

Fisica in Medicina

n. 3/2008
Luglio - Settembre

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

Dieci anni di AIFM di Leopoldo Conte.....	195
Esiste una magnetosensibilità differenziata fra le diverse le diverse zone del cervello umano di F. Bistolfi.....	199
Novità ICRP, ICRU, NCRP e altro a cura di N. Canevarollo.....	214
Una "zoomata" sulle tecniche teoriche e sperimentali per la bio-fisica Parte III di V. Tozzini.....	218
Storia di un metodo spettrofotometrico per la classificazione delle lesioni pigmentate della cute di M. Carrara, S. Tomatis, A. Bono, M. Lualdi, A. Colombo e R. Marchesini,	238
La medicina non è una scienza di G. Cosmacini.....	246
Valutazione della dose periferica nei trattamenti di radiocirurgia con Cyberknife di A. Bergantin, F. Locatelli, L. Brait, G. Borasi G. Reggiori, E. Di Betta, L. Farisella, e M.L. Fumagalli	256
ICRP 103 Un tema da approfondire: i coefficienti di rischio e di detrimento G. Trenta	261
Riassunti Tesi di Specializzazione Università di Bologna (II Parte).....	273
Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics a cura di F. Levrero.....	286

Stampato nel mese di Ottobre 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 realizzato nel 1907 dalla ditta francese GaiFFE (foto Oswald Pauwels, copyright M&L), Museo Belga di Radiologia (Bruxelles), per gentile concessione del Curatore, dott. R. Van Tiggelen

NOTIZIARIO DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE

Anno IV, n. 2 - Maggio 2008



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

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

Direttore Responsabile: Luigi Mansi, luigi.mansi@aimn2.it

Segretario Editoriale: Vincenzo Cuccurullo, vincenzo.cuccurullo@aimn2.it

Buon lavoro al Prof. Ferruccio Fazio - Diana Salvo

Censimento Italiano dei centri PET - Ferruccio Fazio

Il sonno della ragione genera mostri - Luigi Mansi

Il rischio da radiazioni ionizzanti negli esami di cardiologia nucleare - Alberto Pilot

Valutazione del rischio da radiazioni ionizzanti nel processo di giustificazione di un esame scintigrafico: l'esempio della scintigrafia miocardica - Alessandro Giordano

ICRP 103: le nuove valutazioni del rischio da RI - Guido Galli

Alcune domande sui rischi da RI - a cura di Guido Galli

La radiobiologia nella pratica clinica: dalla dosimetria all'effetto biologico - Marco Chianelli, Massimo Salvatori, Luigi Mansi

Introduzione allo studio dei recettori cerebrali mediante SPECT/PET - Giampiero Giovacchini

Essere o non Essere? Oggi non è più un dilemma grazie alla Biometria - Andrea Abate, Michele Nappi, Daniel Riccio, Genny Tortora

Nuclear Cardiology 2008 - Pier Luigi Pieri

dal Forum dei giovani AIMN

1° Meeting "New Applications Of ^{68}Ga Gallium Radiotracers", Bologna - Margherita Maffione

La finestra sull'AIMN - Guido Pedrolli

News TSRM-AIMN - Mauro Schiavini

News - Vincenzo Cuccurullo

10 anni di AIFM

di Leopoldo Conte

Primo Presidente dell'Associazione

Sono trascorsi 10 anni dalla nascita della nostra Associazione e non possiamo dire "sembra ieri" perché molte cose nel frattempo sono cambiate nel mondo delle applicazioni in medicina della fisica e della tecnologia, così come negli aspetti organizzativi e normativi in campo sanitario. In questi anni l'AIFM ha saputo consolidare il proprio ruolo nel campo scientifico e della formazione dei fisici medici italiani e si è impegnata per il riconoscimento e il rafforzamento del ruolo del fisico medico.

In altri termini si può dire che l'Associazione ha tenuto fede agli impegni che alcuni di noi le avevano affidato 10 anni fa promuovendone la costituzione.

Ciò non significa che tutti gli obiettivi siano stati raggiunti ma che si è lavorato perché ciò avvenisse.

Era il 23 novembre 1998 quando Sergio Belletti, Leopoldo Conte, Andrea Crespi, Cesare Gori, Pietro Luigi Indovina, Raffaele Novario, Renato Padovani, Guido Pedrolì, Gianni Gobbi, Giampiero Tosi, Riccardo Calandrino e Claudio Birattari, davanti al notaio Mario Ventura, notaio in Milano, costituivano una nuova Associazione denominata Associazione Italiana di Fisica in Medicina (AIFM).

L'atto costitutivo, oltre a definire gli scopi e le modalità di funzionamento della nuova Associazione, nominava Leopoldo Conte Presidente della Associazione e Membri del Consiglio Direttivo Sergio Belletti, Cesare Gori, Pietro Luigi Indovina, Renato Padovani, Giampiero Tosi e Segretario Andrea Crespi, con il compito di espletare le pratiche per il riconoscimento della Associazione e per l'attuazione dello Statuto.

Quel giorno a Milano si dava l'avvio a una nuova tappa di quella che potremmo definire la Storia della Fisica Medica Italiana, il cui inizio può essere fatto risalire ai Colloqui sui Rapporti tra Fisica e Medicina, promossi dal Ministero della Sanità della Repubblica Italiana, che si svolsero a Levico-Roncegno Terme (14 - 19 settembre 1964), con la partecipazione di personalità di alto livello nazionale e internazionale nei campi della Fisica e della Medicina.

Il 23 novembre 1998 si concludeva una fase caratterizzata da una separazione tra due componenti

1998
AR

PROT. N. 141.493 di repertorio
FAX 02-86.10.78
N. 16.431 di raccolta

COSTITUZIONE DI ASSOCIAZIONE
Repubblica Italiana

L'anno millenovecentonovantotto
il giorno ventitre
del mese di novembre
23 novembre 1998

in Milano, Via S. Vito n. 18.
Avanti a me dott. Mario Ventura Notaio in Milano, iscritto presso il Collegio Notarile di Milano, omessa l'assistenza dei testimoni per espressa e concorde rinuncia dei componenti col mio consenso sono personalmente comparsi i signori:

- BELLETTI SERGIO, nato a Brescia il 9 settembre 1935, residente in Brescia, via Torricella di Sotto n. 159, fisico, codice fiscale BEL SRG 35P09 B157C;
- CONTE LEOPOLDO, nato a Varese il 7 agosto 1939, residente in Varese, via Faido n. 15, docente universitario, codice fiscale CNT LLD 39M07 L682K;
- CRESPI ANDREA, nato a Monza il 10 giugno 1956, residente in Monza, via Giusti n. 10, fisico, codice fiscale CRS NDR 56R10 F704K;
- GORI CESARE, nato a Repubblica di San Marino il 25 ottobre 1948, residente in Firenze, via E. Carafa n. 4, fisico, codice fiscale GRO CSR 43R25 Z130N;
- INDOVINA PIETRO LUIGI, nato a Palermo il 16 novembre 1939, residente in Roma, via Giuseppe Donati n. 32, professore universitario, codice fiscale IND PRL 39S16 G273G;
- NOVARIO RAFFAELE, nato a Varese il 2 aprile 1956, residente in Varese, via del Casluncio n. 52, fisico, codice fiscale NVR RFL 56D02 L682E;
- PADOVANI RENATO, nato a San Martino di Venezze (Rovigo) il 31 gennaio 1949, residente in Tavagnacco, via Montasio n. 54, fisico sanitario, codice fiscale PDV RNT 49A11 H996Q;
- PEDROLI GUIDO, nato a Lesa-Belgirate (NO) il 29 luglio 1946, residente in Milano, via Ceradini n. 18, fisico, codice fiscale PDR GDU 46L29 E545T;
- GORBI GIANNI, nato a Remedello (Brescia) il 17 luglio 1948, residente in Perugia, via Giacomo Brufani n. 2, fisico, codice fiscale GBB GNN 46L17 H230G;
- TOSI GIAMPIERO, nato a Novara il 25 ottobre 1937, residente in Milano, viale Certosa n. 1, fisico, codice fiscale TSO GPR 37R25 P952M;
- CALANDRINO RICCARDO, nato a Milano il 26 aprile 1953, residente in Segrate Via Fratelli Cervi Residenza Cedri, fisico, codice fiscale CLM BCR 53D26 F2051;
- BIRATTARI CLAUDIO, nato a Dignana d'Istria (SE) il 16 luglio 1940, residente in Bresso, viale Don Minzoni n. 38, docente universitario, codice fiscale BRT CLD 40L16 D301B.

Detti componenti, della cui identità personale io Notaio sono certo, convengono e stipulano quanto segue:

RECEVUTO
A 11.11.1998
al N. 141.493
serie 11
all. 11
Esatto L. 11.11.1998
Indovino
Fto 11.11.1998

della Fisica Medica che si riconoscevano nelle due Associazioni denominate Associazione Italiana di Fisica Biomedica (AIFB) e Associazione Italiana di Fisica Sanitaria (AIFS).

- 1) E' costituita fra essi componenti un'Associazione denominata: "Associazione Italiana di Fisica in Medicina".
- 2) L'Associazione ha sede presso il domicilio del Presidente pro-tempore, e potrà essere trasferita in qualsiasi momento con l'accordo dei soci.
- 3) L'Associazione a favore dei Soci che operano nei diversi settori di applicazione della Fisica in Medicina per la diagnosi, la terapia e la prevenzione nell'ambiente di vita e di lavoro ed al fine di rappresentare le loro necessità ed interessi si propone lo scopo di:
 - promuovere e sviluppare le attività scientifiche e professionali,
 - promuovere e sviluppare la formazione, l'informazione e l'aggiornamento dei soci,
 - promuovere e sviluppare l'applicazione delle metodologie fisiche alla diagnosi, terapia e prevenzione nell'ambiente di vita e di lavoro,
 - favorire la cooperazione con le strutture sanitarie, con gli Enti di Ricerca, con le Università, con particolare riguardo ai Dipartimenti di Scienze fisiche alle Facoltà di Medicina ed alle scuole di specializzazione in fisica sanitaria e con le Istituzioni operanti nei diversi settori della Fisica in Medicina.Il tutto come meglio risulta dallo Statuto dell'Associazione di cui in appresso.
- 4) L'Associazione è retta dallo statuto che, previa lettura da me Notaio datane ai componenti, firmato dagli stessi e da me Notaio, si allega al presente atto sotto la lettera "A", e ne forma parte integrante e sostanziale.
- 5) A Presidente dell'Associazione viene nominato CONTE. LEO-POLDO, come sopra generalizzato.
- A Membri del Consiglio Direttivo vengono invece nominati:
BELLETTI SERGIO,
GORI CESARE,
INDOVINA PIETRO LUIGI,
PADOVANI RENATO,
TOSI GIAMPIERO, tutti come sopra generalizzati.
- 6) La quota d'iscrizione dei soci che entreranno a far parte dell'Associazione durante il primo anno viene determinata in Lire 100.000 (centomila).
- 7) Il Presidente dell'Associazione, viene autorizzato a compiere tutte le pratiche necessarie per il conseguimento del riconoscimento dell'Associazione presso le autorità competenti e quelle intese all'acquisto da parte dell'Associazione della personalità giuridica; ai soli effetti di cui sopra il Consiglio viene autorizzato ad apportare allo Statuto qui allegato quelle modifiche che venissero richieste dalle competenti autorità.
- 8) Le spese del presente atto, della sua registrazione, an-

La presenza nel Consiglio Direttivo della nuova Associazione degli ultimi presidenti della AIFB Pietro Luigi Indovina e della AIFS Giampiero Tosi testimoniava l'impegno e la volontà di procedere rapidamente allo scioglimento delle due Associazioni e alla confluenza della totalità dei fisici medici italiani nella nuova Associazione.

Come spesso avviene nelle attività umane, i momenti di discontinuità o di rottura con il passato sono preceduti da una lunga preparazione e, in questo caso, l'esito a cui si pervenne il 23 novembre 1998 fu preceduto da un'opera di mediazione che ebbe inizio in occasione del Congresso della Sezione di Fisica Sanitaria della SIRM, svoltosi a Francavilla al Mare (Chieti) nei giorni 8 e 9 settembre 1997, seguiti il 10 settembre da una visita al Laboratorio I.N.F.N. del Gran Sasso.

Il tema del Congresso della Sezione era il seguente: "La radioprotezione del paziente in campo radiologico: aspetti applicativi e innovazioni tecnologiche". Le giornate congressuali, particolarmente interessanti per i temi proposti, si svolsero in un ambiente piacevole e rilassante, anche grazie all'impegno dell'amico e collega Gerardo Sanità di Toppi, organizzatore locale della manifestazione. In questo clima fu possibile affrontare serenamente una discussione sui problemi della Fisica Medica Italiana e fui io stesso, che allora ero Presidente della Sezione di Fisica Sanitaria della SIRM, a proporre ai Presidenti della AIFB e della AIFM, che erano stati invitati alla manifestazione, di pensare alla creazione di un'unica Associazione con il superamento delle divisioni che avevano caratterizzato gli anni precedenti. Uno degli argomenti a favore di questa proposta riguardava la necessità di creare una Associazione che avesse, in termini di numero di iscritti e di organizzazione, una dimensione ragionevole che le consentisse una presenza significativa in ambito nazionale e internazionale, superando una situazione di frammentazione che non aveva ragione di perpetuarsi in un settore come il nostro che è e rimane comunque una realtà di piccole dimensioni.

Così si avviò un processo, durato più di un anno, caratterizzato da incontri, discussioni, qualche mal di pancia, in particolare sulla scelta delle candidature per il futuro Presidente e il Consiglio Direttivo, che si concluse con la costituzione della AIFM, su iniziativa del citato gruppo di fisici caratterizzato dalla presenza delle componenti delle due associazioni preesistenti e anche di una componente universitaria. Mi sia consentito, in particolare, di mandare un saluto a Claudio Birattari per l'importante e meritorio lavoro svolto come Direttore della Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria dell'Università di Milano e per essere stato fra i primi a comprendere quanto fosse importante la presenza di una Associazione rappresentativa del mondo della Fisica Medica, quale è stata ed è l'AIFM, anche ai fini della formazione dei fisici medici italiani.

Sei mesi dopo la costituzione della AIFM il 25 - 26 giugno 1999, si tenne a Firenze il primo Congresso Nazionale della nuova Associazione, ottimamente organizzato dall'amico Cesare Gori.

Vi fu un'ampia partecipazione con molti contributi scientifici di buon livello. Circa 400 fisici aderirono alla AIFM e questo fu considerato un successo poiché si ebbe la conferma che la AIFM era rappresentativa in pratica della totalità dei fisici medici italiani. Oggi il numero di iscritti è circa il doppio e questo dà una misura della crescita che vi è stata in questi 10 anni.

A Firenze vi fu la prima elezione diretta del Presidente e del Consiglio Direttivo da parte dei soci iscritti alla Associazione. Il risultato fu il seguente: Presidente, Leopoldo Conte; Vice Presidente, Stefania Maggi; Consiglieri: Sergio Belletti, Mauro Gambaccini, Gianni Gobbi, Cristina Marchetti, Guido Pedroli, Alberto Pilot, Paola Scampoli; Segretario, Andrea Crespi. Dopo Firenze questo gruppo, in cui spicca la presenza di 3 donne e di alcuni fra i soci fondatori, dà inizio a un'intensa attività per l'attuazione dello Statuto e del Regolamento e il consolidamento della Associazione. In quel periodo l'AIFM istituisce e organizza i gruppi Regionali, le Commissioni e i Gruppi di Lavoro, la Scuola di Fisica in Medicina, la Rivista Scientifica, direttore Alberto Del Guerra, e il Notiziario, direttore Giampiero Tosi. Uno strumento efficace di collegamento con gli iscritti è rappresentato dal sito della AIFM ottimamente gestito da Fausto Turrini. Vengono stabiliti i contatti con le altre Associazioni dell'Area Radiologica, con L'AIRP e con la SIF.

L'AIFM stabilisce inoltre contatti internazionali con l'adesione a EFOMP e IOMP e la

nomina dei rappresentanti della AIFM in seno alle stesse organizzazioni.

Quasi subito l'Associazione si trova ad affrontare le problematiche legate alla formulazione del D.Lgs 187/ 2000 che dà attuazione alla Direttiva 97/43/ EURATOM. Si manifestano alcune diversità di vedute tra la AIFM e il mondo radiologico che lascerà qualche segno negli anni successivi.

Qui mi fermo. Ho voluto ricordare alcuni eventi che hanno preceduto e subito dopo seguito la nascita della AIFM e l'opera svolta all'inizio, in particolare dagli amici del Consiglio Direttivo con cui ho potuto collaborare in uno spirito sempre costruttivo, in un rapporto di amicizia che si è creato e rinsaldato superando le divisioni degli anni precedenti.

Negli anni successivi molto è stato fatto; molti giovani fisici hanno scoperto la nostra Associazione, partecipano ai nostri Congressi, frequentano i nostri corsi di aggiornamento e sperano di potersi dedicare a una professione molto stimolante dal punto di vista scientifico e delle motivazioni sociali. Come nel passato l'Associazione si è impegnata con la presidenza di Giancarlo Candini e si sta impegnando con la presidenza di Guido Pedroli, uno dei soci fondatori, per il riconoscimento della professione di fisico medico.

L'auspicio è che il cammino della AIFM possa proseguire con lo spirito che ha animato quel gruppo di fisici che a Milano, in una grigia giornata di novembre di 10 anni fa, si recò da un notaio per dare vita a qualcosa di nuovo.... anzi d'antico.



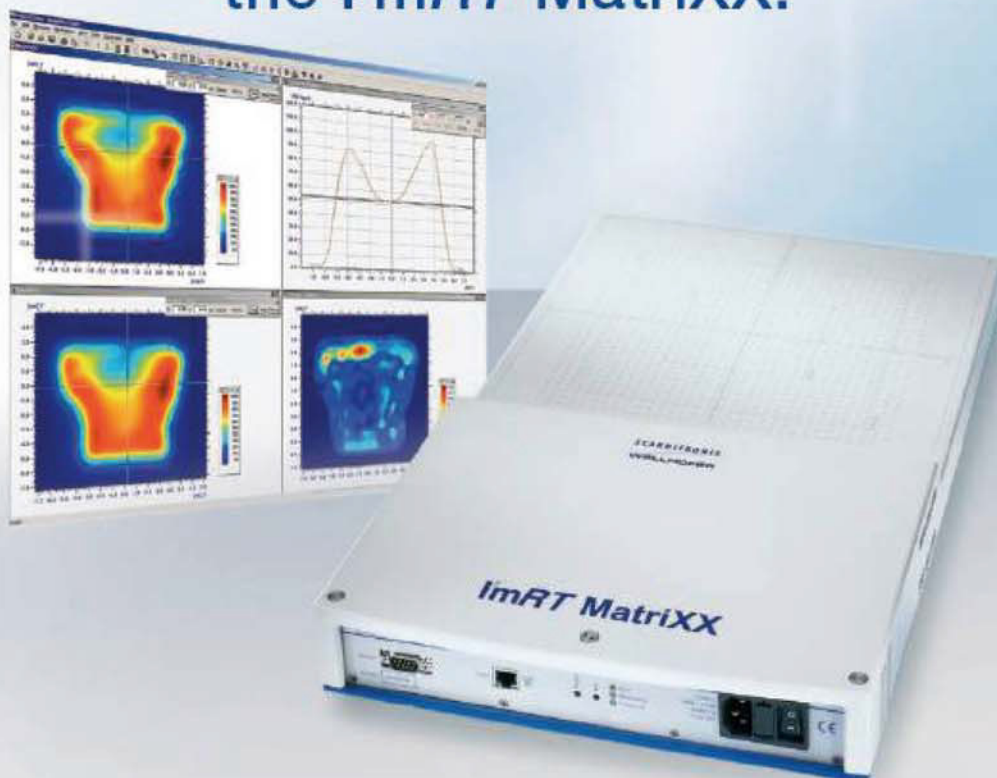
Distributore per l'Italia

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

SCANDITRONIX

WELLHÖFER

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



The three most important are: It is the
FASTest + most **ACCURATE** + most **RELIABLE**

two dimensional array
for digital IMRT verification

www.scanditronix-wellhofer.com □ MatriXX@scanditronix-wellhofer.com
Member of the IBA Group



ESISTE UNA MAGNETOSENSIBILITÀ DIFFERENZIATA FRA LE DIVERSE ZONE DEL CERVELLO UMANO?

Franco Bistolfi

L.D. in Radiologia e in Radiobiologia

Sommario

1. Introduzione e concetto di magnetosensibilità cellulare differenziata
 2. Richiami su alcune strutture cerebrali diamagnetiche
 - 2.1 A livello microscopico
 - 2.2 A livello submicroscopico
 3. Presenza e distribuzione di elementi ferro- e paramagnetici nel cervello umano
 - 3.1 Cristalli di magnetite dimostrati da ricerche post-mortem
 - 3.2 Ricerche sul ferro cerebrale in vivo mediante RM ad alto campo
 - 3.3 Melanina paramagnetica e metalli paramagnetici nella substantia nigra del cervello umano
 - 3.4 Metalli paramagnetici presenti in enzimi. Radicali liberi e superossidodismutasi nella cellula neuronale
 4. Rapporti fra le variazioni spazio-temporali della ossigenazione encefalica e l'attività svolta da un soggetto
 5. Discussione
 - 5.1 Bersagli vibrazionali diamagnetici di campi ELF nel cervello umano
 - 5.2 Bersagli vibrazionali ferromagnetici di campi ELF nel cervello umano
 - 5.3 Effetti da microvibrazioni e da macrovibrazioni sul cervello umano
 - 5.4 Altri possibili meccanismi d'azione dei campi ELF sulle cellule neuronali
 6. Conclusioni
- Appendice
Bibliografia

1. Introduzione e concetto di magnetosensibilità cellulare differenziata

In un precedente lavoro [1] esaminavo sei studi epidemiologici condotti fra il 1998 e il 2004 relativi al rischio di morte per malattie neurodegenerative tra i lavoratori professionalmente esposti a campi elettromagnetici ELF di 50 Hz [2,3,4,5,6,7]. Le correlazioni positive statisticamente significative fra l'esposizione ai campi ELF industriali e l'aumentato rischio di morte riguardavano soprattutto la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) [3,5,6] con un RR (rate ratio) compreso fra 2.0 e 3.1 (CI 95%) e l'Alzheimer (Alz) [6] con un RR pari a 4.0 (CI 95%). Seguivano le correlazioni positive per il Parkinson (Park) [5] con un OR

(odds ratio) di 1.50 (CI 95%) mentre per la sclerosi multipla (SM) [7] le correlazioni positive non raggiungevano la significatività statistica.

Mentre nella sclerosi multipla le "placche" possono svilupparsi ovunque e senza regola, sia nella sostanza bianca che nella sostanza grigia [8,9], negli altri casi le correlazioni topografiche con determinate zone cerebrali sono piuttosto precise. L'Alzheimer, ad es., è un'atrofia diffusa della corteccia cerebrale, prevalentemente a carico dei lobi frontali e parietali. La sclerosi laterale amiotrofica colpisce selettivamente i neuroni motori della via cortico-pontina e cortico-spinale, oltre ai neuroni motori del tronco encefalico e delle corna

anteriori del midollo spinale. Il Parkinson, infine, comporta l'atrofia dei neuroni della sostanza nera mesencefalica ed una conseguente degenerazione dei sistemi dopaminergici nigro-pallidali e nigro-striatali; situazione anatomopatologica da cui discende una caduta di concentrazione della dopamina a livello del globo pallido e del nucleo striato, facenti parte dei nuclei grigi diencefalici o nuclei centrali, e la conseguente sintomatologia extrapiramidale (tremore, ipertonia muscolare, acinesia) che caratterizza la malattia [10].

Se ora consideriamo i dati epidemiologici alla luce di queste conoscenze anatomopatologiche, non solo si conferma che il cervello umano è sensibile ai campi elettromagnetici esogeni, ma si evince che questa sensibilità sembra essere più alta nel sistema neuronale piramidale (SLA) e nella corteccia frontoparietale (Alz) rispetto ai nuclei grigi centrali e al sistema extrapiramidale (Park). Cercare di individuare le possibili cause di questa sensibilità differenziata è lo scopo del presente lavoro.

Va subito precisato che le differenze topografiche di sensibilità andrebbero studiate nei confronti delle due componenti di un campo elettromagnetico incidente dall'esterno: la componente elettrica ($\vec{E}$) e la componente magnetica ($\vec{H}$). È noto inoltre che l'esposizione del corpo umano a campi e.m. di varia configurazione ingenera negli organi interni correnti e campi molto complessi, studiati negli anni '80 e '90 da diversi autori citati da King [11] in un lavoro del 1999.

Sarebbe quindi necessario conoscere le caratteristiche dielettriche (ϵ_r , σ) delle diverse zone cerebrali, onde poterle mettere in rapporto con quelle differenze di risposta ai campi e.m. suggerite dai risultati epidemiologici. Purtroppo, queste proprietà sono state investigate sperimentalmente sia sul cervello di animali che su campioni di cervello umano senza scendere a differenziazioni topografiche che andassero oltre alla distinzione fra sostanza grigia e sostanza bianca [12,13]. Ed anche l'andamento di ϵ_r e σ in funzione della frequenza dell'onda e.m. è stato studiato per frequenze comprese fra 10^5 e 10^{10} Hz, ma non per le frequenze comprese fra 10 e 10^2 Hz, di frequente impiego industriale [12].

Anche le conoscenze sull'EEG poco ci aiutano, in quanto le onde EEG di varia fre-

quenza, comprese fra 0.5-3 Hz (onde delta), 4-7 Hz (onde theta), 8-13 Hz (onde alfa) e 13-30 Hz (onde beta) si rapportano soltanto alle condizioni del soggetto esaminato: stato di veglia a occhi chiusi, onde alfa; stato di attività o di agitazione, onde beta; stato di sonno, onde delta; turbe affettive e/o comportamentali, onde theta [14].

Mentre, per quanto riguarda la loro sede di origine, sappiamo che le onde alfa si localizzano prevalentemente ma non esclusivamente nella regione parieto-occipitale e che le onde delta hanno origine nelle regioni centrali del cervello.

È auspicabile che lo studio in vivo della distribuzione topografica di ϵ_r e σ nel cervello umano possa avvalersi in un prossimo futuro di due tecniche già sperimentate in altri settori. Queste sono la *Thermo Acoustic Computed Tomography* (TACT), di cui si è scritto anche su *Fisica in Medicina* (1/2006, 34-36), e la *Impedance Computed Tomography* [15-19] prevalentemente studiata a livello toraco-polmonare ma anche prospettata per lo studio del cervello [17].

Pertanto, in mancanza di conoscenze più precise sulla distribuzione topografica delle proprietà dielettriche del cervello umano, ci è sembrato comunque utile concentrare l'attenzione sulla *magnetosensibilità differenziata* di quelle strutture encefaliche aventi caratteristiche diamagnetiche, paramagnetiche e ferromagnetiche bene individuabili, ricordando che la *magnetosensibilità cellulare differenziata* [20] si basa sulla presenza nei diversi citotipi di bersagli aventi diversa suscettività magnetica. Sarà quindi necessario considerare tre parametri magnetobiologici fondamentali:

- 1) forma della cellula (sferica, allungata, fusiforme, appiattita) e rapporti spaziali fra le cellule componenti una determinata popolazione;
- 2) centri paramagnetici e ferromagnetici endocellulari;
- 3) ultrastrutture cellulari diamagneticamente anisotrope.

Fra queste ultime ricordiamo in particolare [20-26]:

- i polipeptidi associati in fibre cilindriche di alcuni μm di lunghezza e 100 nm di diametro con alfa-eliche disposte assialmente, orientabili sotto campi magnetici di 1 T;

- i microtubuli endocellulari assemblati (abbondanti nel sistema nervoso), orientabili in campi di pochi decimi di T;

- le membrane fosfolipidiche (cristalli liquidi) e i corredi di membrane assemblate a pila di piatti nel formare organelli endocellulari (membrana plasmatica, mitocondri, apparato di Golgi, reticolo endoplasmatico liscio e rugoso).

Il presente lavoro può dunque intendersi come premessa a più approfondite ricerche atte a costruire un quadro completo delle differenze topografiche di sensibilità cerebrale sia ai campi elettrici che ai campi magnetici.

2. Richiami su alcune strutture cerebrali diamagnetiche [27-33]

2.1 A livello microscopico

Sia gli emisferi cerebrali che il cervelletto e le formazioni centrali dell'encefalo (nuclei grigi della base, tronco encefalico) sono costituiti da sostanza grigia e da sostanza bianca. La *sostanza grigia* delle cortecce e quella delle formazioni centrali hanno in comune il fatto di contenere i corpi delle cellule neuronali con i loro dendriti e le terminazioni di molti neuriti; ma ciò che le distingue è l'organizzazione di questi elementi. Mentre nella sostanza grigia delle formazioni centrali i corpi neuronali si dispongono in gruppi o disseminati a formare nuclei nervosi o colonne nervose, nella sostanza grigia delle cortecce i corpi cellulari sono organiz-

zati secondo una vera e propria tettonica cellulare, di cui in seguito.

La *sostanza bianca* è una dipendenza anatomica e funzionale della sostanza grigia in quanto formata dalle fibre (prevalentemente mieliniche) originanti dai neuroni contenuti nella sostanza grigia.

Nei diversi nuclei delle formazioni centrali vi sono popolazioni neuronali predominanti, costituite ora da *cellule voluminose* ora da *cellule piccole* o da *cellule pigmentate*. Nella corteccia cerebrale (sostanza grigia dei due emisferi) si osserva un notevole polimorfismo dei miliardi di cellule in essa contenute [29], cellule che si raggruppano in strati secondo una *organizzazione citoarchitettónica* ben definita (fig.1, 2A e 3).

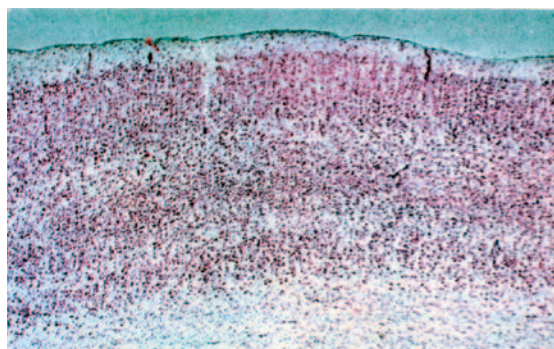


Fig. 1 - Corteccia telencefalica umana (40 x), con l'evidente distribuzione in strati delle cellule nervose. Da D. Zaccheo, L. Cattaneo e C.E. Grossi "Anatomia Microscopica degli Organi dell'Uomo"; UTET Torino 1973 [28].

Gentile concessione di Autori ed Editore

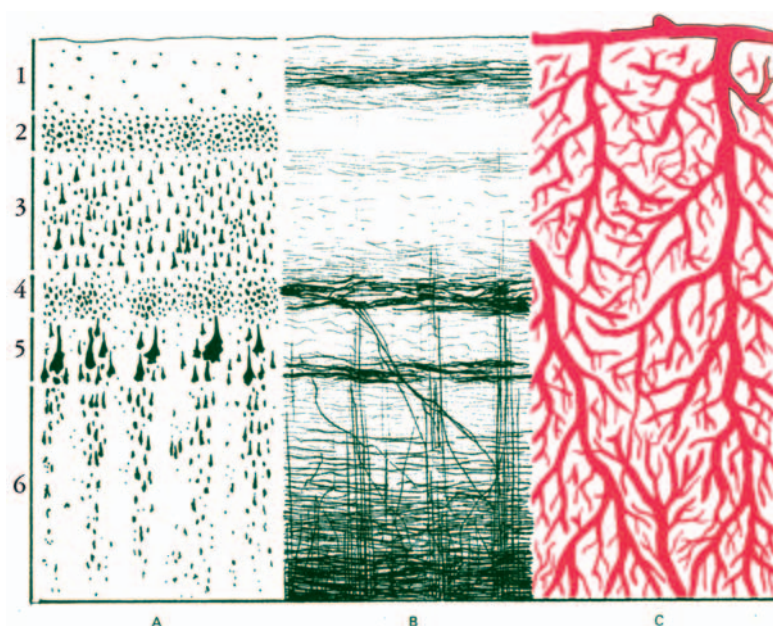


Fig. 2 - Schema generale della organizzazione citoarchitettónica (A), mieloarchitettónica (B) e vascolare (C) della corteccia telencefalica.

Da D. Zaccheo e coll. (come in Fig.1) [28].

Gentile concessione di Autori ed Editore.

Le stesse fibre mieliniche risultano assemblate secondo una organizzazione *mieloarchitettónica* (fig. 2B) ed anche il corredo di vasi e cellule gliali segue una sua organizzazione spaziale (fig. 2C).

La citoarchitettónica della corteccia cerebrale presenta sei strati, caratterizzati dalla diversa densità di cellule nervose di diverso tipo. Pur variando nelle diverse aree corticali, se ne può tratteggiare la struttura generale [28] (fig. 2A). Lo *strato molecolare* (1), subito al disotto della pia madre, ha una bassa densità di cellule nervose oltre a prolungamenti dendritici e neuritici provenienti dagli strati sottostanti. Lo strato delle *piccole cellule piramidali* o *strato granulare esterno* (2) può essere formato da cellule piramidali o da granuli. Lo strato delle *medie e grandi cellule piramidali* (3) ha un'alta densità cellulare ed è costituito in prevalenza da cellule piramidali. Lo *strato granulare interno* (4) ha un'alta densità cellulare ed è costituito da elementi granulari. Lo strato delle *cellule piramidali giganti o profonde* (5), dalle quali nascono per massima parte le fibre dei fasci piramidali destinati alla motilità volontaria, ha un aspetto caratteristico in corrispondenza dell'area motoria precentrale. Lo strato delle *cellule polimorfe o fusiformi* (6) chiude la serie e confina con la sottostante sostanza bianca.

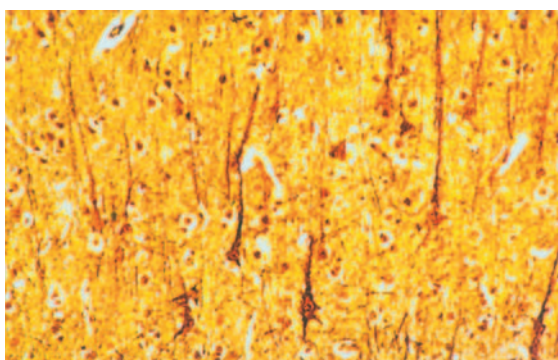


Fig. 3 - Corteccia telencefalica umana (110 x). Si notino la forma e la distribuzione delle cellule piramidali. Da D. Zaccheo e coll. (come in Fig.1) [28]. Gentile concessione di Autori ed Editore.

L'organizzazione mieloarchitettónica delle fibre mieliniche presenti nella corteccia cerebrale comprende *fasci tangenziali* paralleli alla superficie, e *fasci radiati*, perpendicolari ai primi (fig. 2B). La rete vascolare della corteccia è molto fitta (fig. 2C) e stringe rapporti con le cellule neuronali tramite i prolungamenti delle cellule gliali.

2.2 A livello submicroscopico

Il corpo del neurone contiene in abbondanza tre tipi di strutture diamagneticamente anisotrope: i microtubuli, i filamenti di actina e i neurofilamenti (fig. 4). Anche i dendriti, sottili antenne che si dipartono dal corpo neuronale, contengono lunghi mitocondri, neurofilamenti e microtubuli. Lo stesso assone, espansione neuritica di varia lunghezza (anche oltre 1 m) e rivestito dalla membrana plasmatica, racchiude materiale citoplasmatico, mitocondri allungati, neurofilamenti, filamenti di actina e microtubuli assemblati parallelamente all'asse maggiore della fibra (fig. 4A). L'anisotropia di queste strutture sottili e allungate contribuisce all'anisotropia diamagnetica dell'intero assone.

Il neurone è predisposto per *inviare a distanza impulsi elettrici e messaggi chimici* (neurotrasmettitori). La conduzione ad alta velocità (circa 60 m/s) degli impulsi elettrici avviene grazie a processi di depolarizzazione e ripolarizzazione della membrana avvolgente l'assone attraverso i canali ionici per il Na e il K [11].

Il neurone è inoltre capace di un *trasporto attivo lungo l'assoplasma* di proteine, di neurotrasmettitori e altri materiali (fig. 4B). Dalla eccellente rassegna di Chevalier-Larsen e Holzbaur [33] apprendiamo che il trasporto assonale attivo si svolge lungo i microtubuli e i filamenti di actina, avvalendosi di *motori molecolari*: chinesine, dineina, miosine. I lunghi percorsi si basano su motori collegati ai microtubuli (chinesine e dineina), i percorsi brevi su motori collegati ai filamenti di actina (miosine). La velocità di trasporto dei carichi può raggiungere i 40 cm in 24 ore [32].

Il trasporto assonale attivo coinvolge anche i *mitocondri*, che si muovono lungo l'assone nei due sensi e il cui malfunzionamento è implicato nella patogenesi di diverse *malattie neurodegenerative*. Il trasporto assonale attivo delle *particelle di RNA* (necessarie per la sintesi di proteine in situ) si verifica sia nei dendriti che nell'assone ed anche in questo caso i difetti nel trasporto assonale dell'RNA si correlano con la patogenesi di diverse malattie neurodegenerative [33].

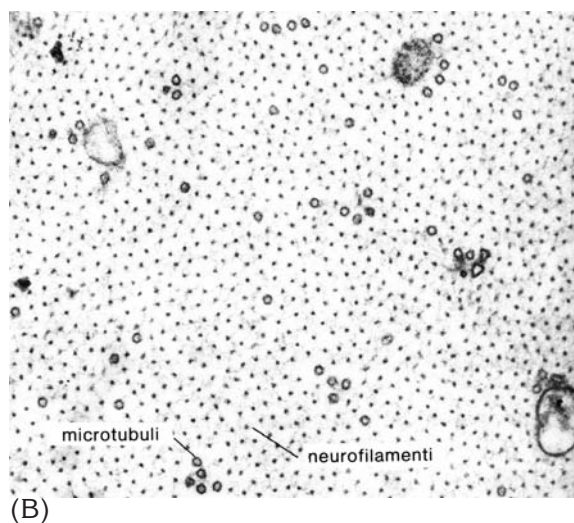
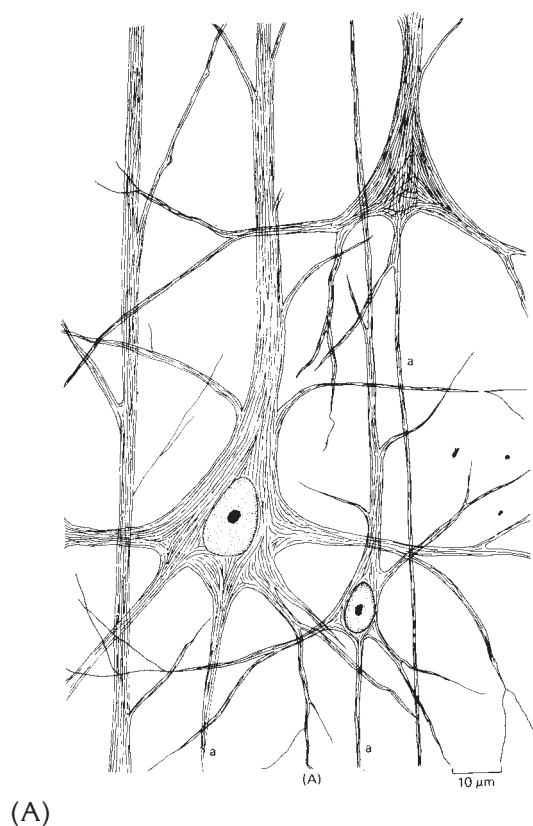


Fig. 4 - In (A): Filamenti del citoscheletro neuronale nelle cellule piramidali della corteccia col tipico aspetto di strutture diamagneticamente anisotrope ad alto $\Delta\chi$. In (B) la sezione trasversa di un assone dimostra i neurofilamenti, i microtubuli e alcune vescicole in transito nell'assone associate a piccoli gruppi di microtubuli (v. in sez. 2.2).

Da B. Alberts, D. Bray, J. Lewis e coll. "Biologia Molecolare della Cellula". Traduzione italiana di M. Guardo e A. Peyrot. Zanichelli, Bologna 1984 [31] Parzialmente modificata.

3. Presenza e distribuzione di elementi ferro- e paramagnetici nel cervello umano

3.1 Cristalli di magnetite dimostrati da ricerche post-mortem

In una ricerca sul cervello di 9 pazienti deceduti fra i 48 e gli 88 anni, Kirschvink e coll. [34] hanno esaminato aree di corteccia cerebrale e cerebellare, nuclei basali, dura madre spinale, seno sagittale superiore e tentorio della dura madre. I risultati della magnetometria indicarono per ogni cervello esaminato una magnetizzazione media equivalente a 4 ng di magnetite (Fe_3O_4) per grammo di tessuto cerebrale. Poche differenze furono rilevate fra le diverse aree corticali ed anche fra le aree corticali e i nuclei basali. Per le meningi, invece, il valore medio di magnetizzazione era di circa 70 ng di magnetite per grammo di tessuto.

Con la microscopia elettronica si dimostrarono aggregati cristallini in forma di strisce nere, simili a quelli presenti nei batteri magnetotattici (*magnetosomi*) e contenenti grani di varie dimensioni ($\varnothing$ 10-70 nm e 90-200 nm). Secondo gli autori vi sarebbe un minimo di $5 \cdot 10^6$ cristalli per grammo di tes-

suto cerebrale, distribuiti in 50.000-100.000 cluster, contro un minimo di $100 \cdot 10^6$ cristalli per grammo di tessuto meningeo, distribuiti in 1 o 2 milioni di cluster.

Dunn e coll. [35] hanno esaminato campioni dell'ippocampo di pazienti deceduti, epilettici e non epilettici, unitamente a tessuto rimosso chirurgicamente dalla zona epilettogena di un soggetto vivente, ponendoli a confronto con due ceppi di batteri produttori di magnetite (MV-1 e GS-15). Anche in questo caso si trovarono particelle ferromagnetiche di varia grandezza producenti campi interagenti fra loro, e - alla microscopia ottica - materiale opaco costituito da fini particelle in cluster di 5-10 μm . Non emersero tuttavia differenze fra i campioni di sostanza grigia e di sostanza bianca, nè fra i campioni di soggetti epilettici e normali.

3.2 Ricerche sul ferro cerebrale in vivo con RM ad alto campo

La dimostrazione post-mortem della presenza di magnetite nel tessuto cerebrale e nelle meningi non rappresenta che una parte di numerose ricerche sul contenuto e sulla distribuzione del ferro nel cervello umano,

ricerche ampiamente riassunte in una rassegna di Schenck e Zimmerman del 2004 [36].

Sia le indagini postmortem condotte nel secolo scorso con metodi istochimici che le più recenti indagini in vivo mediante RM ad alto campo (3T) hanno dimostrato un'alta concentrazione di ferro nei nuclei del sistema motore extrapiramidale (nuclei grigi della base). Morris e coll. [37] hanno tuttavia dimostrato che le reazioni del ferro sono presenti anche in neuroni e fibre mieliniche di regioni precedentemente ritenute negative. Il che sicuramente dipende dal fatto che neuroni ed assoni sono ricchissimi in mitocondri contenenti il ferro citocromico (Fe^{2+} e Fe^{3+}) della catena respiratoria.

Oltre che nei gruppi eme, il ferro cerebrale è presente come ferro non-eme in diverse metalloproteine: transferrina, ferritina, emossiderina, lipofuscine, neuromelanina e naturalmente nella magnetite; ed è questo *ferro non-eme* secondo Schenck e Zimmerman [36] la quota di ferro cerebrale meglio analizzabile con la risonanza magnetica.

È interessante ricordare a questo proposito che secondo gli stessi autori il tasso di perdita del segnale e la risultante ipointensità di immagine nelle immagini T2 pesate sono determinate dalla grandezza e dalla magnetizzazione delle particelle ferriche presenti in quelle aree, parametri di cui vedremo l'importanza nel par. 5.2. Si aprono così nuove possibilità per lo studio in vivo degli elementi ferromagnetici presenti nel cervello e per la conseguente acquisizione di dati importanti in campo neuropatologico, epidemiologico e protezionistico da NIR.

3.3 Melanina paramagnetica e metalli paramagnetici nella substantia nigra del cervello umano

Secondo le ricerche di Blois [38] la melanina, pigmento scuro di origine biologica e presente sia nella pineale che nella *substantia nigra* mesencefalica, è un polimero di alto peso molecolare, derivato dalla condensazione dell'indolo 5,6 chinone. Il suo paramagnetismo permanente dimostrabile tramite ESR è dovuto, secondo Blois, a radicali liberi organici semichinonici intrappolati nel materiale pigmentato.

Zecca e Swartz [39], inoltre, hanno dimostrato la presenza di ioni metallici paramagnetici (ferro, rame, manganese) nella neu-

romelanina umana in substantia nigra intatta in concentrazioni fino a 4 volte superiori rispetto al tessuto cerebrale non pigmentato. Pertanto, sia i radicali liberi organici del tipo semichinone che i metalli di transizione legati alla melanina possono giustificare l'intenso paramagnetismo. Secondo Zecca e Swartz i risultati ottenuti sono consistenti con l'ipotesi di un ruolo patogeno rivestito da ioni metallici nel promuovere reazioni ossidative nei neuroni pigmentati, causa a loro volta di una possibile degenerazione neuronale tardiva.

3.4 Metalli paramagnetici presenti in enzimi. Radicali liberi e superossidodismutasi nella cellula neuronale

Alcuni oligoelementi [40] paramagnetici entrano insostituibilmente in centri paramagnetici endogeni di spin elettronico, dei quali ricordiamo i più importanti [20,24]

- *metallo-complessi di trasporto e/o deposito*
ceruloplasmina (Cu^{2+})
transferrina (Fe^{3+})
ferritina (Fe^{2+} Fe^{3+})
- *metallo-complessi a funzione enzimatica o vitaminica*
catalasi (Fe^{3+})
perossidasi (Fe^{3+})
citocromi (Fe^{2+} Fe^{3+})
metalloflavoproteine (metalli vari)
superossidodismutasi citosolica (Cu^{2+} Zn SOD)
superossidodismutasi mitocondriale (Mn^{2+} SOD)
lipossigenasi (Fe^{2+} Fe^{3+})
vitamina B12 (Co^{2+})

I *citocromi*, localizzati nei mitocondri, fanno parte della catena respiratoria di enzimi REDOX ordinati secondo il valore di potenziale (fra -320 mV e +380 mV), cui si correla il flusso di elettroni lungo la catena stessa [41]. Erecinska [42] ha dimostrato mediante ESR che i gruppi eme hanno precise orientazioni rispetto al piano della membrana mitocondriale, dalle quali dipende l'integrità del trasporto di elettroni nel mitocondrio. Secondo Wyard [43] vi è uno stretto parallelismo fra concentrazione di mitocondri (particolarmente elevata nella cellula neuronale) e concentrazione di radicali liberi.

I *radicali liberi* ($\text{RL}^{\bullet}$), paramagnetici e

oggetto di numerosissimi studi [41,44], si distinguono per la vita media, il range di diffusione e la reattività in stabili e reattivi:

(RL•) stabili : lunga vita media - lungo range
- bassa reattività

(RL•) reattivi: vita m.brevissima-corto range-
alta reattività

dal che deriva il loro comportamento sotto campi magnetici statici o tempo-variabili (migrazione, gradienti di concentrazione),

In certi casi i (RL•) agiscono da tossici endogeni, dai quali la cellula si difende con le *superossidodismutasi* (SOD), molto importanti per la salute del tessuto nervoso [45]. La Cu-Zn SOD è un dimero molecolare nel quale ogni subunità ha un sito attivo contenente un atomo di Cu e un atomo di Zn. Nel cervello umano vi è un 1g-atomo di Cu per ogni subunità di Cu-Zn SOD. È dimostrato che i siti di legame per i due metalli svolgono un ruolo determinante nello stabilizzare la struttura dell'intera molecola.

Anche la Fe SOD e la Mn SOD sono dime-ri molecolari e contengono da 0.5 a 1.0 g-atomo del metallo per mole di subunità proteica.

Ogni subunità proteica delle SOD è un polipeptide costituito da 8 piani beta antipa-

ralleli fra loro; "folding pattern" da cui dipende l'attività dell'enzima e quindi la salute del tessuto nervoso. Sembra infatti che metallo-proteine "improperly folded" abbiano un peso patogenetico in alcune malattie neuro-degenerative (Alzheimer, sclerosi laterale amiotrofica), oggi considerate "*protein misfolding diseases*" [46]. Vi ritorneremo in discussione (v. 5.4).

4. Rapporti fra le variazioni spazio-temporali della ossigenazione encefalica e l'attività svolta da un soggetto

Lassen e coll. [47], iniettando nella carotide di 500 pazienti candidati a un'arteriografia cerebrale un gas inerte radioattivo (Xenon 133) sono riusciti a dimostrare mediante un gamma-counter e un calcolatore le modificazioni del flusso sanguigno nelle diverse aree della corteccia cerebrale in concomitanza con diverse attività motorie del soggetto (parlare, muovere una mano, seguire con gli occhi oggetti in movimento, ecc.).

Il metodo si basa su di un noto principio fisiologico oggi utilizzato anche nella PET. Della convincente iconografia presentata riportiamo soltanto due esempi (fig. 5,6) rinviando alla Discussione (v. 5.4) il possibile significato del fenomeno a fronte della presente ricerca.

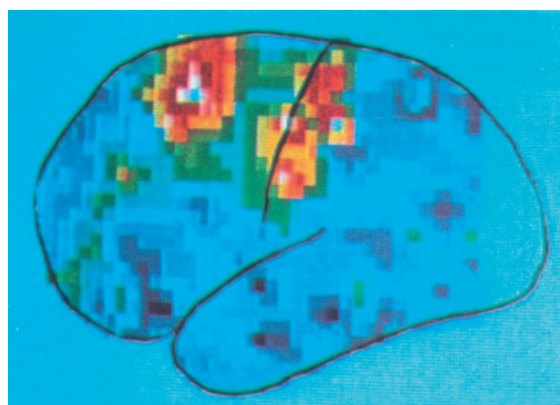


Fig. 5 - Durante la ripresa di questa immagine il soggetto muoveva le dita della mano destra. Risultano attive, sull'emisfero sinistro, l'area della corteccia motoria (centrale) corrispondente alla mano e alle dita e l'area motoria supplementare. Tecnica di Lassen e coll. allo Xenon 133 (rif. 47), descritta nel par. 4.

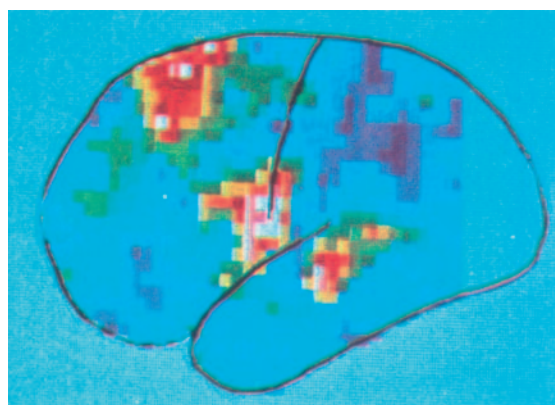


Fig. 6 - Durante la ripresa di questa immagine il soggetto muoveva la bocca contando ripetutamente fino a 20. Risultano attive l'area motoria della bocca (centrale), l'area motoria supplementare e l'area uditiva (posteriormente e in basso). Tecnica di Lassen e coll. allo Xenon 133 (rif. 47), descritta nel par. 4.

5. Discussione

Per comprendere i possibili meccanismi alla base di un'azione dannosa dei campi e.m. ELF di origine industriale sul cervello di operatori cronicamente esposti per 5 - 20 anni, è irrinunciabile partire dagli esperimenti di Spiegel e coll. [48] sul cervello dei pulcini di pollo.

Questi autori studiano l'elettrostrizione indotta nel cervello di pulcini, esponendone i due emisferi fra i piatti di un condensatore generatore di un campo elettrico ELF di 1350 V/cm (135 kV/m). Le vibrazioni cerebrali che ne risultano hanno una frequenza doppia rispetto alla frequenza del campo applicato, mentre la loro ampiezza si rivela essere una funzione non-lineare del campo elettrico.

L'ampiezza delle vibrazioni è costante alle frequenze di 10-50 Hz, con valori compresi fra 5 nm e 34 nm nei diversi campioni di cervello. Alle frequenze vibrazionali di 50-200 Hz (corrispondenti a frequenze di campo elettrico di 25-100 Hz) compaiono fenomeni di risonanza. Al disopra dei 200 Hz vibrazionali l'ampiezza delle vibrazioni cade rapidamente, avvicinandosi a zero alla frequenza di 1000 Hz a causa delle forze inerziali. Nella regione di risonanza (100-200 Hz vibrazionali) l'ampiezza raggiunge un massimo di 40 nm.

Si rammenta che le ampiezze vibrazionali comprese fra 10 e 40 nm possono dar luogo a fenomeni di risonanza spaziale con membrane e altri organelli cellulari di pari dimensioni nanometriche. Spiegel e coll. [48] ipotizzano che una vibrazione meccanica della superficie cerebrale possa avere effetti sulla dinamica dei canali del calcio indovati nella membrana plasmatica, effetti che potrebbero spiegare i noti esperimenti pubblicati negli anni '80 sull'efflusso di calcio da campioni encefalici sottoposti all'azione di campi ELF [49-52].

Più di 20 anni sono trascorsi da questo importante lavoro sperimentale, chiara espressione di un fenomeno trasduzione elettromagneto-meccanico [53]. Noi riteniamo che le strutture encefaliche capaci di entrare in vibrazione siano le *strutture diamagneticamente anisotrope* e le *componenti ferromagnetiche* (magnetosomi) presenti nel cervello e nelle meningi.

5.1 Bersagli vibrazionali diamagnetici di campi ELF nel cervello umano

Le strutture della corteccia cerebrale, stratificate secondo un ordine spaziale che manca nei nuclei grigi centrali [27], hanno caratteristiche che ne suggeriscono un'alta suscettività diamagnetica. Dalle figure 2, 3 e 4A si evince, infatti, che le cellule piramidali e in particolare le grandi cellule piramidali debbano essere per forma, dimensioni e contenuto citoscheletrico le cellule dotate di maggior $\Delta\chi$ rispetto alle altre cellule dei diversi strati corticali. Per quanto riguarda invece le fibre mieliniche tangenziali e radiali (fig. 2A), il loro grado di anisotropia diamagnetica dovrebbe essere molto simile, a giudicare da morfologia e dimensioni.

L'alto $\Delta\chi$ delle grandi cellule piramidali nell'area corticale motrice ha un particolare significato, poichè è da quelle cellule che in massima parte originano le fibre del *sistema motore piramidale* collegate mediante sinapsi con i centri motori dei nervi cranici e con le corna anteriori del midollo spinale, tutti elementi della motilità volontaria selettivamente compromessi nella sclerosi laterale amiotrofica.

È presumibile che le *vibrazioni indotte* da campi ELF industriali di sufficiente intensità in questi sistemi diamagneticamente anisotropi siano di *diversa ampiezza nelle diverse aree corticali*. Sappiamo infatti che le aree sensitive sono caratterizzate dalla drastica riduzione delle cellule piramidali negli strati 3 e 5 e dal notevole incremento delle cellule granulari negli strati 2 e 4, mentre nelle aree motrici si osserva un notevole aumento delle cellule piramidali a scapito delle cellule granulari [29]. Situazione traducibile in una *diversa distribuzione numerica di elementi diamagneticamente diversi fra loro*, quali le piccole cellule granulari (isotrope) e le cellule piramidali (anisotrope).

Se ne ha un quadro convincente osservando le sezioni di sei diverse aree della corteccia cerebrale (fig. 7 ABC DEF) [30], che dimostrano la diversa distribuzione di elementi diamagneticamente isotropi (piccole cellule granulari) e di elementi anisotropi (cellule piramidali con lungo dendrite apicale e lungo assone, parallelamente orientate in fasci).

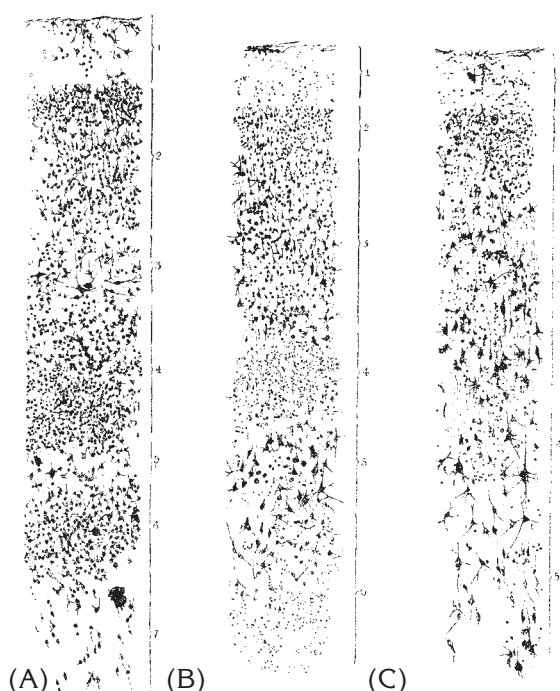


Fig. 7 ABC - (A) corteccia del lobo occipitale; (B) corteccia del lobo temporale; (C) - corteccia del lobo frontale.

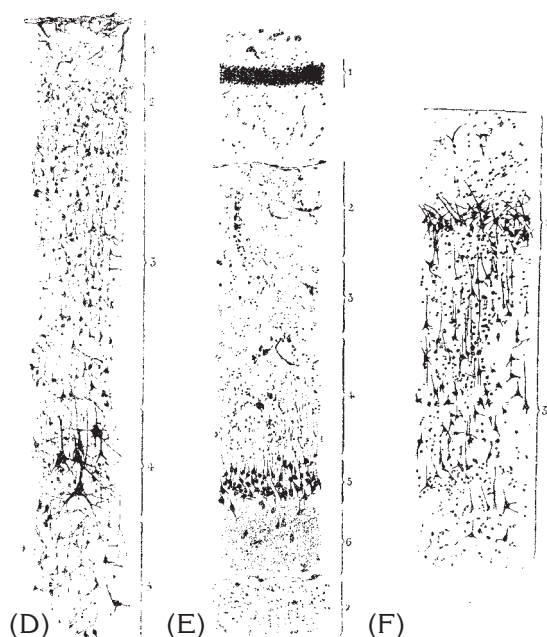


Fig. 7 DEF - (D) corteccia dell'area motoria; (E) sezione del grande ippocampo; (F) corteccia della circonvoluzione dell'ippocampo. Si noti come cambia la distribuzione delle cellule granulari (diamagneticamente isotrope) e delle c. piramidali (anisotrope) nelle diverse aree della corteccia. Secondo le figure, le aree C,D,E,F dovrebbero essere più magnetosensibili delle aree A e B.

Dal "Trattato di Anatomia Umana" di J. Quain (ed.) (30)

Forte argomento in favore della reale esistenza di una **magnetosensibilità cellulare differenziata in aree diverse della corteccia cerebrale**.

Occorre inoltre tener conto della grande **cooperatività** che nasce dall'assemblaggio ordinato dei numerosi elementi citoscheletrici contenuti negli assoni (microtubuli, filamenti di actina, neurofilamenti), tutti orientati parallelamente all'asse maggiore dell'assone***.

*** È noto infatti che per una molecola diamagnetica il grado di orientamento β è dato da: $\beta = (X_{||} - X_{\perp}) H^2 / kT$ - dove $X_{||}$ e $X_{\perp}$ sono le suscettività magnetiche rispettivamente parallela e perpendicolare all'asse di simmetria rotazionale della molecola esaminata, H il campo magnetico applicato e T la temperatura assoluta [54]. Inoltre, β può essere fortemente aumentato quando N molecole uguali si dispongono in posizione fissa l'una rispetto all'altra a formare aggregati molecolari, comportamento caratteristico dei microtubuli e dei filamenti citoscheletrici all'interno dell'assone (fig. 4A e 4B).

Nella sezione 2.2 abbiamo visto quanto sia importante il ruolo che gli elementi del citoscheletro (CSK) presenti nel corpo del neurone e negli assoni svolgono per il trasporto attivo dei neurotrasmettitori e di altri carichi (vescicole, mitocondri, RNA). Acquistano pertanto rilievo alcuni risultati sperimentali ottenuti su cellule varie in vitro [23] (Tabella 1).

Dalla Tabella 1 risulta che gli elementi del CSK esposti in vitro a campi elettrici e magnetici, sia DC che AC, vanno incontro a cambiamenti di orientamento (*twisting*) (a,d,e,g,j,k) o a *depolimerizzazione* (b,f,h,i), ma che i due tipi di effetto si ottengono con diversa frequenza sperimentale per i campi $\vec{E}$ e i campi $\vec{H}$: il *twisting* e quindi gli effetti vibrazionali essendo più frequenti sotto campi $\vec{H}$ (d,e,j,k) che sotto campi $\vec{E}$ (a,g); gli effetti di depolimerizzazione essendo più frequenti sotto campi $\vec{E}$ (b,c,h,i) che sotto campi $\vec{H}$ (f).

Tabella 1
Effetti prodotti da campi $\bar{E}$ e $\bar{H}$.
su filamenti di actina e su microtubuli
di cellule esposte in vitro

FILAMENTI DI ACTINA
a) sotto bassi campi E continui cambiano orientamento [55-62], si polarizzano [55], cambiano attività contrattile [57];
b) sotto campi continui più intensi possono depolimerizzarsi [60];
c) sotto campi E alternati possono riorganizzarsi [63];
d) sotto campi magnetici stazionari cambiano orientamento [64];
e) sotto campi magnetici pulsati i neuriti ad alto contenuto in CSK si orientano asimmetricamente [65,66];
f) sotto campi magnetici ELF i microvilli ad alto contenuto di actina scompaiono dalla superficie cellulare [67,68,69].
MICROTUBULI
g) sotto bassi campi E continui cambiano orientamento e ordinamento [62,70] migrando verso l'anodo [71];
h) sotto campi E continui più intensi si depolimerizzano [71];
i) sotto intensi campi E pulsati si depolimerizzano [72];
j) sotto campi magnetici stazionari si orientano [73];
k) sotto campi magnetici ELF le ciglia dei Ciliati cambiano direzione [74].

Ricordando che i campi ELF industriali comprendono componenti elettriche e magnetiche in una misura dipendente non solo dal tipo di sorgente ma anche dalla sua distanza dall'operatore, e che l'interazione di un campo magnetico alternato col cervello dell'operatore esposto vi induce *eddy currents*, entrambi gli effetti sopra considerati potranno verificarsi. Quantificarne l'entità e la distribuzione spaziale endocranica diventa pertanto una grande sfida per la ricerca fisica medica.

Poiché, inoltre, il trasporto assonale di metaboliti e neurotrasmettitori richiede un apparato citoscheletrico integro e ben funzionante, la trasformazione del twisting di fila-

menti e microtubuli in vibrazioni di frequenza ELF potrebbe comportare **turbe nel trasporto assonale attivo**; ma turbe ancor più gravi e di maggior durata si avrebbero qualora si verificasse la depolimerizzazione degli elementi citoscheletrici. Ipotesi più che realistica, in quanto la degenerazione dei neurofilamenti e dei microtubuli già è stata osservata nella malattia di Alzheimer [10], mentre nella patogenesi della sclerosi laterale amiotrofica sono ritenuti responsabili anche la disorganizzazione dei neurofilamenti e i difetti del trasporto assonale [75];

5.2 Bersagli vibrazionali ferromagnetici di campi ELF nel cervello umano

I bersagli vibrazionali ferromagnetici nel cervello umano si identificano con i *magnetosomi*. Questi contengono gruppi di grani a dominio singolo e magnetizzazione permanente, il cui momento magnetico è pari al prodotto del volume della particella per la magnetizzazione del volume unitario [76]: *più grande la particella, più alto il suo momento magnetico*.

Magnetosomi con momento magnetico m esposti a un campo magnetico B vanno incontro a un twisting $T = m \cdot B \sin \vartheta$ dove ϑ è l'angolo fra i due vettori. I calcoli di Valberg e coll. [76] si riferiscono agli effetti di un campo ELF su di una sfera di magnetite di 200 nm di diametro e portano al seguente risultato: la sfera di 200 nm sotto un campo di 100 μT subisce una forza di twisting paragonabile alle forze biologiche (v. i dati numerici riportati nella Tabella VII del rif. 76). Poiché l'energia cinetica dell'interazione $m \cdot B$ è in questo caso di circa 50 kT, il movimento della particella è bene evidente e sotto un campo magnetico alternato di frequenza ELF si traduce in un *effetto vibrazionale*.

Dato che l'energia cinetica indotta varia con B^2 , l'energia cinetica di 50 kT per una sfera di 200 nm varierà, sotto campi maggiori o minori di 100 μT , nella maniera seguente:

induzione magnetica	energia cinetica acquisita
200 μT	200 kT
100 μT	50 kT
50 μT	12.5 kT
10 μT	0.5 kT

valori che potranno cambiare per cristalli di magnetite più grandi o più piccoli della sfera

di 200 nm ed anche con la viscosità della matrice in cui è indovata la magnetite (ad es. tessuto cerebrale vs tessuto meningeo)***.

Poiché magnetosomi di varia grandezza (da 10 a 70 nm e da 90 a 200 nm) sono diffusamente presenti nelle cortecce e nei nuclei grigi centrali oltre che nelle meningi (v. sez. 3.1), i calcoli di Valberg [76] ci portano ad ammettere che negli operatori esposti a campi ELF industriali di adeguata intensità possano veramente prodursi diffuse microvibrazioni encefaliche anche tramite un meccanismo magnetosomico.

5.3 Effetti da microvibrazioni e da macrovibrazioni sul cervello umano

Dagli elementi raccolti si riesce a individuare almeno un meccanismo patogenetico per quelle malattie neurodegenerative “insorte dopo 5-20 anni di esposizione ai campi e.m. ELF di origine industriale” e precisamente la *microvibrazione cronica delle cellule neuronali indotta dall'interazione dei campi ELF con le strutture diamagneticamente anisotrope* (v. 5.1) e con i *magnetosomi presenti nel tessuto cerebrale e meningeo* (v. 5.2).

Le microvibrazioni possono tradursi in *sofferenza del trasporto assonale* per coinvolgimento del citoscheletro neuronale, ma anche in *sofferenza della conduzione nervosa* per coinvolgimento della membrana avvolgente il neurone e l'assone, pur essa dotata di anisotropia diamagnetica ed elastica [81,82].

Si configura in tal modo una *neuropatologia microvibrazionale* da confrontarsi con la già nota neuropatologia macrovibrazionale, che si identifica nelle due sindromi da vibrazione al “Sistema Mano-Braccio” e al “Corpo Intero”, oggetto di studio della medicina del lavoro grazie ai progressi della biomeccanica e della meccanobiologia [83,84].

Le macrovibrazioni coinvolte nella patologia del lavoro hanno frequenze ELF e ampiezze di ordine macroscopico; comunque

prodotte, esse arrivano al cervello inducendovi alterazioni di funzioni cognitive, sindromi depressive, alterazioni istologiche delle fibre mieliniche, amieliniche e delle cellule gliali [85].

5.4 Altri possibili meccanismi d'azione dei campi ELF sulle cellule neuronali

Nella sez. 3.4 si è sottolineato il ruolo delle superossidodismutasi (SOD) nella difesa dai radicali superossidi, nonché il ruolo del rame nel mantenere costante il *folding pattern* della Cu-Zn SOD e con quello l'attività dell'enzima [45]. Se il *folding pattern* della Cu-Zn SOD dovesse subire alterazioni a seguito di una interazione fra il campo e.m. e il rame paramagnetico, ne potrebbe seguire l'inattivazione della SOD e un conseguente aumento di concentrazione dei radicali liberi superossidi. Ipotesi suffragata da moderne conoscenze di neuropatologia, secondo le quali l'Alzheimer e la sclerosi laterale amiotrofica sono ritenute *protein misfolding diseases* [46]. L'inattivazione della SOD da parte di prolungate esposizioni a campi magnetici ELF avrebbe inoltre conseguenze più rilevanti laddove fosse più alto il contenuto in metalli paramagnetici, come nella *substantia nigra* mesencefalica, e quindi più alto il rischio di reazioni ossidative su base radicalica (v. sez. 3.2).

Un altro possibile meccanismo di interferenza fra i campi ELF industriali e il cervello degli operatori professionalmente esposti è da vedersi nelle *variazioni spazio-temporali del flusso sanguigno corticale* in funzione delle diverse attività motorie del soggetto (v. sez. 4 e fig. 5 e 6). Poiché un maggior flusso sanguigno significa una più intensa attività di gruppi neuronali specifici in momenti diversi, sarebbe questa aumentata attività di sintesi e trasporto assonale a costituire un più facile bersaglio per i campi ELF. Di conseguenza, un operatore che fosse ripetutamente impegnato in un certo tipo di attività manuale, sempre mantenendo una posizione quasi

*** Nell'analizzare l'interazione fra magnetosomi e deboli campi magnetici ELF, Adair [77] considera la viscosità del citoplasma e tutte le possibili condizioni capaci di influenzare l'allineamento dei magnetosomi sotto il campo esterno, concludendo che gli effetti biologici per campi di 60 Hz maggiori del campo geomagnetico possono verificarsi a causa della dipendenza delle energie indotte da B al quadrato. Effettivamente, risposte biologiche sono state dimostrate sia nei mammiferi sotto campi alternati di 1 μ T a 50 Hz [78] che negli uccelli sotto campi magnetici di 0.2 μ T [79]. Secondo Kirschvink e coll. [80 b], inoltre, meccanismi trasduzionali a livello della magnetite biogenica possono intervenire in quelle risposte a campi di pochi nT osservabili negli animali migratori.

costante di fronte alla sorgente del campo, potrebbe incorrere - alla lunga - in manifestazioni neuropatologiche selettive corrispondenti ai gruppi neuronali specifici coinvolti nell'attività lavorativa.

Interessante ipotesi per i futuri studi epidemiologici.

6. Conclusioni

In base alla presente ricerca sembra possibile dare all'interrogativo di apertura una risposta almeno in parte positiva, da considerarsi come stimolo all'approfondimento teorico e sperimentale del problema studiato.

Una prima differenza va vista nella collocazione superficiale della corteccia encefalica rispetto alle zone cerebrali profonde, fattore geometrico che sicuramente incide sulla distribuzione endocranica dei campi elettrici e magnetici primari generati dalle macchine industriali e dei campi elettrici secondari, corrispondenti alle *eddy currents* generate dalla componente magnetica di 50 Hz dei campi industriali primari.

La diversa distribuzione spaziale dei campi $\vec{E}$ e $\vec{H}$ risultanti potrà determinare una diversa distribuzione dei due temuti eventi a livello dei grandi bersagli diamagnetici filamentosi presenti nel corpo della cellula neuronale e nell'assone: la *microvibrazione* e la *depolimerizzazione* (v. Tabella 1).

È inoltre presumibile che la suscettività diamagnetica della corteccia encefalica sia più alta a livello del lobo frontale, dell'area motoria e della regione ippocampica a causa del grande contenuto in cellule piramidali piccole e grandi (v. fig. 7 ABC DEF). Questo dato anatomico, insieme con la notevole lunghezza degli assoni del sistema motore volontario (sistema piramidale) potrebbe far sì che l'esposizione prolungata a campi ELF industriali di sufficiente intensità determini - negli stessi assoni - turbe di trasporto attivo (v. Appendice) e di conduzione nervosa più importanti che in altri sistemi di fibre più corte e più sottili. Quanto al ruolo dei magnetosomi nel determinare differenze di magnetosensibilità fra le diverse zone cerebrali, ricordiamo che Kirschvink e coll. [34] stimano la diffusione dei magnetosomi nel tessuto cerebrale in 50.000-100.000 cluster cristallini per g di tessuto, senza sensibili differenze fra corteccia cerebrale, corteccia cerebellare e nuclei grigi della base. Stimano inoltre la

diffusione dei magnetosomi nel tessuto meningeo in 1-2 milioni di cluster cristallini per g di tessuto, tuttavia mediando fra tre territori soltanto (v. in 3.1).

Pertanto, pur ammettendo che la vibrazione dei magnetosomi sotto l'azione dei campi ELF possa contribuire alle microvibrazioni dell'encefalo in toto, è difficile dire se vi contribuisca in maniera topograficamente differenziata. V'è quindi da attendersi che la RM ad alto campo (3 T) possa aiutarci a chiarire questo punto (v. sez. 3.2).

A noi sembra che le differenze individuate fra zone diverse dell'encefalo, pur richiedendo ulteriori approfondimenti, possano fornire quanto meno una parziale giustificazione alla maggior frequenza con la quale i lavoratori professionalmente esposti (PPE) sembrano andare incontro alla sclerosi laterale amiotrofica e all'Alzheimer piuttosto che al Parkinson. In ultima analisi, il diverso dato epidemiologico potrebbe dipendere da una *sofferenza microvibrazionale di diversa intensità da zona a zona a causa dei diversi elementi biostrutturali fisici e interattivi discussi nel lavoro*.

È pur vero che non tutti i PPE esposti ai campi ELF industriali si ammalano e che alcuni di essi si ammalano di una forma neurodegenerativa ma non dell'altra; il che certamente dipende da fattori individuali e genetici, dal diverso tipo di esposizione ai campi (sorgenti, distanza, durata della permanenza sotto il campo), nonché dalla possibile coesposizione a contaminanti metallici ambientali neurotossici.

È quindi auspicabile che le suesposte conclusioni aprano la via a più approfondite ricerche sia in campo anatomico ultramicroscopico, che in campo neurofisiologico sperimentale. Ma anche sul piano strettamente fisico-medico la ricerca potrebbe svilupparsi nella valutazione sperimentale e matematica dei campi $\vec{E}$ e $\vec{H}$ endocranici durante l'esposizione a campi ELF industriali di varia configurazione; nonché nella replica degli esperimenti di Spiegel (v. in sez. 5) sul cervello di animali di dimensioni più vicine a quelle del cervello umano e con l'impiego di campi elettrici e magnetici nell'ordine di grandezza dei campi industriali. La stessa epidemiologia, infine, potrà tener conto dei problemi qui sollevati.

APPENDICE

L'ipotesi che una prolungata esposizione del cranio ai campi ELF di origine industriale possa incidere negativamente sui processi di sintesi e trasporto assonale di metaboliti vari e soprattutto di neurotrasmettitori (v. in 5.1) è suffragata dalla seguente sperimentazione di Zecca e coll. [86], ricerca a sua volta promossa dai dati epidemiologici di un aumentato rischio di demenza nei lavoratori esposti cronicamente a campi elettromagnetici.

Questi autori hanno studiato la concentrazione di neurotrasmettitori (norepinefrina, serotonina, acido 5-idrossindolacetico, NE, 5-HT, 5-HIAA) nel cervello di ratti adulti e neonati cronicamente esposti per 10 mesi (8 ore al giorno, 5 giorni alla settimana) a due tipi di campi a 50 Hz: 5 μ T e 1 kV/m, 100 μ T e 5 kV/m. Lo studio istochimico del cervello veniva condotto in tempi diversi ma sempre dopo 2 mesi di non esposizione al campo.

I risultati sono complessi ma in grande prevalenza di tipo inibitorio. Scrivono gli autori: “una inibizione di attività del sistema 5-HT si verifica in diverse regioni del cervello (ippocampo e corteccia cerebrale) sia nei ratti esposti da adulti che nei ratti esposti sin dal primo giorno di vita. Tutti i dati sono in buon accordo con ricerche precedenti e suggeriscono che la corteccia cerebrale e l'ippocampo sono importanti bersagli per i campi elettromagnetici. L'esposizione ai campi e.m. potrebbe essere considerata come un possibile fattore di rischio per disordini psichiatrici e neurodegenerativi”.

Conclusioni perfettamente in linea con i contenuti del presente lavoro.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bistolfi F. Campi elettromagnetici e malattie neurodegenerative. Aggiornamenti epidemiologici. *Fisica in Medicina* 1/2008, 17-21
- 2) Ahlbom IC, Cardis E e Green A et al. ICNIRP standing committee on Epidemiology. Review of the epidemiologic literature on EMF and Health (Review). *Environ Health Perspect* 2001; 109 suppl. 6: 911-933
- 3) Savitz DA, Checkoway H e Loomis DP. Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiology* 1998; 9(4): 398-404.
- 4) Ahlbom A. Neurodegenerative diseases, suicide and depressive symptoms in relation to EMF. *Bioelectromagnetics* 2001; suppl. 5: S 132- S 143.
- 5) Noonan CW, Reif JS, Yost M e Touchstone J. Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scandin J Work Environ Health* 2002; 28(1): 42-48.
- 6) Hakansson N, Gustavsson P, Johansen C e Floderus B. Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 2003; 14(4): 420-426, discussion 427-428
Comment: *Epidemiology* 2004; 15(2): 253-254, author's reply 254.
- 7) 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* 2004; 30 suppl.1: 1-30
- 8) Vanderlocht J, Hellings N, Hendriks JJ, Stinissen P. Current trends in multiple sclerosis research: an update on pathogenic concepts. *Acta Neurol Belg* 2006; 106(4): 180-190
- 9) Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(9): 634-642
- 10) Robbins SL. Le basi patologiche delle malattie. Traduzione italiana di Eusebi V e Frizzera G. Piccin Editore, Padova 1978, vol. 2°
- 11) King RWP. Nerves in a human body exposed to low-frequency electromagnetic fields. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1999; 46(12):1426-1431
- 12) Gabriel C, Gabriel S, Corthout E. The dielectric properties of biological tissues: I - Literature survey. *Phys Med Biol* 1996; 41: 2231-2249
- 13) Geddes LA, Baker LE. The specific resistance of biological material. A compendium of data for the biomedical engineer and physiologist. *Med a. Biol Engin* 1967; 5: 271-293
- 14) Margaria R. Elettroencefalografia. Voce in “Enciclopedia della Scienza e della Tecnica”. Mondadori Editore, Milano 1970. vol. 5, pag. 235-6
- 15) Kim Y, Webster JG, Tompkins WJ. Electrical impedance imaging of the thorax. *J Microwave Power* 1983; 18(3): 245-257
- 16) Barber CC, Brown BH, Freeston IL. Imaging spatial distributions of resistivity using applied impedance tomography. *Electronics Letters* 1983; 19: 933-935
- 17) Metherall P, Barber DC, Smallwood RH, Brown BH. Three-dimensional electrical impedance tomography. *Nature* 1996; 380: 509-512
- 18) Adler A, Guardo R, Berthiaume Y. Impedance imaging of lung ventilation: do we need to account for chest expansion? *IEEE Trans Biomed Engin* 1996; 43(4): 414-420

19. Suzuki A, Uchiyama A. Impedance computed tomography using an adaptive smoothing coefficient algorithm. *Frontiers Med Biol Engin* 2001; 11(2): 87-101
20. Bistolfi F (ed.). *Campi Magnetici in Medicina. Biologia Diagnostica Terapia*. Edizioni Minerva Medica. Torino 1986, 249-264 e 273-286
21. Vassilev PM, Dronzine RT et al. Parallel arrays of microtubules formed in electric and magnetic fields. *Biosci Rep* 1982; 2: 1025-1029
22. Chabre M. Diamagnetic anisotropy of proteins and magnetic orientation of biological membranes and protein assemblies. In Maret G, Boccara N, Kiepenheuer J (eds.) "Biophysical Effects of Steady Magnetic Fields". Springer Verlag. Berlin 1986, 28-32
23. Bistolfi F. Are microvilli and cilia sensors of electromagnetic fields? *Physica Medica* 2002; 18(3): 85-94
24. Bistolfi F. *Biostructures and Radiation Order Disorder*. Edizioni Minerva Medica, Torino 1991, 123-152, 161
25. Hong PT. Magnetic field effects on biomolecules, cells and living organisms. *Biosystems* 1995; 36: 187-229
26. Torbet J. Magnetic orientation of fibrin and other biopolymers. *Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*. Bologna 1997. Abstract Book, pag. 67. Associates Ltd 7519 Ridge Road, Frederick, MD 21702-3519, USA
27. Bairati A. Nervoso, apparato (SNC). Voce in "Enciclopedia della Scienza e della Tecnica". Mondadori, 1963 e 1970, vol. 9, 64 e seg.
28. Zaccheo D, Cattaneo L, Grossi CE. *Anatomia Microscopica degli Organi dell'Uomo*. UTET, Torino 1973. Parte seconda, 565-572
29. Goglia G. *Istologia Speciale*. Piccin Nuova Libreria. Padova 1988, 822, 826 e seg.
30. Schäffer EA, Thane GD. *Nevrologia*. In Quain J "Trattato Completo di Anatomia Umana", traduzione italiana di Clerici A e Medea E. vol. III parte II. Società Editrice Libreria. Milano 1899
31. Alberts B, Bray D, Lewis J et al. *Biologia Molecolare della Cellula*. Traduzione italiana di Guardo M e Peyrot A. Zanichelli, Bologna 1984, cap. 18
32. Alberts B, Bray D, Lewis J et al. *Biologia Molecolare della Cellula*. Traduzione italiana di Guardo M, Corte G e Melloni E. Zanichelli, Bologna 1991, cap.19
33. Chevalier-Larsen E, Holzbaur ELF. Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochim et Biophys Acta* 2006; 1762: 1094-1108
34. Kirschvink JL, Kobayashi-Kirschvink A, Woodford BJ. Magnetite biomineralization in the human brain. *Proceed Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7683-7687
35. Dunn JR, Fuller M, Zoeger J et al. Magnetic material in the human hippocampus. *Brain Res Bull* 1995; 36(2): 149-153
36. Schenck JF, Zimmerman EA. High-field magnetic resonance imaging of brain iron: birth of a biomarker? *NMR in Biomedicine*, 17: 433-445, 2004
37. Morris e coll. (cit. da rif. 36)
38. Blois MR jr. Biological free radicals and the melanins. È il cap. 7 in Wyard SJ (ed.) "Solid State Biophysics". McGraw-Hill Book Co., New York, London 1969, 245-262
39. Zecca L, Swartz HM. Total and paramagnetic metals in human substantia nigra and its neuromelanin. *J Neural Transm - Parkinson Dis & Dementia Sect* 1993; 5(3): 203-213
40. Moruzzi G, Rossi CA, Rabbi A. *Principi di Chimica Biologica*. Libreria Universitaria L. Tina-relli. Bologna 1963, 7-28
41. Pryor WA (ed.). *Free Radicals in Biology*. vol. V. Acad Press. New York, London 1982
42. Erecinska M. Orientations of the mitochondrial redox components. In Martonosi M (ed.) "Membranes and Transport". Plenum Press, NY 1982
43. Wyard SJ. Some medical applications of electron spin resonance spectroscopy. È il cap. 8 in Wyard SJ (ed.) "Solid State Biophysics". McGraw-Hill Book Co., New York, London 1969, 263-293
44. McBrien DCH, Slater TF (eds.). *Free Radicals, Lipid Peroxidation and Cancer*. Acad Press. London, New York 1982
45. Oberley LW. *Saperoxide Dismutase*. Vol. I e II. CRC Press Inc. Boca Raton Florida, 1982
46. Kastenholtz B. New hope for the diagnosis and therapy of Alzheimer's disease. *Protein Pept Lett* 2007; 14(4): 389-393
47. Lassen, Ingvar e Skinhoj. Citati da Caggiano A. in *Dinamica Mentale Base*, suppl. a *Mente Amica*, VII, n.1 (genn/ marzo) 1988
48. Spiegel RJ, Ali JS, Peoples JF, Joines WT. Measurement of small mechanical vibrations of brain tissue exposed to extremely-low frequency electric fields. *Bioelectromagnetics* 1986; 7: 295-306
49. Bawin SM, Adey WR. Sensitivity of calcium binding in cerebral tissue to weak environmental electric fields oscillating at low frequencies. *Proceed Natl Acad Sci USA* 1976 73: 1999-2003
50. Adey WR, Bawin SM, Lawrence AF. Effects of weak amplitude-modulated microwave fields

- on calcium efflux from awake cat cerebral cortex. *Bioelectromagnetics* 1982; 3: 295-307
51. Blackman CF, Benane SG, Kinney LS, Joines WT, House DE. Effects of ELF studies on calcium-ion efflux from brain tissue *in vitro*. *Radiat Res* 1982; 92: 510-520
 52. Blackman CF, Wilson BS. Distribution of label in studies on the effects of nonionizing radiation on the association of calcium-ions with brain tissue. Abstract GJ-24 Fifth Annual Scientific Session. The Bioelectromagnetics Society 1983, July 12-17, Boulder, Colorado
 53. Bistolfi F, Brunelli B. On electromagnetic acoustic transduction in biology and medicine: a speculative review. *Phys Med* 2001; 17(2): 37-66
 54. Viti V. Azione dei campi magnetici su molecole di interesse biologico. In rif. 20, pag. 265
 55. Muther PW, Peng HB, Jung-Ching Lin J. Changes in cell shape and actin distribution induced by constant electric fields. *Nature* 1983; 303: 61-64
 56. Stump RF, Robinson KR. *Xenopus* neural crest cell migration in an applied electric field. *J Cell Biol* 1983; 97: 1226-1233
 57. Cooper MS, Keller RE. Perpendicular orientation and directional migration of amphibian neural crest cells in DC electrical fields. *Proceed Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 160-164
 58. Erickson CA, Nuccitelli R. Embryonic fibroblast motility and orientation can be influenced by physiological electric fields. *J Cell Biol* 1984; 98: 296-307
 59. Robinson KR. The response of cells to electrical fields: a review. *J Cell Biol* 1985; 101: 2023-2027
 60. Onuma EK, Hui SW. Electric field-directed cell shape changes. Displacement and cytoskeletal reorganization are calcium dependent. *J Cell Biol* 1988; 106: 2067-2075
 61. Yaoita M, Aizawa M, Ikariyama Y. Electrically regulated cellular morphological and cytoskeletal changes on an optically transparent electrode. *Expl Cell Biol* 1989; 57: 43-51.
 62. Harris AK, Pryer NK, Paydarfar D. Effects of electric fields on fibroblast contractility and cytoskeleton. *J Exper Zool* 1990; 253: 163-176
 63. Cho MR, Thatte HS, Lee RC, Golan DE. Reorganization and microfilament structure induced by AC electric fields. *FASEB J* 1996; 10: 1552-1558
 64. Pacini S, Vannelli GB et al. Effect of 0.2 static magnetic field on human neurons: remodelling and inhibition of signal transduction without genome instability. *Neurosci Lett* 1999; 267: 185-188
 65. Greenebaum B, Sutton CH, Vadula MS, Battocletti JH et al. Effects of pulsed magnetic fields on neurite outgrowth from Chick embryo dorsal root ganglia. *Bioelectromagnetics* 1996; 17: 293-302
 66. Macias MY, Battocletti JH, Sutton CH et al. Directed and enhanced neurite growth with pulsed magnetic field stimulation. *Bioelectromagnetics* 2000; 21: 272-286
 67. Marinozzi G, Benedetto A, Brandimarte B et al. Effetti dei campi magnetici pulsanti su colture cellulari. *Giorn Ital Oncol* 1982; 2: 87-100
 68. Paradisi S, Donelli G, Santini MT et al. A 50 Hz magnetic field induces structural and biophysical changes in membranes. *Bioelectromagnetics* 1993; 14: 247-255
 69. 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* 2000; 21: 46-51
 70. White RG, Hyde GJ, Overall RL. Microtubule arrays in regenerating *Mougeotia* proplasts may be oriented by electric fields. *Protoplasma* 1990; 158: 73-85
 71. Unger E, Böhm KJ, Stracke R. Kinesin driven microtubules in electric field. Intern. Symp. on Electromagnetic aspects of self-organization in biology. Prague, July 2000. *URSI Abstract Book*, 96-97
 72. Blangero C, Rols MP, Teissié J. Cytoskeletal reorganization during electric-field induced fusion of Chinese hamster ovary cells grown in monolayers. *Biochimica et Biophysica Acta* 1989; 981: 295-302
 73. Vassilev PM, Dronzine RT, Vassileva MP et al. Parallel arrays of microtubules formed in electric and magnetic fields. *Biosci Rep* 1982; 2: 1025-1029
 74. Hemmersbach R, Becker F, Stockem W. Influence of extremely low frequency electromagnetic fields on the swimming behaviour of Ciliates. *Bioelectromagnetics* 1997; 18: 491-498
 75. Lederer CW, Santama N. Amyotrophic lateral sclerosis: the tools of the treatment. *Biotechnology J* 2007; 2(5): 608-621
 76. Valberg PA, Kavel R, Rafferty GH. Can low-level 50/60 Hz electric and magnetic fields cause biological effects? *Radiat Res* 1997; 148: 2-21
 77. Adair RK. Effects of ELF magnetic fields on biological magnetite. *Bioelectromagnetics* 1993; 14: 1-4
 78. Kato M., Honma K-I, Shigemitsu T, Shiga Y. Effects of exposure to circularly polarized 50 Hz magnetic field on plasma and pineal mel-

- tonin levels in rats. *Bioelectromagnetics* 1993; 14: 97-106
79. Semm P, Beason RC. Response to small magnetic variations by trigeminal system of the boboluk. *Brain Res Bull* 1990; 25: 735-740
 - 80a. Kobayashi AK, Kirschvink JL, Nesson MH. Ferromagnetism and EMFs. *Nature* 1995; 374: 123
 - b. Kirschvink JL. Theoretical models and experimental constraints on magnetite-based magnetoreception. in *Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*. Bologna 1997, Abstract Book, 79
 81. Passechnik VI, Hianik T. Transversal Elasticity of Lipid Membranes. Bratislava, Veda 1991
 82. Hianik T. Mechanical properties of lipid bilayers and protein-lipid interactions. In *Second World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*. Bologna 1997, Abstract Book, 75-76
 83. Bistolfi F. Sound and vibration nonauditory effects. *Intriguing topics in medical physics*. *Physica Medica* 2003; 19(4): 267-287
 84. Bistolfi F. Suoni. e Vibrazioni sull'Uomo. Rischio-beneficio. Omicron Editrice, Genova 2004
 85. Draicchio F, Palmi S, Berlingò EL. Fisiopatologia dei movimenti ripetitivi e delle vibrazioni al sistema mano-braccio. *G Ital Med Lav Erg* 2001; 23(2): 105-109
 86. Zecca L, Mantegazza C, Piva F, Hagino N. Effect of prolonged exposure to 50 Hz electromagnetic fields on neurotransmitters and receptors in rat brain. In Bersani F (ed.) "Electricity and Magnetism in Biology and Medicine". New York 1999. Kluwer Acad/Plenum, 161-164

Novità ICRP, ICRU, NRC... e altro

A cura di Nuccia Canevarollo



INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION

Altri lavori in corso sul fronte ICRP, mentre i documenti disponibili sono fermi alla Pubblicazione 105. Due nuovi draft sono in fase di consultazione. Il primo, "Application of the Commission's Recommendations for the Protection of People in Emergency Exposure Situations", la cui revisione è stata quasi ormai completata dal Task Group proponente, tratta della definizione e dell'uso dei livelli di riferimento, dell'ottimizzazione delle misure di protezione e dell'interfaccia con la fase di riabilitazione che segue i casi di emergenza radiologica.

Il secondo work in progress porta invece il titolo "Application of the Commission's Recommendations to the Protection of Individuals Living in Long Term Contaminated Territories after a Nuclear Accident or a Radiation Emergency". È un documento che si affianca al precedente e che costituirà una guida alla protezione radiologica delle persone che vivono in zone contaminate a lungo termine, sia a seguito di incidenti nucleari che a seguito di eventi radiologici. Tale situazione di riabilitazione post-incidente viene considerata una "existing exposure situation", secondo la terminologia introdotta nelle Raccomandazioni ICRP 2007.



International Commission on
Radiation Units and Measurements, Inc.

Mentre la Commissione sta preparando nuovi documenti sulla qualità dell'immagine in mammografia e sulla dosimetria delle basse dosi, abbracciando come di consueto temi di interesse della fisica medica, sono stati pubblicati recentemente due Report, uno di carattere prevalentemente teorico e l'altro più operativo.

Elastic Scattering of Electrons and Positrons (ICRU Report 77)

Nel Report vengono rivisitati i metodi teorici e le tecniche sperimentali nello studio dello scattering elastico di elettroni e positroni con atomi e molecole e nella materia condensata. Il range in studio è quello delle medie e alte energie, da pochi chiloelettronvolt in su, dove l'approssimazione di campo statico fornisce un'accurata descrizione delle collisioni elastiche. È questo il range di interesse in molte applicazioni delle radiazioni di alta energia, come la dosimetria, la radioterapia e la medicina nucleare. Il Report contiene una dettagliata descrizione dei principi teorici e dei metodi numerici coinvolti nei calcoli delle sezioni d'urto degli scattering elastici in approssimazione di campo statico. Sono descritti anche approcci teorici più elaborati, per le energie più basse, usati per valutare le limitazioni dell'approssimazione di campo statico. Vengono presentate brevemente le tecniche sperimentali di misura delle sezioni d'urto differenziali dello scattering elastico e le quantità ad esse legate. I dati delle sezioni d'urto sperimentali disponibili vengono confrontati con i valori teorici per valutare potenzialità e limiti dell'approssimazione di campo statico. Si considerano anche i dati sperimentali provenienti da tecniche diverse, quali la spettroscopia elettronica di superficie, sensibile allo scattering elastico. Queste tecniche danno evidenza indiretta, di solito tramite simulazioni Monte Carlo, della affidabilità delle sezioni d'urto atomiche teoriche e della loro applicabilità alla descrizione dello scattering elastico nella materia condensata. Non manca nel Report un nutrito database numerico di sezioni d'urto differenziali, totali e di trasporto dello scattering elastico di elettroni e positroni su atomi neutri. Il database contiene tutti gli elementi dall'idrogeno all'einsteinio e per energie da 50 eV a 100 MeV. È stato generato usando l'approssimazione di campo statico per atomi neutri con nuclei finiti e densità elettroniche secondo la teoria di Dirac-Fock. Insieme alla pubblicazione ICRU, vengono forniti anche programmi software da cui ricavare informazioni dal database e calcolare le distribuzioni angolari di scattering multipli.

Prescribing, Recording and Reporting Proton-Beam Therapy (ICRU Report 78)

Questo recente lavoro tratta della terapia con protoni, modalità in grande espansione, come testimoniato dal numero dei nuovi centri di trattamento, che continua ad aumentare. Il vantaggio che i fasci di protoni presentano, rispetto ai fasci di fotoni, consiste in una distribuzione dosimetrica più vantaggiosa. L'efficacia della terapia protonica è ben definita per vari tipi di tumori. Il Report ci dà le informazioni necessarie per standardizzare tecniche e procedure e per armonizzare le descrizioni cliniche dei trattamenti con protoni con quelle di altre modalità. Concetti e raccomandazioni di altri documenti ICRU vengono ora estesi alla terapia con protoni. Gli argomenti trattati includono il razionale e la storia della proton therapy, la radiobiologia, le tecniche di somministrazione del fascio protonico e le sue proprietà, la dosimetria, gli aspetti geometrici e di dose-volume, il treatment planning, le incertezze sulla dose somministrata, le considerazioni legate ai movimenti meccanici, l'assicurazione della qualità, la prescrizione, la registrazione e la documentazione del trattamento. Inoltre, si riportano sei esempi clinici di proton beam therapy per illustrare l'applicazione delle raccomandazioni fornite nel Report.

Viene proposto l'uso di un valore generico di RBE (efficacia biologica relativa) pari a 1.1 e l'adozione del codice 398 IAEA TRS (Technical Report Series) come protocollo standard di dosimetria protonica. Viene introdotto il concetto di dose assorbita RBE-weighted, DRBE, cioè il prodotto della dose assorbita da protoni, D, con la RBE protonica, per stimare la dose fotonica che produrrebbe lo stesso effetto terapeutico in condizioni identiche di somministrazione.

Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysis in Medical Imaging (ICRU Report 79)

L'analisi Receiver Operating Characteristic (ROC) è divenuta la metodologia statistica standard per valutare le performance diagnostiche dei sistemi di imaging che richiedono un osservatore umano o l'applicazione di un software per formulare una decisione diagnostica. Parametri ROC come l'area sottesa dalla curva ROC e l'indice di rilevabilità sono utili descrittori della performance diagnostica, in quanto sono indipendenti dal bias, cioè dalla distorsione prodotta dalla variazione nell'applicazione del criterio di decisione dall'osservatore. Il Report descrive il modello decisionale di base, l'approccio con ROC fitting e la metodologia sperimentale e statistica corrente. Viene sottolineato l'approccio Multi-Reader Multi-Case (MRMC) che utilizza la tecnica jackknife per casi di ricampionamento e l'analisi della varianza (ANOVA) per l'analisi finale. Il Report fornisce alcune linee guida di uso pratico per progettare ed eseguire studi clinici e di laboratorio con analisi ROC. Non mancano utili riferimenti bibliografici e indirizzi web di software applicativi di analisi ROC.

Infine, ancora in ambito ICRU va segnalato il Meeting 2008 della Commissione, che si è tenuta dal 22 al 27 settembre a Nyon, graziosa città svizzera situata tra Losanna e Ginevra.



Protecting people
Preventing harm
Preparing for threats

Nel 2005 l'HPA (che si era appena costituita dall'unione dell'HPA SpHA e dal National Radiological Protection Board-NRPB), ha pubblicato il UK Handbook for Radiation Incidents (HPA-RPD-042). Il manuale era destinato a fornire un supporto nella gestione dei sistemi di produzione di cibi, acque da bere e aree abitate, contaminati a seguito di incidenti con rilascio di materiale radioattivo nell'ambiente. La versione 2008, appena pubblicata, fornisce aggiornamenti, informazioni scientifiche e una checklist per pianificare prima dell'incidente le operazioni, gli avvertimenti, le opzioni che possono divenire necessari. Ulteriori aggiornamenti sono previsti per la primavera del 2009 ed il tutto sarà allora disponibile anche in CD e in formato elettronico.

L'Advisory Group sulle radiazioni non ionizzanti (costituito nel 1990 in ambito NRPB e ricostituito nel 1999 come organismo indipendente e che oggi fa riferimento al sottocomitato della HPA) si occupa degli effetti biologici di queste radiazioni sulla salute e orienta le priorità della ricerca. Nel Report Static Magnetic Fields (RCE 6), l'Advisory Group considera le evidenze scientifiche disponibili da studi sulle persone, su animali e su cellule, legate agli effetti sanitari da esposizione a forti campi magnetici statici. Tali campi vengono impiegati in certe industrie e centri di ricerca scientifica e nell'imaging con risonanza magnetica. Il Report, che identifica le fonti dei campi magnetici statici da certe produzioni industriali di alluminio e cloro-alcali, con esposizioni attorno a 20 mT, fino a esposizioni a campi particolarmente elevati, di vari Tesla, in MRI e in spettroscopia e da alcune fonti impiegate nella ricerca scientifica, descrive i meccanismi teorici interessati, attraverso le interazioni elettrodinamiche e magnetomeccaniche, con le quali i campi statici possono direttamente influire sulle funzioni biologiche, riducendo il flusso ematico nell'aorta e inducendo correnti nel tessuto circostante, stimolando i nervi periferici e disturbando la funzionalità del sistema vestibolare. In laboratorio, alcune macromolecole e alcune cellule possono allinearsi con un campo magnetico da circa 0,5 T in su, ma le implicazioni di tale allineamento non sono chiare. Sebbene siano stati rilevati cambiamenti nella funzione cellulare in esperimenti con campi da 0,2 T, non è stato stabilito alcun effetto diretto avverso sulle cellule.

Studi su animali hanno mostrato risposte di disturbo a circa 4 T, probabilmente come effetto dell'esposizione sul sistema vestibolare. È stata dimostrata anche l'induzione di correnti elettriche attorno al cuore e ai principali vasi sanguigni, prodotta da campi magnetici sopra ai 100 mT, senza però che ciò si traduca in un effetto dannoso. Nelle persone, per campi fino a 8 T, vi sarebbero effetti cardiovascolari minimi ed entro il range di normale variazione fisiologica, ma i dati raccolti sono ritenuti ancora limitati. Alcuni individui esposti a campi fino a 2 T hanno descritto vertigine e sensazione di gusto metallico, che diminuirebbero riducendo la velocità di movimento dei soggetti all'interno del campo magnetico.

Il Report è scaricabile dal sito www.hpa.org.uk in formato PDF.

NEW RADIANT

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

PARTE III

Valentina Tozzini

NEST-CNR-INFM - Scuola Normale Superiore, Pisa

1. Introduzione

La terza e ultima parte di questo lavoro è divisa in due sezioni separate: La prima contiene una piccola selezione delle tecniche sperimentali e teoriche per l'indagine delle condizioni fisiologiche o patologiche dei tessuti. Nella seconda sezione sono riportate delle “appendici” di approfondimento/introduzione a tutti gli argomenti trattati anche nelle parti I e II.

2. Il livello dei tessuti: cenni.

2.1 Visualizzazione con microscopia in fluorescenza

Le tecniche di marcatura fluorescente descritte nella Partell per il livello di cellula si

possono usare anche al livello di tessuto. Se una proteina espressa in specifiche cellule di uno specifico tessuto viene marcata con una FP, l'organismo transgenico che esprime la proteina marcata anziché quella naturale mostrerà fluorescenza nel tessuto bersaglio. Alternativamente è possibile operare una marcatura fluorescente chimica funzionalizzando le proteine con piccoli fluorofori fluorescenti. Le proteine marcate vengono iniettate nell'organismo, localizzano in specifici organi o tessuti che vengono visualizzati. Se l'organismo è piccolo o il tessuto è superficiale la visualizzazione può avvenire direttamente in trasmissione attraverso l'epidermide, altrimenti il tessuto va sezionato ed osservato in vitro. La Fig 2.1 riporta alcuni esempi.

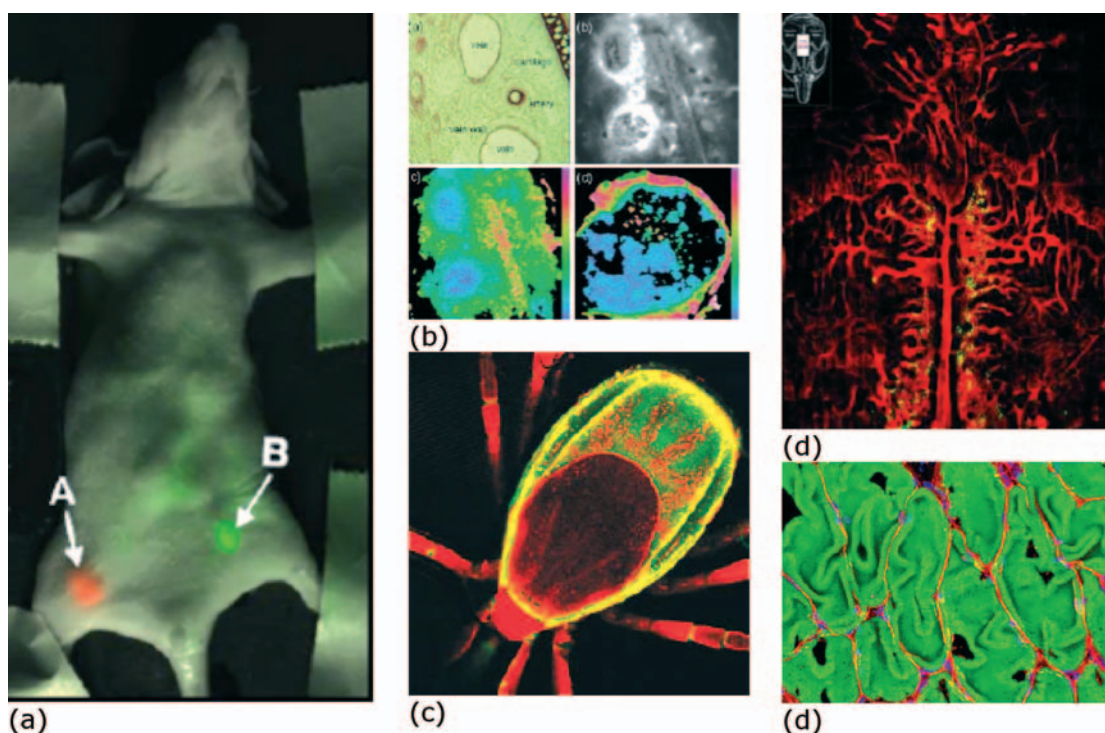


Fig 2.1 (a) Un topo con tumori sottocutanei (b) Immagini FLIM di una vena (c) Una zecca (d) midollo osseo (e) Tessuto dal diaframma del topo.

2.2 Visualizzazione con raggi X

Il principio dell'utilizzo dei raggi X per visualizzazione di tessuti è molto semplice: i raggi X interagiscono con gli elettroni e sono assorbiti in ragione proporzionale alla quantità di elettroni che incontrano lungo il loro cammino. Diversi tessuti hanno diverse densità elettroniche: quelli più densi trasmettono una minore percentuale di elettroni al collettore, che può essere un rivelatore oppure una semplice lastra fotografica, sulla quale rimane impressa una proiezione della densità elettronica (Fig. 6.2 (a)). Utilizzando un sistema di fasci sottili di raggi X e rivelatori su supporti rotanti si possono prendere proiezioni da diverse angolazioni e ricostruire un'immagine tomografia (Tomografia Computerizzata TC, (Fig 2.2 (b,c))¹.

2.3 Visualizzazione con NMR

I principi della risonanza magnetica nucleare (NMR) sono stati illustrati nelle parti

precedenti ed applicati all'NMR per spettroscopia molecolare. Tuttavia, le tecniche di visualizzazione dei tessuti usano questo tipo di sonda in maniera diversa. L'informazione spaziale in una certa direzione viene codificata nella frequenza di Larmor variando il campo magnetico statico con un gradiente di campo in quella direzione. Altra informazione viene codificata nell'intensità del segnale trasmesso e nella frequenza del campo oscillante, cosicché prendendo il segnale con gradienti in alcune direzioni intorno al bersaglio è possibile ricostruire l'immagine tomografica (Fig 2.3). Inoltre, cambiando la sequenza delle radiofrequenze è possibile misurare diverse caratteristiche del tessuto (ad esempio, diversi tempi di decadimento) e il contrasto relativo delle varie parti del tessuto cambia, dando immagini differenti che evidenziano particolari differenti. È anche possibile ottenere immagini funzionali. Ad esempio con la tecnica BOLD si misura l'ossigenazione del sangue tramite cambiamento

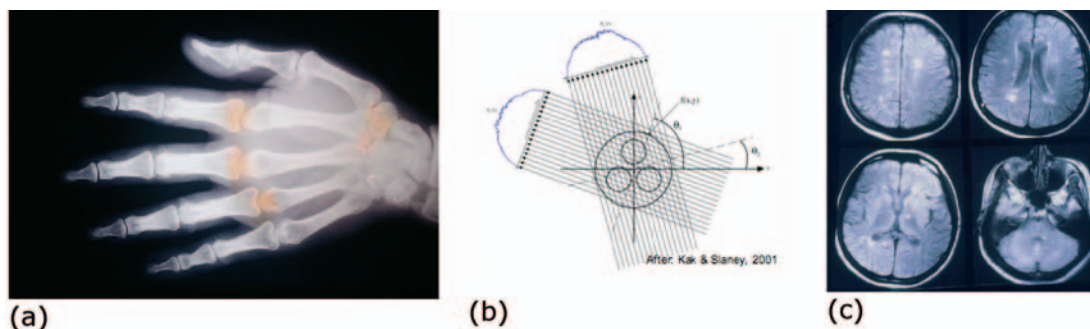


Fig 2.2 (a) una radiografia a raggi X (b) Schema delle proiezioni per la TAC (c) Esempi di immagini TAC

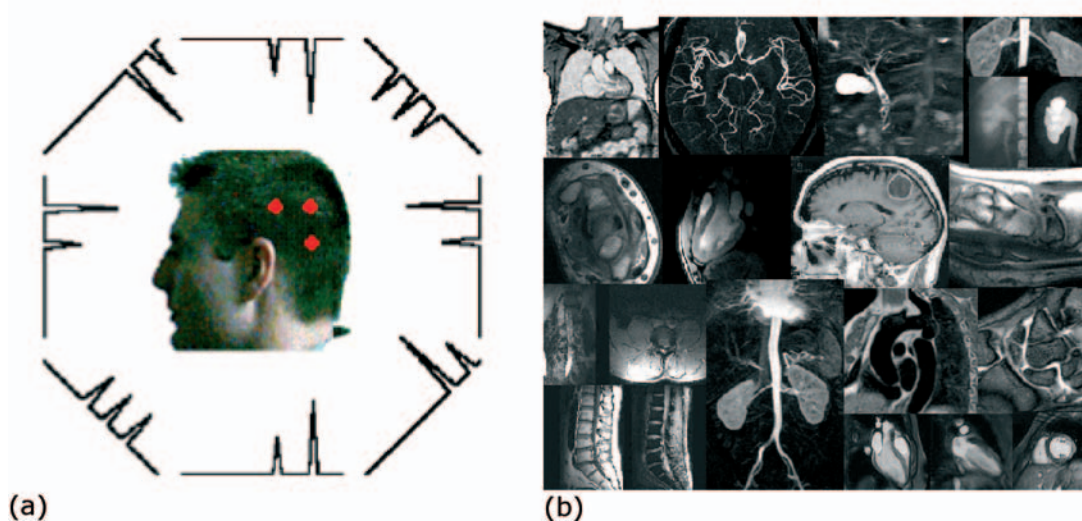


Fig 2.3 (a) Schema per le proiezioni per la tomografia NMR (b) esempi di immagini NMR

nella suscettibilità magnetica dell'emoglobina. Questa tecnica viene molto usata nello studio del cervello: il cambiamento di livello di ossigeno in una certa area indica la sua attivazione. Altre tecniche funzionali sfruttano la misura delle costanti diffusionali dell'acqua nei tessuti, oppure usano agenti di contrasto che si localizzano in specifici tessuti o loro regioni.

L'NMR è talvolta usato anche in modalità spettroscopica anche nei tessuti: si misura lo spostamento chimico di certe molecole (colina, creatina, n-acetilaspargato e lattato) in specifici tessuti che dipende dalle condizioni (fisiologiche o patologiche) del tessuto².

2.4 Modello a compartimenti per i tessuti

Il modello a compartimenti per i tessuti viene usato per studiare la diffusione di un farmaco o di un agente di contrasto tra i tessuti. Ciascun tessuto è caratterizzato da un volume e dalla concentrazione del farmaco. Il passaggio da un tessuto all'altro è descritto da una dinamica del primo ordine e definito da una matrice di costanti di diffusione. In generale il modello non include informazioni sulle condizioni fisiologiche o la forma del tessuto. Fittando sui dati sperimentali si possono ottenere le costanti di diffusione da usare per predire la diffusione del farmaco³.

APPENDICI

A Le basi dell'organizzazione della materia vivente

A.1 Acidi nucleici

Gli acidi nucleici hanno la funzione di conservare, replicare e trasmettere l'informazione genetica. L'acido DesossiriboNucleico (DNA) ha principalmente la funzione di conservazione. In alcuni virus la stessa funzione è espletata dall'acido RiboNucleico (RNA) ma, in generale, esso è principalmente coinvolto nelle funzioni di trascrizione e replicazione e nella traduzione del DNA in proteina. Inoltre, esso può avere funzione puramente enzimatica, in particolari molecole chiamate ribo-zimi. Data la sua versatilità, è stata di recente avanzata l'affascinante ipotesi di una fase ancestrale della vita sulla terra unicamente basata sull'RNA⁴, da cui solo successivamente si sarebbe differenziato il DNA.

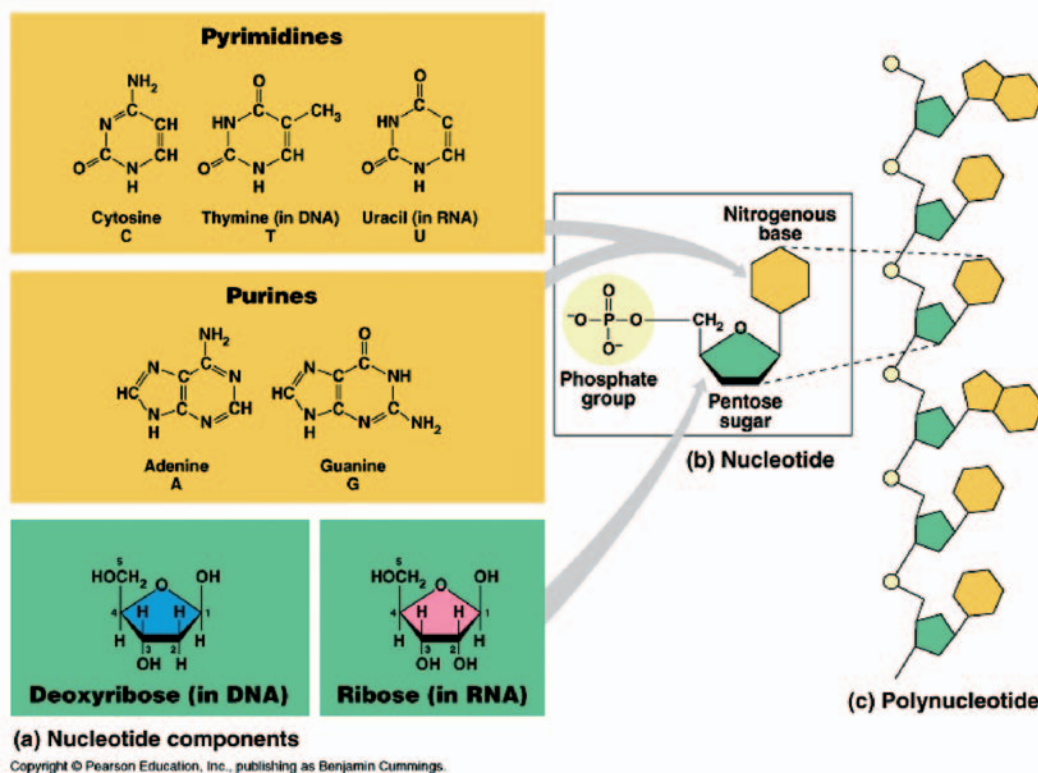


Fig A.1 Struttura primaria degli acidi nucleici (a) Pirimidine, Purine e zucchero pentosio che con il gruppo fosfato, formano il nucleotide (b) ovvero il primidin (purin) - (2'deossi) ribosil fosfato

Gli acidi nucleici sono etero-polimeri i cui monomeri (i nucleotidi) sono composti da un gruppo fosfato, uno zucchero pentosio (ribosio in RNA, desossiribosio in DNA) e una base azotata, Purina (Adenina A, o Guanina G), o pirimidina (Citosina C, Timida T in DNA, Uracile U in RNA). La catena si forma attraverso una complessa reazione che alla fine risulta nella formazione di un legame covalente tra l'ossigeno O3' dello zucchero e il fosfato con espulsione di una molecola di acqua⁵. La funzione codificatrice è assolta dalla sequenza dei quattro

diversi nucleotidi lungo la catena, chiamata struttura primaria (Fig A.1). Ogni tripletta (insieme di tre nucleotidi consecutivi) codifica per un singolo aminoacido di una proteina, oppure per altre istruzioni (per esempio, l'istruzione di fine della proteina). Il DNA può però anche codificare (attraverso una semplice trascrizione) catene di RNA funzionali (ribozimi, parte di ribosomi etc). Un tratto di DNA che codifica per un insieme coerente di proteine o altri elementi funzionali si chiama gene, ed è l'unità base di ereditarietà genetica.

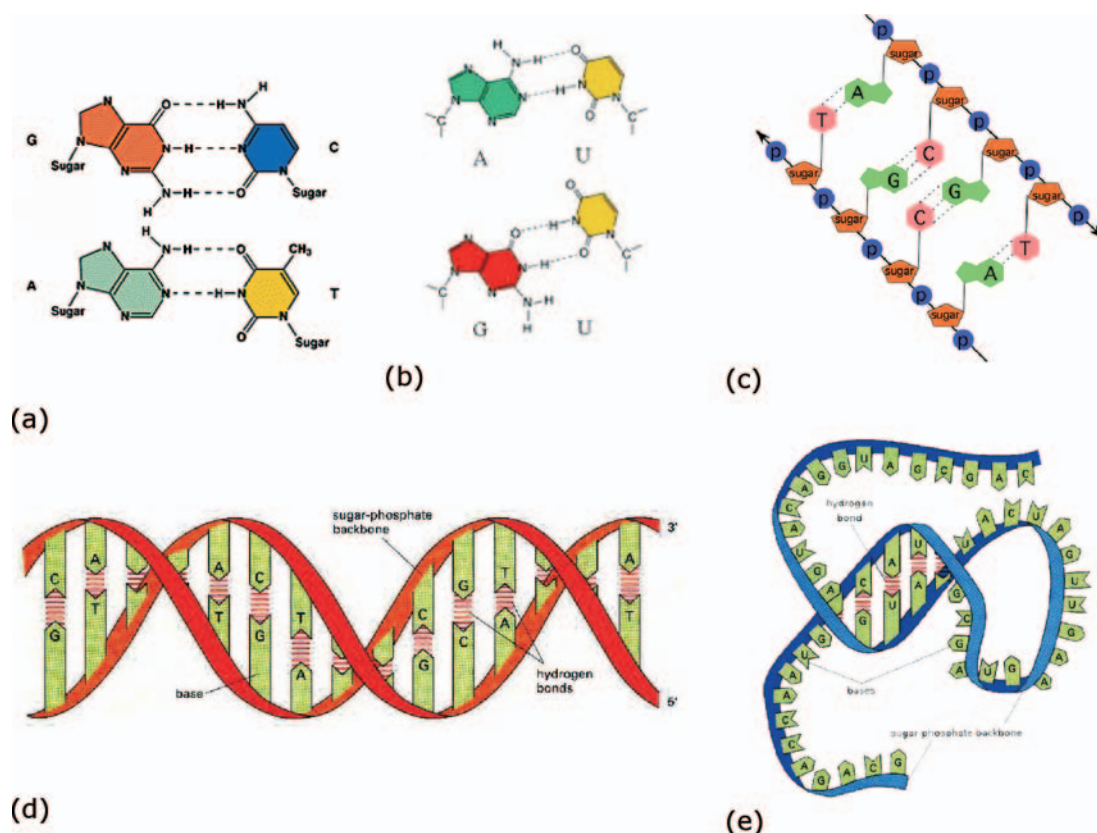


Fig A.2 La struttura secondaria degli acidi nucleici (a) Accoppiamento WC nel DNA (b) Accoppiamento per l'Uracile (AU) e non WC (GU). (c) Accoppiamento di base nelle catene antiparallele. (d) Doppia elica del DNA (e) Possibile struttura secondaria di RNA

La struttura secondaria (Fig A.2) si forma con l'accoppiamento specifico di Purine con Pirimidine (C-G e T-A (U-A)) attraverso la formazione di legami a idrogeno (chiamato accoppiamento di Watson-Crick, WC). Nel DNA questi accoppiamenti sono relativamente rigidi e la struttura secondaria è quasi esclusivamente la doppia elica, anche se in conformazioni diverse (A, B e Z, Fig A.3) che dipendono dalle condizioni ambientali e in

parte dalla sequenza. Nell'RNA esiste anche la possibilità che U possa formare accoppiamenti diversi da quelli WC. Questo e la diversa elettrostatica conferisce una maggiore flessibilità all'RNA ed è responsabile della profonda differenza tra le strutture secondarie e terziarie di RNA e DNA. Infatti, l'accoppiamento WC rigoroso nel DNA è la base molecolare dell'accuratezza nella conservazione e trasmissione dell'informazione gene-

tica. Viceversa, nell'RNA l'accoppiamento è più flessibile e oltre alla doppia elica sono possibili una grande varietà di strutture diverse, che permettono diverse funzioni (Fig A.3). L'accoppiamento WC è comunque utilizzato dall'RNA nella fase di trascrizione, quando, dopo la separazione della doppia elica in singole catene, il DNA viene copiato nell'RNA messaggero (mRNA). È importante notare che le due catene di DNA non sono identiche, ma complementari nel senso dell'accoppiamento WC, e sono chiamate (+)senso o (-)senso (o antisenso). Solo la catena (+)senso viene copiata in mRNA. Successivamente l'mRNA migra nel ribosoma, un complesso macchinario macromolecolare composto da circa 50 tra proteine e catene di rRNA (RNA ribosomiale) con fun-

zioni differenti (Fig A.3 (c,d,e)), dove viene tradotto in catena polipeptidica. Nel processo interviene l'RNA di trasferimento (tRNA Fig A.3 (b)), ovvero un frammento di RNA che porta ad un'estremità la tripletta complementare a quella codificante, e all'altra uno specifico amino-acido, uno diverso per ogni tripletta. Il successivo accostamento di diversi tRNA tramite l'accoppiamento all'mRNA nel ribosoma avvicina gli amminoacidi che si legano in sequenza e formano il polipeptide. L'associazione tra triplette di basi e amminoacidi, realizzata al livello molecolare dal tRNA, viene chiamata codice genetico. Si noti che la corrispondenza non è biunivoca: ad una tripletta corrisponde un solo amminoacido, ma lo stesso amminoacido può essere codificato da diverse triplette.

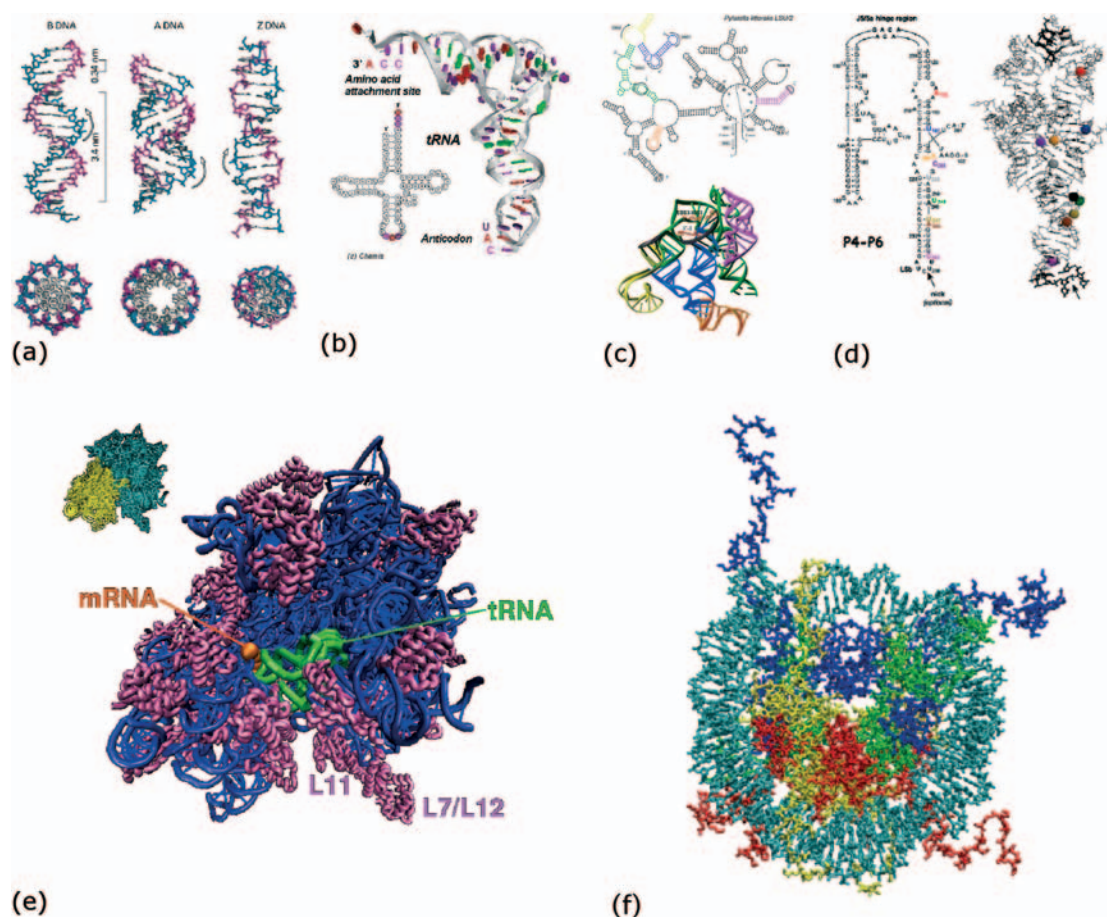


Fig A.3 (a) Le tre forme strutturali del DNA. A è favorita in condizioni di bassa idratazione e quando il DNA interagisce con le proteine o altri acidi nucleici. È inoltre la forma strutturale standard per la doppia elica di RNA. B è la forma strutturale comune del DNA. Z è una forma molto distorta e levogira che si forma in presenza di lunghe alternanze di purine-pirimidine. (b) struttura secondaria e terziaria di tRNA (c) Struttura secondaria e terziaria di un ribozima (una catena di RNA con funzione enzimatica) (d) struttura secondaria e terziaria di parti del ribosoma (e) Il ribosoma batterico S70, con mRNA e tRNA evidenziati. Le altre catene di RNA sono in blu, le proteine in rosa (f) un nucleosoma. Il DNA è in azzurro e proteine istoniche in altri colori

Il ribosoma è un esempio di aggregato macromolecolare dove gli acidi nucleici sono associati alle proteine. Un altro esempio è il nucleosoma (Fig A.3 (f)), l'unità base di impacchettamento del DNA nel nucleo cellulare, che consiste di due spire di DNA avvolte intorno ad un nucleo di proteine istoniche. L'intera catena assume la forma di una catena di "perline" (i nucleosomi) che si arrotola su se stessa per formare la cromatina o il cromosoma.

A.2 Proteine

Negli organismi viventi, la maggior parte delle funzioni cellulari è espletata dalle proteine. I processi biochimici sono iniziati, regolati, terminati o catalizzati da proteine, complessi di proteine o di proteine e acidi nucleici. La funzione catalitica è la più frequente: la maggior parte delle proteine sono

enzimi.

Chimicamente, le proteine sono polipeptidi, ovvero eteropolimeri i cui monomeri sono gli amminoacidi (Fig A.4). Questi sono costituiti da una parte acida (il terminale carbossilico) e una parte basica (il terminale amminico) collegate da un carbonio tetraedrico (chiamato carbonio alfa C_α) i cui altri ligandi sono un atomo di idrogeno e un gruppo chimico variabile (residuo R, o catenale laterale). I venti diversi amminoacidi esistenti in natura si differenziano per il residuo, che assume venti forme chimiche differenti in dimensioni, acidità, idrofobicità, polarità o carica (Fig. A.5). A causa della doppia natura acida-basica, il polipeptide assume la forma zwitterionica in acqua, con carica negativa localizzata sul terminale carbossilico e positiva sul terminale amminico.

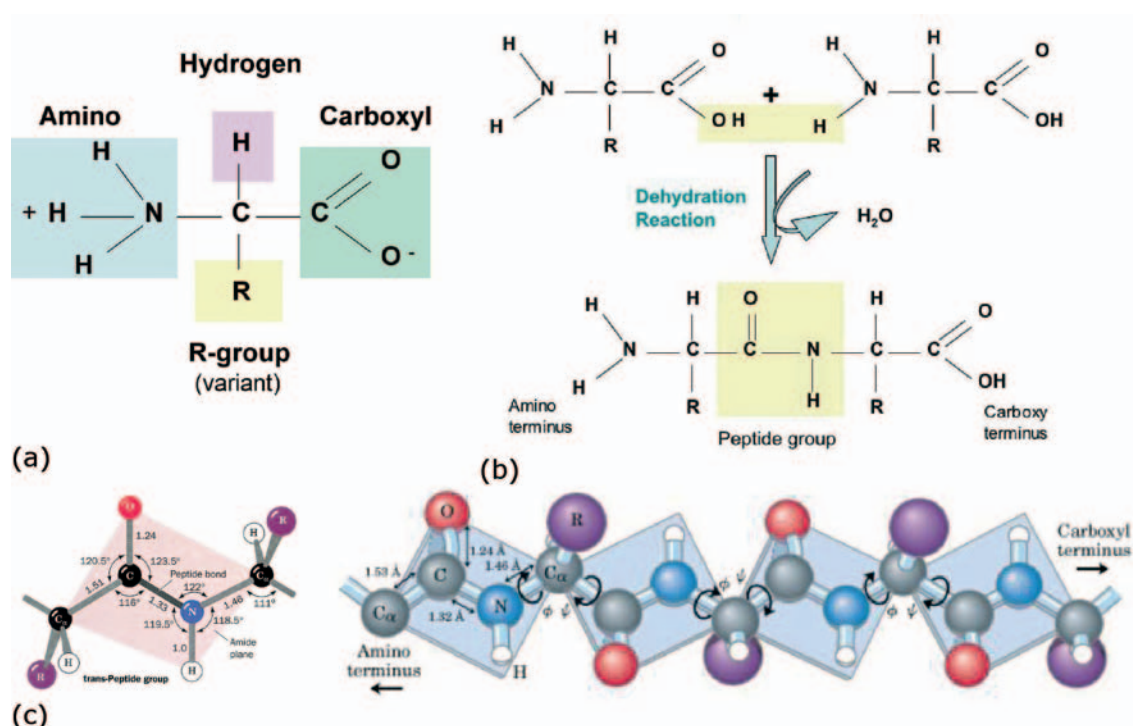


Fig A.4 (a) Struttura chimica degli ammino-acidi. (b) Formazione del legame peptidico. (c) Geometria del legame peptidico e dello scheletro del polipeptide

La reazione di polimerizzazione consiste nella condensazione di un terminale amminico con il terminale carbossilico e l'eliminazione di una molecola di acqua e conseguente formazione del legame peptidico C-N (Fig A.4 (b)). Questa reazione avviene nel ribosoma ed è la fase finale del processo di traduzione.

La geometria del legame peptidico è planare e rigida. La conformazione del diedro $C_\alpha-C-N-C_\alpha$ è *trans* con rare eccezioni. Invece i diedri ϕ e ψ sono molto variabili e definiscono le orientazioni relative di due gruppi peptidici consecutivi. Il loro valore è principalmente determinato dall'interazione tra due residui adiacenti e dalla struttura secondaria.

La distribuzione di densità nel piano ϕ - ψ è una misura di come lo scheletro della proteina si configura, ed è chiamata mappa di Ramachandran (Fig A.6). Alcune regioni della mappa sono proibite a causa dell'impedimento sterico delle catene laterali, mentre a ciascuna regione permessa corrisponde una specifica struttura secondaria: eliche di tipo α , π , 3-10, o sinistrorse, oppure nastri β . Strutture secondarie meno definite occupano le regioni intermedie. Le strutture secondarie

sono principalmente stabilizzate da legami a idrogeno tra i gruppi C=O e NH dello scheletro polipeptidico.

La struttura terziaria riguarda il modo in cui tratti a struttura secondaria definita si posizionano relativamente l'uno all'altro, ed è generalmente stabilizzata da legami a idrogeno e interazioni VdW, elettrostatiche e idrofobiche. Infine, si chiama struttura quaternaria la conformazione relativa catene o domini a struttura terziaria definita.

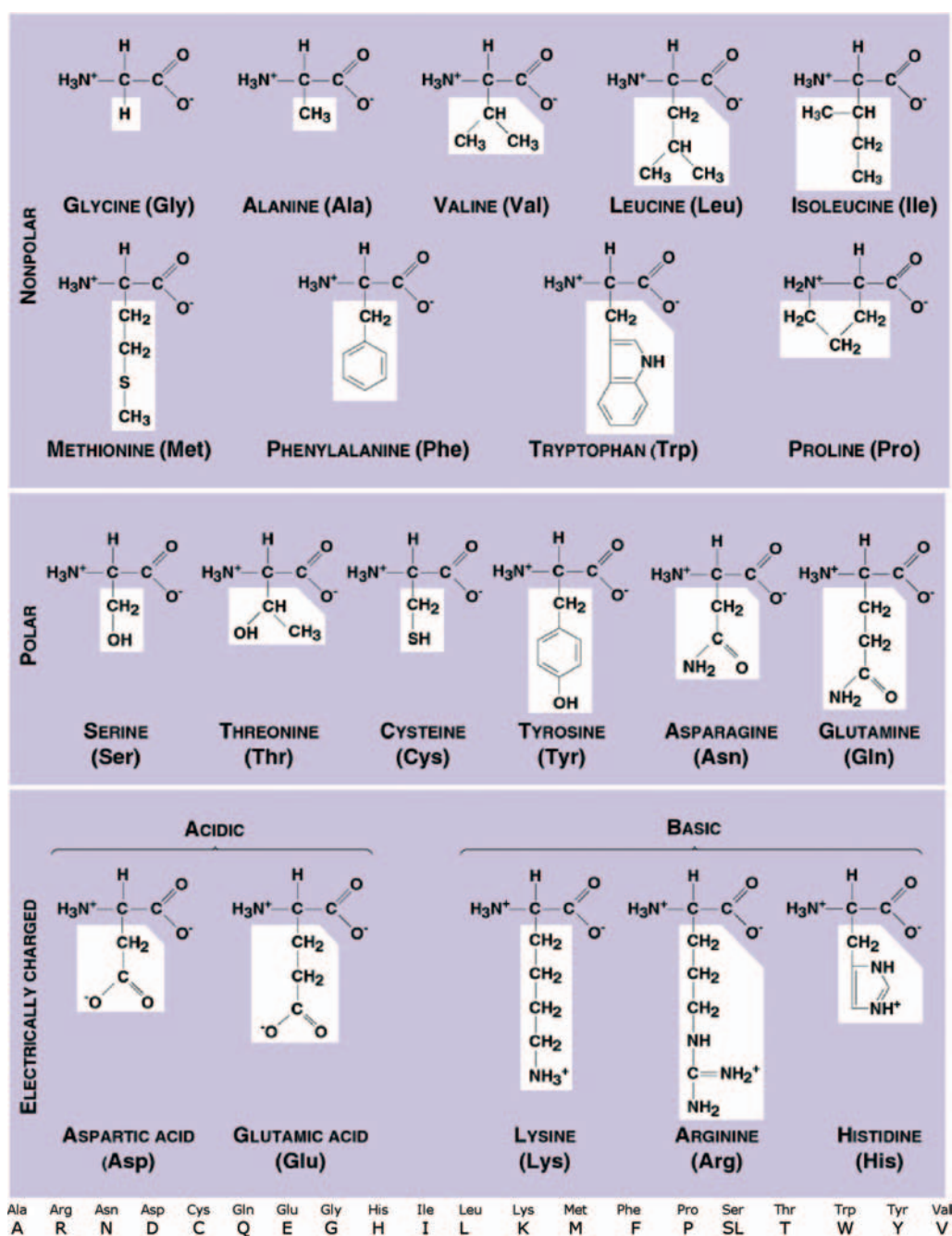


Fig A.5 I 20 ammino acidi naturali. In fondo sono riportate le notazioni a tre e una lettera

A.3 Cellule, virus e altre entità autoreplicanti

Le cellule si classificano in procariote ed eucariote. Le cellule procariote si trovano solo in alcuni organismi unicellulari (Batteri e Archei) e sono caratterizzate dall'assenza del nucleo, con il materiale generico sparso per il citoplasma. Invece gli organismi unicellulari più evoluti e tutti gli organismi pluricellulari sono formati da cellule eucariote, in cui il

materiale genetico è organizzato in cromosomi e contenuto in un nucleo separato dal citoplasma da una doppia membrana. Il nucleo contiene anche altri organelli necessari per la duplicazione. Inoltre il citoplasma delle cellule eucariote contiene di solito molti diversi organelli e strutture (Fig A.7) che attuano le varie funzioni cellulari (Tabella A.1).

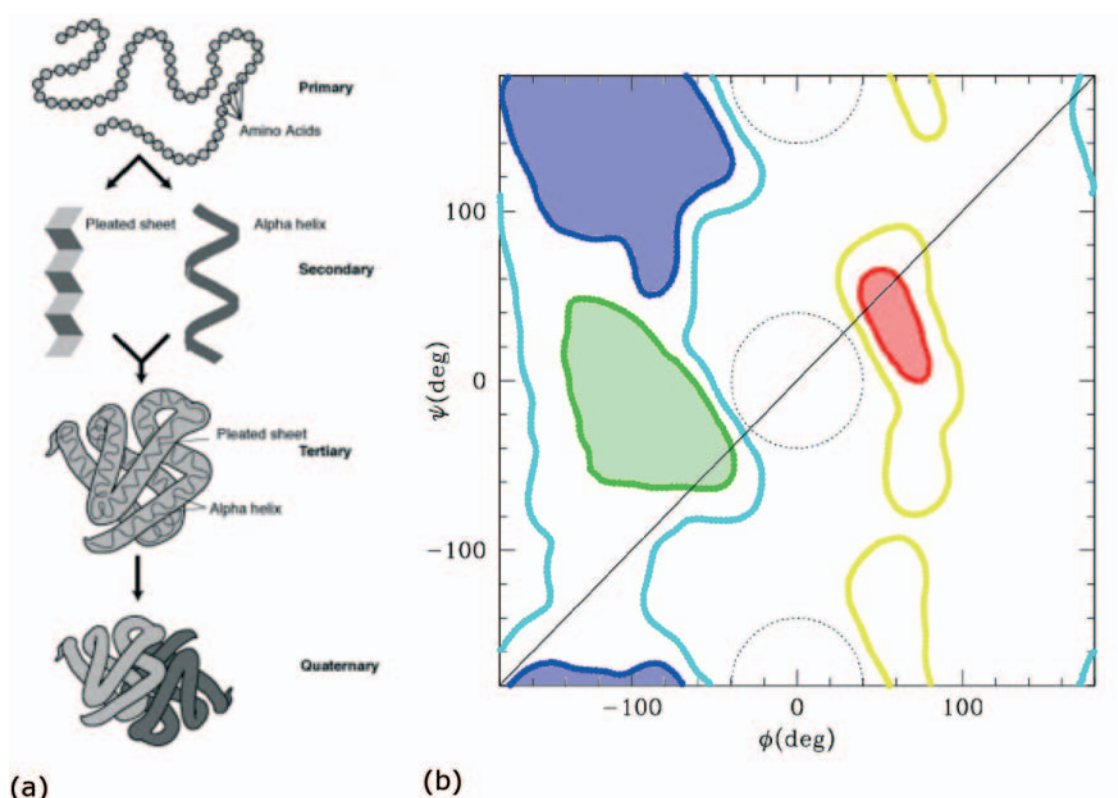


Fig A.6 (a) L'organizzazione gerarchica della struttura proteica, dalla struttura primaria (sequenza) alla struttura quaternaria. (b) La mappa di ramachandran per una proteina generica. Le regioni di elica destrorsa e sinistrorsa sono riportate in verde e rosso rispettivamente, le regioni di nastro e struttura estesa sono in blu. In giallo e azzurro i confini delle regioni debolmente permesse. I cerchi sono i centri delle regioni proibite

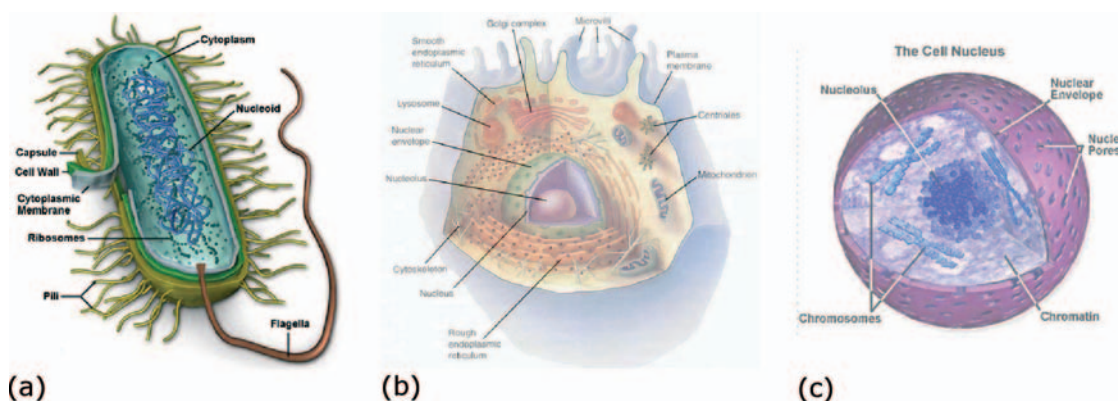


Fig A.7 (a) Cellula procariote (b) Cellula eucariote (c) Nucleo di una cellula eucariote

I virus sono un esempio molto interessante di organismi auto-replicanti. Consistono di una capsula proteica (capside) che contiene DNA o RNA (1000-200000 coppie di basi) con la sola l'informazione necessaria per la propria replicazione. La replicazione, tuttavia, necessita di una cellula ospite di cui il virus utilizza la macchina replicatoria, e che muore dopo la replicazione, il che fa del virus un parassita. La discussione sul considerare i virus esseri viventi o meno non è ancora del tutto chiusa, come la questione delle loro origini. Ci sono diverse ipotesi: fuga di materiale genetico da organismi primitivi (come batteri) o coevoluzione con organismi più complessi. In ogni caso, la grande varietà dei virus attuali, che sfruttano meccanismi di infezione molto diversi, adattati praticamente ad ogni organismo vivente, suggerisce una loro apparizione molto precoce nella storia dell'evoluzione della vita.

La classificazione dei virus può essere basata su diversi criteri. Il sistema di classificazione gerarchica fu proposto nel 1962 da Lwoff, Horne, e Tournier (Fig A.8 (a)), e si basa sulle seguenti proprietà della particella virale: (1) La natura dell'acido nucleico (RNA o DNA) (2) simmetria del capsido (3) Presenza o assenza di una membrana esterna (involuppo) (4) architettura del genoma (doppia (ds) o singola elica (ss), senso (+) o anti-senso (-)). Il cosiddetto sistema "Baltimore" è invece basato sul meccanismo di replicazione. Il punto centrale è che per usare il macchinario replicativo della cellula il virus deve produrre tratti di mRNA (+)senso. Perciò genomi con diversa architettura (ds o +/- ss) devono usare diversi meccanismi e percorsi per la replicazione, e sulla base di questi si possono distinguere sette classi (Fig A.8(b)).

Struttura	Descrizione	Funzione
Citoscheletro	Rete di filamenti proteici	Supporto strutturale, movimento della cellula
Flagelli (cilia, microvilli)	Estensioni cellulari estroflesse	Mobilità o movimento di fluidi intorno alla cellula
Centrioli	Microtubuli vuoti	Spostamento dei cromosomi durante la divisione cellulare
Membrana plasmatica	Strato lipidico con proteine incluse	Regolazione dell'ingresso e uscita di molecole nella cellula; comunicazione tra cellule
Reticulum endoplasmatico	Rete di membrane interne che formano compartimenti e vescicole	Reticolo rugoso: processo di proteine per la secrezione e sintesi dei fosfolipidi Reticolo liscio: sintesi di grassi e steroidi
Nucleo	Struttura separata da una doppia membrana; contiene i cromosomi o la cromatina	Centro di controllo della cellula; dirige la sintesi proteica e la riproduzione della cellula
Complesso di Golgi	Pila di vescicole piatte	Modifica e equipaggia le proteine per esportarle dalla cellula; forma vescicole secretorie
Lisosomi	Vescicole derivate dal complesso di Golgi che contengono enzimi digestivi idrolitici	Digestione dei rifiuti cellulari; ruolo nella morte cellulare
Mitocondri	Elementi simili a batteri con una loro propria membrana	Centro motore della cellula: sito del metabolismo ossidativo; sintesi di ATP
Cromosomi	Lunghi tratti di DNA organizzati in superstrutture compatte con proteine	Contengono e conservano l'informazione ereditaria (DNA)
Nucleoli	Siti della sintesi di rRNA	Assemblaggio dei Ribosomi
Ribosomi	Aggregati macromolecolari di rRNA e proteine	Sintesi proteica

Tabella A.1 Strutture delle cellule procariotiche e loro funzioni

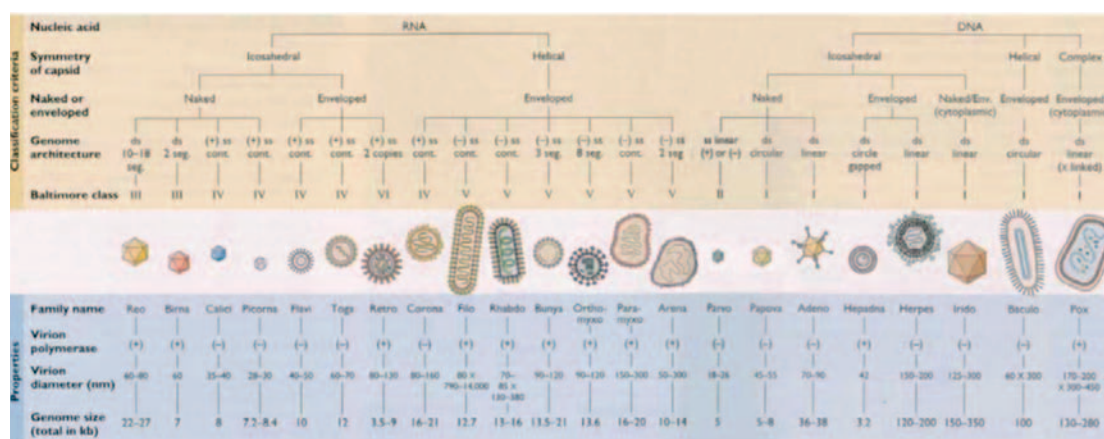
Nel seguito viene illustrata come esempio il ciclo di replicazione del virus dell'AIDS (HIV), un retrovirus +(ss) icosaedrico (Fig A.9,⁶). Dopo che il virus si è legato alla membrana cellulare con l'aiuto delle proteine dell'involucro esterno, l'RNA virale entra nella cellula. Nei retro-virus l'RNA è (+)senso, ma, eccezionalmente, non può

essere direttamente usato come mRNA. Deve invece essere trascritto in DNA per mezzo della trascrittasi inversa del virus (da cui il nome retro-virus), iniettata nella cellula insieme al materiale genetico. In questo modo viene prodotto un DNA a doppia elica, che viene integrato nel genoma della cellula per mezzo di un altro enzima virale, l'integra-

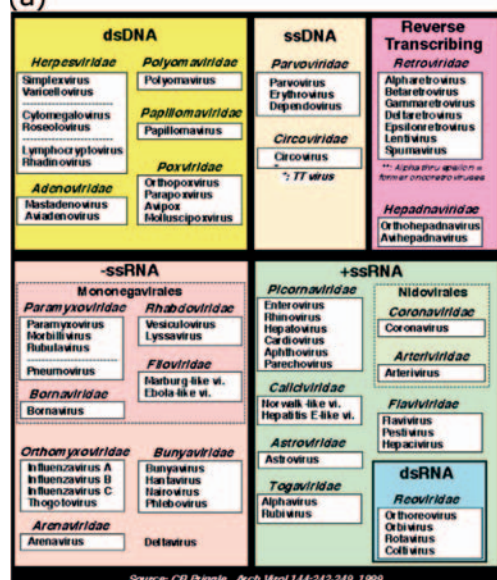
si di HIV. A questo punto il macchinario della cellula segue le fasi normali della replicazione: trascrizione in mRNA, traduzione del DNA virale nelle poli-proteine virali. Queste sono poi tagliate in segmenti funzionali dalla proteasi di HIV (iniettata nella cellula insieme all'RNA virale) per generare tutto l'insieme delle proteine virali (quelle del capsido e tutti gli enzimi necessari al virus, incluse trascrittasi inversa, integrasi e proteasi). Queste, insieme alle copie dell'RNA virali sono poi assemblati in nuove particelle virali.

Gli attuali farmaci anti-aids hanno come bersaglio uno degli enzimi coinvolti nel ciclo (trascrittasi inversa, integrasi, proteasi).

Infatti se uno qualsiasi di questi enzimi viene bloccato con un farmaco inibitore, la replicazione non avviene. Tuttavia, questi farmaci hanno di solito un'efficacia terapeutica limitata nel tempo, perché il virus è capace di mutare rapidamente per ridurre l'affinità per il farmaco, che diventa inefficace. Quindi nuovi farmaci devono essere continuamente progettati. Alcuni agenti infettivi sfuggono la classificazione convenzionale dei virus. Essi sono particelle sub-virali chiamate viroidi (piccoli frammenti di acidi nucleici senza capsidi che non codificano alcuna proteina) e satelliti (piccoli virus o frammenti di acidi nucleici che possono solo co-infettare una cellula insieme ad un "master virus").



(a)



(b)

Contrariamente alla classe IV l'RNA non viene direttamente usato come mRNA, ma viene prima trascritto in DNA con una trascrittasi inversa, e successivamente usato nel macchinario cellulare
VII: ds-DNA con intermedio RNA (Hepadnavirus) Anche questo gruppo di virus usa la trascrizione inversa, ma a differenza dei retrovirus, questa avviene all'interno della particella virale.

Fig A.8 (a) classificazione gerarchica dei virus (b) classificazione di Baltimora

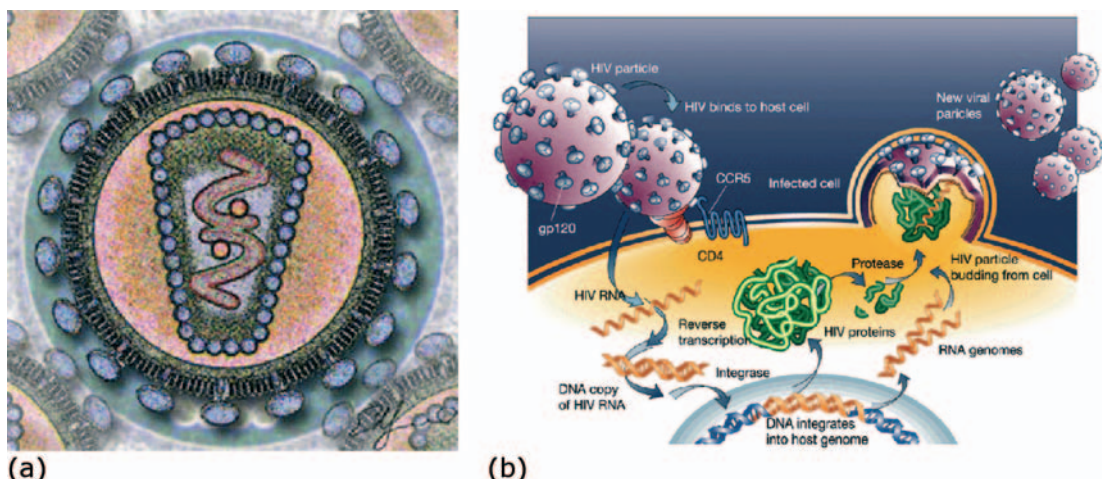


Fig A.9 (a) Rappresentazione pittorica dell'HIV (b) Il ciclo di replicazione di HIV

Infine, è degna di menzione l'ipotesi dell'origine virale del nucleo delle cellule eucariote: il nucleo potrebbe essere evoluto da un grosso e persistente virus a DNA che si sarebbe stanziato all'interno di un procariote. Qualche supporto a questa idea viene dall'analisi delle sequenze delle DNA polimerasi (un enzima per la copia del DNA): sembra che le sequenze delle polimerasi eucarioti e procarioti siano più correlate a quelle dei

virus che non tra loro. Inoltre, alcuni ricercatori ora ritengono che i virus abbiano avuto un ruolo strumentale (più una simbiosi che un parassitismo) nell'assemblaggio dei vari componenti che definiscono i diversi tipi di cellule. Questo indicherebbe che i virus sono tra i primi organismi apparsi sulla terra.

Se i virus sono da sempre considerati al confine tra vita e non vita, la questione è ancora più controversa per certe altre strut-

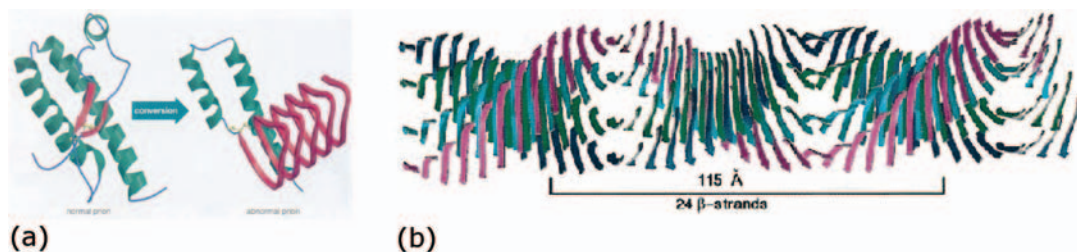


Fig A.10 (a) Modello per la convesione strutturale del prione. (b) Modello di una generica fibrilla amiloide

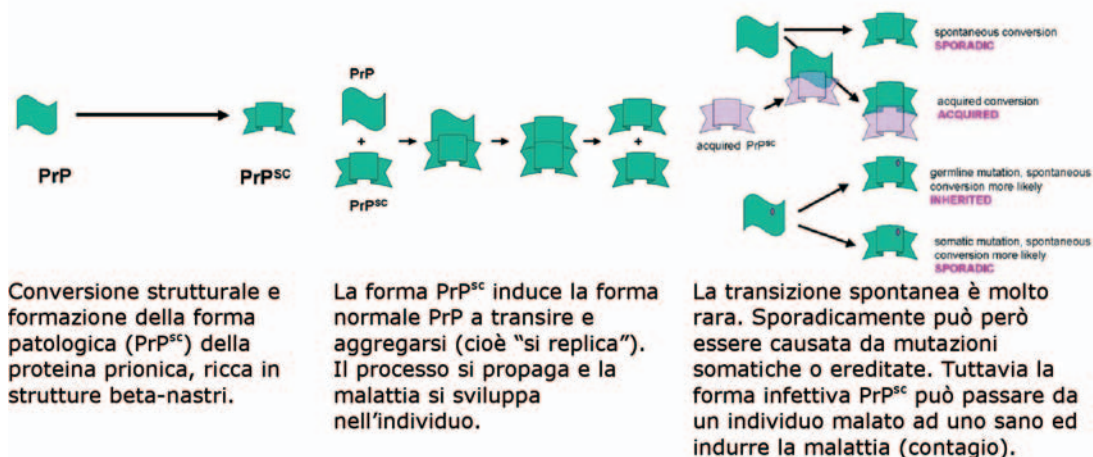


Fig A.11 Il meccanismo di replicazione e trasmissione della TSE

ture autoreplicanti, come i prioni. I prioni sono agenti infettivi proteici. La malattia prionica si manifesta quando la proteina prionica, esistente in forma normale (non infettiva) nell'organismo, si ripiega in maniera scorretta, o subisce una trasformazione strutturale, di solito da un' α -elica in un β -nastro (Fig A.10 (a)). Questo provoca il comportamento infettivo della proteina, tipicamente l'aggregazione con formazioni di fibre che e placche che si accumulano nei tessuti⁷. Il meccanismo di aggregazione non è sempre chiaro, ma in generale avviene attraverso la formazione di fibrille amiloidi dovute alla tendenza dei beta-nastri ad aggregare in foglietti (Fig A.10 (b)). Questa è ad esempio la patogenesi della encefalopatia spongiforme trasmissibile (TSE, la malattia della mucca pazza).

In questo caso l'aggregato amiloide si deposita nel tessuto cerebrale, causando la nota sintomatologia e infine la morte. In generale, il meccanismo di moltiplicazione e trasmissione dei prioni è particolarmente interessante: le proteine mal ripiegate inducono la transizione nelle proteine normali (Fig A.11), quindi in un qualche senso il prione si auto-replica. La transizione alla forma patologica può essere indotta da una mutazione e può essere inizialmente sporadica e quiescente. Ma quando viene raggiunto un certo livello la propagazione della forma infettiva può essere molto veloce e può passare ad altri individui attraverso la contaminazione con tessuti infetti o per via genetica. Questo è un esempio notevole di meccanismo di replicazione che coinvolge solo proteine.

B Teoria dell'interazione tra la luce visibile e le molecole

In questa appendice sono riportati approfondimenti sulla teoria dell'interazione tra radiazione e materia.

B.1 Diffusione di luce

Nell'ambito della teoria quasi elastica dell'interazione tra radiazione e materia, la diffusione della luce avviene perché la luce incidente induce dipoli oscillanti nelle molecole, che, a loro volta, emettono luce⁸. L'intensità della luce emessa è espressa dalle formule

$$I(\theta) = \frac{\omega_e^4 \sin^2(\theta)}{32\pi^2 c^3 \epsilon_0} |\mu_{FI}|^2 \quad \mu_{FI} = \langle F | \mu | I \rangle \quad \mu_{FI} = \alpha_{FI} E_{inc}$$

dove μ è il dipolo elettrico, α la polarizzabilità, E_{inc} il campo elettrico della luce incidente, ω_e la frequenza della luce emessa, θ l'angolo rispetto al dipolo. Il dipolo e la polarizzabilità sono calcolati tra gli stati quantici finale e iniziale. In approssimazione adiabatica, questi sono separabili nelle componenti elettroniche e vibrazionali. Inoltre, se la luce incidente è visibile, gli stati elettronici iniziale e finale sono lo stesso, perché il fotone non ha sufficiente energia per indurre la transizione elettronica. In queste condizioni e usando la teoria delle perturbazioni al secondo ordine la polarizzabilità si scrive

$$\alpha^{\alpha\beta} = \sum_r \sum_n \left[\frac{\langle \nu_f | \mu_{0r}^\alpha | \nu_n \rangle \langle \nu_n | \mu_{r0}^\beta | \nu_i \rangle}{E_r - E_0 + e_n - e_i - \omega - 1/2i\Gamma} + \frac{\langle \nu_f | \mu_{0r}^\beta | \nu_n \rangle \langle \nu_n | \mu_{r0}^\alpha | \nu_i \rangle}{E_r - E_0 + e_n - e_f + \omega + 1/2i\Gamma} \right]$$

dove E_n sono le energie degli stati elettronici, e_n le energie degli stati vibrazionali e

$$|I\rangle = |0\rangle |\nu_i\rangle \quad |F\rangle = |0\rangle |\nu_f\rangle \quad |R\rangle = |r\rangle |\nu_n\rangle \quad \mu_{r0}^\alpha = \langle r | \mu^\alpha | 0 \rangle$$

Anche se gli stati elettronici iniziale e finale coincidono (E_0), nella somma sono coinvolti stati elettronici virtuali ad alta energia. Invece gli stati vibrazionali iniziali e finali possono essere differenti (n_i e n_f). Perciò la polarizzabilità dipende da i e f . Inoltre il dipolo elettrico porta una dipendenza dalle coordinate nucleari. Utilizzando l'approssimazione armonica e passando alle coordinate normali (pesate con la massa) $\{Q\}$ la polarizzabilità si scrive

$$\alpha^{\alpha\beta}(Q) = \alpha_0^{\alpha\beta} \langle \nu_f | \nu_i \rangle + \sum_I \frac{\partial \alpha^{\alpha\beta}}{\partial Q_I} \Big|_0 \langle \nu_f | Q_I | \nu_i \rangle + \dots$$

dove il coefficiente del primo termine

$$\alpha_0^{\alpha\beta} = \sum_r \left[\frac{\mu_{0r}^\alpha \mu_{r0}^\beta}{E_r - E_0 - \omega - 1/2i\Gamma} + \frac{\mu_{0r}^\beta \mu_{r0}^\alpha}{E_r - E_0 + \omega + 1/2i\Gamma} \right]$$

è la polarizzabilità del sistema alla configurazione di equilibrio. Il primo termine sopravvive solo quando gli stati vibrazionali iniziale e finale sono lo stesso. In questo caso si è in presenza di diffusione elastica che va inclusa nella diffusione di Rayleigh. La direzione dei dipoli indotti dipende dal tensore di polarizzabilità dello stato fondamentale a_0 e la diffusione risulta essere principalmente in avanti.

Il secondo termine è responsabile della diffusione Raman. Le regole di selezione sono la caratteristica più importante della diffusione Raman: per ogni modo vibrazionale, l'intensità della luce diffusa è proporzionale al quadrato della derivata della polarizzabilità rispetto allo spostamento lungo la coordinata normale del modo. Dunque i modi i cui spostamenti non inducono un cambiamento nella polarizzabilità non sono Raman-attivi. Per i modi Raman-attivi, le regole di selezione si possono dedurre dalla teoria quantistica dell'oscillatore armonico

$$\langle \nu_n | \mathbf{Q}_I | \nu_m \rangle = \sqrt{\frac{\hbar}{2\omega}} (\sqrt{n} \delta_{n,m+1} + \sqrt{n+1} \delta_{n+1,m})$$

Sostituendo nella formula della polarizzabilità, il primo termine seleziona uno stato finale che ha un livello vibrazionale maggiore di uno, il secondo minore di uno. Questi vengono chiamati rispettivamente termini *anti-Stokes* e *Stokes*. Di solito il termine Stokes è più intenso perché proporzionale alla popolazione dello stato di partenza. Inoltre, siccome in questo caso è coinvolta non la polarizzabilità ma la sua derivata rispetto allo spostamento, la direzione dei dipoli indotti dipende anche dal modo, e quindi la distribuzione della direzione della luce diffusa non è necessariamente in avanti. Anzi, per minimizzare la componente elastica di solito la luce negli esperimenti Raman viene raccolta a 90 gradi rispetto alla direzione della luce incidente. Quindi le formule per il Raman Stokes sono⁹

$$\alpha_{Stokes}^{\alpha\beta} = \sum_{I,r} \sqrt{\frac{n_I + 1}{2\hbar\omega_I}} \frac{\partial}{\partial Q_I} \left[\frac{\mu_{0r}^\alpha \mu_{r0}^\beta}{E_r - E_0 - \hbar\omega - 1/2i\Gamma} + \frac{\mu_{0r}^\beta \mu_{r0}^\alpha}{E_r - E_0 + \hbar\omega - \hbar\omega_I + 1/2i\Gamma} \right]$$

$$I(\pi/2) = \frac{(\omega - \omega_I)^4}{32\pi^2 c^3 \epsilon_0} E_{inc}^2 (\alpha_{yy}^2 + \alpha_{zy}^2)$$

$$\langle n_I + 1 \rangle = \frac{1}{1 - e^{\hbar\omega_I/KT}}$$

Data una teoria per calcolare i dipoli di transizione e le energie degli stati elettronico, questa formula può essere usata per calcolare gli spettri Raman in qualsiasi condizione, anche tipicamente "sotto risonanza". Se si è molto "lontano dalla risonanza" (ω e ω_I trascurabili rispetto a $E_r - E_0$) le dipendenze dalla frequenza si possono eliminare e la formula è molto più facile da valutare. Di solito questa approssimazione è molto buona, specialmente se la luce incidente è rossa, poiché, a parte eccezioni, generalmente le prime transizioni elettroniche dei sistemi biologici sono nell'ultravioletto. In condizioni opposte, cioè "in risonanza" o almeno vicino alla risonanza, la luce incidente ha frequenza vicina all'energia di transizione elettronica. In questo caso un solo termine della somma su r prevale sugli altri che si possono trascurare. Si assume inoltre che la parte predominante della variazione della polarizzabilità rispetto alla coordinata normale provenga dal denominatore e si trascura la parte dovuta alla variazione dei dipoli. Questa è un'approssimazione grossolana che però cattura la fisica sottostante al fenomeno. In queste condizioni si può scrivere¹⁰

$$\frac{\partial}{\partial Q_I} \frac{\mu_{0r}^\alpha \mu_{r0}^\beta}{E_r - E_0 - \hbar\omega - 1/2i\Gamma} \simeq - \frac{\mu_{0r}^\alpha \mu_{r0}^\beta}{(E_r - E_0 - \hbar\omega - 1/2i\Gamma)^2} \frac{\partial E_r}{\partial Q_I}$$

È interessante notare che anche la dipendenza della distribuzione angolare dal modo I scompare e si può scrivere

$$I \propto \frac{(\omega - \omega_I)^4}{\omega_I(1 - e^{\hbar\omega_I/KT})} \left| \frac{\partial E_r}{\partial \mathbf{Q}_I} \right|^2$$

quindi l'intensità dipende in maniera dominante dalla derivata dell'energia dello stato eccitato rispetto alla coordinata normale. Questo si spiega, in termini semplicistici, con il fatto che in condizioni di risonanza l'eccitazione non è più virtuale ma reale. Il sistema viene promosso sullo stato eccitato e ci rimane per qualche tempo, acquisendo impulso dovuto alle forze date dalla dai gradienti dell'energia dello stato eccitato. Quando il sistema torna allo stato fondamentale si muove seguendo gli impulsi acquisiti. Quindi i modi i cui spostamenti hanno una grande proiezione sui gradienti delle PES dello stato eccitato sono amplificati selettivamente. Ovviamente in condizioni esattamente sulla risonanza viene principalmente prodotta fluorescenza, che offusca qualsiasi altro fenomeno, quindi questo tipo di esperimenti viene di solito condotto in condizioni "molto vicino" alla risonanza.

B.2 Spettroscopia in assorbimento (IR, visibile, e UV)

La spettroscopia in assorbimento della luce visibile e nei primi IR e UV si può descrivere in un unico quadro teorico. Il numero di fotoni assorbiti per unità di tempo per una radiazione incidente alla frequenza ω è

$$W_{I \rightarrow F} = \rho(\omega) \frac{E_{inc}^2}{\hbar^2} |\mu_{FI}|^2$$

$\rho(\omega)$ è la densità di fotoni ad una data frequenza. Dopo la separazione tra coordinate elettroniche e nucleari e l'espansione armonica per il dipolo si ha⁸

$$\mu_{FI} = \mu_{fi}^0 \langle \nu_f | \nu_i \rangle + \sum_I \langle \nu_f | \mathbf{Q}_I | \nu_i \rangle \frac{\partial \mu_{fi}}{\partial \mathbf{Q}_I} + \dots$$

Ciascun termine della somma corrisponde ad un picco di assorbimento localizzato all'energia della corrispondente transizione. Se la radiazione incidente è IR l'energia non è sufficiente a raggiungere una transizione elettronica, quindi i e f sono sullo stato fondamentale. Il primo termine contribuisce solo a frequenza nulla poiché ν_f e ν_i sono stati vibrazionali dello stesso stato elettronico, e quindi ortonormali. È il secondo termine a dare informazioni sullo spettro vibrazionale: le regole di selezione per l'operatore $\mathbf{Q}$ comportano un assorbimento di energia pari a $\hbar\omega_i$, e sono regolate dalla variazione del dipolo rispetto alla coordinata normale, quindi diverse, e in qualche caso complementari, a quelle dei processi Raman.

Quando la luce incidente è visibile o UV il primo termine è quello predominante. Ad alte temperature appare come un largo picco centrato all'energia della transizione elettronica. A basse temperature la struttura vibrazionale dovuta al secondo termine (integrali di sovrapposizione tra livelli vibrazionali appartenenti a livelli elettronici diversi) compare come una modulazione sovrapposta con picchi spazati di $\hbar\omega_i$.

C DFT, Car-Parrinello e Dinamica Molecolare Classica

C.1 Teoria del funzionale di Densità

La teoria del funzionale di Densità (DFT) si basa su due teoremi fondamentali formulati da Hohenberg e Kohn negli anni 60: (1) a configurazione nucleare fissata, la funzione d'onda di stato fondamentale $\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ è in corrispondenza biunivoca con la densità elettronica di stato fondamentale $\rho(\mathbf{r})$, e quindi un funzionale di densità che descrive l'energia del sistema può essere univocamente definito

$$\begin{aligned} E[\rho] &= T[\rho] + V_{\text{ext}}[\rho] + V_{\text{ee}}[\rho] \\ &= T[\rho] + \int \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + V_{\text{ee}}[\rho] \end{aligned}$$

(2) Il funzionale di energia viene minimizzato dalla densità corrispondente allo stato fondamentale; in quel caso esso dà l'energia di stato fondamentale

$$\langle \tilde{\Psi} | \hat{H} | \tilde{\Psi} \rangle = T[\tilde{\rho}] + \int \tilde{\rho}(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + V_{ee}[\tilde{\rho}] = E[\tilde{\rho}] \geq E_0[\rho]$$

Il vantaggio di questa formulazione rispetto a quella di Schrödinger è che la variabile è una funzione di singola variabile (la densità) invece che una funzione di n variabili (la funzione d'onda elettronica totale). Tuttavia solo successivamente la teoria fu riformulata in forma utile da Kohn e Sham che ebbero l'idea di decomporre la funzione d'onda multi-elettronica nel prodotto di orbitali di singola particella, cosicché la densità diventa

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N |\phi_i(\mathbf{r})|^2$$

Decomponendo il funzionale di energia nella somma dei termini cinetico, di potenziale esterno e di Hartree (noti esplicitamente in funzione della densità) più una parte ignota chiamata potenziale di scambio e correlazione E_{xc}

$$E^{KS}[\rho] = T_s[\rho] + \int d\mathbf{r} v(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} \int d\mathbf{r} V_H(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) + E_{xc}[\rho] \quad T_s[\rho] = \sum_i^N \left\langle \phi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \phi_i \right\rangle$$

e usando il principio variazionale e la decomposizione in orbitali per la densità si ottiene

$$\left\{ -\frac{1}{2} \nabla^2 + v(\mathbf{r}) + V_H(\mathbf{r}) + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta n(\mathbf{r})} \right\} \phi_i(\mathbf{r}) = \sum_j \Lambda_{ij} \phi_j(\mathbf{r})$$

che ha la forma di un'equazione di Schrödinger di singolo elettrone in un potenziale effettivo chiamato potenziale Kohn-Sham che è la derivata del potenziale di scambio e correlazione rispetto alla densità (Λ_{ij} sono moltiplicatori di Lagrange che tengono in conto l'ortonormalità degli orbitali).

$E_{xc}[r]$, è l'unica parte ignota del sistema, per la quale vengono usate diverse approssimazioni¹¹. Con questa formulazione, il problema multi-elettronico è decomposto in N problemi di singolo elettrone in un potenziale esterno efficace che è la somma di una parte coulombiana più la parte di scambio e correlazione. Questa teoria può essere vista come l'estensione della teoria di Hartree-Fock e permette un guadagno estremo di costo computazionale rendendo possibile la modellizzazione di sistemi contenenti fino a centinaia di atomi, considerevolmente più grandi di quelli accessibili con metodi multi-configurazionali di meccanica quantistica a parità di accuratezza, almeno per le proprietà di stato fondamentale.

In $E_{xc}[r]$ è nascosta tutta l'ignoranza sul sistema. Nel caso generale questo funzionale non è noto, ma se ne possono fare diverse approssimazioni accurate. Le più usate sono basate sull'approssimazione di densità locale (LDA): si assume che un sistema con una densità non uniforme sia localmente approssimabile con un gas elettronico uniforme con la stessa densità locale. Il vantaggio è che in questo modo il funzionale si può scrivere in funzione dell'energia di scambio e correlazione per un gas di elettroni uniforme, determinata accuratamente attraverso regole di somma e da simulazioni Monte Carlo sul gas di elettroni a diverse densità¹². Funzionali più sofisticati includono correzioni gradiente all'approssimazione LDA (GGA, Generalized Gradient Corrected functionals), o correzioni che migliorano la parte dispersiva delle interazioni di VdW, che è uno dei principali problemi della LDA¹¹.

La DFT è una teoria di stato fondamentale. Tuttavia la sua estensione dipendente dal tempo (TDDFT) può tenere conto di certe proprietà degli stati eccitati. Essa si basa su un principio variazionale per il funzionale di azione e la sua formulazione generale è piuttosto complessa. Nell'ambito della teoria della risposta lineare le energie di eccitazione sono i poli della funzione di risposta ad una perturbazione infinitesima del potenziale esterno. Usando la TDDFT in risposta lineare, l'equazione per i poli diventa un'equazione agli autovalori¹³

$$\sum_{a'i'\sigma'} \left[\delta_{a\sigma'} \delta_{aa'} \delta_{ii'} (\epsilon_{j\sigma} - \epsilon_{k\sigma})^2 + 2\sqrt{\epsilon_{a\sigma} - \epsilon_{i\sigma}} K_{ai\sigma, a'i'\sigma'}(\Omega) \sqrt{\epsilon_{a'\sigma'} - \epsilon_{i'\sigma'}} \right] \beta_{a'i'\sigma'}$$

$$= \Omega^2 \beta_{ai\sigma}$$

i cui autovalori sono il quadrato delle energie di eccitazione e gli autovettori sono correlati alle forze di oscillatore (ovvero le intensità) delle transizioni. In questa equazione il kernel è

$$K_{jka, j'k'a'}(\omega)$$

$$= \int d^3r \int d^3r' \varphi_{ja}^*(\mathbf{r}) \varphi_{ka}(\mathbf{r}) \left[\frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + f_{xc\sigma\sigma'}(\mathbf{r}, \mathbf{r}', \omega) \right] \varphi_{j'a'}(\mathbf{r}') \varphi_{k'a'}^*(\mathbf{r}')$$

(φ sono gli orbitali Kohn-Sham e s è l'indice di spin), dove f_{xc} è la derivata seconda del funzionale di energia di scambio e correlazione rispetto alla densità. Come nel caso della DFT statica, bisogna usare delle approssimazioni per il funzionale ignoto f_{xc} , e la scelta più ovvia è la diretta estensione della LDA, chiamata LDA adiabatica¹³. Se il kernel fosse nullo i poli coinciderebbero con i livelli energetici delle equazioni di Kohn-Sham ϵ_{is} , che quindi si possono considerare l'approssimazione di ordine zero per le energie di eccitazione. Le equazioni di sopra rappresentano l'approssimazione al primo ordine e coinvolgono la somma su tutti gli orbitali di KS. La correzione può essere anche rilevante, fino al 50% dell'ordine zero.

C'è evidentemente una certa quantità di approssimazione in questa formulazione: l'accuratezza delle energie di eccitazione va dal 5% al 20% ed è fortemente dipendente dall'estensione del sistema elettronico e dal suo grado di delocalizzazione¹⁴. Tuttavia, le geometrie di stato eccitato e le proprietà vibrazionali sono rappresentate accuratamente. Il vantaggio di questa teoria è che è praticamente l'unica ad avere un costo computazionale è sufficientemente piccolo da poter essere applicata a sistemi di interesse biologico.

C.2 Dinamica Molecolare Classica

Quando si parla di Dinamica Molecolare Classica di solito si sottintende l'approccio al livello atomico (all-atom) alla descrizione del sistema, che viene considerato un insieme di centri interattivi posizionati su ciascun atomo. Le energie del sistema, invece di venire calcolate con metodi quantistici, vengono approssimate con funzioni analitiche (dette Campo di Forze) i cui parametri vengono determinati o dal confronto con le energie calcolate quantisticamente su piccole molecole, o confrontando con strutture e proprietà termodinamiche sperimentali, o entrambe le cose. I vari campi di forze differiscono sia per il tipo di parametrizzazione che per la forma analitica dei termini. I campi più usati per i sistemi biologici hanno la seguente forma:

$$E = \sum_{\text{bonds}} k_b (d - d_0)^2 + \sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{dihedrals}} k_\phi [1 + \cos(n\phi + \delta)]$$

$$+ \sum_{\text{non-bonded pairs AB}} \left\{ \epsilon_{AB} \left[\left(\frac{\sigma_{AB}}{r_{AB}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{AB}}{r_{AB}} \right)^6 \right] + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_A q_B}{r_{AB}} \right\}$$

I primi tre termini descrivono i legami covalenti, rispettivamente, la lunghezza di legame (d), l'angolo tra tre atomi legati (θ) e il diedro tra quattro atomi legati (ϕ), i due successivi descrivono le interazioni non legate, cioè le forze di VdW e l'interazione elettrostatica¹⁵. Implicita in questa descrizione è l'assunzione che il sistema segua una dinamica adiabatica, cioè non cambi la PES durante il moto. Non sono generalmente permesse reazioni chimiche che coinvolgano la formazione o rottura di legami. Infatti il limite di questo approccio è la trasferibilità: campi di forze che sono parametrizzati per funzionare in certe condizioni termodinamiche e con certe topologie di legame possono non funzionare in condizioni diverse. A dispetto di questi limiti, gli approcci basati sui campi di forze empirici sono i più usati per simulare sistemi delle dimensioni delle proteine. Sono inoltre adattabili a diversi metodi di esplorazione dello spazio configurazionale.

La dinamica molecolare è uno dei possibili metodi di esplorazione dello spazio delle fasi. Il sistema viene fatto evolvere secondo le equazioni del moto di Newton. Per simulazioni ad energia totale costante (insieme statistico microcanonico) le equazioni sono risolte con algoritmi basati sullo sviluppo in serie di Taylor delle posizioni a intervalli di tempo successivi infinitesimi (o passi di integrazione, timestep Δt). Tuttavia in generale le simulazioni ad energia costante non sono il modo più efficiente per esplorare lo spazio delle fasi. Al fine di simulare condizioni più simili a quelle reali (temperatura e pressione costanti) e di esplorare in maniera più efficiente lo spazio configurazionale si usano termostati e barostati. Il più semplice termostato consiste nel riscaldare le velocità ad ogni passo di integrazione. Alternativamente si possono introdurre gradi di libertà fittizi che descrivono il bagno termico (e/o di pressione) per simulare accuratamente l'insieme statistico canonico¹⁶.

C.3 Dinamica Molecolare Stocastica

La dinamica stocastica si usa per simulare l'effetto degli urti casuali delle molecole del solvente sulla dinamica del soluto. Una possibilità è usare l'equazione di Langevin

$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = F_i(t) - \gamma m_i \frac{dr_i}{dt} + R_i(t)$$

dove γ è una costante di smorzamento e R_i è la forza stocastica agente sul singolo atomo del soluto. Affinché la temperatura rimanga costante, la perdita di energia dovuta allo smorzamento deve essere uguale al lavoro della forza stocastica. Per questo, la dinamica stocastica può essere considerata un termostato. Nel limite sovra-smorzato, il termine di secondo ordine può essere trascurato e l'equazione può essere riscritta nella forma

$$dr_i = \frac{D_i}{k_B T} F_i(t) dt + \bar{r}_i(t)$$

che descrive la dinamica Browniana. Il vantaggio rispetto alla dinamica di Langevin è che l'integrazione di una equazione di primo grado è molto più efficiente. Nella pratica, questo significa che si possono scegliere passi di integrazione molto più grandi. Il coefficiente di diffusione D_i è

$$D_i = \frac{k_B T}{6\pi\eta(r_i + 1.4 \text{ \AA})}$$

dove r_i è il raggio idrodinamico, η la viscosità del solvente. D_i è collegato a γ dall'equazione $\gamma = K_B T / mD$.

C.4 Simulazioni Monte Carlo

La dinamica molecolare può dare un'idea realistica della dinamica del sistema perché la variabile di integrazione è un tempo reale, quindi le costanti di tempo del sistema possono essere riprodotte. Tuttavia non è il sistema più efficiente per esplorare lo spazio delle configurazioni. Le simulazioni di tipo Monte Carlo sono più efficienti a questo scopo. Consistono essenzialmente nel produrre una traiettoria in cui ogni passo viene accettato o meno su basi probabilistiche. Ad esempio, l'algoritmo Metropolis prevede i seguenti passi:

1. data la configurazione iniziale, valutare l'energia del sistema, ϵ_0
2. fare un passo casuale e valutare l'energia del sistema nel nuovo stato, ϵ_1
3. se $\epsilon_1 < \epsilon_0$ la nuova configurazione viene accettata con probabilità 1; altrimenti la nuova configurazione viene accettata con probabilità $\exp(-\Delta\epsilon/KT)$
4. ripetere da 1.

Con questo algoritmo il sistema è campionato secondo la statistica di Boltzmann. Chiaramente il passo di integrazione non ha qui significato di tempo reale, per cui i metodi Monte Carlo sono spesso usati quando una dinamica realistica non è importante, ma viceversa, è importante un campionamento efficiente.

C.5 Dinamica Molecolare Car-Parrinello

La dinamica Car-Parrinello è una maniera efficiente per combinare la descrizione quantistica della dinamica elettronica con la descrizione classica della dinamica nucleare sulle superfici di energia potenziale. Si parte dalla separazione adiabatica tra dinamica nucleare ed elettronica. La dinamica nucleare viene descritta classicamente, mentre il problema quantistico elettronico è risolto nell'ambito della teoria DFT. Una possibilità è seguire il seguente algoritmo

1. Data la configurazione iniziale degli atomi, risolvere le equazioni di KS per gli elettroni
2. Valutare l'energia del sistema e le sue derivate rispetto alle coordinate nucleari (le forze)
3. Utilizzando queste forze evolvere il sistema di un passo usando un qualsiasi algoritmo sopra descritto per la dinamica dei nuclei
4. Ripetere da 1.

Questa è la cosiddetta dinamica molecolare di Born-Oppenheimer. Ad ogni passo dei nuclei è necessario risolvere le equazioni di KS elettroniche, che implica un ciclo completo di ottimizzazione elettronica.

L'idea sottostante alla dinamica Car-Parrinello consiste invece nel trasformare il problema di KS in un problema lagrangiano classico: tramite l'introduzione di una dinamica fittizia degli orbitali si definisce una nuova Lagrangiana che ha come soluzione statica gli orbitali di KS. Questa Lagrangiana classica elettronica, accoppiata alla Lagrangiana dei nuclei, definisce una dinamica accoppiata elettroni-nuclei, descritta dalle seguenti equazioni

$$M_I \ddot{\mathbf{R}}_I(t) = - \frac{\partial E^{KS}}{\partial \mathbf{R}_I} + \sum_{ij} \Lambda_{ij} \frac{\partial}{\partial \mathbf{R}_I} \langle \phi_i | \phi_j \rangle$$

$$\mu \ddot{\phi}_i(t) = - \frac{\delta E^{KS}}{\delta \langle \phi_i |} + \sum_j \Lambda_{ij} | \phi_j \rangle$$

μ è una massa fittizia per la dinamica degli orbitali. Se $\mu=0$ la seconda equazione è esattamente equivalente all'equazione di KS per gli orbitali e il sistema riproduce la dinamica di Born-Oppenheimer. Se μ è sufficientemente piccola comunque gli orbitali rimangono sempre in prossimità del minimo e quindi vicino alla soluzione esatta. Inoltre, con una μ non nulla è possibile seguire il presente algoritmo che definisce la dinamica di Car-Parrinello

1. Data la configurazione nucleare iniziale, si risolvono le equazioni di KS con sistemi convenzionali
2. Si valutano le forze sui nuclei come nel caso della dinamica di Born-Oppenheimer e si attua un passo nucleare
3. Allo stesso tempo si valutano le forze fittizie agenti sugli orbitali, tramite le derivate funzionali di E^{KS} rispetto agli orbitali e sulla base di queste si attua un passo di dinamica per gli orbitali. I passi 2+3 portano il sistema in una nuova configurazione nucleare ed elettronica
4. Ripetere da 2.

Il vantaggio rispetto alla dinamica di Born Oppenheimer è che, scegliendo opportunamente μ e l'ampiezza del passo di integrazione, è sufficiente un solo passo elettronico per ogni passo nucleare. La configurazione elettronica non sarà mai esattamente quella minimale (corrispondente al vero stato fondamentale), ma quasi, perché la dinamica Car-Parrinello consente agli elettroni di seguire la dinamica nucleare mantenendosi in vicinanza del minimo della Lagrangiana totale, se μ è sufficientemente piccola. D'altra parte, μ limita l'ampiezza del passo di integrazione, e quindi deve essere sufficientemente grande da rendere l'integrazione efficiente.

In conclusione, la dinamica Car-Parrinello è un "trucco" per effettuare l'evoluzione adiabatica degli elettroni mentre i nuclei si muovono sulla PES di stato fondamentale, sebbene il vero stato fondamentale non sia mai esattamente realizzato. L'errore è misurato da μ , e può quindi essere reso piccolo a piacere.

C.6 Meta-Dinamica

Man mano che il sistema diventa più grande, il problema del campionamento efficiente dello spazio delle configurazioni diventa più pesante. Abbiamo visto nelle sezioni precedenti alcuni modi per velocizzare la dinamica, o l'uso di dinamica stocastica per un campionamento più efficiente.

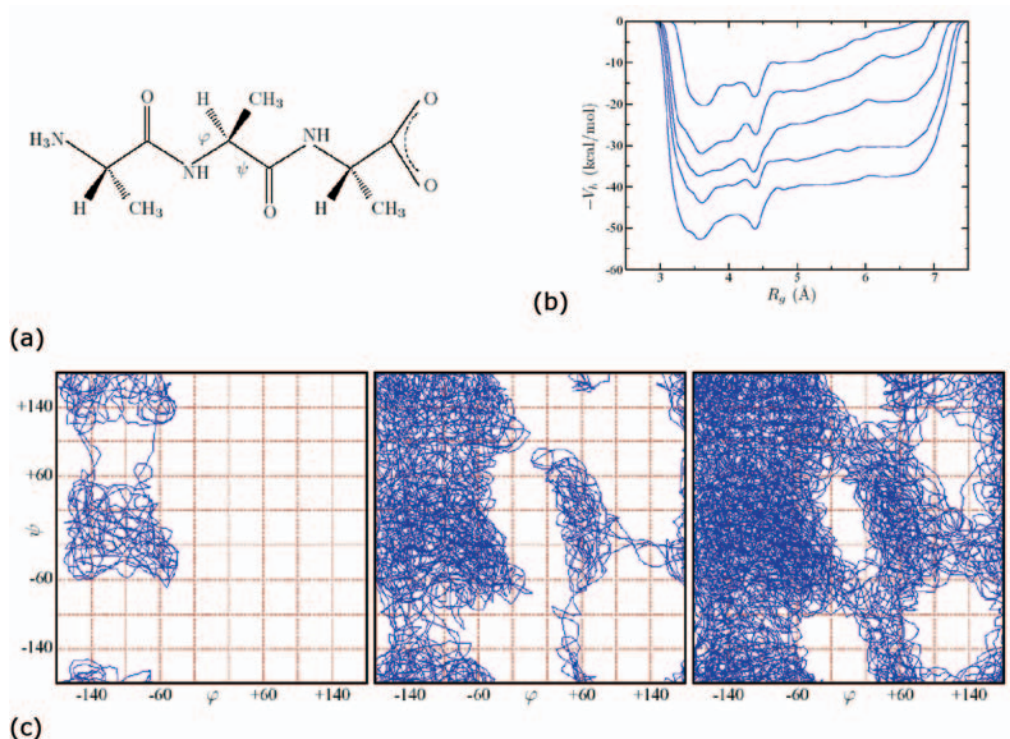


Fig C.1 (a) tripeptide di alanina (b) Evoluzione del potenziale metadinamico dipendente dal tempo in funzione della variabile collettiva (raggio di girazione) (c) popolazione della mappa di Ramachandran del tripeptide a tre tempi successivi

Un modo alternativo sfrutta il fatto che per ogni processo ci sono alcune variabili (eventualmente collettive) più rilevanti di altre (tipicamente le coordinate di reazione) e che l'esplorazione dei potenziali relativi a queste variabili esaurisca la dinamica essenziale del sistema. Date dunque le variabili collettive s_i , $i = 1, n$ le superfici di energia libera (FES) relative a queste variabili $F(s)$ vengono efficientemente esplorate con un particolare artificio: ad ogni passo all'energia potenziale del sistema viene aggiunto un potenziale dalla forma gaussiana nella variabile s_i ¹⁷

$$V_G(s(x), t) = w \sum_{\substack{t' = \tau_{G,1}, \tau_{G,2}, \tau_{G,3}, \dots \\ t' < t}} \exp \left(- \frac{(s(x) - s(x_G(t')))^2}{2\delta s^2} \right)$$

in modo che il sistema si muove sotto l'influenza di un potenziale dipendente dal tempo $V(x) + V_G(s(x), t)$ che ha l'effetto di respingere il sistema fuori dalle buche del potenziale "reale" $V(x)$. Alla fine della simulazione l'energia potenziale totale del sistema sarà pressoché costante, e quindi il negativo di $V_G(s(x), t)$ approssimerà l'energia libera nelle variabili s :

$$F_G(s, t) = -w \sum_{\substack{t' = \tau_{G,1}, \tau_{G,2}, \tau_{G,3}, \dots \\ t' < t}} \exp \left(- \frac{(s - s(x_G(t')))^2}{2\delta s^2} \right)$$

Quindi, la metadinamica, oltre ad un sistema veloce per esplorare lo spazio conformazionale che può essere pieno di valli difficilmente valicabili, è un sistema per valutare l'energia libera, che altrimenti richiederebbe simulazioni lunghe per avere una vasta statistica.

Osserviamo che questo tipo di approccio può essere applicato ad un qualsiasi sistema sia descritto da campi di forze empirici che all'interno di un approccio di tipo Car-Parrinello. Il risultato finale è comunque un'accelerazione della dinamica che sfugge velocemente i minimi di potenziale per esplorare quelli adiacenti. Come in altri approcci stocastici, la dinamica temporale non è realistica, anche se è collegata in qualche modo all'evoluzione reale sulle FES.

La Fig C.1 illustra questi concetti sulla simulazione della dinamica di un tripeptide di alanina. La coordinata collettiva in questo caso è il raggio di girazione, che misura la dimensione del sistema. Man mano che il tempo passa la FES è sempre meglio definita. L'efficienza del campionamento dello spazio conformazionale è testimoniata dalla accurata riproduzione della mappa di Ramachandran, particolarmente difficile da riprodurre a causa delle alte barriere rotazionali che il sistema deve superare.

References

- 1 *X-ray spectroscopy. An introduction* Agarwal (1979)
- 2 *The Basics of NMR* Joseph P. Hornak <http://www.cis.rit.edu/htbooks/nmr/>
- 3 *An introduction to mathematical modeling in physiology, cell biology, and immunology* American Mathematical Society short course (2001)
- 4 W Gilbert *The RNA World* Nature 319, 618 (1986)
- 5 *Biochemistry* Matthews and Van Holden (1995) (Benjamin-Cummings)
- 6 R.A. Weiss, EMBO reports 4, S1, S10-S14 (2003)
- 7 Three interesting papers on prions: Nature 428 pp 265, 319, 323 (2004), F. Eghiaian, Curr Opin Struct Biol 15, 724-730 (2005)
- 8 C. Herrmann, M Reiher "First principle approach to vibrational spectroscopy of biomolecules" Top Curr Chem, 268, 85-132 (2007)
- 9 J. Neugebauer, M Reiher, C. Kind B.A. Hess, J Comput Chem 23, 895-910 (2002)
- 10 L. Jensen, L.L. Zhao, J. Autschbach, GC, Schatz, J Chem Phys 123, 164110 (2005)
- 11 J Thar, W Reckien, B Kirchener, Car Parrinello Molecular Dynamics Simulations and Biological systems, Top Curr Chem 268, 133-171 (2006)
- 12 DM Ceperley, BJ Alder, Phys Rev Lett 47, 566 (1980); D Ceperley Phys Rev B 1, 3126 (1978); B Tanatar DM Ceperley Phys Rev B 39, 5005 (1989).
- 13 MAL Marquez, EKI Gross, Annu Rev Phys Chem 55, 427-55 (2004)
- 14 R Nifosi, P Amat, V Tozzini, J Comput Chem 28 2366-2377 (2007)
- 15 H M Senn, W Thiel QM/MM Methods for Biological Systems Top Curr Chem 268, 173-290 (2006)
- 16 *Understanding Molecular Simulations* Frenkel, Smit, Academic Press Ed (1996)
- 17 A Laio, A Rodrigues-Forte, FL Gervasio, M Ceccarelli, M Parrinello, J Phys Chem B, 109 6714-6721 (2005); Babin V, Roland C, Darden TA, Sagui C, J Chem Phys. 125 204909 (2006)

Progetto melanoma all'Istituto Nazionale Tumori di Milano: Storia di un metodo spettrofotometrico per la classificazione delle lesioni pigmentate della cute

Carrara Mauro, Tomatis Stefano, Bono Aldo,
Lualdi Manuela, Colombo Ambrogio e Marchesini Renato

Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale Tumori"

Introduzione

*"Niente di grande è stato fatto al mondo
senza il contributo della passione"*
G. Hegel

Il termine *progresso scientifico* indica il processo di avanzamento e sviluppo di qualsiasi tecnologia o metodica con la finalità di aumentare la conoscenza e, possibilmente, il benessere dell'uomo. Tale processo di innovazione può manifestarsi sostanzialmente in due modi differenti. Il primo modo si potrebbe definire del *"grande salto"*, ed è rappresentato da un'invenzione o da una scoperta di una tale importanza e originalità da cambiare nettamente il rapporto tra uomo e natura. La storia insegna che tale invenzione può essere frutto di un'intuizione particolarmente felice oppure una semplice conseguenza del caso e/o della fortuna (es.: Roentgen ed i raggi X, Fleming e la penicillina). La seconda maniera con la quale ha luogo il progresso scientifico si può riassumere invece con il termine *sviluppo incrementale* ed è quella di gran lunga più frequente in ambito scientifico e industriale. Rappresenta il modo di lavorare della maggior parte dei ricercatori e consiste nell'affrontare e possibilmente risolvere piccoli aspetti di un problema più ampio, applicare tecniche già note a campi inesplorati o contribuire al miglioramento di metodi o strumenti già esistenti.

La spettrofotometria applicata alla classificazione delle lesioni pigmentate della cute, in studio presso la Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" (INT) di Milano da più di quindici anni, rappresenta un esempio interessante di sviluppo incrementale di una tecnologia. Questo articolo vuole ripercorrere in maniera sintetica i passi decisivi svolti nel corso degli anni che hanno permesso di passare da una pura intuizione iniziale ad un innovativo strumento per la diagnosi assistita del melanoma.

La strada percorsa

*"Tutto ciò che è moderno viene prima
o poi superato"*
O. Wilde

Quando un medico esamina la superficie cutanea di un paziente alla ricerca di un eventuale melanoma, egli esegue principalmente un'analisi soggettiva della morfologia e del colore di tutte le lesioni della cute, cercando di capire se si tratti di banali nei o se qualcuna possa rappresentare una neoplasia. La domanda alla base fu la seguente: è possibile realizzare uno strumento in grado di replicare artificialmente il processo cognitivo di un clinico esperto?

A partire dagli inizi degli anni 90, in uno studio pionieristico svolto presso l'INT si è applicata la spettrofotometria quale strumento per la lettura oggettiva del grado di pigmentazione delle lesioni e si sono sviluppati algoritmi opportuni per l'analisi e la classificazione dei dati acquisiti.

I primi risultati risalgono al 1991 e si riferiscono ad uno spettrofotometro con sfera integratrice capace di fare misure della riflettanza media di una regione circolare di cute del diametro minimo di 5mm¹. Lo strumento adottato è rappresentato in figura 1. Su un campione di 24 lesioni (12 melanomi), questa metodica permise di evidenziare l'esistenza di differenze spettrali tra nevi e melanomi². Lo strumento presentava però alcuni inconvenienti: la misura veniva mediata su una regione di cute troppo estesa e quindi non consentiva misure puntuali più specifiche o misure di lesioni di dimensioni inferiori a quella della finestra di acquisizione, la misurazione dipendeva direttamente dal punto in cui questa veniva eseguita (scarsa riproducibilità), l'ingombro della sfera integratrice limitava l'accessibilità della sonda di acquisizione che non poteva essere usata in

tutti i distretti corporei. Considerati questi limiti e preso altresì atto dei risultati comunque incoraggianti ottenuti con questa prima tecnologia, si ritenne giustificato lo sviluppo di uno strumento più evoluto, che ovviasse ai limiti precedentemente descritti.



Figura 1: L'evoluzione strumentale nel corso degli anni. Il sistema di acquisizione con sfera integratrice (prima generazione).

Nel 1995 venne quindi messo a punto un telespettrofotometro (figura 2) in grado di acquisire immagini mediante una telecamera CCD alla quale erano applicati in successione alcuni filtri monocromatici, compresi tra 420nm (viola) e 1040nm (vicino infrarosso)³. Tale strumento venne adottato fino al 2001, permettendo di acquisire *in vivo* più di 600 lesioni cutanee (compresi 80 melanomi) che vennero successivamente asportate e sottoposte ad esame istologico⁴⁻⁸. Pur avendo risolto i principali problemi del primo spettrofotometro, erano presenti ancora alcuni inconvenienti quali, ad esempio, la maneggevolezza del nuovo sistema, il tempo troppo elevato per l'acquisizione delle immagini (per ogni lesione erano necessari dai 5 ai 10 minuti) nonché la scarsa risoluzione spaziale della telecamera. Parallelamente all'evoluzione strumentale, considerato anche il crescente numero di lesioni che venivano reclutate, si studiarono metodi matematici più evoluti per la classificazione delle lesioni a partire dalle immagini acquisite. Si passò quindi dall'analisi discriminante (DA) allo studio delle reti neurali (RN) le quali si dimostrarono di gran lunga più accurate per la discriminazione tra nevi e melanomi. L'effi-

cienza delle RN venne dimostrata dai risultati di uno studio pubblicato nel 2003 dove la stessa popolazione di lesioni veniva classificata sia con DA che con RN⁹. La peculiarità delle RN è quella di essere composte da una serie di elementi computazionali organizzati in maniera tale da riprodurre il sistema di connessione dei neuroni del cervello umano.



Figura 2: L'evoluzione strumentale nel corso degli anni. Il telespettrofotometro (seconda generazione)

A partire dal 2001 si passò ad usare un sistema che possedeva le caratteristiche necessarie ad una sua eventuale commercializzazione e che consentiva l'acquisizione delle immagini multispettrali in circa 2 secondi, con una risoluzione 10 volte migliore del telespettrofotometro precedente¹⁰. Questo strumento è costituito schematicamente da uno spettrofotometro inserito all'interno di un computer e da un manipolo esterno, facilmente maneggevole, per l'acquisizione delle immagini (figura 3). In un arco di tempo di cinque anni venne profuso uno sforzo ingente che permise l'acquisizione di quasi 4000 lesioni (compresi ca. 300 melanomi). Questo enorme database di lesioni permise di studiare la reale applicabilità di un sistema tarato per riconoscere il melanoma, su una popolazione di nevi che iniziava ad approssimare con una certa verosimiglianza quella realmente esistente. Non vennero quindi scelti unicamente casi selezionati, ovvero solo lesioni delle quali si sarebbe avuto successivamente un esito istologico, bensì si acquisirono anche approssimativa-

mente 2000 nevi reputati dai clinici sicuramente benigni e non meritevoli di un controllo istologico. Il modello matematico adottato per la loro classificazione fu una RN, opportunamente architettata e tarata con un gruppo di nevi destinato alla sua istruzione.



Figura 3: L'evoluzione strumentale nel corso degli anni. Il sistema spettrofotometrico più recente (terza generazione)

I risultati ottenuti a seguito del lavoro di ricerca compiuto nell'arco di tempo citato è riassunto nel grafico di figura 4. Tale grafico rappresenta in maniera paradigmatica il concetto di sviluppo incrementale di un'innovazione, citato nella parte introduttiva di questo articolo. Da esso infatti si evince come, ad ogni miglioramento del sistema di acquisizione dei dati spettrofotometrici o del metodo di

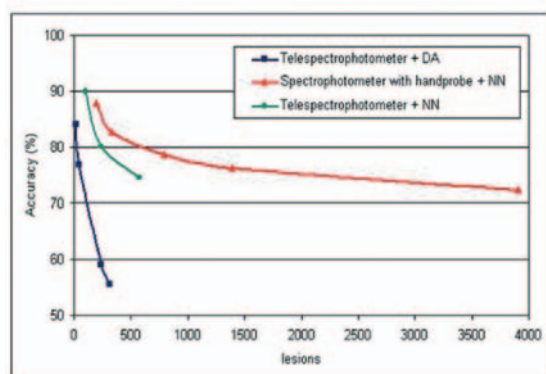


Figura 4: Accuratezza nella classificazione delle lesioni della cute in funzione del numero di lesioni analizzate. Sono riportati i risultati ottenuti con due diversi strumenti di acquisizione (telespettrofotometro e spettrofotometro) e due diversi modelli di classificazione (analisi discriminante (DA) e reti neurali (NN))

elaborazione degli stessi, è seguito un incremento significativo nell'accuratezza di classificazione. Dal grafico si nota anche come all'aumentare del numero di lesioni elaborate, la capacità del sistema nel riconoscere correttamente una lesione diminuisce, qualsiasi sia lo strumento utilizzato. La curva di accuratezza tende ad un limite inferiore, che rappresenta l'abilità del sistema nel riconoscere una popolazione molto grande di lesioni, ovvero la popolazione *reale*.

Sviluppi recenti

"Il vero viaggio di scoperta non consiste nel cercare nuove terre, ma nell'avere nuovi occhi" M. Proust

Al fine di affiancare con efficacia un clinico *esperto* nella diagnosi del melanoma, lo strumento deve fornire un parere diagnostico indipendente da quello del clinico con un'accuratezza non lontana da quella dell'esame istologico. Questa condizione è estremamente importante, in quanto, se non soddisfatta, porterebbe pericolosamente a troppi falsi negativi (melanomi non riconosciuti come tali) o a un elevato incremento di falsi positivi (nevi diagnosticati erroneamente come melanomi e inutilmente sottoposti alla chirurgia). In entrambi i casi, verrebbe meno la sua utilità ed il responso del clinico esperto, da solo, sarebbe preferibile.

Benché incoraggiati dal costante progresso nei risultati, sulla base della considerazione appena espressa, di recente è stata rivista la "filosofia" che sottende allo strumento ed al suo scopo applicativo. Infatti, per quanto la tecnologia possa ancora evolvere, oggi giorno sembra impossibile potere creare uno strumento non invasivo capace di replicare l'istologia. I parametri valutati *in vivo* sono diversi e non potranno mai essere altrettanto significativi quanto quelli valutati al microscopio dall'istopatologo¹¹.

Si è quindi temporaneamente abbandonata la ricerca di uno strumento per discriminare i melanomi da tutte le altre lesioni benigne, e si è sviluppato un sistema in grado di riprodurre la decisione clinica di procedere o no all'escissione di una lesione. In fondo, questo è quello che fa un medico esperto: egli non decide se una lesione sia o non sia un melanoma, bensì egli decide quali lesioni abbiano le caratteristiche tali da *rischiare* (in termini probabilistici) di essere melanomi. Un siste-

ma di questo tipo potrebbe essere utile ad un clinico non esperto in fase di diagnosi di primo livello, supportandolo nell'identificazione delle lesioni che richiedono ulteriori accertamenti. Esso fungerebbe da "filtro" per le lesioni da sottoporre al medico esperto allo stesso modo come il medico esperto funge da "filtro" per le lesioni da sottoporre al patologo.

In figura 5 sono mostrati i risultati ottenuti su un campione di 3906 lesioni, suddiviso in 1966 lesioni giudicate dal clinico meritorie di esame istologico (compresi 287 melanomi) e 1940 lesioni reputate palesemente benigne e quindi non asportate. Sensibilità e specificità indicano rispettivamente la frazione di lesioni meritorie di esame istologico e di lesioni palesemente benigne riconosciute come tali dal sistema (curva ROC blu). Nello stesso grafico è riportata una ulteriore curva ROC (curva ROC rossa) che indica invece la frazione di melanomi correttamente riconosciuti tra le lesioni giudicate meritevoli di escissione chirurgica.

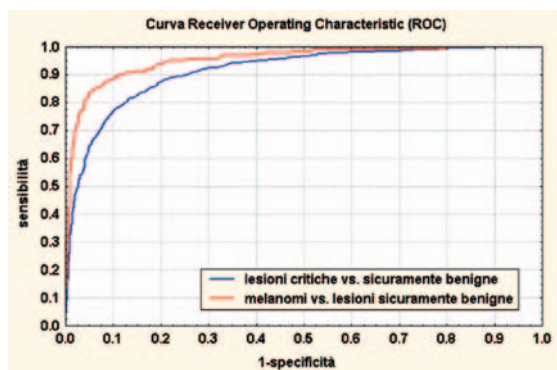


Figura 5: Curve ROC di classificazione delle lesioni cutanee. In blu è rappresentata la frazione di lesioni critiche e di lesioni palesemente benigne riconosciute come tali dal sistema. In rosso è indicata invece la frazione di melanomi correttamente riconosciuti tra le lesioni giudicate meritorie di escissione

Dal grafico si evince come fissando una soglia di specificità del 90%, il 78% delle lesioni giudicate dal clinico come meritorie di escissione sono riconosciute dal sistema come tali, e tra queste vi è il 90% dei melanomi. Mentre con una soglia di specificità dell'80%, il sistema riconosce l'88% delle lesioni giudicate dal clinico come meritorie di escissione, e tra queste vi è il 95% dei melanomi. Questi risultati sono molto incoraggianti e dimostrano come il sistema spettro-

rofotometrico sia in grado di riprodurre con buona accuratezza la decisione del clinico esperto in merito all'escissione di una lesione cutanea.

Sviluppi futuri

"C'è vero progresso solo quando i vantaggi di una nuova tecnologia diventano per tutti." H. Ford

Ragionevolmente, la tecnologia sviluppata non ha raggiunto ancora il culmine, ma *sviluppi incrementali* sono ancora possibili nell'immediato futuro. Anzi, affinché lo strumento per la diagnosi del melanoma possa realmente affermarsi e trovi ampio impiego clinico, questi *sviluppi incrementali* risultano allo stato attuale strettamente necessari. Mentre a nostro avviso le reti neurali rappresentano un ottimo modello matematico anche da adottare nel prossimo futuro, il "salto di qualità" potrà essere ottenuto sviluppando uno strumento di "quarta generazione" sulla base dell'esperienza maturata fino ad ora.

Bibliografia

- [1] Marchesini R, Brambilla M, Clemente C, Maniezzo M, Sichirollo AE, Testori A, Venturoli DR, Cascinelli N.
In vivo spectrophotometric evaluation of neoplastic and non-neoplastic skin pigmented lesions—I. Reflectance measurements.
Photochem Photobiol. 53: 77-84 (1991)
- [2] Marchesini R, Cascinelli N, Brambilla M, Clemente C, Mascheroni L, Pignoli E, Testori A, Venturoli DR.
In vivo spectrophotometric evaluation of neoplastic and non-neoplastic skin pigmented lesions. II: Discriminant analysis between nevus and melanoma.
Photochem Photobiol. 55: 515-22 (1992)
- [3] Marchesini R, Tomatis S, Bartoli C, Bono A, Clemente C, Cupeta C, Del Prato I, Pignoli E, Sichirollo AE, Cascinelli N.
In vivo spectrophotometric evaluation of neoplastic and non-neoplastic skin pigmented lesions. III. CCD camera-based reflectance imaging.
Photochem Photobiol. 62: 151-4 (1995)
- [4] Bono A, Tomatis S, Bartoli C, Cascinelli N, Clemente C, Cupeta C, Marchesini R.
The invisible colours of melanoma. A tele-spectrophotometric diagnostic approach on pigmented skin lesions.
Eur J Cancer. 32A: 727-9 (1996)
- [5] Tomatis S, Bartoli C, Bono A, Cascinelli N, Clemente C, Marchesini R.

- Spectrophotometric imaging of cutaneous pigmented lesions: discriminant analysis, optical properties and histological characteristics.*
J Photochem Photobiol B. 42: 32-9 (1998)
- [6] Bono A, Tomatis S, Bartoli C, Tragni G, Radaelli G, Maurichi A, Marchesini R.
The ABCD system of melanoma detection: a spectrophotometric analysis of the Asymmetry, Border, Color, and Dimension.
Cancer. 85: 72-7 (1999)
- [7] Farina B, Bartoli C, Bono A, Colombo A, Lualdi M, Tragni G, Marchesini R.
Multispectral imaging approach in the diagnosis of cutaneous melanoma: potentiality and limits.
Phys Med Biol. 45: 1243-54 (2000)
- [8] Bono A, Bartoli C, Cascinelli N, Lualdi M, Maurichi A, Moglia D, Tragni G, Tomatis S, Marchesini R.
Melanoma detection. A prospective study comparing diagnosis with the naked eye, dermatoscopy and telespectrophotometry.
Dermatology 205: 362-6 (2002)
- [9] Tomatis S, Bono A, Bartoli C, Carrara M, Lualdi M, Tragni G, Marchesini R.
Automated melanoma detection: multispectral imaging and neural network approach for classification.
Med Phys. 30: 212-21 (2003)
- [10] Tomatis S, Carrara M, Bono A, Bartoli C, Lualdi M, Tragni G, Colombo A, Marchesini R.
Automated melanoma detection with a novel multispectral imaging system: results of a prospective study.
Phys Med Biol. 50: 1675-87 (2005)
- [11] Carrara M, Bono A, Bartoli C, Colombo A, Lualdi M, Moglia D, Santoro N, Tolomio E, Tomatis S, Tragni G, Santinami M, Marchesini R.
Multispectral imaging and artificial neural network: mimicking the management decision of the clinician facing pigmented skin lesions.
Phys Med Biol. 52: 2599-613 (2007)



In ricordo di Otello Presciutti

Otello, laureato in fisica all'Università degli Studi di Perugia, si era inizialmente dedicato all'insegnamento e nel 1990 era entrato a far parte del nostro gruppo.

La sua assunzione ha coinciso con l'installazione di un tomografo a RM ad alta intensità di campo, apparecchiatura tra le prime in Italia munita di software per la spettroscopia e le immagini funzionali.

Si era dedicato a questa attività con passione ed impegno che sono documentati dalla pubblicazione di numerosi lavori su riviste nazionali ed internazionali.

Invitato come relatore a Convegni e come docente a Corsi monotelatici e di formazione si era fatto apprezzare per la chiarezza e l'elevato contenuto scientifico delle sue presentazioni. I suoi interventi, come il suo carattere, erano essenziali e miravano al nocciolo del problema.

Otello è stato un valido collega, un professionista serio e riservato, un fisico preparato e disponibile al dialogo e alla collaborazione scientifica.

Va sottolineato, inoltre, che è stato un elemento fondamentale nella realizzazione e gestione del Centro Ciclotrone – PET/TC, tecnologie tra le più innovative della nostra Azienda Ospedaliera.

Benché fosse riservato e geloso dei suoi sentimenti, nei suoi discorsi traspariva comunque l'affetto che nutriva per l'amata Paola e la sua famiglia.

È difficile sopportare la sua morte e viene spontaneo pensare alle parole di un celebre dialogo "più tardi doveva morire; nel tempo adatto a dire tale parola".

Ma non ci resta che accettare e ricordare Otello, ognuno nei suoi pensieri, come colui che "nacque, visse e morì in punta di piedi".

Gianni Gobbi

TEMA

C O M

ECER



La medicina non è una scienza

di Giorgio Cosmacini
Raffaello Cortina Editore
pagg. 124 - €14,00

*Per gentile concessione dell'Autore
e della casa editrice Raffaello Cortina,
riproduciamo il capitolo
"Fisica e medicina",
tratto dal volume
"La medicina non è una scienza"*

FISICA E MEDICINA

Fisica e medicina sono antiche almeno quanto l'uomo greco. Sono, all'origine, intrecciate o sovrapposte. Nella lingua di Ippocrate, padre della medicina laica occidentale, e di Aristotele, filosofo delle scienze naturali, gli oggetti di queste scienze erano detti *ta physika*, "le cose della natura". Il nome *physis*, "natura" era comprensivo di vari significati: generazione, forza generatrice, cosmo, insieme di tutte le creature. Fra tali creature, al primo posto, l'uomo. Lo studio della natura era detto *physike*, e *technophysike* era detta l'arte intera- gente con la natura, ivi compresa la natura umana.

Physikos, "fisico", se come aggettivo qualificava (e qualifica) ogni fenomeno "naturale", come sostantivo concerneva (e concerne) il corpo "umano". Oggi il nome designa, oltre al fisico corporeo, lo studioso di fisica, il ricercatore o scienziato in questo campo del sapere scientifico. Ma nella Grecia arcaica designava

anche il medico: gli esercenti della *technē iatrike* o "arte della cura", prima d'essere detti *iatroi*, "medici", erano detti *physikoi*, "fisici".

Tra l'altro, *physis* è nome tuttora incluso in una mezza dozzina di termini medici, specie anatomici. *Diafisi*, *metafisi*, *epifisi*, *apofisi* appartengono alla nomenclatura dell'osteologia, indicando precise parti scheletriche. *Ipofisi* è il nome della ghiandola endocrina posta alla base del cervello. *Epifisi*, ancora, è il nome di una ghiandola atrofica situata nel centro della sostanza bianca cerebrale e già ritenuta da Cartesio la sede dell'incontro fra *res cogitans* e *res extensa*.

Infine, soprattutto, *physician* è il termine con cui, nei paesi di lingua inglese, ancora oggi si designa colui che esercita il mestiere di medico.

Il sostantivo "fisico" con significato di "medico" era presente non solo nella Grecia pre-ippocratica, ma anche nella bassa latinità, recuperato dallo scrittore ecclesiastico Sofronio Eusebio Gerolamo nell'opera *Adversus Iovinianum* del 393 d.C. Era presente anche nel

Medioevo, quando i licenziati dalle università erano detti “fisici” piuttosto che “medici”, per distinguerli dai “chirurghi”; ed era presente anche nel Rinascimento, quando i medici d’ospedale, per rimarcare la medesima distinzione, erano detti “fisici” nei regolamenti ospedalieri. Nel 1508 il primo documento a stampa sull’ordinamento di un grande ospedale fissava la dotazione di personale medico in “quattro phisici, uno per bracio de la crociera, et altri tanti chirurghi similmente distribuiti”.

Restando agli incroci lessicali tra fisica e medicina, *physiologoi* erano detti “coloro che studiano le cause e i fenomeni naturali” (Aristotele, *Metaphysica*, 1, 5), come per esempio Talete, il primo filosofo greco, e “fisiologia” era la *naturae rationem quam Graeci physiologiam appellant* (Cicerone, *De divinatione*, I,90). Era questa “fisiologia” la “scienza razionale” che, a partire dal secolo XVIII, venne assumendo un significato restrittivo etichettandolo “studio delle funzioni del corpo umano” (Albrecht Haller, *Elementa physiologiae corporis hu-mani*, Gottinga 1757-1766).

È un dato di fatto che i primi studiosi della natura, in quanto competenti di quella umana, esercitavano l’arte medica. Medico *ante litteram* fu Pitagora di Samo (570-497 a.C.), scolarca a Crotone, capo di una comunità iniziatica ispirata a valori alti quanto il sapere teoretico, matematico, medico da lui coltivato.

Pitagora è l’inventore della parola *philosophia* e il fondatore della numerologia, ovvero una “mistica dei numeri” che attribuiva loro un significato non soltanto matematico (aritmo-geometrico), ma anche fisico e morale, con analogie molteplici. Il numero pari era l’illimitato (l’“ indeterminato” o *apeiron* del filosofo Anassimandro, 610-547 a.C.), ma anche il femminile, il buio, il male; il numero dispari era il limite, ma anche il maschile, la luce, il bene.

Con Pitagora la matematica diventa strumento di conoscenza, *mathesis*. Egli affermava che “tutte le cose che si conoscono hanno un numero; senza questo niente si potrebbe pensare, né conoscere”. La matematica è comprensiva, oltretutto di aritmetica e di geometria, anche di astronomia e di musica: saranno queste quattro le “arti del quadrivio”, poste alla

base dell’istruzione nelle scuole del Medioevo. Teoremi, rapporti numerici fra intervalli musicali, relazioni fra altezze dei suoni e lunghezza delle corde vibranti, speculazioni sulle eclissi, argomentazioni sulla Terra sospesa nello spazio (e non poggiata sull’acqua come voleva Talete, VII-VI a.C.) sono tra le sue scoperte e procedure, prove della sapienza dei suoi insegnamenti.

Il concetto di malattia era, fino a Pitagora, avvolto nei veli della sacralità e della magia. La malattia era “sacra”, perché mandata a punire le colpe degli uomini, scagliata da un dio incolerito. Era ciò che asserivano gli “asclepiadi”, i sacerdoti interpreti e intermediari di Asclepio, semidio della medicina. Privilegiati mediatori del divino, essi erano *magoi*, “magi”, come i sacerdoti d’Oriente, esercenti la *therapeia theon*, la “cura degli dei”. La divinità, come colpiva gli inosservanti e gli inadempienti, così guariva i pentiti che ne invocavano il perdono.

Pitagora è, con Ippocrate (460-377 ca. a.C.), uno dei protagonisti di quello che alcuni chiamano illuminismo ellenico. Se il padre della medicina desacralizza il “male sacro” dimostrando che esso è una malattia del cervello (epilessia), il padre della numerologia contribuisce a razionalizzare la soprannatura contemplando la natura umana entro limiti numerici. L’universale antitesi pari-dispari è da lui applicata anche all’opposizione tra femmina e maschio, la cui unità coniugale è rappresentata dal numero 5, somma del primo numero pari, il 2, rappresentativo del femminile, con il primo numero dispari, il 3 (essendo l’unità “pari-impari”), rappresentativo del maschile. Il 7 è fatto oggetto di studio nel trattato di scuola pitagorica *Peri hebdomaidon*, “circa il numero sette”, e farà proseliti in campo clinico (le “settime” del decorso della polmonite) e in campo assistenziale (le sette “opere di misericordia corporale” della tradizione cristiana).

La “vita pitagorica”, lodata poi da Platone, è una vita sobria, ascetica e salutista. Il “vitto pitagorico”, raccomandato ancora nel XVIII secolo (dal medico toscano Antonio Cocchi), è un regime dietetico parco e salutare, “spartano” quasi quanto quello prescritto dal legisla-

tore Licurgo ai cittadini di Sparta per purificare l'anima da ogni scoria materiale.

Di scuola pitagorica fu Alcmeone (VI sec. a.C.), di cui parla Platone nel *Fedro*. Dalla teoria alcmeonica dei numeri derivò la dottrina delle opposte coppie delle qualità elementari - caldo e freddo, secco e umido - formulata da Alcmeone medesimo nell'opera *Peri physeos*, "intorno alla natura". A tale dottrina doveva richiamarsi di lì a poco quella ippocratica (elaborata da Polibo, genero di Ippocrate) dei quattro umori corporei - sangue (caldo e umido), flegma (freddo e umido), bile (calda e secca), atrabile (fredda e secca) - e dei quattro temperamenti psichici, sanguigno, flemmatico, biliare e colerico, atrabiliare e melancolico. L'armonia di umori e temperamenti (*eukrasia*) è la salute, la disarmonia (*diskrasia*) è la malattia. Alcmeone stesso fu medico, il primo a praticare dissezioni su animali, il primo a intuire la connessione anatomica tra organi di senso e cervello, il primo a elaborare una teoria encefalocentrica che vedeva nel cervello il luogo dove l'interno, cioè il soggetto, recepisce l'esterno, cioè l'oggetto.

Divulgatore del pensiero di Pitagora fu Filolao (470-400 a.C.), del quale Diogene Laerzio nelle *Vite dei filosofi* scrive: "Tutte le dottrine pitagoriche non furono note fino all'età di Filolao", che visse a Crotone un secolo dopo il maestro. Secondo Pitagora, scrive ancora Diogene Laerzio, "l'anima dell'uomo si distingue in tre parti, l'intelletto, la mente e l'animo". Filolao, medico anch'egli, elaborò una teoria policentrica fondata su quattro radici o principi: il principio razionale, con sede nel cervello; il principio animale, con sede nel cuore; il principio vegetativo, con sede nell'ombelico, radice dell'embrione; il principio riproduttivo, con sede nel membro genitale, radice della generazione.

Quattro umori, quattro temperamenti, quattro centri anatomici, quattro sedi funzionali, in aggiunta ai quattro elementi primordiali (terra, acqua, aria, fuoco), alle quattro stagioni dell'anno (primavera, estate, autunno, inverno), alle quattro età della vita (infanzia, giovinezza, maturità, vecchiaia): nel 4, primo numero quadrato, è identificato da Pitagora il concetto di giustizia, che è anche giustizia, equità, equi-

librio, armonia.

Armonia psicosomatica, armonia cosmica, scienza dei numeri, logica matematica, dialettica degli opposti, senso del limite, regole di vita, amore per la sapienza, etica della giustizia: nel patrimonio lasciato in eredità da Pitagora e dai pitagorici si ritrova la matrice culturale di gran parte del pensare e dell'agire del medico.

Nel "dopo Pitagora" spicca la figura di Empedocle di Agrigento (483-423 ca. a.C.), *physiologos*, filosofo e medico. Nel suo *Peri physeos*, altra opera "sulla natura", egli formula compiutamente la teoria dei quattro elementi predetti, governati dagli opposti principi dell'amore (*philia*) e dell'odio (*neikos*), forze di attrazione e repulsione della materia elementare che esse rispettivamente congiungono (sinteticamente) e disgiungono (analiticamente), determinando la nascita e la morte delle cose mutevoli. I quattro elementi del cosmo sono i medesimi del corpo, il quale con le proprie parti terrose percepisce la terra, con le acque l'acqua, con le aree l'aria, con le ignee il fuoco. Tali parti corporee sono miscelate fra loro nel sangue prossimo al cuore: questo, non il cervello, è la sede della conoscenza. Il cuore è il cardine della teoria cardiocentrica che compete, e competerà a lungo, con l'encefalocentrismo.

Empedocle fu colui che sostituì al linguaggio oracolare della profezia quello razionale della prognosi, fondata sull'oratoria persuasiva. Fondò infatti la retorica, della quale fu maestro a Gorgia da Lentini, uno dei sofisti dialoganti con Socrate. Però, fu soprattutto la logica argomentativa a fare di lui un buon medico, che seppe risanare Selinunte da una epidemia, depurando l'acqua che infettava la città! "Certamente una cosa egli seppe fare: far tornare alla vita corpi che sembravano morti.

Tra gli eredi ed epigoni del pensiero pitagorico spicca Platone (427-347 a.C.). L'influenza del pitagorismo su di lui è evidente, specie nel *Timeo*, opera platonica tarda, scritta dal filosofo dopo il definitivo rimpatrio dalla Magna Grecia. I quattro elementi cosmici sono ricondotti a quattro poliedri regolari: la terra al cubo, il fuoco al tetraedro, l'aria all'ottaedro, l'acqua all'icosaedro (resta escluso il quinto poliedro regolare, il dodecaedro). Le parti corporee, costituite dagli stessi elementi, sono

strutturate in particelle elementari aventi anch'esse volumi solidi (cubici, sferici, ovoidali, piramidali) corrispondenti a figure geometriche piane (quadrato, rotonde, ovalari, triangolari), corrispondenti a loro volta a formule matematiche, cioè a numeri. L'aritmo-geometria è la base di una fisica anatomica che permette a Platone di descrivere il cervello "tutto rotondo" (cioè formalmente perfetto), il polmone "traforato come una spugna", il fegato "denso, liscio e lucido".

La "fisica", concepita non più solo genericamente come scienza della natura, ma specificamente come disciplina anatomo-fisiologia del corpo, aveva peraltro imboccato la strada maestra del paradigma qualitativo ippocratico, spazzando quella alternativa del paradigma quantitativo, aritmo-geometrico, di ascendenza non solo pitagorica, ma anche democritea. Democrito di Abdera (460-370 ca. a.C.) è il padre dell'idea di *atomos*, particella corpuscolare invisibile e indivisibile, costitutiva della materia del mondo. Nel III secolo a.C. il medico Erasistrato di Alessandria, discostandosi dal modello ippocratico, e nel II secolo a.C. il medico Asclepiade di Bitinia, richiamandosi al modello democriteo, si ispirarono ambedue alla filosofia di Epicuro (341-270 a.C.), rifondatore del materialismo atomistico.

Asclepiade, fondatore della Scuola metodica, concepiva il corpo umano come un sistema in cui l'interconnessione corpuscolare è assicurata da infiniti minimi meati o "pori", dotati di sensibilità e permeabili agli atomi. Sulla sua scia, Temisone di Laodicea, rifondando la Scuola metodica a Roma in età augustea, doveva elaborare la teoria patologica per cui tutte le malattie rientrano in tre classi: quelle da rilasciamento dei "pori" (*status laxus*), quelle da restringimento degli stessi (*status strictus*) e quelle nelle quali i pori presentano una pervietà di grado intermedio (*status mixtus*). A ripristinare la salute provvedeva, in Roma, quella che oggi diremmo "terapia fisica", somministrata nelle terme, dove il *calidarium* dilatava i pori ristretti, il *frigidarium* restringeva i pori dilatati e il *tepidarium* li manteneva né larghi né stretti, ma beanti al punto giusto.

Nell'età argentea della Roma imperiale, Claudio Galeno da Pergamo (129-200 ca. d.C.),

medico di Marco Aurelio e dei suoi figli, riportò in auge, al massimo livello, il paradigma fisiopatologico di Ippocrate, che fece proprio e perfezionò, determinando l'esordio della medicina che divenne poi nota come ippocrato-galenica, di durata ultramillenaria, e contribuendo in tal modo all'inizio della "lunga notte medievale" in cui scompare dall'orizzonte medico-scientifico il paradigma fisiopatologico alternativo, matematizzante e atomistico. La filosofia materialistica degli atomi di Epicuro, che aveva valenza non solo teoretica ma anche etica, venne imputata dalle ideologie dominanti, quella aristotelico-scolastica e quella cristiano-cattolica, di essere intrisa di ateismo ed edonismo, e venne pertanto condannata e respinta.

Il paradigma in versione matematizzante, applicato alla medicina come *iatromatematica*, riemerse con Galileo Galilei (1564-1642). Nel *Saggiatore* (Roma 1623) si legge la celebre dichiarazione, che è insieme un'ontologia e un programma: "La filosofia è scritta in questo grandissimo libro che continuamente ci sta aperto innanzi a gli occhi - io dico l'universo [ivi compreso il corpo umano] -, ma non si può intendere se prima non s'impara a intender la lingua, e conoscer i caratteri, ne' quali è scritto. Egli è scritto in lingua matematica".

Lo stesso paradigma, in versione fisica, doveva venir applicato alla medicina come *iatrofisica* o *iatromeccanica* dai medici di scuola galileiana. Il contesto metodologico ed epistemologico era quello della *rivoluzione scientifica* (come diciamo noi oggi). Il metodo galileiano, "risolutivo" e "compositivo", è quello delle "sensate esperienze e certe dimostrazioni"; l'episteme di fondo è quella della logica matematica e della fisica meccanica: statica, cinematica, dinamica.

De statica medicina (Venezia 1614) è il titolo dell'opera del medico istriano Santorio Santorio (1561-1636), professore di medicina teorica a Padova dove Galileo aveva insegnato matematica dal 1592 al 1610. Nell'opera, l'armonia qualitativa, ippocratico-galenica, dei quattro umori corporei è reinterpretata come equilibrio quantitativo, ponderale (basato sul metodo della doppia pesata), tra materia ingerita (cibi e bevande) e materia evacuata (feci, urine, traspirazione polmonare e cutanea).

La “medicina statica” evolve in “medicina cinematica” con lo studio “del moto del cuore e del sangue” compiuto dal medico inglese William Harvey (1578-1657) nell’opera *De motu cordis et sanguinis in animalibus* (Francoforte 1628). Harvey aveva studiato a Padova nel triennio 1602-1604, quando vi aveva insegnato Galileo, e da questi aveva appreso il metodo del calcolo matematico, usato nella dimostrazione del circolo chiuso del moto del sangue, suffragata sperimentalmente dalla procedura delle *ligaturae* dei vasi sanguigni alle braccia e alle gambe. Era la patente di legittimità scientifica di una nuova fisiologia, basata su evidenze fornite dall’applicazione in medicina del metodo ipotetico-sperimentale proprio della scienza moderna.

La temperie culturale era radicalmente mutata. René Descartes, ovvero Cartesio (1596-1650), nell’opera su *L’homme* (Parigi 1630-1631), era il maggior artefice dell’immagine dell’uomo come macchina costituita da *materia in movimento*. Thomas Hobbes (1588-1679) scriveva a sua volta nel *Leviatano* (Londra 1651) che “la vita non è altro che un movimento di membra”.

Questo “meccanicismo” filosofico era esteso a tutto il campo scientifico, in particolare all’ambito anatomo-fisiologico, da “iatromecanici” cresciuti culturalmente, in Italia, alla scuola di Galileo. Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679), nell’opera *De motu animalium* (Roma 1680-1681), spiega la “macro-macchina” osteo-artro-muscolare della locomozione. Marcello Malpighi (1628-1694), negli scritti *De pulmonibus* (Bologna 1661) e *De viscerum structura* (Bologna 1664), descrive le “micro-macchine” rispettivamente degli alveoli polmonari e della rete “mirabile” dei glomeruli renali. Tali scoperte malpighiane sono rese possibili dall’analisi “artificiosa e sottile” consentita dalla microscopia.

Il medico raguseo Giorgio Baglivi (1668-1707), professore di medicina teorica alla Sapienza di Roma, nell’opera *De praxi medica* (Roma 1696), parla della “economia fisica dell’uomo”, asserendo che il cuore è una “molla”, lo stomaco una “storta”, le mascelle “tenaglie”, le vene e arterie “tubi idraulici”, i visceri “filtri e setacci”, i polmoni “mantici”, i muscoli

corde”. Tutti i fenomeni vitali, aggiunge, “devono riferirsi alle leggi dell’equilibrio, alle leggi del cuneo, delle corde, delle molle e degli altri elementi della meccanica”.

Agli inizi del Settecento il medico olandese Hermann Boerhaave (1668-1738), polcatte dratico a Leida, nell’accademica *Oratio de usu ratiocinii mechanici in medicina* non esita a dichiarare che l’occhio clinico altro non è che “l’occhio acuto del geometra [...] applicato tosto alla meccanica delle parti”.

Il medico francese François Boissier de Sauvage (1706-1767), professore di medicina a Montpellier e archiatra alla corte di Francia, scrive che “i fenomeni che si osservano nella nostra macchina derivano tutti dalla forza de’ fluidi che in essa girano”. L’affermazione recepisce, oltre all’idea di *movimento*, quella di *forza*. L’asserto è in premessa dell’opera *Emastatica o sia statica degli animali. Esperi enze idrauliche fatte sugli animali viventi* (Londra 1733), scritta non da un medico, bensì da un reverendo, Stephen Hales, pastore nel contado di Middlesex e membro della Royal Society. Nell’opera è riportata la “prima esperienza” di misura della pressione arteriosa, eseguita tramite inosculazione di un tubo di vetro nell’arteria crurale di una cavalla e mediante rilevazione metrica della colonnina del sangue risalito nel tubo. È la nascita dell’*emodinamica*.

La medicina fa il passo, così, da “cinematica” a “dinamica”. Il concetto di forza, già espresso nella dizione *vis a tergo* relativa alla spinta propulsiva del sangue dalle vene alle arterie, è entrato nella scienza con Gottfried Wilhelm Leibniz (1646-1716) e soprattutto con Isaac Newton (1642-1727). La *vis viva* del primo è l’energia cinetica che carica la materia di un quid aggiuntivo alla mera “estensione” cartesiana; la *vis insita* del secondo è la “forza d’inerzia” che il già menzionato Albrecht Haller (1708-1777) traduce nella “irritabilità” da lui dimostrata sperimentalmente come proprietà dei muscoli (accanto alla *vis nervosa* sperimentalmente dimostrata come proprietà dei nervi).

Nella seconda metà del Settecento, ogni scienziato d’avanguardia vorrà “fare come Newton”! Nella gara di emulazione, in seno all’empirismo anglo-scozzese, David Hume

(1711-1776) dichiara di voler essere “il Newton della psicologia”⁴ e William Cullen (1710-1790), professore di medicina prima a Glasgow e poi a Edimburgo, nell’opera *First Lines of the Practice of Physic* (1777), dà a vedere di sentirsi il Newton della clinica.

È l’Ottocento il *Grand Siècle* della scienza fisica applicata alla medicina. Karl Ludwig (1816-1895), professore a Lipsia, alludendo a se stesso e agli altri tre padri fondatori della fisiologia sperimentale in Germania - Ernst Wilhelm von Brücke, Emil du Bois-Reymond, Hermann von Helmholtz - dice nel 1847: “Noi quattro immaginavamo di dover dare alla fisiologia un rango scientifico pari a quello della fisica”.

Helmholtz, dopo aver formulato il principio della conservazione dell’energia, studia l’acustica e l’ottica, inventando, tra l’altro, l’oftalmoscopio. Emil du Bois-Reymond fonda un nuovo ramo della scienza fisiologica, l’elettrofisiologia, riconoscendo il suo debito nei confronti del fisico italiano Carlo Matteucci (1811-1868), continuatore degli studi sull’elettricità animale (neuromuscolare) intrapresi dal medico bolognese Luigi Galvani (1737-1798).

Ludwig, dal canto suo, analizza i fenomeni vitali come se fossero fenomeni fisici mediante il metodo grafico (secondo un principio impiegato originariamente da James Watt, lo scozzese inventore della macchina a vapore) e mediante la trasformazione in chimografo dell’emodinamometro di JeanLouis Marie Poiseuille, fisiologo parigino studioso della dinamica circolatoria: al manometro a mercurio di Poiseuille, perfezionante il tubo-cannula di Hales, Ludwig aggiunge il galleggiante scrivente, con cui registra le oscillazioni del menisco di mercurio sulla superficie di un cilindro rotante.

La natura è concepita come *mechanica rerum*. Sullo stesso sfondo di meccanicismo biologico nasce la formulazione della “teoria cellulare” da parte di Theodor Schwann (1810-1882), fisiologo che assume il formarsi delle cellule con meccanismo analogo a quello della cristallizzazione (ma lui stesso smentirà in seguito questo postulato!).

In Italia Angelo Mosso (1846-1910), dopo la

laurea in medicina e il perfezionamento a Lipsia nell’Istituto di fisiologia sperimentale diretto da Ludwig, intraprende una serie di ricerche sul movimento del sangue nei vasi cerebrali, e sul peso e la temperatura del cervello. Frequenta, a Parigi, il laboratorio di Étienne Jules Marey (1830-1904), dove lo attraggono le metodiche escogitate per perfezionare le registrazioni grafiche dei fenomeni vitali. In cattedra di fisiologia a Torino, crea nell’ateneo “un laboratorio concepito all’americana, [...] con ruote per far correre e affaticare cani, *tapis roulants* per osservazioni psicofisiologiche sul passo dell’uomo, [...] campane pneumatiche e camere di ferro per riprodurre la rarefazione atmosferica delle più elevate montagne, macchine per imitare il vento delle Alpi”.

Ai piedi del monte Rosa, nel triennio 1905-1907, viene costruito e intitolato al suo nome l’Istituto scientifico internazionale per gli studi di geofisica, meteorologia e fisiopatologia. Alla fisica fisiopatologica di Mosso vanno ascritti il *pletismografo*, registrante i cambiamenti di volume degli organi in rapporto al tono e al polso dei loro vasi sanguigni, l’*ergografo*, rappresentante graficamente l’andamento della fatica nei muscoli flessori della mano, lo *sfigmomanometro*, perfezionante il metodo per misurare la pressione media del sangue nell’aorta.

Sphygmom “polso” e *metron* “misura” sono termini che denominano lo “sfigmometro” di Ludwig, prima perfezionato nello “sfigmografo” da parte di Marey e poi nello “sfigmomanometro” da parte di un allievo di Mosso, Scipione Riva-Rocci (1863-1937), braccio destro, nello stesso ateneo torinese, del clinico medico Carlo Forlanini (1847-1918), che perfeziona su presupposti di meccanica respiratoria la tecnica del pneumotorace artificiale nella terapia della tisi polmonare.

La meccanica circolatoria di Riva-Rocci è in perfetta sintonia con il meccanicismo biologico di Forlanini. Il 10 dicembre 1896 sulla *Gazzetta medica di Torino* compare una “comunicazione originale” in cui Riva-Rocci dà notizia d’aver messo a punto lo strumento che, in virtù della sua praticità, consente a ogni medico di misurare in breve tempo la pressione arteriosa rilevandola al braccio del paziente senza invasività e senza disturbi per quest’ultimo.

Dieci anni dopo l'invenzione di Riva-Rocci, nel 1906, l'olandese Willem Einthoven pubblica un articolo dal titolo "*Le télécardiogramme*", nel quale a sua volta dà notizia d'aver messo a punto un complesso apparecchio (costituito da un galvanometro a corda, una sorgente luminosa, un microscopio, un segnatempo, una macchina fotografica e alcuni cavi conduttori) in grado di fornire una segnaletica delle "pulsazioni ineguali e irregolari" del cuore (aritmie) meglio di quanto fatto fino ad allora dagli sfigmogrammi rilevati ai polsi delle arterie periferiche. È la nascita del primo elettrocardiografo.

Un altro emulo di Mosso, Friedrich Kiesow (1858-1940), da Torino dà impulso in Italia agli studi di psicofisiologia sperimentale, studi che già nell'Ottocento avevano avuto incubazione in Germania nelle ricerche di Ernst Heinrich Weber e Gustav Theodor Fechner sui rapporti tra stimoli e sensazioni, e nelle ricerche ulteriori, nel medesimo campo, di Wilhelm Wundt (1832-1920), considerato il fondatore della nuova disciplina.

L'anno dell'invenzione di Riva-Rocci è un vero e proprio *annus mirabilis* per la fisica in medicina. Reca infatti la data del 1° gennaio 1896 l'invio, ai maggiori fisici di tutta Europa, della comunicazione della scoperta di *eine neue Art von Strahlen*, di "una nuova specie di raggi", da parte di Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923), professore di fisica sperimentale all'Università di Würzburg, in Baviera. La scoperta, per l'esattezza cronologica compiuta nella "memorabile notte" dell'8 novembre 1895, è resa esplicita - a noi posteri - da una nota fatta da Röntgen a piè di pagina della sua comunicazione: "Per brevità userò la parola *raggi*; anzi, per distinguerli da altri, li chiamerò *raggi X*".

La fisica dei raggi X, nata in una delle università tedesche dov'è cresciuta la psicologia scientifica, ricava da quest'ultima l'interesse per l'uomo, ponendosi in medicina come "scienza dell'interiore", diventando radiologia clinica e contribuendo in modo decisivo a rendere "più interna" la medicina *interna*!

È singolare il fatto che la denominazione simbolica dei raggi scoperti da Röntgen sia rimasta affidata a un eponimo - la lettera X -

indicativo di una incognita fisica, e del nostro *ignoramus*; tanto più che proprio questi raggi sono stati per oltre un secolo, a tutt'oggi, la matrice di sperimentazioni e di elaborazioni teoriche che hanno invece portato a valicare le barriere della non-conoscenza, conducendo l'impresa scientifica a grandi applicazioni tecniche e ad altrettante e più grandi ricadute pratiche a vantaggio dell'umanità.

Nel decennio a cavaliere tra Ottocento e Novecento e in quello successivo, anteriore alla Prima guerra mondiale - cioè nei vent'anni seguenti alla scoperta di Röntgen (e a quelle, di poco posteriori, della radioattività naturale da parte di Antoine-Henri Becquerel e del radium da parte di Marie e Pierre Curie) - la pionieristica attività dei medici trasformati da *elettrojatri* in radiologi promuove l'elettrologia in medicina, usata come "terapia fisica", a "diagnostica röntgeniana" e a "terapia radiante". Poi, per circa mezzo secolo, la radiologia accresce il proprio patrimonio scientifico-tecnico per progressiva accumulazione di dati: fino alle soglie degli anni Sessanta del Novecento, le immagini del corpo umano familiari al radiologo e le procedure terapeutiche da lui impiegate si collocano nell'ambito di quella che lo storico della scienza Thomas Kuhn (1922-1996) ha poi definito "scienza normale".

Peraltro, già negli anni Cinquanta del Novecento nuovi metodi consentono di ottenere immagini "prerivoluzionarie". L'angiografia della rete arteriosa del cervello contribuisce all'emanciparsi di una nuova disciplina chirurgica, la neurochirurgia, e al definitivo configurarsi in modo autonomo, in seno alla stessa radiologia, di un nuovo specialista, appunto il neuroradiologo. Lo stesso iter compie di lì a poco la cardiocirurgia, anch'essa favorita dalla gestazione e quindi dalla nascita del radiologo vascolare.

Agli stessi anni centrali del XX secolo appartiene il configurarsi del medico nucleare, diagnosta e terapeuta nello stesso tempo. I radioisotopi da lui somministrati al paziente si fissano per organotropismo in un organo (il primo in ordine di tempo a essere esplorato è la tiroide, con iodio radioattivo), il quale per un certo periodo emette radiazioni che, rilevate e rivelate da uno speciale apparecchio contatore,

disegnano la “scintigrafia” o mappa morfologico-funzionale dell’organo stesso e a dosi opportune lo irradiano (come in casi di ipertiroidismo, riducendo la funzione esuberante della tiroide). Tra gli isotopi radioattivi c’è il Co^{60} (ottenuto nella pila atomica per bombardamento con neutroni del cobalto normale), che soppianta in molti casi, nella cura radiante dei tumori, i raggi X scoperti da Röntgen (röntgen-terapia); c’è pure il radium scoperto dai coniugi Curie (curieterapia). Dieci anni dopo l’esplosione della prima bomba atomica, a Hiroshima nel 1945, la “bomba al cobalto” è apportatrice non di morte, ma di speranza di vita.

Neuroradiologia, radiologia vascolare, medicina nucleare, terapia radiante con alte energie sono rami del tronco della radiologia, con radici nell’*humus* fecondato dalla fisica novecentesca. Nuove specializzazioni si riverberano in controluce sulla radiologia preesistente, la quale incomincia da qui a dirsi “tradizionale”. In questa mutazione lessicale è leggibile il segno premonitore dell’imminente *rivoluzione radiologica*, caso particolare di quel processo di accelerazione per cui, sempre secondo Thomas Kuhn, la scienza cumulativa normale, che avanza per passi gradualmente, si “discontinua” in “rivoluzione scientifica”, procedendo per balzi improvvisi.

La rivoluzione tecnologica della radiologia, caratterizzata dall’ingresso in quest’ultima dell’elettronica e dell’informatica, è stata anticipata dalla *ecografia*, che consente di ottenere immagini del corpo umano “scritte da echi”, cioè mediante ultrasuoni.” Gli anni Sessanta e Settanta ne hanno visto il decollo. Essa consente di osservare e registrare l’andamento della gravidanza a partire dalla ottava settimana di gestazione, e di svelare morfologia e sesso del feto dalla ventesima settimana. Ha inizio l’era del *real time*, caratterizzata da strumenti e da tecniche che, essendo in grado di cogliere immagini in rapida successione, permettono l’osservazione e registrazione dei movimenti degli organi esplorati, quali i movimenti fetali e le pulsazioni del cuore. Cambiano le identità professionali: mentre ginecologi e cardiologi sono tra gli specialisti che per primi assumono in proprio l’effettuazione di queste indagini, non pochi sono i radiologi che, a loro volta, si

superspecializzano diventando ecografisti.

Se la “rivoluzione silenziosa” degli ultrasuoni (onde meccaniche di frequenza elevata non percettibili dall’orecchio umano) rimuove e sostituisce il nucleo fisico-tecnico delle *bioimmagini*, ponendo l’energia ultrasonica al posto di quella elettromagnetica dei raggi X, la vera rivoluzione è quella compiuta, negli anni Settanta e Ottanta, dalla *tomografia assiale computerizzata* (TAC). Con essa, la radiologia affronta e risolve il problema della terza dimensione spaziale e introduce un elemento nuovo, il *computer*. Le immagini sono ricostruzioni simboliche di sezioni assiali trasverse del corpo, modulate elettronicamente da una molteplicità di informazioni matematiche che il cervello umano non sarebbe in grado di raccogliere ed elaborare.

Di poco posteriore è la *risonanza magnetica* (RM). Con essa la radiologia rinuncia ai raggi X; l’energia utilizzata appartiene sempre alla grande famiglia delle radiazioni elettromagnetiche; ma, rispetto ai raggi X che pure vi rientrano, è caratterizzata da valori di frequenza molto diversi e da una differente modalità di interazione con i tessuti organici. Le immagini che essa fornisce si basano sulla ricezione di segnali a radiofrequenza emessi da alcuni atomi costitutivi della materia vivente (in particolare, da quelli dell’idrogeno quando, in presenza di un campo magnetico di grande intensità, siano sottoposti a impulsi a radiofrequenza). Anche questa metodica dà luogo a mappe di rilevamento legate a vari parametri biologici e fisici, che mediante elaborazione da parte di calcolatori risultano ricche di informazioni preziose.

La rivoluzionaria risonanza magnetica sintetizza così in un unico modello due diverse innovazioni: l’abbinamento, come la tomografia assiale computerizzata, tra computer e medicina del futuro; il distacco, come l’ecografia, dai raggi X tradizionali. A centodieci anni dalla scoperta di questi ultimi, se l’egemonia di Röntgen sembra vacillare, non declina però minimamente quella della fisica, della matematica e dell’informatica su gran parte della medicina contemporanea.”

Nel suo viaggio più che secolare tra le immagini del corpo umano la radiologia trasferisce all’odierna *eidologia*, o “scienza

delle bioimmagini”, la cultura osservativa e descrittiva propria della medicina, una cultura che rappresenta il retaggio della rivoluzionaria anatomia rinascimentale di Andrea Vesalio (1514-1564). Ma oggi l’“eidologia”, che ha valicato l’anno Duemila, appare distanziarsi sempre più dalla radiologia originaria sia nel campo diagnostico con la SPECT (tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo) e la PET (tomografia a emissione positronica), sia nel campo terapeutico con le macchine acceleratrici di particelle (elettroni, protoni o, più in generale, adroni).

Quanto alla PET, se viene applicata al campo oncologico (campo d’elezione oltre a quelli cardiaco ed encefalico) in associazione a TAC e RM nelle cosiddette *tecnologie biomediche ibride*, essa consente di andare al di là dell’accertamento morfologico e topografico, permettendo di valutare anche aspetti funzionali e metabolici, con riferimento alle potenzialità aggressive delle neoplasie, al loro grado di differenziazione e al loro stato recettoriale. Vengono in tal modo rese possibili performance sempre più raffinate, evidenziando lesioni minime, con definizioni ultraprecise, onde si è giunti a parlare di *imaging molecolare*.

Taluni tecnologi biomedici, per sottolineare la possibilità di prestazioni in tempi brevissimi, con predittività sempre maggiore e con sempre minor disagio per i soggetti sottoposti a indagine, arrivano a parlare di “tagliando del sano”, proponendo, attraverso tale rinnovata analogia tra il corpo umano e una macchina, l’adozione su vasta scala della metodica come procedura ordinaria di routine preventiva.

Per effetto della rivoluzione compiuta sempre all’insegna della fisica e in conseguenza delle sue più recenti sofisticazioni tecnologiche, mutano un’altra volta le identità professionali. Il sempre maggior arricchimento del patrimonio scientifico-tecnico della radioterapia antineoplastica porta a un irreversibile differenziarsi della figura del radioterapista in quella del clinico oncologo. Nello stesso ambito professionale, il progresso dei sistemi televisivi, della scienza dei materiali, delle tecniche invasive mediate da sonde, fibre e filtri, assegna oggi un posto stabile all’eidologo interventista e superspecialista, capace per esempio

di riaprire arterie occluse (come le coronarie tramite l’angioplastica), di chiudere territori patologicamente aperti (come certi tumori tramite l’embolizzazione), di applicare pompe infusorie selettive, di posizionare tubi di drenaggio che vicariano condotti viscerali divenuti impervi.

La rivoluzione tecnologica trascende la meccanica. La bionica è il prolungamento naturale della biologia. Suoi campi d’azione, oltre all’elaborazione di segnali e d’immagini di cui s’è detto, sono la loro trasmissione a distanza o “telematica”, la modellistica di sistemi biologici, la strumentazione biomedica, lo studio di biomateriali. Nuova frontiera è *l’ingegneria genetica*.

Oggi, quasi a sigillare anche nel lessico l’importanza del lungo cammino percorso a partire dalla *techne physike* dei Greci fino alle odierne tecnologie biomediche, una nuova disciplina-professione attiene allo status teorico-pratico della fisica in medicina: la *fisica sanitaria*. Essa è nata nell’ambito della prevenzione e protezione dei lavoratori, ed è oggi rivolta anche a obiettivi di politica sociale, miranti a ridurre le dosi assorbite nella popolazione esposta a radiazioni potenzialmente nocive.

Nella realtà sanitaria odierna, dove il campo della disabilità si è dilatato per la numerosità dei fattori di rischio e per gli incrementi di sopravvivenza e longevità (propiziati anche dagli sviluppi della medicina contemporanea), acquistano sempre maggiore rilevanza la biomeccanica e la *cinesiterapia* (Augustus Georgii 1847), teoria motoria e pratica del movimento evolute in età moderna attraverso l’*ars gymnastica* (Venezia 1569) di Girolamo Mercuriale, la *orthos paideia* (Parigi 1741) di Nicolas Andry, la *gymnastique médicale et chirurgicale* (Lonsanna 1780) di Samuel Auguste-André Tissot. Esse danno valore d’attualità all’antico aforisma *ubi motus, ibi vita*.

Oggi lo svantaggio di vita o handicap, che nasce dall’impatto della disabilità con le barriere socioambientali, richiede una “riabilitazione” modernamente intesa, che ha per interpreti protagonisti il fisiatra e il fisioterapista, figure professionali che, di nome e di fatto, comprovano ulteriormente il sempre più stretto rapporto tra fisica e medicina!

DAVID

VALUTAZIONE DELLA DOSE PERIFERICA NEI TRATTAMENTI DI RADIOCHIRURGIA CON CYBERKNIFE

Bergantin Achille*, Locatelli Federica*#, Brait Lorenzo*, Borasi Giovanni.*
Reggiori Giacomo#, Di Betta Erika°#, Fariselli Laura*°, Fumagalli Maria Luisa°

*Centro Diagnostico Italiano, Milano

°Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C.Besta" Milano, S.S. di Fisica Sanitaria

Università degli Studi di Milano, Facoltà di Sc. Matematiche Fisiche e Naturali

Introduzione

La radiochirurgia (SRS) e la radioterapia stereotassica (SRT) sono tecniche di irradiazione mediante le quali, con l'aiuto di dispositivi di localizzazione e immobilizzazione (caschi stereotassici) e sistemi di collimazione adeguati, è possibile effettuare trattamenti mono- o multi-frazionati su bersagli di piccole dimensioni; questo tipo di trattamenti permette di rilasciare una certa dose al bersaglio con una precisione geometrica dell'ordine di 1 o 2 mm.

Con l'avvento dei sistemi di localizzazione di grande precisione non invasivi, come i sistemi guidati mediante immagini, si è cominciato ad effettuare trattamenti con efficacia e precisione tipiche della radiochirurgia diluiti in più frazioni (solitamente 2 o 3); in questo modo la dose rilasciata al target in ogni frazione è dell'ordine di 5-8 Gy e la dose che i tessuti sani ricevono è molto inferiore a quella rilasciata dalla radiochirurgia in seduta unica.

Lo scopo principale del presente lavoro è misurare la dose periferica nei trattamenti che utilizzano l'acceleratore CyberKnife installato presso il Centro Diagnostico Italiano di Milano che collabora con l'I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C. Besta" di Milano nell'ambito di un progetto clinico gestionale.

Il sistema CyberKnife è costituito da un acceleratore lineare compatto che emette fotoni con energia di 6 MV montato su di un braccio robotico. Il braccio robotico del CyberKnife permette di muovere con 6 gradi di libertà la testata dell'acceleratore, con la possibilità di conformare la dose al volume bersaglio utilizzando fino a 1200 posizioni di irraggiamento diverse, permettendo di trattare con accuratezza lesioni localizzate in qual-

siasi sede del corpo. Il sistema è provvisto di 2 rivelatori flat panel che riproducono due radiogrammi del paziente prima dell'irraggiamento, i quali vengono confrontati con le immagini digitali ricostruite dalla TC utilizzata per la pianificazione.

Questo permette di valutare gli scostamenti tra la posizione reale del paziente e quella utilizzata per la pianificazione, che vengono corretti dal robot.

Sebbene la dose sia concentrata sul target è inevitabile che parte di essa venga rilasciata anche a strutture esterne al target. Questa dose, detta dose periferica, ha più componenti: può essere rilasciata dalla radiazione di fuga dalla testata della acceleratore (*leakage radiation*) e dalla radiazione diffusa dalla strumentazione e dal corpo del paziente; inoltre, nel caso in cui i fasci radianti provengano da direzioni oblique e sagittali, la radiazione in entrata e in uscita può andare a colpire organi a rischio (OAR) anche lontani dal target tumorale [1, 2].

In questo lavoro sono state misurate e confrontate le dosi periferiche rilasciate durante un trattamento CyberKnife intracranico su una lesione a livello del seno cavernoso prima e dopo l'applicazione di un anello schermante la radiazione di fuga sull'acceleratore.

Materiali e metodi

Inizialmente si sono effettuate valutazioni per verificare il peso delle componenti della dose periferica.

Un fantoccio formato da una testa antropomorfa (Theodor Accuray Phantom) e da strati di acqua solida per simulare il resto del corpo è stato irraggiato con l'acceleratore CyberKnife a diverse angolazioni e con i vari

collimatori (0-60 mm) e la dose è stata misurata tramite camera a ionizzazione tipo Farmer posizionata in corrispondenza delle gonadi e della tiroide di una persona standard.

In seguito un trattamento di radioterapia stereotassica è stato eseguito su un fantoccio antropomorfo Alderson-Rando, utilizzando l'acceleratore.

Per pianificare il trattamento si sono acquisite 190 immagini TC dello spessore di 1.25 mm dei primi 10 strati del fantoccio, sulle quali sono stati disegnati il target, coincidente con una lesione a livello del seno cavernoso, e gli organi a rischio: i nervi ottici e la tiroide. Il sistema di pianificazione Multiplan del CyberKnife utilizza un software di pianificazione inversa, per cui una volta assegnata la dose al target e i limiti di dose agli organi critici, il sistema propone una soluzione di irraggiamento. E' stato simulato un trattamento di radioterapia stereotassica, in cui è stata prescritta al target una dose di 5 Gy all'isodose del 70%.

Tutte le misure sono state effettuate posizionando dosimetri a termoluminescenza (TLD) in determinate zone del fantoccio corrispondenti al target e agli organi a rischio. In questo lavoro sono stati utilizzati dei dosime-

tri a termoluminescenza (LiF 100) che presentano le caratteristiche più adatte per la misura di dose, in quanto danno una risposta lineare nell'intervallo di misura di interesse. I dosimetri sono stati inseriti negli strati 2, 8, 14, 19, 23, 32 e 34 del fantoccio, in corrispondenza del target e dei nervi ottici destro e sinistro (strato 2), della tiroide (strato 8), dello sterno (strato 14), del polmone superiore (strato 19), del polmone inferiore (strato 23), delle gonadi femminili (strato 32) e di quelle maschili (strato 34).

Ogni trattamento è stato ripetuto due volte, per poterne valutare la riproducibilità.

La taratura e la misura del fattore di sensibilità intrinseco dei TLD, oltre alla successiva misura di dose, sono state fatte presso il laboratorio di Radioprotezione del CESNEF del Politecnico di Milano.

L'errore nella lettura del TLD è del 5%, mentre l'errore di posizionamento dei TLD è stato stimato essere minore di 2 mm.

Sono stati eseguiti due trattamenti, uno prima e uno dopo l'applicazione di un anello schermante sulla testata dell'acceleratore, entrambi i trattamenti sono stati eseguiti con il collimatore da 20 mm.

I parametri dei due piani sono riportati in tabella I.

Tabella I: parametri dei piani di trattamento effettuati con CyberKnife su una lesione del seno cavernoso, prima e dopo l'applicazione dell'anello schermante

	Volume target (cc)	Dose di prescrizione (Gy)	Isodose di prescrizione	U.M.* totali	C.I.**	H.I.***	Copertura del target
Piano tratt A (CK pre anello)	15	5	70 %	2030	1.55	1.45	95 %
Piano tratt B (CK post anello)	15	5	70 %	2530	1.29	1.45	97.75 %

* U.M.: Unità Monitor

** C.I.: Conformity Index

***H.I.: Homogeneity Index

Poiché la dose periferica può essere originata anche da fasci in entrata o in uscita che colpiscono organi anche relativamente distanti dalla lesione, nella pianificazione si è avuto cura di escluderli.

Risultati e Discussione

Lo studio preliminare condotto per verificare il peso delle componenti della dose periferica, ha mostrato che, per quanto riguarda la dose alle gonadi, il contributo alla dose

totale dovuto alla radiazione di fuga è superiore al 95%. Per quanto riguarda la tiroide la problematica è più complessa, in quanto il contributo della dose periferica alla dose totale dipende fortemente dalla posizione assunta dal robot, variando dal 100% a quasi 0. Per la maggior parte delle direzioni il con-

tributo di diffusa resta comunque preponderante.

Per quanto riguarda le dosi periferiche dovute ad un trattamento di radioterapia stereotassica su un fantoccio antropomorfo Alderson-Rando, i risultati sono riportati nella tabella II.

Tabella II: valori di dose misurati, nei punti di interesse a diverse distanze dal target, nei trattamenti effettuati con CyberKnife su una lesione del seno cavernoso, prima e dopo l'applicazione dell'anello schermante

Strato Rando	posizione	dist dal target lungo l'asse cranio-caudale (cm)	CK senza anello dose (mGy)	CK con anello dose (mGy)	Dose con/ dose senza anello
8	tir sx	15.5	55	21.9	0.40
8	tir dx	15.5	55	19.9	0.36
8	tir sup	15.5	45	19.2	0.43
14	sterno ant	30.5	30	9.25	0.31
14	sterno post	30.5	25	8.9	0.36
19	polm dx ant	43	20	8.9	0.45
19	polm sx ant	43	20	8.6	0.43
19	polm dx post	43	15	6.6	0.44
19	polm sx post	43	15	6.8	0.45
23	polm inf dx	53	15	8.8	0.59
23	polm inf sx	53	15	7.8	0.52
32	gonade dx f	75.5	10	6.3	0.63
32	gonade sx f	75.5	10	5.7	0.57
34	gonade dx m	80.5	10	5.9	0.59
34	gonade sup m	80.5	10	5.8	0.58
34	gonade sx m	80.5	10	5.9	0.59

I valori alti di dose periferica misurati prima dell'applicazione dell'anello schermante alla testata dell'acceleratore hanno confermato i dati presenti in letteratura su questo argomento [2, 3]. Questi studi hanno contribuito alla decisione da parte dell'azienda produttrice di applicare un anello di tungsteno attorno al collimatore secondario dell'acceleratore del CyberKnife, su tutti gli apparecchi già in uso nei vari ospedali per ridurre la radiazione di fuga.

La differenza tra le dosi periferiche è infatti imputabile unicamente alla presenza dell'anello schermante, per cui la riduzione può essere ricondotta alla diminuzione della radiazione di fuga dalla testata dell'acceleratore. La riduzione entro 30 cm dal target,

dove le dosi assolute sono più alte, va dal 60 al 70%; a distanze superiori ai 70 cm la riduzione si aggira attorno al 40%.

Questo andamento è dovuto alla geometria dell'anello schermante, posto a valle del collimatore primario rispetto al fascio. In questo modo viene schermata maggiormente la radiazione di fuga più prossima all'asse del fascio.

Petti *et al.* [2] hanno pubblicato i risultati delle misure delle dosi periferiche eseguite su un fantoccio Rando durante il trattamento di una lesione encefalica a livello frontale, effettuato con un acceleratore CyberKnife prima dell'applicazione dell'anello di tungsteno. I valori registrati dai dosimetri da noi inseriti nella zona pelvica del fantoccio e normalizza-

te per le unità monitor erogate sono in accordo con quelli trovati nel lavoro sopra citato. A queste distanze dal target prevale la dose di *leakage*, per cui i dati ottenuti confermano l'entità del contributo della radiazione di fuga dalla testata dell'acceleratore. Sempre confrontando i due lavori si osserva che le dosi nei punti più vicini al target presentano differenze maggiori, in quanto a queste distanze prevalgono altri contributi alla dose periferica, dipendenti dal piano di trattamento.

Zytkovicz *et al* hanno effettuato misure simili prendendo in considerazione un trattamento all'occhio con CyberKnife prima e dopo l'applicazione dell'anello.

Nella figura 1 sono riportati i valori di dose, in funzione della distanza dal target, misurati durante il trattamento effettuato prima dell'applicazione dell'anello schermante. I dati sono interpolati dalla curva $y^{-1} = a + bx + cx^3$, con $a = 1.36 \cdot 10^{-4}$, $b = 1.16 \cdot 10^{-3}$, $c = 2.04 \cdot 10^{-8}$.

Il coefficiente di correlazione è pari a 0.9999.

Nella figura 2 sono riportati i valori di dose, in funzione della distanza dal target, misurati durante il trattamento effettuato dopo l'applicazione dell'anello schermante. I dati sono fittati dalla curva $y = a + b \ln x + c/\ln x + d(\ln x)^2 + e/(\ln x)^2 + f(\ln x)^3$, con $a = 7036.37$, $b = -1131.33$, $c = -18576.80$, $d = 58.00$, $e = 18025.80$, $f = 1.35$.

Il coefficiente di correlazione è pari a 0.9999.

La stima del rischio di induzione del danno da radiazione può essere effettuata utilizzando il modello proposto dall'ICRP [4]. In realtà, i valori presentati dall'ICRP, basati sul modello lineare senza soglia, sono stati calcolati per avere un riferimento concreto nella valutazione dei rischi e dei benefici legati ad una pratica e presentano un'incertezza elevata; la stessa Commissione sconsiglia di usarli per deduzioni a priori del manifestarsi di un danno stocastico. Ciò nonostante, i risultati ottenuti dall'applicazione di modelli di questo tipo rimangono l'unico parametro per stimare il rischio di induzione di tumore e di danno genetico

causati da basse dosi da radiazione e per questo motivo verranno utilizzati in questa sede per una valutazione di questi effetti negli organi a rischio presi in esame. Se si considera, come nel caso da noi valutato, un trattamento in cui è stata prescritta una dose di 5 Gy all'isodose di riferimento del 70% per 4 sedute di radioterapia, i rischi dedotti dal modello ICRP attribuibili alle dosi ricevute nel trattamento CyberKnife sono quelli riportati in tabella III.

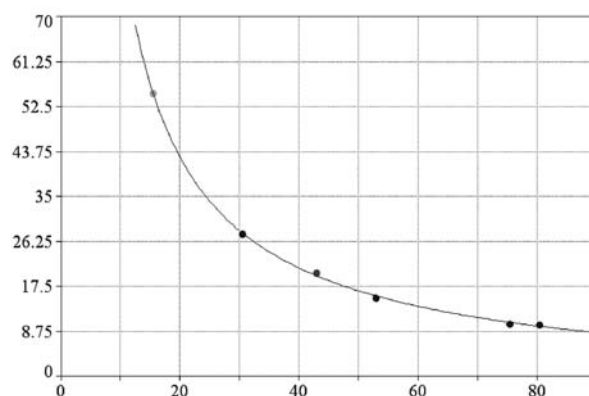


Fig 1. Valori di dose periferica rilasciati nel trattamento effettuato con CyberKnife su una lesione del seno cavernoso in funzione della distanza dal target, prima dell'applicazione dell'anello schermante. I dati sono interpolati con la curva $y^{-1} = a + bx + cx^3$

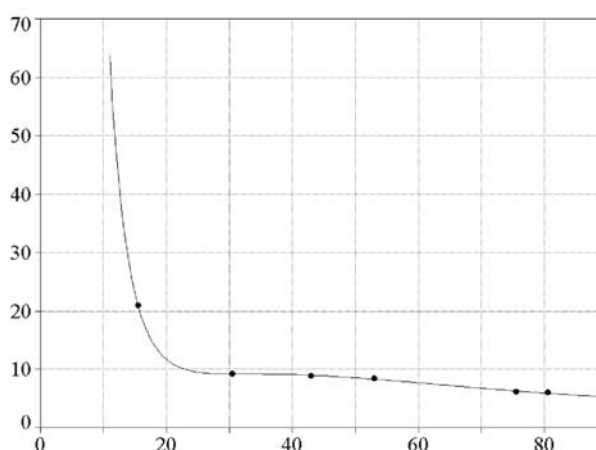


Fig 2. Valori di dose periferica rilasciati nel trattamento effettuato con CyberKnife su una lesione del seno cavernoso in funzione della distanza dal target, dopo l'applicazione dell'anello schermante. I dati sono interpolati dalla curva $y = a + b \ln x + c/\ln x + d(\ln x)^2 + e/(\ln x)^2 + f(\ln x)^3$

Tabella III: stima del rischio di induzione di effetti stocastici (induzione di tumore e di effetti ereditari) per i trattamenti effettuati con CyberKnife su una lesione del seno cavernoso, prima e dopo l'applicazione dell'anello schermante

tessuto	Rischio nominale (casi per 10000 persone trattate)					
	CK senza anello			CK con anello		
	totale	fatali	non fatali	totale	fatali	non fatali
Tiroide	7.3	0.5	6.8	2.8	0.2	2.6
Polmone	7.5	6.7	0.8	3.6	3.2	0.4
Ovaio	0.44	0.25	0.19	0.25	0.14	0.19
Gonadi (eff ereditari)	0.8	0.64	0.16	0.5	0.4	0.1

Ricordiamo che il rischio maggiore di sviluppare tumori radioindotti è ovviamente nelle zone vicine alla lesione trattata [5], con probabilità che superano di oltre un ordine di grandezza quelle riportate in tabella III.

Conclusioni

L'installazione dell'anello di tungsteno sulla testata dell'acceleratore CyberKnife ha permesso di ridurre la dose periferica rilasciata durante il trattamento di una lesione a livello del seno cavernoso mediamente del 50%. La riduzione maggiore (70%) è stata trovata a livello dello sterno, la riduzione minore (circa il 40%) a livello delle gonadi. La dose in eccesso erogata dal CyberKnife nel corso del trattamento può essere considerata "bassa dose", perché è ampiamente al di sotto di qualsiasi soglia per effetti deterministici. L'applicazione dell'anello schermante è utile a contenere le dosi periferiche e quindi a diminuire la probabilità che si manifestino gli effetti di tipo stocastico [6, 7, 8].

Come sviluppo del presente lavoro verrà valutata l'eventuale dipendenza della dose periferica dalla posizione della lesione encefalica e verrà effettuato un confronto con le dosi periferiche erogate da altre apparecchiature radioterapiche dedicate alla radiocirurgia.

Bibliografia

1. M. Majali, J. Novotny, J. Novotny Jr : **Measurement of the peripheral doses for linac stereotactic radiotherapy.** Radiat. Prot. Dosim. 106: 247-252 (2003)
2. P. L. Petti, C. F. Chuang, V. Smith, D. A. Larson: **Peripheral doses in CyberKnife radiosurgery** Med. Phys. 33: 1770-1779 (2006)
3. A. Zytkevich, I. Daftari, T. L. Phillips, C. F. Chuang, L. Verhey, P. L. Petti: **Peripheral dose in ocular treatments with CyberKnife and Gamma Knife radiosurgery compared to proton radiotherapy** Phys. Med. Biol. 52: 5957-5971 (2007)
4. International Commission of Radiation Protection (ICRP): **The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection** Pergamon Press, Annals of the ICRP 37: 1-332 (2007)
5. W. Dörr, T. Herrmann: **Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume** J. Radiol. Prot., 22, A117-A121 (2002)
6. Report in Brief: **BEIR VII: health risks from exposure to low levels of ionizing radiation** The National Academies, 2005
7. D. J. Brenner, R. Doll, D. T. Goodhead, E. J. Hall, C. E. Land, J. B. Little, J. H. Lubin, D. L. Preston, R. J. Preston, J. S. Puskin, E. Ron, R. K. Sachs, J. M. Samet, R. B. Setlow, M. Zaider: **Cancer risk attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know?** PNAS 100: 13761-13766 (2003)
8. E. Claridge Mackonis, N. Suchowerska, M. Zhang, M. Ebert, D. R. McKenzie, M. Jackson: **Cellular response to modulated radiation fields** Phys. Med. Biol. 52: 5469-5482 (2007)

ICRP 103. Un tema da approfondire: i coefficienti di rischio e di detrimento

(G. Trenta – AIRM)

Introduzione

Il lavoro a più mani condotto per più di 6 anni in modo certamente democratico, per essere stato offerto alla critica del mondo della radioprotezione onde raccogliere osservazioni, contrastanti posizioni e suggerimenti, per dar corpo alle nuove Raccomandazioni, si è recentemente concluso. Lo scopo dichiarato era quello della semplificazione di un edificio dottrinario che da più parti era stato definito “complesso”.

Chi si avvicina per la prima volta alle altre, ma soprattutto a questa Pubblicazione n. 103 della ICRP, non può non rilevare la complessità delle operazioni che vengono attuate per giungere alla individuazione di quegli elementi numerici che sono i coefficienti di rischio, lo strumento base per attuare la radioprotezione. Dall'insieme di queste operazioni e dalle ipotesi che li sottendono, può anche rendersi conto del perché la Commissione insiste nel dire che tali numeri non possono essere assunti in modo acritico e semplicistico per valutare il numero di morti “a posteriori”, ma che piuttosto hanno un significato decisamente ed esclusivamente di prevenzione, per l'attuazione dei principi cardine della Radioprotezione: la giustificazione e, soprattutto, l'ottimizzazione, e che quindi costituiscono strumenti “a priori” nel processo di tutela dai rischi. Tanto che, sulla base di queste evidenze, la stessa “dose collettiva” trova una sua ben precisa limitazione, e la Commissione le toglie, si spera definitivamente, quel ruolo divinatorio, proprio dell'aruspicina, di morie collettive, non solo attribuite ai disastri nucleari (es.: 1, 2), ma anche al più utile degli impieghi delle radiazioni ionizzanti: quello diagnostico (es.: 3).

Se lo scopo dichiarato dalla ICRP nella emanazione delle nuove Raccomandazioni era quello di “semplificare”, lo scopo nascosto era quello di “aggiornare” i coefficienti fisici e soprattutto biologici che compaiono nelle grandezze di radioprotezione: dose equivalente e dose efficace. Questo aggiorn-

namento trova ampio spazio nei due allegati dedicati agli aspetti biologici e agli aspetti fisici, allegati che sottendono tutto l'edificio.

L'ipotesi portante

Se molti ed autorevoli sono stati i lavori che in questi ultimi anni hanno sostenuto la validità dell'ipotesi lineare senza soglia (LNT) (es.: 4, 5, 6) e poche le citazioni dei sostenitori di ipotesi contrastanti (es.: 7, 8), va riconosciuta all'ICRP l'avvedutezza di tirarsi fuori dalla mischia (anche se la Commissione parteggia per la LNT) dicendo che l'ipotesi è certamente valida per i fini della Radioprotezione, ritornando a quella posizione che per prima ha introdotto quel criterio che, in altri contesti, è oggi il tanto invocato “principio di precauzione”. È quindi questo il punto cardine che consente di riferirsi ai dati che l'epidemiologia fornisce per esposizioni elevate (certamente maggiori di 100 mSv) per impostare una razionale prevenzione anche a basse dosi. La Commissione si era preparata il terreno per poter seguire questa strada con la Pubblicazione 99 (9), rilevando che ancorché ci siano riconosciute eccezioni, per i fini della Radioprotezione, il peso dell'evidenza derivante dai processi cellulari fondamentali associati con i dati dose-risposta, supportano il punto di vista che nel range delle basse dosi, sotto 100 mSv, è scientificamente ragionevole assumere che l'incidenza di cancro e di effetti ereditari cresca in proporzione diretta con la dose.

Pertanto il sistema pratico della protezione raccomandato dall'ICRP continua ad esser basato sull'assunzione che, a dosi inferiori a circa 100 mSv, un dato incremento di dose produca un incremento direttamente proporzionale alla probabilità di incorrere in tumori o in effetti ereditari, in accordo con: UNSCEAR 2000, NCRP 2001 (Pub. 136) e BEIR VII. La migliore interpolazione dei dati sull'eccesso di rischio relativo in funzione della dose: D , è ottenuta dalla seguente espressione:

$$ERR(D) = \alpha D \cdot (1 + \beta D) \cdot \text{Exp}(-\gamma D - \delta D^2)$$

nella quale α, β, γ e δ sono specifici parametri.

La ICRP precisa chiaramente che l'ipotesi LNT è per i fini della radioprotezione e pertanto non rigetta aprioristicamente altre ipotesi (*The Commission consider that .. LNT ... provides a prudent basis for the practical purposes of radiological protection*).

Tuttavia, mentre l'LNT resta scientificamente plausibile nel sistema pratico di radioprotezione, l'informazione biologica di verifica dell'ipotesi è improbabile che sia vicina (*"whilst the LNT remains a scientifically plausible element in its practical system of radiological protection, biological/epidemiological information that would unambiguously verify the hypothesis that underpins the model is unlikely to be forthcoming"*). Ripetendo quanto già accennato nella precedente premessa, L'ICRP precisa soprattutto che, a causa di queste incertezze sugli effetti alle basse dosi, non è appropriato, per gli scopi formali della salute pubblica, calcolare il numero ipotetico di malattie ereditarie o di tumori che possono essere associati a dosi di radiazioni molto piccole ricevute da un grande numero di soggetti in un periodo di tempo molto lungo. (*"Because of this uncertainty on health effects at low doses the Commission judges that is not appropriate, for the purposes of public health planning to calculate the hypothetical number of cases of cancer or heritable disease that might be associated with very small radiation doses received by large numbers of people over very long periods of time"*).

Fatta salva così la base dottrina, l'attenzione è stata rivolta a temi importanti, ma meno impegnativi e dirompenti in relazione all'impianto generale delle Raccomandazioni precedenti. Tra questi l'altro "puntello" fondamentale della dottrina, ormai collaudato dal 1977, era quello del "Sistema". Sarebbe stato un vero peccato rinunciare al "Sistema di protezione radiologica" o meglio ad un suo assottigliamento, come sembrava di rilevare dal primo draft dato alle stampe per raccogliere commenti e critiche nel 2005. Le critiche hanno sortito l'effetto voluto e il "Sistema" ha riacquisito la sua prima "gamba": quella della giustificazione. Ripristinato quindi il "Sistema di protezione radiologica" con i suoi tre principi (giustificazione, ottimizzazione e limitazione), enunciati peraltro in maniera più semplice, lo sforzo successivo è stato

quello di: riordinare la materia, semplificare dove possibile e riformulare gli elementi quantitativi alla luce delle nuove acquisizioni biologiche e fisiche al fine di fornire un appropriato livello di protezione agli individui e all'ambiente senza limitare in modo indebito le attività umane utili che fanno uso delle radiazioni.

L'azione semplificatrice ha riguardato l'individuazione di un concetto, quello di "dose controllabile". L'intento era di applicare ad esso il "Sistema di protezione radiologica" in quanto tale concetto è comprensivo di tutte le possibili situazioni espositive nelle quali l'individuo riceve una dose: pianificate, di emergenza, preesistenti, potenziali, lavorative, mediche, del pubblico; controllo attuabile con strumenti riferiti alla sorgente o all'individuo e applicando i concetti di limite, di vincolo e di livello sia per le attività riferite alle "pratiche" che agli "interventi", distinzione che, nella logica della "dose controllabile", diviene pleonastica.

Come si vede si è trattato di "aggiustamenti", che non hanno certo modificato in modo rilevante e tale da giustificare l'emana-zione di una nuova "Raccomandazione". Come accennato più sopra, sembra piuttosto di individuare la motivazione di questo aggiornamento nella esigenza di rivalutazione e riscrittura di due tabelle: quella dei coefficienti nominali di rischio per effetti stocastici (e quindi del detrimento) e quella dei coefficienti di peso delle radiazioni. A queste, per la verità, va aggiunta l'esigenza di rendere più manifesto l'interesse della Commissione per i problemi di tutela dell'ambiente nei confronti delle radiazioni ionizzanti.

La prima motivazione trova ampia collocazione nell'allegato A delle Raccomandazioni che è dedicato alla raccolta delle informazioni biologiche ed epidemiologiche, alle valutazioni e alla conseguenti operazioni di attribuzione al lavoratore ed alla popolazione generale del rischio sanitario dovuto all'esposizione. Ciò ha comportato un riesame delle informazioni di radiobiologia cellulare e tissutale e delle informazioni di radioepidemiologia maturate quasi in un ventennio trascorso dalle Raccomandazioni del 1990. La revisione dei coefficienti di rischio e di detrimento, il riassetto della scala di radioinducibilità oncogena e i nuovi fattori di peso dei tessuti costituiscono gli aspetti sui quali qui viene fissata l'attenzione.

I criteri di scelta per gli effetti stocastici somatici

L'esame dei dati a livello molecolare e cellulare, in assenza di indicazioni a livello epidemiologico, costituisce un indubbio punto di partenza, quanto meno, per interpretare ciò che avviene alle piccole dosi al fine di ottenere delle convalide o smentite circa la possibile presenza o meno di elementi giustificativi del processo cancerogeno delle radiazioni. Vengono così chiamati in causa ed analizzati tutti quei fenomeni che a livello molecolare possono far pendere la bilancia da una parte o dall'altra; tra questi: la soglia, la risposta adattativa, l'apoptosi, la trasduzione del segnale, i fenomeni epigenetici dell'instabilità genomica indotta e dell'effetto "bystander", la sopralinearità, la riparazione del DNA.

Alla fine la Commissione conclude che *"there are at present no good scientific reasons to include the possibilities of supra-linear dose responses or of a low dose threshold in cancer risk calculations for the purposes of radiological protection"*. Più in particolare per quanto riguarda la soglia, la Commissione rileva che l'analisi quantitativa delle incertezze condotta nel capitolo 6 della Pubblicazione 99 (9) ha portato a valutare che "l'introduzione dell'incerta possibilità di una soglia è risultata equivalente a quello di un incerto aumento del valore del DDREF, cioè, semplicemente una variazione sul risultato ottenuto ignorando la possibilità di una soglia", come dire che una incertezza compensa un'altra incertezza. Pertanto, *"on this basis it is recommended that the LNT model, combined with a judged value of DDREF for extrapolation from high doses, remains a prudent basis for the practical purposes of radiological protection at low doses and low dose rates"*.

Non resta pertanto che fare affidamento sui dati epidemiologici provenienti dalle migliori e più attendibili serie di esposti a radiazioni.

La serie epidemiologica migliore è quella del LSS.

Ancorché le dosi siano stimate e non misurate e varie valutazioni dosimetriche si siano succedute nel tempo, a partire dalla TD 65 fino alla DS02, portando a successive correzioni, che queste siano basate sulle indicazioni anamnestiche degli esposti, che la ricostruzione dello scenario ambientale e di fall-out sia necessariamente approssimativa o assente, che la dose sia stata somministrata in forma acuta, la serie degli esposti alle esplosioni nucleari di Hiroshima e Nagasaki (il così detto *Life Span Study*, LSS), rappresenta la serie più indicativa sugli effetti delle radiazioni. Il motivo è rappresentato dalla numerosità del campione, dalla possibilità di aggregazione degli esposti in funzione dell'età all'esposizione, dell'età alla morte o alla diagnosi, della distanza dal "ground-zero" e quindi della possibilità di valutare la dose nella regione centrale dell'individuo, cioè al colon; non solo, ma la valutazione di dose al colon, consente poi di inferire modellisticamente anche la dose ad altri organi, permettendo così di ottenere i così detti "coefficienti primari di rischio" per le varie aggregazioni (10).

Nella Tabella 1 è riportata la distribuzione dei soggetti, dei tumori solidi e delle stime di eccesso di tumori associati a radiazioni tra 79901 esposti del LSS come riportato nella Pubblicazione 99 della ICRP (9). In particolare la Commissione per effettuare le valutazioni di rischio con i modelli adottati, utilizza, per la maggior parte degli organi, i dati di incidenza derivati dagli studi del LSS con un follow-up dal 1958 al 1998 riportati in (11).

Per la tiroide la Commissione ha preferito considerare le serie epidemiologiche derivanti da esposizioni mediche (12), mentre per la pelle e per l'osso ha fatto riferimento a sue precedenti pubblicazioni (Pubblicazione 59 e Pubblicazione 60). Vengono tuttavia presi in considerazione, se non altro per raffronto, anche i risultati di altre serie epidemiologiche (lavorative, mediche e ambientali).

Tab. 1 – Distribuzione dei soggetti, dei tumori solidi e delle stime di eccesso di tumori associati a radiazioni tra 79901 esposti del LSS

Dose al colon (stimata)	Numero di soggetti	Numero di tumori solidi	Numero stimato di tumori in eccesso associati a radiazioni*
Esposti al di là di 3000 m	23493	3230	0
<5 mGy, esposti entro 3000 m	10159	1301	1
5-100 mGy	30524	4119	77
100-200 mGy	4775	739	60
200-500 mGy	5862	982	164
0,5-1 Gy	3048	582	177
1-2 Gy	1570	376	165
>2Gy	470	126	80

* Valori interpolati con relazione dose-risposta lineare

In ogni caso sono stati preferiti i dati derivanti da studi di coorte, rispetto a quelli derivanti da studi caso-controllo, in quanto:

- in questi ultimi sono maggiori gli errori sistematici (biases),
- le dosi sono estremamente incerte (ricordi personali assenza di documentazione).

Quindi o LSS (nel quale le dosi pur con incertezze, sono valutabili e quindi più attendibili), o analisi aggregate (tiroide), o sorgenti di dati già consolidati ed accettati dalla Commissione (osso, pelle).

La “incidenza” è migliore della “mortalità”

L’istituzione dei registri tumori in Giappone è avvenuta alla fine degli anni ’50 fornendo così informazioni limitate nel tempo rispetto a quelle dei registri di mortalità (1950-1997) anche se va rilevato che il tempo tagliato è quello dei primi anni dopo l’esposizione, quando l’incidenza oncogena, almeno per i tumori solidi, è ancora in fase di latenza. Sostanzialmente quindi i dati di incidenza possono aver perso alcuni casi di leucemia, ma pochi tumori solidi radioindotti. In compenso considerando l’incidenza anziché la mortalità, si può rilevare che:

- si può perdere solo qualche caso di leucemia, che però all’epoca era mortale,
- non sfuggono i tumori non fatali,
- ci sono minori errori di classificazione,
- non si ha perdita di casi per causa di morte diversa dal tumore,

- c’è una migliore indicazione di tumori in sedi con mortalità relativamente bassa,
- i dati forniscono il rischio per: esofago, stomaco, colon, fegato, mammella, ovaio, vescica, midollo, altri tumori solidi.

DDREF = 2

L’altro punto di notevole impatto sulla valutazione del rischio a basse dosi è rappresentato dal criterio attraverso il quale i dati del LSS vengono “adattati” alle esposizioni a bassi ratei di dose e a basse dosi. Viene a tal fine introdotto un fattore (che poi è un divisore): Dose and Dose Rate Effectiveness Factor (DDREF) che a suo tempo l’UNSCE-SR (13), sulla base di esperimenti animali, aveva valutato tra 2 e 10, che per l’uomo ha stimato pari a 3 (14) e che l’ICRP, come già nella Pubblicazione 60 (15) seguita ad assumere pari a 2. La Commissione nota esplicitamente che il BEIR VII (16) assume, per le sue valutazioni, un valore pari a 1,5 valore che chiaramente incrementa l’entità del rischio.

Le stime di rischio e il detrimento

Lo scopo della Commissione è quello di giungere ad un valore di portata e accettazione universale che indichi quale possa essere, per i fini della radioprotezione, l’entità del rischio stocastico. Per giungere a tale obiettivo vanno compiuti vari passaggi separatamente per i lavoratori e per la popolazione generale: assunzione di varie e plausibili ipotesi, interpretazione modellistica dei dati

epidemiologici, adozione di specifici modelli per la proiezione del rischio su tutta la vita e per il trasferimento tra popolazioni rappresentative opportunamente scelte, apporzionamento tra i vari organi e tessuti, mediazioni tra le varie popolazioni e tra i sessi. Un processo che l'ICRP segue come già fatto nella

pubblicazione 60, ma partendo dall'incidenza e non più dalla mortalità. Dall'insieme di queste operazioni l'ICRP ottiene i valori riportati nelle Tabelle che seguono (Tab.2 e 3), riferite alla popolazione in generale e ai lavoratori.

Tab. 2 – Popolazione

Tessuto	Coef.Nom. rischio Casi per $10^{-4} \text{ Sv}^{-1} \text{ R}$	Frazione di letalità k	Rischio nominale corretto	Vita rela- tiva persa l	Detri- mento	Detri- mento relativo
Esofago	15	0,93	15,1	0,87	13,1	0,023
Stomaco	79	0,83	77,0	0,88	67,7	0,118
Colon	65	0,48	49,4	0,97	47,9	0,083
Fegato	30	0,95	30,2	0,88	26,6	0,046
Polmone	114	0,89	112,9	0,80	90,3	0,157
Osso	7	0,45	5,1	1,00	5,1	0,009
Pelle	1000	0,002	4,0	1,00	4,0	0,007
Mammella	112	0,29	61,9	1,29	79,8	0,139
Ovaio	11	0,57	8,8	1,12	9,9	0,017
Vescica	43	0,29	23,5	0,71	16,7	0,029
Tiroide	33	0,07	9,8	1,29	12,7	0,022
Midollo osseo	42	0,67	37,7	1,63	61,5	0,107
Altri solidi	144	0,49	110,2	1,03	113,5	0,198
Gonadi (Ereditari)	20	0,80	19,3	1,32	25,4	0,044
Totale	1715		565		574	1,000

Tab. 3 – Lavoratori

Tessuto	Coef.Nom. rischio Casi per $10^{-4} \text{ Sv}^{-1} \text{ R}$	Frazione di letalità k	Rischio nominale corretto	Vita rela- tiva persa l	Detri- mento	Detri- mento relativo
Esofago	16	0,93	16	0,91	14,2	0,034
Stomaco	60	0,83	58	0,89	51,8	0,123
Colon	50	0,48	38	1,13	43,0	0,102
Fegato	21	0,95	21	0,93	19,7	0,046
Polmone	127	0,89	126	0,96	120,7	0,286
Osso	5	0,45	3	1,00	3,4	0,008
Pelle	670	0,002	3	1,00	2,7	0,006
Mammella	49	0,29	27	1,20	32,6	0,077
Ovaio	7	0,57	6	1,16	6,6	0,016
Vescica	42	0,29	23	0,85	19,3	0,046
Tiroide	9	0,07	3	1,19	3,4	0,008
Midollo osseo	23	0,67	20	1,17	23,9	0,057
Altri solidi	88	0,49	67	0,97	65,4	0,155
Gonadi (Ereditari)	12	0,80	12	1,32	15,3	0,036
Totale	1179		423		422	1,000

Sulla base di quanto detto le due tabelle meritano qualche spiegazione e considerazione.

La prima colonna riporta gli organi o tessuti per i quali i dati epidemiologici indicano più chiaramente la presenza di un eccesso di rischio; tra questi compaiono gli effetti ereditari indicati come: gonadi. Vi è inoltre un gruppo di organi o tessuti per i quali le valutazioni di eccesso di rischio non sono così ben evidenti e tali da poterli caratterizzare individualmente; sono gli “altri solidi”, che, meglio, vengono chiamati dalla Commissione come: “tessuti rimanenti”. Questi sono: surreni, regione respiratoria extratoracica, cistifellea, cuore, reni, linfonodi, muscolo, mucosa orale, pancreas, prostata, intestino tenue, timo, utero/cervice.

La seconda colonna riporta (indicati con R) i coefficienti nominali di rischio per l'incidenza oncogena (o per gli effetti ereditari) riferiti a 10000 persone e a 1 Sv di dose equivalente di esposizione. Sinteticamente essi sono ottenuti a partire dai “coefficienti primari di rischio” interpretati attraverso il modello moltiplicativo (ERR) o additivo (EAR). Detti modelli (dell'eccesso di rischio

relativo (ERR) e dell'eccesso di rischio assoluto (EAR)), sono rappresentati, a titolo esemplificativo, dalla seguente formula generica, valida per la maggior parte dei tumori solidi:

$$EAR = ERR = \beta_s \cdot D \cdot \exp(\gamma e) \cdot a^\eta$$

nella quale β_s (con s indicante il sesso), γ e η sono opportuni coefficienti (con valori diversi per i due modelli) i cui valori di “best fit” sono ottenuti con regressione Poissoniana, D è la dose assorbita, e l'età all'esposizione e a l'età alla diagnosi. Data l'età ormai raggiunta dai sopravvissuti giapponesi, i due modelli conducono a descrizioni praticamente identiche dell'eccesso di rischio, come si può intuire dalla Figura 1 seguente. Tuttavia gli stessi modelli possono condurre a stime di rischio decisamente diverse se applicati a popolazioni con tassi di incidenza oncogena di base molto diversa.

Nella tabella che segue (Tab. 4) sono riportati i valori assunti dalla Commissione per lo specifico modello ERR riferito alla incidenza oncogena in alcuni tessuti.

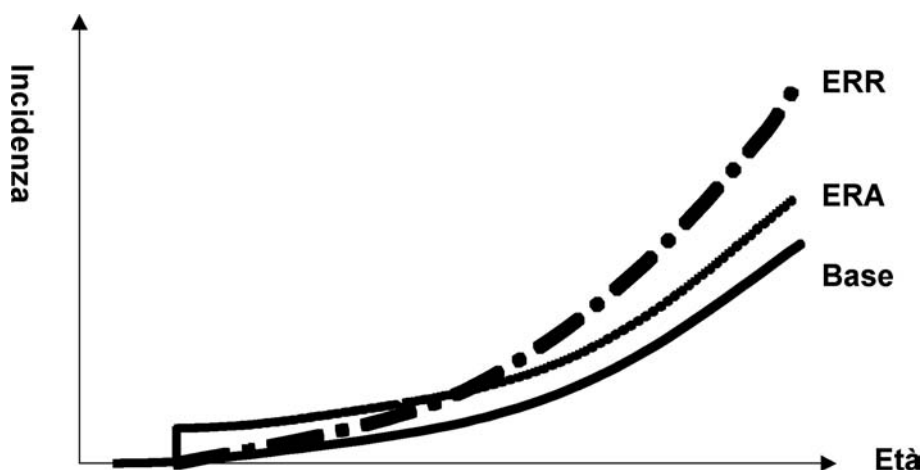


Fig. 1 – Rappresentazione grafica dell'eccesso di rischio relativo e assoluto in funzione dell'età

Tab. 4. Coefficienti negli attuali modelli dell' ERR basati sull' incidenza di cancro

Sede	Sesso	ERR per Gy All'età 70 per esposizione all' età di 30	Età all'esposizione: % di variazione in ERR per aumento decennale dell'età	Potenza dell'età raggiunta per la quale ERR varia
Tutti i solidi	M	0,35	-17%	-1,65
	F	0,58		
Esofago	M	0,40	-17%	-1,65
	F	0,65		
Stomaco	M	0,23	-17%	-1,65
	F	0,38		
Colon	M	0,68	-17%	-1,65
	F	0,33		
Fegato	M	0,25	-17%	-1,65
	F	0,40		
Polmone	M	0,29	+ 17%	-1,65
	F	1,36		
Mammella	F	0,87	0%	-2,26
Ovaio	F	0,32	-17%	-1,65
Vescica	M	0,67	-17%	-1,65
	F	1,10		
Tiroide	M	0,53	-56%	0,00
	F	1,05		
Altri	M	0,22	-34%	-1,65
	F	0,17		

I modelli di rischio ora descritti sono stati quindi modificati per tener conto del DDREF assunto pari a 2.

Quindi i valori sono “trasferiti” a un gruppo “scelto” di 6 (o 7?) popolazioni: Shangai, Osaka, Hiroshima, Nagasaki, Svezia, UK, USSEER (SEER: Surveillance Epidemiology and End Results, programma del National Cancer Institute relativo all'incidenza oncogenica che comprende il 23% dei negri, il 40% degli Ispanici, il 42% degli Indiani e dei nativi dell'Alaska, il 53% degli asiatici, e il 70% degli Hawaiani). I tassi di base (incidenza e mortalità) di queste popolazioni vengono aggregati a loro volta in due raggruppamenti: la popolazione euroamericana e la popolazione asiatica come riportato nelle tabelle A.4.10 – A.4.17 del testo delle nuove Raccomandazioni. Il fine di questa operazione e il successivo “trasferimento” del rischio è evidentemente quello di validare, dopo mediazione, l'applicabilità dei risultati a livello mondiale (anche se molte altre numerose popolazioni vengono in realtà trascurate). A tal fine va tenuto conto del fatto che le varie popolazioni hanno dei tassi di inciden-

za di base estremamente diversi in relazione alla presenza di modificatori del rischio in relazione anche alle caratteristiche etniche e genetiche, ai tenori e alle abitudini di vita e delle connotazioni sociali. Per questo il trasferimento tra popolazioni viene attuato dalla ICRP adottando in parte il modello additivo e in parte il modello moltiplicativo, tenendo conto che il trasferimento moltiplicativo risulta più plausibile se la differenza dei tassi tra le due popolazioni (quella giapponese e quella in cui avviene il trasferimento) è associata ad agenti promotori del processo oncogeno, viceversa che il modello additivo risulta più plausibile se la causa agisce come agente iniziatore. Pertanto l'effetto dei due modelli viene opportunamente modulato a secondo dell'oncotipo e delle popolazioni, con il criterio illustrato nella seguente formula:

$$ERR_{pop,i} = p \times ERR_{add} + (1 - p) \times ERR_{molt}$$

con $0 \leq p \leq 1$ e nella quale l' ERR_{molt} è eguale all'eccesso di rischio relativo valutato nel LSS, cioè ERR_{LSS} , mentre:

$$ERR_{add} = EAR_{LSS} / (\text{tasso di base}_{pop,i})$$

nella quale al denominatore compare il tasso di base della popolazione sulla quale avviene il trasferimento. I valori di p adottati dalla ICRP sono i seguenti:

- $p=1$ midollo osseo e mammella (cioè: solo modello additivo)
- $p=0$ tiroide e pelle (cioè: solo modello moltiplicativo)
- $p=0,7$ polmone (prevalenza del modello additivo, $p=0,3$ moltiplicativo)
- $p=0,5$ tutti gli altri (esofago, stomaco, colon, fegato, ovaio, vescica, ecc.)

I valori ottenuti (che sono specifici per le due popolazioni asiatiche ed euro-americane, per sesso, per età) vengono quindi utilizzati per calcolare le stime di rischio specifico esteso alla vita (tra 0 e 85 anni), utilizzando, ad esempio, la seguente espressione che fornisce il rischio attribuibile esteso alla vita (LAR: *Lifetime Attributable Risk*):

$$LAR(D, e) = \sum_{e+L}^{100} ERR(D, e, a) \lambda_I^c(a) \frac{S(a)}{S(e)}$$

nella quale:

e età all'esposizione,

L periodo di latenza,

a età alla diagnosi (= $e + L$),

$\lambda_I^c(a)$ tasso di incidenza del tumore c all'età a ,

$\frac{S(a)}{S(e)}$ probabilità di sopravvivenza all'età a , condizionata alla sopravvivenza all'età e .

I risultati vengono poi mediati utilizzando pesi (non meglio specificati dalla ICRP) che riflettono la ripartizione demografica dell'intera età di vita o dell'età lavorativa. Fatta anche questa operazione, l'ICRP somma i dati ottenuti per i maschi e per le femmine e divide il risultato per 2 ottenendo i valori riportati nella seconda colonna della tabella 2. L'analogia serie di valori per i lavoratori viene ottenuta considerando che l'attività lavorativa, e quindi l'esposizione, inizia a 18 anni e termina a 64 anni. Si tratta a questo punto del tasso di incidenza riferito a 10000 persone, che, a seguito dell'esposizione a dose unitaria, andranno incontro, nel corso della vita, ad un evento oncologico nei vari tessuti o organi. Come si vede il processo è complesso e sarebbe difficile ripetere per via numerica la sequenza dei passaggi sopra indicati.

Nella **terza colonna** delle tabelle 2 e 3 è

indicata la frazione di mortalità indicata con k . Nella valutazione del detrimento infatti la componente principale è da attribuire alla mortalità per effetti stocastici. Questa frazione è ricavata dai dati epidemiologici degli ultimi anni e certamente i progressi della medicina la modificheranno negli anni futuri. Un esempio di questo progresso lo si può vedere confrontando i dati di questa colonna con gli analoghi valori della tabella B-19 della Pubblicazione 60. La riduzione di questo fattore ha anche contribuito, anche se in modo modesto, alla riduzione complessiva del detrimento.

Nella **quarta colonna** viene riportato il rischio nominale per mortalità e qualità della vita. Va precisato da prima il significato dell'aggettivazione "nominale" che sta ad indicare un valore teorico e non quello reale della grandezza in considerazione. Il rischio complessivo per ogni organo, già nella pubblicazione 60, era valutato come l'insieme dei tumori fatali (F) più i non fatali (NF), come:

$$R_{I,T} = R_{F,T} + R_{NF,T}$$

Facendo quindi riferimento al singolo tessuto T e introducendo la frazione di mortalità, k_T , per un tumore in quel tessuto, il rischio complessivo $R_{C,T}$ dovuto agli effetti stocastici fatali e non fatali diviene:

$$R_{C,T} = [k_T \cdot R_{I,T} + (1 - k_T) \cdot R_{I,T}]$$

Questa volta però la Commissione introduce un altro elemento: un fattore: q , che tiene conto del dolore, della sofferenza e di qualsiasi altro effetto negativo dovuto al trattamento, che, per sua definizione, riguarda i tumori non mortali. Tenendo conto anche di questo fattore la formula diviene:

$$R_{C,T} = R_{I,T} [(k_T + q_T(1 - k_T))]$$

Il valore da assegnare al coefficiente q_T (che nella Pubblicazione 60 era stato assunto pari a k) viene ora dalla Commissione rappresentato dalla espressione:

$$q_T = q_{min} + k \cdot (1 - q_{min})$$

nella quale q_{min} assume il valore 0 per la pelle e 0,1 per tutti gli altri organi. Pertanto la formula:

$$R_{C,T} = R_{I,T} [(k_T + (q_{min} + k \cdot (1 - q_{min})) (1 - k_T))]$$

fornisce il valore riportato nella colonna 4 delle tabelle 2 e 3. (Va rilevato che per alcuni organi i valori di colonna 4, anche se per

poco, non sono gli stessi di quelli forniti con la formula indicata dalla ICRP, ed è strano che, con la correzione indicata, per qualche organo si abbia un rischio nominale modificato superiore al coefficiente nominale di colonna 1).

Nella **quinta colonna** viene riportata la perdita relativa di vita libera da cancro I , che rappresenta un altro termine importante nella definizione di detrimento. Per ottenere tale valore, la Commissione ha impiegato lo stesso criterio già impiegato nella Pubblicazione 60, dividendo gli anni persi di vita attesa per ogni singolo tumore letale, per la media degli anni attesi di vita perduti per tutti i tumori presi in un sol gruppo. Anche in questo caso un raffronto dei valori di questa colonna con quelli della Tabella B-18 della Pubblicazione 60, ci dà una indicazione del progresso della medicina negli ultimi anni, e di cui pertanto l'ICRP ha tenuto conto.

Nella **sesta colonna** delle tabelle 2 e 3 di cui sopra è infine riportato il valore del detrimento riferito a ciascun organo o tessuto. Considerando allora tutte le componenti del detrimento, si ottiene, per ogni organo o tessuto l'espressione seguente:

$$D_T = R_{C,T} \cdot I_T = R_{I,T} [(k_T + (q_{min} + k \cdot (1 - q_{min})) (1 - k_T))] \cdot I_T$$

Quindi, sulla base di quanto indicato fino ad ora, il detrimento totale per una esposizione unitaria a tutto il corpo, sarebbe dato dalla sommatoria estesa su tutti i tessuti e organi, secondo l'espressione seguente:

$$D = \sum_T R_{C,T} \cdot I_T = \sum_T (R_{F,T} + q_T \cdot R_{NF,T}) \cdot I_T$$

il cui valore, secondo quanto riportato nelle tabelle citate è di $5,74 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ per l'intera popolazione e $4,22 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ per i lavoratori.

Il detrimento di ogni singolo tessuto o organo diviso per il detrimento totale fornisce infine il valore riportato nella **settima colonna** delle tabelle 2 e 3. L'ICRP riporta questi valori con tre cifre decimali e giustamente precisa, dopo tutto quanto si è detto sopra, che non sono un indice di precisione e di accuratezza delle valutazioni, ma semplici indici che servono ad indicare la suscettibilità dei vari tessuti o organi agli effetti stocastici. Questi valori presi in modo grossolanamente approssimato, vengono raggruppati in 5 indicatori numerici ed attribuiti ai 5 gruppi di

organi e tessuti dei quali costituiscono i loro fattori di ponderazione tissutale.

Tab. 5 – Fattori di ponderazione tissutale

Midollo, mammella (0,05), colon, polmoni, stomaco	0,12 (0,12)
Vescica, esofago, fegato, tiroide	0,04 (0,05)
Gonadi	0,08 (0,20)
Superficie ossea, cervello, ghiandole salivari, pelle	0,01 (0,01)
Tessuti restanti (14) (surreni, vie aeree estratoraciche, dotti biliari, cuore, reni, linfonodi, muscolo, mucosa orale, pancreas, prostata, tenue, milza, timo, cervice uterina)	0,12 (0,05)
TOTALE	1,00

I 5 raggruppamenti sono riportati nella tabella 5, nella quale, assieme ai valori dei fattori di ponderazione delle nuove Raccomandazioni, sono riportati, tra parentesi, i valori dati dalla Pubblicazione 60.

Si può rilevare il salto in avanti fatto dalla mammella (che seguita ad essere per metà femminile e per metà maschile) e il salto indietro fatto dalle gonadi (cioè dagli effetti ereditari). Si può anche rilevare che il cervello nell'ICRP 60 era compreso tra "altri", tra i quali ora compare la prostata con altre variazioni es: ghiandole salivari, ecc.

La stessa Commissione, se ce ne fosse bisogno, rileva la complessità delle valutazioni, approssimazioni, supposizioni fatte per giungere al traguardo riportato nella tabella 5 e pertanto "*The Commission ... emphasizes that w_T is solely a radiation protection quantity and is not intended for other purposes*".

I criteri di scelta per gli effetti stocastici ereditari

Nell'esposizione precedente, gli effetti stocastici ereditari sono stati riportati come effetti stocastici relativi alle gonadi, essi nella realtà forse sono tra i principali motivi che hanno indotto l'ICRP a rivedere le precedenti Raccomandazioni. Vi è stata infatti una pubblicazione dell'UNSCEAR nel 2001 (17) dedicata agli effetti ereditari, ma anche una pubblicazione dell'ICRP stessa, la Pubblicazione 83 (18), che hanno introdotto elementi conoscitivi dei quali l'ICRP non poteva non

tener conto per correggere le proprie posizioni espresse nella Pubblicazione 60.

Come si è visto, gli effetti stocastici ereditari rappresentano un'altra importante componente del detrimento, a proposito dei quali va riconosciuta all'ICRP la correttezza di ammettere un eccesso di cautela nel formulare le precedenti valutazioni del 1960 (15). Come noto le informazioni per questo argomento non derivano da studi di epidemiologia umana, che è silente in proposito, ma dagli studi animali, soprattutto sul topo. Il ragionamento di base, a cominciare dalla dose di raddoppio, è sostanzialmente restato lo stesso, salvo il riconoscere alcune arbitrarietà nella assunzione dei valori dei parametri, come per la componente mutazionale, per il fattore correttivo per la gravità, per il valore all'equilibrio nelle future generazioni, ecc. I passi principali seguiti dalla ICRP per valutare i rischi ereditari sono i seguenti.

Estrapolazione all'uomo di studi sui topi

Questa assunzione secondo l'UNSCEAR è difendibile sulla base del fatto che l'organizzazione dei geni per il 70%-90% nella sequenza del DNA è simile nelle due specie. È su questa ipotesi che nella valutazione della dose di raddoppio viene considerato il tasso di mutazione spontaneo negli esseri umani e il tasso di mutazione indotto nel topo. Su questa base viene infatti definita la dose di raddoppio (DD) come la dose che induce tante mutazioni nei topi quante quelle che si verificano spontaneamente nella specie umana in una generazione:

ODD = tasso spontaneo medio di mutazione nell'uomo/tasso medio di mutazioni indotte nel topo

L'UNSCEAR stima in $2,95 \pm 0,64 \cdot 10^{-6} \cdot \text{loco}^{-1} \cdot \text{generazione}^{-1}$ il tasso spontaneo di mutazioni nell'uomo e in $0,36 \pm 0,10 \cdot 10^{-5} \cdot \text{loco}^{-1} \cdot \text{generazione}^{-1} \cdot \text{Gy}^{-1}$ il tasso di mutazioni indotto nel topo, per cui:

$$DD = 0,82 \pm 0,29 (\sim 1) \text{ Gy}$$

Sulla base di questa ipotesi il rischio di malattie ereditarie per unità di dose viene espresso come:

$$R_E = P \cdot 1/DD \cdot MC$$

in cui P è la frequenza di base delle malattie genetiche e rappresenta l'incidenza di malattie all'"equilibrio", cioè è il risultato tra

2 forze contrastanti, rappresentate dalla "forza" delle "mutazioni spontanee" che si verificano in ogni generazione e dalla "forza" della "selezione naturale"; MC è la "componente mutazionale", di cui si parla sotto.

La maggior parte delle mutazioni radioindotte sono delezioni, che non vengono trasmesse alla specie

La maggior parte delle mutazioni non sono singole mutazioni geniche (responsabili delle malattie mendeliane), ma sono mutazioni che inducono estese lesioni al DNA, che causano malattie molto gravi, frequentemente incompatibili con la vivinatalità e quindi non trasmissibili alla specie.

La "componente mutazionale" per le malattie croniche è piccola

La componente mutazionale è la grandezza che esprime l'aumento relativo della frequenza di malattia ($\Delta P/P$), per aumento relativo del tasso di mutazione ($\Delta m/m$). È espressa dalla seguente relazione:

$$MC = [\Delta P/P]/[\Delta m/m]$$

in cui P è la frequenza di base delle malattie genetiche ed m il tasso di mutazione di base. Ora la maggior parte delle malattie che si protraggono nel corso della vita e che quindi possono essere trasmesse è multigenica e multifattoriale; queste malattie rispondono in modo limitato alla frequenza del tasso di mutazioni indotte dalle radiazioni, cioè la componente mutazionale influisce in modo limitato. Viene ora stimato un valore compreso tra 0,01 e 0,02 (L'UNSCEAR impiega un valore di 0,02), la ICRP 60 aveva assunto un valore di 0,05 con l'aggiunta di un fattore correttivo per la gravità.

La frazione di letalità delle malattie genetiche viene assunta pari all'80%

Viene ora assunta l'ipotesi che solamente l'80% delle malattie genetiche siano letali, contro un valore che nella Pubblicazione 60 era del 100%.

La validità scientifica del valore di equilibrio è stimata in due generazioni

L'ICRP 60, per ottenere la frequenza all'equilibrio di P , ha introdotto ipotesi sul "coefficiente di selezione (s)" (che è la probabilità di non sopravvivenza, cioè la probabilità di non trasmissibilità del gene alla generazione successiva), sulla componente mutazionale e sul rimescolamento delle popolazioni su cen-

tinaia di anni. In questa nuova valutazione la Commissione considera l'esposizione ed il rischio ereditario solamente per due generazioni: in effetti le malattie più gravi tendono ad autoeliminarsi già nella prima generazione.

Introduzione del fattore di correzione di recuperabilità potenziale (PRCF)

Poiché non ci sono altri dati relativi alle mutazioni indotte se non quelli sul topo, viene introdotto un fattore per tener conto delle mutazioni che possono essere "recuperate", che ad oggi non possono che esser valutate in via ipotetica e per questo si parla di "recuperabilità potenziale". Si tratta chiaramente di un fattore inferiore a 1, che riduce l'entità del rischio della trasmissione di malattia. Pertanto il rischio di induzione di malattie ereditarie per unità di dose, R_E diviene:

$$R_E = P \cdot 1/DD \cdot MC \cdot PRCF$$

Entrare nel dettaglio delle valutazioni condotte per i vari raggruppamenti nosologici di malattie ereditarie è indubbiamente interessante, ma anche in questo caso il percorso è lastricato di ipotesi e supposizioni in mancanza di chiari riferimenti epidemiologici.

In questa nuova impostazione per la valutazione degli effetti stocastici ereditari, l'ICRP ha sostanzialmente accettato "in toto" le valutazioni del rischio dell'UNSCEAR (17). Ciò ha comportato una riduzione di circa un fattore 5 sulle precedenti stime di rischio per gli effetti ereditari, come si può rilevare da un raffronto delle tabelle 2 con l'analoga Tabella B-20 della Pubblicazione 60 (133,3/25,4).

Conclusioni

Da tutto quanto esposto, ed è una parte del lavoro fatto dalla ICRP, si può rilevare il forte impegno per giungere a fornire uno strumento di valutazione del rischio più attendibile. Ha cercato di raggiungere questo obiettivo attraverso l'utilizzo di più credibili dati epidemiologici di incidenza e il miglioramento degli strumenti interpretativi e di calcolo impiegati sia nella interpretazione modellistica dei dati epidemiologici e della loro applicazione, che nella analisi più accurata basata su modelli ed ipotesi più plausibili della componente ereditaria del danno stocastico. Ad un esame generale sembra pertanto abbastanza sorprendente che, dopo

tutto questo laborioso processo di revisione, le stime complessive di rischio ed il valore del detrimento non siano profondamente variati rispetto a quelli a suo tempo forniti dalla pubblicazione 60. Nella scala della radioinducibilità qualche organo è salito e qualche altro è disceso, ma il balzo in discesa più evidente è quello degli effetti ereditari che come sopra evidenziato è di un fattore pari a 5.

Per chiudere vorrei porre in evidenza due aspetti che non riguardano in maniera diretta il tema oggetto di questa esposizione, ma che indirettamente hanno a che fare con la loro applicazione.

Il primo riguarda la posizione della ICRP nei confronti della ipotesi LNT, per il quale ancorché la commissione manifesti, su un piano scientifico, un prevalente atteggiamento verso la sua accettazione, tuttavia "nella carta" essa mantiene un atteggiamento di "aurea mediocritas" asserendo che la sua scelta "is considered to be a prudent judgement for public policy, aimed at avoiding unnecessary risk from exposure", e di questo atteggiamento la migliore riprova è il fatto che la Commissione abbia riscoperto il "tantra": "per i fini della radioprotezione", che nelle pubblicazioni dopo gli anni '70 sembrava ormai abbandonata, facendo intendere chiaramente quale debba essere lo spirito con cui va utilizzato l'esito del processo valutativo descritto.

Il secondo punto è relativo all'applicazione degli strumenti indicati al principio di ottimizzazione, in particolare per quanto riguarda il coinvolgimento degli "stakeholders" ripetutamente ormai chiamati in causa e non solo dalla ICRP. Dovrebbe esser chiaro che questi "portatori di interessi" non sono o quanto meno non dovrebbero essere coloro che esprimono le loro opinioni solamente a mezzo di un sistematico dissenso irrazionale o strumentale attraverso manifestazioni di piazza magari pure violente, solo spinti da motivazioni ideologiche: e in Italia ne abbiamo certamente qualche spiacevole esempio. Il consenso da parte di costoro non potrà che essere la dose zero strumentalizzando proprio la LNT, facendo rinunciare alla collettività i benefici dell'impiego delle radiazioni a vantaggio di loro gretti utili personali. Per cui nel contesto della Radioprotezione andrebbe prima definito chi è lo "stakeholder" "vero" che può essere invitato ad individuare meglio

strumenti e mezzi per attuare il processo di ottimizzazione.

L'auspicio è che, sia l'Unione europea, che il legislatore nazionale riescano a cogliere e a trasferire in nome operative il messaggio che l'ICRP nelle sue nuove Raccomandazioni ha voluto trasmettere.

Bibliografia

1. Greenpeace 2006 – The Chernobyl Catastrophe Consequences on Human Health. Amsterdam April 2006.
2. Cardis E. et al. – Cancer consequences of the Chernobyl Accident: 20 years on. J. Radio. Prot. 26 (2006) 127-140
3. Berrington de Gonzales A., Darby S. - Risk of cancer from diagnostic X-ray: Estimates for the UK and 14 other countries. - The Lancet 2004 Jan 31;363(9406):345-51.
4. NCRP – Evaluation of the Linear-nonthreshold Dose-response Model for Ionizing Radiation. National Council on Radiation Protection and Measurements NCRP Report n. 136, 2001.
5. NAS/NRC, 2006. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Board on Radiation Effects Research. National Research Council of the National Academies, Washington, D.C.
6. UNSCEAR, 2000. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Vol. II Effects. 2000 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, United Nations, New York.
7. French Academies Report, 2005. La relation dose-effet et l'estimation des effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants. Académie Nationale de Médecine. Marzo 2005. (<http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/pdf/doseeffect-070405gb.pdf>)
8. Health Physics Society. Radiation risk in perspective position statement of the HPS - Adopted: January 1996 - Revised: August 2004. <http://www.hps.org>
9. ICRP 2004 – Low-dose Extrapolation of Radiation-related Cancer Risk. ICRP Publication 99, Elsevier, 2004.
10. Pierce D.A., Preston, D.L., Ron, E., Tokuoka, S., et al., 2000. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. Radiat. Res. 154, 178–186.
11. Preston, D.L., Ron, E., Tokuoka, S., et al., 2007. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–98. Radiat. Res. 168, 1–64.
12. Ron, E., Lubin, J.H., Shore, R.E., et al., 1995. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat. Res. 141, 259–277.
13. UNSCEAR – Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiations. Annex F. Radiation Carcinogenesis in Man. United Nations Scientific Committee on the Effects of Ionizing Radiation. 1988, United Nations, New York.
14. UNSCEAR – Sources and Effects of Ionizing Radiations. Vol. II - Effects. United Nations Scientific Committee on the Effects of Ionizing Radiation – Report to the General Assembly with Scientific Annex. 2000, United Nations, New York.
15. ICRP- The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Ann. ICRP 21 (1–3), 1991.
16. NAS/NRC, 2006. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Board on Radiation Effects Research. National Research Council of the National Academies, Washington, D.C.
17. UNSCEAR 2001. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Heritable Effects of Radiation., 2001 Report to the General Assembly with Scientific Annex, United Nations, New York.
18. ICRP, 1999b. Risk estimation for multifactorial diseases. ICRP Publication 83. Ann. ICRP 29 (3–4).

Riassunto Tesi di Specializzazione

Università degli Studi di Bologna - A. A. 2006-2007 - (II parte)

CARATTERIZZAZIONE FISICO DOSIMETRICA DI UN MICRO- MULTILEAF COLLIMATOR PER IMPIEGO IN TECNICHE STEREOTASSICHE

SILVIA MAGI

Relatore: Prof. Giovanni Testoni

Correlatori: Dott.ssa Anna Lisa Angelini
Dott. Andrea Ferri

Introduzione

Il micromultileaf collimator (mMLC) è attualmente lo strumento più efficace per la conformazione dei campi di radiazione fotonica. La ridotta larghezza delle lamelle permette di ottimizzare la distribuzione di dose per piccoli volumi neoplastici trattabili con tecniche stereotassiche e di ridurre la dose agli organi a rischio.

In questo lavoro sono state determinate e valutate le caratteristiche geometriche e dosimetriche del micromultileaf MODULEAF (Siemens), un dispositivo accessorio del LINAC Oncor (Siemens), dotato di lamelle di dimensione 2.5 mm all'isocentro, impiegato con fasci di fotoni da 6 MV. I dati sperimentali raccolti sono stati utilizzati per la modellizzazione dell'acceleratore Oncor con mMLC sul TPS Pinnacle³ v8.0d allo scopo di impiegare il mMLC MODULEAF in tecniche "stereotassi body".

Materiali e metodi

Per la caratterizzazione geometrica del mMLC sono stati valutati:

- **Coincidenza campo luminoso - campo radiante**

La prova è stata eseguita con pellicola radiografica X OMAT V (Kodak) a profondità di build - up (1.5 cm) e ripetuta per tre dimensioni di campo significative: 2x2 cm², 5x5 cm² e 10x10 cm². Sulla pellicola sono stati effettuati quattro fori in corrispondenza degli angoli del quadrato definito dalla luce di campo ed erogando 40 U_M. Sulla pellicola sviluppata è stata individuata, per mezzo di un fotodensitometro, la curva di isoannerimento del 50% e sono stati tracciati i lati del campo luminoso congiungendo i fori dei vertici. La corrispondenza campo luminoso -

campo radiante è stata valutata mediante la misura della distanza tra i suddetti lati e le corrispondenti curve di isoannerimento.

- **Precisione e riproducibilità del posizionamento delle lamelle**

Una prova, di facile e rapida esecuzione, per verificare il corretto posizionamento delle lamelle, consiste nel confrontare un campo predefinito a scaletta impostato tramite software di gestione del mMLC, Cosmic, con la stessa forma riprodotta su carta millimetrata. Il test permette di valutare la bontà del posizionamento delle lamelle in diverse posizioni del campo di radiazione.

- **Penombra frontale e laterale**

Con il campo a scaletta è stata misurata la penombra frontale e la penombra laterale, in diverse posizioni del campo radiante. La prova è stata eseguita ponendo una pellicola radiocromica in Solid Water Phantom all'isocentro, a profondità 15 mm, ed erogando 100 U_M. La risposta della pellicola è stata digitalizzata mediante scanner EPSON 1680 Pro. Mediante software Picodose TA X Pro, sono stati rilevati i profili delle lamelle in direzione x e y (Fig. 1). Le penombre sono state valutate come la distanza tra i valori di dose 80% e 20% di detti profili. I valori delle penombre sono stati mediati ottenendo le penombre, frontale e laterale, medie.

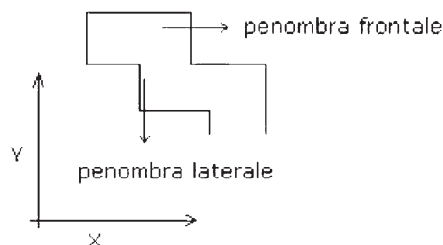


Fig. 1 Posizione dei profili per la valutazione delle penombre frontali e laterali.

- **Field matching (FM)**

Il FM è stato implementato ponendo una pellicola X Omat V a profondità di build - up (1.5 cm) e distanza 100 cm dalla sorgente, ed erogando 40 U_M per campo.

La risposta delle pellicole è stata digitalizzata tramite scanner LUMISCAN 50. Mediante software di elaborazione FIPS (Mephysto PTW) si sono rilevati i profili in direzione parallela e perpendicolare agli assi di riferimento x e y per valutare quantitativamente eventuali sovra o sottodosaggi in corrispondenza delle giunzioni dei campi.

Per le determinazioni dosimetriche, sono stati misurati:

- **Output Factor (OF)**

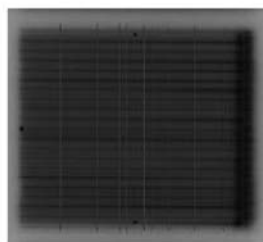
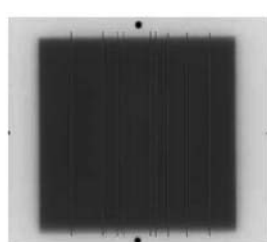
Nella misura degli OF sono stati confrontati due rivelatori al fine di valutarne eventuali criticità: la camera a ionizzazione cilindrica Pin Point (volume 0.015 cc) e i film radiocromici Gafchromic EBT.

- **PDD** dei campi $0.5 \times 0.5 \text{ cm}^2$, $1 \times 1 \text{ cm}^2$, $2 \times 2 \text{ cm}^2$, $3 \times 3 \text{ cm}^2$, $4 \times 4 \text{ cm}^2$, $5 \times 5 \text{ cm}^2$, $6 \times 6 \text{ cm}^2$, $7 \times 7 \text{ cm}^2$, $8 \times 8 \text{ cm}^2$, $9 \times 9 \text{ cm}^2$, $10 \times 10 \text{ cm}^2$;
- **Profili x e y** degli stessi campi a profondità 1.5 cm, 5 cm, 10 cm, 20 cm;

Le PDD e i profili dei campi sono stati misurati in Water Phantom con camera a ionizzazione Pin Point in geometria SSD 100 cm e passo di campionamento di 1.5 mm.

- **Fattore di trasmissione intra e infra – lamella;**

Per valutare la trasmissione intra e infra – lamella sono state elaborate quantitativamente immagini ottenute su film X OMAT V con mMLC completamente schermato dalle lamelle e aperto a $10 \times 10 \text{ cm}^2$ erogando rispettivamente 1700 e 40 UIM; sono stati ottenuti “profili di trasmissione” (Fig. 2) mediante i quali, dal rapporto punto a punto dei valori di dose scalati per le diverse UIM erogate, si sono determinati i valori puntuali di trasmessa ed il suo valore medio che è stato misurato anche mediante camera a ionizzazione cilindrica da 0.6 cc (PTW W30002).



Risultati e discussione

La coincidenza campo luminoso – campo radiante è inferiore al millimetro.

L'accuratezza del posizionamento delle lamelle risulta inferiore al millimetro.

La penombra laterale media e la frontale media risultano rispettivamente di $2.0 \pm 0.2 \text{ mm}$ e $2.1 \pm 0.2 \text{ mm}$, entrambe indipendenti dalla posizione della lamella nel campo. Il FM ha confermato il differente comportamento delle penombre frontali e laterali. Si osserva un sovradosaggio dell' 8% in direzione y e un sottodosaggio del 12% in direzione x.

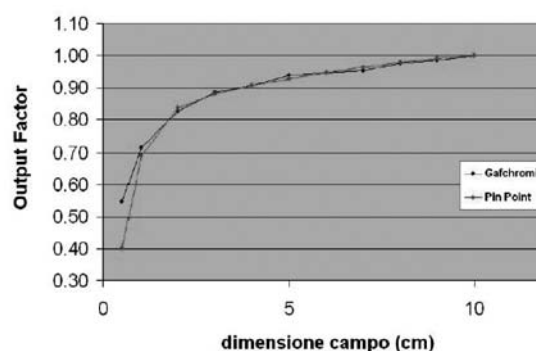


Fig. 3 Confronto Output Factor misurati con camera a ionizzazione cilindrica Pin Point e pellicole radiocromiche Gafchromic EBT

Le misure degli OF, effettuate con Pin Point e con Gafchromic, mostrano risultati sovrapponibili per dimensioni di campo fino a $3 \times 3 \text{ cm}^2$; per dimensioni inferiori si è riscontrata un'evidente sottostima dei risultati ottenuti con Pin Point (differenza del 36% per il campo $0.5 \times 0.5 \text{ cm}^2$, Fig. 3).

Si è riscontrato un accordo, misurato – calcolato, tra i profili di dose alle diverse profondità e tra le PDD dei campi quadrati, entro i limiti di riferimento (Fig. 4).

Si è ritenuto necessario valutare il com-

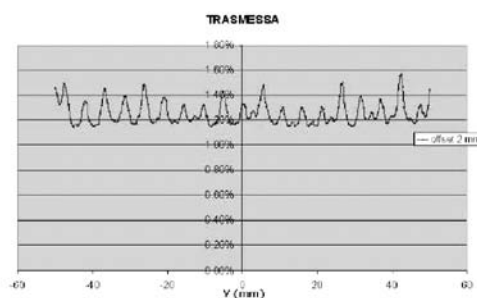


Fig. 2 Valutazione del fattore di trasmissione intra e infra – lamella puntuale

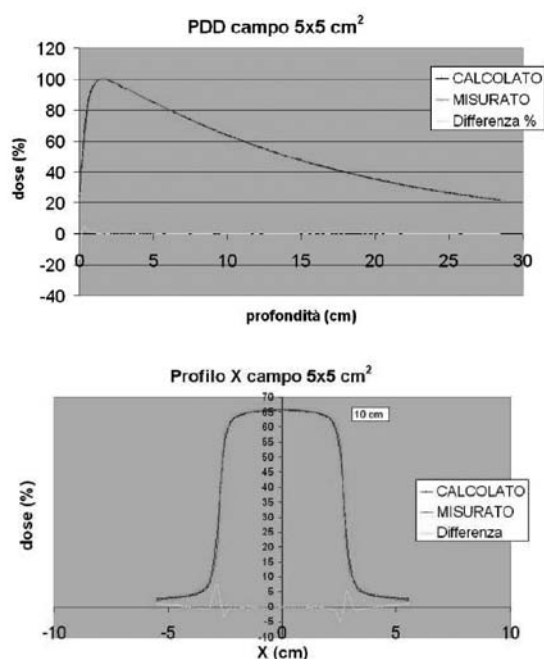


Fig. 4 Differenza in percentuale di dose della PDD e dei profili X, misurati e calcolati dal TPS, del campo 5x5 cm².

portamento del TPS anche in presenza di campi tipici della clinica. Le mappe di fluena fotonica calcolate da Pinnacle³ sono state confrontate con le mappe ottenute su film radiocromici. Il confronto della distribuzione di dose misurata - calcolata è stato effettuato in termini di gamma - index test imponendo i criteri di accettabilità suggeriti nel booklet ESTRO #7 (4%/3mm). In fig. 5 sono riportate le mappe di fluena ed è mostrato il risultato del test per un determinato campo.

Il valore puntuale medio del fattore di trasmissione risulta di 1.3% (valore confermato dalla misura con camera a ionizzazione). La trasmissione massima vale 1.65% ed il valore minimo vale 1.09%.

Conclusioni

Il dispositivo mMLC MODULEAF ha dimostrato di integrarsi efficacemente con il LINAC Oncor permettendo una gestione semplice e rapida della preparazione del trattamento.

Lo studio delle caratteristiche geometriche ha evidenziato la riproducibilità e l'ottima accuratezza del posizionamento delle lamelle inferiore al mm e una penombra frontale e laterale delle lamelle indipendente dalla loro posizione nel campo.

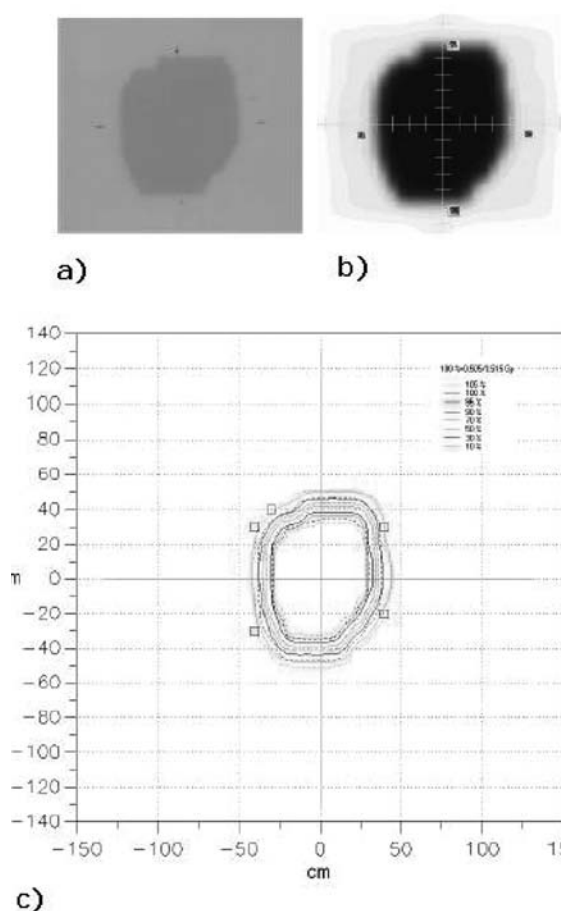


Fig. 5 Confronto distribuzione di dose misurata - calcolata per un campo conformato. a) Mappa di fluena misurata con film radiocromico. b) Mappa di fluena calcolata dal TPS. c) Confronto misurato - calcolato tramite gamma - index test.

Il fattore di trasmissione intra e infra - lamella, valutato puntualmente, è sempre inferiore al 2% in accordo con quanto dichiarato dal costruttore.

È stato riscontrato che l'impiego della camera a ionizzazione Pin Point diventa critico per dimensioni di campo inferiori al 3x3 cm² a causa dell'effetto volume e della mancanza di equilibrio elettronico laterale. L'impiego di film radiocromici Gafchromic EBT per tali campi risulta adeguata, data la loro tessuto-equivalenza e linearità di risposta in un ampio range di dose. La modellizzazione della macchina Oncor, dotata di MODULEAF, su Pinnacle³ ci permette di validare il mMLC all'uso clinico. Questo risultato permetterà, in un prossimo futuro, di utilizzare efficacemente il mMLC MODULEAF nelle tecniche stereotassiche presso il centro.

Bibliografia

- [1] G. H. Hartmann and F. Folisch *Dosimetric characterization of a new miniature multileaf collimator* Phys. Med. Biol., Vol. 47, N171-N177, 2002.
- [2] M. Bucciolini e altri *Dosimetric characterisation*

of a bi-directional micromultileaf collimator for stereotactic applications Med. Phys. Vol. 29, 1456-1463, 2002.

- [3] M. Heydarian, P. W. Hoban and A. H. Beddoe *A comparison of dosimetry techniques in stereotactic radiosurgery* Phys. Med. Biol. Vol. 41, 93-110, 1996.

ERRORI DI SET-UP E LORO IMPATTO DOSIMETRICO NEI TRATTAMENTI IMRT DELLE NEOPLASIE DELLA TESTA E DEL COLLO

MARCELLA PALOMBARINI

Relatore: Prof. Paola Fantazzini

Correlatore: Dott.ssa Michela Baccolini

Introduzione

La radioterapia a modulazione d'intensità (*Intensity Modulated RadioTherapy- IMRT*) è una tecnica radioterapica che, utilizzando campi di radiazione a profilo di dose non uniforme, permette di ottenere distribuzioni di dose concave, altrimenti impossibili da produrre.

Le neoplasie della testa e del collo rappresentano una delle sedi elettive per le tecniche IMRT. Infatti, tale distretto anatomico è sede di molti organi critici e radiosensibili (ghiandole salivari, mandibola, muscolatura e mucosa faringea, orecchio medio e interno, nervi ottici, cristallini) posti in stretta vicinanza del target. La possibilità di irradiare aree tumorali con ripidi gradienti di dose, limitando sensibilmente la dose nelle regioni limitrofe non coinvolte, fa della IMRT uno strumento adeguato ad aumentare il guadagno terapeutico dei trattamenti radianti della testa e del collo.

Tuttavia, proprio i ripidi gradienti di dose e la stretta vicinanza degli organi a rischio sottolineano l'accuratezza con cui deve svolgersi tutto il processo radioterapico, in quanto piccole variazioni nella posizione del paziente possono comportare grandi variazioni dosimetriche nel trattamento.

In questo lavoro viene presentato lo studio eseguito sugli errori di set-up che caratterizzano i trattamenti IMRT della testa e del collo eseguiti all'Ospedale Bellaria di Bologna. Tale studio è stato condotto con una duplice finalità: indagare l'accuratezza di riposizionamento del paziente in questi trattamenti e, in base ai risultati ottenuti, valutare l'adeguatezza

dei "margini di sicurezza" aggiunti al volume bersaglio e agli organi a rischio in fase di pianificazione del trattamento.

Materiali e Metodi

Sono stati analizzati i set-up di 30 pazienti sottoposti presso il nostro centro a radioterapia ad intensità modulata sul distretto testa-collo. I pazienti sono stati trattati con un Linac *Precise* (Elekta) dotato di MLC a 80 lamelle (1cm all'isocentro) e con l'utilizzo di un supporto per testa-collo in fibra di carbonio (*Posifix IMRT*, Sinmed). Ogni paziente è stato immobilizzato con una maschera termoplastica personalizzata a 5 punti di fissaggio (*Posicast*, Sinmed).

Prima del trattamento, per ciascun paziente sono state acquisite due immagini portali ortogonali (anteriore e laterale) da confrontare con le relative immagini DRR di riferimento (TPS *XiO*, CMS) per la verifica dell'isocentro e del set-up del paziente. Le immagini sono state acquisite con un sistema EPID dotato di rivelatore a silicio amorfo (*IviewGT*, Elekta) e le verifiche sono state in seguito ripetute con frequenza settimanale (in un trattamento di 30 frazioni sono state acquisite 6-7 immagini portali per paziente, per ciascun campo anteriore e laterale).

Sulle immagini di riferimento DRR è stato individuato e disegnato dal medico radioterapista un template di strutture anatomiche stabili (reperi ossei), successivamente sovrapposto alle immagini portali attraverso un matching manuale. Le immagini sono state analizzate dal software di matching, il quale ha fornito le deviazioni dell'immagine portale rispetto alla DRR di riferimento.

Le deviazioni, espresse come traslazioni dell'anatomia del paziente rispetto al campo di trattamento in direzione cranio-caudale (C-C), latero-laterale (L-L) e antero-posteriore (A-P), sono state misurate in millimetri e le deviazioni del paziente in direzione craniale, sinistra e anteriore sono state definite positive.

Per ciascun paziente P_i sono stati calcolati, in ogni direzione^{1,2}:

- l'errore sistematico μ_{pi} , calcolato come valore medio di tutte le deviazioni d_k misurate nel corso delle verifiche relative a quel paziente;
- la distribuzione degli errori random, σ_{pi} , espressa dalla deviazione standard delle deviazioni misurate.

Inoltre, per l'intera popolazione di $P=30$ pazienti sono stati calcolati, in ogni direzione:

- l'errore sistematico complessivo, μ_{set-up} , calcolato come valore medio di tutte le deviazioni medie individuali μ_{pi} ;
- la distribuzione complessiva degli errori sistematici, Σ_{set-up} , calcolata come deviazione standard di tutte le deviazioni medie individuali μ_{pi} ;
- la distribuzione complessiva degli errori random, μ_{set-up} , calcolata come *root mean square* delle singole σ_{pi} .

La distribuzione degli errori di set-up interazione relativa all'intera popolazione di pazienti analizzata è risultata dunque caratterizzata in ogni direzione dalla terna (μ_{set-up} , Σ_{set-up} , σ_{set-up}).

Per calcolare la stima dei margini CTV-PTV è stata applicata, in ogni direzione, la formula descritta da Van Herk⁵: Margine = $(2.5 \Sigma + 0.7 \sigma)$.

Oltre a tale stima dei margini, lo studio ha verificato che, per i trattamenti IMRT della testa e del collo effettuati all'Ospedale Bellaria, i margini CTV-PTV pari a 5 mm risultassero adeguati ad assorbire gli errori di set-up evidenziati dallo studio sopra descritto sulla popolazione di pazienti.

Tale verifica è stata eseguita valutando l'impatto dosimetrico di tali errori di set-up su un piano di trattamento IMRT testa-collo di uno dei pazienti studiati.

La simulazione degli errori di set-up random e sistematici è stata effettuata a partire da un piano di trattamento IMRT effettuato su uno dei pazienti coinvolti nello studio del set-up.

Le simulazioni sono state eseguite al TPS partendo dal piano approvato dal medico radioterapista (indicato come "piano nomi-

nale") e applicando a questo piano delle traslazioni dell'isocentro di trattamento rispetto al sistema di coordinate del paziente (metodo di *shift* dell'isocentro). La dose è stata ogni volta ricalcolata in base alla nuova orientazione dei fasci rispetto al paziente, mantenendo tuttavia invariati i parametri di trattamento e le Unità Monitor originali del piano nominale.

Sono stati simulati errori random con deviazioni standard pari a $\sigma=2.5$ mm e $\sigma=5$ mm. Per ogni valore di σ , l'effetto degli errori random è stato simulato al TPS shiftando l'isocentro del piano nominale con 30 singoli vettori di offset corrispondenti alle 30 frazioni di trattamento. I DVH delle singole frazioni sono stati poi sommati per valutare il DVH del piano complessivo.

I valori delle componenti x,y e z dei 30 vettori di offset sono stati generati in modo casuale con il programma *MatLab 7.0*, a partire da una distribuzione gaussiana con deviazione standard pari a σ e in modo indipendente nelle tre direzioni. Per ogni calcolo di dose, lo shift dell'isocentro (Δ) in ogni direzione è dunque risultato generalmente $\Delta_x \neq \Delta_y \neq \Delta_z$.

L'effetto degli errori sistematici ($\Sigma=3$ mm in ogni direzione) è stato valutato applicando la medesima tecnica di shift dell'isocentro.

I piani di trattamento risultanti dalle simulazioni sono stati valutati in termini di istogrammi dose-volume (DVH) per le seguenti strutture: CTV66, CTV54, midollo spinale, parotide controlaterale.

Risultati e discussione

In questo studio sono state acquisite e confrontate 366 coppie di immagini e sono stati misurati 732 errori di set-up (183 errori lungo ognuna delle tre direzioni).

L'insieme degli errori di set-up relativi all'intera popolazione è stato analizzato per stimare l'accuratezza di set-up dei trattamenti della testa e del collo eseguiti da tale popolazione.

A titolo illustrativo di una parte dei risultati ottenuti, in Fig.1 è riportata la distribuzione spaziale di tutti i singoli errori di set-up rilevati per ciascun paziente in direzione latero-laterale e cranio-caudale dall'immagine portatile anteriore.

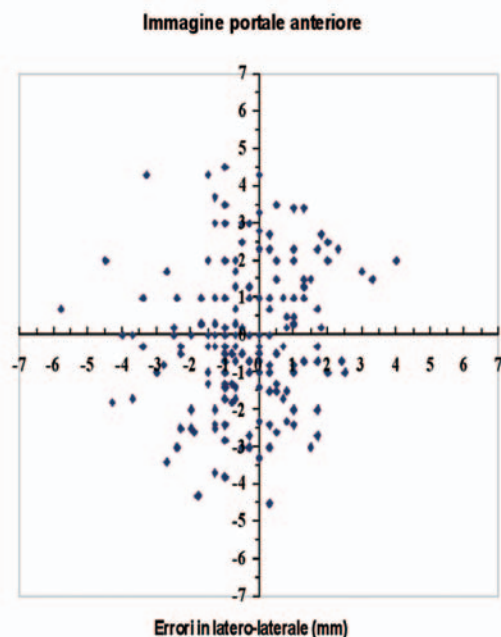


Fig. 1 Distribuzione spaziale dei singoli errori di set-up rilevati per ciascun paziente in direzione L-L e C-C dall'immagine portale anteriore.

Il grafico mostra che i dati, circa equamente distribuiti tra i quadranti, non evidenziano la presenza di errori sistematici significativi in alcuna direzione.

Dall'intero gruppo di errori di set-up, presi in valore assoluto, è stata ricavata la curva di distribuzione di probabilità cumulativa: il 90% degli errori di set-up è risultato entro 3mm e il 99% è risultato entro 5mm.

Gli errori sistematici della popolazione ($\mu_{\text{set-up}}$) e le deviazioni standard degli errori

sistematici ($\Sigma_{\text{set-up}}$) e random ($\sigma_{\text{set-up}}$) lungo le tre direzioni L-L, C-C e A-P sono riportati in Tab. 1.

	L-L	C-C	A-P
$\mu_{\text{set-up}}(\text{mm})$	- 0.4	-1.0	0.1
$\Sigma_{\text{set-up}}(\text{mm})$	1.6	1.9	1.8
$\sigma_{\text{set-up}}(\text{mm})$	1.2	1.3	1.4

Tab. 1 Errori sistematici della popolazione ($\mu_{\text{set-up}}$) e deviazioni standard degli errori sistematici ($\Sigma_{\text{set-up}}$) e random ($\sigma_{\text{set-up}}$) lungo le tre direzioni L-L, C-C e A-P.

I valori di $\mu_{\text{set-up}}$ presentati in tabella confermano che non sussistono errori sistematici significativi in alcuna direzione.

I valori di $\Sigma_{\text{set-up}}$ e $\sigma_{\text{set-up}}$ risultano simili nelle tre direzioni e confrontabili con dati di set-up presentati in letteratura per il distretto testa-collo⁴.

I risultati ottenuti, inferiori a 2 mm, indicano che il sistema di immobilizzazione utilizzato in questi trattamenti presenta una buona riproducibilità di set-up del paziente.

Applicando ai dati presentati in Tab. 1 la formula proposta da Van Herk⁵, si ottengono i seguenti margini differenziati nelle tre direzioni L-L, C-C e A-P (Tab.2):

	L-R	C-C	A-P
Margini CTV-PTV (mm)	4.8	5.6	5.5

Tab. 2 Stima dei margini da applicare tra CTV e PTV nelle tre direzioni L-L, C-C e A-P nei trattamenti IMRT testa-collo effettuati nel nostro centro, secondo quanto proposto da Van Herk⁵.

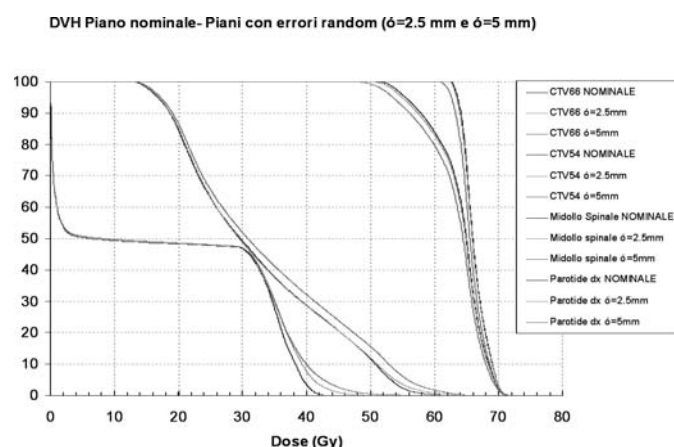


Fig. 2 DVH delle strutture ottenute dal piano nominale confrontati con i DVH ottenuti dalle simulazioni di piani affetti da errori random.

I margini risultano confrontabili con il margine isotropico di 5 mm applicato fino ad ora al CTV nei piani di trattamento IMRT testa-collo effettuati in questo centro: tale margine rimane dunque invariato nel protocollo clinico di tali trattamenti.

Riguardo alla simulazione degli errori di set-up, si presenta in Fig. 2 il grafico dei DVH relativi ai piani

simulati con $\sigma=2.5$ mm e $\sigma=5$ mm, confrontati con i DVH del piano nominale.

A titolo illustrativo di una parte di simulazioni di errori sistematici, si presentano in Fig. 3 e 4 i DVH delle strutture CTV66 e Midollo Spinale, ottenuti dalle simulazioni di piani affetti da errori sistematici Σ e confrontati con i DVH delle strutture del piano nominale.

Come risulta dal grafico in Fig. 3, la copertura dosimetrica della struttura target CTV66 non risulterebbe compromessa in modo significativo da un errore sistematico di 3 mm in qualsiasi direzione.

Per il midollo spinale (Fig. 4), un errore $\Sigma=3$ mm in direzione sfavorevole a quest'organo ($\Sigma=3$ mm *post*) porterebbe a un aumento significativo della dose massima.

Gli altri errori sistematici non sembrerebbero far variare in modo significativo il DVH di tale organo a rischio.

I risultati sull'impatto dosimetrico degli errori di set-up sino ad ora presentati sono da considerarsi indicativi in quanto le simulazioni, sebbene condotte singolarmente per ognuna delle 30 frazioni, sono state effettuate per un solo piano di trattamento a causa dell'elevata quantità di tempo necessaria a calcolare la dose al TPS e ad elaborare i DVH complessivi.

Per poter stimare con maggior precisione gli effetti di tali errori occorrerebbe simulare un numero significativo di errori random e sistematici su una intera popolazione di pazienti⁶⁻⁹.

Conclusioni

In IMRT, la presenza di ripidi gradienti di dose richiede un'elevata accuratezza in tutte le fasi del processo radioterapico. In particolare, il sistema di immobilizzazione deve garantire una buona accuratezza di riposizio-

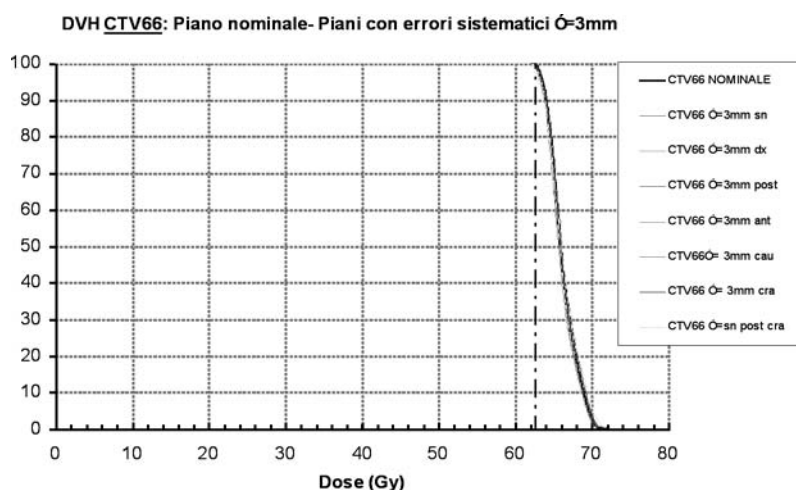
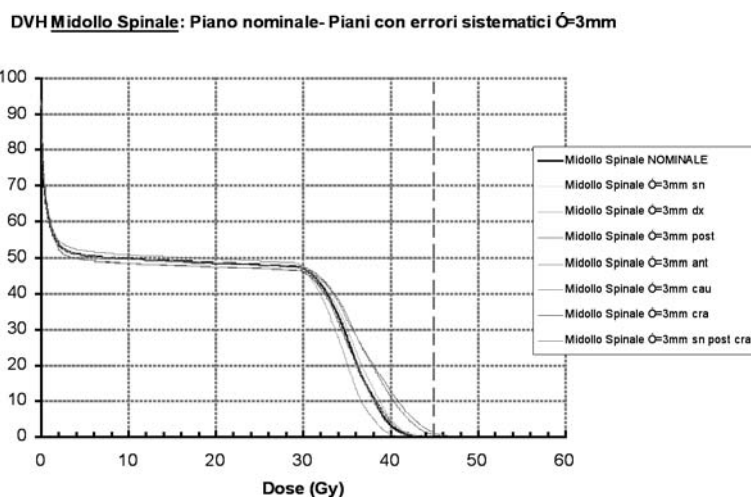


Fig. 3 DVH del CTV66 del piano nominale confrontato con i DVH della stessa struttura ottenuti dalle simulazioni di piani affetti da errori sistematici. Il cursore verticale tratteggiato è posto alla dose pari a 62,7 Gy, ovvero del 93% della dose prescritta al PTV66.

Fig. 4 DVH del Midollo Spinale del piano nominale confrontato con i DVH della stessa struttura ottenuti dalle simulazioni di piani affetti da errori sistematici. Il cursore verticale tratteggiato è posto alla dose pari a 45 Gy, ovvero alla dose massima consentita a tale organo a rischio.



namento del paziente e margini adeguati devono essere aggiunti al CTV al fine di evitare sottodosaggi al/ai target.

I risultati ottenuti in questo studio evidenziano che gli errori di set-up nei trattamenti IMRT della testa e del collo eseguiti all'Ospedale Bellaria sono dell'ordine dei 2 mm, dimensione confrontabile con quanto presentato in letteratura per questo distretto anatomico.

In base a tali errori di set-up e al loro impatto dosimetrico sui trattamenti radianti, margini da CTV a PTV pari a 5 mm si confermano adeguati ad assorbire le alterazioni dosimetriche al target dovute alle variazioni di posizionamento del paziente.

Nell'immediato futuro, lo sviluppo di tecniche radioterapiche guidate dalle immagini (*Image Guided RadioTherapy-IGRT*) consentirà di poter verificare e correggere *on-line*, prima di ogni seduta di trattamento, la posizione del paziente e del target da irradiare rispetto ai fasci di trattamento. Ciò porterà ad una irradiazione sempre più mirata al target e alla riduzione dei margini da applicare tra CTV e PTV, con notevole beneficio anche per gli organi a rischio circostanti.

Bibliografia

1. Van Herk M., Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 14 (2004),52-64.
2. Working Party of the British institute of Radio-

logy, Geometric Uncertainties in Radiotherapy. BIR 2003.

3. Remeijer P., Rasch C., Lebesque J.V., VanHerk M., A general methodology for three-dimensional analysis of variation in target volume delineation. *Med Phys* 26 (1999), 931-940.
4. Hurkmans C.W., Remeijer P., Lebesque J.V., Mijnheer B.J. Set-up verification using portal imaging, review of current clinical practice. *Radiotherapy and Oncology* 58 (2001), 105-120.
5. Van Herk M., Remeijer P., Rasch C., Lebesque J.V. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (2000), 1121-35.
6. Ploquin, N., Kay, I., et al. A comparison of techniques for simulating set-up error and uncertainty in head and neck IMRT. *Med Phys* 33:9 (2006),3213-3219.
7. Gordon, JJ., Crimaldi, M.H., Hagan, M., Moore, J. and Siebers, JV., Evaluation of clinical margins via simulation of patient setup errors in prostate IMRT treatment plans. *Med Phys* 34:1 (2007), 202-214.
8. Hong, ST., Wolfgang, A. et al, The impact of daily setup variations on head and neck intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:3 (2005), 779-788.
9. Siebers, JV., Keall, PJ. et al., Effect of patient setup errors on simultaneously integrated boost head and neck IMRT treatment plans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:2 (2005), 422-433.

VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA GEOMETRICA E DOSIMETRICA NEI TRATTAMENTI DI RADIOTERAPIA STEREOTASSICA EXTRACRANICA

RAVAIOLI FRANCESCA

Relatore: Prof.ssa Maria Pia Morigi

Correlatore: Dr.ssa Michela Baccolini

Introduzione

La Radioterapia Stereotassica è definita come l'uso di radiazione esterna in combinazione con un dispositivo di guida stereotassico, che permette di localizzare con precisione il target di trattamento e, di conseguenza, di rilasciare in modo estremamente preciso una dose terapeutica per frazione molto alta ad un piccolo volume di tessuto ed avere così una maggiore probabilità di controllo locale della malattia. Per le sue caratteristiche, in

questa tipologia di trattamento rispetto alle tecniche radioterapiche convenzionali assume un'importanza fondamentale la precisione e l'accuratezza geometrica nell'erogazione della dose.

Scopo di questo lavoro è fornire una valutazione dell'accuratezza di trattamento ottenibile in Radioterapia Stereotassica Extracranica, sulla base dell'esperienza maturata presso il Servizio di Radioterapia del Centro Villa Maria Cecilia Hospital in 4 anni di attività.

Materiali e metodi

L'utilizzo del dispositivo stereotassico (Body Frame Elekta®) permette di ottimizzare la fase di immobilizzazione e riposizionamento, consentendo dunque una maggiore precisione nella definizione di punti di riferimento per il trattamento. Nel Body Frame

Elekta® il riconoscimento dello spazio stereotassico avviene mediante la visualizzazione sulle immagini di preparazione del trattamento di un sistema di reperi di rame integrati nel frame. Il posizionamento del paziente è eseguito mediante 2 centratori laser, montati sul frame all'altezza del torace e della tibia del paziente, che individuano dei riferimenti cutanei. Un dispositivo ad arco ed una scala graduata longitudinale sul frame permettono di riprodurre le coordinate stereotassiche dell'isocentro di trattamento. Un sistema di compressione del diaframma viene fissato al frame per ridurre il movimento del paziente dovuto alla respirazione in trattamenti nella regione polmonare e addominale.

Il flusso di lavoro per un trattamento stereotassico extracranico consiste principalmente di:

- immobilizzazione del paziente;
- controllo della motilità del target e degli altri organi interni mediante fluoroscopia;
- esecuzione della TAC di centratura, valida per la pianificazione;
- stesura ed approvazione del piano di trattamento;
- esecuzione di una seconda TAC di controllo;
- verifica geometrica mediante imaging portale ed erogazione giornaliera del trattamento.

Le inaccurately geometriche, legate al posizionamento del paziente (set-up) e al movimento interno del target, implicano variazioni della distribuzione di dose rispetto a quanto pianificato, col risultato di una insufficiente copertura del target ed un sovradosaggio a carico dei tessuti sani adiacenti. Nella pianificazione del trattamento pertanto vengono utilizzati adeguati margini di espansione nella definizione del volume bersaglio, secondo le raccomandazioni ICRU 50-62.

Nel trattamento stereotassico, l'uso di un sistema di riferimento non più basato sulla posizione dei reperi ossei, sempre solidale col paziente ma esterno ad esso, riduce l'incertezza di set-up fino a renderla pressoché trascurabile rispetto a quella dovuta alla motilità interna del volume bersaglio.

L'impatto della riproducibilità del target sulla dose al CTV (*Clinical Target Volume*) è

stato valutato mettendo a confronto gli istogrammi dose-volume (DVH) per i CTV delle TAC di pianificazione e di controllo (CTV_{plan} , CTV_{sim}), nelle stesse condizioni di trattamento ed al variare delle coordinate stereotassiche per le correzioni di set-up, effettuate in fase di simulazione (valutazione della TAC di controllo) e in fase di verifica di ogni singola seduta (valutazione delle immagini portali).

L'impatto della dose al CTV è stato quantificato mediante il Target Coverage (TC), definito come la frazione di CTV entro l'isodose di riferimento:

$$TC_{CTV} = \frac{CTV_{ref}}{CTV}$$

Se l'intero CTV è compreso in detta isodose, il parametro vale 100%.

Un valore di TC pari al 100% sarà raggiunto facilmente se l'isodose di riferimento eccede largamente l'estensione del volume target. Pertanto, viene definito anche un parametro che descriva la conformità della distribuzione di dose relativa al PTV (*Planning Target Volume*): il Conformity Number (CN), pari al rapporto fra la frazione di PTV entro l'isodose di riferimento 100% (PTV_{ref}) ed il volume totale di PTV, moltiplicato per il rapporto fra il PTV_{ref} e il volume totale dell'isodose di riferimento (V_{ref}):

$$CN = \left(\frac{PTV_{ref}}{PTV} \right) \cdot \left(\frac{PTV_{ref}}{V_{ref}} \right)$$

Il primo fattore descrive l'indice di copertura del PTV (TC_{PTV}), mentre il secondo fattore considera la dose rilasciata al tessuto sano, quantificando la frazione di volume ad alta dose che viene effettivamente rilasciata al PTV rispetto ai tessuti sani circostanti (volume immediatamente esterno al PTV). Il CN diminuisce quando diminuisce il TC_{PTV} , e diminuisce all'aumentare del volume ad alta dose che si estende fuori dal PTV. Di conseguenza, lo studio del numero di conformità diventa importante per verificare la ripida caduta di dose immediatamente fuori dal target.

Risultati

Sono stati analizzati 42 pazienti per un totale di 53 lesioni in sede polmonare, sottoposti a trattamento di Radioterapia Stereotassica Extracranica presso l'Unità di Radioterapia del Centro Villa Maria Cecilia Hospital

di Cotignola (RA). Tutti i pazienti sono stati immobilizzati tramite il sistema Elekta Stereotactic Body Frame® e trattati secondo la procedura descritta.

Il compressore diaframmatico per il controllo del movimento respiratorio è stato utilizzato nei casi di escursioni superiori ai 5mm, compatibilmente con il grado di collaborazione del paziente.

I set di immagini TAC di pianificazione e di controllo sono stati acquisiti mediante una TAC Philips Tomoscan AVPS, seguendo il protocollo per l'acquisizione del distretto toracico: FOV 480 mm, spessore di fetta 1.5-3mm senza gap, estensione cranio-caudale tale da comprendere tutto il parenchima polmonare ai fini della dosimetria degli organi a rischio.

L'unità di trattamento è un acceleratore lineare Elekta Precise, con energie di fascio fotonico pari a 6 MV e 15 MV, e dotato di un collimatore multilamellare (*Multi-Leaf Collimator, MLC*) costituito da 40 coppie di lamelle di larghezza 1 cm all'isocentro.

La pianificazione del trattamento ed il calcolo della distribuzione di dose è stata effettuata su sistema per piani di trattamento Elekta Precise Plan (release 2.15), che implementa un algoritmo di calcolo di tipo Clarkson con modello dual-source per ottimizzare le penombre dei campi di piccole dimensioni.

Il CTV è stato espanso per la definizione del PTV di 10 mm in direzione cranio-caudale e 5 mm in direzione latero-laterale e antero-posteriore, come da letteratura.

Per ogni paziente, al termine della fase di pianificazione, è stato controllato sul secondo set TAC il corretto set-up (scostamenti della posizione delle strutture ossee fisse rispetto alla prima TAC, calcolati sulla base dei riferimenti stereotassici) e la distribuzione di dose al CTV.

Si è assunto che i movimenti del target fra differenti studi TAC fossero fra loro indipendenti e normalmente distribuiti. Non è stato considerato il movimento intra-frazione.

La verifica geometrica pre-trattamento è stata effettuata per ciascun paziente prima di ogni singola seduta mediante confronto fra immagine di riferimento (DRR, Digitally Reconstructed Radiography) e immagine portale acquisita tramite il sistema Elekta Iview.

In caso di deviazione dell'isocentro rispetto al repere anatomico superiore a 10 mm il paziente è stato riposizionato ed il set-up rivalutato con la medesima procedura. In caso di deviazioni più piccole (3-9 mm), sono state traslate le coordinate stereotassiche dell'isocentro fino a riprodurre correttamente il set-up atteso rispetto ai reperi ossei. Per scostamenti inferiori ai 3 mm non è stata applicata alcuna procedura correttiva.

I pazienti sono stati trattati con un frazionamento di dose variabile fra 5 Gy (in presenza di trattamenti pregressi) e 10 Gy, per dosi totali comprese fra 6 e 50 Gy ed un numero di sedute da 1 a 5. La tipologia di trattamento, pianificata singolarmente per ogni paziente, ha previsto l'erogazione di un set di fasci radianti in numero di 4 - 7, in parte non-coplanari.

	Spostamenti in TAC _{sim} (mm)			Spostamenti in Iview (mm)			Totale (mm)		
	Δx	Δy	Δz	Δx	Δy	Δz	Δx	Δy	Δz
N°	3	2	30	4	3	2	7	5	32
Media	3.7	3	3.6	4.2	4	4.5	4	3.6	3.7
Mediana	3	3	3	3	4	4.5	3	3	3
Min	3	3	3	3	3	4	3	3	4
Max	5	3	9	8	5	5	8	5	9
StDev	1.1	0	1.4	2.5	1	0.7	1.9	0.9	1.4

Tab 4.1 Casistica delle correzioni effettuate per il set-up: rispettivamente per gli spostamenti effettuati su TAC di controllo e in verifica portale (nelle 3 direzioni x,y,z) vengono riportati il numero di casi occorsi, media, mediana, valore minimo e massimo e deviazione standard.

In 40/53 casi (75%) è stato utilizzato il compressore diaframmatico.

La correzione delle coordinate per il set-up è stata applicata in 33/53 casi (62%), di cui 25/53 (47%) sulla base della TAC di controllo, 3/53 (6%) dopo la verifica portale del posizionamento all'unità radiante e 5/53 (9%) sia sulla TAC di controllo sia alla verifica pre-trattamento.

Questa correzione è risultata compresa fra un valore minimo di 3 mm ed un massimo di 9 mm.

Nella direzione Z (cranio-caudale) e Y (antero-posteriore) la correzione non è mai stata superiore al margine definito per il PTV (10mm su Z e 5mm su Y). Nella direzione X (latero-laterale) in 1 caso si è reso necessario uno spostamento superiore al margine (8mm a fronte di un margine di 5mm).

Come evidenziato dalla tabella 4.1, il numero maggiore di spostamenti è stato effettuato lungo la direzione cranio-caudale (32/53, 60% del totale dei pazienti) e sulla base delle immagini della TAC di controllo rispetto all'imaging portale (35 contro 9). Questo risulta spiegabile col fatto che il sistema di contenzione del paziente è molto più rigido nelle direzioni AP e LL, e quindi molto

meno soggetto ad errori dovuti a traslazione o rotazione, mentre in direzione longitudinale il posizionamento ha una rigidità inferiore.

La corretta copertura del PTV di trattamento, valutata mediante il numero di conformità CN, ha prodotto i risultati di tabella 4.2.

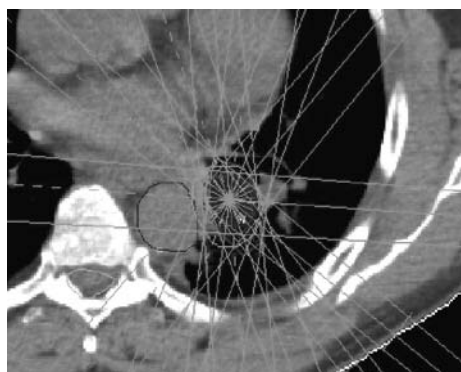
	CN
Media	0.65
Mediana	0.66
Min	0.39
Max	0.86
St Dev	0.11

Tab 4.2 Indice di conformità della dose al PTV

L'indice di conformità considerato è risultato basso in presenza di condizioni particolari di trattamento. Ad esempio, in un caso è stato necessario trattare più lesioni all'interno di uno stesso campo di trattamento: a fronte di volumi di CTV e PTV limitati, è risultato inevitabilmente ampio il volume dell'isodose di prescrizione. Alla stessa conseguenza si arriva in caso di lesioni di forma irregolare.



Fig 4.1 Casi con CN = 0.39 (target multipli) e CN = 0.59 (forma irregolare)



La vicinanza di organi a rischio influenza invece la copertura dosimetrica del PTV, che su base clinica può essere accettata anche se inferiore al 100% ma inevitabilmente peggiora la conformità al PTV della dose pianificata.

Fig 4.2 Caso con CN = 0.50 (vicinanza organo a rischio)

I dati relativi alla copertura del CTV sono riportati in Tabella 4.3.

Nella prima colonna vengono riportati risultati relativi alla TAC di pianificazione. Nella seconda e nella terza colonna, la copertura del CTV è riferita alla simulazione del trattamento sulla TAC di controllo, effettuata rispettivamente con le coordinate stereotassiche pianificate (TC^{coord}) e con le eventuali nuove coordinate traslate sulla base della nuova posizione del target.

	TC^{plan}	TC^{coord}	TC^{sim}
Media	0.9992	0.9787	0.9818
Mediana	1	1	1
Min	0.99	0.69	0.85
Max	1	1	1
St Dev	0.002	0.05	0.03

Tab 4.3 Copertura del CTV al variare delle coordinate stereotassiche di trattamento

Sulla base dei dati ottenuti, la copertura del CTV sulla TAC di pianificazione può essere considerata completa (100%). Sulla TAC di controllo, mantenendo le stesse coordinate di trattamento si ottengono valori di copertura in media comunque buoni (98%), ma con casi sporadici ed evidenti di disallineamento: il caso che ha presentato il valore minimo di copertura, pari a 69%, è l'unico con $TC^{coord} < 90\%$ ed a seguito della correzione delle coordinate è passato ad una copertura del 95%.

La copertura del CTV sulla TAC di controllo varia fra 85% e 100% a seguito delle correzioni delle coordinate, e risulta completa ($TC^{sim} = 100\%$) in 30/53 casi (57%). Si ha una copertura inferiore al 95% in 5/53 casi (9%), di cui solo 1 caso al di sotto del 90%.

copertura del CTV sulla TAC di controllo

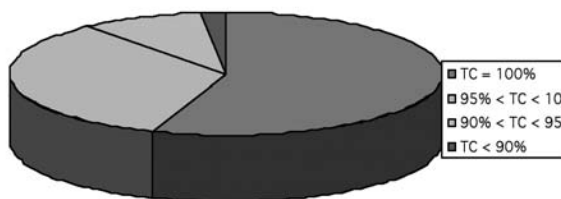


Fig. 4.3 Copertura del CTV sulla TAC di controllo dopo la correzione delle coordinate per il set-up

In 8/53 casi la correzione delle coordinate per il set-up è stata effettuata in sede di verifica portale. La necessità di correzioni delle coordinate in questa fase del trattamento si è dimostrata poco frequente (15% sul totale).

Le nuove coordinate ridefinite da tali spostamenti sono state utilizzate per simulare nuovamente la copertura del CTV sulla TAC di controllo, e verificare in questo modo l'impatto dello spostamento geometrico effettuato sulla riproducibilità della dose al target.

In 3/8 casi lo spostamento è risultato inferiore o uguale a 3 mm, mentre nei restanti 5/8 casi si sono avute traslazioni variabili fra 4 e 9 mm.

In figura 4.4 viene riportata la variazione della copertura del CTV rispetto alle coordinate pianificate.

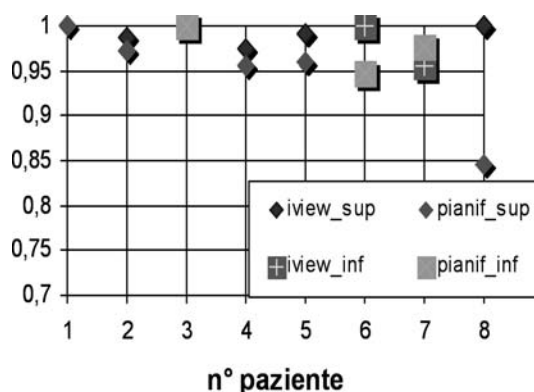


Fig 4.4 Copertura del CTV nei casi di correzioni portali delle coordinate. Con "iview_sup" è indicato il caso di TC con coordinate definite post-correzione portale e con spostamenti $> 3\text{mm}$, "iview_inf" invece si riferisce a correzioni $< 3\text{mm}$. Col termine "pianif" viene indicato il TC nelle condizioni pre-correzione per ogni singolo caso.

Pur considerando la statistica molto limitata, nei casi riferiti a spostamenti inferiori o uguali a 3 mm non si apprezzano miglioramenti sensibili della copertura del CTV, quanto piuttosto variazioni che appaiono casuali. In caso di spostamenti maggiori di 3 mm, si è avuta in tutti i casi una copertura del target migliore o equivalente.

Conclusioni

La conformità della distribuzione di dose relativa al PTV di trattamento ha prodotto risultati mediamente consistenti con quanto riportato in letteratura.

L'indice di conformità è correlato alla copertura del PTV e quindi fortemente soggetto all'influenza di vari fattori, quali la vicinanza al target di organi a rischio, oppure le piccole dimensioni del target che non possono essere conformate con campi troppo piccoli a causa dei problemi legati alla dosimetria.

La copertura del CTV con l'isodose di prescrizione è risultata efficace in tutti i casi considerati. La valutazione della medesima copertura sulla TAC di controllo ha prodotto risultati ugualmente soddisfacenti, con un ulteriore lieve miglioramento introdotto dalla correzione delle coordinate stereotassiche.

Sulla base di queste indicazioni si considerano adeguati i margini di trattamento adottati.

Il numero molto limitato di casi in cui si è resa necessaria la correzione dopo verifica portale dimostra ulteriormente la validità generale del sistema nell'immobilizzazione e identificazione delle coordinate.

L'impatto sulla copertura dosimetrica del target dato dalla procedura correttiva basata sulle immagini portal è risultato migliorativo nei casi in cui si è riscontrato uno spostamento superiore a 3 mm, senza apparente correlazione nei restanti casi. Le inaccuranze inferiori a questa soglia appaiono dipendenti da possibili errori random nel posizionamento dell'immobilizzatore rispetto all'unità radiante o del paziente rispetto al frame, e non ne viene quindi ritenuta necessaria la correzione.

Per deviazioni maggiori di 3 mm, l'evidente miglioramento della copertura del CTV indica effettivi disallineamenti del posizionamento pianificato (di tipo sistematico) e giustifica la correzione delle coordinate stereotassiche di trattamento.

Sulla base di queste considerazioni, si è deciso di modificare il protocollo di correzione delle coordinate in sede di trattamento, prevedendo di intervenire solo nel caso di spostamenti superiori ad una soglia di 3 mm.

Bibliografia

- American Association of Physicists in Medicine, *Stereotactic Radiosurgery: Report of Task Group 42*, AAPM Report no.54, 1995.
- Potters L, Steinberg M et al., *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, vol.60, pp.1026-1032.
- Cardenes H, Timmerman R, Papiez L, *Extracranial stereotactic radioablation: review of biological basis, technique and preliminary clinical experience*, Oncologia, 2002, vol.25, pp.193-199.
- Gassa F, Biston MC et al., *Principe et mise en oeuvre de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques extracranienne*, Cancer/Radiothérapie, 2006, vol.10, pp.444-450.
- Hadinger U, Thiele W et al., *Extracranial stereotactic radiotherapy: evaluation of PTV coverage and dose conformity*, Z Med Phys, 2002, vol.12, no.4, pp.221-229.
- Hansen AT, Petersen JB et al., *Internal movement, set-up accuracy and margins for stereotactic body radiotherapy using a stereotactic body frame*, Acta Oncologica, 2006, vol.45, pp.948-952.
- Hurkmans C et al., *Set-up verification using portal imaging; review of current clinical practice*, Radiother Oncol, 2001, vol.58, pp.105-120.
- Kavanagh BD and Timmerman RD, *Stereotactic Body Radiation Therapy*, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Lax I, Blomgren H, Larson D et al., *Extracranial Stereotactic Radiosurgery of Localized Targets*, Journal of Neurosurgery, 1994, vol.1, no.2, pp. 135-143.
- Murray B, Forster K and Timmerman R, *Frame-based immobilization and targeting for stereotactic body radiation therapy*, Medical Dosimetry, 2007, vol.32, no.2, pp.86-91.
- Papiez L, Timmerman R, DesRosiers C et al., *Extracranial stereotactic radioablation: physical principles*, Acta Oncologica, 2003, vol.42, pp.882-894.
- Timmerman R, Papiez L, Suntharalingam M, *Extracranial stereotactic radiation delivery: expansion of technology beyond the brain*, Technol Cancer Res Treat, 2003, vol.2, pp.153-160.
- Van't Riet A et al., *A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate*, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, vol.37, no.3, pp.731-736.
- Wulf J, Haedinger U, Oppitz U et al., *Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CT-simulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame*, Radiotherapy & Oncology, 2000, vol.57, pp.225-236.
- Wulf J, Haedinger U, Oppitz U et al., *Impact of target reproducibility on tumor dose in stereotactic radiotherapy of targets in the lung and liver*, Radiotherapy & Oncology, 2003, vol.66, pp.141-150.

Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics

Rassegna a cura di Fabrizio Levrero

Servizio di Fisica Sanitaria

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino - Genova

I tubi RX miniaturizzati finiranno con sostituire le sorgenti di I^{192} quale scelta preferenziale per la brachiterapia ad alto rateo di dose

Med. Phys. 35 (3), Marzo 2008

I recenti sviluppi nella miniaturizzazione dei tubi RX portano a considerare la brachiterapia elettronica quale reale alternativa alla terapia convenzionale con sorgenti di I^{192} . L'argomento in discussione è se questa soluzione, che presenta ovvi vantaggi radioprotezionistici, sia davvero applicabile alle esigenze terapeutiche.

A favore dell'affermazione del titolo interviene RW Holt, Direttore del Servizio di Fisica alla *North Valley Radiation Oncology* struttura che svolge attività di consulenza per numerose cliniche della California del Nord. Egli elenca tutte le caratteristiche interessanti del trattamento di brachiterapia elettronica (eBx). Il rateo di dose è confrontabile con quello di una sorgente da 7 Ci di I^{192} , con distribuzione delle isodosi del tutto simile. I dispositivi sono sufficientemente piccoli da permettere il posizionamento endocavitario. L'eBx permette di usare fasci a tensioni comprese tra 20 e 50 kVp, per cui l'attenuazione nei tessuti avrà un andamento del tipo $1/r^3$ e conseguente migliore salvaguardia dei tessuti sani rispetto alla brachiterapia convenzionale con I^{192} , che ha un'energia di 380 keV e un'attenuazione del tipo $1/r^2$. Dal punto di vista economico l'acquisto di un sistema eBx risulta meno oneroso di uno convenzionale di *remote afterloading*, senza contare il risparmio in schermature ambientali; questo favorirà la diffusione in centri che possono trattare un limitato numero di pazienti. Per ultimo, ma non meno importante, l'eBx permette la permanenza dell'equipe durante il trattamento o il suo impiego direttamente nella sala TC dopo aver effettuato l'esame diagnostico.

Di parere contrario è invece BR Thomadsen, Professore Associato del Dipartimento di Fisica Medica all'Università del Wisconsin di Madison. Egli sostiene che il rapido decadimento della dose, citato dall'altro autore

come vantaggio radioprotezionistico, comporta una maggiore disomogeneità all'interno del bersaglio, che si riflette comunque anche sulla salvaguardia dei tessuti sani: per trattare una lesione di 4 cm di diametro, con l'eBx a 50 kVp occorre una dose alla superficie della lesione maggiore di un fattore 1.5 rispetto a quella che si ha con l' I^{192} . Inoltre la bassa energia comporta uno sbilanciamento dell'interazione nella regione del fotoelettrico, con una forte dipendenza delle dosi dalla disomogeneità dei tessuti. Infine l'impiego di tubi RX comporta la necessità di effettuare un controllo di qualità prima di ogni singolo trattamento, con maggiori oneri economici.

La penuria di fisici in Radioterapia Oncologica è risolvibile attraverso il calcolo remoto dei piani di trattamento combinato a visite periodiche alla struttura

Med. Phys. 35 (4), Aprile 2008

I recenti sviluppi tecnologici in Radioterapia hanno provocato un aumento vertiginoso della necessità di fisici. Questo ha causato un forte aumento delle attività di consulenza nei piccoli centri, che viene svolta utilizzando il collegamento remoto al sistema locale per lo sviluppo dei piani di trattamento e per comunicare con l'*equipe* residente. Naturalmente c'è chi pensa che sistemi complessi come quelli usati in radioterapia necessitino della presenza stabile dei Fisici: questo è il dibattito di questo mese.

D Zellmer, Direttore del Servizio di Fisica Medica all'*Anchorage Radiation Therapy Center*, è favorevole alla soluzione telelavorativa. Gli accessi *internet* ad alta velocità costituiscono una grande opportunità per la pianificazione radioterapeutica, tanto che i principali applicativi TPS consentono non solo l'utilizzo remoto sia in visualizzazione sia in calcolo, ma addirittura l'accesso multiplo attraverso reti private virtuali. Un esempio lampante dei vantaggi del calcolo remoto è quello dell'IMRT, in cui un trattamento si pianifica attraverso una serie di iterazioni che

hanno generalmente tempi di elaborazione molto lunghi; la possibilità di effettuare da remoto queste operazioni permette una gestione più efficiente del carico di lavoro.

Per l'opinione contraria interviene E Klein, Professore di Radio-oncologia alla Washington University a St. Louis. Egli premette che la professione di fisico medico è giunta a un bivio critico: l'*American Board of Radiology* considererà obbligatorio aver completato un programma di formazione residenziale per ottenere la certificazione. Questo permette l'allineamento della nostra professione a quella dei medici, tuttavia esaspererà ulteriormente la scarsità di fisici citata nell'introduzione al dibattito. L'autore dell'intervento non nasconde che il lavoro da remoto potrebbe essere un modo per affrontare il problema nell'immediato, tuttavia invita a non trascurare tutti gli aspetti critici dell'attività in Radioterapia che non possono essere facilmente risolti utilizzando *internet* o il telefono. La comunicazione diretta con i clinici, i radioterapisti e i dosimetristi è un aspetto imprescindibile dell'attività del fisico medico in Radioterapia.

La tomoterapia elicoidale alla fine sostituirà l'IMRT con acceleratore lineare come migliore tecnica di radioterapia conformazionale

Med. Phys. 35 (5), Maggio 2008

Raramente uno sviluppo della Fisica applicata alla Radioterapia ha suscitato tanto entusiasmo quanto la tomoterapia. Molti fisici e radioterapisti sono convinti che la nuova tecnica sia il metodo migliore di somministrazione per la Radioterapia a Intensità Modulata (IMRT), tuttavia i produttori di acceleratori convenzionali stanno studiando

una serie di accessori per rendere i loro prodotti competitivi con la nuova tecnologia.

Concorda con il titolo T Bichay, Direttore di Fisica Medica del Servizio di Radio-oncologia al *The Lacks Cancer Center* del *St. Mary's Health Care*, Grand Rapids - MI. Secondo lui l'IMRT è stata la tecnica che ha permesso di rilasciare una distribuzione estremamente conformata a un bersaglio dalla forma complessa preservando al massimo i tessuti sani circostanti; successivamente con la Radioterapia Guidata da Immagini (IGRT) si è ulteriormente abbattuta l'imprecisione di posizionamento, ma soltanto con la tomoterapia siamo arrivati a precisioni dell'ordine di 0.2 mm. Per concludere, la conformazione della dose al bersaglio dipende molto dalla scelta degli angoli di inclinazione dei fasci e talvolta gli angoli maggiormente efficaci non costituiscono la scelta più ovvia; in tomoterapia, avendo a disposizione una rotazione su 360°, vengono automaticamente considerate tutte le possibili porte di ingresso.

Di parere contrario è invece D Cao, Fisico Medico al *Swedish Cancer Institute* di Seattle. Egli concorda sul fatto che la tomoterapia elicoidale sia un'ottima modalità di realizzazione dell'IMRT e della IGRT, ma non crede che possa rimpiazzare completamente l'IMRT effettuata con acceleratori lineari convenzionali. Questi ultimi, equipaggiati con sistemi TC a fascio conico, possono reggere il confronto. Inoltre gli acceleratori lineari hanno una flessibilità decisamente maggiore e possono essere impiegati per rilasciare dosi secondo tecniche meno complesse che hanno comunque la loro validità in molti casi.



L'ANGIOGRAFO A DETETTORE DIGITALE CON IL PIÙ AMPIO CAMPO DI VISTA AL MONDO AL CONGRESSO NAZIONALE DI RADIOLOGIA

Innova 4100IQ per l'imaging interventistico ad alta risoluzione al SIRM 2008

Quasi cinque anni fa il Dott. Hal Folander, Primario di Radiologia presso il St. Luke's Hospital & Health Network di Betlemme (Palestina), è diventato uno dei primi utilizzatori al mondo della piattaforma digitale a raggi x Innova 4100IQ.

Il Dott. Folander ha aiutato ad implementare il sistema Innova 4100IQ durante trial clinici del sistema e ha dichiarato "Le immagini create da Innova 4100IQ di GE ci forniscono le informazioni più dettagliate e valide che abbiamo mai avuto" e ha constatato che **Innova 4100IQ ha aperto una nuova era per un'ampia gamma di cure interventistiche, producendo immagini fluoroscopiche più chiare con il campo visivo più ampio disponibile al mondo.**

In Italia, presso il reparto di Radiologia Vascolare dell'Ospedale S. Andrea di Roma (Prof. Vincenzo David e Prof. Michele Rossi), GE ha ottimizzato il software 3D vascolare su Innova 4100IQ, rendendolo affidabile e sviluppando nuovi tool.

Innova 4100IQ, il primo sistema di rilevazione immagini con ampia piattaforma digitale al mondo, ha celebrato il suo quinto anniversario nel 2008. Attualmente in tutto il mondo sono installati più di 400 Innova 4100IQ e più di 2.100 sistemi Innova. La nuova era nella terapia interventistica continua tutt'oggi perché il Dott. Folander ed il suo team stanno favorendo nuovi progressi di Innova 4100IQ al St. Luke – inclusi FluoroStore, Rotational Imaging, miglioramenti nella workstation e un'interfaccia utente completamente nuova, Innova Central.

Questi progressi hanno favorito lo sviluppo della loro pratica clinica e di eccellenti cure per i pazienti. "Le immagini create da Innova 4100IQ continuano a fornirci le informazioni più dettagliate e valide che abbiamo mai avuto" ha osservato Folander. "Innova garantisce un GE Healthcare livello unico di performance ed efficienza che ci sta permettendo di migliorare la nostra pratica clinica nella radiologia interventistica".

La piattaforma digitale di rilevamento Innova 4100IQ offre la più alta qualità d'immagine alla dose più bassa possibile e il più ampio campo visivo, permettendo ai medici di vedere maggiori dettagli anatomici con meno iniezioni di mezzi di contrasto e minore esposizione alle radiazioni.

"La serie di immagini Innova ha inoltre fino a dieci volte la gamma dinamica dei sistemi precedenti e ha un software che permette che questa gamma sia visualizzata utilmente" ha detto Chantal Le Chat, General Mktg & Sales Manager, X-Ray Interventional & Surgery (SXI) per GE HC, area EMEA. "Ciò permette ai nostri clienti di risparmiare tempo nella procedura e mostra il dettaglio dell'immagine fino alla superficie della pelle senza filtri di correzione della densità fisica".

GE Healthcare

GE Healthcare fornisce tecnologie e servizi medicali innovativi, che contribuiscono a crear 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 reimmaginare 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