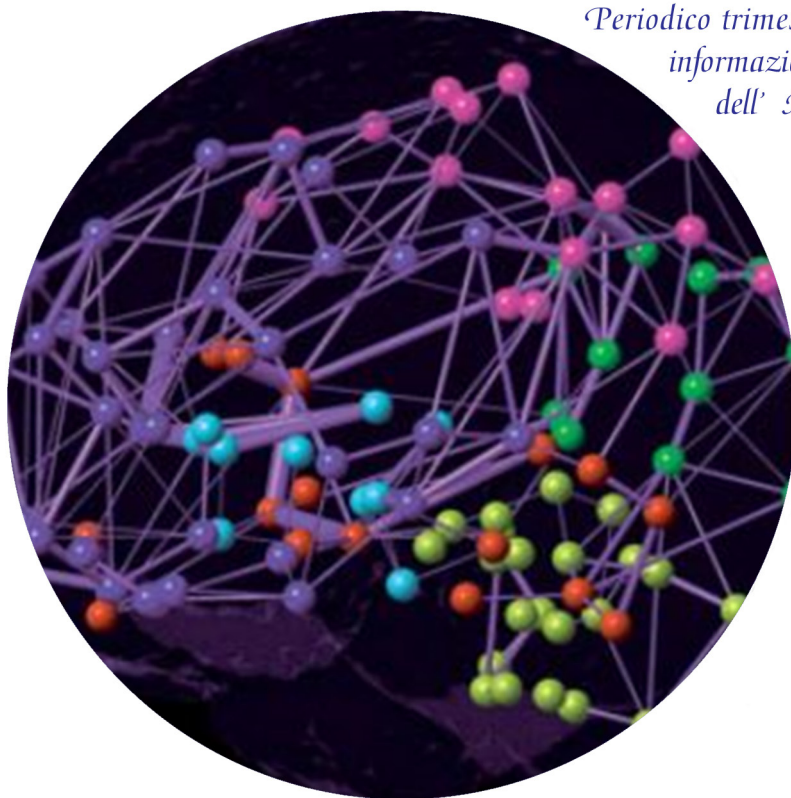


Fisica in Medicina

*Periodico trimestrale di formazione,
informazione e aggiornamento
dell' Associazione Italiana
di Fisica Medica*



Associazione Italiana di Fisica Medica

Presidente

Luisa Begnozzi (Roma)

Consiglieri

D. Aragno (Roma)

B. Augelli (Spoleto)

F. Banci Buonamici (Siena)

A. del Vecchio (Milano)

L. Nocetti (Modena)

L. Pierotti (Bologna)

E. Pignoli (Milano)

L. Strigari (Roma)

Segretario

L. Gastaldi (Biella)

Tesoriere

A. Nitrosi (Reggio Emilia)

Periodico

Fisica in Medicina

Direttore Onorario

P. Tosi (Milano)

Direttore Responsabile

F. Levrero (Genova)

Segretario di Redazione

L. Moro (Pavia)

Sommario

- High energy photons plus hifu:
challenges for a new radiotherapy p. 5
*Giovanni Borasi, Giorigio Russo, Filippo Alonghi,
Alan Nahum, Fabrizio Vicari, Maria Carla Gilardi,
Cristina Messa*
- La rivoluzione luminosa p. 12
Valentina Tozzini
- Verifica della registrazione di immagini p. 21
CT-MRI tramite un fantoccio dedicato
*S. Spampinato, A.M. Guel, L. Raffaele,
C. Stancampiano*
- Valutazioni del potenziale di riduzione di p. 27
campioni alimentari sottoposti all'azione
di campi magnetici ELF
Veronica Mesisca, Elena Nicoli
- On the 192Ir high dose rate afterloading p. 40
brachytherapy system calibration method
La Cecilia A.V., Vittorini F., Giugno V.
- ESTERO (Uno sguardo attorno a noi) p. 49
a cura di Pietro Mancosu
- STORIA (Uno sguardo al passato) p. 52
a cura di Mario Reggio
- NOVITÀ ICRP E ICRU p. 64
a cura di Nuccia Canevarollo

*Componenti del Comitato
di Redazione*

*G. Borasi (Reggio Emilia)
N. Canevarollo (Genova)
G. Capelli (Cremona)
N. Caretto (Roma)
C. De Ambrosi (Genova)
A. Del Vecchio (Milano)
F. Di Martino (Pisa)
P. Mancosu (Milano)
C. Peroni (Torino)
L. Raffaele (Catania)
M. Reggio (Verona)
F. Turrini (Varese)*

*Realizzazione digitale e grafica interni:
Ediplan Editrice, Milano.*

*Trimestrale dell'Associazione Italiana
di Fisica Medica, Piazza della
Repubblica 32, 20124 Milano –
Autorizzazione n. 403 del 20/12/2013
Tribunale di Milano
Pubblicato nel mese di Febbraio 2014*

LA PAGINA SINDACALE
a cura di Gabriele Capelli

p. 68

WORKSHOP FIRR
resoconto a cura di Massimiliano Pacilio

p. 71

POINT/COUNTERPOINT
a cura di Fabrizio Levrero

p. 74

*In copertina:
La rete connettiva del cervello rappresentata da un grafo in cui
ogni nodo individua un'area funzionale; la codifica dei colori si
riferisce alla classificazione delle regioni, mentre lo spessore delle
connessioni rende in modo grafico la forza delle connessioni stesse.
Immagine realizzata da Eve LoCastro, Amy Kuceyeski e Ashish
Raj - Department of Radiology, Weill Cornell Medical College,
New York, NY, USA. (Immagine segnalata da G. Borasi)*

Soluzioni

per i controlli di qualità in diagnostica per immagini



Multimetro TNT 12000

Sistema completo per misure di KV, dose, tempi, HVL e mAs in Radiologia, Mammografia, CT e dentale.

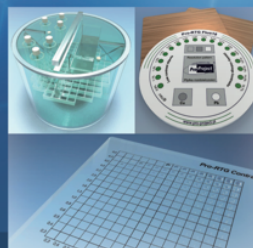
Elevata accuratezza, comunicazione wireless e massima semplicità di utilizzo.



Camera di ionizzazione 451

Camera a ionizzazione per misure di radio-protezione (ad aria libera o pressurizzata). Intensimetro e Integratore.

Tasto freeze per memorizzare il valore di picco della misura di intensità.



Fantocci

Gamma completa di fantocci e accessori per l'esecuzione dei controlli di qualità in RX, Mammografia, RM ed Ecografia.

Possibilità di personalizzare vari modelli per applicazioni particolari.



S.L.T. s.r.l. Via Torino 30,
20063 Cernusco sul Naviglio (MI)
Tel. (+39) 02.48464064

SLT propone una gamma completa di strumentazioni e sistemi per la verifica di sicurezza e il controllo funzionale delle apparecchiature elettromedicali.

Laboratorio di assistenza tecnica dedicato e staff competente per la formazione tecnica all'utilizzo degli strumenti.

www.slt.eu.com





Active Radsys

www.activeradsys.it

Progettazione, produzione e distribuzione di Soluzioni Hardware e Software
utili per la Radioprotezione e la fisica medica

Strumenti e soluzioni per la radioprotezione, controlli di qualità radiodiagnostica e radioterapia: multimetri, dosimetri, fantocci, accessori, software.



Multimetro Quatt Dido serie 2000

Sam 940 20N con NaI (γ e X)
e 6Li (Neutroni) integrati
nella stessa Sonda



Il nuovissimo Sam 940 20C
Con sonda al CoBr ris. 4%

BNC: Spettrometria Gamma HpGe, NaI XRF,
anche con raffreddamento elettrico:

-Dosimetri identificatori di radioisotopi (RIID)
portatili.

-Sistemi di monitoraggio con identificazione
di radioisotopi sia in indoor che in outdoor.

Strumenti per la sorveglianza e la dosimetria, ambientali, portatili e fissi, sia per indoor che per outdoor: Survey Meter, Radiometer a camere di ionizzazione GM con sensori elettronici avanzati.



Il potentissimo Dosimetro survey meter a Camera d'ionizzazione serie OD-02



Per-Man: il Sistema attico di sorveglianza dello spazio Rivelamento
e Protezione delle persone nelle aree mediche ad irraggiamento

Serie E: analizzatori di spettri di campi elettromagnetici della Coliy. Strumenti funzionali, portatili ed ad alta precisione adatti a tutti i campi elettrici ed alla misurazione di quelli magnetici. Tutti i modelli dispongono di una funzione di *analisi spettro*.

Active Radsys via della Lirica n. 7 48124 Ravenna Tel:0544 408071 Fax:0544 276014
E-mail:info@activeradsys.it web: <http://www.activeradsys.it>

Servizi Nucleari s.n.c.



**Sorgenti alfa, beta e gamma,
puntiformi ed estese, soluzioni,
gas, prodotti per *spettrometria*,
medicina nucleare, sorgenti per
calibrazione PET, sorgenti speciali.**



**Sorgenti di
taratura per
la medicina,
l'industria,
l'ambiente
prodotti da
CERCA LEA.**

Sistemi per irradiazione *emoderivati*.



Servizi Nucleari s.n.c.
Strada Pranova 6
15030 Conzano (AL)
tel 0142 925630
347 8497358
fax 0142 925933
<http://www.servizinucleari.it>
e-mail: info@servizinucleari.it

High Energy Photons plus HIFU: challenges for a new Radiotherapy

*Giovanni Borasi¹, Giorgio Russo², Filippo Alongi³, Alan Nahum⁴, Fabrizio Vicari⁵,
Maria Carla Gilardi⁵, Cristina Messal*

*¹Università di Milano Bicocca, Milano, It; ²IBFM-CNR, PA, It; ³Istituto Clinico
Humanitas, Milano, It; ⁴Clatterbridge Cancer Centre, Bebington, UK; ⁵IBFM-CNR,
Milano, It;*

Corresponding Author: Giovanni Borasi (giovanni.borasi@unimib.it)

Radiotherapy and High Intensity Focused Ultrasound

To date, Radiotherapy (RT) and High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU or FUS) have grown in totally different directions in the broad field of Oncology. External-Beam Radiotherapy (EBRT), relying on the ionizing effect of high-energy radiation, has been developed continuously over the last 115 years, from low-energy X-rays, through Cobalt-60 gamma rays to megavoltage x-rays and electrons from linear accelerators (LINACS). High energy photon and electron beams have progressively increased the ‘therapeutic ratio’ (loosely defined as the local tumor control probability for a given, low complication rate). Nowadays, external photon beams can be delivered to precise, irregular targets via many modalities such as three-dimensional conformal therapy (3DCRT), intensity-modulated radiotherapy

(IMRT) and intensity modulated Arc therapy (IMAT). All these modalities further concentrate energy deposition in the target, sometimes at the expense of an increased volume of tissue exposed to low dose (with as yet no evidence of negative effects). Interstitial and endocavitary RT have evolved from Radium needles and tubes to modern computerized Brachytherapy devices[1]. Parallel to improved sources and delivery methods, progress in radiotherapy has also benefited from the progressive availability of CT, MR and CT/PET 3D digital maps. The different anatomical and metabolic content of these images enables tumor characterization down to the biological level (the “biological target”). In addition to computer-controlled “multileaf” collimators, which have made intensity modulation practicable, modern LINACS include a “cone beam” CT imaging system [2;3] or their geometry is directly bor-

rowed from a CT-Scanner [4]. Also an industrial robot, incorporating a short in-line LINAC, is in use for stereotactic therapy[5]. On the other hand, ionization at the subatomic level (with direct damage to cell DNA and an indirect damage to water molecules, creating aggressive chemical species) is spatially “sparse” (i.e. low LET), making the radiation effect highly dependent on chemical damage, i.e. on the local Oxygen content. As a consequence, hypoxic regions of tumors, which are almost always present, are less sensitive to ionizing radiation and represent a primary source of local failure and adverse patient outcome [6]. To partially overcome this fundamental limitation, high-LET radiation modalities are under development (principally heavy charged particles). With few exception (for example Protons for eye tumors), the high cost of these facilities makes it improbable that these will ever be available solution for more than a small fraction of cancer patients [7]. It is believed by some that metabolic administration of “short range” alpha emitters in targeted vectors could play a greater role in cancer treatment, even in the metastatic phase, with a personalized approach[8]. A comprehensive treatment

can be found in “Modern Practices in Radiation Therapy” [9]. Just as Radiotherapy can be thought of as the application of x-rays to therapy, HIFU can be considered as the therapeutic version of ultrasound (US) echography. In the latter case, the energy is not carried by a high-energy photon or electron beam but by an elastic “longitudinal” wave, of millimeter wavelength, which is focused on the target. The “source” is a piezoelectric, spherically curved, vibrating shell, known as a “transducer”. This source is contained in a degassed water sink (or pillow) and should be tightly “coupled” to the patient skin. As for echography, air represents a totally reflecting and bone a highly absorbing medium. Like photons, the HIFU penetration of organic matter depends on frequency (in an inverse way!) but is much more dependent on the nature of the traversed medium (absorption, reflection and refraction) and the effects are of a highly diverse nature (mechanical stress, heat production, cavitation, micro streaming, etc.). HIFU is much younger than RT, beginning in the 1940s[10] and the first applications were in the brain tumors[11]. The renaissance of interest in HIFU dates, however, from the 90s, when imaging tech-

niques, like MR and US, made it possible to visualize the beam focus and measure the change of temperature or other tissue characteristics (like stiffness). It's worth mentioning that in RT it's impossible to view the beam directly and its path can only be obtained by calculation. Another fundamental difference is that even the best hadron therapy depth-dose curve cannot compete with the focused energy concentration in the target obtainable with HIFU. (Fig. 1)

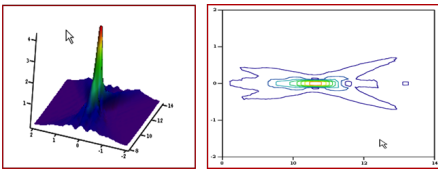


Fig: 1) Power deposition in water from a Radius = 10 cm, Aperture = 10 cm, continuous wave transducer. Left: 3D representation (x axis: distance from the beam axis, y axis: depth); Right: isolines at half maximum. The maximum is located at 10.6 cm water depth and 50% isolines have axes: 10 mm (beam axis) and 3 mm (perpendicular to the beam axis). (Authors' calculations, using Raleigh-Sommerfeld integral)

These fundamental characteristics stimulated the development of HIFU systems along three main directions: US guided, Prostate dedicated [12;13], US [14;15] or MR [16;17] guided total body systems. HIFU is employed to treat several oncological pathologies curable also with RT, like bone metastasis, liver, pancreas, breast, prostate, rectum, etc.. One of the most promising fields of ap-

plication is “drug delivery”; this means the localized activation, thanks to heat or mechanical effects, of drugs included in specialized vectors (liposomes, nanoparticles, micro bubbles, etc.). The relevant experiments, restricted, until now, to animal models, frequently involve chemotherapeutic agents and one of the main target is the reversible opening of the blood brain barrier (BBB) [18;19]. In summary, there is an exponentially growing interest in HIFU. Excellent reviews of the principles can be found in [20] and [21]

FUS/RT:

a new weapon in oncology

As they are based on very different physical principles, the two techniques have complementary strengths and weaknesses. The combination of the two modalities can be named: FUS/RT. There are, at least, four good reasons to implement FUS/RT in the clinical practice. **1) The different, sometimes opposite, behavior in penetrating human tissues, in particular bone and air.** This was evident in our experience of treating bone metastases with MRgFUS for palliative purposes. A comprehensive

discussion on this point can be found in our previous paper[22].

2) HIFU is insensitive to hypoxia, which is, as we stated above, a primary source of local failure and adverse patient outcome for EBRT.

In fact, when the tumour has become quite large, the central part, somewhat compressed by angiogenesis, has a poorer blood supply and tends to become hypoxic. In these conditions, photon radiation loses a great deal of its destructive capability, which relies on well oxygenated clonogens. This seems exactly the perfect target for HIFU, whose effect is not significantly dependent on the oxygen content. On the other hand, the peripheral regions of the tumour, where the oxygen supply is good, but, also, cell proliferation may be high, is certainly a better target for radiation, and a good sterilization of quite large volumes may be possible in a reasonable time. The precise localization of the hypoxic region inside the tumour, obtained with contrast MR [23] and/or CT PET [24], opens the door to truly personalized treatments.

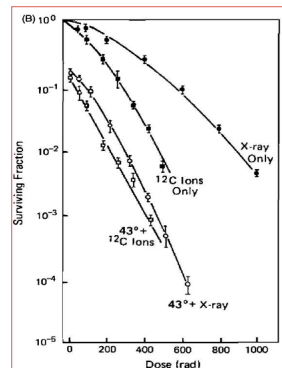


Fig. 2. Survival of CHO cells exposed either to 4MeV X-rays, or to accelerated 12C ions. Irradiation was carried out after incubation for 1h either at 37_C or at 43_C [25].

Fig. 2. Survival of CHO cells exposed either to 4MeV X-rays, or to accelerated 12C ions. Irradiation was carried out after incubation for 1h either at 37_C or at 43_C [25]

3) The hyperthermia field, generated by the HIFU treatment, could represent a potent enhancer of the radiation effect.

This effect is well represented in the following figure (Fig.2): It's really impressive to see how the hyperthermia treatment could improve the cell inactivation from X-Ray, making them at about an order of magnitude more effective than C12 Ions in the Bragg peak. In the clinical practice, it's well known that mild hyperthermia (HT) increases the blood supply which can make ionizing radiation much more effective. A good example comes from the treatment of primary, locally advanced, Cervix Cancer, where the beneficial effect of adding HT to EBRT (Thermoradiotherapy) has been confirmed on a large pa-

tient population (378 cases) [26]. But an important question arises: “What would be the optimal timing between HIFU and EBRT?” The application of HIFU generates a lot of heat which diffuses away from the focus toward external tissue regions, while the temperature progressively decreases. Of course the positive effect of HT doesn’t stop immediately when the heated tissues return to the normal body temperature. The effect may last sometime, depending on several conditions, and this could explain the good results obtained from combining HIFU and EBRT, even at intervals of several hours[27]. However, the optimal timing recipe would be: “EBRT immediately after HIFU, or, even better, at the same time”[28]. In this way the heat produced by HIFU, in a time of just a few minutes, would become a powerful enhancer for the concomitant EBRT. Calculations are in progress to quantify the Hyperthermia field generated in different tissues by different ablated volumes. On the other hand, HIFU systems seem to be evolving towards the capability of generating and monitoring specific low-energy pulse sequences, in the hyperthermia range.

4)The Hyperthermia field, gen-

erated by the HIFU, or by specific pulse sequences, may make possible heat-mediated drug delivery[29]implementation.

A recent experiment[30] involved: (1) pulsed Ultrasound (pFUS), (2) EBRT, (3) an antitumor drug (Docetaxel) , and combinations (1)+(3), (2)+(3), (1)+(2)+(3) on mice bearing prostate tumours. Quite reasonably the combination of all the three ‘weapons’ gave the best tumour control. Quite inexplicably, (1)+(2) was not tested. But considering here mainly HIFU and EBRT, this strategy would allow also a great sparing of time and of radiation dose. A lower radiation level means, in turn, a potentially significant reduction of sequels. Animal experiments with FUS/RT are planned.

CONCLUSION

While some form of FUS/RT can be quite easily implemented in clinical practice (for example in Prostate treatments using HIFU-dedicated systems), developing a new “total body” FUS/RT device, or even retrofitting an existing LINAC with HIFU capabilities, would require considerable technical development. However, a FUS/RT device could represent a

potent new weapon against cancer and, thanks to drug delivery, also against many degenerative diseases. It would offer the possibility to integrate, in real time and in the same session, target and temperature imaging, radiation sterilization, hyperthermia, ablation and drug delivery.

References

1.Nucletron-Elekta AB: SE-103 93 Stockholm, Sweden, <http://www.nucletron.com/en/ProductsAndSolutions/Pages/default.aspx>.

2.Varian Medical System: 3100 Hansen Way, Palo Alto, CA 94304-1038, USA, <http://www.varian.com/>.

3.Elekta AB: SE-10393 Stockholm, Sweden, <http://www.elekta.com/>.

4.TomoTherapy: 1240 Deming Way, Madison, WI 53717-11954, USA, <http://www.tomotherapy.com/>.

5.Cyberknife: Accuray, 1310 Chesapeake Terrace, Sunnyvale, CA 94089, <http://www.cyberknife.com/>.

6.Vaupel P, Mayer A: Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer and Me-*

tastasis Reviews 2007;26:225-239.

7.De Ruyscher D, Lodge MM, Jones B, Brada M, Munro A, Jefferson T, Pijls-Johannesma M: Charged particles in radiotherapy: A 5-year update of a systematic review. *Radiotherapy and Oncology* 2012;103:5-7.

8.Allen BJ, Raja C, Rizvi S, Li Y, Tsui W, Zhang D, Song E, Qu CF, Kearsley J, Graham P, Thompson J: Targeted alpha therapy for cancer. *Physics in Medicine and Biology* 2004;49:3703-3712.

9.Various Authors, Edited by: Gopishankar Natanasabapathi: *Modern Practices in Radiation Therapy*. ed Free online edition, 2013.

10.Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AE: A NEW METHOD FOR THE GENERATION AND USE OF FOCUSED ULTRASOUND IN EXPERIMENTAL BIOLOGY. *J Gen Physiol* 1942;26:179-193.

11.FRY WJ, MOSBERG WH, Jr., BARNARD JW, Fry FJ: Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg* 1954;11:471-478.

- 12.Sonablate 500: Sonacare Medical,801 E. Morehead St.Suite 20,Charlotte, NC 28202, <http://www.sonacaremedical.com/sonablate-500-high-intensity-focused-ultrasound>.
- 13.Ablatherm® HIFU: EDAP TMS S.A., Parc d'activités la Poudrette - Lamartine, 4, rue du Dauphine - 69120 Vaulx-en-Velin - France, <http://www.edap-tms.com/products-services/ablatherm-hifu.html>; 2013.
- 14.JC Model: Chongqing Haifu Medical Technology Co., Ltd, Chongqing, China,<http://www.haifu-hifu.co.uk/Default.asp>; 2013.
- 15.FEP-BY: Beijing Yuande Bio-Medical Engineering Co.,Ltd, China Medical Technologies,http://volgamed.com/presents/hifu_brochure.pdf; 2013.
- 16.InSightec Ltd: Tirat Carmel, Israel, <http://www.insightec.com/>.
- 17.Sonalleve MR HIFU: Philips Healthcare, P.O. Box 10.000, 5680 DA Best,TheNetherlands, <http://www.healthcare.philips.com/main/products/mri/systems/sonalleve/index.wpd>; 2013.
- 18.Hynynen K, McDannold N, Vykhodtseva N, Jolesz FA: Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits. *Radiology* 2001;220:640-646.
- 19.Alkins R, Burgess A, Ganguly M, Francia G, Kerbel R, Wels WS, Hynynen K: Focused Ultrasound Delivers Targeted Immune Cells to Metastatic Brain Tumors. *Cancer Research* 2013;73:1892-1899.
- 20.Malietzis G, Monzon L, Hand J, Wasan H, Leen E, Abel M, Muhammad A, Price P, Abel P: High-intensity focused ultrasound: advances in technology and experimental trials support enhanced utility of focused ultrasound surgery in oncology. *Br J Radiol* 2013;86:20130044.
- 21.Physical Principles of Medical Ultrasonics: ed Second Edition, John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- 22.Borasi G, Russo G, Alongi F, Nahum A, Candiano G.C, Stefano A, Gilardi M.C, Messa C: High-intensity focused ultrasound plus concomitant radiotherapy: a new weapon in oncology? *Journal of Focused Ultrasound* 2013;1:1-4.
- 23.Stoyanova R, Huang K, Sandler K, Cho H, Carlin S, Zanzonico PB, Koutcher JA, Ackerstaff E: Map-

- ping Tumor Hypoxia In Vivo Using Pattern Recognition of Dynamic Contrast-enhanced MRI Data. *Transl Oncol* 2012;5:437-447.
- 24.Valtorta S, Belloli S, Sanvito F, Masiello V, Di GG, Monterisi C, Fazio F, Picchio M, Moresco RM: Comparison of 18F-fluoroazomycin-arabofuranoside and 64Cu-diacetylbis(N4-methylthiosemicarbazone) in preclinical models of cancer. *J Nucl Med* 2013;54:1106-1112.
- 25.GernerEW,LeithJT:Interaction of Hyperthermia with Radiations of Different Linear Energy-Transfer. *International Journal of Radiation Biology* 1977;31:283-288.
- 26.Franckena M, Lutgens LC, Koper PC, Kleynen CE, van der Steen-Banasik EM, Jobsen JJ, Leer JW, Creutzberg CL, Dielwart MF, van NY, Canters RA, Van Rhoon GC, van der Zee J: Radiotherapy and hyperthermia for treatment of primary locally advanced cervix cancer: results in 378 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:242-250.
- 27.Liu CX, Gao XS, Xiong LL, Ge HY, He XY, Li T, Zhang HJ, Bai HZ, Lin Q, Zhang M, Zhao J, Xiong W, Bai Y, Asaumi J: A pre-clinical in vivo investigation of high-intensity focused ultrasound combined with radiotherapy. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:69-77.
- 28.Sapareto SA, Raaphorst GP, Dewey WC: Cell killing and the sequencing of hyperthermia and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:343-347.
- 29.Partanen A, Yarmolenko PS, Viitala A, Appanaboyina S, Hammerich D, Ranjan A, Jacobs G, Woods D, Enholm J, Wood BJ, Dreher MR: Mild hyperthermia with magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound for applications in drug delivery. *Int J Hyperthermia* 2012;28:320-336.
- 30.Mu Z, Ma CM, Chen X, Cvetkovic D, Pollack A, Chen L: MR-guided pulsed high intensity focused ultrasound enhancement of docetaxel combined with radiotherapy for prostate cancer treatment. *Phys Med Biol* 2012;57:535-545.

LA RIVOLUZIONE LUMINOSA

Valentina Tozzini

A volte capita che una microscopica (o meglio, nanoscopica, in questo caso) scintilla sia in grado di illuminare la strada verso mondi inesplorati. È quello che è capitato con la Proteina Fluorescente Verde della piccola medusa luminescente nordamericana *Æquorea victoria*. Negli anni '60 del secolo scorso, Osamu Shimomura, scienziato giapponese con una complicata storia di emigrazione, lavorava all'Università di Princeton sul sistema bioluminescente dell'*Æquorea victoria*. Nel 1962 (1) estrasse e purificò l'equorina, una proteina luminescente nel blu attivata dal calcio (2). In queste prime ricerche comprese anche che il sistema bioluminescente della medusa aveva un'altra componente proteica, emittente nel verde. Il nome Green Fluorescent Protein (GFP) compare però per la prima volta nel 1979, quando la proteina fu purificata (3) e venne compreso il suo ruolo all'interno del sistema luminescente della medusa: la GFP funziona da trasduttore di luminescenza dal blu al verde. In questo fondamentale lavoro viene anche evidenziata una proprietà peculiare della

GFP: la sua fluorescenza si attiva in seguito ad una reazione autocatalitica in cui essa, senza bisogno di cofattori esterni, modifica una parte del proprio scheletro ciclizzando e ossidando tre amminoacidi successivi per formare l'elemento fotoattivo (il cromoforo). A quell'epoca, nemmeno Shimomura probabilmente poteva prevedere quanto questa auto-fluorescenza sarebbe stata rilevante per i futuri sviluppi della biofisica. Durante gli anni '80 la GFP cominciò a destare interesse. Si intuì che la GFP era solo la punta di un iceberg: proteine omologhe auto-fluorescenti (ma in colori diversi) sono presenti in realtà in quasi tutti i celenterati, e in molti altri animali marini (4), e sono responsabili delle vivaci colorazioni di coralli e anemoni di mare. Diversi gruppi di ricerca ne caratterizzarono le proprietà ottiche, e fu compiuto un ulteriore passo fondamentale: la sua cristallizzazione e analisi a raggi X (5), premessa per la risoluzione della struttura atomica che fu pubblicata nel '96 (6). Oggigiorno, sono disponibili sul database pubblico delle proteine PDB (7) circa 66 strutture risol-

te della GFP e circa 500 di altre proteine auto-fluorescenti sue mutanti od omologhe naturali. Gli anni '90 assistono all'esplosione degli studi che coinvolgono la GFP (una stima, probabilmente per difetto, basata sul database Web of Knowledge(8) indica un valore intorno a 20000, una media di all'incirca 1000 all'anno). Nel '92 la GFP fu sequenziata(9), e questo insieme ai già menzionati studi cristallografici del '96 ne determinò completamente la struttura, primaria, secondarie e terziaria. In particolare, risultò subito chiaro che la struttura terziaria della GFP, una sorta di "lattina" con il cromoforo al centro, è ottimale allo scopo di favorire la formazione di quest'ultimo, proteggerlo e permettere la fluorescenza. Studi combinati chimici, strutturali e vibrazionali ne sveleranno, poi, negli anni successivi, anche dettagli dei meccanismi molecolari di maturazione e fluorescenza(10,11) In questi anni un altro protagonista di questa storia, Martin Chalfie, professore alla Columbia University (New York), porta un ulteriore contributo fondamentale: inserisce il gene della GFP all'interno del DNA del batterio *Escherichia coli* e del verme *Cænorhabditis elegans*, che esprimono la proteina e diventano pertanto fluorescenti(12).

L'importanza di questo fatto non risiede tanto nell'espressione eterologa, e nemmeno nel fatto, se pur esteticamente sorprendente, di avere ottenuto organismi mutanti fluorescenti (fatto per altro replicato molte volte negli anni, con fiori, moscerini, conigli, maiali e gatti dalle estremità brillantemente colorate), ma piuttosto nella dimostrazione che la GFP poteva venire usata come marcatore di espressione genica. Infatti, inserendo il gene della GFP di seguito al gene codificante un'altra qualsiasi proteina, la GFP è espressa dalla cellula se e solo se lo è anche l'altra proteina. Non passerà molto tempo perché si comprenda l'impatto di questa ricerca in biologia. Come rivelatore di espressione genica la GFP è pressoché ideale: la fluorescenza è intrinseca, non necessita cofattori ed autocatalitica; la segnalazione è ottica, che implica metodi di rivelazione molto semplici e non pericolosi (a differenza di segnalatori chimici o radioattivi), ma anche potenzialmente molto sofisticati, come si comprenderà nei decenni successivi; la GFP è biologicamente inerte, quindi non disturba la fisiologia dell'organismo, permettendo studi in vivo molto accurati. Sempre negli anni '90, altri gruppi di ricerca si focalizzano sullo

stuconsentendo mutagenesi e ingegnerizzazione più razionali(19). Ad oggi, sono brevettate centinaia di mutanti di colori diversi che insieme alle altrettante omologhe naturali o mutate provenienti da altri organismi marini(20) coprono tutto lo spettro visibile in assorbimento ed in emissione(21), o che differiscono nelle proprietà fotofisiche (maggiore fotostabilità(22), possibilità di spegnimento/accensione in risposta a stimoli ottici(23) sensibilità all'ambiente (pH o presenza di ioni) e altro(24)). Le ricerche sulle proprietà delle (G)FP sono state fortemente motivate e anche pilotate dalle applicazioni. Oltre all'uso di monitoraggio dell'espressione genica, le FP si sono rivelate immediatamente ideali come marcatori fluorescenti per l'imaging della localizzazione e del movimento ("trafficking") delle proteine all'interno della cellula(25). Anche in questo caso l'idea è molto semplice: come per il controllo dell'espressione genica, la proteina da monitorare viene espressa con la GFP di seguito, ovvero, la cellula sintetizza un costrutto formato dalla proteina con la GFP attaccata. Le cellule con queste proteine "illuminate" (marcate) vengono poi osservate al microscopio a fluorescenza, filtrando solo il segna-

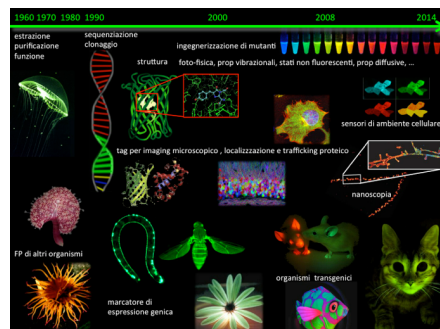
le sulla banda di emissione della FP. In questo modo si crea un contrasto altissimo, e le proteine marcate possono venire localizzate e seguite nei loro spostamenti all'interno della cellula(26). Chiaramente l'uso di GFP mutanti con colori e proprietà fotodinamiche diverse espande le potenzialità di questa tecnica, che infatti si è trasformata in una vera e propria "tecnologia"(27) biofisica basata sulle FP. Il termine nanobio-tecnologia si diffonde infatti verso la fine degli anni 90, per lo più associato proprio alle GFP. Durante tutti gli anni '90 e 2000 queste tecniche, prima ad appannaggio dei fisici per via dell'uso di strumentazione e metodi di ottica avanzata (laser per l'eccitazione, microscopi confocali a fluorescenza), sono diventate di uso comune anche per i biologi. D'altra parte i fisici hanno familiarizzato con tecniche di biologia cellulare e manipolazione genetica. L'interazione tra fisica e biologia mediata dalle FP ha, da una parte reso possibile lo studio intracellulare fino al livello molecolare, con un dettaglio impensabile fino a poco prima, dall'altra ha costretto l'affinamento di tecniche ottiche e microscopiche prima utilizzate in ambito non biologico per adattarle alle nuove esigenze.

Si può senz'altro dire che la GFP abbia rivoluzionato la biofisica. Oggigiorno, a differenza di 50 anni fa, per biofisica si intende "biofisica cellulare" (o "biologia molecolare", dal punto di vista del biologo). Non è superfluo ricordare che l'uso delle FP ha reso possibile analisi quantitative ad un livello di accuratezza per lo meno insolito in biologia (e medicina). Solo per fare un esempio, le tecniche basate su FP permettono attualmente la misura del coefficiente di diffusione di una proteina (taggata con FP) all'interno di una cellula e la sua variazione a seconda del diverso compartimento sub-cellulare(28). Non stupisce, quindi, che nel 2008 Shimomura, Chalfie e Tsien siano stati insigniti del premio Nobel per la chimica "for the discovery and development of the green fluorescent protein, GFP". Il Nobel sarebbe un perfetto epilogo della storia, che invece, ad oggi, non pare affatto esaurita. Lo sviluppo di nuove mutanti si concentra dalla seconda metà degli anni 2000 su proteine fotocromatiche o fotoconvertibili(27), ovvero in grado di cambiare colore oppure di accendersi/spegnersi in seguito ad uno stimolo ottico (di solito nel vicino ultravioletto). Queste sono particolarmente utili in tecniche di microscopia avanzata, in parti-

colare nella nanoscopia, in cui si è in grado di registrare il segnale proveniente da singole GFP e quindi ottenere risoluzione di pochi nanometri(29). Un'altra serie di studi ha riguardato lo sviluppo di FP sensibili all'ambiente cellulare, per monitorare cambiamenti di pH(30) o di concentrazione di ioni (ad es cloro(31) o calcio(32)). Queste proteine, insieme ad altre specificamente ingegnerizzate per la segnalazione di molecole, sono strumenti molto potenti sia nello studio fisiologico in vivo(33), che nello studio di molte malattie, come i tumori, che presentano variazioni di ambiente cellulare durante il loro sviluppo. Questi studi vanno di pari passo con la creazione di linee genetiche di animali da laboratorio modificati in maniera da esprimere le FP. Tra questi ricordiamo alcuni più recenti, il gatto fluorescente per lo studio del FIV (34) (l'HIV felino) e i topi per lo studio dell'angiogenesi e metastasi dei tumori sottocutanei(35). Dal momento che l'espressione delle FP negli animali appare innocua, da qualche tempo si pensa anche di produrre queste modifiche genetiche negli animali da compagnia a fini estetici. I pesci da acquario fluorescenti sono già in commercio.

L'uso delle GFP come marcatori dell'espressione genica accompagna la genomica e la proteomica praticamente dalla loro nascita come discipline. La possibilità di analisi semplice e dettagliata del passaggio tra genoma e proteoma (l'espressione genica, appunto) e l'analisi dinamica del proteoma all'interno della cellula hanno permesso grandi passi avanti anche nello studio delle malattie genetiche e metaboliche. Ricordiamo solo alcuni contributi recenti allo studio di malattie di tipo prionico (36), e ai disordini genetici di glicosilazione (37), ma gli esempi sono innumerevoli. Oggigiorno, esistono anche altre sonde fluorescenti, che presentano aspetti vantaggiosi rispetto alle GFP: ad esempio sono più piccole (molecole organiche (38)) o più fotostabili e maneggevoli (quantum dots inorganici (39)). A differenza delle FP, che devono essere geneticamente codificate per taggare una proteina o un gene, queste altre devono essere legate ai target per via chimica, e iniettate nell'organismo, fatto che può essere un vantaggio o uno svantaggio a seconda dello scopo della ricerca. Ma al di là di questo dettaglio tecnico, il fatto che rende la GFP unica, è quello di avere rivoluzionato un settore delle scienze naturali,

la biofisica, che dalla comparsa di queste nanoscopiche scintille sta vivendo una nuova vita.



*Fig 1: Schema riassuntivo della cronologia dello sviluppo della nano-bio tecnologia delle FP. Le note scritte illustrano i passi fondamentali e sono allineate sull'asse temporale in corrispondenza degli anni in cui compaiono le prime pubblicazioni. Sono illustrate con immagini rappresentative. In alto sono riportate gli studi sulle proprietà intrinseche delle FP, in basso gli studi più applicativi. Le immagini rappresentano, da sinistra e dall'alto verso il basso: La medusa *Aequorea victoria*, il corallo *Renilla reniformis* e l'anemone di mare *Anemonia sulcata*, da cui si estraggono la GFP, l'omologa rossa *RsfP*, e la *AsFP* debolmente emittente all'estremo rosso dello spettro. Una rappresentazione schematica della tecnica di inserzione del DNA della GFP ed espressione del costruito GFP-proteina (rappresentato a destra della doppia elica, in basso); sopra, una immagine della struttura della GFP con zoom sul cromoforo. Sotto, il verme nematode *Caenorhabditis elegans*, su cui fu provata la GFP come segnalatore di espressione genica. A destra in basso, una serie di animali transgenici fluorescenti, fino all'ultimo, il gatto usato per gli studi sul FIV. In alto a destra, la serie delle mutanti ingegnerizzate commerciali disponibili (sciolte in acqua). Al centro, immagini di neuroni colorati con la tecnica "multilabeling", una cellula con FP diverse che localizzano in compartimenti cellulari differenti. A destra, immagini di cellule colorate con sensori di cloro, a varia concentrazione dello ione, e sotto, un'immagine a risoluzione nanoscopica.*

BIBLIOGRAFIA

1.O Shimomura, F H Johnson, Y Saiga Extraction, purification and

- properties of aequorin, a bioluminescent protein from the luminous hydromedusan, *Aequorea*. *J Cell Comp Physiol* 59 223-39 (1962)
- 2.O Shimomura, F H Johnson, Y Microdetermination of Calcium by Aequorin Luminescence. *Science* 140 1339-40 (1963)
- 3.O Shimomura, STRUCTURE OF THE CHROMOPHORE OF AEQUOREA GREEN FLUORESCENT PROTEIN *FEBS LETTERS* 104, 2 (1979)
- 4.Frank McCapra, Zia Razavi and Adrian P. Neary The fluorescence of the chromophore of the green fluorescent protein of *Aequorea* and *Renilla* *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1988), 790-791
- 5.MA Perozzol, KB Ward, RB. Thompson, and WW Ward X-ray Diffraction and Time-resolved Fluorescence Analyses of *Aequorea* Green Fluorescent Protein Crystals *J Biol Chem* 2637713-7716, (1988)
- 6.Yang, F., Moss, L.G., Phillips Jr., G.N. The molecular structure of green fluorescent protein. *Nat. Biotechnol.* 14: 1246-1251 (1996)
- 7.<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>8.<http://apps.webofknowledge.com/>
- 9.Douglas C. Prasher, Virginia K. Eckenrode, William W. Ward, Frank G. Prendergast, Milton J. Cormier Primary structure of the *Aequorea victoria* green-fluorescent protein, *Gene*, 229-233 111, (1992)
- 10.M CHATTORAJ, B A KING, G U. BUBLITZ, S G. BOXER Ultra-fast excited state dynamics in green fluorescent protein: Multiple states and proton transfer *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 8362-8367, (1996)
- 11.K BREJC, T K. SIXMA, P A. KITTS, S R. KAIN, R Y. TSIEN, M ORMO, S J REMINGTON Structural basis for dual excitation and photoisomerization of the *Aequorea victoria* green fluorescent protein *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 94 2306-2311 (1997)
- 12.M CHALFIE, Y TU, G EUSKIRCHEN, WW WARD, DC PRASHER, GREEN FLUORESCENT PROTEIN AS A MARKER FOR GENE-EXPRESSION *SCIENCE* 263 802-805 (1994)
- 13.Matthew A. Rosenow, Holly A. Huffman, Marlene E. Phail,

- and Rebekka M. Wachter The Crystal Structure of the Y66L Variant of Green Fluorescent Protein Supports a Cyclization Oxidation Dehydration Mechanism for Chromophore Maturation *Biochemistry* 43 4464-4472 (2004)
- 14.R M. Dickson, A B. Cubitt, R Y. Tsien, W. E. Moerner, On/off blinking and switching behaviour of single molecules of green fluorescent protein *NATURE* 388 355-358 (1997)
- 15.K Addison, IA Heisler, J Conyard, PCB Page, SR Meech, Ultrafast excited state dynamics of the green fluorescent protein chromophore and its kindling fluorescent protein analogue *FARADAY DISCUSSIONS* 163 277-296 (2013)
- 16.R HEIM, DC PRASHER, RY TSIEN WAVELENGTH MUTATIONS AND POSTTRANSLATIONAL AUTOXIDATION OF GREEN FLUORESCENT PROTEIN *Proc Natl Acad Sci U S A* 91 12501-12504 (1994)
- 17.Laino, T; Nifosi, R; Tozzini, V Relationship between structure and optical properties in green fluorescent proteins: a quantum mechanical study of the chromophore environment *Chem Phys* 298 17-28 (2004)
- 18.A F. Bell, X He†R M. Wachter and P J. Tonge Probing the Ground State Structure of the Green Fluorescent Protein Chromophore Using Raman Spectroscopy *Biochemistry*, 39 (15), pp 4423–4431 (2000)
- 19.Fedor V Subach, Kiryl D Piatkevich & Vladislav V Verkhusha Directed molecular evolution to design advanced red fluorescent proteins *Nature Methods* 8, 1019–1026 (2011)
- 20.Dmitriy M. Chudakov, Mikhail V. Matz, Sergey Lukyanov, and Konstantin A. Lukyanov Fluorescent Proteins and Their Applications in Imaging Living Cells and Tissues *Physiol Rev* 90: 1103–1163, (2010)
- 21.Olesya V. Stepanenko, Vladislav V. Verkhusha, Irina M. Kuznetsova, Vladimir N. Uversky and K. K. Turoverov Fluorescent Proteins as Biomarkers and Biosensors: Throwing Color Lights on Molecular and Cellular Processes *Curr Prot Pep Sci* 9 338-369 (2008)
- 22.NC Shaner, M Z Lin, M R McKeown, PA Steinbach, K L Hazelwood, M W Davidson, R Y

- Tsien Improving the photostability of bright monomeric orange and red fluorescent proteins *Nature Methods* 5, 545 - 551 (2008)
- 23.M Andresen, A C Stiel, J Folling, D Wenzel, A Schonle, A Egner, C Eggeling, S W Hell, S Jakobs Photoswitchable fluorescent proteins enable monochromatic multilabel imaging and dual color fluorescence nanoscopy *Nature Biotech* 26 1035 - 1040 (2008)
- 24.A Miyawaki Development of Probes for Cellular Functions Using Fluorescent Proteins and Fluorescence Resonance Energy Transfer *Ann Rev Biochem* 80: 357-373 (2011)
- 25.Rosario Rizzuto, Marisa Brini, Paola Pizzo, Marta Murgia, Tullio Pozzan Chimeric green fluorescent protein as a tool for visualizing subcellular organelles in living cells *Curr Biol*, 5 635–642 (1995)
- 26.H OGAWA, S INOUE, F I. Tsuji, K YASUDA, K UME-SONO Localization, trafficking, and temperature-dependence of the Aequorea green fluorescent protein in cultured vertebrate cells *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92, 11899-11903, (1995)
- 27.Bin Wu, Kiryl D Piatkevich, Timothée Lionnet, Robert H Singer Vladislav V Verkhusha Modern fluorescent proteins and imaging technologies to study gene expression, nuclear localization, and dynamics *Curr Opin Cell Biol* 23, 310–317 (2011)
- 28.Susan Gayda, Per Niklas Hedde, Karin Nienhaus, G. Ulrich Nienhaus Probes for Nanoscopy: Fluorescent Proteins Springer Series on Fluorescence 2011,
29. Olesya V. Stepanenko, Olga V. Stepanenko, Daria M. Shcherbakova, Irina M. Kuznetsova, Konstantin K. Turoverov and Vladislav V. Verkhusha Modern fluorescent proteins: from chromophore formation to novel intracellular applications *Bio-techniques*. 51 313-4, (2011)
- 30.Gero Miesenböck, Dino A. De Angelis & James E. Rothman Visualizing secretion and synaptic transmission with pH-sensitive green fluorescent proteins *Nature* 394, 192-195 (1998)
- 31.Daniele Arosio, Fernanda Ricci, Laura Marchetti, Roberta Gualdani, Lorenzo Albertazzi & Fabio Beltram A Simultaneous intracellular chloride and pH measure-

- ments using a GFP-based sensor
Nature Methods 7, 516-518 (2010)
32. Nakai J, Ohkura M, Imoto A
high signal-to-noise Ca(2+) probe
composed of a single green
fluorescent protein. Nat. Bio-
technol. 19 137-41. K (2001)
33. Tsai-Wen Chen, Trevor J.
Wardill, Yi Sun, Stefan R. Pul-
ver, Sabine L. Renninger, Amy
Baohan, Eric R. Schreiter, Rex
A. Kerr, Michael B. Orger, Vi-
vek Jayaraman, Loren L. Looger,
Karel Svoboda Douglas S. Kim
Ultrasensitive fluorescent pro-
teins for imaging neuronal acti-
vity Nature 499, 295-300 (2013)
34. Pimprapar Wongsrikeao, Dya-
na Saenz, Tommy Rinkoski,
Takeshige Otoi, Eric Poeschla
Antiviral restriction factor transge-
nesis in the domestic cat Nature
Methods 8, 853-859 (2011)
35. Robert M Hoffman Green fluo-
rescent protein imaging of tumour
growth, metastasis, and angio-
genesis in mouse models Lanc
Oncology 3 546-556 (2002),
36. Patrik Brundin, Ronald Melki
& Ron Kopit Prion-like transmis-
sion of protein aggregates in neu-
rodegenerative diseases Nature
Mol Cell Biol 11, 301-307 (2010)
37. Marie-Estelle Losfeld, Fran-
cesca Soncin, Bobby G. Ng,
Ilyas Singec and Hudson H.
Freeze A sensitive green fluo-
rescent protein biomarker of N-
glycosylation site occupancy
FASEB J 26 4210-4217 (2012)
38. M. Sameiro T. Gonçalves
Fluorescent Labeling of Bio-
molecules with Organic Probes
Chem. Rev. 109, 190-212 (2009)
39. Ute Resch-Genger, Markus
Grabolle, Sara Cavaliere-Jari-
cot, Roland Nitschke, Thomas
Nann Quantum dots versus or-
ganic dyes as fluorescent labels
Nat Methods 5, 763-75 (2008)

VERIFICA DELLA REGISTRAZIONE DI IMMAGINI CT-MRI TRAMITE UN FANTOCCIO DEDICATO

S. Spampinato^{a,b,c}, A.M. Guelia^c, L. Raffaele^{b,c}, C. Stancampiano^{b,c}.

^aPH3DRA Laboratories (PHysics for Dating Diagnostic Dosimetry Research and Applications), Dipartimento di Fisica e Astronomia, Università di Catania & INFN - Catania, Via Santa Sofia 64, 95123 Catania, Italy

^bStruttura Complessa di Radiodiagnostica e Radioterapia, Azienda Ospedaliero - Universitaria Policlinico di Catania, Via Santa Sofia 78, 95123 Catania, Italy

^cScuola di Specializzazione in Fisica Medica, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Università degli Studi di Catania, Via Santa Sofia 78, 95123 Catania, Italy

ABSTRACT

Il presente studio è finalizzato alla verifica della registrazione automatica di immagini da Tomografia Computerizzata ed Imaging a Risonanza Magnetica tramite un fantoccio dedicato. I risultati sperimentali mostrano che la registrazione automatica è affidabile se viene utilizzato uno strumento che include nelle immagini reperi ben visibili in entrambe le modalità.

INTRODUZIONE

Le immagini della Tomografia Computerizzata (CT) sono uno strumento essenziale nella pianificazione dei trattamenti radioterapici grazie alla capacità di convertire direttamente le Unità Hounsfield (HU) nelle densità elettroniche necessarie per il calcoli dosimetrici [1].

Tuttavia, a pochi anni dall'introduzione della CT nella routine clinica, divenne evidente che l'accoppiamento delle informazioni da essa fornite con quelle provenienti da altre modalità, come l'Imaging a Risonanza Magnetica (MRI), avrebbe notevolmente migliorato la qualità di definizione dei volumi tumorali [2]. L'applicazione integrata di più tecniche di imaging nella pianificazione del trattamento sta riscuotendo grande successo grazie all'ausilio di software dedicati che permettono di "registrare", cioè di porre in allineamento spaziale, due o più studi. Una volta allineati, i due studi vengono "fusi" assieme in modo da poter accedere in contemporanea ai contributi di entrambe le modalità. Le tecniche di registrazione sono

numerose, ma tutte comprendono le stesse componenti di base: la metrica (geometry-based o voxel-based) ed il modello di trasformazione (rigida, affine, proiettiva o deformabile). Inoltre, gioca un importante ruolo il livello di interazione con l'utente, che può eseguire direttamente la registrazione (approccio interattivo), fornire al software i soli dati immagine (approccio automatico), oppure inizializzare e guidare la registrazione (approccio semi-automatico) [3]. La tempistica richiesta nell'applicazione clinica favorisce senza dubbio un approccio automatizzato al processo di registrazione, che ne permetterebbe inoltre una "standardizzazione". Tuttavia, è necessaria un'attenta analisi circa l'efficacia della registrazione, mirata a prevenire o limitare eventuali errori. Il presente lavoro è dedicato alla valutazione dell'accuratezza della registrazione di studi CT ed MRI utilizzando la stazione di contornamento Focal (Elekta) che permette di eseguire la registrazione di immagini provenienti da diverse modalità diagnostiche. In particolare, lo studio è indirizzato a verificare la validità della registrazione automatica in termini di accuratezza e ripetibilità. A questo scopo è stato progettato e realizzato un fantoc-

cio (S.A.R.O.: Stylized Anatomy with a Registration Objective) che riproduce in modo stilizzato il Planning Target Volume (PTV) e gli Organi A rischio (OAR) relativi al trattamento della prostata (retto, vescica e teste femorali).

MATERIALI E METODI

L'algoritmo di registrazione del software Focal utilizza come metrica la Mutual Information (MI), una metrica voxel-based che permette di valutare statisticamente la dipendenza delle informazioni tra intensità di voxel corrispondenti in entrambe le immagini. Si suppone che la MI sia massima quando le due immagini sono geometricamente allineate [4]. L'algoritmo di registrazione impiega, inoltre, un modello di trasformazione rigida con sei gradi di libertà: tre traslazioni e tre rotazioni. Infine, l'interazione con l'utente è semi-automatica. La registrazione può essere: 1) completamente automatica (globale), oppure l'utente può 2) selezionare una regione limitata dove l'algoritmo calcola la MI (tramite l'utilizzo dello strumento VOI, Volume Of Interest) o 3) eseguire trasformazioni manuali. Il software fornisce, al termine di ogni registrazione, il valore di MI attuale ed i parametri di trasformazione. L'accuratezza dell'algoritmo di

registrazione è stata valutata eseguendo uno studio su un fantoccio con opportuni inserti di composizione e dimensioni note. Esso “simula” la regione della pelvi in modo stilizzato ed è dedicato alla registrazione di immagini CT ed MRI: Stylized Anatomy with a Registration Objective (S.A.R.O.). Esso consiste di una vasca cubica (volume di 200 mm^3) in cui sono stati inseriti i reperi mostrati in Fig.1 che riporta la sezione assiale del fantoccio con i corrispondenti riferimenti anatomici. Poiché le due modalità di imaging si basano su principi fisici differenti, sono stati utilizzati materiali che generano segnali apprezzabili in entrambe (acqua, PMMA, Teflon e PVC).

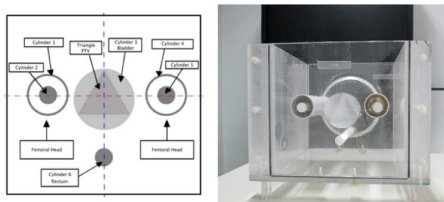


Fig.1 Schema del fantoccio S.A.R.O. con i relativi riferimenti anatomici e foto del fantoccio durante l'acquisizione CT.

Una volta acquisite le immagini CT ed MRI del fantoccio (rispettivamente con uno scanner GE MEDICAL SYSTEMS modello CT600 ed uno GE MEDICAL SYSTEMS modello Signa HDtx), lo studio è stato diviso in due sezioni. In primo luogo, sono stati con-

frontati i parametri di trasformazione relativi alla registrazione globale (globale e con lo strumento VOI) con quelli della trasformazione manuale per verificare se essi siano confrontabili. Trovati i migliori parametri di trasformazione, sono state applicate delle trasformazioni note (traslazioni e rotazioni lungo i tre assi) per testare la capacità della registrazione automatica di riportare i due studi nel corretto allineamento.

RISULTATI

Accuratezza

La registrazione automatica eseguita utilizzando l'intero contenuto delle immagini ha mostrato i limiti di questa procedura. La Fig.2 mostra la fusione dello studio CT (pannello superiore) e lo studio MRI (pannello inferiore) dopo questa trasformazione. Essa, infatti, riporta la sovrapposizione di immagini appartenenti a piani differenti.



Fig.2 Fusione degli studi CT ed MRI dopo la registrazione globale. La trasformazione riporta la sovrapposizione di piani differenti.

Successivamente è stato utilizzato lo strumento VOI selezionando un'area contenente i reperti chiaramente visibili in entrambe le modalità (Fig.3). In questo caso, la registrazione automatica ha fornito il corretto allineamento.

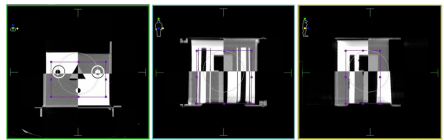


Fig.3 Tramite lo strumento VOI (riquadro) è stata selezionata sulle tre sezioni la regione in cui sono presenti i reperti. In questo modo la MI dei due studi aumenta.

Infine, sono state eseguite delle traslazioni e delle rotazioni manuali basandosi sulle immagini in fusione per confrontare i parametri di trasformazione con quelli relativi alla registrazione automa-

tica. La Tabella 1 riporta i parametri di trasformazione ottenuti nei tre casi in esame. Le simbologie X(R→L), Y(S→I) e Z(A→P) indicano rispettivamente traslazioni da destra (R) a sinistra (L), da craniale (S) a caudale (I) e da anteriore (A) a posteriore (P).

	Parametri	Globale	Strumento VOI	Manuale
Traslazioni (mm)	X (R→L)	0,203	0,178	0,275
	Y (S→I)	-172,49	-183,900	-185,110
	Z (A→P)	-9,614	-4,863	-5,058
Rotazioni (gradi)	X	0	0	359,390
	Y	0	359,341	359,429
	Z	0	0	0,634

Tabella 1 Parametri di trasformazione relativi alle tre modalità di registrazione

Se si confrontano i risultati ottenuti con la registrazione manuale e quelli della registrazione automatica ottenuta con lo strumento VOI è possibile osservare che le differenze sono minime se confrontate alla risoluzione originale delle immagini (massimo 1 mm per le traslazioni e frazioni di grado per le rotazioni). In questo caso, quindi, la registrazione automatica risulta confrontabile con quella ottenuta manualmente.

Ripetibilità

Trovata la condizione di “migliore allineamento”, sono state imposte delle trasformazioni rigide note al set secondario

(studio MRI) correttamente allineato per verificare se l'algoritmo è in grado di trovare gli stessi parametri di trasformazione. A questo scopo sono state valutate le differenze tra i parametri di trasformazione relativi alla posizione iniziale (allineamento corretto) e quelli nuovi. Le deviazioni che superano 1 mm per le traslazioni ed 1° per le rotazioni sono considerate significative e relative ad una registrazione non corretta. Per quanto riguarda le trasformazioni lungo l'asse Y, l'algoritmo di registrazione si è rivelato affidabile per rotazioni fino a 40° se viene utilizzato lo strumento VOI. Lo stesso risultato si ottiene per traslazioni lungo i tre assi pari anche a diversi centimetri. D'altro canto, la registrazione automatica non si è rivelata soddisfacente per rotazioni lungo gli assi X e Z. In questo caso, anche per piccole rotazioni (2°) il corretto allineamento non viene ritrovato.

CONCLUSIONI

L'obiettivo principale di questo lavoro è la verifica dell'accuratezza e della ripetibilità della registrazione di immagini CT-MRI utilizzando la versione automatica del software Focal. A questo scopo, le immagini del fantoccio S.A.R.O.,

appositamente progettato e realizzato per il presente studio, sono state acquisite utilizzando le modalità CT ed MRI. Il confronto tra i dati ottenuti con le procedure automatiche e manuale di registrazione ha mostrato l'affidabilità delle prime solo utilizzando lo strumento VOI. I risultati ottenuti hanno evidenziato che nell'applicazione clinica l'algoritmo è affidabile e veloce nel caso in cui il VOI includa i reperi ben visibili in entrambe le modalità. Nel caso del trattamento della prostata, ad esempio, tale strumento dovrebbe includere le teste femorali, strutture ossee ad elevato contrasto in entrambe le modalità di imaging. Tuttavia, poiché il software non si è dimostrato sensibile a rotazioni lungo gli assi trasversali, l'utente deve sempre verificare la qualità della registrazione ed eseguire, se necessario, eventuali trasformazioni manuali.

BIBLIOGRAFIA

- 1.Sharpe M., Brock K.K.: Quality assurance of serial 3D image registration, fusion, and segmentation. Int J Radiat Oncol 71(1 Suppl):S33-7 (2008)
- 2.Calandrino R. et al.: Imaging in radiotherapy. NuclInstrum Meth A 608: S11-S14 (2008)

3.Maintz J. B. A., Viergever M. A.: A Survey of Medical Image Registration. Med Imag Anal 2 (1):1–36 (1998)

4.Josien P. W. et al.: Mutual information based registration of medical images: a survey. IEEE T Med Imaging 22 (8):986-1004 (2003)

VALUTAZIONI DEL POTENZIALE DI RIDUZIONE DI CAMPIONI ALIMENTARI SOTTOPOSTI ALL'AZIONE DI CAMPI MAGNETICI ELF

Veronica Mesisca, Elena Nicoli

Corrispondenza:

dott.ssa Veronica Mesisca (fisico sanitario): veronica.mesisca@aosp.bo.it

dott.ssa Elena Nicoli (biologo nutrizionista): nicoli.elena@tiscali.it

INTRODUZIONE

Allo stato attuale, la conoscenza scientifica degli effetti biologici indotti da campi elettromagnetici a frequenze estremamente basse (ELF) è lacunosa nonostante i numerosi studi effettuati con particolare riferimento all'insorgenza di cancerogenesi e leucemia. Secondo quanto dichiarato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) [1] l'induzione di campi elettrici e correnti elettriche all'interno di un corpo umano esposto a campi elettrici e magnetici ELF costituisce il meccanismo di interazione alla base di effetti biologici e sanitari scientificamente accertati solamente nel caso di esposizioni di breve durata ad elevati livelli di campo. Nel caso invece di effetti a lungo termine, connessi ad esposizioni prolungate a bassi livelli di campo, la loro stessa esistenza allo stato attuale è incerta e i meccanismi di interazione rimangono scientificamente ignoti.

Queste lacune hanno dato origine ad una serie di indagini promosse a livello mondiale sugli effetti a lungo termine dei campi ELF sia tramite studi epidemiologici, sia tramite la ricerca sperimentale in vivo su animali di laboratorio e in vitro su campioni cellulari. Per quanto concerne l'evidenza prodotta dagli studi sperimentali in vitro, l'Istituto Nazionale della Salute e delle Scienze Ambientali Statunitense (NIEHS) ha pubblicato un documento [2] nel quale si conclude che a livello cellulare gli studi sono spesso contraddittori e i risultati mancano di riproducibilità interlaboratoristica. Inoltre nello stesso documento viene dichiarato che quei risultati, a cui si attribuisce l'evidenza di un effetto non nullo, risultano dall'esposizione a campi con intensità maggiore di 0.1 mT ed indicano modifiche di piccola entità, le cui conseguenze biologiche non sono chiare.

Nel 2001 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha esaminato le evidenze scientifiche relative alla cancerogenicità di tali campi in base ai risultati ottenuti da diversi enti di ricerca (tra cui la NIEHS), stabilendo che la ricerca sperimentale non ha fornito elementi a sostegno della cancerogenicità né ha permesso di individuare dei meccanismi biofisici che possano spiegare l'ipotizzato ruolo dei campi magnetici nella cancerogenesi. Questa analisi ha indotto la IARC a pubblicare una monografia [3] in cui classifica i campi magnetici ELF come possibilmente cancerogeni per l'uomo (Gruppo 2B). Successivamente sono stati pubblicati altri lavori scientifici che non modificano sostanzialmente lo stato delle conoscenze, come indicato da recenti revisioni della letteratura scientifica che hanno esaminato anche evidenze relative ad altri ipotetici effetti diversi dal rischio cancerogeno [4, 5, 6]. Posta la mancata evidenza di un effetto direttamente cancerogeno sui campioni biologici, inteso come trasformazione di una cellula sana in cellula tumorale, l'ipotesi più accreditata allo stato attuale è quella secondo la quale i campi ELF possano fungere da agenti genotossici, promuovendo

meccanismi di oncogenesi che sono tutt'ora oggetto di indagine. Dal punto di vista fisico, è noto che l'esposizione a campi elettrici e magnetici ELF genera nella materia campi elettrici indotti e associate correnti. Un effetto noto del campo magnetico indotto oltre un determinato livello di soglia è la stimolazione delle cellule [7, 8], ma sotto tale soglia sono state avanzate differenti ipotesi sui meccanismi fisici di azione del campo. Recentemente l'attenzione è rivolta verso la teoria secondo la quale una possibile spiegazione degli effetti biologici dei campi magnetici ELF si basa su meccanismi di perturbazione della ricombinazione dei radicali liberi [9, 10, 11, 12]. Campi magnetici con intensità pari o superiore a (1×10^{-3}) T esplicano effetti misurabili e significativi sulle reazioni che coinvolgono radicali con spin paralleli (radical pairs) interferendo sui ritmi di precessione degli elettroni spaiati e quindi sulla durata della vita media dei radicali liberi stessi. Alcuni studi hanno provato l'esistenza di tali effetti sia in sistemi in vitro sia su cellule integre [13, 14, 15], evidenziando il fatto che campi magnetici, sia statici sia alternati caratterizzati da bassi valori di intensità, possono interferire con reazioni enzimatiche che uti-

lizzano radicali liberi come intermedi, influenzandone il destino, la produzione e la disponibilità. Dal punto di vista biochimico, i radicali liberi sono molecole in grado di donare l'atomo di ossigeno instabile ad altre sostanze agendo come specie ossidanti all'interno di complesse reazioni ossidoriduzione. Convenzionalmente si definisce quindi stato Red-Ox l'equilibrio dinamico presente nelle cellule e nei fluidi biologici tra specie ossidanti e riducenti. In condizione fisiologiche le cellule possiedono dei sofisticati sistemi di controllo in grado di modulare in maniera efficace l'equilibrio ossidoriduttivo endogeno attraverso il controllo della produzione di specie ossidanti e l'induzione dei sistemi di difesa antiossidanti. Se tale equilibrio viene alterato in modo consistente verso potenziali ossidativi, si genera una condizione di stress ossidativo che può danneggiare in maniera irreversibile la funzionalità cellulare portando all'insorgenza di patologie, in particolare cardiovascolari e neoplastiche [16]. Per evitare il danno che i radicali liberi dell'ossigeno o di altri composti ossidanti possono causare alle strutture cellulari, l'organismo possiede sistemi di difesa antiossidativa enzimatica portati

avanti dalla glutazione perossidasi, catalasi, superossido dismutasi, o un'ossidazione non enzimatica, utilizzando sistemi chelatori di metalli, capaci di evitare la formazione del radicale ossidrilico. Dalle considerazioni finora riportate è naturale dedurre che un'eventuale influenza di campi ELF sui processi enzimatici che utilizzano radicali liberi possa alterare questi meccanismi di difesa anti-ossidativa. D'altra parte è necessario considerare il fatto che, dal punto di vista biologico, accanto a tali sistemi di prevenzione, all'interno della cellula e nel plasma esistono degli agenti antiossidanti esogeni introdotti con la dieta che sono in grado di bloccare la catena di propagazione del danno prodotto dai radicali. Alla luce del fatto che gli studi attuali si rivolgono principalmente alla ricerca di evidenze sperimentali in grado di valutare se l'esposizione a campi magnetici ELF sia direttamente genotossica (ovvero che agisca sulla modifica dei processi enzimatici di difesa ossidativa endogeni della cellula), questo studio rivolge invece l'analisi alle modifiche indotte dai campi ELF sul potere di ossidoriduzione di composti di natura alimentare. Se infatti un organismo può sviluppare effetti genotossici in se-

guito all'esposizione di tali campi in termini di regolazione delle reazioni di ossidoriduzione e conseguente variazione di produzione e disponibilità di radicali liberi, gli effetti genotossici possono essere influenzati anche indirettamente da un'alimentazione basata su prodotti modificati dall'esposizione a tali campi in termini di potenziale di ossidoriduzione. Il fine di tale progetto di ricerca è quello di valutare la presenza di una possibile azione indiretta dei campi ELF sulla salute dell'individuo, attraverso modifiche indotte su campioni di prodotti destinati al consumo alimentare. In particolare questo lavoro di ricerca è nato al fine di indagare gli eventuali effetti biologici indotti da campi magnetici di 50 Hz in termini di variazione del potenziale di riduzione R_h delle sostanze esposte. L'indagine è stata condotta utilizzando campi magnetici di intensità di 1.2 mT, ovvero valori superiori a quelli riscontrabili in ambito domestico e prossimi alla soglia per la quale sono stati riscontrati in bibliografia effetti positivi sui campioni cellulari.

2. MATERIALI E METODI

I campioni alimentari sono stati sottoposti all'azione di un campo magnetico con frequenza di

50 Hz e intensità efficace misurata pari a (1.2×10^3) T. Tale campo viene generato all'interno di un contenitore dedicato e composto da un solenoide percorso da corrente di alimentazione elettrica. In analogia a studi presi in esame dallo IARC, anche in questo lavoro l'intensità di campo magnetico è stata rilevata con uno strumento di indagine semplice in grado di fornire il campo massimo misurato lungo un unico asse. Solitamente con tali sistemi il campo massimo deve essere cercato mediante un'opportuna rotazione della sonda o misurando lungo tre direzioni ortogonali e calcolando il campo risultante. Poiché in tali prove di laboratorio la geometria dei conduttori, le tensioni e le correnti sono noti, le linee di campo possono essere calcolate e il campo massimo da misurare con la sonda risulta facilmente individuabile. In particolare la misura di intensità del campo magnetico è stata rilevata con il dispositivo EMF TESTER modello EMF-827 con sonda separata (certificazione ISO-9001, CE, IEC1010), in grado di fornire misure con un'accuratezza del 4% (3 dev. st) nel range di scala utilizzato. Per effettuare le misure di potenziale dei campioni è stato utilizzato il Redoximetro PCE-228R.

Tale dispositivo viene fornito dalla ditta costruttrice munito di una sonda di rivelazione del potenziale di riduzione pre-calibrata dalla ditta costruttrice stessa. La risoluzione strumentale dichiarata è di 1 mV con una precisione a 20°C pari a ± 1 mV ed è in grado di fornire una misura della carica raccolta automaticamente compensata da fattori ambientali per temperature di utilizzo comprese tra i 0°C e i 65°C. La ditta costruttrice consiglia di inserire la sonda nel composto di interesse indicativamente una decina di minuti prima di acquisire il dato sperimentale affinché la carica raccolta ai capi del rivelatore si stabilizzi attorno al valore di equilibrio; tuttavia, a seguito dell'analisi della risposta del rivelatore (paragrafo 2.1), per ottenere valori di carica stabili è necessario che la sonda sia inserita nel composto circa un'ora prima di acquisire le misure.

2.1. Risposta del rivelatore

Per testare la risposta della sonda di rilevazione di cui è munito il Redoximetro PCE-228R in termini di precisione e ripetibilità della misura e per quantificare il tempo effettivo di stabilizzazione della carica raccolta, sono state acquisite alcune misure

di potenziale in acqua potabile. In particolare il rivelatore è stato introdotto nell'acqua potabile non sottoposta all'azione di alcun campo magnetico artificiale al fine di acquisire misure durante 2 ore dall'introduzione della sonda con un campionamento variabile di 1 min nella prima ora di acquisizione e di 5 min nella seconda. Le misure sono state eseguite seguendo le indicazioni della ditta costruttrice, quindi ponendosi condizioni di temperature comprese tra 23°C e 27°C al fine di disporre di un valore di lettura del potenziale di riduzione R_h già corretto secondo le curve di correzione stabilite dalla ditta. Per verificare la ripetibilità della risposta del Redoximetro PCE-228R, le stesse misure sono state ripetute per tre volte con la medesima procedura su campioni di acqua potabile provenienti dalla stessa fonte [Fig.1]. Dalle prove è emerso che la misura rilevata raggiunge valori di equilibrio dopo circa un'ora e si stabilizza attorno ad un valore medio di (188 ± 1) mV. Tale risultato evidenzia che le misure, se vengono acquisite dopo un'ora di immersione della sonda, hanno un errore associato di 1 mV (1 dev. st.), ovvero pari alla precisione strumentale dichiarata dalla ditta costruttrice.

Inoltre dalle prove si può osservare che i valori di potenziale sono ripetibili con un errore di misura inferiore al 0.3% (1 dev. st.), calcolato dai tre valori medi di Rh med.⁽⁶⁰⁻¹²⁰⁾ delle prove ripetute [Tab.I].

t (min)	POTENZIALE REDOX (mV)		
	Rh ₁	Rh ₂	Rh ₃
1	247	153	237
2	241	152	226
3	236	153	221
4	234	154	211
5	229	157	204
6	227	157	203
7	225	158	199
8	224	160	198
9	222	160	197
10	219	163	196
11	219	164	194
12	216	165	193
13	215	166	193
14	213	167	193
15	212	167	192
16	211	168	193
17	209	169	193
18	209	170	193
19	208	171	192
20	208	172	191
21	207	172	191
22	206	173	191
23	205	175	191
24	205	175	191
25	205	175	191
26	205	176	191
27	204	178	191
28	203	177	190
29	203	178	190
30	203	180	191
35	200	181	189
40	196	184	188
45	193	186	188
50	191	189	188
55	191	189	188
60	189	188	188
65	189	189	188
70	188	191	188
75	189	189	188
80	189	190	187
85	189	189	187
90	189	188	187
95	190	188	187
100	189	187	186
105	188	187	186
110	188	188	186
115	187	188	187
120	187	188	187
med. ₍₆₀₋₁₂₀₎	188	188	187
dev.st. ₍₆₀₋₁₂₀₎	0.9	1.1	0.8

Tabella I. Sono state ripetute tre esperienze indipendenti per valutare il potenziale redox (Rh1, Rh2, Rh3) rilevato dalla sonda al variare del tempo di tre campioni di acqua potabile provenienti dalla stessa fonte. I dati sono stati acquisiti con un campionamento di un minuto durante la prima ora e di cinque minuti durante la seconda ora. Nelle ultime righe della tabella sono stati posti in evidenza i valori medi e le relative deviazioni standard calcolati per ognuno dei tre esperimenti in base ai soli dati acquisiti dopo la prima ora di misure, ovvero considerando i valori di potenziale ottenuti da 60 a 120 minuti.

POTENZIALE REDOX (mV)						
t (min)	Rh _{AM}	Rh _{SA}	Rh _Y	Rh _{LV}	Rh _{LR}	Rh _{OP}
1	199	168	213	188	78	-116
2	191	164	215	163	85	-130
3	188	163	216	151	90	-141
4	185	162	217	144	93	-148
5	184	161	214	138	94	-154
6	182	160	214	134	96	-160
7	181	160	213	131	98	-164
8	180	160	211	129	99	-169
9	180	160	209	127	99	-172
10	180	160	208	125	99	-176
11	179	160	207	124	100	-179
12	179	160	206	122	100	-182
13	179	160	204	121	101	-185
14	179	160	203	120	102	-188
15	179	159	202	119	101	-190
16	179	159	201	118	101	-189
17	178	159	201	117	101	-188
18	178	158	200	116	101	-187
19	178	158	198	116	102	-186
20	178	158	198	115	102	-185
21	178	157	197	116	102	-185
22	176	157	196	117	102	-184
23	175	157	196	122	103	-184
24	175	157	197	123	103	-184
25	175	157	196	125	103	-183
26	173	157	196	127	103	-182
27	172	157	196	130	103	-181
28	171	156	196	133	104	-180
29	171	156	196	134	104	-179
30	171	155	196	135	104	-178
35	171	154	196	136	103	-177
40	171	153	196	136	104	-177
45	171	152	196	136	104	-176
50	170	152	196	137	104	-176
55	171	152	196	138	104	-175
60	170	151	196	139	104	-174
65	171	150	196	140	104	-174
70	171	150	196	141	104	-174
75	171	150	196	142	104	-174
80	171	150	196	142	104	-174
85	171	150	196	142	105	-173
90	172	150	197	141	105	-173
95	172	149	197	142	105	-173
100	172	150	196	142	105	-173
105	172	149	196	142	106	-173
110	173	149	196	141	106	-174
115	173	149	196	142	106	-175
120	173	149	196	142	106	-175
med. (60-120)	172	150	196	141	105	-174
dev.st(60-120)	0.9	0.6	0.4	1.0	0.9	0.7

Tabella II. Sono riportati i valori di potenziale redox relativi a differenti campioni alimentari: acqua minerale Rh_{AM}, succo d'arancia confezionato Rh_{SA}, yogurt bianco Rh_Y, latte vaccino Rh_{LV}, latte di riso Rh_{LR} e omogeneizzato di pollo Rh_{OP}. I dati sono stati acquisiti con un campionamento di un minuto durante la prima ora e di cinque minuti durante la seconda ora. Nelle ultime righe della tabella sono stati posti in evidenza i valori medi e le relative deviazioni standard in base soli dati acquisiti dopo la prima ora di misure, ovvero considerando i valori di potenziale ottenuti da 60 a 120 minuti.

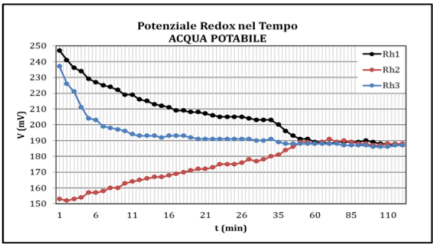


Fig. 1. Sono rappresentati i valori di potenziale redox di tre campioni di acqua potabile (Eh1, Eh2, Eh3) riportati in Tabella I al variare del tempo di immersione della sonda nel prodotto. I dati rilevati, pur partendo da valori iniziali molto differenti, dopo un'ora raggiungono un risultato stabile e concorde nel limite dell'errore strumentale, indice del raggiunto equilibrio di ossidoriduzione e quindi dell'affidabilità della misura.

Per essere certi che il tempo di un'ora di permanenza della sonda in una sostanza fosse sufficiente ad ottenere misure stabili e affidabili anche nel caso di campioni differenti dall'acqua, la risposta strumentale è stata testata al variare del tempo anche in sostanze alimentari di diversa natura. In particolare misure analoghe sono state rilevate con acqua minerale (Eh_{AM}), succo di arancia confezionato (Eh_{SA}), yogurt bianco (Eh_Y), latte vaccino a lunga conservazione (Eh_{LV}), latte di riso (Eh_{LR}) e omogeneizzato di pollo (Eh_{OP}) [Tab.II]. Dalle prove è emerso che la misura rilevata dopo circa un'ora dall'inserimento della sonda raggiunge valori di equilibrio con una deviazione standard inferiore o uguale alla precisione dello strumento (1 mV). In particolare si noti che i

valori di potenziale misurati per le sostanze considerate tendono a stabilizzarsi in tempi minori di quelli riscontrati per i campioni di acqua. Alla luce del fatto che dopo 60 minuti il valore di lettura dello strumento è stabile per tutti i prodotti esaminati, è stato scelto questo come tempo standard di permanenza della sonda nel liquido prima dell'acquisizione del valore di potenziale di riduzione nelle esperienze successive.

2.2 Potenziale Redox di alimenti sottoposti a campi magnetici ELF

L'effetto prodotto dalla presenza costante per 10 ore consecutive di un campo magnetico artificiale è stato valutato in termini di variazione di potenziale redox di sei differenti prodotti di uso alimentare. Le misure sono state acquisite con campioni di acqua minerale, succo di arancia rossa confezionato, yogurt bianco, latte vaccino a lunga conservazione latte di riso e omogeneizzato di pollo. In particolare ogni alimento preso in esame è stato ripartito equamente in contenitori differenti in modo da suddividere tali campioni in due gruppi: uno conservato in un ambiente con campo magnetico artificiale nullo e l'altro sottoposto all'azione di un campo magnetico artificiale ELF di intensità

pari a $(1.2 \times 10^{-3})T$ generato utilizzando un contenitore dedicato. Sia i campioni conservati in condizioni di campo magnetico nullo, sia i campioni sottoposti all'azione del campo magnetico artificiale sono stati mantenuti nelle stesse condizioni ambientali (in particolare con temperatura pari a $23^{\circ}C$) durante le ore di conservazione di interesse. Dopo 10 ore sono state rilevate le misure immergendo la sonda nei campioni di prodotto e acquisendo il dato di lettura dopo un'ora di permanenza al fine rilevare un valore di potenziale stabile. Per ogni campione alimentare sono state ripetute 30 misure da cui è stato calcolato il valore di potenziale medio e la relativa incertezza (stimata pari ad una deviazione standard o al limite di precisione strumentale nei casi in cui la deviazione standard calcolata sulle 30 misure è risultata inferiore a 1 mV).

3. RISULTATI

Dai 30 valori di lettura raccolti per ogni gruppo preso in esame è stato calcolato il potenziale redox medio rilevato $\langle E_{Hb} \rangle_{30}$ del prodotto alimentare sottoposto all'azione del campo magnetico artificiale, il valore medio rilevato $\langle E_{H0} \rangle_{30}$

dello stesso prodotto conservato in un ambiente privo di campi magnetici artificiali e da questi è stata calcolata la differenza in percentuale del primo $\langle Eh_B \rangle_{30}$ rispetto al secondo valore $\langle Eh_0 \rangle_{30}$ [Tab.III].

POTENZIALE REDOX			
prodotto	$\langle Eh_0 \rangle_{30}$ (mV)	$\langle Eh_B \rangle_{30}$ (mV)	diff.%
ACQUA MINERALE	173 ± 3	158 ± 2	- 9
SUCCO ARANCIA CONFEZIONATO	150 ± 1	144 ± 1	- 4
YOGURT BIANCO	196 ± 1	188 ± 1	- 4
LATTE VACCINO	149 ± 1	106 ± 1	- 29
LATTE DI RISO	100 ± 4	-536 ± 6	- 637
OMOGENEIZZATO DI POLLO	-175 ± 1	-212 ± 1	- 21

Tabella III. Sono riportati i valori di potenziale redox medi acquisiti su campioni alimentari conservati in condizioni di campo magnetico nullo $\langle Eh_0 \rangle$ e i valori di potenziale redox medio $\langle Eh_B \rangle$ acquisiti su campioni alimentari sottoposti all'azione del campo magnetico ELF di 1.2 mT. Nell'ultima colonna è stata calcolata la differenza in percentuale del potenziale redox $\langle Eh_B \rangle$ rispetto al valore di potenziale $\langle Eh_0 \rangle$.

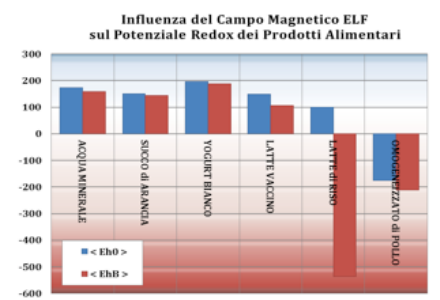


Figura 2. Sono rappresentati i valori di potenziale redox medi $\langle Eh_0 \rangle$ rilevati per i prodotti non esposti a campi ELF e i valori di potenziale redox medi $\langle Eh_B \rangle$ rilevati per i prodotti esposti e riportati in Tabella III.

Dai risultati ottenuti si può notare che il potenziale di riduzione dei prodotti sottoposti all'azione pro-

lungata del campo magnetico ELF artificiale è differente rispetto al potenziale di riduzione dello stesso prodotto non sottoposto all'azione di campi magnetici artificiali. In particolare il valore di differenza percentuale dipende dalla tipologia del prodotto esaminato: il succo di arancia confezionato e lo yogurt bianco mostrano differenze del -4%, l'acqua minerale del -9%, l'omogeneizzato di pollo del -21%, il latte vaccino del -29% e il latte di riso addirittura del -637%. Questi valori di differenza percentuale, seppur di differente modulo, sono tutti di segno concorde e ciò evidenzia una riduzione sistematica del potenziale di riduzione del prodotto sottoposto all'azione dei campi magnetici ELF.

4. DISCUSSIONE

Per convenzione i potenziali di ossidoriduzione vengono sempre espressi come potenziali standard di riduzione, quindi il potenziale di riduzione Eh (comunemente noto come potenziale redox) è una misura della tendenza di un elemento ad acquisire elettroni e viene espressa dall'equazione di Nerst: $Eh = E_0 + (rT/nF) \ln([Ox]/[Re])$ (1) dove E_0 indica il potenziale redox di riferimento, R rappresenta la costante dei gas, T la temperatura espressa in K , n

il numero di elettroni, F la costante di Faraday, $[Ox]$ è la concentrazione di ossidante e $[Re]$ è la concentrazione di riducente. Il potenziale di riduzione di un elemento è determinato da diversi fattori quali principalmente la natura e la composizione dell'elemento stesso, la concentrazione di ossigeno nell'atmosfera e il substrato di cultura (o ambiente) [17]. Dalla relazione (1) ne consegue che le sostanze nel loro stato ossidato e quindi con una tendenza ad accettare ioni negativi, producono tendenzialmente una corrente con valore positivo (+ mV), mentre nel loro stato ridotto tendono ad un valore negativo (-mV). I risultati ottenuti nel presente lavoro indicano che l'esposizione prolungata a campi magnetici ELF di intensità 1.2 mT dei prodotti alimentari presi in esame modifica in termini di diminuzione di potenziale redox le caratteristiche fisiche e biochimiche dei composti a seconda del tipo di prodotto preso in esame, indice di una diversa sensibilità degli elementi all'azione del campo. Poiché la variazione misurata nei prodotti esposti è sempre minore rispetto a quella dei prodotti non esposti, si può concludere che il campo esercita un'azione antiossidante sugli alimenti e questo

potrebbe essere spigato dal punto di vista fisico con la teoria radical pairs, le cui conseguenze sono appunto una presenza maggiore di ioni negativi nei prodotti esposti al campo magnetici ELF.

5. CONCLUSIONI

Negli ultimi anni alla comunità scientifica viene chiesto di esporre con chiarezza le proprie conoscenze a proposito degli studi di ricerca in ambito dei campi ELF distinguendo tra fatti certi, ipotesi più o meno accreditate ed opinioni [18]. Partendo dall'ipotesi che tali campi possano avere ripercussioni indirette sulla salute dell'individuo modificando le proprietà nutritive degli alimenti, i risultati presentati in questo lavoro mostrano chiaramente che la presenza di campi magnetici ELF di 1 mT induce una diminuzione quantitativamente significativa del potenziale redox delle sostanze esposte, fornendo quindi un prodotto alimentare meno ossidato. I dati, seppur consistenti tra loro e concordi con ipotesi e teorie ultimamente accreditate, allo stato attuale sono tuttavia limitati a pochi prodotti alimentari. Inoltre sono necessarie ulteriori analisi per poter indagare la natura biofisica della variazione rilevata: infatti se da un lato la diminuzione

del potenziale di riduzione di un alimento può essere indice di una riduzione delle proprietà antiossidanti intrinseche dello stesso nei confronti dell'ambiente esterno; d'altra parte, considerando il fatto che in natura i processi spontanei evolvono naturalmente verso l'ossidazione, i risultati possono essere indice del fatto che i prodotti esposti si conservano nelle dieci ore in uno stato meno ossidato rispetto ai prodotti non esposti e che quindi il campo sia adiuvante alla conservazione delle intrinseche proprietà di ossidoriduzione. I risultati presentati, anche se mettono in luce un'evidente alterazione dei potenziali di riduzione, sono insufficienti per poter concludere che l'azione di campi magnetici ELF possa apportare modifiche ai prodotti tali da agevolare o contrastare l'insorgenza di effetti genotossici. Ai fini di una valutazione circa la possibile ripercussione sulla salute dell'individuo, emerge quindi la necessità di continuare tali ricerche ampliando il numero dei prodotti presi in esame, i parametri analizzati e studiando l'azione di tale meccanismo anche con intensità del campo inferiori più simili a quelli rilevabili in ambienti domestici e industriali.

BIBLIOGRAFIA

- 1.C. Petrini, A. Polichetti, C. Ramoni, P. Vecchia, Campi magnetici a frequenze estremamente basse e sistema immunitario, Ann. Ist. Sup. Sanità, Vol. 31, No 3, pp. 369-380, 1995.
- 2.National Radiation Protection Board (NRPB), ELF Electromagnetic Fields and Risk of Cancer, Report of an Advisory Group on Non-Ionizing Radiation, NRPB 2001.
- 3.International Agency for Research on Cancer (IARC), Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Non-ionizing radiation, Part 1: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 80, IARC, 2002.
- 4.World Health Organization (WHO), Extremely low frequency fields, Environmental Health Criteria, Vol. 238, WHO 2007.
- 5.Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, Preliminary opinion on possible effects of electromagnetic fields (EMF) on human health, 2006.

6. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Exposure to static and low frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (0-100 kHz), ICNIRP 13/2003.
7. World Health Organization / International Radiation Protection Association, Magnetic Fields, Environmental Health Criteria, Vol. 69, WHO 1987.
8. International Radiation Protection Association / International Non Ionizing Radiation Committee, Interim guidelines on limits of exposure to 50/60 Hz electric and magnetic fields, Health Physics, Vol. 58, pp. 113-122, 1990.
9. B. Brocklehurst, Spin correlation in geminate recombination of radical ions in hydrocarbons, 1. Theory of magnetic-field effect. J. Chem. Soc. Faraday Trans. II, Vol. 72, pp. 1869-1884, 1976.
10. B. Brocklehurst, Magnetic isotope effects in biology: a marker for radical pair reactions and electromagnetic field effects?, Intern. J. Rad. Biology, Vol. 72, No. 5, pp. 587-596, 1997.
11. B. Brocklehurst, Magnetic fields and radical reactions: recent developments and their role in Nature. Chem. Soc. Rev., Vol. 31, pp. 301-311, 2002.
12. J. C. S. Lau, N. Wagner-Rundell, C. T. Rodgers, N. J. B. Green, P. J. Hore, Effects on disorder and motions in a radical pair magnetoreceptor, J. R. Soc. Interface, No. 7, pp. S257-S264, 2010.
13. T. T. Harkins, C. B. Grissom, Magnetic field effects on B12 ethanolamine ammonia lyase: evidence for a radical mechanism, , Feb 18, Vol. 263, No. 5149, pp. 958-960, 1994.
14. S. Taoka, R. Padmakumar, C. B. Grissom, R. Banerjee, Magnetic field effects on coenzyme B12-dependent enzymes: validation of ethanolamine ammonia lyase results and extension to human methylmalonyl CoA mutase. Bioelectromagnetics, Vol. 18, No. 7, pp. 506-513, 1997.
15. R. W. Eveson, C. R. Timmel et al., The effects of weak magnetic fields on radical recombination reactions in micelles, Int. J. Radiat. Biol., Vol. 76, No. 11, pp. 1509-1522, 2000.
16. A. T. Diplock, J. L. Charleux,

G. Crozier-Willi, F.J. Kok, C. Rice-Evans, M. Roberfroid, W. Stahl, J. Viña-Ribes, Functional food science and defence against reactive oxidative species, British Journal of Nutrition, Vol. 80, Sup. 1, pp. S77-S112, 1988.

17.J. Monroe Jay, M. J. Loessner, D. A. Golden, Microbiologia degli alimenti, Ed. Springer, 2009.

18. D. Andreuccetti, Campi magnetici a bassissima frequenza. Studi relativi alla valutazione della pericolosità, Notizie dell'Area della Ricerca CNR di Firenze, 1996 e Gazzetta ambiente, 1999.

ON THE ^{192}Ir HIGH DOSE RATE AFTERLOADING BRACHYTHERAPY SYSTEM CALIBRATION METHOD

La Cecilia A.V., Vittorini F., Giugno V.

UO Controlli Qualità, Ospedale S. Salvatore , L'Aquila

Abstract

Purpose: estimate the Reference Air Kerma Rate when it isn't possible to measure the RAKR with the direct methods according to AIFB protocol and Estro Booklet 8.

Material and method: different methods for calibration of a ^{192}Ir HDR brachytherapy afterloading system source are described: in air calibration – single / multiple measurement -, calibration with a well-type chamber, intercalibration in a Krieger phantom. Focus is pointed on intercalibration of a thimble chamber in a Krieger phantom using a well-type chamber. A new tool has also been designed for the RAKR measurement in the multiple positioning method. **Results:** definition of an intercalibration factor, called F , as the ratio between the measure of the RAKR with a current dosimeter and the measurement taken by a thimble chamber in a solid phantom. **Conclusion:** determination of an

intercalibration factor F allows estimating the RAKR when it isn't possible to measure it with the direct methods according to AIFB protocol and Estro Booklet 8.

Purpose

Brachytherapy is a radiation therapy technique which takes advantage from the biological effects of radiation of radioactive sources in contact or near the tissue to be treated and the short range effects of this type of sources, minimizing the damage on healthy tissues. The brachytherapy afterloading system of "S. Salvatore" Hospital in L'Aquila is equipped with a ^{192}Ir source. The source is supplied to the final user with a calibration certificate. Source calibration is not performed by the supplier one by one but on a matrix of sources: this leads to an uncertainty (1σ) of 5%. Prior to clinical use, the HDR ^{192}Ir brachytherapy source must be

calibrated, because this value is the basis for treatment planning and treatment prescription and so it is important that this value is as accurate as possible. According to the AIFB protocol [1] and Estro Booklet 8 [2], the recommended quantity for specifying a brachytherapy source “strength” is the Reference Air Kerma Rate (RAKR), K_{ref} .

This quantity can be measured by:

- 1) a reference dosimeter: the “in Air” method;
- 2) a current using dosimeter, calibrated by means of a source which is on its turn calibrated with the “in air” method.

When it isn’t possible to measure the RAKR with the above methods, we propose an intercalibration method to estimate the value of K_{ref}^* , k_{ref}^{EXTIM} , measuring the charge collected from a thimble chamber in a kriegler phantom in which is positioned the source. This is possible by the definition and determination of the ratio between the charge measured with a thimble chamber in a Krieger phantom Q_{ref}^P and the K_{ref}^* of a source calibrated with the indirect method with a well-type chamber, k_{ref}^C .

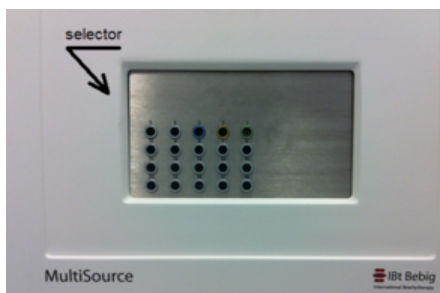
Material and methods
The brachytherapy afterloading system of S. Salvatore” Hospital

in L’Aquila is manufactured by Eckert&Ziegler BEBIG GmbH and named “MultiSource”. It is a high dose rate (HDR) afterloader.



It's equipped with a ^{192}Ir cylinder seed, encapsulated in a stainless steel capsule, of initial activity of about 400 GBq. The source has an active length of 3.5 mm with a diameter of 0.6 mm. The outer diameter of the source is 0.9mm. The source is moved and positioned, as planned in the treatment plan, in different catheters (channels) to irradiate a target volume. After stopping in individual predetermined positions according to the treatment plan (dwell position) for a specified time

(dwell time), the source is retracted in the machine and if it is planned it is re-inserted in another catheter through a selector, until it is definitively retracted and the treatment is terminated. Calibration of an HDR ^{192}Ir brachytherapy source, according to AIFB protocol and Esro Booklet 8, can be performed by the following methods.



The “in air” calibration method
The Reference Air Kerma Rate is the Air Kerma rate measured in Air, along the transverse bisector of the source, at a refer-

ence distance of one meter, corrected by the diffusion and the attenuation of the radiation by air, using a reference dosimeter. To perform this measurement one should have the system positioned in a big room and need:

- a tool to keep in position source and detector with the relative distance determination as accurate as possible.
- a reference dosimeter calibrated in RAKR for the energy spectrum of the ^{192}Ir (this is the first difficulties encountered in performing the direct method because the ^{192}Ir has a complex spectrum)

The following aspects need to be assured:

- material should be of material should be of PMMA (polymethylmethacrylate) or equivalent,
 - solid parts of the tool should be at least more than 20 cm [3] long in order to minimize the contribution of radiation scattered from the surroundings,
 - bunker walls should be at least more than 100 cm thick.
- The dosimeter should have:
- a volume such that the signal/noise ratio is at least 100 [4].

This requirements holds for a chamber volume more than 0.5 cc (e.g. Farmer chamber [5]),

- a build-up cap to achieve the charged particles equilib-

rium (CPE) for the maximum energy of the photonic radiation emitted by the source [6],

- a calibration in RAKR for the energy spectrum of the ^{192}Ir , N_K^{Ir-192} .

Determination of the calibration factor for ^{192}Ir is one of the aspects well investigated from many authors. Goetsh suggested al suggest determining the calibration factor by interpolation between two calibration factors which comprise the energy spectrum of ^{192}Ir . The measurement of the can be performed with two types of k_{ref} experiments [1]:

- single measurement: keep the source and the detector at 1 m= d_r ,
- multiple measurements: one can determine the k_{ref} making experiments at different distances, from approximately 10 to 20 cm [7] of relative distance, making at least 3 measurements k_{ref} , (unknown variables: scattering and positioning error).

In the direct measurement technique k_{ref} may be defined, after determining $M_p(d_r)$, as:

$$K_{ref} = \frac{M_p(d_r) \cdot N_K^{Ir-192}}{\Delta t} \quad (\text{eq.1})$$

To determine $M_p(d_r)$, one starts from the single measurement $M^r(d)$, corrected by:

- $K_{T,P}$ (atmospheric condition correction factor)
- K_{sat} (saturation chamber correction factor)

- K_{dec} (source decay correction factor)

- K_{sca} (scale correction factor)

- K_{tra} (transition time correction factor)

$$M(d) = M^r(d) \cdot K_{T,P} \cdot$$

$$K_{sat} \cdot K_{dec} \cdot K_{sca} \cdot K_{tra}$$

(eq.2)

And after correcting the signal by

- Geometrical correction factor

$P_{geom}(d)$ which takes into account the spatial distribution of the active material in the source (which is linear and not point-like)

- Dose fall off in air in the transverse plane due to scattering and attenuation, $P_{air}(d)$

- detracting the scattering of the radiation from the tool and the surroundings $M_s(d)$

$$M_p(d) = \{[M(d) - M_s(d)] \cdot P_{geom}(d) \cdot P_{air}(d)\} \quad (\text{eq.3})$$

Finally, for the single measurement method $M_p(d_r) = [M(d_r) - M_s(d_r)] \cdot P_{geom}(d_r) \cdot P_{aria}(d_r)$ (eq.4)

and for the multiple measurement method,

$$M_p(d_r) \cdot d_r^2 = M_p(d) \cdot d^2 \quad (\text{eq.5})$$

one determines $M_p(d_r)$

At present we are not able to perform this measurement because we don't have a chamber calibrated in Air Kerma and we don't have the appropriate tool.

In order to perform this measurement in the future we designed a

tool suitable for multiple measurements (see Fig.1).

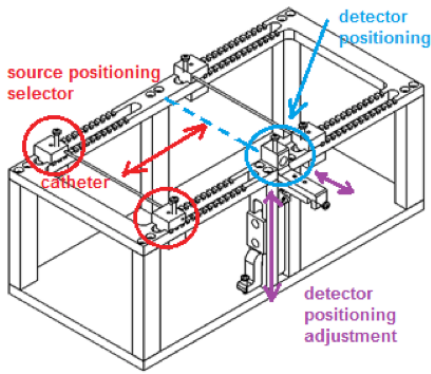


Fig.1: a tool to perform the RAKR measurement in the direct mode

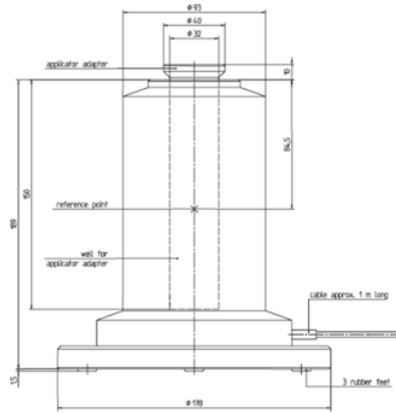
It allows different measurements with source-detector distance from 7 to 19 cm, with the possibility to adjust detector positioning with respect to the source. It is also possible to perform double measurement for every distance source-detector, to minimize the source positioning error.

Well-type chamber measurements

According to AIFB protocol and Estro Booklet 8, it is also possible to determine RAKR with the aid of a current using dosimeter, calibrated using a source calibrated with the “in air” method. This method is recommended when the source has a short half-life: in this case it is necessary to replace the source frequently

and consequently to execute the determination of RAKR very often during the year. This method is performed in a simpler mode, with simpler equipment and shorter time than the “in air” method. Current using dosimeters are:

- well-type chambers,
- spherical or cylindrical ionization chambers,
- cylindrical ionization chambers in a solid phantom.



Measuring the RAKR with a well-type chamber is very simple. To determine K_{ref}^* , it is sufficient multiplying the calibration factor by the signal collected in the chamber: $K_{ref}^* = M \cdot N_K^{Ir-192}$ (eq.6) Where M is the maximum of the signal in the chamber, corrected for the decay factor K_{dec} the atmospheric condition correction factor $K_{T,P}$. The chamber supplier indicates the position of maximum signal inside the cham-

ber, at which it is suggested to perform the measurement.

The intercalibration method

The purpose of an intercalibration is not to obtain the value of K_{ref}^* but to estimate and compare it with the certificated value of the source, when a chamber calibrated in air Kerma is not available [2]. The intercalibration method is based on the determination of the ratio between the charge measured within a fixed integration time dt , with a thimble chamber in a Krieger phantom $Q_{ref}^P, Q_{ref}^P/dt$, and the K_{ref}^* of the source calibrated with the indirect method with a well-type chamber, K_{ref}^C

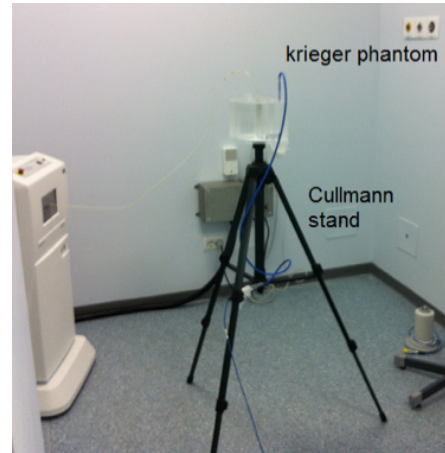
$$F_{K_{ref}^*} = \frac{K_{ref}^C}{Q_{ref}^P/dt} \quad (eq.7)$$

This ratio is constant and independent from the source, so it is possible to estimate the value of K_{ref}^* measuring the charge collected from the chamber in the phantom, corrected for atmospheric condition and source decay $Q_{meas_{corr}}^P$ by time unit $Q_{meas_{corr}}^P/dt$

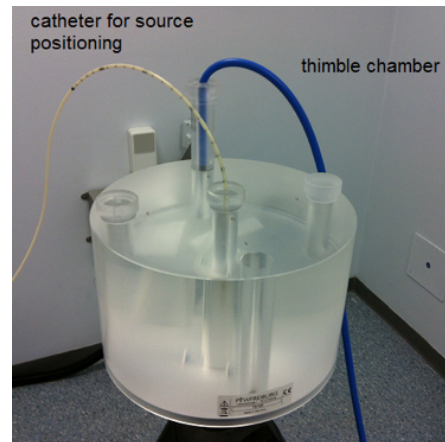
$$K_{ref}^* = F_{K_{ref}^*} * Q_{meas_{corr}}^P/dt \quad (eq.8)$$

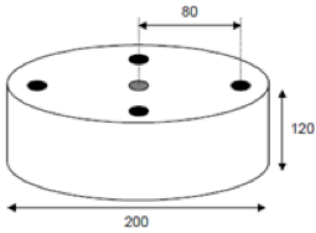
To determine this ratio we first measured the K_{ref}^* with a secondary dosimeter, a well-type chamber, calibrated with a primary standard (see previous paragraph). Afterwards we set-up a method to execute a measurement

with the available tools and equipment: a krieger phantom (PMMA cylindrical phantom PTW 9193), a Cullmann stand, a thimble chamber (PTW, 31002). The stand was located in the



The solid phantom has 5 holes (1 central hole and 4 peripheral holes positioned at 90 ° from one another and 8 cm away from the center hole of the phantom). The catheter bringing the source was

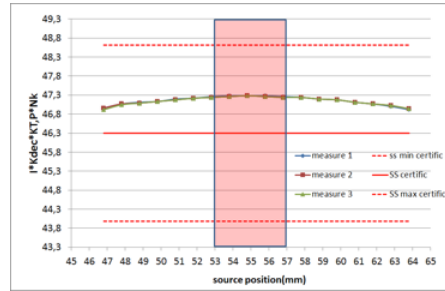
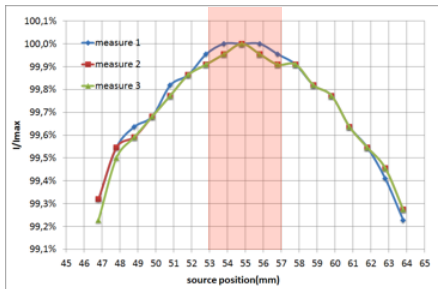




Results

Well-type chamber measurements We performed the calibration of the RAKR with a well-type chamber (PTW HDR chamber type 33004), calibrated in air Kerma rate with a calibration factor N_K^{Ir-192} connected to an electrometer (PTW UNIDOSelectrometer).

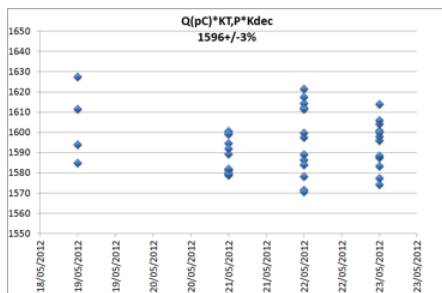
In order to determine the position of the maximum, we performed three series of measurements. In each case the measurements were performed only after the source had stopped in position so as to exclude the effects of transit time. The average values measured were about 20 nA, while the background was 0.005 nA, i.e. 0.02% of the maximum value detected.



The signal is constant (changes below 0.1%) in a range of ± 2 mm. The measured current resulted in a K_{ref}^C value ($47.283 [mGy \cdot h^{-1}]$ at 1 m) which differs from the certificated value of +2.12%, within the range of certification of the source ($\pm 5\%$), and within the limit of acceptance in the control phase ($\pm 3\%$).

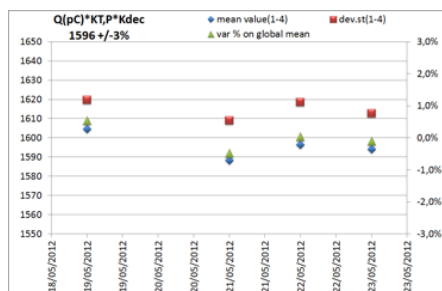
Intercalibration method

Once chamber was positioned within the phantom, we performed a first series of measurements to determine the position of maximum signal and the acquisition time needed to perform the measurement with a good signal-to-noise ratio. A series of 3 measurements was performed for each of the holes (total of 12 measurements), with an integration time of 4 minutes. The same measurements were carried out in four different days, so as to assess the measurements repeatability.



The mean and %variation of the measurements, in terms of σ / average, taken at 4 points is shown in the following table. Daily measurements differ from the average of the measurements less than $\pm 0.5\%$.

date	Q(pC)*KT,P*Kdec mean value(1-4)	dev.st(1-4)	dev.st/mean	var % on global mean
19/05/2012	1604,4	19	1,2%	0,54%
21/05/2012	1588,2	9	0,5%	-0,48%
22/05/2012	1596,4	18	1,1%	0,04%
23/05/2012	1594,1	12	0,8%	-0,11%
global mean	1595,8			



The mean signal, corrected by atmospheric condition and decay, was 1595.8 pC, and, considering the integration time of 4 min, this leads to:

$$Q_{ref}^P / dt = 2,3937E-8 [C \cdot h^{-1}]$$

$$F_{K_{ref}} = \frac{K_{ref}^C}{Q_{ref}^P / dt} = \frac{47,283}{2,3937E-8}$$

$$= 1,975E+09 [mGy \cdot C^{-1}] \text{ at } 1 \text{ m.}$$

This constant could be used at the next source change to estimate K_{ref}^* and compare it with the certificated value. We can also estimate the % error on the determination of this constant by:

$$\frac{\Delta F_{K_{ref}}}{F_{K_{ref}}} = \frac{\Delta K_{ref}^C}{K_{ref}^C} + \frac{\Delta Q_{ref}^P}{Q_{ref}^P}$$

The first term $\frac{\Delta K_{ref}^C}{K_{ref}^C}$ can be determined by the overall uncertainty (1σ) associated with the calibration factor for ^{192}Ir with after-loader type Bebig MultiSource (as reported in the test certificate of the well-type chamber): 1.3% for Bebig ^{192}Ir afterloader.

The second term, $\frac{\Delta Q_{ref}^P}{Q_{ref}^P}$ can be determined by the variability (1σ) of charge measured (mean value on 4 point) during the determination of the $F_{K_{ref}}^*$ factor, 0.42%.

Which brings the $\frac{\Delta F_{K_{ref}}}{F_{K_{ref}}}$

The error that would be associated to the estimation of the next source K_{ref}^* $\frac{\Delta K_{ref}^{EXTIM}}{K_{ref}^{EXTIM}}$ will be:

$$\frac{\Delta K_{ref}^{EXTIM}}{K_{ref}^{EXTIM}} = \frac{\Delta F_{K_{ref}}}{F_{K_{ref}}} + \frac{\Delta Q_{meas_{corr}}^P}{Q_{meas_{corr}}^P}$$

$= 1.8\% + x\%$, where $x\%$ could be determined by the dev.std/mean value of the charge measured in the phantom with the new source.

Discussion

Prior to clinical use, the HDR ^{192}Ir brachytherapy source must be verified, because this value

is the basis for treatment planning and treatment prescription and so it is important that this value is as accurate as possible. In many departments where brachytherapy is available it is not possible to measure directly or indirectly the RAKR, as they don't have the tool and dosimeter to do it. In this case the only reference for the user is the calibration certificate of the supplier. So we thought to determine an internal parameter independent from the possession and use of the appropriate dosimeter. We therefore performed the measure of the strength of the source with a dosimeter in the secondary loan and compared the resulting fit with that obtained using a room available and a tool that allows a reproducible geometry.

Conclusion

The determination of an intercalibration factor F allows estimating the RAKR when it isn't possible to measure it with the direct methods according to AIFB protocol and Estro Booklet 8. This is possible simply executing a measure of the charge collected by a thimble chamber in a Krieger phantom in which one places the source, after that one has measured the charge collected by the same chamber

with a known source, i.e. one calibrated with the indirect method by means of a well-type chamber.

References

1. "Protocollo per la dosimetria di base nella radioterapia con sorgenti brachiterapiche", Istituti Editoriali e Poligrafici Internazionali, 1997, n.1, aprile 1997
2. "A practical guide to quality control of brachytherapy equipment", Estro Booklet 8, pp 49-50
3. "Recommendation for the calibration of ^{192}Ir HDR", Nederlandse Commissie Voor Stralingsdosimetrie, report 7 of the Netherlands Commission on radiation Dosimetry Dec 1994
4. IOMP (international Association of Physics in Medicine). Quality assurance in brachytherapy. Medical Physics World Bulletin 1990;6;4-16
5. IAEA techdoc 1274
6. "Calibration of ^{192}Ir high-dose-rate afterloading system", S.J. Goetsch, F.H. Attix, D.W. Pearson and B.R. Thomadsen, Medical Physics 18(3), May/Jun 1991
7. "Quality assurance in HDR brachytherapy: physical and technical aspects". G.A. Ezzel, Activity Selectron Brachytherapy Journal, 5:59-62, 1991

ESTERO

(Uno sguardo attorno a noi)

di Pietro Mancosu

In questo numero abbiamo l'onore di intervistare la professoressa Katia Parodi. Nata a Genova nel 1975, dopo gli studi in fisica ha conseguito il titolo di specializzazione in fisica medica presso l'università di Genova e di Ph.D. presso l'università di Dresda, lavorando al centro di ricerca di Dresda-Rossendorf su un progetto relativo al monitoraggio della terapia con ioni carbonio al GSI di Darmstadt. I suoi studi di simulazione Monte Carlo e sull'imaging PET durante terapia adronica la portano ad Harvard e all'Heidelberg Ion Beam Therapy Center, e adesso a ricoprire il ruolo di professore ordinario della nuova cattedra di fisica medica della università LMU (Ludwig Maximilian University) di Monaco di Baviera.

Come si svolge la tua giornata lavorativa?

Non esiste una giornata tipo, sono tutte diverse: tra incontri in dipartimento e riunioni o teleconferenze con i vari collaboratori. Poi ci sono le lezioni ed il seminario settimanale da coordinare. Inoltre un giorno alla settimana

sono all'Università Clinica di Heidelberg per continuare la collaborazione sugli ioni. In più la ricerca fondi mi occupa molto tempo durante la settimana. Bisogna dire che però non lavoro nella routine clinica dell'ospedale.

Su che cosa stai lavorando adesso?

Il nostro è un dipartimento grosso: siamo circa quaranta persone e quindi ci stiamo muovendo su più fronti: in primis stiamo studiando l'applicazione dei laser per produrre ioni e di nuovi rivelatori ibridi per misurare il range degli ioni. Abbiamo anche interazioni con la clinica nello studiare metodi per realizzare adaptive radiotherapy, nella elaborazione delle immagini EPID per poter eseguire dosimetria in vivo, nello studiare nuovi modelli di radiobiologia e nello sviluppare nuovi algoritmi di calcolo della dose sempre più accurati. Su qualcuno di questi progetti ho collaborazioni anche in Italia, in particolare con il CNAO (Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) e con il prof. Baroni del Politecnico di Milano sulla gestione del movimento durante terapia.

Il tuo percorso lavorativo è molto variegato. Cosa ti ha spinto ad andare all'estero? La mia carriera lavorativa è iniziata al progetto TERA (n.d.r. fondazione dalle cui ceneri è nato il CNAO). Proprio attraverso TERA sono venuta a conoscenza degli studi al GSI di Darmstadt e ho stabilito contatti con il gruppo di Dresda dove sono andata per fare il dottorato. Nello stesso periodo ho finito la scuola di specializzazione in fisica medica presso l'università di Genova completando il tirocinio professionalizzante a Dresda in Germania. Poi sono andata al Massachusetts General Hospital a Boston per un postdoc ed infine sono tornata in Germania, prima all'Heidelberg Ion Beam Therapy Center (in connessione con l'università di Heidelberg dove ho completato l'abilitazione) e poi a Monaco, dove l'università ha deciso di creare una cattedra di fisica medica sulle ceneri di una cattedra di fisica nucleare. A tal proposito voglio ringraziare l'università che ha creduto in me nonostante la mia giovane età.

Tornerai in Italia a lavorare in futuro?

Non penso di tornare in Italia. Ho un marito qui in Germania. Oltre a questo, mi sono ormai abituata

a mentalità totalmente diverse. Qui in Germania o in America muoversi è necessario: più uno si muove più aumenta la possibilità di fare carriera. È difficilissimo che uno faccia carriera nel posto dove lavora. L'esperienza in altri istituti qui è visto come una ricchezza. Da quanto mi ricordo quando sono andata via, in Italia è il contrario. Inoltre qui ho possibilità di collaborare con le industrie e sviluppare nuovi prototipi.

Qual è il percorso per diventare esperto in fisica medica in Germania?

Non esiste ancora un percorso unico per diventare esperto in fisica medica. L'associazione tedesca di fisica medica è l'ente certificatore. Come in altre parti d'Europa, occorre che un esperto in fisica medica certifichi il tirocinio di almeno due anni. Oltre a questo occorre fare un percorso di studi teorici. Anche qui nella mia università abbiamo appena attivato un curriculum in fisica medica nell'ambito del Master in fisica, con un'importante impronta teorica ed accademica, così da formare fisici del campo medico non solo per poter lavorare in ospedale ma anche pronti ad accettare le sfide dell'industria o la carriera accademica.

Cosa consigli ad un giova-

ne fisico italiano che inizia la nostra professione?

Il livello universitario italiano è molto elevato. Se si volesse riassumere in una unica caratteristica, gli italiani hanno una elevata creatività e questa dote è ben accettata e valorizzata in diverse parti del mondo. Consiglio di non perdere la speranza, però bisogna muoversi, rimanendo attenti che non occorre per forza andare nelle grandi istituzioni, ma l'esperienza può essere fatta in ogni centro.

Un'ultima domanda. Dove ti vedi tra 10 anni?

Mi vedo qui a Monaco con ancora più collaboratori e spero con ancora più interazioni con il mondo clinico. Infatti vedo il mio lavoro importante solo se si connette e cambia la pratica clinica.

2013: IL MODELLO ATOMICO DI BOHR COMPIE 100 ANNI (ma non li dimostra)

Una “road-map” durata circa millecinquecento anni, da Achille e la tartaruga al modello atomico che costituì una svolta epocale nello studio della materia.

Mario Reggio

I filosofi greci.

Nell'avviare una conversazione sui modelli atomici, è consuetudine citare almeno il filosofo greco Democrito di Abdera (460 a.C. – 370 a.C.), che per primo parlò di particelle di materia discrete ed indivisibili. Può risultare quindi almeno curioso in questo caso il richiamo iniziale, nel sottotitolo, al più famoso dei paradossi di Zenone di Elea (489 a.C. – 431 a.C.), quello di Achille e la tartaruga, che ricordiamo per comodità: Achille, noto per la sua velocità nella corsa, viene sfidato da una tartaruga, che supporremo, sempre per comodità, essere solo dieci volte più lenta. Achille le concede quindi dieci metri di vantaggio, ma nel tempo in cui percorre i dieci metri la tartaruga ne percorre uno; nel tempo in cui Achille percorre quel metro la tartaruga percorre dieci centimetri, e così via. Poiché lo spazio è infinitamente divisibile, la distanza che li separa è costituita da intervalli infiniti e quindi Achille non riusci-

rà mai a raggiungere la tartaruga. Zenone presentò diversi altri paradossi che, secondo un'interpretazione di Aristotele erano tesi in particolare a dimostrare l'impossibilità del moto, mentre secondo altri studiosi il filosofo di Elea pose sostanzialmente le basi del problema del continuo e del discontinuo in natura¹. Questo problema sarà risolto definitivamente, almeno sul piano della descrizione matematica dei fenomeni naturali, mediante il calcolo infinitesimale. Avremo tuttavia modo, e in maniera non marginale, di richiamare anche più avanti, trattando della emissione del corpo nero, alcune conseguenze paradossali derivanti dal contrasto tra continuità logica e discontinuità materiale. Considerando ancora per un momento la critica di Zenone alla possibilità di movimento dei corpi, a parte la constatazione ovvia che il moto fa innegabilmente parte dell'esperienza di tutti e quindi “è” possibile, una prima risposta concreta sul piano filosofico-scientifico fu data dalla teo-

ria atomica di Democrito, il quale senza negare la possibilità logica della continuità dello spazio geometrico, introdusse per primo la discontinuità fisica dello spazio materiale, superando quindi nella descrizione del movimento dei corpi la possibilità di una suddivisione discreta dello spazio fisico. La scuola di pensiero atomistica fu fondata ad Abdera da Leucippo nel 450 a.C., e Democrito fu un suo allievo. Ma di Leucippo e del suo pensiero, contrariamente a quanto riguarda Democrito, si hanno solo poche notizie e frammentarie. L'atomo secondo Democrito è una quantità o grandezza primitiva, non composta, omogenea e compatta, la cui caratteristica principale è l'indivisibilità. Nel vuoto che lo circonda e che in sostanza ne delimita anche il contorno, l'atomo si muove incessantemente e spontaneamente, senza necessità di cause esterne, incontrandosi e scontrandosi con gli altri atomi. Nel mondo atomico non esiste né alto né basso e nel continuo urto tra le particelle, nella loro aggregazione e disgregazione si attua e si spiega la varietà delle sostanze materiali e il loro modificarsi e divenire. Con sorprendente intuito Democrito, oltre a prevenire le osservazioni sui moti browniani, spiega la varietà della natura

a partire da un numero limitato di "forme" indistruttibili, come si è detto, paragonandole alle lettere dell'alfabeto, che con la loro specifica disposizione e ordinamento danno origine ad una infinità di "parole", anticipando così il concetto stesso di molecola.

Il mondo Romano, il Medioevo e il Rinascimento.

In Roma il pensiero degli atomisti greci fu diffuso, sia pure marginalmente, attraverso le opere di Epicuro (341-270 a.C.). La filosofia epicurea sarà oggetto di interesse e di critica da parte di Cicerone nel *De Natura Deorum*, mentre Lucrezio (99-55 a.C.), seguace devoto del pensiero epicureo, nel poema *De Rerum Natura*, affronta con un eccezionale sforzo intellettuale e poetico gli aspetti più squisitamente fisici dell'atomismo di Democrito. Il pensiero di Democrito presso il mondo Romano non ebbe la stessa fortuna di due altri grandi pensatori della filosofia greca: Platone ed Aristotele. In particolare la Fisica di Aristotele concentrerà per secoli l'attenzione degli studiosi essenzialmente sui concetti di "sostanza" e "movimento", unitamente alle definizioni dei "corpi sublunari" formati dai quattro

elementi primi: acqua, aria, terra, fuoco (assimilabili forse ai quattro stati della materia: liquido, gassoso, solido, plasma?). Una quinta sostanza definirà i corpi celesti: l'etere. Il movimento dei corpi celesti (gli unici meritevoli di studi approfonditi), ritenuti "perfetti", sarà esclusivamente il moto geometrico ritenuto perfetto, ossia il moto circolare¹. Anche se l'idea della composizione atomica della materia non fu mai completamente accantonata, dovranno passare parecchi secoli prima che il concetto di atomo torni alla ribalta abbastanza prepotentemente e con una certa autorevolezza. Durante il Rinascimento idee collegate all'atomismo si trovano negli scritti di Giordano Bruno (1548 – 1600), Galileo Galilei (1564 – 1642) e Francesco Bacone (1561 – 1626)². Per tutto il Medioevo e il Rinascimento il pensiero prevalente sarà tuttavia quello di Aristotele e dei filosofi stoici della scuola di Zenone Cizico (334 – 262 a.C.): la materia e lo spazio sono entità continue, e tutta la materia è costituita da una sostanza primordiale in cui quattro principi elementari, caldo, freddo, secchezza e umidità, determinano secondo le loro diverse combinazioni le diverse

proprietà delle sostanze materiali. La speranza di riuscire a cambiare le quantità di questi principi nei vari tipi di materiali costituirà per diversi secoli la base teorica per quella attività sperimentale più nota con il nome di alchimia³.

I chimici del XVII – XVIII secolo

La prima comparsa di una critica ai modelli rinascimentali si presenterà con la chimica quantitativa della seconda metà del diciottesimo secolo. Antoine Lavoisier (1743 – 1794), stabilendo che la materia non si crea e non si distrugge (legge della conservazione della massa) nemmeno con la combustione, concepì in particolare il concetto di "elemento chimico" come "l'estrema porzione in cui una sostanza può venire suddivisa con metodi analitici"³. Nel 1799 Joseph Louis Proust (1754 – 1826) definisce la "legge delle proporzioni definite e costanti", in cui si afferma: quando due o più elementi reagiscono, per formare un determinato composto, si combinano sempre secondo proporzioni in massa definite e costanti. Nel 1803 John Dalton (1766 – 1844) formulerà una prima ipotesi di atomo basandosi sui seguenti principi:

1. La materia è formata da atomi piccolissimi, indivisibili e indistruttibili.

2. Tutti gli atomi di uno stesso elemento sono identici e hanno uguale massa.

3. Gli atomi di un elemento non possono essere convertiti in atomi di altri elementi.

4. Gli atomi di un elemento si combinano, per formare un composto, solamente con numeri interi di atomi di altri elementi.

5. Gli atomi non possono essere né creati né distrutti, ma si trasferiscono interi da un composto ad un altro.

Le prime tre proprietà e la quinta sono derivate dalla legge di conservazione di massa di Lavoisier mentre la quarta deriva dalla legge delle proporzioni definite di Proust. Nel 1808 Dalton formulò la “legge delle proporzioni multiple”, in cui si afferma che “quando un elemento si combina con la stessa massa di un altro elemento, per formare composti diversi, le masse del primo elemento stanno tra loro in rapporti semplici, esprimibili mediante numeri interi e piccoli.” In realtà la legge di Dalton era condizionata da alcuni li-

miti e contraddizioni posti in luce già nello stesso anno dalla legge dei volumi di Gay Lussac. La soluzione del problema fu trovata nel 1811 da Amedeo Avogadro (Lorenzo Romano Amedeo Carlo Avogadro, conte di Quaregna e Cerreto, 1776 – 1856), con l'introduzione del concetto di “molecola” nell'enunciato della sua celeberrima legge: “volumi uguali di gas diversi, alla stessa temperatura e pressione, contengono lo stesso numero di molecole”. Avogadro postulò l'esistenza di “molecole elementari” (da intendersi come molecole di un elemento) e “molecole integrate” (ossia molecole di un composto) definendole le più piccole particelle di una sostanza che ne conservano le caratteristiche in uno stato libero. Avogadro dimostrò in particolare che la composizione dell'acqua consiste nell'unione di due atomi di idrogeno con uno di ossigeno³.

La teoria cinetica dei gas e gli esperimenti di J.J. Thomson

Quasi parallelamente allo studio delle proprietà chimiche procedeva lo studio delle proprietà fisiche dei gas, le cui basi si può considerare siano state poste nel 1738 dall'opera “Hydrodinamica” di Daniel Bernoulli (1700 – 1782), in

cui Bernoulli fece l'ipotesi che i gas consistono di un gran numero di molecole che si muovono in tutte le direzioni; che il loro impatto sulle superfici causa la pressione macroscopica e che quello che chiamiamo temperatura è semplicemente dovuto all'energia cinetica del loro moto. Dallo studio del cammino libero medio delle molecole di un gas e dallo studio delle proprietà dei cristalli si porranno le basi per una prima stima delle dimensioni degli atomi, che risultava dell'ordine di 10^{-10} m. Nel 1897 Joseph John Thomson eseguì il celebre esperimento con cui determinò il rapporto e/m tra la carica e la massa dei raggi catodici. Sottoponendo alla doppia azione di un campo elettrico ed un campo magnetico un fascio di "raggi catodici" prodotti all'interno del tubo a vuoto, illustrato in figura 1 e schematizzato in figura 2⁴, in modo che l'azione di un campo si contrapponesse all'azione dell'altro fino a ricomporre la traiettoria diretta del fascio, è stato possibile stabilire che il fascio era composto da particelle di massa m e carica e , di cui Thomson ha appunto potuto calcolare il rapporto e/m . Veniva così palesemente contraddetta l'affermazione di un altro illustre Fisico, Lord Kelvin (William Thomson, quasi omo-

nimo del nostro), che poco tempo prima nello stesso anno aveva affermato che "l'elettricità è un liquido continuo omogeneo"^{4,5}. Stabilito quindi che i raggi catodici erano composti da particelle dotate di massa e cariche negativamente, J. J. Thomson riuscì a dimostrare che erano sempre uguali indipendentemente dal gas che riempiva il tubo a raggi catodici, giungendo alla conclusione che dovevano essere una costituente fondamentale della materia.

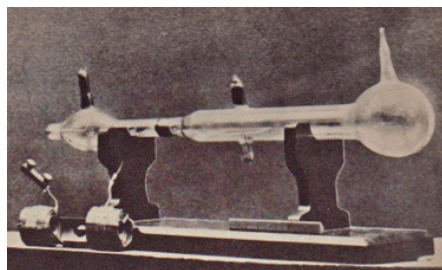


Fig. 1: Il tubo a raggi catodici utilizzato da J. J. Thomson per misurare il rapporto e/m dell'elettrone. In basso a sinistra il solenoide utilizzato per generare il campo magnetico.

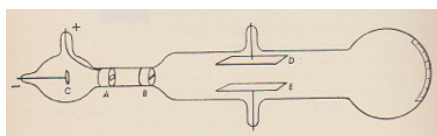


Fig. 2: Rappresentazione schematica dello stesso dispositivo. Si noti sul fondo della parete a destra la scala graduata utilizzata per misurare la deflessione del fascio catodico in funzione dell'intensità dei campi applicati.

D'altro canto l'onnipresenza di cariche elettriche nella materia era già dimostrata sperimentalmente dal fenomeno dell'elettrolisi, e dalle scoperte sulla radioattività da parte di Hen-

ry Becquerel e dai coniugi Curie. A questo punto si poneva un importante problema: se le particelle negative rivelate nei raggi catodici (più tardi verranno chiamate “elettroni”) erano onnipresenti nella materia, come mai la materia normalmente si presenta elettricamente neutra? Thomson aveva pertanto proposto nel 1904 il seguente modello: un atomo (elettricamente neutro) è formato da un numero Z di elettroni immersi in posizione di equilibrio in una distribuzione continua di elettricità positiva come l’uvetta in un panettone, definendo quello che verrà chiamato il modello atomico a “plum cake” di Thomson⁴. Poiché, come abbiamo visto, le dimensioni degli atomi erano state individuate come ordine di grandezza, nel 1903 il nostro presentò a Yale un modello di atomo in equilibrio con tre elettroni (fig. 3).

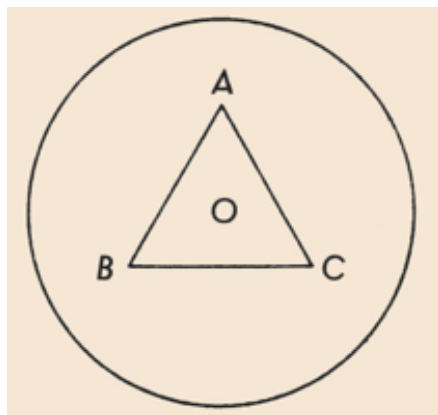


Fig. 3: Modello atomico di J.J. Thomson con tre elettroni.

Per quanto oggi questo modello possa forse farci sorridere, basandosi su di esso Thomson calcolò le frequenze delle oscillazioni degli elettroni e le identificò con le frequenze osservate negli spettri ottici, giungendo alla conclusione sorprendentemente precisa che il raggio degli atomi era di circa 10^{-10} m, in perfetto accordo con le altre determinazioni sopra citate. Thomson cercò anche di costruire un modello fisico del suo atomo, costruendo un dispositivo in cui aghi magnetizzati infissi ad una estremità in piccoli tappi di sughero venivano posti a galleggiare in una bacinella con acqua con i poli omonimi affacciati in modo da simulare la repulsione tra gli elettroni. sopra l'insieme degli aghi galleggianti veniva infine posta una elettrocalamita

con lo scopo di simulare il campo di forze generato dalla carica positiva distribuita nell'atomo. Il dispositivo è illustrato in fig. 4.

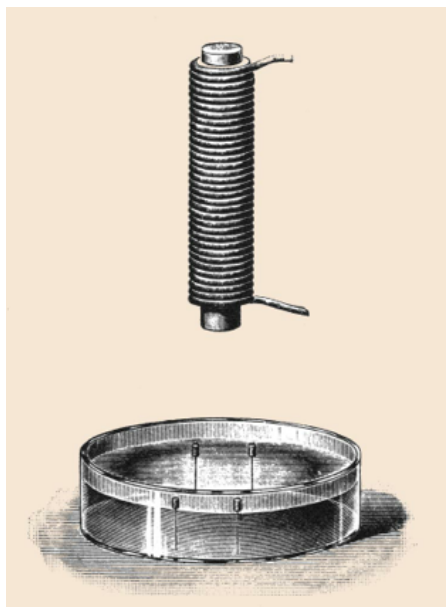


fig. 4: Dispositivo progettato da Thomson per studiare la distribuzione degli elettroni, al variare del loro numero, all'interno del suo modello di atomo.

Con questo dispositivo Thomson studiò come potessero distribuirsi gli elettroni all'interno della sfera positiva dell'atomo al variare del loro numero. Il risultato dei suoi esperimenti è descritto nella figura 5.

Si noti il particolare alquanto curioso: aumentando il numero degli aghi questi si dispongono simulando “orbite” (anche se il termine qui sarebbe alquanto improprio) circolari concentriche.

Oltre ad aver trovato conferma nelle dimensioni dell'atomo, Thomson applicò il suo modello a tutta una serie di problemi legati alle proprietà della materia. In particolare, partendo dall'immagine degli elettroni distribuiti ad anelli concentrici, tentò di spiegare l'emissione della luce e dei raggi X da parte degli atomi supponendo che ciò fosse dovuto a vibrazioni più o meno rapide degli elettroni all'interno della sfera dell'atomo carica positivamente: le vibrazioni degli anelli interni spiegavano l'emissione dei raggi X e quelle degli anelli esterni l'emissione della luce visibile⁶. Tuttavia gli spettri di emissione ricavati per via teorica in base al modello di Thomson non si avvicinavano nemmeno lontanamente agli spettri osservati sperimentalmente.⁷

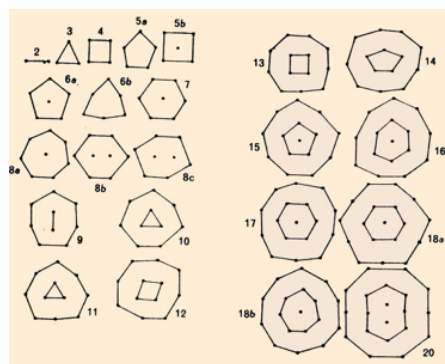


fig. 5: Distribuzione degli aghi magnetizzati assunta nel dispositivo di fig. 4 al variare del loro numero

In ogni caso, nonostante questi ed altri problemi, risultavano sempre

maggiori le evidenze a sostegno della teoria atomica della materia; sopravvivevano tuttavia importanti resistenze: lo stesso Maxwell, in un suo libro del 1873 sull'elettricità e il magnetismo, si dimostrava scettico sulla natura corpuscolare della materia, in particolare delle cariche elettriche molecolari. Ma ancora nel 1908 il Fisico Chimico Wilhelm Ostwald (premio Nobel per la chimica nel 1909) e il Fisico Ernst Mach (ancora oggi ricordato per le sue ricerche sul moto supersonico di un proiettile e per il cosiddetto "numero di Mach", n.d.r.) si opponevano alla teoria atomica. Occorrerà attendere il 1909 perché ogni scetticismo venisse rimosso dagli studi sui moti Browniani da parte del Fisico Chimico francese Jean Baptiste Perrin,³ il quale riuscì a determinare il numero di molecole in un grammo mole di sostanza analizzando la distribuzione di granuli browniani in una sospensione liquida all'interno di una provetta. Pur consapevole dell'importanza della sua scoperta, egli la dedicò al nostro Amedeo Avogadro, per l'importanza dei suoi studi sulla teoria dei gas⁸: quello che ancora oggi chiamiamo col nome di "numero di Avogadro" è quindi dovuto agli studi di Jean Perrin che pose (almeno per il momento) la

parola fine alla diatriba tra "atomisti" e (mi si conceda il bruttissimo neologismo) e "continuisti".

L'esperimento di Geiger e Marsden, e l'atomo di Rutherford.

Nubi nere nel frattempo si andavano addensando sul modello di atomo a cui Thomson dedicava tutto il suo impegno e le sue energie. Le radici di questo attacco risalivano proprio all'inizio del secolo XX, nell'anno 1900, quando un non più giovanissimo (42 anni!) Karl Ernst Ludwig Max Planck, per porre rimedio alle paradossali conseguenze della legge di Rayleigh e Jeans, con la supposta "catastrofe dell'ultravioletto", avanzò l'ipotesi che "... l'energia delle onde elettromagnetiche (comprese le onde luminose) può esistere soltanto sotto forma di certi pacchetti discreti, o quanti, essendo il contenuto in energia di ogni pacchetto direttamente proporzionale alla frequenza corrispondente"⁷. Nel 1901 Plank (Premio Nobel nel 1918) applicò la sua ipotesi anche alla emissione ed assorbimento di energia da parte degli atomi sotto forma di quanti di energia, quindi in modo "granulare", discreto e discontinuo: da semplice ipotesi quella dei quanti assumeva il carat-

tere di una vera e propria teoria. Nel 1911 giunge al Cavendish Laboratory dell'Università di Cambridge, unendosi al gruppo diretto da J. J. Thomson, un giovane Fisico danese che aveva appena ottenuto il dottorato all'Università di Copenaghen con un lavoro sulla teoria del passaggio delle particelle cariche attraverso la materia: Niels Bohr (1885 – 1962)⁷. Sulla base degli insuccessi del modello “plum cake” nello spiegare le caratteristiche degli spettri di emissione atomici, risultava evidente che la meccanica classica non era più in grado di spiegare i fenomeni fisici a livello atomico. Le idee innovative del giovane danese non piacquero a Thomson, e, dopo aspre discussioni, Bohr, nonostante la profonda ammirazione che provava per Thomson, abbandonò Manchester alla ricerca di lidi più ospitali, dove impiegare più proficuamente quanto restava della sua borsa di studio. Trovò accoglienza nel febbraio 1912 alla Victoria University di Manchester, dove la cattedra di Fisica era affidata al figlio di un agricoltore neozelandese, allievo di Thomson: un “certo” Ernest Rutherford⁸. Nel 1909, sotto la guida di Rutherford due suoi allievi, Hans Wilhelm Geiger e Ernest Marsden, avevano iniziato a studiare

lo scattering di particelle alfa prodotte da una minuscola quantità di Radium depositata su una capocchia di spillo e dirette sotto forma di fascio sottile collimato verso una sottilissima lamina di oro. La scelta dell'oro come bersaglio era dovuta alla nota proprietà dell'oro di essere il metallo più malleabile e riducibile a strati praticamente monoatomici. Attorno al bersaglio era posta una superficie circolare trasparente graduata su cui era depositato un sottile strato di solfuro di zinco che quando veniva colpito da una particella alfa emetteva una debole scintilla luminosa osservabile mediante un opportuno microscopio. Lo scopo dell'esperimento era quello di valutare la sezione d'urto e la consistenza degli atomi bersagliati. Vennero effettuate numerosissime osservazioni, ma fu anche notato un fatto assolutamente inspiegabile con il modello atomico di Thomson: una particella alfa su circa ottomila subiva una diffusione ad angoli anche maggiori di 90 gradi: Secondo una espressione dello stesso Rutherford “fu come sparare una cannonata contro un foglio di carta e vedere rimbalzare il proiettile”. Nel 1911 in un suo lavoro intitolato “The Scattering of α and β Particles by Matter and the Structure of the Atom” Rutherford pre-

sent la sua analisi teorica dei dati sperimentali ottenuti, dimostrando la totale incompatibilità con il modello atomico di Thomson, in quanto angoli di deflessione così elevati dovevano presupporre che la carica positiva dell'atomo fosse concentrata tutta in un volume diversi ordini di grandezza inferiori alle dimensioni dell'atomo nel suo complesso. Per spiegare come potessero esistere cariche negative ad una distanza dal nucleo positivo in cui erano concentrate le cariche positive, Rutherford recuperò il modello planetario già anticipato da Jean Perrin nel 1901 e da Hantaro Nagaoka nel 1904⁵. Tuttavia il modello planetario si scontrava con altri problemi: l'instabilità meccanica dell'elettrone nel piano dell'orbita e le proprietà radiative delle particelle cariche in moto accelerato, che avrebbero rapidamente fatto precipitare l'elettrone sul nucleo in un centomillesimo di secondo.⁷ Il modello non era inoltre in grado di spiegare le emissioni spettrali degli atomi: subito dopo l'entusiasmo della nuova scoperta sui dettagli della struttura atomica, la delusione di una "impasse" che si annunciava difficilmente superabile.

1913: L'atomo di Bohr.
Dopo la deludente esperienza

con Thomson, e l'incontro con l'entusiasmante ambiente di Rutherford, il giovane Niels Bohr dovette percepire che il suo momento era giunto. Di origini molto benestanti e illustri, la sua famiglia era tra le più in vista nella Copenhagen dell'epoca, Niels era dotato di un forte temperamento sportivo e assieme al fratello Harald giocava a calcio in squadre di primo piano col ruolo di portiere. Munito del necessario spirito di avventura e di una adeguata spregiudicatezza, nel 1913 Bohr si lanciò nel bel mezzo della questione sul modello atomico formulando direttamente due postulati fondamentali:

a) Nell'atomo gli elettroni possono ruotare esclusivamente in un numero limitato di stati stazionari, in cui possono rimanere per un tempo illimitato senza irradiare.

b) L'elettrone può muoversi da uno stato stazionario (livello o orbita) di energia E_1 ad un altro con contenuto energetico inferiore E_2 irradiando un quanto di energia E di valore esattamente uguale alla differenza tra le energie dei due stati $E = E_1 - E_2$. Proprio come negli oscillatori di Plank sarà $E_1 - E_2 = h\nu$, dove h è la costante di Plank. Bohr formulò una terza ipotesi,

assolutamente arbitraria, giustificata solo dal fatto che fornisce risultati corretti, consistente nell'affermare che nelle orbite elettroniche possibili il momento angolare è quantizzato, e i valori ammessi di questo sono multipli interi di $h/2\pi$. Questa ipotesi può essere rappresentata dalla nota semplice espressione algebrica: $mvr = nh/2\pi$ dove n può assumere i valori interi 1, 2, 3, ecc. Il numero n è detto numero quantico principale dell'elettrone. Bohr applicò in un primo tempo il suo modello all'atomo più semplice tra gli elementi naturali: l'atomo di idrogeno, limitandosi a considerare solo le orbite circolari. In quel tempo il Fisico svizzero Johann Jakob Balmer (1825 – 1898) aveva sviluppato la nota formula empirica con cui descriveva le frequenze delle righe spettrali di emissione dell'idrogeno nel visibile, che risultavano determinate da una semplice relazione algebrica retta da una costante e da una sequenza di numeri interi:

$$(1/\lambda) n = R(1/2^2 - 1/n^2)$$

Dove λ è la lunghezza d'onda della riga di emissione, R è una costante, determinata dal Fisico Svedese Johannes Robert Rydberg (1854 – 1919), da cui prese il nome, ed n è un numero intero, da tre in poi. Ponendo $n = 3$ si ottiene la lunghezza

d'onda della riga da 656nm, con $n = 4$ la linea da 486nm, con $n = 5$ quella da 434nm. Bohr mediante il suo modello e le sue ipotesi, seguendo le teorie dell'emissione radiativa di Max Planck, convertì l'equazione di Balmer in unità di energia introducendo la costante h . Riuscì infine ad esprimere la costante di Rydberg in base alle costanti fondamentali della Fisica, h , e ed m , rispettivamente corrispondenti al valore della costante di Planck, della carica e della massa dell'elettrone. Fu un'altra conferma incontrovertibile della validità del modello⁹. Il modello atomico di Bohr, con i successivi sviluppi introdotti da Sommerfeld, e i relativi quattro numeri quantici aprirà uno squarcio potente nella barriera che separava i Fisici dagli Spettroscopisti: era come se si fosse aperto l'ultimo diaframma tra le due estremità di un tunnel, consentendo alle due squadre impegnate su fronti opposti di riunirsi finalmente. Improvvisamente tutti i conti tornavano con una sorprendente precisione. Da questo modello di atomo la Scienza Fisica ha tratto innumerevoli spunti per nuove ricerche e nuovi sempre più sorprendenti sviluppi. Nuovi modelli sempre più complessi e approfonditi succederan-

no all'atomo di Bohr, ma ancora oggi è a questo modello che ci si riferisce non solo negli studi e nelle analisi chimico fisiche, dalla scienza dei materiali alla biologia, ma anche nella esplorazione dello spazio cosmico, nell'indagine della composizione dei corpi celesti anche ai confini dell'universo raggiungibile dalle nostre osservazioni. Ancora oggi "molto del merito va attribuito a quel vecchio – e modernissimo – articolo del 1913"¹⁰

BIBLIOGRAFIA

- 1.Andrea Biraghi: Il concetto di Scienza nel Pensiero Filosofico, Carlo Signorelli, Milano, 1958
- 2.Carlo Cercignani: Boltzmann, un genio nell'Austria Felix, collana "I grandi della Scienza", Le Scienze, anno VI, n.33, maggio 2003.
- 3.H.A. Enge, M. R. Wehr, J. A. Richards: Introduction to Atomic Physics, Addison Wesley Publishing Company, U. S. A., 1972.
- 4.Chen Ning Yang, La scoperta delle Particelle Elementari, Paolo Boringhieri, Torino, 1964
- 5.Alessandro Pascolini: Cento anni fa, con la teoria di Bohr, la genesi dell'atomo, Il Nuovo Saggiatore, n. 3-4, Vol. 29, 22 – 32 (2013)
- 6.M. Duquesne: Materia e Antimateria, Edizioni Cremonese, Roma, 1966
- 7.George Gamow: Trent'anni che sconvolsero la Fisica, Zanichelli, Bologna, 1966
- 8.H. Kubbinga: A tribute to Jean Perrin, Europhysics News, Vol. 44, No. 5, 16 – 18 (2013)
- 9.John L. Heilbron: The path to the quantum atom, Nature, Vol. 498, 27 – 30, (6 June 2013),
- 10.Gianbruno Guerrierio: I cent'anni dell'atomo di Bohr, dal sito di Le Scienze,
- 11.http://www.lescienze.it/news/2013/06/22/news/modello_atomo_bohr_centto_anni_1913-1711940/

NOVITÀ ICRP E ICRU

a cura di Nuccia Canevarollo



INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION

Pubblicazione n.ro 123 “Assessment of Radiation Exposure of Astronauts in Space” Gli astronauti sono esposti a radiazioni ionizzanti provenienti dalle sorgenti naturali nel loro lavoro nello spazio, ma non sono di solito classificati come esposti per motivi occupazionali, nel senso stabilito nel sistema di protezione radiologica dell’ICRP. La valutazione dell’esposizione e l’approccio legato al rischio di questo documento è chiaramente ristretto a situazioni particolari nello spazio, e non andrebbe applicato ad alcuna altra esposizione terrestre. Il rapporto descrive termini e metodi di valutazione dell’esposizione e fornisce dati per la valutazione della dose agli organi. Nel primo capitolo viene descritta la situazione specifica degli astronauti nello spazio e le differenze dell’esposizione spaziale rispetto a quella terrestre. Nel capitolo 2 vi è la descrizione dettagliata dei campi di radiazione, con la radiazione cosmica galattica, la radiazione dal Sole e i suoi speciali eventi particellari, e le cinture di

radiazioni che circondano la terra. Nel capitolo 3 si richiamano le grandezze dosimetriche definite nella ICRP 103 e le sue applicazioni spaziali, con ciò che questo implica, dato il forte contributo di ioni pesanti nei campi radiativi, quindi con il peso della radiazione basato sul fattore di qualità Q piuttosto che sul weighting factor w_R . Nel capitolo 4 si descrivono il metodo della fluenza, le misure di dose nello spazio, la strumentazione utilizzabile per misurare la fluenza, la spettrometria, il monitoraggio individuale e di area. Viene anche descritto l’uso di biomarcatori per la valutazione delle dosi delle missioni. Nel capitolo 5 si descrivono i metodi per determinare le quantità che descrivono i campi da radiazione entro un’astronave. Lo strumento più importante è il calcolo del trasporto della radiazione, vengono perciò descritti alcuni dati fisici usati nei codici di trasporto. Vengono riportati i risultati dei calcoli e le misure dei campi di radiazione nelle astronavi. Sono anche presentati alcuni dati circa le possi-

bilità di schermatura. Nel capitolo 6 si riportano i metodi per determinare le dosi medie assorbite e gli equivalenti di dose in organi e tessuti del corpo umano. I coefficienti di conversione calcolati nel passaggio dalla fluenza alla dose media in un organo vengono presentati per ioni pesanti fino a $Z=28$ per energie da 10 MeV a 10 GeV/u. Per gli stessi ioni ed energie, vengono riportati i fattori di qualità medi per gli organi usando, da un canto, la funzione $Q(L)$ definita nella pubblicazione 60, e dall'altro la funzione Q proposta dalla National Aeronautics and Space Administration. Nel capitolo 7 si prendono in considerazione le misure operative per valutare le esposizioni degli astronauti durante le missioni spaziali. Vi è infine un Annex A, che riporta i coefficienti di conversione e i fattori di qualità per protoni, pioni carichi, neutroni, particelle alfa e ioni pesanti ($2 < Z < 28$ ed energia fino a 100 GeV/u).



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

Come preannunciato nel nostro ultimo numero, è ora stato pubblicato il Report no.87 "Radiation Dosimetry and Image Quality Assessment in Computed Tomography", che continua la serie dei Report che trattano direttamente dell'imaging radiologico, per migliorare la dosimetria e la qualità dell'immagine in questa importante applicazione. La tomografia computerizzata ha visto una rapida crescita nella sofisticatezza tecnologica e parallelamente un notevole incremento delle problematiche di tipo clinico connesse. Insieme ad un netto miglioramento della qualità dell'immagine, i tempi di acquisizione per esami di routine si sono ridotti fino a poche decine di secondi, aprendo nuove possibilità di impiego clinico, di tipo pediatrico, cardiaco, toracico, per i quali il movimento degli organi o del paziente precludono l'uso di altre modalità di imaging. Il miglioramento dell'informazione diagnostica che la CT è oggi in grado di offrire ha portato ad un largo incremento dell'utilizzazione, con ben più di 100 milioni di studi effettuati nel mondo annualmente.

I livelli di dose che però accompagnano queste prestazioni, sono più alti di quelli di altre tecniche radiologiche, il che, insieme all'alto numero di esami CT che si effettuano, ha comportato una crescente preoccupazione circa il rischio associato. L'NCRP ha riportato che il 48% della dose totale media dei cittadini USA deriva da esami medici e di essa circa il 49% è dovuta alla CT. Così, circa il 24% del carico radiologico della popolazione degli Stati Uniti deriva dagli esami CT. Dagli anni '80 si sono definite le grandezze dosimetriche usate in CT, aggiornate progressivamente in questi 30 anni. Si è riconosciuto che, data la elevata dose alla popolazione associata, e date le migliorate caratteristiche degli scanner moderni, i metodi dosimetrici fin qui usati sono superati. Perciò, occorre definire i parametri rilevanti per fare misure più accurate, includendo quelli che tengono in considerazione i parametri specifici di scansione come la dimensione del paziente e la lunghezza di scansione. La qualità dell'immagine CT è migliorata così prepotentemente

negli ultimi 15 anni, con il miglioramento della risoluzione spaziale, dei detettori, dei tubi a raggi X, degli algoritmi di ricostruzione, migliorando significativamente il rapporto segnale-rumore. Ciò costituisce una sfida alle misure tradizionali di qualità dell'immagine. Il Report cerca dunque di migliorare, correggere e aggiornare i metodi di valutazione sia dosimetrici che di qualità dell'immagine. Dopo la revisione della metrica della dose CT, vengono raccomandate molte misure aggiornate, che si adattano meglio alle velocità più elevate e a fantocci differenti. Si introducono metodi di misura che permettono rapide valutazioni di fasci X sia in termini di qualità che di distribuzione spaziale di kerma in aria. Vengono proposti metodi più aggiornati di valutazione della qualità di immagine, compresa la risoluzione spaziale e la performance del rumore. Soprattutto, il Report capitalizza i recenti sviluppi della metrologia CT combinata con una nuova tecnologia di misura, per fornire caratterizzazioni più accurate della dose e della qualità di immagine per i moderni sistemi CT ad alta prestazione.

LA PAGINA SINDACALE

a cura di Gabriele Capelli

Il lungo periodo di incertezza politica ed economica si ripercuote anche sulle vicende sindacali del pubblico impiego, della Sanità e delle Nostre figure professionali. In questo clima alquanto grigio, rileviamo una notizia che possiamo catalogare come positiva, o per lo meno un risultato ottenuto dal Sindacato SNABI-SDS che con un ricorso è riuscito a rimediare ad un grosso problema sul funzionamento delle Scuole di Specializzazione per i laureati non medici, comprese quelle di Fisica Medica. Come riferisce il Segretario Nazionale SNABI-SDS Alberto Spanò in un comunicato: “Si tratta di un nuovo e fondamentale tassello che si aggiunge alle vittorie di SDS Snabi: Il Consiglio di Stato ha accolto infatti il ricorso contro la sentenza TAR Veneto che rigettava la richiesta di riaprire i bandi delle scuole di specialità da ben tre anni bloccati per tutti i laureati magistrali in biologia, chimica, fisica, farmacia e psicologia, non solo in Veneto, ma anche in E.R., Marche, Friuli e Trentino A.A.. Si correva il rischio che anche le altre regioni chiudessero le scuole a biologi, chimici, fisici, farmacisti

e psicologi e su questa base il sindacato ha intentato la complessa e gravosa azione giudiziaria che ha visto anche una Sospensiva concessa dal Consiglio di Stato prima della Sentenza di merito ottenuta. Inoltre il Giudice del Consiglio di Stato fa riferimento alla Legge 401/00 dove si prevedeva anche di trattamento economico e ciò può essere importante per risolvere una questione da troppo tempo sospesa (quella delle borse n.d.r.). Il C.d.S. nomina infine il commissario in caso di inadempienza da parte dei destinatari della decisione”. Passando ad altro argomento, non è ancora conclusa la questione della Assicurazione Obbligatoria per Medici e Sanitari: il Governo ha convocato un tavolo tecnico per definire i requisiti minimi e massimi per i contratti assicurativi, ma la vasta casistica giudiziaria, in particolare per alcune specialità mediche ad alto rischio, rende difficile poter stabilire adeguati premi e corrispondenti massimali. L’emanazione del DPR, che era prevista per Agosto 2013 slitta di un anno. Nel frattempo il consiglio che si può dare ai colleghi è il ricorso ad una copertura assicurativa

che può essere fatta , in maniera economicamente vantaggiosa, attraverso AIFM (vedi sito dell'Associazione) o attraverso il Sindacato ANAAO per gli iscritti SNABI-SDS (vedi sito ANAAO) per garantirsi protezione contro la rivalsa e la colpa grave. Altra notizia degna di interesse è stata l'approvazione da parte del Consiglio dei Ministri del testo di legge che contiene la riforma degli Ordini Professionali , la trasformazione dei Collegi in Ordini Professionali e la trasformazione dell'Ordine dei Tecnici Sanitari di Radiologia nella Federazione dell'Ordine dei tecnici sanitari di radiologia medica e delle professioni tecnico diagnostiche, assistenziali, della riabilitazione e prevenzione. Sulla scia di questo provvedimento si sono avviate proposte, da parte di questa neonata Federazione, per allargare il campo delle competenze delle figure professionali che Vi afferiscono come i tecnici di radiologia e gli infermieri. L'ANAAO, principale sindacato medico, ha già avanzato molte perplessità sulle proposte di allargamento delle competenze dei Tecnici e degli infermieri. Per quanto riguarda la nostra figura professionale di Fisici Medici, direi che molta attenzione dob-

biamo porre ai contenuti che si svilupperanno in futuro su questo argomento, poiché non è remota l'ipotesi che i Tecnici di Radiologia avanzino la proposta di poter svolgere alcune funzioni sui controlli di qualità, in radiodiagnostica, radioterapia e medicina nucleare, non solo in piena autonomia operativa , ma anche di responsabilità, e credo che su questo dobbiamo stare molto attenti e mettere in guardia il legislatore sulle ricadute negative di scelte errate .

Per finire vorrei accennare al fatto che anche la stampa nazionale si sta accorgendo della drastica riduzione del numero dei direttori (ex primari) delle strutture complesse del sistema sanitario Nazionale: dal 2009 al 2012 sono "spariti" circa il 15% dei dirigenti di unità operative, in termini assoluti siamo passati da 9500 a 8200 con un calo di 1300 direttori. Ovviamente questo trend ha colpito anche i Servizi di Fisica Sanitaria, che in molte realtà vengono diretti da "facenti funzione" che in alcuni casi già da anni ricoprono questo incarico, svolgendo in tutto e per tutto il ruolo di Responsabile che si è aggiunto ai compiti svolti precedentemente, senza ricevere il dovuto riconoscimento sia giuridico che economico. Se in alcune situazioni l'accor-

pamento di più unità operative con gli stessi compiti può avere una giustificazione di razionalizzazione (in particolare per le discipline mediche pensiamo alle aziende con più Unità Operative di Medicina o Chirurgia) ciò non trova fondamento nel trasformare le U.O. di Fisica Sanitaria da complesse a semplici. Essere unità operative semplici comporta la non disponibilità a trattare direttamente gli obiettivi di budget con il Direttore Generale, ma doverle sottoporre al filtro del capo dipartimento; la gestione del personale e l'organizzazione del lavoro è sottoposta all'approvazione del direttore di unità complessa a cui afferisce l'unità semplice di Fisica Sanitaria .

Ora se questo Direttore è un Radiologo, un Radioterapista o un Medico Nucleare pare ovvio che non avrà sempre la dovuta imparzialità per decisioni che riguardano i problemi di tutti i tre principali settori di Nostra competenza intervento per non parlare di quelli che riguardano la radioprotezione dalle radiazioni non ionizzanti, se poi si tratta di dover render conto al Direttore Sanitario non sempre quest'ultimo possiede quel bagaglio di conoscenze che gli permettono di prendere decisioni appropriate nel campo della

Fisica Medica. Si pensi solo, in questo periodo di "spending review" dovendo tagliare spese e personale a quali unità operative si rivolgeranno principalmente le forbici del responsabile di unità complessa a cui dovrebbe afferire il Servizio di Fisica Sanitaria. Anche su questo argomento dobbiamo poter mettere in campo tutte le attenzioni possibili.

WORKSHOP FIRR

resoconto a cura di Massimiliano Pacilio

Il 3 Dicembre 2013, presso la Sala Carroccio del Palazzo Senatorio del Campidoglio, a Roma, si è tenuto il Workshop della Federazione Italiana Ricerche sulle Radiazioni (FIRR) dal titolo “La corretta informazione al Paziente del rischio/beneficio nell’uso Medico delle Radiazioni: dalla comunicazione del dato dosimetrico alle stime degli effetti sulla salute”.



La FIRR, federazione costituita da sette Associazioni Scientifiche operanti nel campo della ricerca e dell’impiego clinico delle radiazioni, ha voluto richiamare l’attenzione delle istituzioni, dei media e della pubblica opinione sulla necessità di indicare delle corrette modalità di informazione sugli effetti delle radiazioni ionizzanti e sul potenziale rischio di induzione di tumori a seguito della esposizione alle radiazioni per indagini diagnostiche. La ne-



cessità di iniziative come questa, e di altre eventuali in futuro, nasce anche dal recente intensificarsi di una diffusione di informazioni incomplete, talvolta ingiustificatamente allarmistiche, talvolta scorrette, in merito al rischio potenziale ed al suo inquadramento all’interno di una corretta analisi costo/beneficio, relativamente alle esposizioni mediche a radiazioni. Durante la giornata, sono intervenuti diversi relatori, afferenti alle varie Associazioni federate nella FIRR. La relazione di apertura è stata tenuta da Donatella Tirindelli Danesi, Presidente FIRR, la quale ha introdotto la problematica oggetto del Workshop e riassunto i principali aspetti connessi ad una informazione non corretta del rischio da radiazioni ionizzanti nelle esposizioni mediche, accennando in particolare a: i numerosi software e siti internet per la va-

lutazione del rischio che “offrono” informazioni non sempre corrette (a volte fuorvianti e spesso non contestualizzate in una analisi rischio benefico), i limiti delle attuali conoscenze sugli effetti delle radiazioni ionizzanti, nonché i limiti associati ai più comuni indicatori del rischio ed ai modelli di valutazione del detrimento. Nel secondo intervento, Roberto Moccaldi (neo-presidente AIRM) ha trattato i presupposti principali del sistema di protezione radiologica e del modello di valutazione del rischio (lineare senza soglia) sul quale attualmente è basato. Nella successiva relazione, Alessandro Lazzari (AIFM) chiariva i presupposti alla base della definizione di dose efficace, illustrava dati aggiornati sui livelli di esposizione derivanti da pratiche radiologiche (in termini di dose efficace media per esame) della popolazione italiana ed europea, ed introduceva le principali problematiche alla base della comunicazione di un “dato dosimetrico” evidenziando che, dal momento che la dose efficace non può essere utilizzata per la valutazione del rischio individuale, non dovrebbe essere comunicata al paziente. Una opzione possibile potrebbe essere quella di fornire l’indice di dose (DAP o KAP, DLP, CDTIvol, ecc.), come indicatore

dosimetrico per una particolare procedura radiologica, assieme ad un intervallo di variabilità accettabile, sulla falsa riga di quanto avviene con le analisi ematochimiche, demandando a specifiche ed ulteriori valutazioni e misurazioni del fisico medico i casi particolari in cui è richiesto un “approfondimento” dosimetrico su base individuale. Nei due successivi interventi, Andrea Magistrelli (SIRM) e Massimo Salvatori (AIMN) hanno affrontato i principi di giustificazione ed ottimizzazione nel contesto operativo della radiodiagnostica e della medicina nucleare. In particolare, si inquadravano scopo ed importanza del consenso informato, il problema della appropriatezza prescrittiva degli esami, nonché i presupposti necessari per eseguire una corretta valutazione del bilancio rischio/beneficio per le procedure radiologiche. Nell’ultima relazione, Marie Claire Cantone (presidente AIRP) si è focalizzata sul problema della comunicazione del rischio, evidenziando l’importanza di un suo inquadramento nell’ambito dei benefici attesi, proponendo una differenziazione del processo di comunicazione su tre livelli principali (tra professionisti, con il pubblico e/o i media, con il paziente), citando infine gli approcci

comunicativi più frequenti ed evidenziandone limiti e debolezze.



Durante la Tavola Rotonda è intervenuta Luisa Begnozzi (presidente AIFM), illustrando anche lo stato dell'arte di un progetto promosso da AIFM, in merito alla possibile adozione di strumenti software con i quali intraprendere fattivamente il processo di archiviazione degli indici di dose per le prestazioni radiologiche associate ad ogni paziente. Sono intervenuti tra gli altri, rappresentanti della Comunità Scientifica, delle Istituzioni, Aziende Sanitarie ed Ospedaliere, Ordini dei Medici, Associazioni di medici e pazienti e rappresentanti dei mezzi di informazione, discutendo ed esaminando varie problematiche, quali ad esempio, l'appropriatezza prescrittiva degli esami radiologici, la formazione dei medici di medicina generale, il documento sanitario personale, le difficoltà di comunicazione dei professionisti del set-

tore con i pazienti (o il pubblico), o con i giornalisti, l'eterogeneità delle richieste di informazioni da parte dei soggetti interessati, oltre a vari altri aspetti e problematiche.

POINT/COUNTERPOINT: RUBRICA DI MEDICAL PHYSICS

a cura di Fabrizio Levrero

La brachiterapia è migliore della terapia a fasci esterni per l'irraggiamento parziale della mammella

Med. Phys. 40 (8), Agosto 2013

L'irraggiamento parziale della mammella, eseguito con entrambe le modalità (brachiterapia o fasci esterni) è frequentemente impiegato nel trattamento di particolari lesioni mammarie. Alcuni sostengono che la brachiterapia abbia maggiore efficacia e questo è l'argomento del dibattito corrente. A favore dell'affermazione che dà il titolo a questo dibattito, intervengono D Todor, Professore associato al Dipartimento di Radio-oncologia della Virginia Commonwealth University Health System in Virginia. Secondo l'autore la brachiterapia offre essenzialmente due vantaggi: è associata a volumi di trattamento più piccoli e a frazioni di dose ai tessuti sani inferiori; i parametri dosimetrici che riguardano la radiotossicità sono stati oggetto d'indagine approfondita. Inoltre anche dal punto di vista dell'analisi dei costi il trattamento di brachi-

terapia risulta più efficiente; a questo riguardo tuttavia l'intervento si chiude con l'invito a non essere partigiani per una singola tecnica ma di valutare di volta in volta il trattamento, senza ricercare ad ogni costo il trattamento meno costoso per tutti i pazienti, ma piuttosto di applicare il trattamento ottimale che minimizzi la spesa a livello dell'intera popolazione. Di parere discorde invece è S Becker, Senior Physicist e Assistant Professor al Dipartimento di Radio-oncologia del New York University Medical Center di New York. Egli puntualizza che sono due le priorità da considerare nei trattamenti della mammella: la lungo-sopravvivenza e gli esiti estetici. Queste finalità sono raggiunte dall'irraggiamento parziale in caso di tumori trattati precocemente, con entrambe le tecniche in esame; le due modalità di trattamento sono state studiate a fondo individualmente ma non è stato ancora condotto nessuno studio randomizzato per confrontarne i risultati. In sintesi l'autore non concorda col titolo giacché gli acceleratori per il trattamen-

to a fasci esterni sono maggiormente diffusi, l'efficacia della brachiterapia dipende fortemente dall'esperienza e dalla preparazione del centro che la somministra, la brachiterapia è invasiva.

Il future h-index è un modo eccellente per valutare l'impatto futuro degli scienziati

Med.Phys.40 (11), Novembre 2013

Ogniquale volta uno scienziato concorre a uno stanziamento di fondi o a uno sviluppo di carriera, una commissione valuta le sue pubblicazioni e misura la loro importanza usando un indice del tipo del h-index. Questo indice è definito in maniera semplice: a uno scienziato si attribuisce indice h se ha pubblicato almeno h lavori, ciascuno dei quali è stato citato almeno h volte; naturalmente il confronto tra i valori dell'indice ha significato all'interno della stessa disciplina poiché i meccanismi di citazione e il numero di co-autori varia moltissimo nelle diverse materie. Per com'è definito, questo indice costituisce una valutazione attendibile dell'impatto che le ricerche dello scienziato hanno avuto finora, ma non dice nulla su quello che è il potenziale impatto futuro. L'introduzione del future

h-index cerca di colmare questa lacuna e molti ne hanno l'opinione lusinghiera riportata nel titolo. Tra questi si schiera DE Acuna, Ricercatore Associato del Sensory Motor Performance Program all'Istituto per la Riabilitazione di Chicago e della Northwestern University. Egli rileva come l'h-index non tenga conto di molte cose importanti: l'età dello scienziato, il contributo dei co-autori, il fatto che molti co-autori possono condurre a molte citazioni. Il future h-index, sia pure nei limiti di un tentativo di miglioramento, cerca di stemperare questi difetti dando una valutazione del potenziale espresso dagli scienziati. Tra coloro che la pensano diversamente rientra O Penner, Assistant Professor all'IMT Institute for Advanced Studies a Lucca. La prima obiezione è che l'h-index può crescere nel momento in cui sia citato un lavoro precedente, cosa che accade anche per scienziati scomparsi, dando talvolta corpo a clamorosi aumenti dell'indice post mortem, rendendo impossibile qualunque predizione futura! Inoltre l'autore scrive che questi modelli costituiscono quasi un divertimento, un'amenità, per gli scienziati ma presto vengono recepiti come strumenti affidabili da chi deve

prendere delle decisioni senza potere o sapere entrare nel merito. (NdR: su internet sono disponibili gli elenchi degli indici misurati per scienziati delle varie discipline; a parte un'evidente impossibilità a confrontare non solo discipline diverse ma anche periodi storici diversi della stessa disciplina, risultano evidenti alcune anomalie che lascio scoprire al lettore volenteroso!)

Le tecniche di resolution modeling permettono di migliorare le immagini PET

Med.Phys.40 (12), Dicembre 2013

Uno dei modi più diffusi di migliorare la qualità delle immagini PET è l'applicazione degli algoritmi di resolution modeling. Da un punto di vista iconografico sicuramente il risultato è apprezzabile, tuttavia qualcuno osserva che questi metodi tendono a rendere le immagini meno diagnostiche. A favore di quanto si afferma nel titolo, scrive AM Alessio, Research Associate Professor al Dipartimento di Radiologia dell'Università di Washington a Seattle. Egli introduce le proprie argomentazioni dicendo che in qualunque sistema di produzione di immagini, in qualunque ambito, dalla micro-

scopia all'astronomia, si impiegano modelli di risoluzione spaziale per recuperarne l'inevitabile degrado. In PET la degenerazione della risoluzione spaziale è legata al range dei positroni, all'imperfezione di allineamento della coppia di fotoni, all'attenuazione e a tutte le inefficienze del rivelatore. L'autore quindi preferisce parlare non di generico enhancement della risoluzione spaziale ma di restoration e cita un lavoro in cui si dimostra che l'applicazione dei modelli di risoluzione aumenta l'accuratezza dell'analisi quantitativa. Per l'opinione contraria interviene A Rahmin, Assistant Professor al Dipartimento di Radiologia della John Hopkins University School of Medicine. Egli precisa il suo punto di vista critico introducendo due modalità di valutare il rumore in PET: Ospatial, che misura la variazione dell'intensità del segnale in una qualunque regione di interesse (ROI) e Sensemble, che misura la variazione del segnale nelle regioni di media captazione. Ci sono lavori che dimostrano che le tecniche di resolution modeling riducono la variabilità tra i voxel aumentandone la correlazione; il primo effetto comporta una riduzione sia di Ospatial, sia di Sensemble, mentre il secondo riduce Ospatial ma può aumentare Sensemble per

piccole ROI. Questo ci fa capire che a fronte di immagini iconograficamente migliori, si possa andare incontro a un calo di riproducibilità che può inficiare la possibilità di un'analisi quantitativa.