i lati: 50 mm Pb
- Finestra: 50 mm Pb Eq
- Area calibratore: 50 mm Pb
- 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.



# PROGETTAZIONE E REALIZZAZIONE DEL PROTOTIPO DI UN SISTEMA AVANZATO PER IL MONITORAGGIO DELLA CONTAMINAZIONE PERSONALE DA RADIOFARMACI

<sup>1</sup>Angelo Ostinelli, <sup>1</sup>Marco Cacciatori, <sup>2</sup>Sergio Rienzi,  
<sup>3</sup>Giorgio Tettamanti, <sup>3</sup>Giuseppe Mariana

<sup>1</sup>*U.O. Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Sant'Anna - Como*

<sup>2</sup>*Università di Padova*

<sup>3</sup>*ASCOM - Milano*

## 1. Introduzione e scopo

L'obiettivo di garantire il rispetto di standard di sicurezza sempre più affidabili, nell'ambito della tutela della salute dei lavoratori dai rischi derivanti dall'impiego di sorgenti radioattive non sigillate, richiede la periodica revisione delle procedure che codificano criteri e metodi di attuazione, in relazione alle dinamiche che ne caratterizzano gli aspetti tecnologici e organizzativi.

Uno dei settori che, in ambito ospedaliero, presenta particolare criticità, in ragione sia della complessità delle problematiche che esso sottende, sia del continuo sviluppo di nuove metodiche (diagnostiche e radioterapiche), risulta essere sicuramente la medicina nucleare.

Da questa criticità origina l'esigenza di predisporre procedure semplici e affidabili, da implementare nel monitoraggio della contaminazione da radiofarmaci nei confronti dei lavoratori addetti a questo settore.

Tale obiettivo ha giustificato, sin dall'inizio degli anni '80, l'installazione di un sistema di controllo mani-vesti nella zona filtro-decontaminazione annessa alla "camera calda" della medicina nucleare dell'Azienda Ospedaliera Sant'Anna di Como.

Essendo subentrata la necessità di revisione e aggiornamento del suddetto sistema, causa l'obsolescenza di alcune sue componenti, si è stabilito un percorso che, muovendo da un'analisi preliminare delle problematiche relative all'intero processo di controllo della contaminazione individuale, definisse gli obiettivi funzionali prioritari del programma di monitoraggio della contaminazione superficiale e individuasse i requisiti (caratte-

ristiche tecniche e tipologia di prestazioni) della strumentazione da acquisire.

Poiché un'analisi di mercato evidenziava la carenza di prodotti compatibili con le esigenze così emerse, si è deciso di sviluppare il progetto di un prototipo di sistema di monitoraggio che fosse in grado di soddisfare tali esigenze e che costituisse il riferimento tecnico per il capitolato di gara.

Avvenuto l'espletamento della stessa gara, il progetto è stato reso operativo con la collaborazione della ditta aggiudicataria, con l'obiettivo di realizzare un prototipo di sistema di monitoraggio capace di offrire le funzionalità richieste.

## 2. Materiali e metodi

### 2.1 Modello concettuale

L'obiettivo fondamentale di un sistema di monitoraggio della contaminazione radioattiva è quello di stimare, con sufficiente attendibilità, la radioattività presente sulle superfici corporee e sugli indumenti del personale addetto alla manipolazione di sorgenti non sigillate (o, in casi particolari, di pazienti sottoposti a tali metodiche), attraverso la rivelazione della radiazione fotonica emessa dai singoli agenti contaminanti.

Nella strumentazione tradizionalmente offerta dal mercato per questa tipologia di applicazioni (impianti di controllo mani-piedi-vesti), il solo dato sperimentale fornito è risultato essere, in tutti i casi di nostra conoscenza, l'integrale dei conteggi totali registrati nelle finestre energetiche impostate durante l'intera acquisizione.

Questo semplice dato, pur rappresentando un'importante indicazione della presenza o meno di contaminazione radioattiva, non

consente tuttavia di condurre valutazioni più approfondite sulle caratteristiche della stessa. Infatti, l'accertamento di una contaminazione radioattiva richiede ulteriori indagini (prelievo della contaminazione superficiale mediante smear test) e più complessi e costosi apparati di misura (catene spettrometriche). Il progetto da noi elaborato prevede, invece, la possibilità di ottenere le informazioni necessarie per una valutazione immediata dell'attività depositata sulle superfici esaminate (cute, abiti, scarpe, ...), consentendo ai responsabili del monitoraggio di intervenire tempestivamente, e con cognizione di causa, in caso di allarme.

A tal fine si è individuato un approccio metodologico che applica, per ciascuno dei rivelatori utilizzati dal sistema, i seguenti processi:

- calcolo dell'integrale degli spettri relativi all'intervallo energetico selezionato;
- confronto di questo dato con quello relativo al fondo ambientale;
- memorizzazione degli spettri della radiazione gamma registrata nel corso della misura, in caso di superamento della soglia di allarme;
  - analisi dei dati acquisiti, attraverso:
    1. il riconoscimento dei singoli radioisotopi responsabili della eventuale contaminazione (analisi energetica),
    2. la quantificazione delle attività di ciascuno dei radioisotopi rivelati (analisi quantitativa).

Onde consentire una più semplice elaborazione dei dati sperimentali e una maggior attendibilità dei risultati forniti, si è ritenuto opportuno l'accesso ad un archivio personalizzato contenente tutte le indicazioni e i parametri riguardanti i radiofarmaci utilizzati dall'utente (librerie di radioisotopi, curve di calibrazione, ...).

### 2.2 Requisiti hardware

Le principali funzionalità di un sistema di misura dedicato alla rilevazione di contaminazioni superficiali a carico di un individuo possono essere sostanzialmente svolte da:

1. una coppia di rivelatori fissi, dalle prestazioni e dalle dimensioni idonee a effettuare misure delle superfici delle mani (palmi e dorsi),
2. una sonda mobile per misure di conta-

minazione di piedi, vesti e altre superfici.

A tali rivelatori deve essere associata una elettronica (funzionale alle caratteristiche dei rivelatori stessi) che possa consentire la generazione e la trasmissione dei segnali a stazioni di lavoro prossime e/o remote.

Un requisito indispensabile per la costruzione dello spettro energetico è che i detectori utilizzati siano in grado di fornire singoli impulsi elettrici di rivelazione con ampiezze proporzionali all'energia depositata dalla radiazione fotonica e che possiedano una buona efficienza di conteggio.

La successiva fase di acquisizione ed elaborazione degli spettri necessita di questi componenti:

- analizzatori multicanale (MCA) di almeno 1024 canali, per la produzione degli spettri energetici;
- un computer per l'elaborazione dei dati spettrometrici;
- una periferica per la visualizzazione delle varie fasi della procedura di controllo della contaminazione e dei relativi risultati.

Si è ritenuto utile disporre anche di un avvisatore (acustico/luminoso) di allarme, eventualmente replicabile presso il responsabile della sorveglianza fisica della radioprotezione.

### 2.3 Requisiti software

Evidenti motivi di interattività e di facilità di accesso al programma suggeriscono che l'ambiente di sviluppo dell'applicazione in oggetto sia compatibile con un sistema operativo evoluto e standardizzato quale Microsoft Windows (XP o VISTA).

Non sussistono particolari esigenze riguardo al linguaggio di sviluppo del progetto, ad eccezione del fatto che deve fornire una interfaccia utente intuitiva e ad accesso facilitato, non solo nelle normali condizioni di impiego, ma anche, e soprattutto, nelle situazioni di emergenza (contaminazioni elevate) e nelle procedure di "customizzazione" del prodotto.

Riguardo a questo ultimo aspetto, è indispensabile garantire la massima flessibilità di impostazione di tutti i parametri di funzionamento, onde consentire il completo e corretto recepimento delle richieste dell'utente.

### 3. Risultati

Sulla base degli elementi emersi dall'analisi dei requisiti si è proceduto alla costruzione del prototipo di un sistema di monitoraggio della contaminazione individuale ritenuto in grado di fornire risposte ottimizzate alle varie istanze previste.

#### 3.1 - Hardware

Il monitor mani, piedi e vestiti consiste di una apparecchiatura che utilizza tre sonde con rivelatori NaI(Tl) completamente gestita da un computer per la presentazione grafica degli spettri, dei livelli di contaminazione e di allarme e di tutte le segnalazioni necessarie



Fig. 1 - Particolare dei rivelatori fissi per le mani

per il corretto funzionamento dell'unità.

Il controllo delle mani (palmo e dorso in successione) è effettuato con 2 rivelatori fissi da 5" a finestra rettangolare (circa 270 cm<sup>2</sup> di superficie utile), mentre piedi e vestiti vengono controllati da un rivelatore mobile da 3" di circa 40 cm<sup>2</sup> di superficie utile (Fig. 1). Tutti i suddetti cristalli scintillatori, recuperati dalla precedente apparecchiatura dismessa, hanno uno spessore di 5 mm.

Il sistema comprende inoltre 3 moduli di alta tensione, tre amplificatori, due convertitori analogico/digitale da 4096 canali, un memory buffer 2 x 4096 e un modulo per il controllo e la gestione dell'intero sistema. Questi moduli, ciascuno dei quali è collegato ad un rivelatore, sono alimentati ed inseriti in un Power Supply NIM. Un armadio di opportune dimensioni contiene tutte le unità sopra descritte (Fig. 2).

La Fig. 3 riporta uno schema generale dell'hardware del prototipo.



Fig. 2 - Il prototipo

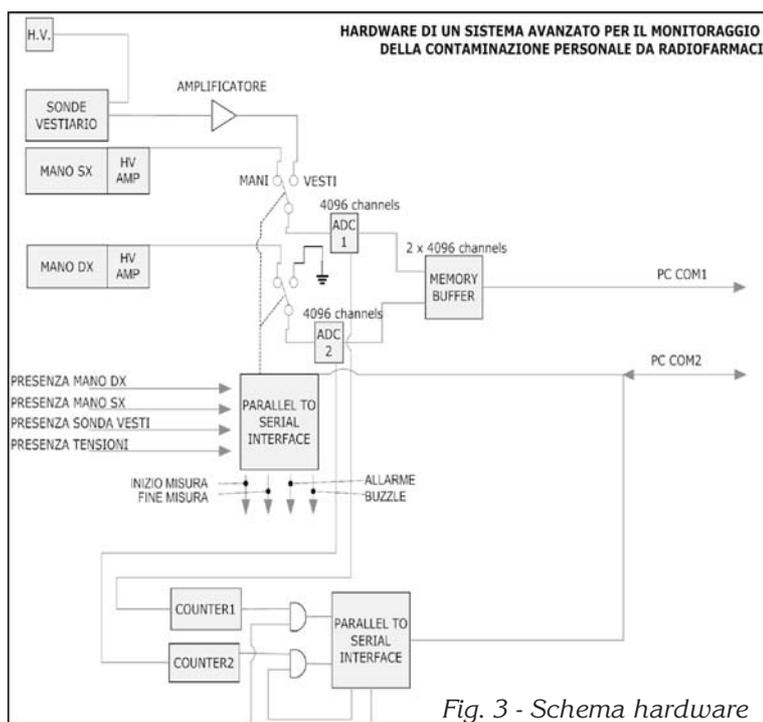


Fig. 3 - Schema hardware

### 3.2 - Software

Il software è costituito da due parti: la prima riguarda la gestione dell'hardware del sistema, la seconda concernente l'analisi, la rappresentazione e l'archiviazione dei risultati ottenuti. Le due parti del software interagiscono intrinsecamente tra loro, per cui il programma di calcolo che ne risulta ha le caratteristiche proprie di un'unità ben definita. Tutti i parametri che entrano sia nell'amministrazione dell'hardware che nelle elaborazioni dei dati sperimentali acquisiti sono definiti in file esterni al programma e quindi facilmente modificabili da parte del gestore del programma stesso, le cui principali parti sono riportate nei rispettivi diagrammi di flusso (Fig. 4 e Fig. 5).

Per la gestione di tutte le fasi di misura sono offerte le seguenti funzionalità, basilari per inizializzare e per personalizzare le prestazioni del sistema:

- costruzione della libreria dei radioisotopi;
- acquisizione e analisi dello spettro del fondo ambientale da sottrarre alle misure

di contaminazione;

- definizione delle curve in energia e in efficienza mediante sorgenti note;
- definizione dei tempi di analisi e dei livelli di allarme;
- predisposizione per la comunicazione di un eventuale stato di contaminazione a computer remoto mediante intranet.

Per quanto riguarda la fase operativa essa consiste in:

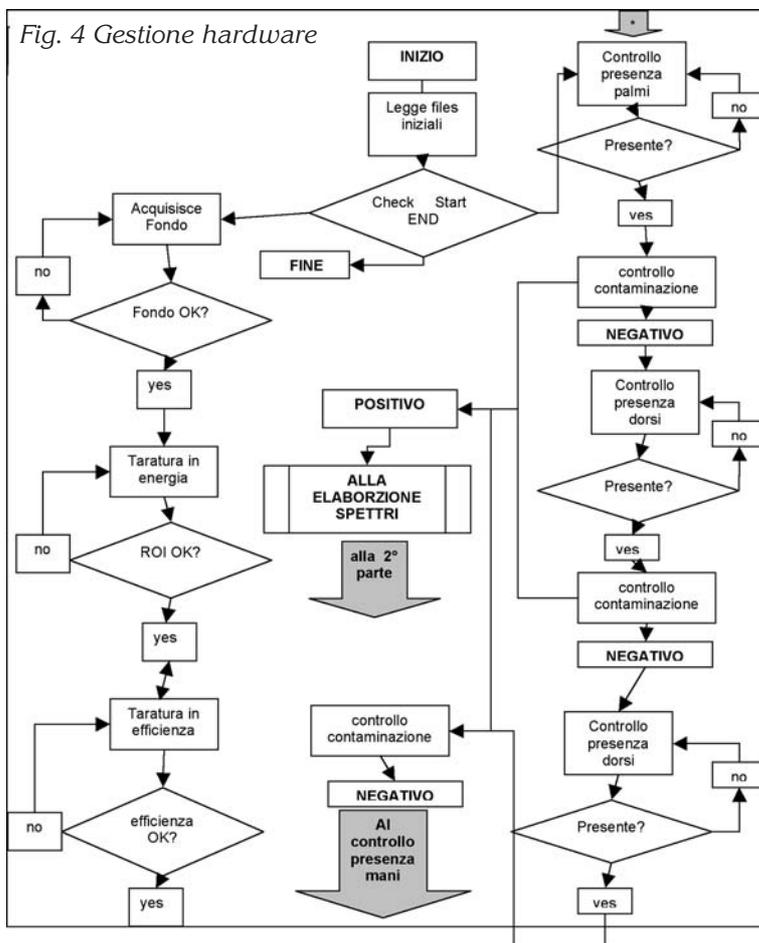
1. controllo automatico del fondo ambientale e delle condizioni delle superfici dei rivelatori (assenza di eventuali contaminazioni);
2. inizio della sequenza della misura contemporanea dei due palmi delle mani (destro e sinistro), previa verifica del loro corretto posizionamento;
3. rilevazione di eventuali contaminazioni con visualizzazione del dato grezzo espresso in conteggi/secondo (cps);
4. ripetizione della sequenza di cui al punto 2 per i dorsi (destro e sinistro);

5. controllo delle vesti con visualizzazione dei conteggi acquisiti sia complessivamente che istantaneamente durante lo spostamento della sonda e segnalazione delle zone contaminate (spot);

6. interruzione del programma, in caso di contaminazione rilevata in ciascuna delle precedenti fasi, memorizzazione e visualizzazione (con eventuale stampa) dello spettro, con indicazione del conteggio integrale netto dei vari isotopi presenti;

7. ripristino delle condizioni iniziali (reset automatico) con ritorno al punto 1.

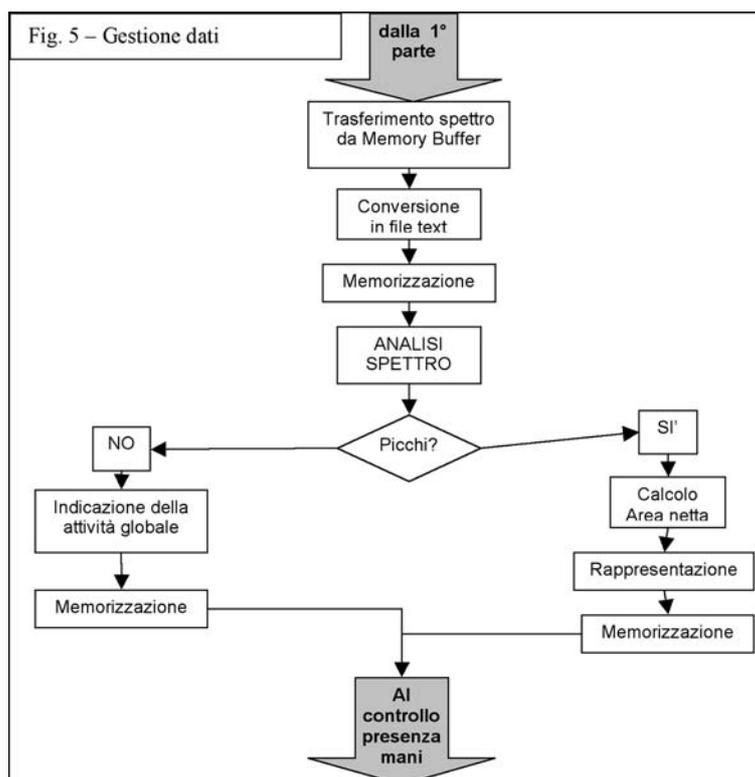
Le istruzioni circa la sequenza di comportamenti richiesti per il completamento del ciclo di misura sono riportate sul monitor del sistema.



La durata temporale di ciascuna delle fasi precedenti è gestita da un controllo di timeout che impedisce l'interruzione del processo di misura quando l'operatore non ne rispetti le procedure previste.

Molte delle funzionalità offerte dall'im-

pianto sono una conseguenza delle caratteristiche meccaniche e hardware della strumentazione di misura scelta. Le potenzialità offerte consentono infatti di eseguire misure complesse in tempi rapidi, rilevando le grandezze fisiche idonee a individuare la presenza e calcolare l'attività dei contaminanti.



Oltre alle normali funzionalità di uno strumento per il controllo della contaminazione, quali segnalazioni e allarmi di vario tipo, normalmente previste in questi casi, il sistema è inoltre capace di offrire le seguenti prestazioni:

1. acquisizione dello spettro di ogni misura effettuata, in modo che il software, nel caso rilevi la presenza di contaminazione, possa trasferirlo immediatamente al computer per l'analisi sia qualitativa che quantitativa e fornire i risultati in tempo reale, senza bisogno di interventi esterni;
2. facoltà di procedere alle seguenti operazioni (su richiesta dell'operatore):
  - a. ripetizione del test;
  - b. visualizzazione dello spettro;
  - c. stampa del report;
  - d. controllo del fondo ambientale al momento della misura;
- e. aggiornamento della libreria di riferimento e ripetizione dell'analisi, sia variando il tempo di misura, sia rielaborando lo spettro precedentemente acquisito;
3. esecuzione automatica di una serie di test di controllo della qualità sull'hardware, all'inizio di ogni giornata di lavoro, riguardo:
  - a. il fondo ambientale;
  - b. le posizioni delle ROI di misura (mediante sorgente standard);
  - c. le curve di efficienza dei rivelatori;
  - d. le minime attività rilevabili (MDA);
4. possibilità di programmazione dei controlli di cui al punto 3 in diversi momenti nella giornata o in occasione di modifiche alle librerie di riferimento;
5. possibilità di applicare le analisi spettrometriche anche a situazioni diverse

(oggetti di varia forma e dimensione), escludendo le routine richieste per il controllo della persona;

6. opzione per memorizzare, a scelta dell'operatore, i risultati ottenuti (librerie di riferimento, spettri, analisi dei risultati), così da costituire un archivio storico delle analisi effettuate.

Nell'analisi dello spettro viene ricercata la presenza di picchi nelle ROI definite nella libreria dopo aver sottratto lo spettro del fondo ambientale.

Il fatto che suddetto software presenti la possibilità di comunicare con gli strumenti di analisi e, eventualmente, di memorizzarne i risultati, può diventare motivo di ulteriori sviluppi sia del software stesso che delle tecniche di rilevazione e di analisi.

#### 4. Conclusione

Lo sviluppo del progetto precedentemente descritto ha consentito di individuare quegli aspetti concettuali e funzionali assolutamente necessari per definire le caratteristiche hardware e software del sistema di monitoraggio della contaminazione superficiale.

Il progetto si è concretizzato in un prototipo che, nelle intenzioni degli autori del progetto stesso, doveva assicurare il rispetto dei requisiti prestabiliti e il soddisfacimento delle esigenze emerse nella fase di studio.

Nel mese di settembre 2007, dopo l'assemblaggio delle varie componenti hardware e l'installazione del programma di gestione, si sono eseguiti i test sul software applicativo e completate le procedure di inizializzazione previste, onde procedere alla valutazione delle sue prestazioni e al collaudo definitivo.

Fatto salvo qualche ovvio e prevedibile inconveniente iniziale, principalmente dovuto alla necessità di ottimizzare il set-up dell'intero sistema e di adeguare il software ad esigenze che progressivamente emergevano durante la messa a punto del sistema stesso, si sono evidenziati taluni aspetti che hanno direttamente determinato delle modifiche

allo strumento e che potranno essere utilizzati come *feedback* in una ulteriore evoluzione del prodotto.

1. Nella risposta dei rivelatori (efficienza di foticocco), si è riscontrata una funzionalità complessiva non del tutto soddisfacente, causa il ridotto spessore (5 mm) dei cristalli scintillatori utilizzati e la comparsa del processo di ingiallimento dello ioduro di sodio: questa considerazione ha motivato la sostituzione del cristallo della sonda vesti-piedi con uno scintillatore da 2"x 2".
2. Vista l'ubicazione del sistema di controllo al piano seminterrato del padiglione di Medicina Nucleare, il fondo ambientale ha mostrato notevoli variazioni durante le ore giornaliere, in relazione al numero di pazienti portatori di radioattività presenti al piano superiore, con la conseguente decisione di acquisire più misure del fondo nel corso della giornata (ogni ora o mezz'ora).
3. La programmazione del sistema e le azioni da intraprendere in caso di rilevazione di valori superiori al fondo ambientale sono state ripetutamente modificate in funzione delle istanze emerse in corso d'opera, dettate da una più attenta valutazione della realtà organizzativa e logistica in cui è inserito.

Pur con queste considerazioni, in tutte le situazioni riscontrate sia in fase di collaudo che nella successiva fase operativa (normale routine e situazioni accidentali) si è evidenziata una buona rispondenza delle prestazioni del prototipo alle istanze emerse nel corso dell'analisi iniziale dei requisiti.

#### 5. Bibliografia

- W.J. Price, Nuclear Radiation Detection, McGraw-Hill, 1964
- ICRU Report 52, Particle Counting in Radioactivity Measurements, 1994
- ICRU Report 53, Gamma-Ray Spectrometry in the Environment, 1994

# ESPERIENZE DI APPLICAZIONE DEL PROTOCOLLO EUREF ALLA VERIFICA DELL'OMOGENEITÀ PER MAMMOGRAFI UTILIZZATI CON SISTEMI PER *COMPUTED RADIOGRAPHY* FUJI

Strocchi Sabina, Vite Cristina

*U.O. di Fisica Sanitaria*

*Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi – Varese*

Lo scopo di questo lavoro è stato la verifica della fattibilità e della significatività della procedura descritta nel protocollo “European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis” – Fourth Edition, edito dalla Commissione Europea, al punto 2b.2.2.3.1 “Image receptor homogeneity”, nella nostra realtà. La nostra azienda ospedaliera è infatti caratterizzata dal fatto di avere diversi presidi distribuiti sul territorio della provincia di Varese. In alcuni di questi sono presenti mammografi tradizionali che vengono utilizzati con sistemi di Computed Radiography (CR) Fuji. Inoltre in alcune sedi decentrate i sistemi CR non sono collegati a reti per la gestione di immagini digitali e la refertazione viene comunque eseguita su stampa su pellicola. Questa situazione ci ha fatto riflettere sul fatto che controlli come quelli proposti dal protocollo Euref citato risultano per noi di difficile realizzazione, e di significatività da dimostrare. Fra i vari problemi pratici possiamo citare la difficoltà nella trasmissione di file come quelli generati da CR mammografici (32MB per proiezione) dai vari presidi al presidio dove è presente la Fisica Sanitaria, per l'analisi. Inoltre ci sembrava particolarmente poco significativa la procedura prevista per la verifica dell'omogeneità del recettore di immagine. Ogni mammografo utilizzato con piastre CR ne ha normalmente a disposizione otto differenti. Quindi, cosa fare settimanalmente? Testarle a rotazione? Inoltre, lo stesso protocollo Euref, al paragrafo 2b.1.4.7.5, dichiara che, per i CR, l'utilità del test di omogeneità deve essere ancora confermato.

Abbiamo quindi eseguito alcune misure che ci permettessero di capire cosa è realmente significativo nel nostro caso.

## *Materiali*

I mammografi che abbiamo utilizzato per le nostre valutazioni sono un Giotto IMS, un Mammomat 3 Siemens, un Senographe GE. I lettori CR utilizzati sono due FCR Profect CS Fuji. Abbiamo utilizzato, per i confronti, sempre la stessa piastra ai fosfori (IP) mammografica, nuova e visivamente valutabile come uniforme. I sistemi da noi utilizzati hanno un pixel di 50 $\mu$ m. L'algoritmo utilizzato per la lettura delle piastre è sempre stato l'algoritmo “linearity”, sotto QC/test, che lavora a parametri fissi e con funzione di trasferimento lineare. Il trasferimento delle immagini è stato effettuato o su rete PACS Agfa o su chiavetta USB (per il lettore CR non connesso ad alcuna rete). L'analisi delle immagini è stata effettuata con il software *free* “IMAGEJ”, con Excel<sup>®</sup> e con il software per la valutazione dell'uniformità delle immagini disponibile sul sito.

## *Metodi*

Abbiamo deciso di valutare la dipendenza dei risultati dell'analisi di uniformità da due aspetti:

1. la dimensione della regione analizzata;
2. l'influenza del mammografo e del lettore CR utilizzato.

Per quanto riguarda il punto 1, il protocollo Euref prescrive di analizzare l'uniformità sull'intera immagine. Questo, comunque, spesso non è possibile su di un sistema CR. Infatti la “riconversione” di un mammografo analogico in digitale per mezzo di un sistema CR non ne modifica la struttura originale. Sulle immagini da noi ottenute, per esempio, spesso parte dell'immagine, sul lato opposto a quello della parete toracica, è occupata da

strutture del piano di appoggio della mammella concepite per l'identificazione della proiezione. Inoltre, per minimizzare effetti geometrici vari, fra cui l'effetto Heel, è consigliato effettuare l'esposizione come somma di due esposizioni con carica al tubo metà di quella clinica, con l'IP ruotato di 180° in una delle due. Si verifica allora che l'area dell'immagine che può essere uniforme è assai inferiore a quella totale (vedi fig.1). Ma quale è l'area da analizzare a questo punto? L'uniformità valutata come dipenderà dall'area analizzabile, la cui dimensione massima è diversa a seconda del mammografo utilizzato? Abbiamo quindi semplicemente analizzato la stessa immagine col software dell'Euref, variando di volta in volta la dimensione dell'immagine da analizzare.

Per valutare la dipendenza della valutazione di uniformità da mammografo e lettore CR, abbiamo esposto sempre lo stesso IP con i vari mammografi e abbiamo letto le immagini ottenute da ogni mammografo con entrambi i lettori CR. La valutazione dell'uniformità poi è stata condotta sia sulla massima

area ragionevolmente analizzabile su ogni mammografo, sia su una area minima, che cadesse nella zona uniforme per tutti i mammografi. In tabella I sono riportate le condizioni di esposizione utilizzate su ogni mammografo (i mAs sono da intendersi erogati metà con piastra in una posizione e metà con piastra girata di 180°, in modo da minimizzare l'effetto Heel).

#### Risultati

##### 1. Dipendenza dalla dimensione della regione analizzata.

Nella tabella II riportiamo i risultati ottenuti. L'immagine totale è di 3540x4740 pixel (16779600 pixel). L'area uniforme analizzabile è di 13137696

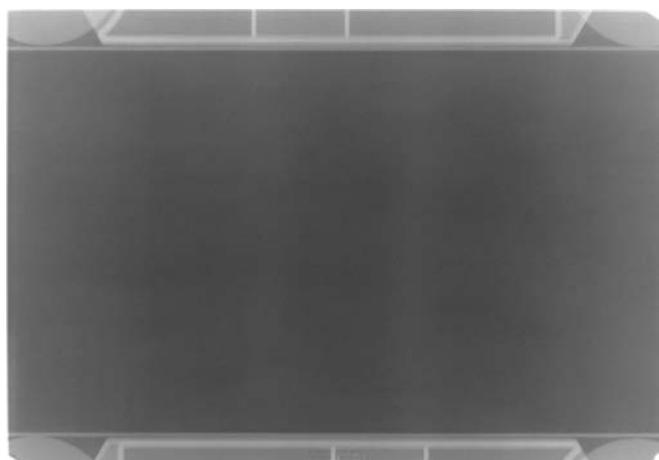


Figura 1: Esempio di immagine "uniforme" ottenuta

Tabella I: Condizioni di esposizioni della piastra

	Giotto IMS	Mammomat 3 Siemens	Semographe GE
kV	29	29	28
mAs	25 x 2	25 x 2	30 x 2
Anodo/Filtro	Mo/Mo	Mo/Mo	Mo/Mo

Tabella II: Dipendenza dell'uniformità dalle dimensioni della regione analizzata

area	area/tot	area/unif	media segnale	media SNR ROI	n° ROI > 15%	deviazione max % ROI
10525120	0,63	0,80	523,99	153,05	2	16,4
11130000	0,66	0,85	523,68	152,63	3	15,7
11657100	0,69	0,89	523,23	152,14	1	6,8
12108600	0,72	0,92	522,82	151,41	9	16,7
12540000	0,75	0,95	522,43	150,88	12	18,7
12949500	0,77	0,99	523,99	153,05	19	21
13137696	0,78	1,00	521,79	149,68	43	23,2

pixel. In tabella riportiamo l'area della regione analizzata (in pixel); la percentuale dell'area analizzata su quella totale dell'immagine e su quella realmente analizzabile come uniforme; il valore medio del segnale nell'area analizzata; il valore medio del SNR nelle ROI di 1cmx1cm utilizzate per "spazzare" l'area analizzata; il numero di tali ROI che risultano avere un SNR che devia per più del 15% dal valore medio dei SNR; la deviazione massima della deviazione in SNR. Non sono riportati in tabella il numero delle ROI il cui valore medio devia per più del 15% dal valore medio del segnale, il numero di pixel il cui valor medio devia per più del 15% dal valor medio dei pixel nella ROI, perché sono in tutti casi uguali a zero.

Ricordiamo infatti che questa è una piastra ai fosfori nuova, la cui immagine appare visivamente uniforme.

Nella figura 2 abbiamo riportato in ascisse l'area analizzata (in percentuale su quella totale della piastra), in ordinate il numero delle ROI il cui SNR devia per più del 15% dal valore medio.

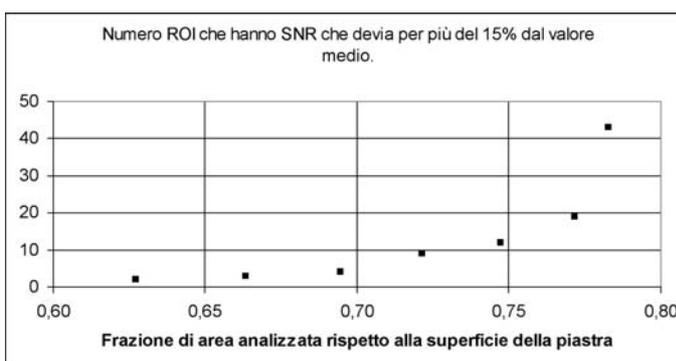


Figura 2: Numero delle ROI il cui SNR devia per più del 15% dal valore medio, in funzione dell'area analizzata

## 2. Dipendenza da mammografo e lettore CR.

Nella tabella III riportiamo i risultati ottenuti valutando in ogni caso l'uniformità su una regione ragionevole, dipendente dalla dimensione del campo uniforme. Nella tabella IV riportiamo i risultati ottenuti analizzando sempre la stessa regione, di dimensioni 2480x4244 pixel (63% delle dimensioni della piastra).

Tabella III: Valutazione uniformità al variare di mammografo e lettore CR

Piastra A30134034C		Letture CR1	Letture CR2
Esposizione GIOTTO			
Area analizzata 83,5% dell'IP	Media segnale	575.07	552.13
	SNR medio	188.43	170.67
	#ROI con deviaz. >15%	99	200
	Max deviazione SNR	-32%	-40%
Esposizione MAMMOMAT			
Area analizzata 64,55 dell'IP	Media segnale	566.35	547.77
	SNR medio	185.93	170.92
	#ROI con deviaz. >15%	4	25
	Max deviazione SNR	-16%	-27%
Esposizione SENOGAPHE			
Area analizzata 68,5% dell'IP	Media segnale	523.34	525.90
	SNR medio	152.20	153.41
	#ROI con deviaz. >15%	3	22
	Max deviazione SNR	-16%	-19%

Tabella IV: Valutazione uniformità al variare di mammografo e lettore CR.  
Con uguale regione di analisi in tutti i casi (63% delle dimensioni della piastra)

Piastra A30134034C		Lettura CR1	Lettura CR2
Esposizione GIOTTO	Media segnale	578.52	555.86
	SNR medio	195.56	177.56
	#ROI con deviaz. >15%	16	46
	Max deviazione SNR	-20%	-23%
Esposizione MAMMOMAT	Media segnale	566.75	548.16
	SNR medio	186.42	171.44
	#ROI con deviaz. >15%	2	25
	Max deviazione SNR	-16%	-19%
Esposizione SENOGRAPHE	Media segnale	523.99	526.56
	SNR medio	153.05	154.15
	#ROI con deviaz. >15%	2	20
	Max deviazione SNR	-16%	-17%

#### Discussione e conclusioni

La forte dipendenza riscontrata tra il numero delle ROI, che hanno SNR che devia per più del 15% dal valore medio, e la regione analizzata, pone secondo noi un problema di logica alla procedura di valutazione dell'uniformità nei CR. Significa che se ho un mammografo che ha di fatto una regione utile più piccola, sarà più probabile che le piastre che utilizzo siano in tolleranza dal punto di vista dell'uniformità. Dal punto di vista della pratica clinica questo può avere senso, visto che ciò che in realtà interessa è che sia buona l'area che viene utilizzata. Ma allora non sarebbe logico accettare anche disuniformità considerate "minori", perché ai bordi del campo utilizzato in clinica?

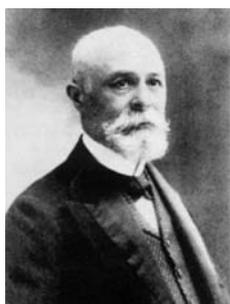
La dipendenza del numero delle ROI, che hanno SNR che devia per più del 15% dal valore medio, dal lettore CR utilizzato e dal mammografo utilizzato è elevata e ci ha molto stupiti. Evidentemente, il controllo, così effettuato, non è un controllo di omogeneità della piastra ai fosfori, ma di tutto il sistema mammografo-IP-lettore CR. Nel nostro caso, alcune combinazioni danno risultati migliori di altre, ma in un modo che è di difficile interpretazione. In particolare, il lettore CR2 si rivelerebbe meno uniforme del CR1. Non dobbiamo però dimenticare che la situazione è resa più complessa dal fatto che, in ogni lettura, la piastra viene estratta dalla cassetta e poi nuovamente inserita in essa, in

una posizione che può non essere esattamente la stessa. Questo fatto può quindi far sì che, in modo del tutto casuale e non controllabile, alcune esposizioni siano avvenute con la piastra che aveva il bordo con delle eventuali imperfezioni più vicine al centro del campo che in altre, facendo sì che la zona esaminata non fosse sempre la stessa, ma in alcuni casi fosse più prossima al bordo. Ricordando poi che questa elevata variabilità dei risultati è stata ottenuta con una piastra nuova, che mostrava in tutti i casi una buona uniformità, valutata visivamente, ne deduciamo che la procedura descritta dal protocollo è falsamente precisa nel caso dei CR. Nella realtà infatti si dimostra macchinosa e non tiene conto delle reali variabilità del sistema. Risultati apparentemente fuori tolleranza dipendono in modo minimo dalle caratteristiche dell'IP.

A nostro avviso, si dimostra più sensato il "vecchio" sistema, suggerito anche nel protocollo AIFM per i controlli di qualità sui CR<sup>1</sup>, di controllare periodicamente (annualmente) tutti gli IP in dotazione esponendoli con un fantoccio uniforme, valutandone poi l'uniformità visivamente, su un'immagine contrastata e brillante.

#### Bibliografia

- (1) Gruppo di lavoro AIFM – "Apparecchi di radiografia digitale con piastre ai fosfori fotostimolabili (Computed Radiography). Linee guida per i controlli di



## ANTOINE HENRI BECQUEREL (1852-1908)

a cura di Luca Moro

Servizio di Fisica Sanitaria - Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

Cento anni fa, il 25 agosto 1908, moriva all'età di cinquantacinque anni Antoine Henri Becquerel.

La sua morte è rapida e improvvisa e colpisce profondamente la comunità scientifica, in particolar modo quella francese. Neanche due mesi prima, il 29 giugno, Becquerel è infatti eletto Segretario Permanente dell'Accademia delle Scienze, nella convinzione unanime che "tout semblait lui promettre un glorieux avenir".

Leggendo i discorsi pronunciati in occasione dei suoi funerali e pubblicati sulla rivista [1] in cui lo stesso Becquerel aveva reso pubblici dodici anni prima i suoi risultati preliminari sulla radioattività, si avverte grande sconforto oltre che afflizione per la sua prematura scomparsa. Con la sua morte "si soudaine, si imprévue, si injuste", la scienza perde "un de ses représentants le plus éminents", l'Accademia uno scienziato dotato di una "habileté expérimentale qui a été rarement égalée", la Scuola Politecnica un "véritable éducateur" e il Museo di Storia Naturale "un des membres le plus illustres" di quattro generazioni di Becquerel.

Figlio e nipote di professori di Fisica presso il Museo, Henri viene eletto il 27

maggio 1889, all'età di 36 anni, tra i membri dell'Accademia delle Scienze. Becquerel tuttavia non si accontenta di questa elezione come di una meritata ricompensa a coronamento di una brillante carriera, ma ne viene ulteriormente stimolato a continuare gli studi sulla fosforescenza intrapresi dal padre Edmond, trovandosi, allorché Lenard e Roentgen presentano i loro risultati, "admirablement préparé à en poursuivre l'étude dans une voie qui lui appartient exclusivement". Una mente aperta, attenta, pronta a cogliere nell'esperimento con i sali d'uranio compiuto nella giornata nuvolosa del 26 febbraio 1896 l'intuizione che "the emission was independent of any familiar source of excitation, such as light, electricity or heat".

Con il permesso accordato da "The Nobel Foundation", riporto di seguito un estratto della lezione tenuta da Henri Becquerel in occasione del conferimento del premio Nobel per la Fisica nel 1903 [2], nella quale si accenna alla scoperta della luminescenza indotta dalle radiazioni nei diamanti, nel solfuro di zinco e in altre sostanze, che darà inizio alla serie di ricerche culminate nello sviluppo dei moderni rivelatori a scintillazione.

«A more complete analysis of the radiation can be made by applying the following general method:

The active material is placed at the bottom of a deep, narrow groove in a small block of lead to produce a very thin vertical beam issuing from a linear source a few millimetres long. This system is placed in, and parallel to, the uniform field of a magnet. A photographic plate is then arranged above the source, at right angles to the field and intercepting the deflected beam. The very oblique rays reaching the plate produce thereon an image which differs very little from the actual trajectory of a skimming ray emitted normally to the field. On the photographic plate are placed a number of screens pierced by small slits normal to the plate; these then allow either portions of pure spectra or single rays to pass. To eliminate the light emitted by the source, the latter is covered with a thin aluminium foil.

In practice the screens are fixed by means of an adhesive to a glass plate which serves to press them against the photographic plate. Figures 12, 13, 14 and 15 show the arrangement of the screens and some of the photographs obtained by this method. For two of these photographs an aluminium foil 0.1 mm thick, concentric with the source, was mounted beyond the photographic plate. It can be seen that the least deflectable rays pass through this foil as if it were not there; other more deflectable rays produce, on emerging, secondary rays which are photographically more active than the incident rays, and lastly the most deflectable rays do not pass through the aluminium foil and produce at the entry face secondary rays which give an intense image. The general image within the contours of the screens is also attributable to secondary radiation. The magnetic field had an intensity of 859 c.g.s. units. In these tests the  $\alpha$ -rays were blocked but the  $\gamma$ -rays give straight line images revealing a discontinuity between these rays and the less deflectable  $\beta$ -rays; for these latter the product  $RH$  is about  $10^4$ . In general the not very deflectable  $\beta$ -rays are very penetrating and the rays which are highly deflected are also very readily absorbed. These tests illustrate the advantages of this method for analysing the effects produced for each single ray.

When applied to secondary radiation this method has shown that the rays were deflected by a magnetic field in the same direction as the cathode rays.

While I was conducting these experiments, M. and Mme. Curie demonstrated that the  $\beta$ -rays from radium actually carry negative electrical charges; the bodies which receive the radiation become negatively charged while the source itself becomes positively charged. For this double phenomenon to be observed, all the conductors and the source itself must be completely surrounded by insulating materials, e.g. paraffin, or be placed in a vacuum.

On the other hand I have shown that the  $\beta$ -rays from radium were deflected by an electrostatic field. When  $F$  is the intensity of this field, the trajectory of a single ray, as characterized by the quantities  $m$ ,  $e$  and  $v$  defined above, is a parabola with parameter  $(m/e)(v^2/F)$ , and the size of this parameter combined with that of the radius of curvature of the same ray's trajectory in a known magnetic field enables  $m/e$  and  $v$  to be determined.



Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14



Fig. 15

The experiment performed with the apparatus in Fig. 16 provided the image shown in Fig.17 which reveals the electrical deflection by the shadow projected by a vertical screen normal to the field. By combining for a single beam the crossed electrical and magnetic deflections, Kaufmann has made much more precise measurements than the ones that can be deduced from the earlier experiments. His measurements showed him that the ratio  $e/m$  was a function of the velocity  $v$  which, for the least deflectable  $\beta$ -rays, tends towards the speed of light. Interpretation of this fact in terms of Max. Abraham's concepts suggests that the mass of the electrons is at least in part, if not entirely, the outcome of electromagnetic reactions - a result which prompts fresh ideas about the nature of the inertia of matter.

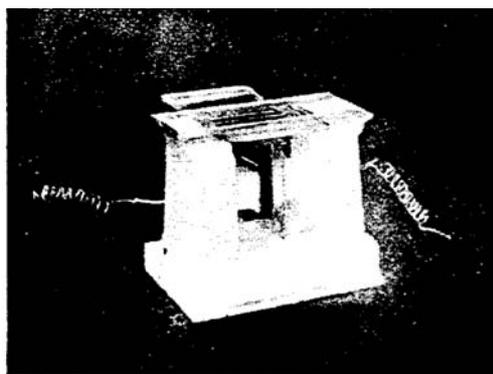


Fig. 16



Fig. 17

Apart from the  $\beta$ -rays, identical with cathode rays,  $\alpha$ -rays make up an important part of the radiation from active substances. I mentioned earlier how I had observed them for the first time with polonium, and how their apparent non-deflectability and the peculiarities of their low penetrability had caused them to be classified apart. By means of a very delicate electrical experiment, Rutherford discovered that the  $\alpha$ -rays could be deflected very slightly by a very strong magnetic field, and that the deflection was in the opposite direction to that of  $\beta$ -rays. They hence behave as if carrying positive electrical charges and appear identical with Goldstein's <<Kanalstrahlen>>.

Using the above arrangement I recorded photographically the trajectory described in a magnetic field by  $\alpha$ -rays from radium and the rays from polonium which are identical.



Fig. 18

Figure 18 shows a photograph (enlarged) obtained in a magnetic field of 10,000 c.g.s.units. The two concurrent paths each correspond to a direction of the magnetic field which has been reversed in the middle of the exposure.

They do not present any trace of dispersion, which allows us to regard the active beam as homogeneous. It is noted, moreover, that the radius of curvature calculated for the different points of the trajectory continues to increase as the path in the air increases. This phenomenon can be attributed to the fact that the positive charges, with a velocity which is ten times less than that of the  $\beta$ -rays and a real or supposed mass a thousand times larger, attract the neutral molecules of the air, or are discharged progressively in the ionized air.

As the  $\alpha$ -rays are very absorbable, they appear in consequence to constitute the most active part of the radiation when this is measured by the ionization of the air in the neighbourhood of the source. These rays are also the most active in exciting the phosphorescence of zinc blende, and of diamond, whereas barium platinocyanide becomes equally luminous under the influence of the  $\alpha$  - and  $\beta$ -rays and the phosphorescence of the double sulphate of uranium and potassium is particularly excited by the  $\beta$ -rays. The curious effect of Sir W. Crookes' spintharoscope should be attributed to the  $\alpha$ -rays, and this effect seems due to the cleavages accompanied by flashes identical with those produced when various crystals are fractured.

The third kind of rays,  $\gamma$ -rays, are characterized by their great penetrability and their non-deflectability in a magnetic field.

In the attached illustration (Fig. 19) made by the method described earlier, the  $\alpha$ -rays have been stopped near their source, the  $\beta$ -rays are deflected by the magnetic field, whilst the  $\beta$ -rays and the light emitted by the radium salt form a rectilinear beam which falls upon a quartz prism. The luminous rays are deflected, whereas the  $\gamma$ -rays leave a trace which can be followed without deflection not only past the prism but even through the prism itself.

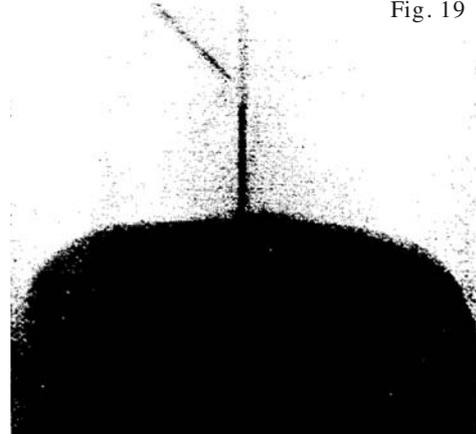


Fig. 19

The great penetrability of the  $\gamma$ -rays and also of the less deflectable  $\beta$ -rays means that neither the ionization of the air nor the photographic plate can give an exact idea of their intensity, since they pass through the gases and the silver salts without being absorbed. If fairly thick metal plates are placed in their path, these rays are transformed and, either on the entry face or on the exit face, give rise to secondary rays which are more absorbable, so much so that the effect observed immediately behind these screens is more intense than if this screen did not exist. This transformation reminds one of the effect produced by placing a fluorescent screen in the path of a beam of invisible radiations.»

ANTOINE H. BECQUEREL

On radioactivity, a new property of mat-

ter

Nobel Lecture, December 11, 1903

© The Nobel Foundation 1903

[1] Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Paris 147: 443-451, 1908

[<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k31014>]

[2] [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/1903/becquerel-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1903/becquerel-lecture.html)

## Riassunto Tesi di Specializzazione discussa presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II" Anno Accademico 2006-2007

### L'INFLUENZA DEL FATTORE DI EQUILIBRIO NELLA VALUTAZIONE DELLA DOSE RICEVUTA DALL'INALAZIONE DEL GAS RADON E DEI SUOI PRODOTTI DI DECADIMENTO

LEONARDO BALDASSARRE

Relatore: Prof. Vincenzo ROCA

Da ormai diversi anni sono state introdotte nella legislazione italiana norme per il controllo della esposizione a radiazioni ionizzanti in ambito lavorativo anche originate da radioisotopi naturali. In esse il radon (gas nobile, incolore, inodore, prodotto dal decadimento dell'uranio-238) ha un ruolo di fondamentale importanza.

In campo internazionale, per la valutazione del rischio da esposizione al Rn negli ambienti confinati, sono stati utilizzati approcci sia dosimetrici, sia epidemiologici.

L'approccio epidemiologico analizza direttamente le frequenze di mortalità per tumore polmonare ottenute negli studi condotti su gruppi di lavoratori esposti al radon. Sulla base di tali studi, per la valutazione di dose ai lavoratori la normativa vigente indica un fattore convenzionale di conversione pari a 3 nSv per una esposizione di  $1 \text{ Bq} \times \text{h} \times \text{m}^{-3}$  (concentrazione di radon integrata nel tempo).

La valutazione di dose da contaminazione interna da radon basata sul modello dosimetrico viene effettuata utilizzando la concentrazione dei suoi prodotti di decadimento, che sono di natura particolata e possono essere inalati come tali o attaccati all'aerosol ambientale. La valutazione delle frazioni dei prodotti di decadimento del Rn attaccate e non attaccate all'aerosol atmosferico viene effettuata utilizzando sistemi di campionamento dell'aerosol che sfruttano il comportamento fisico dovuto alla dimensione delle particelle. In particolare per separare la frazione non attaccata (0.5-20 nm) da quella attaccata (maggiore di 20 nm) si utilizzano le capacità di intercettazione degli schermi a rete metallica. L'interesse della misura delle

due frazioni per il calcolo della dose è relativo alla valutazione della stessa nei vari compartimenti del polmone, ma anche come base conoscitiva per le azioni di rimedio in relazione al diverso peso che le granulometrie possono presentare nella specifica situazione studiata.

Lo scopo del lavoro di tesi è stato quello di rimarcare quali e quante difficoltà possano determinarsi nella corretta valutazione della dose ricevuta dall'inalazione del gas radon e dei suoi prodotti di decadimento e come questa dipenda oltre che dai procedimenti di calcolo descritti in letteratura, anche dalla corretta e puntuale misura di parametri che sono fortemente variabili nel tempo, che presentano ingenti difficoltà di misura e che sono, a loro volta, dipendenti da altri fattori quali per esempio la stessa qualità dell'aria.

È stato inoltre valutato come la determinazione dei parametri sopra indicati incida drammaticamente sulla corretta valutazione della dose ricevuta dall'inalazione del gas radon e dei suoi prodotti di decadimento.

Nel lavoro sono state descritte le metodologie e le operazioni di misura della concentrazione media di attività di gas radon in aria combinate con la valutazione della attività totale dei prodotti di decadimento del Radon, della attività della sola frazione non attaccata dei prodotti di decadimento del Radon e conseguentemente della valutazione del fattore di equilibrio.

L'obiettivo di affinare la valutazione di dose da radon in ambienti di lavoro attraverso un approccio dosimetrico basato sul modello di deposizione polmonare della sua progenie, richiede la determinazione non solo della concentrazione media di attività di gas radon in aria, ma anche la valutazione del fattore di equilibrio  $F_{eq}$  e di conseguenza dell'attività dei figli del radon presenti nel particolato aerosospeso.

In effetti i dispositivi di misura che valutano la sola concentrazione in aria di attività di gas radon, forniscono unicamente un'indicazione del rischio potenziale per la salute. Al

contrario, il rischio primario per l'uomo è rappresentato dalla progenie del radon.

A questo scopo, è stato utilizzato l'apparato di misura sistema E-RPISU (Environmental Radon Progeny Integrating Sampling Unit) che permette la valutazione contemporanea di concentrazione media di attività di gas radon in aria, concentrazione media di attività della frazione attaccata e concentrazione media di attività della frazione non attaccata: di conseguenza è stato possibile valutare anche il fattore di equilibrio  $F_{eq}$ .

Costituente fondamentale del sistema E-RPISU è un insieme di camere di ionizzazione a elettretre. In particolare ogni unità è dotata di tre camere di grande volume per monitoraggio di breve durata (pochi giorni): una delle tre, quella dedicata al monitoraggio della concentrazione media di attività di gas radon in aria, è utilizzata come una classica camera di ionizzazione a elettretre, dotata di elettretre di opportuna sensibilità in funzione della durata di campionamento prevista.

Le altre due camere (A e B in figura 1), sempre di grande volume sono state modificate e presentano un foro circolare ricavato sulla parete laterale sul quale è montato un sistema di filtraggio costituito da, partendo dall'interno della camera:

- una finestra sottile di Mylar trasparente alle particelle che isola la camera di ionizzazione a elettretre dall'ambiente esterno;
- un alloggiamento predisposto per l'inserimento di filtri in microfibra di vetro;
- un sistema di filtraggio a rete metallica per la cattura della progenie del radon;
- un raccordo ad una unità di pompaggio di aria.

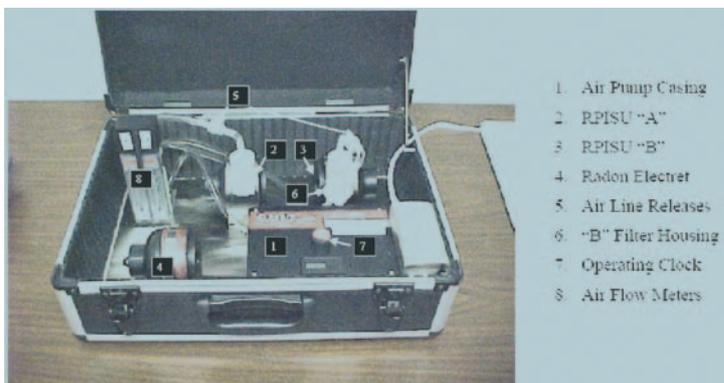


Figura 1. Sistema E-RPISU

Durante il suo funzionamento, il sistema di pompaggio è utilizzato per raccogliere in un intervallo di tempo definito la progenie del radon sui filtri di microfibra di vetro di diametro 25 mm. Il flusso d'aria può essere variato su ogni linea di pompaggio attraverso i due flussometri, ma per facilitare le operazioni di calcolo è necessario calibrare l'apparato in modo che entrambe le camere siano alimentate da un flusso d'aria pari a 0,5 litri/minuto corrispondente ad una velocità dell'aria all'interno del sistema di filtraggio pari a 8,33 cm/sec. I filtri in fibra di vetro sono sistemati in modo tale che la progenie raccolta emetta le particelle originate dai suoi processi di decadimento all'intero della camera di ionizzazione a elettretre. In tal modo è possibile valutare la attività totale delle particelle emesse dai figli del radon raccolti sugli stessi. Per la valutazione della attività totale sono stati utilizzati comuni rivelatori ad elettretre del tipo ST o LT, in dipendenza della concentrazione di attività di radon attesa ed in funzione della durata di ogni singolo campionamento. Per la misura della perdita di potenziale degli elettretre installati è stato utilizzato il lettore dedicato prodotto dalla Rad Elec. inc.

La legislazione italiana prevede per la valutazione di dose ai lavoratori un fattore arrotondato all'intero per il coefficiente convenzionale di conversione, indicato in 3 nSv di dose efficace per unità di esposizione al radon espressa in  $Bq \cdot h \cdot m^{-3}$ .

Il livello di azione il cui superamento richiede l'adozione di azioni di rimedio che riducano tale grandezza a livelli più bassi è fissato, in base al D.Lgs. 241/00 e s.m.i., in termini di  $500 Bq/m^3$  di concentrazione media di attività di radon in ragione di un anno solare. L'esercente non è tenuto alle azioni di rimedio se dimostra, avvalendosi dell'esperto qualificato, che nessun lavoratore è esposto ad una dose superiore a 3 mSv/anno; questa disposizione non si applica agli esercenti di asili-nido, di scuola materna o di scuola dell'obbligo.

Non è fatto quindi alcun riferimento alla possibile variabilità del fattore di equilibrio sia in ogni singolo locale adibito ad ospitare attività lavorative, che alla variabilità dello stesso in ognuno di essi nel tempo.

Come è stato riscontrato durante il lavoro di tesi (Tabella 1), nei diversi ambienti oggetto di studio sono stati misurati fattori di equilibrio sensibilmente diversi da quello adottato dalla legislazione italiana; inoltre durante la seconda fase di misura è stata verificata la forte variabilità di esso nel tempo di misura, in totale oltre un mese di campionamento continuo, essendosi comunque mantenuto mediamente fortemente al di sopra del 40% (Tabella 2).

In tabella 3 è indicata la variazione del coefficiente convenzionale di conversione, indicato in nSv di dose efficace per unità di esposizione al radon espressa in  $Bq \times h \times m^{-3}$  che dovrebbe essere adottato in ogni singolo ambiente, tenuto conto del fattore di equilibrio misurato in ognuno di essi: nel caso specifico si è assunto il valore misurato in pochi giorni come rappresentativo del valore medio annuo per pura utilità rappresentativa.

Posizione	Durata (hh.mm.)	A (WL)	B (WL)	Radon ( $Bq \cdot m^{-3}$ )	Rn (%)	$F_{eq}$	(%) $F_{eq}$
POS. 1	70.00	0,008	0,000	48	20,0	62	11,5
POS. 2	49.00.	0,005	0,000	55	23,0	32	10,0
POS. 3	42.18.	0,032	0,008	215	8,0	55	2,6
POS. 4	96.42.	0,075	0,001	426	5,0	65	1,3
POS. 5	56.56.	0,007	0,000	57	22,0	60	10,0

**Tabella 1.** Risultati delle valutazioni della concentrazione media di attività di gas radon in aria, della concentrazione media di attività della progenie di gas radon in aria, della concentrazione media di attività della frazione non attaccata della progenie di gas radon in aria in diversi luoghi.

N. Sessione	Durata (hh.mm.)	A (WL)	B (WL)	Radon ( $Bq \cdot m^{-3}$ )	Rn(%)	$F_{eq}$ (%)	$F_{eq}$
1	96.42	0,075	0,001	426	5,0	65	1,3
2	72.54	0,057	0,001	366	5,8	57	1,5
3	70.30	0,066	0,003	329	5,8	75	1,7
4	73.30	0,078	0,000	596	5,4	49	0,9
5	96.30	0,064	0,000	451	5,3	52	1,2
6	70.54	0,065	0,001	307	6,1	79	1,8
7	95.24.	0,057	0,001	259	5,9	82	2,1
8	95.48.	0,047	0,002	207	6,3	83	2,7
<b>Media pesata</b>	-----	0,063	0,001	364	-----	68	-----

**Tabella 2.** Risultati della valutazione della concentrazione media di attività di gas radon in aria, della concentrazione media di attività della progenie di gas radon in aria, della concentrazione media di attività della frazione non attaccata della progenie di gas radon in aria nel luogo identificato come **POS.4**

Posizione	Coefficiente convenzionale [ $nSv(Bq \times h \times m^{-3})^{-1}$ ]	Coefficiente corretto [ $nSv(Bq \times h \times m^{-3})^{-1}$ ]
POS. 1	3	3
POS. 2	3	5
POS. 3	3	3
POS. 4	3	4
POS. 5	3	5

**Tabella 3.** Confronto fra il Coefficiente convenzionale di conversione calcolato considerando un fattore di equilibrio pari al 40% ed il Coefficiente di conversione calcolato tenendo conto della variabilità del fattore di equilibrio, indicato in nSv di dose efficace per unità di esposizione al radon espressa in  $Bq \times h \times m^{-3}$ .

Posizione	Livello di azione fissato dal D.Lgs. 241/00 e s.m.i. ( $Bq \times m^{-3}$ )	Livello di azione corretto ( $Bq \times m^{-3}$ )
<b>POS. 1</b>	500	500
<b>POS. 2</b>	500	<b>300</b>
<b>POS. 3</b>	500	500
<b>POS. 4</b>	500	<b>375</b>
<b>POS. 5</b>	500	<b>300</b>

**Tabella 4.** Confronto fra il Livello di azione fissato dal D. Lgs. 241/00 e s.m.i. calcolato considerando un fattore di equilibrio pari al 40% ed il Livello di azione calcolato tenendo conto della variabilità del fattore di equilibrio, indicato in  $Bq \times m^{-3}$

L'analisi dei dati raccolti in Tab. 3. e Tab. 4. evidenzia come la mera valutazione della concentrazione media di attività di gas radon in aria non sia sufficiente ad assicurare adeguati standard di protezione per il personale esposto a gas radon e suoi prodotti di decadimento in ambienti di lavoro sotterranei. La mancata valutazione del fattore di equilibrio può determinare come mostrato una sottostima sostanziale della dose ricevuta da ogni lavoratore nel caso in cui il fattore di equilibrio sia maggiore di quello adottato dalla legislazione italiana in completo disaccordo con il PRINCIPIO DI "LIMITAZIONE DELLE DOSI", ma al contrario può anche obbligare datori di lavoro a mettere in atto azioni correttive per la riduzione della concentrazione media di attività di gas radon in aria anche quando la dose di esposizione di ogni singolo lavoratore sia nettamente inferiore a 3 mSv/anno, in totale disaccordo con il PRINCIPIO DI "OTTIMIZZAZIONE".

Il considerare i fattori di equilibrio valutati a seguito dell'esposizione del dispositivo di misura per un periodo variabile da 2 a 4 giorni come rappresentativi dei luoghi di indagine costituisce una assunzione assolutamente non supportata dall'evidenza scientifica ed è stata considerata nel lavoro di tesi con il solo fine di rappresentare come la variabilità del fattore di equilibrio produca un determinante cambiamento del livello di azione che dovrebbe essere adottato nella valutazione del rischio correlato all'esposizione a gas radon in ambienti di lavoro sotterranei.

D'altra parte la valutazione condotta durante la seconda fase di campionamento in un unico ambiente di lavoro per oltre 30 giorni consecutivi mostra comunque che il fattore di equilibrio medio rilevato durante l'intero periodo è sensibilmente

diversa da quello adottato dalla legislazione italiana.

### Bibliografia

- Haerting, F.H., Hesse, W. "Der lungenkrebs, die bergkrankheit in den Schneeberger gruben", V.Gerisht. Med. Off.Gesund Wes.1989, 30:296-309, 31:102-132, 31:313-337.
- UNSCEAR 2000. "United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiations, Sources and effect of ionizing radiation, Report to the General Assembly", New York: United Nations.
- FEDERAL RADIATION COUNCIL (FRC). "Guidance for the control of radiation hazard in uranium mining", Staff report No.8 (revised), Washington, D.C., 1967.
- Percy, C., Sobin, L. (1983). "Surveillance, epidemiology and end result lung cancer data applied to the World Health Organisation's classifications of lung tumors", J.Natl.Cancer Inst., 70,663
- ICRP Publication 66, "Human Respiratory Tract Model. for Radiological Protection" (1993).
- William W.Nazaroff, Anthony v.nero, JR. "Radon and its decay products in indoor".
- Ramamurthi, M. e Hopke, P. K. "On Improving the Validity of Wire Screen Unattached Fraction Rn Daughter Measurements", Health Phys. 56:189-194; 1989.
- Reineking A. e Porstendorfer J. (1985) "High-Volume Screen Diffusion Batteries and Alfa Spettroscopy for Measurements of the Radon Daughter Activity Size Distributions in the Environment"
- C. ZocK, J. Porstendorfer, A. Reineking, "The Influence of Biological and Aerosol Parameters of Inhaled Short-Lived Radon Decay Products on Human Lung Dose", Rad. Prot. Dosim., Vol.63, N.° 3, pp. 197-206 (1996).
- F.Bochicchio, F. Forastiere, S. Mallone, C. Nuccetelli e F. Sera, "Case-Control Study on Radon Exposure and Lung Cancer in an Italian

- Region: Preliminary Results”, IRPA-10, 10th International Congress of The International Radiation Protection Association, May 14-19, 2000.
- International Commission on Radiological Protection, “Protection against radon-222 at home and at work” ICRP Publication 65, Ann.ICRP, 23, N.°2 (1993) .
  - Knut Magnus, Anders Engeland *et al* .”Residential radon exposure and lung cancer. An epidemiological study of Norwegian municipalities” 117
  - Christine A. Stidley and Jonathan M. Samet “A review of ecologic studies of lung cancer and indoor radon” Health Phys.: 65(3), 234-251(1993)
  - UNSCEAR 2000 “United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Sources and effects of ionizing radiation, Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, New York: United Nations”, VOLUME I: SOURCES.
  - J. Porstendorfer e A. Reineking, “ Radon: characteristics in air and dose conversion factors”, 1999 Health Physics Society.
  - M. Raghavayya e J. H. Jones “A wire screen – filter paper combination for the measurement of fractions of unattached radon daughters in uranium mines”, 1974 Health Physics
  - Coordinamento delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano “Linee guida per le misure di concentrazione di radon in aria nei luoghi di lavoro sotterranei”. Versione definitiva approvata il 6 febbraio 2003.

## SPETTROSCOPIA RAMAN PER LA DIAGNOSI PRECOCE DI PATOLOGIE DEL CAVO ORALE”

FLORA ZENONE

**Relatore: Dott.ssa Maria Lepore**  
**Correlatore: Dott. Giuseppe Roberti**

Nel presente lavoro si è scelto di studiare i tessuti del cavo orale mediante la spettroscopia Raman, una tecnica ottica non invasiva che offre la possibilità di future applicazioni diagnostiche anche in vivo attraverso l’uso di fibre ottiche [1]. Lo scopo del lavoro è mettere a punto una procedura di analisi diagnostica in grado di seguire anche l’evoluzione della malattia e della terapia utilizzando la spettroscopia Raman; in particolare ci si è soffermati su una specifica malattia del cavo orale, il Pemphigus Vulgaris(PV).

PV è una malattia potenzialmente letale del sistema immunitario che causa eruzioni cutanee concentrate principalmente nella cavità orale. È caratterizzata dalla diminuzione dell’adesione cellulare nello strato soprabasale dell’epitelio, un fenomeno chiamato acantolisi [2].

La spettroscopia Raman fornisce informazioni dettagliate circa la composizione chimica dei tessuti sotto osservazione [3]. Dal momento che la progressione della malattia è accompagnata da cambiamenti di natura chimica, la spettroscopia Raman può consentire di ottenere preziose informazioni per una corretta diagnosi della malattia [4]. Poiché la luce può essere inviata e raccolta rapidamente tramite fibre ottiche, la spettroscopia Raman può facilmente fornire spettri in vivo in tempo reale, diventando così una tecnica diagnostica vincente. Lo spettro Raman dei tessuti può essere schematizzato come una sovrapposizione degli spettri dei suoi costituenti chimici [5]; in tal senso può fornire informazioni chimiche sulla composizione dei tessuti e sui cambiamenti biochimici dovuti alla malattia, e quindi diventare un eccellente metodo per rivelare lievi variazioni biochimiche che si possono presentare nei compartimenti sia cellulari che extra-cellulari dei tessuti. Il contributo relativo di ciascuna specie allo spettro Raman del tessuto è proporzionale alla rispettiva abbondanza nel tessuto.

Il sistema utilizzato per effettuare le misure si compone principalmente di un laser He-

Ne ( $\lambda=633\text{nm}$ ) collegato ad un sistema di microscopia confocale, di uno stadio portacampione, di un filtro "notch" che permette di attenuare fortemente la componente di luce laser direttamente riflessa dal campione, di un monocromatore, di un rivelatore CCD raffreddato a cella Peltier, di un sistema di acquisizione dati collegato ad un computer. L'immagine della zona di campione in esame è visualizzata tramite una videocamera a colori integrata nel microscopio.

L'analisi preliminare dei nostri dati conferma la complessità degli spettri dei tessuti per la presenza di numerosi componenti Raman attivi ed in cui le differenze spettrali non sono legate tanto agli spostamenti nella posizione dei picchi, ma piuttosto ad una variazione della forma degli stessi. Tuttavia tali spettri ci hanno consentito di confermare l'estrema sensibilità della spettroscopia Raman ai cambiamenti biochimici e strutturali dei campioni biologici; ad esempio, si è rivelata una maggiore presenza di lipidi nel tessuto connettivo e di proteine nel tessuto epiteliale, come è da attendersi [4,5,6]. Dall'analisi dei

tessuti patologici si può concludere che non solo è possibile valutare differenze tra tessuti sani e malati, ma che ci sono caratteristiche diverse degli spettri anche nei diversi stadi della malattia (fig1); lo spettro Raman del tessuto malato mostra una significativa variazione del contenuto di proteine se confrontato con lo spettro del tessuto connettivo sano. Nel tessuto malato si presentano delle variazioni nelle regioni dell'amide I e dell'amide III, si ha la presenza dei picchi tipici dello spettro dell'immunoglobulina, sostanza presente in maggior quantità nei tessuti affetti da PV [8,9]. Si è visto inoltre che la spettroscopia Raman riesce a mettere in luce gli effetti della terapia. Dopo aver ottimizzato il sistema per l'acquisizione di spettri di campioni liquidi, anche dalle analisi del siero si sono riscontrate delle anomalie nei campioni malati rispetto ai campioni sani, ma da tale studio preliminare si evince che è necessario l'applicazione della tecnica wavelets per ripulire il segnale dal fondo in modo da ottenere maggiori informazioni sulle variazioni dei picchi.

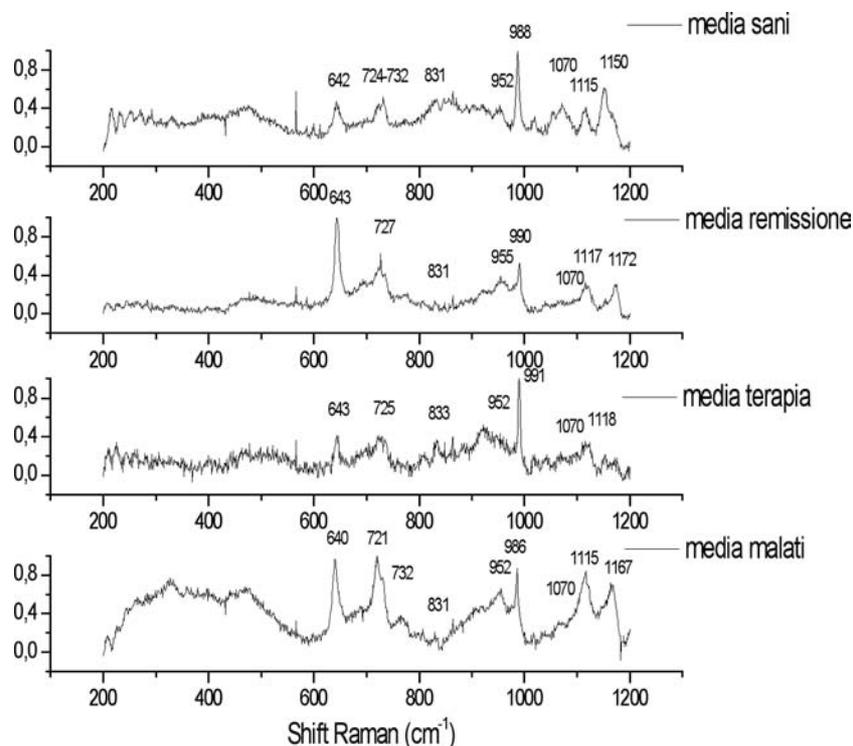


Figura1: Spettri Raman nell'intervallo 1000-1800  $\text{cm}^{-1}$  di:  
 (a) tessuto orale connettivo normale, (b) tessuto orale di un paziente in uno stadio di remissione della malattia, (c) tessuto orale di un paziente in terapia, (d) tessuto affetto da PV.

I risultati ottenuti da una preliminare analisi bivariata (fig.2) mostrano le potenzialità di sviluppare un algoritmo per la diagnosi della presenza e della stadiazione della malattia: si è osservato che confrontando gli spettri dei tessuti nei diversi stadi della malattia con la media degli spettri dei tessuti sani, si è ottenuto un valore del coefficiente di correlazione lineare compreso in intervalli distinti. È però necessario, data la complessità degli spettri, effettuare un'analisi multivariata che tenga conto delle variazioni di tutti i parametri, per ottenere informazioni quantitative sulle variazioni dei picchi [10,11].

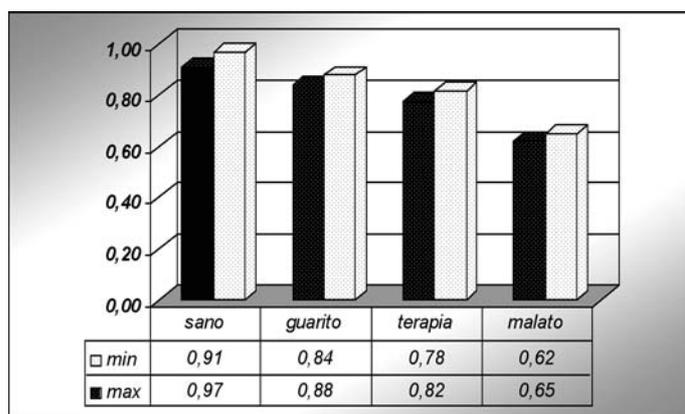


Figura 2: Rappresentazione schematica degli intervalli di appartenenza dei coefficienti di correlazione lineare al variare dello stadio della malattia.

Da tali risultati sembrerebbe che la spettroscopia Raman può diventare un utile strumento di routine di indagine diagnostica dei tessuti affetti da Pemphigus Vulgaris e in generale particolarmente adatto alle patologie del cavo orale in quanto l'utilizzo di sonde a fibre ottiche può facilmente consentire un'indagine in vivo in molte applicazioni mediche e chirurgiche (come il monitoraggio generale della popolazione, follow up nella regressione o ricorrenze durante la terapia). In particolare nel PV la spettroscopia Raman potrebbe offrire un'alternativa interessante e soprattutto non invasiva per la valutazione della progressione della malattia negli stadi di remissione, in cui non è possibile valutare i segni clinici della patologia, per una migliore gestione della terapia e per la prevenzione delle ricorrenze.

### Bibliografia

[1] E. B. Hanlon, R. Mahnoharan, T. W. Koo, K. C. Shafer, J. T. Motz, M. Fitzmaurice, J. R. Kramer, I. Itzkan, R. R. Dasari, M. S. Feld. "Topical review. Prospect for in vivo Raman spectroscopy." *Phys. Med. Biol.* 45 (2000) R1-R59. Printed in U.K.

[2] F. Gombos, R. Serpico "Atlanti di Odontoiatria 7 Immunopatologia Orale". Piccin editore Padova 1999.

[3] G. H. Beaven, E. A. Johnson, H. A. Willis, R. G. J. Miller. "Molecular spectroscopy Methods and application in chemistry."

London Heywood & Company LTD.1961.

[4] R. Malini, K. Venkatakrishna, J. Kurien, Keerthilatha, M. Pai, L. Rao, V. B. Karta, C. Murali Krishna. "Discrimination of normal, Inflammatory, Premalignant and malignant oral tissues: a Raman spectroscopy study". *Biopolymers*, vol.81, 179-193 (2006).

[5] R. Manoharan, Y. Wang, M. S. Feld "Histochemical analysis of biological tissues using Raman spectroscopy". *Spectrochimica Acta Part A* 52 (1996) 215-249

[6] E. Azrad, E. Cagnano, S. Halevy, S. Rosenwaks, I. Bar. "Bullous pemphigoid detection by micro-Raman Spectroscopy and cluster analysis: structure alteration of proteins". *Journal of Raman Spectroscopy*. 2005 ;36:1034-1039.

[7] B. Gumbiner, B. R. Stevenson, A. Grimaldi "The role of the cell adhesion molecules uvomorulin in the formation and maintenance of the epithelial junctional complex." *J Cell Biol* 1988; 107: 1575-1587.

[8] G. J. Anhalt, R. S. Labib, J. J. Voorhees, T. F. Beals, L. A. Diaz. "Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease." *N Engl J Med* 1982; 306: 1189-1196.

[9] M. Pezolet, M. Pigeon-Gosselin, L. Coulombe. "Laser Raman investigation of the conformation of human immunoglobuline" *Biochimica et Biophysica Acta*, 453 (1976) 502-515.

[10] D. Rohler, G. Kocherscheidt, K. Gerber, W. Kiefer, W. Kohler, J. Mocks, W. Petrich. "Comparison of mid-infrared and Raman spectroscopy in the quantitative analysis of serum" *Journal of Biomedical Optics* 10(3), 031108 (May/June 2005).

[11] A. J. Berger, T. W. Koo, I. Itzkan, G. Horowitz, M. S. Feld. "Multicomponent blood analysis by near-infrared Raman spectroscopy". *Applied Optics /Vol.38, No.13/1 May 1999.*

## Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria dell'Università di Milano

### TEST ESAME AMMISSIONE A.A. 07/08

1. La retta tangente alla curva  $y = x^3 - 2x^2$  nel punto di ascissa  $x_0 = 1/2$ , ha equazione:
  - A)  $4y + 5x - 1 = 0$
  - B)  $27y + 3x - 1 = 0$
  - C)  $y - 3x^2 + 4x = 0$
  - D)  $y + 3x - 2 = 0$
2. L'area di piano compresa fra l'asse delle ascisse e la funzione  $y = \sin x$  con estremi agli angoli  $x = 0$  e  $x = \pi$ , vale:
  - A) 2
  - B) 4
  - C)  $-1/2$
  - D) 0
3. Determinare l'ellisse con asse minore pari a 4 e passante per P (1; 1)
  - A)  $3x^2 + y^2 - 4 = 0$
  - B)  $5x^2 + 16y^2 - 36 = 0$
  - C)  $x^2 + y^2 - 16 = 0$
  - D)  $4x^2 + y^2 + 3 = 0$
4. Da un mazzo di 52 carte vengono estratte, successivamente e con reimmisione, due carte. La probabilità di estrarre due regine è:
  - A) 0.0059
  - B) 0.0045
  - C) 0.0044
  - D) 0.1538
5. Siano dati 5 punti non allineati nello spazio. Quanti segmenti aventi per estremi due di questi punti possono essere disegnati?
  - A) 10
  - B) 24
  - C) 20
  - D) 9
6. Per due elettroni separati da una distanza  $r$ , il rapporto fra la forza elettrica e la forza gravitazionale è dell'ordine di :
  - A)  $10^{42}$
  - B)  $10^{-22}$
  - C)  $10^{32}$
  - D)  $10^{12}$
7. Una massa  $m$  è attaccata ad una molla di lunghezza iniziale  $D$  e costante  $k$  che è fissata ad un estremo alla sommità di un piano inclinato  $30^\circ$  rispetto all'orizzontale. La massa scivolando lungo il piano inclinato, in assenza di attrito, induce all'equilibrio un allungamento  $d$  della molla. Se nelle stesse condizioni si raddoppia la massa e si dimezza la lunghezza iniziale della molla, l'allungamento risultante:
  - A) raddoppia
  - B) non varia
  - C) dimezza
  - D) quadruplica
8. Una barchetta di carta contenente una pallina di piombo galleggia sull'acqua. Senza la barchetta la stessa pallina di piombo va a fondo. In tal caso, il livello dell'acqua rispetto al caso precedente
  - A) si abbassa
  - B) sale
  - C) non varia
  - D) può salire o aumentare in dipendenza dalla quantità d'acqua
9. Una sfera omogenea rotola senza strisciare su una superficie piana. Si può affermare che:
  - A) il punto più alto si muove di velocità con modulo doppio della velocità del centro della sfera e il punto più basso è istantaneamente in quiete

- B) il punto più alto, il punto più basso della sfera e il suo centro si muovono alla stessa velocità vettoriale
- C) il punto più alto e il punto più basso della sfera si muovono con velocità uguale e opposta rispetto al centro in quiete
- D) il punto più alto e il punto più basso della sfera si muovono alla stessa velocità vettoriale rispetto al centro in quiete
10. Quando si passa dalla temperatura di  $5^{\circ}\text{C}$  alla temperatura di  $40^{\circ}\text{C}$  la velocità di propagazione delle onde sonore in un gas aumenta di un fattore:
- A) 1.06
- B) 1.18
- C) 1.70
- D) 1.40
11. Due onde elettromagnetiche di uguale lunghezza d'onda ( $\lambda = 0.1 \text{ nm}$ ) e in fase viaggiano percorrendo la stessa distanza  $d = 0.11 \text{ nm}$ , l'una nel vuoto e l'altra in un mezzo con indice di rifrazione  $n = 1.5$ . Lo sfasamento fra le due onde è:
- A)  $1.1 \pi$
- B)  $\pi$
- C) 0.55
- D) 0.1
12. Per un'onda elettromagnetica nel vuoto l'ampiezza del campo elettrico vale  $40 \text{ V/m}$ . Calcolare l'ampiezza del campo magnetico dell'onda.
- A)  $0.13 \cdot 10^{-6} \text{ T}$
- B)  $120 \cdot 10^{-8} \text{ T}$
- C)  $2.1 \cdot 10^{-9} \text{ T}$
- D)  $0.67 \cdot 10^{-7} \text{ T}$
13. Ioni  $\text{He}^+$  (massa  $4 \text{ uma}$ ) e ioni  $\text{O}_2^+$  (massa  $32 \text{ uma}$ ) con la stessa velocità di  $10^6 \text{ m/s}$  sono sottoposti ad un campo magnetico costante perpendicolare alla loro velocità. Il rapporto fra i raggi di curvatura delle traiettorie è:
- A) 0.125
- B) 0.35
- C) 0.016
- D) 16
14. L'intensità del campo elettrico all'interno di una sfera piena uniformemente carica è
- A) proporzionale alla distanza dal centro della sfera
- B) indipendente dalla distanza dal centro della distribuzione
- C) proporzionale all'inverso della distanza dal centro della distribuzione
- D) proporzionale all'inverso del quadrato della distanza dal centro della distribuzione
15. L'induzione magnetica al centro di un solenoide di lunghezza  $50 \text{ cm}$  con  $600$  spire percorso dalla corrente di  $3 \text{ A}$ , vale:
- A)  $4.5 \cdot 10^{-3} \text{ T}$
- B)  $1.1 \cdot 10^{-3} \text{ T}$
- C)  $1.5 \cdot 10^{-2} \text{ T}$
- D)  $3.1 \cdot 10^{-2} \text{ T}$
16. Calcolare la variazione di entropia di un corpo di capacità termica costante  $C = 3 \text{ cal/K}$  che passa in modo irreversibile da  $100 \text{ K}$  a  $400 \text{ K}$ .
- A)  $17.4 \text{ J/K}$
- B)  $7.6 \text{ J/K}$
- C)  $50.2 \text{ J/K}$
- D)  $3.1 \text{ J/K}$
17. Se un corpo passa dalla temperatura di  $40^{\circ}\text{C}$  alla temperatura di  $80^{\circ}\text{C}$  la potenza termica emessa aumenta di un fattore pari a
- A) 1.6
- B) 16
- C) 0.2
- D) 8
18. Una macchina frigorifera ha il coefficiente di effetto frigorifero pari a 5. Quanto lavoro è necessario per trasformare  $1$  litro di acqua che si trova a  $10^{\circ}\text{C}$  in ghiaccio ?  
(Il calore latente di fusione per l'acqua a  $0^{\circ}\text{C}$  è  $333.5 \text{ kJ/kg}$ )
- A)  $75 \text{ kJ}$
- B)  $8.4 \text{ kJ}$
- C)  $166.8 \text{ kJ}$
- D)  $333.5 \text{ kJ}$

19. Se l'occhio di un individuo non riesce a mettere a fuoco oggetti posti a distanza superiore a 50 cm, quante diottrie dovrà avere la sua lente correttiva?
- A) - 2 diottrie  
B) 2 diottrie  
C) 0.5 diottrie  
D) - 0.5 diottrie
20. La frazione di energia luminosa riflessa su una superficie di separazione aria-vetro ( $n_{\text{vetro}} = 1.5$ ) nel caso di incidenza normale è
- A)  $1/25$   
B)  $1/5$   
C)  $1/1.5$   
D)  $1/75$
21. Una luce laser incidente su una doppia fenditura, con distanza di 100 micrometri fra le fenditure, forma una figura di interferenza su uno schermo che dista 1.5 metro dalle fenditure. Se la prima frangia chiara si trova a 1 cm dalla frangia centrale, la lunghezza d'onda della luce laser è:
- A) 660 nm  
B) 150 nm  
C) 330 nm  
D) 250 nm
22. Nel Sistema Internazionale l'unità di misura dell'induttanza è l'henry (H). Quale delle seguenti relazioni è corretta?
- A)  $1 \text{ H} = 1 \text{ T m}^2 / \text{A}$   
B)  $1 \text{ H} = 1 \text{ Wb s} / \text{A}$   
C)  $1 \text{ H} = 1 \text{ T m A} / \text{s}$   
D)  $1 \text{ H} = 1 \text{ Wb A} / \text{m}^2$
23. Quale è la lunghezza d'onda di De Broglie di un elettrone con energia 1 MeV ?
- A) 1443 fm  
B) 1239 fm  
C) 144.3 fm  
D) 123.9 fm
24. Che angolo deve formare con una lastrina piana con facce parallele ai piani reticolari di un cristallo e distanza tra essi di  $0.7 \text{ \AA}$ , un fascio di raggi X di lunghezza d'onda  $\lambda = 0.4 \text{ \AA}$  se si vuole ottenere una riflessione di Bragg del primo ordine ?
- A)  $16.6^\circ$   
B)  $10.5^\circ$   
C)  $32,4^\circ$   
D)  $1.66^\circ$
25. A quale differenza di potenziale deve essere portato un tubo a raggi X per produrre raggi X con lunghezza d'onda inferiore a  $0.4 \text{ \AA}$  ?
- A) 31 kV  
B) 54 kV  
C) 3.1 kV  
D) 5.4 kV
26. Quale è il rapporto tra la lunghezza d'onda della prima riga della serie di Balmer e la lunghezza d'onda della prima riga della serie di Lyman nell'atomo di idrogeno ?
- A) 5.4  
B) 3  
C) 6.5  
D) 2.7
27. Sapendo che il doppietto giallo del sodio è costituito da due righe la cui media geometrica è pari a  $6000 \text{ \AA}$  e la cui separazione è di  $6 \text{ \AA}$ , quale è la separazione in energia dei due livelli  $3p_{3/2}$  e  $3p_{1/2}$  del sodio ?
- A) 2 meV  
B) 0.2 meV  
C) 20 meV  
D) 2 eV
28. Quali tra queste particelle (fotone, protone, quark, elettrone, neutrino) sono soggette all'interazione forte ?
- A) quark e protone  
B) tutte  
C) solo il protone  
D) solo il quark
29. Quali tra queste particelle ( $\gamma$  = fotone, p = protone, q = quark, e = elettrone, n = neutrino) sono soggette all'interazione debole ?
- A) p, q, e, n  
B) tutte

- C) p, e, n  
D) e, n
30. Bombardando con particelle  $\alpha$  da 4.8 MeV una lastrina di oro si osserva che in un minuto 1000 particelle  $\alpha$  sono deflesse a un angolo di  $7^\circ$ . Con una sorgente di pari attività, ma che emette particelle  $\alpha$  da 7.7 MeV, quante particelle  $\alpha$  vengono deflesse allo stesso angolo ?  
A) 389  
B) 623  
C) 1604  
D) 790
31. Quale è il rapporto tra le attività di 1 g di  $^{238}\text{U}$  ( $T_{1/2} = 4.5 \cdot 10^9 \text{ y}$ ) e 1 g di  $^{222}\text{Rn}$  ( $T_{1/2} = 3.82 \text{ d}$ ) ?  
A)  $2.17 \cdot 10^{-12}$   
B)  $2.33 \cdot 10^{-10}$   
C) 1  
D)  $5.7 \cdot 10^{-9}$
32. La vita media del  $^{137}\text{Cs}$  (un emettitore  $\beta^-$ ) è di  $13.68 \cdot 10^8 \text{ s}$ . Quale è la massa di  $^{137}\text{Ba}$  prodotto in un'ora nel decadimento di 1 g  $^{137}\text{Cs}$  ?  
A) 2.6 mg  
B) 5.2 mg  
C) 2.6 ng  
D) 5.2 ng
33. Una sorgente puntiforme, gamma emittente, produce un rateo di dose in aria a 1 metro di  $25 \text{ mGy/h}$ . Se una schermatura riduce il rateo di dose in aria a  $0.2 \text{ mGy/h}$  a 50 cm, l'attenuazione dovuta alla schermatura è pari ad un fattore:  
A) 500  
B) 20  
C) 50  
D) 250
34. Per un flusso sanguigno di velocità media  $0.03 \text{ m/s}$ , calcolare la frequenza media del suono rivelato da un flussometro a spostamento Doppler con frequenza di sorgente di  $10^5 \text{ Hz}$ . (velocità del suono nel sangue  $1570 \text{ m/s}$ )  
A) 99996 Hz  
B) 100003 Hz  
C) 96250 Hz  
D) 10390 Hz
35. Secondo l'equazione di Nerst il potenziale di equilibrio, alla temperatura T, di uno ione di carica q con concentrazioni all'interno e all'esterno dell'assone pari a  $c_0$  e  $c_i$  rispettivamente, è:  
( $k_B$  = costante di Boltzman)  
A)  $\Delta V = k_B T \ln(c_0/c_i) / q$   
B)  $\Delta V = k_B T q \ln(c_0/c_i)$   
C)  $\Delta V = q T \ln(c_0/c_i) / k_B$   
D)  $\Delta V = k_B q \ln(c_0/c_i) / T$



**43° CONGRESSO  
NAZIONALE SIRM**

Sede: Nuova Fiera di Roma

**26 maggio 2006 ore 12.00-13.00 Aula B**

**Lezione di Aggiornamento SIRM-AIFM**

Coordinatori: Angelo Vanzulli (*Milano*) - Danilo Aragno (*Roma*)

**LA SICUREZZA IN RM**

Moderatori: Angelo Vanzulli (*Milano*) - Danilo Aragno (*Roma*)

- > **Introduzione** Angelo Vanzulli (*Milano*)
- > **Limiti di esposizione a campi elm per i pazienti ed esami di RM: il punto di vista del fisico medico nell'era degli alti campi** Alberto Torresin (*Milano*)
- > **Limiti di esposizione a campi elm per i pazienti ed esami di RM: il punto di vista del radiologo nell'era degli alti campi** Alessandro Stecco (*Novara*)

*Discussione*

## La radioprotezione dei lavoratori e della popolazione: aspetti rilevanti connessi alle attività sanitarie

a cura di Luca Moro

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

Dal 7 al 9 novembre 2007 si è svolto a Bologna il corso “La radioprotezione dei lavoratori e della popolazione: aspetti rilevanti connessi alle attività sanitarie”, organizzato dalla Scuola Superiore di Fisica in Medicina “P. Caldirola”. Il corso trae origine dal sempre crescente impiego delle radiazioni in campo diagnostico e terapeutico, per la gestione delle quali il fisico medico è coinvolto in prima persona. L’inarrestabile processo di evoluzione tecnologica ma anche l’evoluzione legislativa degli ultimi anni hanno fatto sì che gli aspetti più specifici e complessi della radioprotezione connessa alle attività sanitarie siano diventati parte importante delle attività proprie della fisica medica. In considerazione di ciò, si è ritenuto opportuno organizzare un corso che fosse principalmente un confronto con gli esperti e gli operatori dei diversi settori di applicazione.

Sono stati inizialmente ripresi gli aspetti generali della radioprotezione, alla luce delle nuove raccomandazioni dell’ICRP, per poi analizzare in modo critico le metodologie dosimetriche, sia individuali che ambientali, compresa la dosimetria dei neutroni, con particolare attenzione alle problematiche relative alla taratura della strumentazione di radioprotezione e per la misura dei radionuclidi.

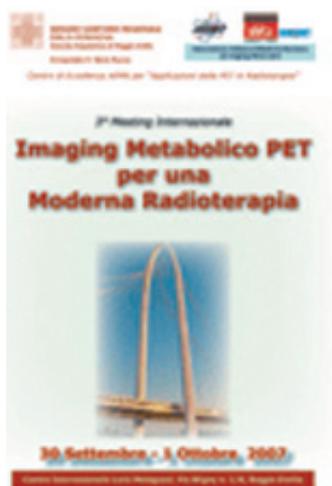
La seconda giornata è stata incentrata sulla radioprotezione nell’impiego di fasci esterni, sia per diagnostica che per terapia. Il continuo aumento del numero di esami radiologici eseguiti ogni anno, in particolare quelli di tipo interventistico, comporta necessariamente il problema di una valutazione dosimetrica, in primis, dei pazienti e, di riflesso, dell’intera popolazione. Per quanto riguarda le apparecchiature di radioterapia, invece, sono stati discussi gli aspetti di organizzazione, progettazione e decom-

missioning degli impianti, compresa la IORT e la brachiterapia. Una relazione è stata dedicata all’analisi degli incidenti occorsi in radioterapia.

La radioprotezione nell’impiego delle sorgenti radioattive è stato il tema della terza giornata. Anche in questo caso, sono state trattate le questioni relative alla progettazione, installazione e gestione di unità operative di medicina nucleare, ciclotroni e laboratori di sintesi, sistemi CT-PET fissi e mobili, nonché le problematiche legate al decommissioning, in particolare di un ciclotrone. Sono stati quindi discussi i rischi connessi con l’attività terapeutica in medicina nucleare e i metodi di valutazione della contaminazione interna ed è stato dato ampio spazio al nuovo decreto legislativo n. 52/2007 sulle sorgenti ad alta attività. Molto interessante è stata infine una relazione che ha illustrato come sia possibile effettuare la valutazione delle esposizioni potenziali, ex art. 115ter del D.Lgs. 230 e s.m.i., utilizzando il concetto di rischio e gli strumenti che ne sono propri.

La sede prescelta, l’Area della Ricerca del CNR di Bologna, oltre che risultare facilmente raggiungibile sia con i mezzi pubblici che con le auto private, ha consentito di mantenere un clima raccolto che ha favorito il buon svolgimento delle lezioni.

Il corso è risultato complessivamente ben strutturato, con molti spunti di interesse, che in molte occasioni hanno stimolato il dibattito e il confronto tra i presenti, segno che i fisici medici vivono con interesse e tengono in grande considerazione gli aspetti della radioprotezione in ambito medico. Il corso verrà ripetuto alla fine del 2008, dando così l’opportunità di approfondire gli argomenti e di continuare e sviluppare ulteriormente la discussione.



## 3° Meeting Internazionale Imaging Metabolico PET per una Moderna Radioterapia

Centro Internazionale "Loris Malaguzzi"  
30 settembre-1 ottobre 2007 - Reggio Emilia

a cura di M.G. Brambilla

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

Il meeting, ultimo di una serie di periodici incontri sull'argomento, ha riguardato la possibilità di integrare l'*imaging* proveniente dagli *scanner* per tomografia a emissione di positroni (PET) nella definizione dei volumi coinvolti nelle irradiazioni terapeutiche.

Come di consueto, i lavori si sono svolti presso la città di Reggio Emilia, organizzati a cura dell'Unità Operativa di Medicina Nucleare dell'Arcispedale S. Maria Nuova, centro di eccellenza per le applicazioni della PET in Radioterapia, indicato dall'Associazione Italiana di Medicina Nucleare. Gli argomenti trattati hanno previsto sessioni comuni per medici, fisici e tecnici sanitari di radiologia medica e sessioni specializzate per differenti categorie.

Nella prima sessione della giornata iniziale, è stato definito lo stato dell'arte dell'argomento trattato, con interventi dedicati all'*imaging* molecolare in generale e alle applicazioni della PET-CT in Radioterapia. Una panoramica dedicata alle innovazioni tecnologiche introdotte in Radioterapia dalle più attuali modalità di irradiazione, legate alla necessità di una definizione più completa e accurata dei volumi da irradiare o risparmiare, ha chiuso la mattinata, comprendendo anche un non previsto intervento sulle tecniche fisiche di terapia ablativa mediante un'apparecchiatura a ultrasuoni di nuovissima introduzione.

Nel pomeriggio, sono stati trattati problemi specifici riguardanti il problema dell'ipossia tumorale e le tecniche di *imaging* atte a mettere in evidenza le regioni da essa interessate, gli aspetti fisici e tecnici del *gating* respiratorio e le sue applicazioni diagnostiche e terapeutiche. Ha terminato la giornata

un'interessante relazione di Alan Nahum sulle implicazioni radiobiologiche della definizione dei volumi mediante *imaging* funzionale, documentata con l'analisi dei parametri radiobiologici fondamentali applicati a porzioni di volumi con caratteristiche biologiche e radiobiologiche differenti, che solo queste metodiche di acquisizione delle immagini possono mettere in luce.

La giornata successiva si è aperta con interventi relativi all'impatto della PET in Radioterapia dall'esterno e in Radioterapia Metabolica; nel primo caso, è stata aperta un'interessante parentesi riguardante le irradiazioni con adroni e l'importanza dell'*imaging* PET in tale contesto, mentre nel secondo caso gli interventi sono apparsi, pur se ben costruiti, poco pertinenti all'argomento del meeting.

Le immagini di tomografia computerizzata e di risonanza magnetica e quelle di PET e PET/CT hanno costituito l'argomento delle successive relazioni, ricche di esempi clinici molto ben presentati e di costruito agevolmente seguibile anche dai non medici.

Il resto della giornata di lavoro è stato costruito su una serie di casi clinici riguardanti differenti distretti anatomici, presentati in generale e dai punti di vista del medico nucleare e del radioterapista. L'impostazione è apparsa di notevole utilità didattica, favorendo il dibattito e scambio di opinioni particolarmente tra la componente medica dell'uditorio.

I lavori si sono tenuti nelle giornate di domenica e lunedì; l'insolito giorno d'inizio - almeno per quanto riguarda corsi e convegni riguardanti la fisica medica italiana -, legato a motivi contingenti di concomitanza con altre manifestazioni importanti nella città, non ha in generale costituito motivo di disturbo per i partecipanti ed è stato interpretato

da molti come ragione di minor disagio nell'allontanarsi dal posto di lavoro. La sede del meeting, a pochi passi dal centro storico della città, è risultata agevolmente raggiungibile sia dalla stazione ferroviaria e che dall'autostrada e dalle strade di maggior comunicazione. Nelle vicinanze, parecchi alberghi hanno potuto risolvere il problema del pernottamento dei partecipanti. Il centro con-

gressi è risultato adeguatamente attrezzato e in grado di far fronte alle esigenze di partecipanti e organizzatori dell'evento.

Il materiale è stato messo a disposizione via internet sul sito dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia alla fine di novembre e, rispecchiando completamente le relazioni presentate, può essere considerato di elevata qualità.

## Novità ICRP, ICRU, NRCP *a cura di Nuccia Canevarollo*



### ICRP 102/2007

#### “Managing Patient Dose in Multi-Detector Computed Tomography (MDTC)”

(Annals of the ICRP Volume 37/1)

In questi ultimi mesi sono state stampate tre nuove pubblicazioni ICRP. L'ultima pubblicazione ICRP dell'anno 2007 è la 102, “Managing Patient Dose in Multi-Detector Computed Tomography (MDTC)” (Annals of the ICRP Volume 37/1).

Si tratta di un aggiornamento del report del 2000 “Managing Patient Dose Computed Tomography”, la pubblicazione che richiamava l'attenzione di radiologi, medici e fisici medici sul crescente, importante contributo alla dose efficace dei pazienti, rappresentato dagli esami CT. All'epoca i sistemi a detettori multipli erano poco diffusi e nel report si menzionava solo brevemente al loro impatto sulla dose. Negli anni seguenti c'è stato un aumento fenomenale nell'uso dei MDCT, con un passaggio rapido dei sistemi da 4 a 64 “banchi”, fino all'imminente disponibilità dei sistemi a 256 “banchi”, di recente realizzazione. La pubblicazione 102 analizza i vari parametri, specifici per i sistemi MDCT, che contribuiscono a determinare la dose al paziente, confrontati sistematicamente con quelli dei sistemi a detettore singolo. Ne conseguono forti raccomandazioni agli utenti perché si raggiunga una approfondita comprensione delle

relazioni tra dose paziente e qualità dell'immagine.

Spesso infatti la qualità delle immagini in CT è più elevata di quanto necessario per l'affidabilità diagnostica. Vengono descritte e confrontate le differenti geometrie dei sistemi MDCT a 64 banchi dei quattro produttori più diffusi : GE, Philips, Toshiba e Siemens. Il secondo capitolo della pubblicazione 102 viene dedicato alla dose in MDCT e all'analisi dei parametri che influenzano l'aumento o la diminuzione della dose rispetto ai sistemi SDCT. Il terzo capitolo tratta delle considerazioni e delle scelte operative che determinano la dose paziente: occorre definire il “livello di qualità” in funzione del quesito diagnostico, sia esso, per esempio, a “basso rumore”, “standard” o a “bassa dose”. Si valutano quindi gli effetti sulla dose di dispositivi e protocolli, come quelli dovuti a spessori di fetta troppo piccoli, in cui la dimensione del fascio è maggiore dell'area utile di rivelazione (“overbeaming”), quelli dovuti all'aumento del prodotto dose-lunghezza dovuto alla rotazione addizionale richiesta dagli algoritmi di interpolazione nelle spirali (“overranging”), o ancora effetti dovuti a spessori di fetta più

sottili e quindi più “rumorose” (3-5 mm rispetto ai 5- 8 mm dei SDCT), in cui l’utente può essere tentato di compensare l’aumento di rumore con dosi più elevate. Vengono analizzati effetti sulla dose dipendenti dalle scelte dell’utente, che devono essere legati alle diverse geometrie degli scanner e non essere considerati invariati per tutti i tipi di apparecchiature, gli effetti della scelta di mA, mAs e l’uso dei sistemi AEC. Il capitolo si chiude, dopo aver trattato tensioni di picco, pitch, larghezze di fetta, sui software di sistema e sugli algoritmi di ricostruzione dell’immagine, di riduzione del rumore e di artefatti metallici e sul loro impatto sulla riduzione della dose. La pubblicazione termina con il quarto capitolo, dedicato alla problematica della dose in relazione alla situazione clinica. Si affronta qui il problema della giustificazione dell’esame e si passano in rassegna alcuni esami CT (CT del torace, angiografia CT delle coronarie, colongrafia CT, traumi, CT del tratto urinario, CT in pediatria, CT in pazienti in gravidanza). Non manca la consueta appendice con tutti i parametri attraverso i quali si usa esprimere la dose in CT (CTDI, DLP, fattori peso attraverso i quali esprime la dose efficace ecc.).

Dai primi giorni di gennaio di quest’anno sono disponibili le Raccomandazioni 2007, Pubblicazione ICRP 103, cui il nostro periodico ha dedicato alcune anticipazioni e di cui esistono due edizioni, gli Annali (Volume 37/2-4) (ordinabili all’indirizzo <http://intl.elsevierhealth.com/catalogue/title.cfm?ISBN=9780702030482>), che contengono le due appendici A e B, dedicate agli approfondimenti scientifici con i dati di fondo, ed una seconda edizione, disponibile ad un costo più ridotto, che non contiene le appendici (ordinabile all’indirizzo <http://intl.elsevierhealth.com/catalogue/title.cfm?ISBN=9780702030635>).

La Pubblicazione ICRP 104 “Scope of Radiological Protection Control Measures” (Volume 37/5) si rivolge alle autorità nazionali nelle loro funzioni di legiferare in materia di protezione radiologica, usando i principi di giustificazione e di ottimizzazione. Si danno qui consigli per decidere quali situazioni di esposizione alle radiazioni dovrebbero essere coperte da normativa e quali possono esserne escluse, perché il loro control-

lo normativo sarebbe non giustificato. Il report descrive così: criteri di esclusione nel definire lo scopo delle normative di radioprotezione; criteri di esenzione per esposizioni pianificate; applicazione dei concetti ad esposizioni di emergenza o ad esposizioni pre-esistenti. Si focalizzano situazioni con esposizioni a bassa energia o a bassa intensità, alla radiazione cosmica, a materiali radioattivi naturali, al radon, ai rifiuti di bassa attività.

La pubblicazione più recente del 2008, oggi disponibile, è la 105, gli Annali ICRP Volume 37/6, “Radiological Protection in Medicine”. Come la Pubblicazione 73 “Radiological Protection and Safety in Medicine” del 1996 estendeva alle applicazioni in medicina le raccomandazioni del 1990, così si è reso oggi necessario un documento che estendesse le più recenti raccomandazioni del 2007 alle esposizioni dei pazienti e di coloro che li assistono e li curano. Tale compito è stato affidato, in ambito ICRP, al Comitato 3, lo stesso che nell’ultimo decennio ha elaborato numerosi rapporti sulle applicazioni mediche delle radiazioni ionizzanti (la Pubblicazione 84 sulle esposizioni mediche in gravidanza, la Pubblicazione 85 sulle esposizioni da procedure interventistiche sotto guida fluoroscopica, la Pubblicazione 86 sulle esposizioni derivanti da incidenti in radioterapia, la Pubblicazione 87 sulle esposizioni da CT, la Pubblicazione 93 sulla radiologia digitale, la Pubblicazione 94 sulla dimissione dei pazienti dopo terapia con radionuclidi, la Pubblicazione 97 sulle esposizioni da brachiterapia ad alto dose-rate, la Pubblicazione 98 sulla brachiterapia prostatica, insieme alla pubblicazione frutto del lavoro congiunto dei Comitati 2 e 3 “Radiation dose to Patients from Radiopharmaceuticals” del 1999, che era a sua volta un aggiornamento di una preesistente pubblicazione).

Nella pubblicazione 105 vengono riportati alcuni dati provenienti da fonti UNSCEAR 2000, molto interessanti: il contributo degli esami diagnostici alla esposizione a radiazioni ionizzanti derivante da attività umana è stato stimato pari al 95% ed è inferiore solamente al contributo derivante dal fondo naturale. Nei prossimi anni, soprattutto in conseguenza della sempre più ampia diffusione della CT, ci si attende che tale contri-

buto sorpasserà quello del fondo naturale. Il confronto tra i quinquenni 1985-1990 e 1991-1996 ha mostrato un aumento del 35% delle dosi efficaci derivanti da esami medici ed un aumento della dose collettiva del 50%, a fronte di un aumento della popolazione di solo il 10%. Sono stati stimati nel mondo 2000 milioni di studi con raggi X, 32 milioni di studi medico nucleari, oltre 6 milioni di pazienti trattati annualmente con radioterapia. Il numero degli apparecchi radiologici per uso medico e dentale è di 2 milioni nel mondo, con più di 2,3 milioni di lavoratori controllati per esposizione a radiazioni in campo sanitario.

Dopo la trattazione, nei primi capitoli, delle basi biologiche della protezione radiologica e delle grandezze dosimetriche, il capitolo 5 affronta il tema delle peculiarità della protezione in medicina, come l'aspetto "deliberato" delle esposizioni, la natura volontaria degli usi medici delle radiazioni, legata al consenso informato che include la descrizione dei benefici attesi, ma anche dei rischi potenziali. Viene sottolineata la necessità di valutazione e giustificazione delle applicazioni di screening con uso di radiazioni ionizzanti. Ancora, si considerano le applicazioni di terapia con radiazioni, l'uso dei livelli diagnostici di riferimento nelle procedure di imaging, al fine di somministrare dosi appropriate per le immagini richieste. Si esprime qui la difficoltà di applicare il concetto di dose efficace per confrontare le dosi assorbite dai pazienti per esposizioni mediche con quelle derivanti da altre esposizioni, essendo tale concetto mediato per età e sesso nella popolazione. La dose efficace può essere utile per confrontare differenti procedure diagnostiche, o per confrontare le stesse procedure applicate in centri diversi, o ancora per confrontare differenti tecnologie per lo stesso tipo di procedura, posto però che il paziente di riferimento e le popolazioni di riferimento siano simili rispetto alle distribuzioni di età e sesso.

I capitoli seguenti si sviluppano attorno alla focalizzazione delle esposizioni mediche nel sistema di protezione radiologica definito dalle nuove Raccomandazioni 2007. Ven-

gono così discussi il termine "pratica" in medicina, il principio di giustificazione delle pratiche radiologiche mediche, l'ottimizzazione della protezione per le dosi legate alle esposizioni mediche, per le quali l'uso del concetto di "livello diagnostico di riferimento", essendo appunto i vincoli più adatti alla gestione delle esposizioni di familiari o di volontari che partecipano a programmi di ricerca.

Il capitolo 12 si occupa dei metodi pratici della protezione in medicina per le esposizioni occupazionali, con particolare riguardo alle applicazioni di brachiterapia senza after-loading, alle procedure di interventistica sotto guida fluoroscopica, alla necessità di assicurare che le lavoratrici gravide non assorbano una dose equivalente al feto superiore ad 1 mSv (nell'interpretazione di questa raccomandazione, si sottolinea l'importanza di non creare inutili discriminazioni contro le donne in gravidanza). Il capitolo procede con la trattazione delle esposizioni della popolazione, dei volontari nella ricerca medica, di coloro che curano e assistono i pazienti.

I capitoli successivi trattano in maniera approfondita gli aspetti concettuali dei livelli diagnostici di riferimento e dell'educazione e del training. Per quanto riguarda i livelli diagnostici di riferimento, vi è qui ancora un forte richiamo alle procedure di interventistica sotto guida fluoroscopica, per le quali gli LDR non sono applicabili nella gestione degli effetti deterministici. Infatti in tal caso l'obiettivo è di monitorare in tempo reale e sul singolo paziente se venga superata la soglia per le reazioni tissutali e la grandezza da valutare è la dose alla cute nel punto di massima dose cumulativa.

Infine, l'ultimo capitolo, il diciassettesimo, fornisce un riassunto delle ultime Pubblicazioni ICRP prodotte dal Comitato 3 e già elencate in apertura di questa breve descrizione della Pubblicazione 105, con particolare riguardo alle esposizioni mediche in gravidanza, alle esposizioni accidentali in radioterapia, alla CT, alla radiologia digitale e alla brachiterapia.

## Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics

Rassegna a cura di Fabrizio Levrero

*Servizio di Fisica Sanitaria*

*Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino - Genova*

**Gli esami scritti e orali in Fisica Medica dell'American Board of Radiology, come attualmente condotti, riguardano un programma sufficientemente esteso ed esigente, tale da assicurare che chi passa l'esame abbia competenza ed esperienza adeguate per svolgere l'attività nella propria specializzazione**

*Med. Phys. 34 (9), Settembre 2007*

A riguardo di qualsiasi esame o prova di abilitazione ci sono sempre opinioni contrastanti: c'è spesso chi la considera troppo difficile e chi al contrario crede che sia troppo facile. La necessità di trovare un equilibrio tra questi due giudizi assume particolare rilievo nel caso di esami abilitanti all'esercizio di una professione. In particolare, per quanto riguarda i Fisici Medici statunitensi, il giudizio di idoneità derivante dalla prova scritta e orale dell'*American Board of Radiology* (ABR) è considerato quasi universalmente una sorta di garanzia circa la reale capacità all'esercizio della professione. Esistono tuttavia alcuni colleghi scettici al riguardo, che considerano gli standard ABR troppo permissivi.

A favore dell'affermazione del titolo interviene W.R. Hendee, che ricopre molti incarichi al *Medical College* del Wisconsin, è stato Presidente AAPM ed è attualmente *editor* della rivista *Medical Physics*. Egli premette che l'ABR ha esaminato Fisici Medici per circa 70 anni, perseguendo l'intento di certificare solo quei professionisti che dimostrassero competenza ed esperienza in uno o più settori della disciplina. Grazie a questa certificazione la Fisica Medica ha potuto trovare un'adeguata identità e importanza all'interno delle professioni sanitarie. Naturalmente questo non significa che l'esame di certificazione non possa essere reso più efficace, e molti miglioramenti avvenuti nel corso della storia della certificazione possono essere documentati. Esiste in particolare un dato che emerge dai risultati dell'esame di certificazione e che denuncia la necessità di un intervento correttivo: molti candidati conse-

guono risultati deludenti sia nella prova scritta, sia in quella orale, dimostrando quindi la necessità di stabilire dei criteri di accesso alla disciplina congruenti con quelle che saranno le pretese della certificazione.

Per l'opinione contraria si pronuncia invece H.I. Amols, Direttore del Servizio di *Clinical Physics* al *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* di New York, anch'egli *past-president* AAPM e detentore tra l'altro del primato del numero di interventi nella rubrica Point/Counterpoint. Egli cita una famosa battuta di Churchill per far capire che il suo intento non è quello di mettere in discussione la necessità della certificazione ABR, ma piuttosto se questa debba o meno essere migliorata. La certificazione ha un peso non indifferente in quanto, a dispetto di quello che viene esplicitamente dichiarato, costituisce in pratica l'unico documento legale di autorizzazione all'esercizio indipendente della professione. Confrontando i tempi di formazione che conducono mediamente i Fisici alla certificazione (4-5 anni) con quelli relativi ai Medici (superiori a 9 anni) ci rendiamo conto dell'anomalia; anche le percentuali di successo ai tre gradi d'esame (prima parte dello scritto, seconda parte dello scritto, orale) sono molto differenti nei due casi: i Fisici hanno un crollo di successo nella progressione delle prove, i Medici si attestano su una percentuale costante ed elevata.

**Il processo di valutazione delle attività di Fisica Medica spesso produce poca informazione perché l'AAPM non ha sviluppato preventivamente delle adeguate linee guida**

*Med. Phys. 34 (10), Ottobre 2007*

In una recente edizione di *Point/Counterpoint* (*Med. Phys. 33 (7)*, Luglio 2006), riassunta sul numero 4 del 2006 di *Fisica in Medicina*, l'intervento di S. Thomas sui requisiti di mantenimento della Certificazione per i Fisici Medici statunitensi, riportava tra l'altro la necessità di includere la valutazione delle attività professionali. Molti colleghi hanno

cominciato a organizzare tali valutazioni, ma la mancanza di linee guida al riguardo ha condotto da parte di alcuni alla selezione di colleghi che potessero esercitare una valutazione amichevole del proprio lavoro. Tutto questo ovviamente non ottempera allo scopo principale per cui si sono introdotte le valutazioni stesse! Alcuni ritengono che l'AAPM avrebbe dovuto avere un ruolo più attivo nella definizione di queste linee guida, e questo è l'argomento del mese.

Di questo parere è M.S. Gossman, Direttore del Servizio di *Medical Physics* al *Tri-State Regional Cancer Center* in Ashland (KY); è evidente che le valutazioni possono essere efficaci solo se effettuate da colleghi esterni, e solo in questo caso possono produrre gli stimoli che permettono di migliorare la qualità del lavoro! In alcuni casi sono addirittura Fisici della stessa struttura, se non consulenti a tempo definito o comunque in posizione subalterna ad avere l'incarico di valutazione. Appare evidente che chi è coinvolto in un certo lavoro, non può avere l'obiettività di condurre correttamente la valutazione, meno ancora coloro che sono in una posizione subalterna e che dovrebbero assumere una posizione critica nei confronti del loro responsabile.

Per l'opinione opposta interviene P. Halvorsen, *Radiation Oncology Physicist* al *Middlesex Hospital Cancer Center* in Middletown (Connecticut); egli porta la propria esperienza di più di 40 valutazioni da lui effettuate in una decina di anni durante il suo periodo di attività nel programma di accreditamento in *Radiation Oncology* dell'ABR, nonché quella di soggetto valutato in più occasioni durante lo stesso periodo. In tutte le circostanze i Fisici coinvolti hanno svolto la loro mansione coscienziosamente e la valutazione è risultata in una produttiva critica collegiale. Egli aggiunge tra l'altro che il Task Group 103 dell'AAPM ha pubblicato delle linee guida per la valutazione dei Fisici che lavorano in Radioterapia e che il Task Group 127 sta attualmente lavorando su un modello di valutazione per tutte le specialità di Fisica Medica in ottemperanza con i requisiti del Mantenimento della Certificazione dell'*American Board of Radiology*.

**I Fisici medici dovrebbero cercare impiego altrove quando le risorse sono insufficienti a garantire la qualità delle cure ai pazienti**

### *Med. Phys.* 34 (9), Settembre 2007

L'Assicurazione della Qualità è una delle responsabilità principali che un Fisico Medico deve assumersi all'interno dei servizi di Radiologia e Radioterapia. Il lavoro fatto a questo scopo viene effettuato nelle retrovie, al di fuori delle ore della normale pratica clinica, senza grande visibilità e non costituisce fonte di introito economico per l'ospedale. Pochi amministratori ospedalieri conoscono il ruolo e il significato dell'attività svolta dal Fisico Medico, pertanto sono spesso portati a considerare le risorse a sua disposizione e le richieste da lui avanzate come una fonte di appesantimento del bilancio.

Molti colleghi sono quindi nella situazione di non avere risorse di personale sufficienti a mantenere lo standard di qualità allo stato dell'arte e sono posti davanti all'alternativa di lavorare in queste condizioni difficili o di licenziarsi. Quale delle due soluzioni sia corretto attuare è il tema del dibattito corrente.

Concorda con il titolo W. Sobol, Professore di Radiologia all'Università dell'Alabama dove svolge un ruolo molto attivo nella didattica. Nel suo intervento egli affronta in modo scientifico la questione della negoziazione, precisando che quanto dice si riferisce a una situazione di normalità, escludendo tutti quegli scenari estremi (calamità naturali, guerre) nonché situazioni in cui la remunerazione del proprio lavoro non costituisca la motivazione principale del professionista. Dopo aver elencato gli enunciati principali della teoria, egli sintetizza le dinamiche del processo dialettico che consegue alla situazione descritta nel titolo.

L'autore conclude che la possibilità di licenziarsi (avendo ovviamente un'alternativa di lavoro!), costituisce un fortissimo *best alternative to a negotiating agreement* che aumenta considerevolmente il potere di negoziazione del professionista, e auspica implicitamente la realizzazione di una situazione di questo genere.

Di parere contrario è invece I. Brezovich, *Full Professor* del Dipartimento di *Radiation Oncology* all'Università dell'Alabama. Egli apre il suo intervento affermando che le competenze di un Fisico Medico sono spesso estremamente legate alle apparecchiature di propria competenza, tanto da rendere deboli tutte le dinamiche di mercato che permetterebbero un rapido riequilibrio della situazione.

ne. E' noto che il 42% dei Fisici Medici statunitensi lavora più di 50 ore alla settimana (il 15% più di 55 ore), con conseguente grave rischio di commettere errori. Molti Fisici sono quindi tentati di trovare lavoro altrove, tuttavia prima di prendere tale drastica decisione

hanno l'obbligo morale di pensare alle conseguenze e considerare davvero il licenziamento solo dopo aver tentato in ogni modo di ottenere le risorse necessarie a svolgere la propria attività in modo sereno, garantendo la sicurezza dei pazienti.



## Novità ICRP, ICRU, NCRP

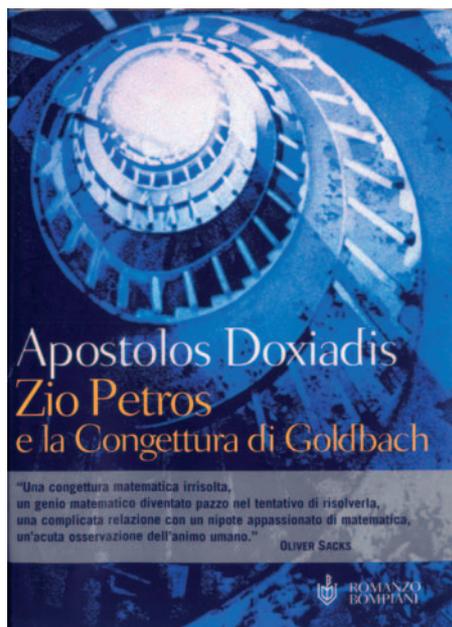
*a cura di Nuccia Canevarollo*

### Report No. 156 NCRP "Development of a Biokinetic Model for Radionuclide-Contaminated Wounds for Their Assessment, Dosimetry and Treatment" (2006)

### Report No. 157 "Radiation Protection in Educational Institutions" (2007)

La letteratura scientifica riporta più di 2100 contaminazioni di ferite con radionuclidi. La grande maggioranza di queste contaminazioni si sono verificate nelle falangi prossimale e distale dei lavoratori in luoghi di processamento di plutonio. Dal 1990 l'uso di uranio depleto nelle munizioni militari ha prodotto contaminazioni di ferite da combattimento. L'uso di sostanze radioattive in medicina ha inoltre evidenziato lo sviluppo di granulomi nel sito di inoculo, un tipo di reazione da corpo estraneo complicata dalla radioattività veicolata attraverso essa. Benché siano già stati sviluppati molti modelli biocinetici e dosimetrici per i processi di contaminazione da inalazione e ingestione, ancora non esiste un modello condiviso per l'intake attraverso la contaminazione di ferite, nonostante la radioattività interessata in tal caso sia molto più elevata di quella che è presente di solito nei processi di ingestione e inalazione. Così a metà degli anni '90 la NCRP, in collaborazione con la ICRP, ha istituito un comitato scientifico orientato appunto alla definizione di tale modello. Il report No. 156 presenta una esauriente revisione ed una nuova analisi dei dati derivati da animali, che sono legati al comportamento biocinetico dei radionuclidi nelle ferite. I dati sono stati usati per derivare i parametri di un modello compartimentale completo, mentre la struttura del modello è fondata sulla risposta biochimica e fisiologica del corpo alla ferita. Vengono date anche informazioni sull'eziologia delle ferite contaminate e dei processi biologici di guarigione, di risposta a corpi estranei e di carcinogenesi. Vengono inoltre presentati i dati per l'uomo da esposizioni occupazionali, militari e mediche, per mettere in relazione i dati animali all'esperienza sull'uomo. Si riportano infine i coefficienti di dose per le dosi locali. Lo sviluppo di coefficienti di dose sistemici per tutti i radionuclidi più comuni è oltre gli scopi del Report, ma potrebbe essere un prossimo obiettivo. In ultimo, vengono esposte le procedure di trattamento delle ferite contaminate.

Lo scopo del Report No. 157 è invece quello di fornire una guida per l'uso sicuro delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti nelle istituzioni educative, incluse le attività didattiche e di ricerca. Nel glossario sono esposte brevi spiegazioni della terminologia di base. Dati i bassi livelli di radiazione che normalmente si presentano in tale ambito, il rischio potenziale al personale e agli studenti coinvolti è relativamente basso, se si adottano alcune semplici precauzioni. Il Report è rivolto principalmente a quelle istituzioni che non hanno necessità di un Esperto nella gestione della sicurezza da radiazioni a tempo pieno, ma nelle quali un professore, un ricercatore o un insegnante potrebbe assumere la responsabilità del programma di gestione della sicurezza. Di solito questa persona, che potrebbe occuparsi anche di aspetti della sicurezza diversi dalle radiazioni, è chiamata Radiation Safety Officer.



## Apostolos Doxiadis Zio Petros e la congettura di Goldbach

Bompiani, 2000

Recensione di Giampiero Tosi

Nel 1742 il matematico tedesco Christian Goldbach, vissuto in Russia e membro dell'Accademia delle Scienze di Pietroburgo, amico di Bernoulli e di Eulero, formulò una celebre "congettura", secondo la quale ogni numero pari maggiore di due sarebbe esprimibile come la somma di due numeri primi. Pur avendo verificato la validità della sua ipotesi per una grandissima serie di numeri, non riuscì però a darne la dimostrazione matematica.

Neppure lo stesso Eulero, al quale Goldbach si era rivolto per un aiuto, riuscì nell'intento.

Da allora, moltissimi matematici si sono cimentati nell'impresa, senza però ottenere il risultato desiderato.

Il romanzo di Doxiadis, che si potrebbe etichettare come un vero e proprio *thriller* matematico, è costruito attorno alla figura di un brillante matematico greco, Petros Papachristos, chiamato in giovanissima età, per i suoi meriti scientifici, alla prestigiosa cattedra di Analisi Matematica presso l'Università di Monaco. Affascinato dalla teoria dei numeri, in particolare dalla dimostrazione data da Euclide, con il metodo della *reductio ad absurdum*, dell'infinità dei numeri primi, Petros decide di dedicare tutto il suo grande talento matematico alla ricerca della dimostrazione della congettura di Goldbach, nella speranza di entrare così nell'Olimpo dei grandi matematici di ogni tempo, da Euclide e Archimede a Newton, Gauss ed Eulero. Per raggiungere questo scopo, abbandona sostanzialmente la gratificante e tranquilla attività accademica per trasferirsi presso l'Università di Cambridge dove – siamo negli anni successivi alla conclusione della prima guerra mondiale – lavorano i più grandi esperti nella teoria dei numeri. Più volte, crede di essere arrivato alla meta, ma sempre si accorge che alla coerenza matematica della sua dimostrazione manca qualche cosa. La sua ricerca, che lo porta anche a peregrinare per l'Europa, diventa sempre più una vera e propria ossessione, che lo fa estraniare dal mondo accademico e dalla sua stessa famiglia. Fra i suoi congiunti, che lo emarginano, trova solidarietà, pur attra-

verso numerosi contrasti, in un nipote, anch'esso matematico, che sarà anche l'ultima persona a vedere in vita lo *zio Petros*, alle prese con un ultimo disperato e ingenuo tentativo di dimostrare, ricorrendo a una sorta di crivello costituito da un numero enorme di fagioli, l'indimostrabile.

Questo romanzo, peraltro assolutamente rigoroso dal punto di vista storico e matematico, avvince e coinvolge, proprio come un *thriller* di fantapolitica, il lettore che ama la ricerca e lo sforzo della mente umana di pervenire alla "verità", intesa come il massimo valore cui l'uomo possa aspirare. E l'ossessione di *zio Petros* appare quasi come una metafora del perenne anelito dell'uomo alla conoscenza.

Forse, l'unica risposta all'inermità di tutti i tentativi di *zio Petros* di dimostrare la congettura di Goldbach, e dell'uomo in generale di conoscere la verità, l'ha data, agli inizi degli anni '30 del XX secolo il grande matematico viennese Kurt Gödel: nel suo celebre lavoro *Über formal unterscheidbare Sätze der "Principia mathematica" und verwandter Systeme* ("Su proposizioni formalmente indecidibili in 'Principia mathematica' e sistemi affini"), Gödel enuncia e dimostra il "teorema dell'incompletezza", in base al quale in un sistema formale assiomatico  $T$  che sia coerente e in grado di esprimere l'aritmetica ricorsiva, esistono proposizioni tali che né esse, né la loro negazione, sono dimostrabili. In altre parole, non è possibile dimostrare che la congettura di Goldbach sia vera, ma non si può dimostrare neppure il contrario. E forse anche: spesso la verità, se esiste, non è conoscibile.

## GE HEALTHCARE ACQUISISCE IMAGE DIAGNOST INTERNATIONAL GMBH

*Un'acquisizione che amplia l'offerta GE Healthcare nell'ambito dei sistemi di rilevazione del carcinoma mammario*

GE Healthcare, azienda della General Electric Company, ha annunciato l'acquisizione di Image Diagnost International GmbH, azienda fornitrice di sistemi informativi per la diagnosi del cancro mammario. L'offerta software Image Diagnost amplierà le risorse di GE Healthcare in questo campo, offrendo ai clinici e ai servizi di screening nazionali una fra le gamme più complete di sistemi disponibili sul mercato.

**Image Diagnost sviluppa soluzioni software integrate per la gestione del flusso di lavoro e l'elaborazione delle immagini mammografiche. Il mammografo digitale, commercializzato per la prima volta da GE Healthcare nel 1999, offre notevoli vantaggi nella diagnosi del carcinoma della mammella, fra cui *detection rates* più elevati nelle donne con tessuto mammario denso e maggiore semplicità d'uso.** Con l'incremento del numero di ospedali, cliniche e servizi di screening che utilizzano la mammografia digitale, si registra una domanda crescente e significativa di soluzioni software integrate per semplificare il reporting, l'archiviazione, la condivisione e la trasmissione dei dati mammografici. Al fine di soddisfare tale crescente fabbisogno, Image Diagnost ha sviluppato una suite di soluzioni software uniche nel proprio genere.

David Caumartin, General Manager della Divisione Mammografia GE Healthcare, ha dichiarato: "Image Diagnost e GE Healthcare hanno una visione condivisa sul miglior modo di accelerare la diffusione della mammografia digitale e sfruttare i benefici offerti dalle nuovetecnologie nella diagnosi e nella rilevazione del cancro mammario. Image Diagnost può vantare una lunga serie di innovazioni orientate al cliente, come dimostra la rapida diffusione dei propri prodotti in ospedali e servizi di screening oncologici di primaria importanza in Europa.

GE Healthcare intende trasformare la sede Image Diagnost di Monaco (Germania) in un centro di eccellenza nel campo del software per la rilevazione del carcinoma mammario. Caumartin ha aggiunto: "L'unione delle competenze di GE Healthcare nello sviluppo dei sistemi di imaging con il know-how del team di Image Diagnost rappresenta una tappa fondamentale per permettere a tutti gli ospedali a livello mondiale di sfruttare appieno il potenziale della mammografia digitale. **L'ampliamento delle competenze GE Healthcare in questo campo è in linea con il nostro obiettivo di Early Health teso a sviluppare strumenti che consentano la diagnosi e il trattamento delle patologie in fase più precoce.**"

Image Diagnost, fondata nel 2005, è cresciuta rapidamente in Germania e ha all'attivo oltre 150 installazioni delle proprie suite di software. L'azienda ha inoltre richiesto all'FDA americana l'approvazione dell'Image Diagnost MammoWorkstationTM.

Il dottor Wilfried Schneider, fondatore di Image Diagnost, ha affermato: "Siamo molto entusiasti di far parte di GE Healthcare. Le risorse supplementari conferite da GE Healthcare ci consentiranno di accelerare i nostri programmi di sviluppo e diffondere i nostri prodotti presso una base di clienti più ampia. **L'unione delle due aziende offrirà benefici sostanziali agli ospedali, ai servizi di screening e ai sistemi di assistenza sanitaria alle donne a livello mondiale.**"



## GE Healthcare

*GE Healthcare fornisce tecnologie e servizi medicali innovativi, che contribuiscono a creare una nuova era della medicina. L'esperienza e la competenza di GE Healthcare nell'imaging medicale, nelle tecnologie informatiche, nei prodotti per diagnostica medica, nei sistemi di monitoraggio paziente, nel miglioramento delle prestazioni sanitarie e gestionali, nello sviluppo di nuovi farmaci e nelle tecnologie di produzione biofarmaceutica, sono un supporto determinante per gli specialisti clinici di ogni parte del mondo, per re-immaginare nuovi modi di prevedere, diagnosticare, informare, trattare e monitorare le malattie, in modo che i pazienti possano vivere pienamente la vita. La vasta gamma di prodotti e servizi offerti da GE Healthcare permette agli operatori sanitari di diagnosticare meglio e trattare sempre più tempestivamente patologie oncologiche, cardiologiche, neurologiche e altre malattie. La visione di GE Healthcare per il futuro è di arrivare a "Early Health", modello di previsione e cura preventiva della salute basato su diagnosi precoce, rilevamento delle patologie in fase presintomatica e prevenzione. GE Healthcare, business da 17 miliardi di dollari con sede nel Regno Unito, fa parte di General Electric Company. GEHC occupa nel mondo più di 46.000 persone, impegnate a servire i professionisti del settore sanitario e i loro pazienti in più di cento paesi. Per ulteriori informazioni, visitare il sito [www.gehealthcare.com](http://www.gehealthcare.com)*

## **Image Diagnost International GmbH**

*Image Diagnost sviluppa prodotti innovativi, ottimizzati per far fronte alle esigenze di mammografia diagnostica e di screening. Il nostro impegno ha l'obiettivo di soddisfare la richiesta dei radiologi di sistemi di alta qualità per la visualizzazione diagnostica e il reporting integrato dei dati mammografici. Al fine di conseguire tale obiettivo, operiamo in stretta collaborazione con radiologi esperti nel campo della mammografia. I nostri prodotti sono la **MammoWorkstation™** per la lettura e il reporting dei mammogrammi digitali in contesto multi-vendor, l'**Advanced Image Processing System** per la diagnosi assistita e il **Collaboration Server™** per la gestione del flusso di lavoro a livello multi-centrico. Tutti i nostri prodotti si integrano perfettamente con le infrastrutture IT esistenti. Realizziamo i nostri progetti attraverso una partnership congiunta con i produttori di sistemi per la mammografia, di sistemi informativi e di archivi PACS digitali, garantendo un flusso di lavoro lineare. Image Diagnost ha sede a Monaco, in Germania. Ulteriori informazioni su Image Diagnost sono reperibili sul sito [www.imagediagnost.de](http://www.imagediagnost.de)*

*Nota: Prodotto non disponibile sul mercato statunitense e in attesa della delibera dell'FDA in merito alla richiesta di approvazione precommercializzazione.*

Milano, 25 febbraio 2008

Ufficio Stampa:

COMUNICA S.r.l. - Tel. 02.7531047 – [ufficiostampa@comunicaccm.it](mailto:ufficiostampa@comunicaccm.it)