

# LA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI IN MEDICINA

STEFANO MARRONE

## Introduzione

Con i termini “diagnostica per immagini” [1] si intende un’insieme di esami clinici (Ecografia, Radiografia RX, TC, Risonanza Magnetica Nucleare e PET) che “fotografano” in modo non invasivo un organo e/o una determinata regione anatomica interna del corpo umano per ottenere il maggior numero di informazioni possibili. Agli albori di questa disciplina (ovvero con la radiografia RX tradizionale) queste informazioni riguardavano essenzialmente la morfologia, la topologia e l’anatomia degli organi e in particolare delle ossa. Oggi grazie all’introduzione di tecniche più moderne quali la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) e la Positron Emission Tomography (PET) si cerca di mappare il movimento dei fluidi all’interno di ciascuna parte anatomica, la disposizione delle fibre muscolari e nervose e di studiare quindi più in generale la fisiologia e la biologia di ogni organo.

A partire dagli anni '70, con la diffusione delle prime macchine per tomografia computerizzata, si è assistito ad una rivoluzione delle modalità con cui si acquisiscono, si conservano e si analizzano le immagini che sono alla base della diagnosi medica. La differenza sostanziale si è avuta nel passaggio da informazioni analogiche, statiche e bidimensionali come quelle fornite dalle radiografie (raggi X), ad informazioni numeriche, eventualmente dinamiche e, perlopiù di tipo tridimensionale. Le tecnologie che hanno permesso questa transizione sono state da una parte la miniaturizzazione dei sistemi di rilevazione di particelle e/o radiazione e contemporaneamente lo sviluppo dei computer. La principale conseguenza di questo sviluppo è stata la necessità di implementare degli algoritmi e delle metodologie di interpretazione dei dati acquisiti che simulino al meglio la conoscenza del medico specialista, che resta, a tutt’oggi, di gran lunga il più efficiente sistema di elaborazione dei dati medicali conosciuto. Si tratta quindi di realizzare, in un sistema computerizzato, le stesse operazioni che un medico specialista opera sui dati a sua disposizione: eliminazione del rumore, identificazione dei diversi tessuti e/o aree di interesse e ricostruzione della situazione reale tridimensionale a partire da molteplici dati bidimensionali. Queste operazioni, in effetti, sono spesso compiute da un team di medici; per esempio un radiologo in collaborazione con lo specialista della

patologia studiata (il neurochirurgo, l'oncologo, il chirurgo plastico etc.) provvedono da una parte a validare la radiografia effettuata e dall'altra a interpretare al meglio il risultato della stessa. Il calcolatore, dunque, deve riprodurre queste caratteristiche di analisi e sintesi cercando di automatizzare il più possibile la procedura. Purtroppo si è ancora lontani da una situazione ideale in cui si possano ottenere dei risultati affidandosi solamente alle capacità deduttive del computer, si può comunque affermare di poter compiere (perlomeno a livello di ricerca) diagnosi assistite da calcolatore.

In questo contributo ci occuperemo delle più importanti tecniche di diagnosi per immagine che si possono riassumere in Radiografia RX tradizionale, TC, RMN, PET ed Ecografia. Descriveremo sinteticamente alcune apparecchiature di acquisizione delle immagini medicali soffermandoci brevemente sulle loro caratteristiche tecniche. Vedremo in alcuni casi come si possa ricorrere all'ausilio del computer per l'immagazzinamento dei dati e la ricostruzione delle informazioni tridimensionali.

## RX Tradizionale

La RX tradizionale è la prima tecnica di diagnostica per immagine che sia mai stata inventata dall'uomo. Scoperta da Roentgen nel 1895 essa si basa sulle proprietà di interazione dei raggi X con la materia. I raggi X (o radiazione X) sono costituiti da onde elettromagnetiche ne più ne meno come quelle che sono alla base della luce visibile oppure quelli che vengono utilizzati negli apparecchi delle telecomunicazioni (radio, TV, telefoni mobili etc...). Le differenze tra questi tipi di onde consistono nella lunghezza d'onda ovvero nella distanza che intercorre tra due fronti d'onda in fase. La lunghezza d'onda è inversamente proporzionale alla frequenza d'onda definita come il numero di cicli che un'onda sviluppa in un secondo. Il prodotto tra lunghezza d'onda ( $\lambda$ ) e frequenza ( $\nu$ ) è pari alla velocità di propagazione dell'onda. Queste grandezze insieme all'energia rappresentano i parametri fondamentali delle onde, vedi Fig. 1. È fondamentale sottolineare come i vari tipi di onde elettromagnetiche interagiscano in modo differente con la materia. Per capire questo punto si deve fare un passo indietro e illustrare di quello che Einstein scoprì nel 1905 con l'effetto fotoelettrico. Questo effetto evidenzia che la radiazione elettromagnetica ha un comportamento talvolta ondulatorio (a basse energie) e talvolta corpuscolare (ad alte energie), questo corpuscolo di luce prende il nome di fotone (quanto di luce). Inoltre lo scienziato dimostrò che il fotone è privo di massa inerziale e la sua energia è direttamente proporzionale alla



frequenza della radiazione ovvero inversamente proporzionale alla lunghezza della radiazione secondo la ben nota legge:  $E=h \nu =h c / \lambda$  dove  $E$ ,  $c$  e  $h$  sono l'energia del fotone, la velocità della luce e la costante di Planck. In pratica la luce che noi vediamo (provenire dal sole ad esempio) è formata da miliardi di miliardi di fotoni che si muovono su un'onda di radiazione come tanti surf si muovono sulle onde del mare. Questi fotoni a seconda della loro energia interagiscono con la materia in tre modi essenziali: assorbimento, urto o attraversamento. A questo proposito si deve immaginare la materia come una rete da pesca dalle maglie più o meno grandi a seconda degli elementi di cui è costituita. Le dimensioni caratteristiche dei fotoni sono date dalla loro lunghezza d'onda. I fotoni di grosse lunghezze d'onda e quindi piccola energia urtano contro la materia e vi rimangono impigliati (assorbiti) rilasciando tutta la loro energia nella materia stessa. Negli urti i fotoni dalle dimensioni medie urtano contro una maglia della rete e cambiano semplicemente direzione di moto rilasciando nella materia solo una piccolissima quantità della loro energia (fenomeno degli urti). Infine ci sono molti fotoni dalle piccole lunghezze d'onda (grandi energie) che semplicemente non vedono la materia e la attraversano da parte a parte indisturbati. Naturalmente anche gli elementi che costituiscono la materia hanno un ruolo determinante nelle probabilità che vi siano assorbimenti e/o urti. Più l'elemento è denso in una data fase (solida, liquida o gassosa) e maggiore sarà la resistenza che oppone alla radiazione. C'è da precisare che l'energia rilasciata dai fotoni nella materia non sparisce nel nulla ma si trasforma in altri tipi di energie ovvero dà luogo a diverse reazioni. Inoltre a complicare tutta questa descrizione si deve tenere presente che qualsiasi reazione che coinvolge oggetti microscopici obbedisce alle leggi della Meccanica Quantistica. Queste leggi hanno un carattere probabilistico e non deterministico come le leggi della Meccanica Classica.

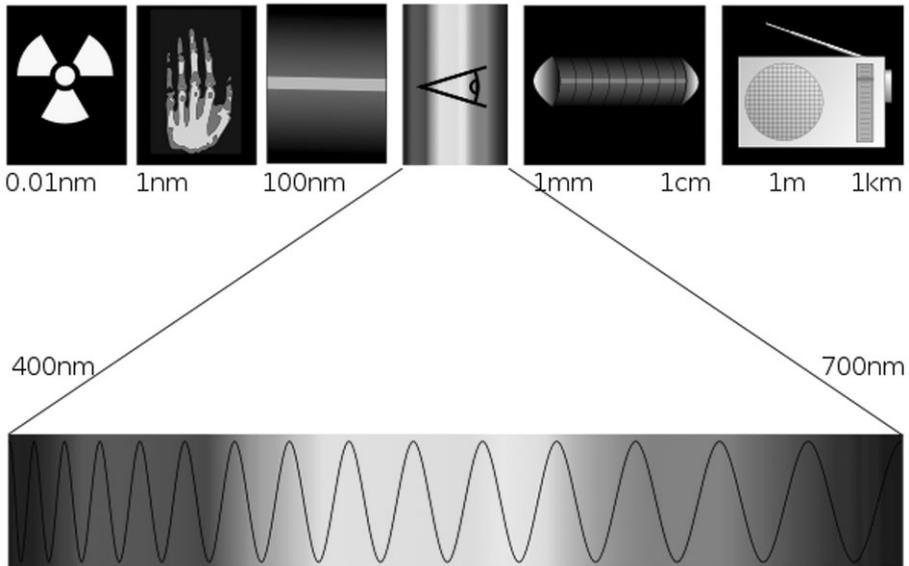


Fig. 1: Spettro della radiazione elettromagnetica, i numeri in basso a ogni vignetta indicano la lunghezza d'onda caratteristica delle varie regioni dello spettro. La vignetta ingrandita indica lo spettro della luce che il nostro occhio riesce a percepire.

Per fare un esempio il moto dei pianeti intorno al Sole, inclusa la Terra, è di tipo deterministico in quanto stabilite le condizioni iniziali, il loro moto si compie sempre nella stessa maniera seguendo le leggi di Keplero. Quindi si possono predeterminare il movimento della Terra piuttosto che di Marte, Mercurio o qualsiasi altro pianeta. In Meccanica Quantistica le cose cambiano. A seconda delle caratteristiche dei materiali e delle particelle interagenti gli assorbimenti, gli urti e le altre reazioni che possono avvenire dentro il materiale hanno delle probabilità di successo che possono essere stabilite da leggi generali della Meccanica Quantistica. Tuttavia non può essere determinato il comportamento del singolo oggetto quantistico. Per esempio se si hanno tre fotoni (Pippo, Topolino e Minnie) che incidono su un oggetto, stabilite le condizioni iniziali potrò determinare a priori che uno di essi sarà assorbito, un'altro sarà urtato e l'ultimo passerà indelfesso. In definitiva non si è in grado di stabilire l'identità del fotone assorbito, di quello urtato e di quello indelfesso (principio di Indeterminazione di Heisenberg).

In questo quadro i raggi X hanno un potere di penetrazione medio. In dettaglio per questo tipo di lunghezze d'onda i processi che si attivano specificatamente sono: effetto fotoelettrico (assorbimento) ed effetto Compton (urto). Essi riescono a penetrare tutti i tessuti molli del nostro corpo ovvero i tessuti

formati prevalentemente da acqua ( $H_2O$  peso atomico 18) e da carbonio (peso atomico 12) mentre vengono assorbiti dalle ossa formate in prevalenza da calcio (peso atomico 40). Questa proprietà è utilizzata in radiografia RX tradizionale. Si ponga ad esempio il paziente o un oggetto tra un fascio di Raggi X e un sistema di rivelazione. Le tecniche a raggi X tradizionali (radiografia) producono la registrazione fotografica bidimensionale su di un supporto dell'ombra proiettata da un cono di Raggi X che attraversa l'oggetto tridimensionale o il corpo umano. Per le proprietà poc' anzi accennate i tessuti molli saranno nella maggior parte dei casi attraversati mentre le ossa no. Altri tessuti per esempio quelli tumorali poiché più densi di materia saranno parzialmente assorbiti o deflessi e quindi appariranno sulla lastra più scuri.

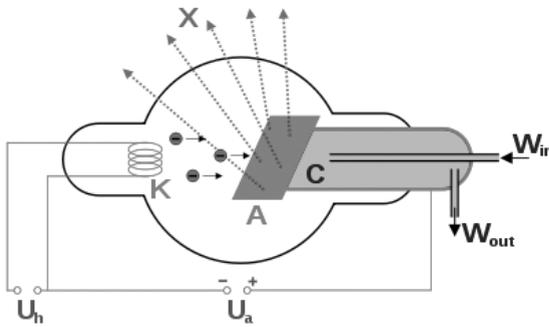


Fig. 2: Tubo di Crookes. A indica l'anodo, K il catodo,  $U_h$  e  $U_a$  indicano le differenze di potenziale elettrostatico ai capi di anodo e catodo,  $W_{in}$  e  $W_{out}$  indicano l'acqua in ingresso e uscita utilizzata per il raffreddamento dell'anodo.

Il primo e più celebre esempio di apparecchiatura che produce questo tipo di raggi è il tubo di Crookes disegnato in Fig. 2. In questo tubo, in cui è stato creato il vuoto, ci sono due elettrodi anodo e catodo ad altissima differenza di potenziale ( $\sim 10.000$  Volt). Gli elettroni che vengono iniettati nel sistema dalla parte del catodo a seguito della differenza di potenziale sono accelerati e urtano violentemente contro l'anodo. Se si sceglie il materiale dell'anodo opportunamente (per es. tungsteno) gli elettroni non saranno assorbiti ma solo frenati nel loro moto e produrranno una radiazione che viene chiamata di frenamento, questa radiazione in fisica viene chiamata bremsstrahlung (radiazione di frenamento in tedesco). Ancora oggi un tubo radiogeno si basa su un meccanismo di questo tipo sebbene molte altre migliorie siano state implementate per rendere il tubo più sicuro e soprattutto per ottenere fasci più collimati in modo da irradiare solo le parti interessate. L'altro elemento fondamentale della RX tradizionale è il supporto su cui vengono salvate le immagini. Fino a qualche anno fa si utilizzavano lastre fotografiche speciali (sensibili ai Raggi X e non alla luce visibile) che venivano poste dietro il paziente all'altezza degli organi da radiografare. Oggi al posto delle lastre ci sono dei dispositivi a semiconduttore

che provvedono a digitalizzare e registrare le immagini. Il principio su cui si basano questi rivelatori è lo stesso delle fotocamere digitali oggi in commercio. I dati delle immagini vengono salvati sul disco rigido di un computer dedicato e quindi possono essere riprodotte su grandi schermi. Nel caso sia necessario le immagini o meglio i dati di un'immagine possono essere salvati su vari supporti (USB pen-drive, CD-ROM, DVD-ROM) o direttamente inviate via internet. Il supporto fotografico è quasi sempre richiesto dai pazienti e consiste in una pellicola impressa da una stampante speciale.

In genere la radiografia è una tecnica non invasiva cioè non ha bisogno di intervenire nel corpo del paziente. Per alcuni organi tuttavia è necessario far ricorso ai mezzi di contrasto. Un esempio tipico è la radiografia dell'intestino. Se si esegue una normale radiografia, questo organo non viene evidenziato in quanto è composto di un tessuto molto molle. Per poterlo fotografare si fa ingerire al paziente una pappa contenente un qualche percento di bario. Questo elemento è molto pesante (peso atomico 137), staziona per un certo tempo nell'intestino e quindi si smaltisce nelle feci. Il suo ruolo è quello di assorbire una percentuale alta di raggi X disegnando in questo modo la struttura dell'intestino stesso. Nel corso degli anni a partire dalla RX tradizionale si sono costruite molte altre tecniche radiografiche che permettono di risolvere problemi specifici di ogni organo. Alcune di queste tecniche sono: la angiografia, la stratigrafia, la radiologia interventistica. I principi fondamentali di queste tecniche sono sempre gli stessi cambiano i supporti di visualizzazione e/o le prospettive degli organi che vengono radiografati in modo da evidenziare particolari tipi di patologie.

Dal punto di vista clinico, questo tipo di tecnica è fondamentale per le diagnosi in ortopedia, in ortodonzia e nello studio delle lesioni del polmone (TBC e tumori). Le maggiori controindicazioni nell'utilizzo di questo tipo di tecnica sono dovute al tipo di radiazione assorbita dal corpo. Come detto i Raggi X e maggiormente i Raggi Gamma sono radiazioni molto penetranti che hanno come effetto collaterale quello di uccidere le cellule che sono sulla loro strada a causa del meccanismo di ionizzazione del mezzo materiale. È ben noto che l'esposizione a massicce dosi di radiazioni induce tumori di vario tipo, è tuttavia da notare che gli attuali sistemi radiografici producono bassissime dosi di radiazioni e quindi effettuare una decina di radiografie all'anno non aumenta in modo significativo l'insorgenza di queste patologie nei pazienti. Per concludere ricordiamo che la tecnica dei Raggi X è utilizzata in altri ambiti. Nell'industria metalmeccanica, ad esempio, si utilizza per verificare l'accuratezza e la robustezza delle lavorazioni meccaniche di precisione.

## Tomografia Computerizzata

Il problema fondamentale della radiografia RX tradizionale è che l'immagine è essenzialmente una proiezione in due dimensioni dell'organo sotto esame, esattamente come accade per le fotografie che scattiamo con le macchine fotografiche. Le immagini prodotte in questo modo contengono informazioni sovrapposte da strutture che si trovano a differenti profondità nell'oggetto. Da questa proiezione non è possibile ottenere immagini dettagliate dell'organo e soprattutto non è possibile effettuare una ricostruzione tri-dimensionale dell'organo o della regione sotto esame. La Tomografia Computerizzata (TC) è un esame diagnostico avanzato che utilizza una sofisticata apparecchiatura a raggi X allo scopo di ottenere immagini radiologiche dettagliate di aree specifiche dell'organismo e nel caso delle TC più avanzate è possibile ricostruire in 3D l'organo.

Nel corso dell'esame (che di solito non supera i 40 minuti) il paziente deve sdraiarsi su un lettino che viene fatto scorrere all'interno di un anello che rimane fisso. All'interno dell'anello è posto un tubo a raggi X mentre dall'altra parte ancorato al tubo rispetto al paziente sono disposti decine di rivelatori di raggi X segmentati, vedi Fig. 3. La fonte dei raggi X ruota di  $360^\circ$  attorno all'area da esaminare in un certo numero di passi (diverse centinaia). Ad ogni passo il tubo effettua una radiografia da una prospettiva diversa rispetto al corpo del paziente, un computer raccoglie le immagini di ciascun rivelatore che in tempo quasi reale vengono elaborate. Se il lettino rimanesse fermo, il sistema tubo radiogeno più rivelatori vedrebbe solo un piccolo spessore del corpo del paziente, come si dice in gergo selezionerebbe solo una fetta. Il movimento di rotazione del tubo permette infatti di ricostruire in due dimensioni la fetta sotto esame. La possibilità di muovere il lettino permette di avere l'informazione sulla terza dimensione ovvero di esaminare diverse fette adiacenti e quindi di effettuare la ricostruzione 3D di tutta la regione investigata. Sul computer dove vengono raccolti i dati è installato un software che permette di combinare le informazioni provenienti dai vari rivelatori e dagli stessi rivelatori ad ogni angolo e quindi di ricostruire l'immagine. L'analisi delle immagini si basa sulla teoria delle trasformate di Fourier o in alternativa si utilizza la tecnica della retroproiezione. Si tratta di teorie affascinanti ma piuttosto complicate da spiegare e inevitabilmente ci porterebbero lontano dallo scopo di questo articolo. E' importante invece sottolineare che questo tipo di algoritmi sono utilizzabili negli esami con la TC da quando si hanno a disposizione computer sempre più potenti che richiedono quindi minor tempo per l'elaborazione complessiva dell'immagine.

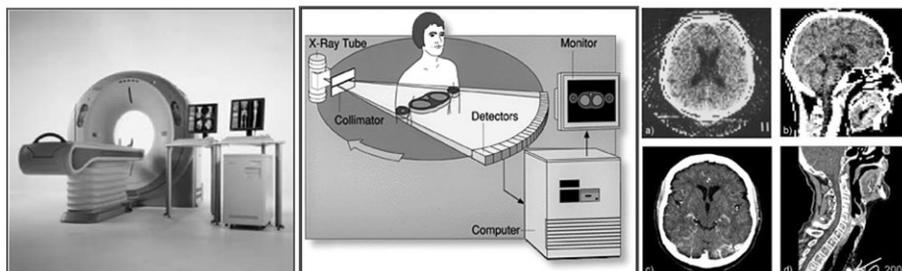


Fig. 3: A sinistra è raffigurata una TC. Al centro è rappresentato lo schema di funzionamento della TC. A destra è raffigurata una immagine ottenuta da una TC.

L'alta qualità delle immagini, vedi Fig. 3, dipende principalmente dalle caratteristiche del tubo radiogeno e dai rivelatori. I tubi devono generare fasci particolarmente collimati (ovvero il cono di apertura del fascio dei raggi X deve essere piccolo). Per i rivelatori le due qualità fondamentali sono il numero di rivelatori e le dimensioni. Più i rivelatori sono piccoli e numerosi e maggiore sarà il numero di punti sulla fetta che si andranno a ricostruire e più piccolo sarà la dimensione del punto. In questo caso si dice che aumenta la risoluzione dell'apparecchio ovvero la capacità del sistema di risolvere due punti vicini. Anche gli algoritmi di ricostruzione hanno una loro importanza anche se al giorno d'oggi questi software hanno raggiunto notevoli livelli di accuratezza. Immagini qualitativamente migliori permettono di risolvere meglio tutti i dettagli delle strutture anatomiche e quindi di poter eseguire diagnosi più accurate.

Anche nella TC l'esame non è invasivo e solo in alcuni organi è richiesta la somministrazione di mezzi di contrasto. Si deve tenere presente che il paziente assorbe una quantità di radiazioni superiore a quella della radiografia tradizionale in quanto come detto si tratta di molteplici radiografie. Questa tecnica viene utilizzata per lo studio morfologico, topografico e densitometrico di tutti gli organi e apparati. Queste caratteristiche la rendono adatta soprattutto alla diagnosi dei tumori, ma anche per l'individuazione di altre patologie, come quelle a carico del sistema nervoso, degli organi addominali, dell'apparato muscoloscheletrico. Negli ultimi tempi si stanno affermando due nuove tecniche: la TC spirale (l'apparecchiatura ruota a spirale attorno al paziente) e la TC multistrato (la parte da esaminare viene "fotografata" in sezioni sottilissime). I vantaggi di queste due tecniche sono soprattutto la possibilità di avere in tempi ridotti un numero di immagini più elevato abbassando nel contempo le dosi di radiazione somministrate ai pazienti.

## PET

Una tomografia concettualmente diversa dalla precedente è data dalla Positron Emission Tomography (PET) ovvero Tomografia a Emissione di Positroni. Mentre nella TC la sorgente radiogena (il tubo a Raggi X) è al di fuori del corpo del paziente, nella PET la sorgente di radiazione è situata all'interno del corpo o dell'organo da esaminare. Per comprendere a pieno il funzionamento della PET dobbiamo svolgere una lunga premessa. Come ben noto, gli isotopi possono essere stabili o decadere radioattivamente in tre modi: decadimento alpha attraverso un nucleo di Elio, decadimento beta attraverso una particella  $\beta^-$  (elettrone) oppure una particella  $\beta^+$  (positrone) e infine il decadimento gamma attraverso un fotone gamma. Il positrone ha le stesse caratteristiche dell'elettrone (massa, spin) ma ha una carica elettrica opposta rispetto all'elettrone. Un positrone emesso per decadimento subisce il fenomeno della annichilazione. Si tratta di una reazione in cui il positrone si scontra con un elettrone e si annichilano, convertendo l'energia delle proprie masse in due fotoni aventi energia pari a  $E=mc^2$  (un'altra ben nota legge di Einstein) dove  $E$  è l'energia del fotone generato,  $m$  è la massa dell'elettrone o del positrone annichilato e  $c$  è la velocità della luce. Vengono così generati due fotoni gamma da 511 keV (kiloelettronVolt) paralleli tra loro, vedi Fig. 4. In particolare sono proprio questi due fotoni ad essere misurati simultaneamente (si dice in coincidenza) da due rivelatori che costituiscono il segnale registrato dalla PET. Viene così a crearsi una linea di risposta registrata dall'apparato che permette di ricostruire il punto dove i due gamma sono stati generati. È su questo meccanismo che si basa la ricostruzione dell'immagine nella PET.

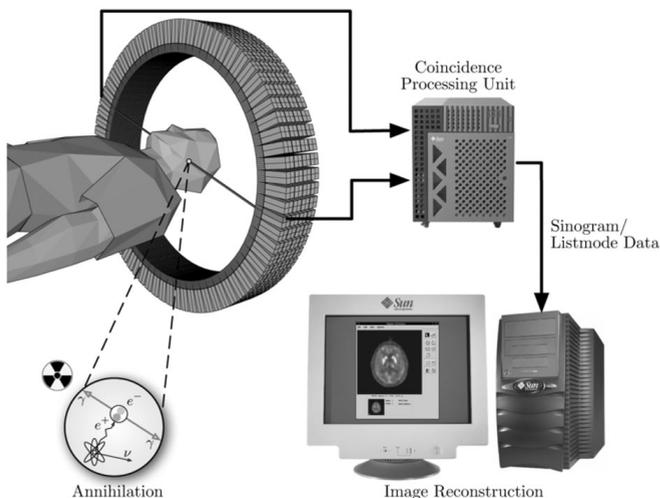


Fig. 4: Schema di funzionamento della PET. Si noti in basso a sinistra la descrizione del fenomeno della annichilazione tra  $\beta^+$   $\beta^-$  in due fotoni  $\gamma$ .

L'apparecchiatura PET consiste fisicamente in un anello di rivelatori di Raggi Gamma che circondano il corpo del paziente, vedi Fig. 4. I rivelatori sono segmentati come nel caso della TC solo che nella PET coprono l'intero corpo del paziente (formano un angolo di  $360^\circ$ ) e non una certa porzione di angolo come nella TC (vedi Fig. 3). Ciascun rivelatore è costituito da un cristallo inorganico capace di rivelare i fotoni gamma. I principali materiali di cui sono composti i cristalli sono: BGO (Bismuto Germanato), LSO (Lutezio Ortosilicato) e GSO (Gadolinio Ortosilicato). Il cristallo viene segmentato perché, come detto, la capacità di risoluzione spaziale è proporzionale alle dimensioni del cristallo stesso e al numero di cristalli stessi. Ogni cristallo è collegato a uno o più fotomoltiplicatori. Il fotomoltiplicatore serve a trasformare il segnale di luce in segnale elettrico e contemporaneamente provvede all'amplificazione del segnale registrato.

A questo punto siamo in grado di spiegare compiutamente il meccanismo di funzionamento dell'esame diagnostico con la PET. L'esame inizia con l'iniezione di un radio farmaco nel corpo del paziente. Questo radio farmaco è composto da particolari molecole organiche che sono utilizzate massicciamente nel metabolismo del corpo umano e variano a seconda delle patologie specifiche di cui si soffre. Queste molecole vengono quindi marcate da nuclei radioattivi emettitori di positroni. A causa della molecola organica il radio farmaco registra la alta concentrazione nelle regioni dove la patologia è maggiormente attiva. In quelle stesse aree le reazioni di annichilazione tra positroni e elettroni saranno più frequenti e lo scanner PET rivelerà un maggior numero di coppie di fotoni gamma in coincidenza tra loro. Le molecole organiche adatte per questo tipo di esame sono tipicamente gli zuccheri, gli aminoacidi, i precursori metabolici e gli ormoni mentre gli isotopi radioattivi più utilizzati per la marcatura radioattiva sono:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ . Il radiofarmaco più sintetizzato attualmente è il Fluoro-desossi-glucosio (FDG), che consente di studiare il metabolismo glucidico di numerose patologie cardiache (presenza di vitalità miocardica), neurologiche (epilessia, morbo di Parkinson, malattia di Alzheimer, etc.) e soprattutto oncologiche (stadiazione, ricerca tumori primitivi, esiti post-terapia). In Fig. 5 sono riportati alcune immagini ottenute da un'apparecchiatura PET alcuni casi in cui si evidenziano la presenza di tumori.



Fig. 5: Immagine di una sezione del cervello ottenuta da una scansione con una PET. In basso al centro la zona indicata dalla freccia mostra un'attività metabolica molto alta segnale di una qualche disfunzione nel funzionamento del cervello.

In realtà un esame PET ha notevoli difficoltà d'esecuzione in quanto non è facile registrare due fotoni gamma in coincidenza. Ci sono molti altri fenomeni che abbiamo già studiato ad esempio l'assorbimento (effetto fotoelettrico) o l'urto (effetto Compton) che competono con il fenomeno di annichilazione abbassando quindi la probabilità di poter rilevare coppie di fotoni. Ci possono essere anche altri problemi. Per esempio possono avvenire due o più annichilazioni simultanee con generazione di due coppie di fotoni. Queste coppie differenti possono colpire i rivelatori nello stesso tempo generando false linee di risposta. Infine vi è il tempo morto del sistema ovvero il tempo totale per completare l'analisi di una singola coppia di fotoni. Durante questo tempo il sistema non è capace di rilevare nuovi fotoni che verranno pertanto persi. Tutti questi problemi sono alla base della peggior risoluzione delle immagini PET rispetto alle tecniche viste in precedenza (confronta Fig. 5 e Fig. 3). Nonostante questi problemi, questa metodologia di indagine presenta notevoli potenzialità. Essa infatti non studia più l'anatomia dell'organo da esaminare ma ne analizza la fisiologia in riferimento in particolare al metabolismo. Inoltre questa tecnica sarà in grado nei prossimi anni di fare grossi progressi sia per quanto riguarda la sintesi di nuovi radio farmaci, sia per la costruzione di nuovi rivelatori in grado di selezionare in modo più efficiente i fotoni gamma in coincidenza e in modo da fornire immagini sempre più dettagliate e più accurate.

## Ecografia

L'ecografia è una metodica che permette di ottenere immagini degli organi interni del corpo umano utilizzando onde ultrasonore ad alta frequenza (ultrasuoni) per mezzo di sonde chiamate "sonde ecografiche". Gli echi derivanti dalle onde ultrasonore sono registrati e visualizzati su monitor. Le immagini, visualizzate in tempo reale, mostrano il movimento di organi e tessuti interni e il flusso sanguigno nei vasi. L'ecografia si basa sugli stessi principi fisici utilizzati dai sonar sulle navi o dagli ecoscandagli marini per la pesca. Quando un fascio ultrasonoro colpisce un oggetto, gli echi di ritorno sono utilizzati per capire quanto è lontano l'oggetto colpito, quanto è grande e quanto è uniforme anche internamente. La sonda ecografica funziona sia da trasmittente, utilizzando un trasduttore, che da ricevente utilizzando un microfono al suo interno. Quando si poggia la sonda sulla cute essa invia un fascio di ultrasuoni ad alta frequenza nel corpo. Il microfono cattura e registra le onde ultrasonore che vengono riflesse dai fluidi e tessuti del corpo. I segnali ricevuti dalla sonda vengono analizzati da un computer e da un cronografo che crea immagini in tempo reale visualizzabili sul monitor, vedi Fig. 6. Le immagini possono essere registrate in formato digitale e trasferite su computer o stampate.

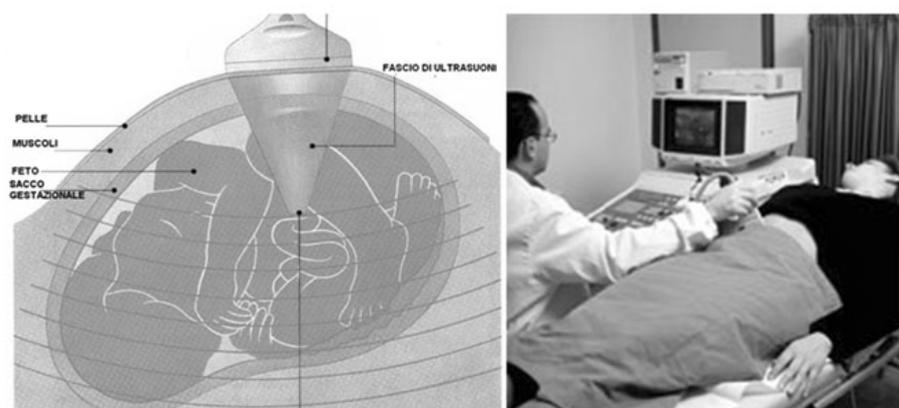


Fig. 6: A sinistra lo schema di funzionamento di un'ecografia. A destra è mostrata una seduta ecografica.

Gli ultrasuoni (US) utilizzati sono onde sonore che hanno frequenza compresa tra 1 e oltre 20 MHz (Milioni di Hertz). La frequenza è scelta caso per caso tenendo in considerazione che frequenze maggiori hanno maggiore potere risolutivo dell'immagine, ma penetrano meno in profondità nel soggetto. Gli US, a differenza delle Onde Elettromagnetiche di cui ci siamo occupati



sinora, sono un particolare tipo di onde meccaniche, cioè onde elastiche, le cui modalità di propagazione dipendono dalle forze elastiche che legano tra loro le particelle dei mezzi attraversati. Il nostro orecchio è in grado di ascoltare le onde sonore aventi frequenze comprese tra 20 e 20.000 Hz e quindi gli US non sono udibili. Il mezzo attraversato dagli US è caratterizzato dai seguenti parametri:

- *impedenza acustica*: è una proprietà caratteristica di ogni mezzo, che dà una misura dell'entità delle forze che si oppongono alla trasmissione dell'onda acustica al suo interno;
- *velocità di propagazione*: è la distanza percorsa dall'onda nell'unità di tempo; dipende in maniera inversamente proporzionale dalla densità e dalla compressibilità del mezzo attraversato.

L'importanza dell'impedenza acustica in diagnostica è data dal fatto che in corrispondenza delle superfici di separazione tra mezzi ad impedenza acustica diversa (interfacce acustiche), si originano gli echi che sono alla base della formazione delle immagini ecografiche. Un impulso di ultrasuoni si muove attraverso il mezzo indisturbato sino a quando incontra un oggetto di proprietà acustiche differenti. A questo punto accadono due fenomeni: una parte dell'onda sonora si riflette (prima legge di Snell) una parte si rifrange (seconda Legge di Snell). La ripartizione di energia nell'onda rifratta e in quella riflessa dipende principalmente dalla densità dei mezzi attraversati e dall'angolo di incidenza dell'onda iniziale. Gli oggetti che si trovano nel mezzo quindi riflettono parte dell'energia verso il trasmettitore poiché l'oggetto colpito dall'onda inizierà anche lui ad oscillare alla frequenza con cui è sollecitato. Il tempo utilizzato dall'eco per tornare al ricevitore è una misura della distanza dell'oggetto secondo la relazione:  $d = vt / 2$  dove  $v$  la velocità del suono nel mezzo,  $t$  il tempo trascorso dall'emissione dell'impulso al ritorno dell'eco e  $d$  è la distanza percorsa. Se l'ultrasuono è trasmesso nel corpo, l'interfaccia tra due differenti tessuti o organi al suo interno produce anch'esso un segnale di ritorno soprattutto se l'impedenza acustica dei due tessuti-organi è differente. In questo caso infatti si assiste alla riflessione e alla rifrazione dell'onda che avviene all'interfaccia tra i due mezzi con un coefficiente di riflessione pari a  $(Z_1 - Z_2)^2 / (Z_1 + Z_2)^2$  dove  $Z_1$  e  $Z_2$  sono le impedenze acustiche dei due mezzi. Se la velocità di propagazione dell'onda in ogni mezzo è conosciuta, allora i tempi fra la trasmissione e la ricezione del segnale possono essere trasformati in distanze, a patto che la posizione e l'orientamento del trasduttore e del ricevitore siano conosciute e gli echi siano di intensità adeguata alla rilevazione. Può essere così costruita una mappa bi- o tri-dimensionale ovvero un'immagine delle strutture esterne ed interne del corpo, vedi Fig. 7. La frequenza ultrasonora può essere alterata quando è riflessa da strutture in movimento per l'effetto Doppler. Per sfruttare

questa particolare modalità è richiesto l'utilizzo di alte frequenze che tuttavia hanno lo svantaggio di peggiorare la risoluzione spaziale.



Fig. 7: Ecografia Morfologica 3D del feto di un bambino di 6 mesi.

Come detto l'onda ultrasonora è soggetta a riflessioni e rifrazioni seguendo le leggi di Snell, ciò può comportare una dispersione del segnale. Inoltre vi è un assorbimento da parte del tessuto stesso dell'energia ultrasonora che si trasforma principalmente in calore. L'ultrasuono è trasmesso attraverso il tessuto come una vibrazione meccanica. Se il livello di potenza è sufficientemente alto si può avere un danno meccanico sotto forma di effetto termico e creazioni di cavità. Un sistema doppler con una erogazione continua di potenza cede  $0,5 \text{ mWatt/mm}^2$  al tessuto. Gli ecografi oggi in uso hanno potenze ben inferiori ai valori biologicamente dannosi. Comunque, particolare attenzione va posta al feto con il suo piccolo e delicato sistema uditivo. La perdita del segnale provocato dalla riflessione con le superfici (gli urti) e l'assorbimento dei tessuti riducono la "forza" del segnale da analizzare e questa attenuazione è di tipo esponenziale. Nello specifico i trasduttori che producono le onde ultrasonore sono costruiti a partire da un cristallo piezoceramico accoppiato con un circuito oscillante elettrico. A seconda della frequenza e dell'intensità dell'impulso elettrico il cristallo emette onde ultrasonore di diversa frequenza e di diversa intensità. Il cristallo è inserito nella sonda mantenuta a diretto contatto con la pelle del paziente con l'interposizione di un apposito gel (che elimina l'aria interposta tra sonda e cute del paziente permettendo agli ultrasuoni di penetrare nel segmento anatomico esaminato). Variando l'apertura emittente della sonda, è possibile cambiare il cono di apertura degli ultrasuoni e quindi la profondità

fino alla quale il fascio può considerarsi parallelo. La risoluzione spaziale è approssimativamente stimabile con la lunghezza d'onda. Trasduttori da 1 MHz producono una lunghezza d'onda di 1,54 mm nel tessuto molle mentre la risoluzione spaziale è di 3 mm. La risoluzione può essere migliorata, come già detto, facendo crescere la frequenza del trasduttore, ma con questa crescerebbe anche l'assorbimento nel tessuto. La risoluzione laterale è la più piccola separazione di due oggetti che possono essere distinti dall'angolo dell'asse del fascio ed è approssimativamente uguale al diametro del fascio stesso, perciò la risoluzione laterale è peggiore della risoluzione in intervallo. Il diametro del trasduttore può essere ridotto così da migliorare la risoluzione laterale, ma questo comporterebbe un aumento di frequenza che provoca i problemi di assorbimento tissutale già citati. In pratica la risoluzione laterale viene aumentata con la messa a fuoco dei fasci cercando di mantenere la stessa risoluzione spaziale.

I vantaggi di questa tecnica sono molteplici e importanti. L'ecografo è una apparecchiatura che spaventa i pazienti molto meno delle apparecchiature radiologiche come la TC e la PET. Durante l'ecografia non è necessaria l'assoluta immobilità del paziente. È una metodica indolore, a basso costo e non invasiva. E' molto diffusa ed è facile da usare anche da un solo operatore. Non espone i pazienti ai rischi e alle problematiche delle radiazioni ionizzanti e non sono conosciuti effetti dannosi sugli esseri umani. Gli svantaggi sono pochi ma significativi. Gli ultrasuoni non penetrano l'osso e pertanto l'ecografia può soltanto studiare la superficie esterna del tessuto osseo ma non il contenuto. Le onde ultrasonore inoltre non attraversano il gas e pertanto lo studio dello stomaco e dell'intestino può essere limitato dalla presenza di gas intestinale.

## Risonanza Magnetica Nucleare

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) è l'ultima in ordine di tempo delle tecniche utilizzate per la ricostruzione delle immagini di organi e varie regioni anatomiche. La ragione di questo è nella scoperta del concetto di spin nucleare che si ha avuta con gli studi in meccanica quantistica degli anni 1930. In questa sezione vedremo solo i concetti di base di questa metodologia. I neutroni e i protoni hanno un momento magnetico intrinseco che in Inglese si chiama spin e ha valore  $1/2$ . Questo momento magnetico rappresenta in certo modo la carica magnetica delle particelle. Un analogo classico e macroscopico è rappresentato dall'ago di un materiale ferromagnetico (una bussola per esempio). In presenza di un campo magnetico (per es. quello terrestre)

l'ago si orienta in una determinata direzione, se spostiamo l'ago da quella direzione e poi lo lasciamo libero di ruotare invariabilmente l'ago tornerà dopo qualche oscillazione lungo la direzione del campo magnetico terrestre. L'ago magnetico si dice abbia un momento magnetico che ne determina la sua orientazione, se non ci fosse il campo magnetico esterno tutte le bussole indicherebbero una direzione differente a seconda delle situazioni di utilizzo. Allo stesso funziona lo spin del nucleo. È bene chiarire che non tutti i nuclei hanno spin ma solo quelli che sono formati da un numero dispari di protoni o di neutroni. Quando queste particelle sono pari infatti si accoppiano a due a due in modo da azzerare lo spin totale. Tutti i nuclei che hanno spin generano un microscopico campo magnetico e sono a loro volta orientabili da un campo magnetico esterno (come la bussola). In generale il campo magnetico generato dallo spin non fornisce nessuna magnetizzazione agli oggetti macroscopici o detto in altro modo non magnetizza l'oggetto. In questo caso i materiali possono essere diamagnetici o paramagnetici. Viceversa per i materiali ferromagnetici, lo spin di tutti i nuclei contribuisce a creare una magnetizzazione complessiva del sistema che si indica con  $M$ . È il caso della magnetite che è il materiale utilizzato per costruire gli aghi delle bussole. In buona sostanza il vettore magnetizzazione  $M$  descrive il comportamento macroscopico del materiale (di tutti i nuclei) mentre lo spin del singolo nucleo ne analizza il suo aspetto microscopico.

I sistemi di Risonanza Magnetica Nucleare ricostruiscono un segnale di corrente elettrica denominata corrente libera di induzione, nel momento in cui si variano l'intensità o l'orientazione del proprio spin. Questa proprietà è stata scoperta a cavallo degli anni 1930 e 1940 da tre scienziati: I. Rabi, F. Bloch e E. Purcell. In assenza di un campo magnetico esterno lo spin di ciascun nucleo è orientato casualmente. In presenza di un forte campo magnetico esterno stazionario ( $B_0$ ), lo spin si allinea parallelamente alla direzione di questo campo, come l'ago della bussola. In caso ci sia una perturbazione del sistema dovuta ad un altro campo magnetico di intensità inferiore ma direzione diversa, lo spin precessa ovvero ruota intorno alla direzione del campo magnetico più intenso, un po' come farebbe l'ago della bussola quando spostato dalla sua posizione di equilibrio. La precessione permane fintanto agisce la perturbazione, una volta cessata, lo spin ritorna alla sua posizione di equilibrio. Durante questo movimento il nucleo dello spin genera il segnale sotto forma di corrente libera di induzione. Un'altra possibilità di produrre il segnale è data dalla variazione di orientazione lungo il campo  $B_0$ . Le possibilità di orientazione da parte dello spin sono due: una con spin parallelo a  $B_0$  e l'altra con spin anti-parallelo. Nel primo caso il sistema si porta a un livello energetico inferiore (stabile) nel secondo il livello energetico è superiore (instabile). In generale gli stati stabili

(spin paralleli) sono maggiormente popolati rispetto a quelli instabili, questa prevalenza produce una magnetizzazione risultante che ha la stessa direzione del campo  $B_0$  sebbene sia molto più piccola.

Come detto il movimento di variazione di uno spin dalla posizione parallela a quella antiparallela determina una corrente di induzione. In generale la frequenza con cui i nuclei ruotano attorno alla direzione di  $B_0$  è detta *frequenza di precessione o di Larmor* ( $\omega_0$ ) e dipende secondo la formula  $\omega_0 = g B_0$  da due fattori: la costante giromagnetica ( $g$ ) del nucleo, un valore numerico tipico di ogni specie nucleare; la forza del campo magnetico principale  $B_0$ , vedi Fig. 8. Se consideriamo  $B_0$  nella direzione dell'asse  $z$ , per ogni nucleo possiamo considerare due componenti vettoriali della magnetizzazione  $M$ :

- a) longitudinale, orientata lungo l'asse  $z$  e parallela a  $B_0$ , detta *magnetizzazione longitudinale*;
- b) trasversale, perpendicolare a  $B_0$  che ruota nel piano  $xy$ , detta *magnetizzazione trasversale*.

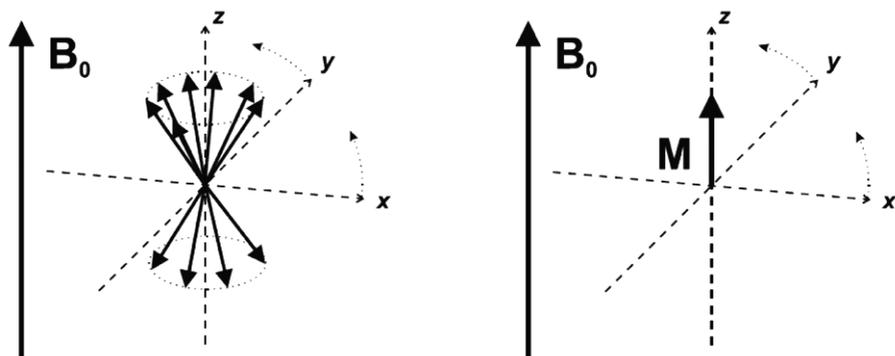


Fig. 8: A sinistra si indica il comportamento degli spin (vettori) dei vari nuclei in presenza del campo magnetico esterno  $B_0$  e di una frequenza di Larmor (RF). A destra si rappresenta il corrispondente andamento del vettore magnetizzazione  $M$ .

In principio non esiste alcuna magnetizzazione trasversale nel piano  $xy$  perché, le componenti trasverse dei singoli nuclei si trovano sparpagliate e si annullano reciprocamente. Se al sistema viene inviata un'onda radio sulla frequenza di Larmor (RF), specifica per il nucleo che vogliamo studiare, il sistema assorbe energia e cambia il suo stato; si dice in termine tecnico *risuona*. La stimolazione con RF provoca due fenomeni:

- 1) la sincronizzazione dei protoni nella stessa fase di precessione;
- 2) il passaggio di alcuni protoni dal livello energetico basso (paralleli a  $B_0$ ) al livello energetico alto (antiparalleli a  $B_0$ ). In questa rotazione da parallela

ad antiparallela, i nuclei si allontaneranno dall'asse  $z$ -positivo per passare all'asse  $z$ -negativo (ovvero ruoteranno di  $180^\circ$ ) avvicinandosi così al piano  $xy$ .

Un impulso RF capace di spostare  $M$  ovvero lo spin sul piano  $xy$  viene definito impulso di  $90^\circ$ , vedi Fig. 8. In tali condizioni le componenti magnetiche longitudinali (parallela ed antiparallela) si annullano, mentre le componenti magnetiche trasversali si sommano nel piano  $xy$ . Un impulso RF di durata o intensità doppia rispetto al precedente, tale da ruotare  $M$  in posizione diametralmente opposta rispetto a  $B_0$ , è detto impulso di  $180^\circ$ , vedi Fig. 11. Una volta cessato l'impulso RF si verifica:

- \*) desincronizzazione dei protoni, con conseguente decadimento della magnetizzazione trasversale;
- \*\*\*) passaggio di molti protoni da un livello energetico più alto ad un livello energetico più basso, con conseguente recupero della magnetizzazione longitudinale.

Il vettore di magnetizzazione trasversale, che ruota nel piano  $xy$  dopo un impulso di  $90^\circ$ , genera nel circuito ricevente una corrente misurabile che è il segnale di risonanza. Anche il vettore che torna dalla posizione antiparallela a quella parallela produce un segnale di corrente che è possibile osservare. A seconda che questo segnale sia prodotto dalla magnetizzazione longitudinale o da quella trasversale si hanno le immagini tipo T1 o tipo T2. L'immagine viene prodotta utilizzando il segnale di risonanza emesso dai nuclei in precessione, dopo che questi sono stati eccitati dalla RF. Si possono ottenere tre tipi di immagine sulla base del parametro preso in considerazione: DN, T1, T2. L'ampiezza dei segnali generati dipende dalle seguenti caratteristiche del tessuto in esame: numero di nuclei in precessione per unità di volume (densità nucleare o DN); le caratteristiche di T1 e T2 dei nuclei. Il contrasto dell'immagine in RMN dipende per lo più dal T1 e dal T2 e non da DP: molti tessuti, infatti, hanno DP simile, mentre differiscono nei valori di T1 e T2: T1 breve, alto segnale, tonalità chiara in acqua; T1 lungo, basso segnale, tonalità scura in acqua; T2 lungo, alto segnale, tonalità chiara in acqua.

Le due principali apparecchiature costituenti una RMN sono: il magnete che genera il campo fisso lungo il quale si orientano gli spin del nucleo e la bobina (ricevente-trasmittente) che ha il ruolo di generare le radiofrequenze che perturbano il campo e allo stesso di rilevare il segnale della corrente libera di induzione. Il magnete è un apparecchiatura piuttosto ingombrante simile ad una TAC entro il quale è contenuto un magnete superconduttore di solito mantenuto a temperature bassissime, vedi Fig. 9. La bobina-antenna varia le sue forme e dimensioni a seconda dell'organo o della parte anatomica che si intende investigare è composto da un fitto intrico di fili conduttori entro i quali

scorre la corrente della radiofrequenza che deve raggiungere tutte le parti dell'organo. I segnali ricevuti anche in questo caso sono inviati ad un computer che con un sistema ancora più complesso che negli altri casi provvede a trasformarlo in immagine, vedi Fig. 9. Rispetto alle altre tecniche la RMN ha due vantaggi. Le radiazioni utilizzate non sono ionizzanti e quindi meno pericolose di quelle utilizzate in RX e TC. Vi sono numerose tipologie di applicazioni della RMN come la spettroscopia, la diffusione, la morfologica, la funzionale e molte altre. Queste applicazioni rendono questa tecnica potenzialmente più completa per un'analisi sia di tipo anatomico che di tipo biologico delle patologie. In ambito clinico restano tuttavia da risolvere numerosi problemi in ordine alla miglior ricostruzione ed alla corretta interpretazione delle immagini.

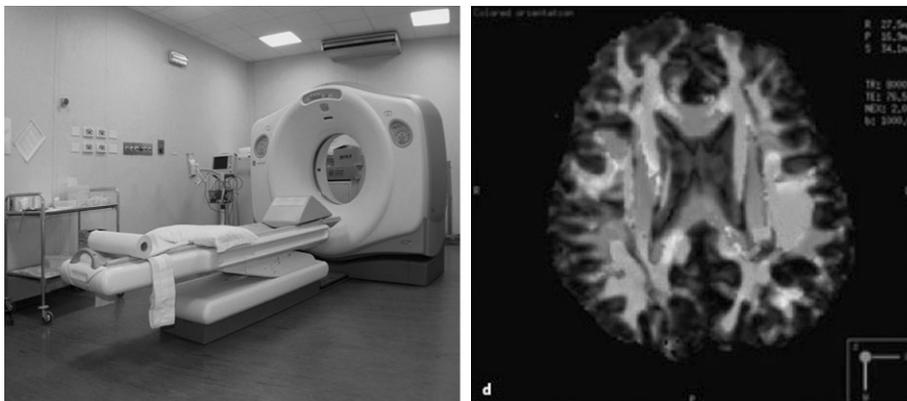


Fig. 9: A sinistra è indicata un apparecchiatura di RMN. A destra l'immagine mostra una sezione del cervello, i falsi colori evidenziano i diversi tessuti e i diversi fluidi presenti nella sezione in questione.

## Conclusioni

La diagnostica per immagini negli ultimi anni si sta diffondendo sempre più negli studi clinici a causa di due motivi sostanziali: la migliore risoluzione delle immagini e la possibilità di diversificare il tipo di informazione ottenuto. Questi due aspetti aprono alla possibilità di effettuare diagnosi sempre più precoci di malattie gravi e complesse come: tumori, demenze, polmoniti e di monitorare in tempo reale i vari stadi di avanzamento della patologia. A queste caratteristiche si deve aggiungere che in generale questo tipo di esami hanno approcci non invasivi (o poco invasivi) e se correttamente utilizzati non

producono gravi controindicazioni. Tutti questi fattori fanno sì che questo tipo di esami giocheranno un ruolo sempre più rilevante nella diagnosi e nello studio delle malattie del nostro secolo.

### **Bibliografia**

La bibliografia riporta un solo libro in italiano di profilo didattico-divulgativo che tratta l'argomento sia dal punto di vista fisico che dal punto di vista medico. Ulteriori approfondimenti possono essere cercati nelle bibliografie di ciascun capitolo che riguarda le differenti tecniche illustrate.

G. Cittadini, "Diagnostica per immagini e radioterapia", Editore ECIG, pag. 957, 2002.