

Fisica medica

Risonanza magnetica nucleare

Caratteri generali

La **risonanza magnetica nucleare (NMR)** è un fenomeno che caratterizza i nuclei che possiedono spin non nullo, osservato in primo luogo da Stern e Gerlach, da Rabi nel 1939 e da Purcell e Bloch nel 1946.

La risonanza magnetica nucleare si basa sul fatto che alcuni nuclei possiedono spin, il momento magnetico intrinseco. Ci sono delle regole semplici per determinare se un nucleo possiede spin o meno:

- Se A è pari e Z è pari allora non possiede spin
- Se A è pari e Z è dispari allora possiede spin intero
- Se A è dispari allora possiede spin semintero

Ogni nucleo che possiede spin I possiede anche un **momento magnetico** definito come

$$\mu = \gamma \hbar I$$

Dove γ è il fattore giromagnetico. Siccome se un nucleo possiede spin I allora la sua componente I_z può assumere $2I + 1$ valori che vanno da $-I$ a I , la componente z del momento giromagnetico può assumere i valori $\mu_z = \gamma \hbar m$.

Quando un nucleo che possiede spin è soggetto ad un campo magnetico diretto lungo z avviene l'**effetto Zeeman**: c'è una suddivisione dei livelli energetici dipendente dallo spin che assume il nucleo. I livelli energetici che può assumere un nucleo di spin I soggetto ad un campo magnetico B_0 sono

$$E = -\gamma \hbar m B_0$$

Nel caso in cui il nucleo che stiamo andando a considerare ha spin $\frac{1}{2}$ (caso del 1H , quello che ci interessa di più perché è presente in grande densità e ha fattore giromagnetico molto alto rispetto agli altri, quindi dà un grande segnale), i due livelli energetici hanno una differenza di energia pari a

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0$$

La popolazione degli stati quantistici di spin $+\frac{1}{2}$ e $-\frac{1}{2}$ è descritta dalla distribuzione di Boltzmann, che dipende dalla temperatura del sistema e si osserva che la popolazione a $+\frac{1}{2}$ è maggiore della popolazione a $-\frac{1}{2}$ (basta pensare che la popolazione con $m = \frac{1}{2}$ si ritrova in equilibrio stabile mentre la seconda in equilibrio instabile).

Se si guarda un volume contenente N nuclei di spin I , la grandezza macroscopica osservabile è la **magnetizzazione**

$$M = N \gamma \hbar$$

Quando un momento magnetico viene posto all'interno di un campo di induzione magnetica esso evolve nel tempo seguendo un moto di precessione chiamato **precessione di Larmor**

$$\frac{d\mu}{dt} = \mu \wedge \gamma B_0$$

Da questa evoluzione si può vedere che la precessione di Larmor avviene ad una velocità angolare che definisce la **frequenza di Larmor**, anche detta **frequenza di risonanza**

$$\omega_0 = \gamma B_0 \rightarrow v_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

Nel caso dell'idrogeno con $B_0 \sim 1 - 10 T$ la frequenza di risonanza è nell'ordine dei $40 MHz$, quindi sta nel range delle **onde radio** (poco energetiche!)

Nel caso di un gruppo di nuclei con lo stesso spin è la magnetizzazione a precedere attorno al campo di induzione magnetica, sempre con la stessa frequenza di risonanza.

Nel caso in cui il sistema venga stimolato con una onda elettromagnetica in direzione perpendicolare al campo B_0 , specificatamente di frequenza pari alla frequenza di risonanza per fare in modo che il trasferimento di energia sia massimale, la popolazione dei livelli energetici a spin diverso cambia, passando da spin $\frac{1}{2}$ (equilibrio stabile) a $-\frac{1}{2}$ (equilibrio instabile).

Macroscopicamente questo si riflette in un **moto di nutazione** dipendente dall'intensità della RF e dal tempo per cui viene mantenuta

$$\alpha = \gamma B_1 t$$

In gergo si utilizzano principalmente 2 impulsi:

- **Impulso a 90°**: $\alpha = 90^\circ$ quindi la popolazione di spin è suddivisa 50 – 50 fra i due livelli energetici, rendendo la magnetizzazione longitudinale nulla e quella trasversale massimale
- **Impulso a 180°**: $\alpha = 180^\circ$ quindi le popolazioni di spin si scambiano, causando il flip della magnetizzazione.

Rilassamento

Quando smettiamo di eccitare il sistema tramite la RF inizia la fase di **rilassamento** del campione, che consiste nel ritorno del sistema allo stato di equilibrio stabile tramite emissione di onde radio. È da queste onde radio, rivelabili tramite una ricetrasmettente, che noi ricaviamo informazioni sul campione. Questo rilassamento è osservabile nella variazione della magnetizzazione che concerne sia la componente trasversale sia la componente longitudinale. Le due componenti però ritornano all'equilibrio evolvendo in modo differente:

- **Rilassamento trasversale**: anche detto rilassamento spin-spin, è un **processo entropico** osservabile quando il sistema è soggetto ad un impulso di 90° che causa il ritorno della componente trasversale del momento magnetico al suo valore iniziale.

Questo rilassamento è dovuto allo sfasamento dei gruppi di spin, causato da due cose principali:

- o **Interazione spin-spin**: i gruppi di spin interagiscono con quelli adiacenti, sfasandosi.
- o **Disomogeneità del campo B_0** : siccome il campo statico, interagendo con la materia, ne risulta deformato a seconda delle sue proprietà (es. molecole paramagnetiche) la precessione di gruppi adiacenti ha frequenza diversa.

L'evoluzione della componente trasversale segue l'**equazione di Bloch trasversale**

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2^*}}$$

Dove T_2^* è il tempo di rilassamento trasversale e ha la seguente dipendenza

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}$$

Dove T_2 è il tempo di rilassamento trasversale dovuto unicamente alle interazioni spin-spin mentre T_2' è il tempo di rilassamento trasversale dovuto unicamente alla disomogeneità del campo.

Questo rilassamento porta all'emissione di onde radio la cui intensità segue l'equazione di Bloch e il segnale misurato dalla ricetrasmettente è chiamato **FID (Free Induction Decay)**.

- **Rilassamento longitudinale:** anche detto rilassamento spin-reticolo, è un **processo energetico** che descrive la trasmissione di energia della magnetizzazione con il reticolo circostante, dopotutto $E = -M \cdot B$. Questa trasmissione di energia causa la variazione della componente longitudinale della magnetizzazione secondo l'equazione di Bloch trasversale

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right)$$

Dove T_1 è il tempo di rilassamento longitudinale. Nel caso in cui si studi questo rilassamento successivamente ad un impulso RF 180° $M_z(0) = -M_0$ e l'evoluzione della componente longitudinale diventa

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - 2e^{-\frac{t}{T_1}} \right)$$

Da notare che l'intensità dei segnali dipende dall'intensità della magnetizzazione, direttamente legata alla densità di nuclei di idrogeno. Quindi maggiore è l'intensità maggiore è il numero di nuclei che sono stati eccitati.

Tomografia a NMR

Sfruttando il fenomeno di risonanza magnetica nucleare è possibile studiare il segnale emesso dagli spin durante il rilassamento per fare delle tomografie, ciò significa immagini tridimensionali (MRI). Per fare questo però bisogna fare i conti con il fatto che, se abbiamo una serie di campioni spazialmente distinti, dello stesso materiale ma in quantità diverse risulta chiaro che se lo sottoponiamo ad un campo statico uniforme il segnale del rilassamento sarà lo stesso, non riusciamo a distinguere solo dal segnale.

Per questo motivo risulta necessario **codificare lo spazio andando ad utilizzare dei gradienti del campo magnetico statico**, di modo che in posizioni diverse il campo sia diverso. Definiamo quindi un gradiente G del campo statico (che ricordiamo è diretto lungo z). La direzione del gradiente rappresenta la direzione di maggiore variazione del gradiente e la superficie perpendicolare ad essa rappresenta una superficie di "isocampo": il campo magnetico assume lo stesso valore in tutti i punti della superficie. Ciò significa che su questa superficie tutti i nuclei uguali avranno stessa frequenza di risonanza. Questo mi permette quindi di identificare delle sezioni (anche dette **slab**) la cui frequenza di risonanza è nota, che posso stimolare singolarmente senza stimolare il resto.

In generale dato un gradiente G diretto lungo r la frequenza di risonanza dipende da

$$\nu(r) = \frac{\gamma}{2\pi} B(r) = \frac{\gamma}{2\pi} (B(0) + G \cdot r)$$

Se il gradiente è pari a $G_r = 15 \frac{mT}{m}$, nel caso in cui io voglia stimolare una slab di dimensioni di $\Delta r = 1 mm$, devo usare una RF che copre un range di frequenze di $\Delta v \approx 640 Hz$, centrate nel valore centrale. Per fare questo usiamo una RF la cui trasformata di Fourier ha forma rettangolare di ampiezza pari a $\Delta\omega$, che risulta ben descritta dal **seno cardinale**

$$sinc(x) = \begin{cases} \frac{\sin \pi x}{\pi x} & \text{se } x \neq 0 \\ 1 & \text{se } x = 0 \end{cases}$$

Il metodo per la codifica spaziale delle frequenze è detto **spin-warp** e consiste nei seguenti passaggi:

- **Gradiente di selezione** G_{sel} : si accende un gradiente lungo l'asse z che permette di selezionare la slab di interesse.
- **Impulso RF**: contestualmente all'accensione di G_{sel} viene inviato al campione una RF della forma del seno cardinale le cui frequenze stimolano la slab di interesse.
È fissata quindi la posizione lungo z .
- **Gradiente di fase** G_ϕ : si accende un gradiente lungo l'asse y per un certo intervallo di tempo che porta gli spin a precedere a velocità differenti. Quando viene spento tornano tutti a precedere alla stessa velocità, ma avranno fase differente lungo y .
La posizione in y è phase encoded.
- **Gradiente di frequenza** G_f : si accende un gradiente lungo l'asse x per un certo intervallo di tempo, che porta gli spin a precedere a velocità differenti. Questo induce gli spin a x differenti a emettere RF durante il rilassamento a frequenze differenti.
La posizione in x è frequency encoded.
- **Presat dat**: contemporanea all'attivazione del gradiente di frequenza.

L'evoluzione del segnale nel tempo che noi abbiamo risulta quindi dato dall'integrale della precessione su tutto il volume di interesse

$$S(t) = \int_V M(x, y, z) e^{i\omega(x, y, z)t} dx dy dz$$

Sapendo che la magnetizzazione dipende dalla densità protonica del campione $M \approx \rho$ e $\omega(x, y, z) = \gamma(B(0) - G \cdot r)$, se andiamo a sostituire otteniamo

$$S(t) = \int_V \rho(x, y, z) e^{i\gamma(B(0) - G \cdot r)t} dx dy dz = \int_V \rho(x, y, z) e^{i\gamma B(0)t - i\gamma(G_x x + G_y y + G_z z)t} dx dy dz$$

Disinteressandoci della fase iniziale e dell'evoluzione in z (concentriamoci sulla costruzione di immagini bidimensionali su una slab), possiamo definire il **vettore d'onda**

$$\vec{k} = \gamma G t = k_x \hat{i} + k_y \hat{j} + k_z \hat{k}$$

Da cui otteniamo il segnale nel tempo lungo la slab

$$S(k_x, k_y) = \int_{slab} \rho(x, y) e^{-i(k_x x + k_y y)} dx dy$$

Si può quindi ottenere la distribuzione spaziale della densità di protoni nella slab in funzione del segnale andando a fare una **antitrasformata di Fourier**

$$\rho(x, y) = \int S(k_x, k_y) e^{i(k_x x + k_y y)} dk_x dk_y$$

Risulta quindi importante vedere come il segnale si presenta nello **spazio k** (anche detto **spazio di Fourier**) a seconda dei metodi di rivelazione. Ogni misura del segnale rappresenta un dot nello spazio k la cui intensità è proporzionale all'intensità del segnale. Facendo l'antitrasformata di Fourier ogni dot rappresenta una sinusode la cui direzione è dettata dall'angolo θ che il vettore d'onda k forma con l'asse k_x e la frequenza risulta direttamente proporzionale al modulo vettore d'onda. L'inviluppo di tutte le sinusoidi relative ai dot nello spazio reale dà l'immagine della slab.

Lo spazio k può essere riempito in vari modi:

- Radiale
- Spirale
- A griglia: riempiamo lo spazio k formando una griglia $M \times N$.
 - o **Codifica in frequenza**: sapendo che $k_x = \gamma G_x t$, accendiamo sempre G_x alla stessa intensità e lo teniamo acceso per un tempo t_2 . Durante l'accensione di G_x acquisiamo dati tramite la DAQ a frequenza v_{DAQ} tale che si prendano M dot quindi
$$t_2 = M \Delta t_2 = \frac{M}{v_{DAQ}} \rightarrow v_{DAQ} = \frac{M}{t_2}$$

Attenzione! La frequenza di acquisizione deve essere tale per cui si evitino effetti di aliasing; quindi, deve essere come minimo due volte la massima frequenza del segnale che si vuole misurare.

- o **Codifica in fase**: sapendo che $k_y = \gamma G_y t$, ad ogni ripetizione accendiamo G_y a valori sempre crescenti con passo p per un tempo sempre fissato t_1 . In questo modo passiamo alla riga successiva dello spazio k per la presa dati.

In questo modo ogni riga dello spazio k viene acquisita in un tempo $T_R = t_1 + t_2 + t_{RF}$ e per acquisire più righe serve ripetere la sequenza con G_y sempre maggiore.

Ciò significa che il tempo totale di acquisizione nel caso in cui si voglia fare l'immagine di una slab del paziente riempiendo lo spazio k con una griglia $N \times M$ risulta pari a NT_R .

Siccome N solitamente è dell'ordine di 128-256 i tempi di formazione di un'immagine sono sempre molto grandi ($\sim 20 \text{ min} - 1 \text{ h}$), grande pecca dell'MRI.

Sullo spazio k poi posso lavorare nel caso in cui siano presenti degli artefatti come puntini troppo luminosi che causano la presenza di onde nell'immagine finale. Nel caso in cui il punto troppo luminoso si trova vicino all'origine dello spazio k nell'immagine finale si trova un'onda a bassa frequenza che può essere eliminata filtrando il segnale centrale dello spazio k . Questo porta l'immagine finale a non trovare più questo artefatto ma ad essere poco risoluta, si vedono bene i grandi contrasti ma si vedono male le minuzie. Al contrario se il puntino troppo luminoso si trova lontano dal centro dello spazio k si osserva una banda ad alta frequenza nell'immagine finale. Nel caso in cui si voglia filtrare questo artefatto si considera solo la parte centrale dello spazio k . In questo modo si filtra l'artefatto, nell'immagine finale non si vedranno bene i contrasti ma si vedranno bene le minuzie.

Tecniche di MRI

Presentiamo ora alcune tecniche utilizzate in ambito clinico per fare immagini tramite risonanza magnetica. Queste tecniche sono descritte da sequenze, cioè un insieme di impulsi RF e gradienti che permettono di evidenziare strutture di interesse nell'immagine.

Sequenza Spin echo (SE)

La **sequenza spin echo (SE)** viene fatta per studiare il rilassamento trasversale causato unicamente dall'interazione fra gli spin adiacenti e non dalle disomogeneità del campo statico.

Questa consiste in un'iniziale impulso RF a 90° causando una rotazione della magnetizzazione attorno all'asse x e portandola fino al piano trasverso xy . Gli spin iniziano quindi a sfasarsi e il segnale della magnetizzazione trasversale inizia a diminuire. Successivamente viene dato un impulso RF a 180° causando una rotazione attorno all'asse y . Gli spin quindi si riflettono attorno ad y ma continuano a ruotare nello stesso senso, portando ad una rifocalizzazione del segnale fino al raggiungimento di un massimo, chiamato *echo*. Il tempo che intercorre fra l'impulso iniziale a 90° e l'echo è detto **tempo di echo T_E** e il segnale a 180° si ha per $T_E/2$.

Siccome tramite l'impulso a 180° abbiamo **annullato tutti gli effetti di disomogeneità**, nel caso in cui non ci fosse interazione spin-spin il segnale di echo dovrebbe essere tanto intenso quanto il segnale iniziale, ma ciò non succede. L'intensità dell'echo è pari a

$$S(T_E) = M_0 e^{-\frac{T_E}{T_2}}$$

Dove T_2 è il **tempo di rilassamento trasversale dovuto unicamente alle interazioni spin-spin**.

Materiali diversi hanno T_2 diversi; quindi, giostrando il tempo di echo T_E è possibile mettere in risalto alcuni tessuti rispetto ad altri (es. $T_2^{liquor} > T_2^{WM}$).

Immagini pesate in T_1 e T_2

Sapendo ora cos'è il rilassamento trasversale e longitudinale, risulta chiaro che **il segnale ottenuto da una MRI con sequenza spin echo dipende dal tempo di echo e dal tempo di ripetizione** come

$$S(T_R, T_E) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}} \left(2e^{-\frac{T_E}{T_1}} - 1 \right) \right) e^{-\frac{T_E}{T_2}}$$

Giostrando T_R e T_E posso giostrare l'immagine ottenuta pesandola in funzione di cosa mi interessa.

- **Pesatura in densità protonica:** se mi interessa sapere la densità protonica voglio che sia prioritario M_0 , quindi devo imporre

$$e^{-\frac{T_R}{T_1}} \approx 0 \quad e^{-\frac{T_E}{T_2}} \approx 1 \quad \text{quindi } T_R \geq 5T_1 \quad T_E \ll T_2$$

- **Pesatura in T_1 :** se mi interessa vedere il rilassamento longitudinale voglio che siano prioritari i termini con $\frac{T_R}{T_1}$, quindi devo imporre che

$$e^{-\frac{T_E}{T_2}} \approx 1 \quad \text{quindi } T_R \leq T_1 \quad T_E \ll T_2$$

- **Pesatura in T_2** : se mi interessa vedere il rilassamento trasversale voglio che siano prioritari i termini con $\frac{T_E}{T_2}$, quindi devo impostare che

$$e^{-\frac{T_R}{T_1}} \approx 0 \text{ quindi } T_R \geq 5T_1 \quad T_E \leq T_2$$

Sequenza gradient echo (GE)

La **sequenza gradient echo (GE)** segue lo stesso principio della spin echo, ma invece che usare due impulsi RF utilizza un singolo impulso a 90° per ruotare la magnetizzazione sul piano trasverso, per poi sfasare e rifasare i gruppi di spin tramite due gradienti del campo con risultato finale un segnale echo. Per sfasare gli spin si usa il **gradiente di rewind** mentre per rifasarli si usa il **gradiente di readout**. Affinché si ottenga un segnale echo è necessario che l'area sottesa ai due gradienti nel piano (t, G) sia la stessa.

Questa sequenza di imaging risulta **molto più veloce della spin echo**, in quanto non devo aspettare i tempi di echo per rifasare, ma posso "forzare" il rifasamento giostrandomi i tempi di applicazione e l'intensità dei gradienti di rewind e readout. A differenza della SE però risulta **sensibile alle disomogeneità del campo**. Quindi questa sequenza viene usata quando risulta necessario fare immagini molto velocemente, a scapito della qualità dell'immagine per colpa delle disomogeneità del campo statico. A volte però risulta importante studiare gli effetti di disomogeneità del campo, quindi, è una win win situation.

Sequenza inversion recovery (IR)

La **sequenza inversion recovery (IR)** si concentra sul tempo di rilassamento longitudinale e serve per attenuare o cancellare il segnale proveniente da un tessuto non di nostro interesse. Sapendo che l'evoluzione della componente longitudinale della magnetizzazione successivamente ad un impulso RF di 180° segue l'equazione di bloch longitudinale

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - 2e^{-\frac{t}{T_1}} \right)$$

Possiamo aspettarci che il segnale dato da un campione intero sarà somma di segnali in questa forma

$$S(t) = \sum_i M_0^i \left(1 - 2e^{-\frac{t}{T_1^i}} \right)$$

Quindi nel caso in cui io voglia annullare il contributo al segnale del tessuto i -esimo, noto il suo T_1^i , mi basta applicare un impulso a 90° di modo che la magnetizzazione vada nel piano trasverso nell'istante in cui

$$1 - 2e^{-\frac{\tau^i}{T_1^i}} = 0 \rightarrow \tau^i = T_1^i \ln 2$$

τ^i è chiamato **inversion time** e risulta strettamente dipendente dal tempo di rilassamento longitudinale del tessuto il cui segnale si vuole attenuare.

La sequenza IR sta alla base di tre tecniche di imaging molto importanti:

- **FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)**: si usa per attenuare il segnale dei fluidi (es liquor). Per $B = 1.5 T$ si ha $\tau_i \approx 1500 - 2500 ms$.

- **STIR (Short Time Inversion Recovery)**: si usa per attenuare il segnale del grasso. Per $B = 1.5 T$ si ha $\tau_i \approx 80 - 150 ms$.
- **DIR (Double Inversion Recovery)**: si fa una doppia inversion recovery usando due impulsi da 180° per attenuare due segnali distinti. Usata principalmente per vedere le placche della sclerosi multipla, attenuando il segnale del liquor e della materia bianca. Per $B = 1.5 T$ si ha $\tau_1^i \approx 2000 - 3000 ms$ e $\tau_2^i \approx 450 ms$.

Risulta quindi ben chiaro che tramite queste sequenze si riescono a studiare bene le strutture dei tessuti di interesse, quindi per l'MRI strutturale. Spesso per evidenziare delle lesioni della barriera ematoencefalica si iniettano nel paziente delle sostanze paramagnetiche che aumentano le distorsioni del campo magnetico statico, diminuendo quindi il tempo di rilassamento trasverso e longitudinale, rendendo ben visibile il punto in cui è presente una lesione dal suo differente tempo di rilassamento.

Functional MRI (fMRI)

La tecnica del **functional MRI (fMRI)** si prefigge come scopo lo studio della funzionalità dei tessuti. Viene utilizzata in ambito di ricerca ed in ambito clinico, in quest'ultimo caso specificatamente per la valutazione delle risposta emodinamica di varie sezioni del cervello a stimoli o compiti, per aiutare il neurochirurgo a capire fino a dove può asportare nel caso di tumori cerebrali.

BOLD e sequenza Echo-planar imaging (EPI)

Gli studi di fMRI cerebrale si basano sulla misura del **segnae BOLD (Blood Oxygen Level Dependent)**, dipendente dalla dimensione dei vasi sanguigni, dal flusso di sangue e dalla sua ossigenazione. Il segnale dura in totale 10 s, con un plateau di 5-6 s.

Questo segnale è dovuto al fatto che i neuroni che reagiscono allo stimolo o al compito hanno bisogno di ossigeno. L'ossigeno viene trasportato dall'emoglobina (Hb). Finchè l'emoglobina è legata all'ossigeno sotto forma di **ossiemoglobina** (HbO_2) si comporta come una **sostanza diamagnetica**, ma quando cede ossigeno alla cellula diventa **deossiemoglobina** (Hb) e risulta **debolmente paramagnetica** a causa della presenza del ferro in essa e causa una distorsione locale del campo statico usato in MRI. La distorsione porta ad una diminuzione di T_2' con conseguente diminuzione di T_2^* , quindi ci aspettiamo che **nelle regioni ricche di deossiemoglobina il rilassamento trasversale sia molto veloce**. Siccome le regioni che reagiscono a stimoli o compiti richiedono ossigeno la risposta emodinamica porta ad un aumento nella regione di ossiemoglobina (HbO_2), quindi nelle immagini di fMRI si osserva un segnale più intenso proveniente dalla regione stimolata piuttosto che dal resto. Nel caso del tumore, per quanto esso utilizzi tanto ossigeno per riprodursi esso non risponde bene agli stimoli, quindi risulta ben distinguibile dai neuroni attivi.

Siccome la risposta emodinamica risulta molto veloce la sequenza da utilizzare per fare fMRI lo deve essere altrettanto. La sequenza utilizzata è chiamata **echo-planar imaging (EPI)** e ha una struttura molto simile a quella della gradient echo.

Lo spazio k viene riempito molto velocemente a zig zag con un unico impulso RF a 90° . Come già visto precedentemente si mandano RF e G_{sel} contemporaneamente, si accende G_ϕ negativo molto intenso di modo che il riempimento parta da in basso a sinistra e si iniziano ad accendere G_f alternando di segno e inframezzando con piccoli G_ϕ di segno positivo per passare alla riga successiva. Questo permette di riempire completamente lo spazio k in poco tempo, osservando molte echo con intensità ovviamente decrescente a causa del rilassamento della componente

trasversale. In questo modo il **tempo di acquisizione** diminuisce fino a **1.5-3 s** dai 20 minuti di una normale SE.

Per quanto l'EPI permette di vedere il BOLD bisogna anche riconoscere che c'è poco contrasto nelle immagini a causa del piccolo tempo di echo e c'è un grande rapporto segnale rumore.

Struttura fMRI

L'fMRI può essere fatta **a riposo** per studiare i network neurali (ambito di ricerca) oppure può essere **task based** (ambito clinico e di ricerca), dove vengono forniti al paziente dei **paradigmi**, compiti o stimoli che hanno come obiettivo le attivazioni di specifiche sezioni del cervello, alternati a momenti di riposo per studiare il fondo.

Un'esperimento **task based** può avere due strutture diversi:

- **Block design:** il paziente è soggetto periodicamente a paradigma e riposo. Permette di avere un buon segnale (una differenza di circa il 5% dallo stato basale), ma la ripetitività può alterare l'affidabilità dello studio.
- **Event related design:** il paziente è soggetto al paradigma ed al riposo senza periodicità, dando una migliore affidabilità del segnale per quanto esso sia poco intenso (differenza dell'1% dallo stato basale).

I paradigmi possono essere di diverso tipo a seconda di quale parte del cervello si vuole analizzare:

- **Motorio:** finger tapping è l'esempio cardine, di toccano le dita quando si vede un lampo;
- **Visivo:** si proietta una scacchiera che si accende e spegne e si vede la reazione del cervello;
- **Verbale:** tramite manopole si associa ad un'immagine una parola o si dicono parole a partire da un'altra e simili;
- **Cognitivo:** abbiamo lo stroop test, si dice il colore di una parola per quanto questa rimandi ad un altro colore, oppure il 2-back working memory test, dove si sentono una serie di consonanti e si deve dire se una è già stata detta nelle due precedenti.

L'fMRI serve per il **planning prechirurgico** per capire quale zone si attivano di più di modo da sapere quanto si può asportare.

Analisi dati

Il segnale $y(t)$ preso tramite la EPI segue il **modello lineare generale**; quindi, ci si aspetta che segua

$$y(t) = \beta x(t) + \varepsilon(t)$$

Dove $x(t)$ è il modello che si fissa dato dalla convoluzione dello stato booleano dello stimolo con il segnale BOLD, β parametrizza quanto è sensibile il BOLD allo stimolo e $\varepsilon(t)$ rappresenta il rumore di fondo, ottenuto tramite misure a riposo. Si fa il fit e si ottiene β .

Diffusion weighted imaging (DWI)

Il **Diffusion weighted imaging (DWI)** ha come obiettivo lo studio dell'autodiffusione dei liquidi all'interno dei tessuti, descritta dalla legge di Fick

$$J = -D \frac{dC}{dx}$$

Dove J è la corrente di molecole su una supericie, C è la concentrazione volumetrica e D è il coefficiente di diffusione. Il **processo di diffusione causa uno spostamento quadratico medio** della posizione delle particelle pari a $\langle(r - r_0)^2\rangle = 6Dt$.

Per studiare questo processo si usa la sequenza **pulsed gradient spin echo (PGSE)**, che combina la gradient echo e la spin echo aggiungendo ai soliti gradienti di selezione, di fase e di frequenza un gradiente di diffusione.

Il **gradiente di diffusione** G_{diff} viene acceso due volte, in entrambi casi per un tempo δ , ad una distanza temporale Δ al centro della quale viene fornito l'impulso di 180° tipico della spin echo. In entrambi i casi l'area sottesa dal gradiente di diffusione nel piano (t, G) deve essere uguale.

Il primo gradiente di diffusione sfasa gli spin, poi viene spento, viene fatto il flip tramite l'RF a 180° e il secondo gradiente dovrebbe rifasare gli spin in quanto ha stessa intensità e tempo di applicazione del primo. A causa del fenomeno di diffusione i gruppi di nuclei si sono spostati causando una non perfetta rifocalizzazione degli spin. Ciò significa che **il segnale decade nel tempo, maggiore è la diffusione maggiore è il tasso di attenuazione del segnale**. Si dimostra che il segnale dipende dal coefficiente di diffusione come segue

$$S = S_0 e^{-bD}$$

Dove b è un parametro dipendente da fattori controllati dallo sperimentatore

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

Vogliamo quindi **determinare il parametro D** tramite fit dei dati come

$$D = -\frac{1}{b} \ln \ln \frac{S}{S_0}$$

Dove S_0 si ottiene imponendo $b = 0 \rightarrow \delta = 3\Delta$.

Per studiare al meglio la diffusione è necessario fare misure veloci; perciò, andiamo a **unire la PGSE alla EPI**: il gradiente di fase iniziale è negativo e molto intenso e dopo l'applicazione dei gradienti di diffusione si esegue una EPI, di modo da riempire velocemente a zig-zag lo spazio k .

Il coefficiente di diffusione misurato però è apparente (**ADC, apparent diffusion coefficient**), in quanto bisogna tenere conto che i liquidi non sono liberi di muoversi nello spazio, ma sono vincolati nelle strutture caratteristiche dei vari tessuti. Per questo motivo, nel caso in cui la struttura della materia in cui si diffonde il liquido sia anisotropo, la **direzione del gradiente di diffusione influisce molto sul segnale**: se G_{diff} è diretto lungo la direzione di diffusione allora il segnale decade molto velocemente, quindi sarà ipointenso, mentre se è diretto normalmente alla direzione di diffusione il segnale decade molto lentamente, quindi sarà ipointenso.

Diffusion tensor imaging (DTI)

Per tenere conto dell'anisotropia di diffusione di un liquido in un tessuto anisotropo, il segnale dipenderà non da un coefficiente di diffusione ma da un tensore

$$S = S_0 e^{-b(x|D|x)}$$

Il **tensore di diffusione** è una matrice simmetrica $3x3$ e in quanto tale può essere diagonalizzata. Gli autovettori e gli autovalori della matrice rappresentano rispettivamente le tre direzioni di maggior diffusione e il coefficiente di diffusione lungo tale direzione. Per ogni voxel si valuta quindi

il tensore di diffusione che, come ogni tensore 3x3, può essere rappresentato come un ellissoide e sono interessanti i casi in cui:

- **Prolato:** $\lambda_1 \gg \lambda_2, \lambda_3$, quindi c'è una direzione specifica di diffusione (tipo riso basmati).
- **Oblato:** $\lambda_1 \approx \lambda_2 \gg \lambda_3$, quindi ci sono due direzioni di diffusione principali (disco schiacciato).

Tramite il tensore di diffusione si possono costruire immagini molto interessanti usando due mappe principali:

- **Diffusività media (MD):** si definisce come

$$MD = \frac{1}{3} \operatorname{tr}(D) = \frac{1}{3} (D_{xx} + D_{yy} + D_{zz})$$

Dove x, y, z rappresentano già le tre direzioni principali di diffusione. Riflette le proprietà fisiche della materia in termini di moto traslazionale, utilizzata per la prognosi accurata di ischemi, disturbi metabolici, infiammazioni, edemi e tumori.

- **Anisotropia frazionaria (FA):** si definisce come

$$FA = \sqrt{\frac{3\sum_i (\lambda_i - \langle \lambda \rangle)^2}{2\sum_i \lambda_i^2}}$$

È definita di modo tale che:

- o Se c'è grande anisotropia di diffusione $FA \approx 1$
- o Se c'è isotropia di diffusione $FA \approx 0$

Le mappe FA sono anche fornite *color coded* e *vector coded*. Permette di osservare bene le zone a maggiore anisotropia e ricostruire i fasci neuronali, dando informazioni strutturali.

Il più grande limite della DWI e DTI è l'interpretazione dei risultati. Pensiamo alle seguenti complicanze cerebrali e all'effetto che hanno su MD e FA:

- Demielinizzazione degli assoni: osservata nella sclerosi multipla, porta ad un aumento dello spazio extracellulare, quindi aumenta l'isotropia di diffusione, quindi $MD \uparrow$ mentre $FA \downarrow$.
- Morte cellulare: porta ad un aumento dello spazio extracellulare, quindi aumenta l'isotropia di diffusione, quindi $MD \uparrow$ mentre $FA \downarrow$.
- Infiammazione: aumenta lo spazio intracellulare, quindi aumenta l'anisotropia di diffusione, quindi $MD \downarrow$ mentre $FA \uparrow$.
- Tumore: aumenta lo spazio intracellulare, quindi aumenta l'anisotropia di diffusione, quindi $MD \downarrow$ mentre $FA \uparrow$.

Cose molto diverse causano comportamenti analoghi, quindi difficoltoso. È sempre da affiancare ad altre tecniche di imaging.

Trattografia

La **trattografia** è una **tecnica di modellazione tridimensionale** usata per rappresentare i tratti neurali utilizzando i dati ottenuti dal DTI. Ad ogni voxel è associato il tensore di diffusione. Si possono avere due approcci:

- **Approccio deterministico:** si identificano i tensori a maggiore anisotropia e si tenta di ricostruire i fasci neurali andando a collegare con continuità le direzioni di diffusione privilegiate di voxel adiacenti.

Questa tecnica permette di avere buoni risultati ma non tiene conto della possibilità di isotropie false: nel caso in cui in una regione di spazio si accavallino fasci neurali con

direzioni di propagazioni perpendicolari le une alle altre, il risultato della misura sarà un tensore di diffusione sferico, senza poter apprezzare l'anisotropia dei singoli fasci.

- **Approccio probabilistico:** per evitare false isotropie si tiene conto delle incertezze nella codifica delle immagini, riuscendo a evitare i problemi legati agli incroci di fibre.

Ultrasuoni

Gli ultrasuoni sono **onde meccaniche** la cui **frequenza supera quella dell'udibile** (20 kHz). Vengono utilizzati in ambito diagnostico e terapeutico.

Produzione di ultrasuoni

La produzione di ultrasuoni sfrutta il fenomeno di **piezoelettricità** di alcuni materiali cristallini. La piezoelettricità è la capacità di un cristallo di **produrre una differenza di potenziale se soggetto ad una sollecitazione meccanica** oppure viceversa, produrre una variazione temporanea delle sue dimensioni nel caso in cui è soggetto ad una differenza di potenziale. Gli ultrasuoni vengono quindi prodotti andando a porre una differenza di potenziale impulsata ai capi di un cristallo piezoelettrico, che inizia a vibrare producendo così degli ultrasuoni, per poi ritornare al suo stato di equilibrio. Nel caso in cui il cristallo piezoelettrico sia una pastiglia, la **lunghezza d'onda dell'ultrasuono prodotto dipende linearmente dal suo diametro** ($T = kd$), quindi più piccolo è il cristallo più grande sarà la frequenza che riesce a produrre.

Il cristallo fa parte di un **trasduttore**, costituito da **materiale di backing** che impedisce la propagazione di ultrasuoni all'indietro, un **cristallo** ed una **lente focalizzante**. Per evitare effetti di diffrazione degli ultrasuoni all'uscita dal trasduttore è necessario lavorare in un range di lunghezze d'onda determinato dalla condizione

$$\theta \approx 0 \rightarrow \sin \theta = \frac{\lambda}{D} \rightarrow \lambda \ll D$$

Dove $D \sim 1 \text{ cm}$, quindi $\lambda < 1 \text{ mm}$. Contando la velocità di propagazione delle onde sonore nei tessuti molli $v \approx 1500 \frac{\text{m}}{\text{s}}$ ciò significa che la frequenza di lavoro è $v = \frac{v}{\lambda} > 1.5 \text{ MHz}$, ben oltre la soglia dell'udibile.

Interazione ultrasuoni-tessuti

La velocità di propagazione degli ultrasuoni all'interno dei tessuti segue $v = \sqrt{\frac{K}{\rho}}$ con K coefficiente di comprimibilità e ρ densità volumetrica del tessuto. L'intensità dell'ultrasuono diminuisce all'interno di un tessuto secondo la **legge di Lambert Beer**

$$I = I_0 e^{-\mu_L x}$$

Dove μ_L è la **costante di attenuazione lineare** che dipende linearmente dalla frequenza dell'onda.

Il modo in cui reagisce un tessuto all'attraversamento di un'onda è descritto dalla sua **impedenza acustica** $Z = \rho v = \sqrt{\rho K}$, tramite cui si può determinare il **coefficiente di riflessione**

$$R = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1}$$

Dove Z_1 è l'impedenza del tessuto di partenza e Z_2 di quello di arrivo. R valuta quanta percentuale dell'intensità dell'onda viene riflessa nel momento in cui essa attraversa la superficie di separazione di due tessuti (anche detta **interfaccia**). Risulta chiaro che

- $Z_2 \approx Z_1 \rightarrow R \approx 0$ quindi no riflessione;
- $Z_2 \gg Z_1 \rightarrow R \approx 1$ quindi l'onda si riflette quasi totalmente;
- $Z_2 < Z_1$ gran parte dell'onda viene trasmessa.

Risulta importante il coefficiente di riflessione in quanto **l'immagine ecografica viene ricostruita a partire dall'onda riflessa**.

Bisogna tenere conto però di altri due fenomeni che possono fare gli ultrasuoni con i tessuti:

- **Diffrazione**: nel caso in cui l'onda colpisca un oggetto di dimensioni paragonabili alla lunghezza d'onda e di impedenza diversa da quella del tessuto d'arrivo l'onda viene diffratta in modo pressoché isotropo.
- **Rifrazione**: nel caso in cui l'onda colpisca un'interfaccia non normalmente il fascio viene deviato causando degli artefatti. Ciò si osserva specialmente per la cistifellea e le cisti.

Ecografia

L'**ecografia** è la tecnica di imaging tramite ultrasuoni. Si ricostruisce un'immagine bidimensionale a partire dalle onde che vengono riflesse quando il fascio interagisce con un'interfaccia. L'**intensità del segnale** misurato (tramite un cristallo piezoelettrico sempre, che traduce la sollecitazione dell'onda in segnale elettrico) rappresenta la differente **impedenza dei tessuti**, mentre la **distanza dalla sonda è valutata a seconda del tempo impiegato dall'eco per tornare alla sonda**. La risoluzione è:

- **Laterale**: due oggetti alla stessa distanza dallo scanner sono ben distinti nell'immagine ecografica se si trovano ad una distanza superiore dell'apertura del cristallo piezoelettrico
- **Assiale**: due oggetti a distanza diversa dallo scanner sono ben distinti nell'immagine ecografica se si trovano ad una distanza superiore della lunghezza d'onda.

L'ecografia viene spesso fatta in **Brightness-mode**, ciò significa che l'intensità del pixel è maggiore più grande è l'intensità del segnale riflesso. Ci sono tre tipi di tecniche di imaging che si basano sull'ecografia:

- **Ecotomografia a scansione multipla**: l'ecografo utilizza una sonda su un braccio meccanico i cui movimenti sono misurati dal computer, vengono fatte più immagini ecografiche e viene ricostruita un'immagine tridimensionale. È utile per fare imaging di organi immobili (addome).
- **Ecotomografia a cortina lineare**: utile per fare imaging di organi in movimento (es. cuore), si utilizza una sonda speciale costituita da più cristalli piezoelettrici che vengono eccitati in successione.
- **Eco-doppler**: utile per lo studio del flusso sanguigno, dalla velocità alle dimensioni dei vasi, sfrutta l'effetto doppler. Viene fatta la codifica in colori: rosso per avvicinamento e blu per allontanamento.

Effetti biologici

Per quanto le onde sonore non sono dannose quanto quelle ionizzanti comunque hanno un effetto sul corpo del paziente. Gli effetti possono essere

- **Termici:** l'assorbimento dell'energia trasportata dall'onda può causare un aumento locale della temperatura dei tessuti, dipendente da frequenza, tempo di esposizione, impedenza del tessuto e circolo ematico, quindi non risulta semplice da valutare.
- **Meccanici:** gli effetti meccanici principali sono tre
 - **Cavitàzione:** è possibile che l'onda di pressione possa provocare localmente delle zone la cui pressione supera quella di vaporizzazione portando a formare dei nuclei di cavitàzione. Spesso le bolle di cavitàzione sono stabili, non aumentano di dimensioni e collassano su sé stesse quando l'onda viene spenta, ma nel caso in cui i tempi di esposizione siano alti e l'intensità dell'onda sia molto grande è possibile che la bolla di cavitàzione aumenti di dimensioni fino al punto in cui la sua frequenza di risonanza è coincidente con la frequenza del fascio, portando al suo scoppio. Nelle prossimità dello scoppio la differenza di pressione risulta tale da poter arrecare danni ai tessuti o rompere macromolecole. Questo comunque è molto difficile che succeda in quanto spesso queste si formano all'interno dei vasi sanguigni, ma il flusso di sangue sposta la bolla di cavitàzione dal raggio di azione del fascio.
 - **Shear stress:** in prossimità dei limiti del fascio di ultrasuoni la differenza di pressione è tale da poter formare delle microcorrenti locali che rischiano di danneggiare i circuiti circostanti.
 - **Rottura di macromolecole:** proteine di grandi dimensioni possono avere regioni diverse in punti diversi dell'onda di pressione, causando rottura delle catene peptidiche.

Ultrasuoni e terapia

Gli ultrasuoni possono essere usati anche in ambito terapeutico:

- **Termoablazione dei tessuti profondi:** sfruttando l'effetto di deposito energetico sotto forma di calore è possibile usare degli ultrasuoni a bassa frequenza (di modo che vadano in profondità, 20kHz-3MHz) e ad alta intensità (1 kW/cm^2) che riescono a causare degli aumenti di temperatura locali fino a $60-80^\circ\text{C}$, portando all'istantanea apoptosi cellulare. Questo viene usato per trattare fibromomi uterini, lesioni ossee e tumori prostatici.
- **Neuromodulazione:** vengono utilizzate onde sonore di intensità molto minore per la stimolazione di produzione di molecole da parte del sistema nervoso centrale.

Radiazioni ionizzanti

Per radiazioni ionizzanti si intendono onde elettromagnetiche e particelle la cui energia risulta tale da poter causare la ionizzazione della materia. Tratteremo principalmente radiazioni elettromagnetiche (raggi γ e X) la cui energia è superiore a 13.6 eV (energia di legame dell'elettrone nell'idrogeno). Lo studio è iniziato grazie a rontogen e vengono utilizzati sia in ambito diagnostico (CT) sia in ambito terapeutico (radioterapia).

Produzione raggi X

I raggi X vengono prodotti tramite un **tubo a raggi X** che è costituito da un tubo in cui viene fatto il vuoto con ad una estremità un filo di rame dall'altra parte una placca di materiale pesante come il tungsteno. Il filo di rame viene posto ad alta tensione, portando alla liberazione degli elettroni nelle shell più esterne, che vengono successivamente accelerati da una ddp verso il tungsteno. Interagendo con il tungsteno vengono **bruscamente decelerati emettendo fotoni** che vengono fatti

uscire da una apertura adibita. Solamente il 2% di questi fotoni sono nel range di energie di nostro interesse. I fotoni possono essere emessi per due motivi principali:

- **Radiazione di frenamento (bremsstrahlung)**, 80% della radiazione emessa): l'elettrone, interagendo con il campo coulombiano dell'atomo bersaglio viene deflesso, portando ad una sua decelerazione e ad una conseguente emissione di fotoni. L'energia dei fotoni che vengono emessi dipende dal numero di protoni dell'atomo, dalla massa dell'elettrone e dall'energia dell'elettrone. Nel caso in cui la deflessione sia lontana dal nucleo il fotone emesso sarà poco energetico e la sua energia aumenta all'avvicinarsi dell'elettrone al nucleo, fino al suo valore di soglia massimo ottenuto tramite una collisione diretta elettrone-nucleo. L'energia rilasciata dall'elettrone durante il frenamento ha le seguenti dipendenze:

$$-\langle \frac{dE}{dx} \rangle \propto \frac{Z^2 E_e}{m_e^2} \ln \ln \frac{183}{Z^3}$$

Se un elettrone viene accelerato in una ddp da 5kV allora il fotone a massima energia che può emettere è a 5keV.

Lo **spettro di fotoni è quindi linearmente decrescente con l'energia**, fino al massimo visto ora. Per diminuire il quantitativo di radiazione a cui è soggetto il paziente si filtra lo spettro di energia a bassa energia in quanto non ha utilizzo in ambito né diagnostico né terapeutico.

- **Transizioni atomiche** (20% della radiazione emessa): l'elettrone collide con un elettrone nell'orbitale K (*innermost*) scalzandolo e lasciando una lacuna, che viene riempita da un elettrone nell'orbitale immediatamente successivo con il rilascio di un fotone la cui energia è fissata e pari alla differenza di energia fra i due livelli energetici. Siccome l'energia degli orbitali atomici è quantizzata **questi fotoni hanno energia fissata dipendente dal materiale** di cui è fatto il bersaglio. Per il tungsteno i livelli energetici caratteristici sono 58 e 67 keV, mentre per il molibdeno sono 17 e 19 keV (usato per contrasto mammella).

Immagine RX

Per fare **un'immagine con i raggi X** si pongono sequenzialmente tubo di raggi X, collimatore iniziale, paziente, collimatore secondario e lastra fotografica. L'immagine che viene impressa nella lastra fotografica è bidimensionale e **dipendente dall'attenuazione dei raggi X** nell'attraversare la regione d'interesse. Siccome la lastra si annerisce quando viene colpito da radiazione, le regioni a maggiore attenuazione risulteranno più chiare, mentre quelle a minore attenuazione saranno più scure.

L'attenuazione dei raggi X viene sempre descritta dalla legge di Lambert-Beer, dove si deve tenere conto del fatto che la radiazione può attraversare più tessuti a coefficiente di attenuazione lineare diverso

$$I(x) = I_0 e^{-\int_0^x \mu_l(x') dx'} \rightarrow T = \frac{I(x)}{I_0} = e^{-\int_0^x \mu_l(x') dx'}$$

Dove T è detta trasmittanza del fascio. Il coefficiente di attenuazione lineare dipende dalle proprietà del materiale e dai metodi di interazione dei fotoni con la materia

$$\mu_l = \frac{\rho N_A}{A} \mu_a$$

Dove ρ p la densità del materiale, A il numero di massa e μ_A **il coefficiente di attenuazione atomico**, pari alla somma delle sezioni d'urto d'interazione fotone materia:

- **Effetto fotoelettrico:** il fotone viene assorbito da un elettrone degli orbitali interni portando alla sua liberazione con energia $E_e = E_\gamma - E_b$. Dominante a basse energie del fotone ($< 100 \text{ keV}$). L'angolo di emissione dell'elettrone è isotropo a basse energie del fotone, ma a mano a mano che aumenta l'energia il fotoelettrone viene emesso collineare al fotone.
- **Scattering Compton:** il fotone scatterà contro un elettrone degli orbitali interni, fornendogli abbastanza energia da liberarsi e cambiando la sua direzione e lunghezza d'onda. Fenomeno dominante ad alte energie del fotone ($> 100 \text{ keV}$).
- **Scattering Rayleigh:** scattering coerente del fotone contro un elettrone, cambia unicamente direzione senza cambiare energia.

Non si usano fotoni di energia maggiore di 1.02 MeV in quanto c'è la possibilità di produzione di coppie e^+e^- , che causerebbero ionizzazione non desiderata (sciami elettromagnetici).

Danni biologici da radiazioni ionizzanti

Le radiazioni ionizzanti possono essere quindi direttamente ionizzanti o indirettamente ionizzanti.

- **Direttamente ionizzanti:** Nel caso di particelle cariche la ionizzazione è diretta e descritta dalla legge di Bethe-Bloch dove si vede la dipendenza
$$\frac{dE}{dx} \propto \frac{z^2}{\beta^2}$$
Quindi maggiore è la carica maggiore è la ionizzazione, allo stesso tempo minore è β (quindi meno è relativistica, più è massiva) più ionizza. Per questo motivo è sensato vedere che
 - **Particelle α :** sono molto ionizzanti in quanto molto massive e cariche. Se hanno 3 MeV di energia si fermano dopo tre centimetri e producono 4000 coppie di ioni al millimetro.
 - **Particelle β :** positroni ed elettroni sono poco carichi e molto relativistici (in realtà la bethe bloch non descrive bene). In generale se hanno 3 MeV si fermano dopo 10 cm e formano 4 coppie di ioni al millimetro.
- **Indirettamente ionizzanti:** sono raggi X e γ e interagiscono come abbiamo visto precedentemente con la materia. Possono fare:
 - **Danni diretti:** rottura di macromolecole della cellula, membrane e addirittura DNA (poco probabile a causa delle dimensioni del DNA, nm, e della lunghezza caratteristica di ionizzazione, mm)
 - **Danni indiretti:** idrolisi dell'acqua portando alla formazione di radicali liberi che si legano molto facilmente, formando molecole tossiche come l'acqua ossigenata (H_2O_2) e perossido di idrogeno (HO_2). Questo rappresenta i 2/3 dei danni da radiazioni indirettamente ionizzanti.

In generale i danni biologici da radiazioni ionizzanti possono essere suddivisi in tre fasi:

- **Fase fisica:** ionizzazione della materia e formazione di radicali liberi ($\sim 10^{-10} \text{ s}$);
- **Fase chimica:** radicali liberi e molecole danneggiate interagiscono fra loro ($\sim s - h$);
- **Fase biologica:** danni somatici o germinali manifesti sull'individuo o sulla prole (\sim settimane-anni).

Radioterapia

La **radioterapia** è una tecnica di terapia oncologica che sfrutta le radiazioni ionizzanti. Si basa sull'ipotesi che le **cellule tumorali risultano maggiormente radiosensibili delle cellule sane** in quanto

i loro meccanismi di ricostituzione dei tessuti danneggiati sono meno efficaci. Per questo motivo l'obiettivo è danneggiare il tessuto tramite radiazioni ionizzanti frazionando la dose assorbita dal tessuto nel tempo, di modo che fra una esposizione e la successiva si dà la possibilità ai tessuti sani di ricostituirsi, mentre i tessuti tumorali non riescono, fino al raggiungimento dell'apoptosi cellulare.

L'obiettivo della radioterapia può essere la **cura del tumore**, con la totale debellazione dei tessuti malati, oppure una **cura palliativa**, dove riducendo le dimensioni del tumore si riesce a migliorare la qualità della vita del paziente, diminuendo i sintomi. Viene sempre affiancata ad altre cure, che possono essere chemioterapia o chirurgia. I danni da radiazione si presentano nelle settimane successive alla terapia, come dermatiti o simili, e c'è il rischio che colpiscono tessuti sani provocando la formazione di malattie neoplastiche, ma i benefici sono estremamente migliori dei rischi.

Il ruolo del fisico medico nel planning di radioterapia è valutare la dose assorbita dal paziente e controllare il corretto funzionamento dei macchinari. Inoltre, gestisce il **treatment planning system (TPS)**, il software con cui si calibrano i parametri della macchina utilizzata per la terapia. Il TPS può essere fatto in:

- **Modalità diretta:** si manipolano direttamente i parametri della macchina e si controlla che la dose assorbita sia quella desiderata.
- **Modalità inversa:** si fornisce al software la dose che deve essere fornita al paziente ed essa gestisce automaticamente i parametri.

Ovviamente prima e durante la terapia è necessario fare **imaging** per conoscere la geometria del tumore e la sua evoluzione, per valutare la sua risposta alla terapia. Spesso si usano **CT e MRI**. Per mantenere la riproducibilità e precisione delle immagini e della terapia vengono utilizzati degli **immobilizzatori** che impediscono al paziente di muoversi.

Forniamo ora un po' di tecniche di radioterapia:

- **Terapia convenzionale con LINAC:** per LINAC si intende una macchina acceleratrice lineare di elettroni. È costituito da un filo di metallo che viene riscaldato per poter liberare elettroni. Questi vengono focalizzati tramite quadrupoli all'interno di un'acceleratore a RF, vengono fatti deviare tramite un magnete e vengono fatti collidere su una lastra di tungsteno, dove vengono emessi fotoni per i motivi visti precedentemente. I fotoni attraversano un primo collimatore il cui compito è rendere l'intensità del fascio spazialmente uniforme, attraversano delle camere ad acqua con rivelatori per misurare la dose fornita al paziente e attraversano un ultimo collimatore *multi leaf*, i cui strati si muovono durante la terapia seguendo i risultati di una CT per collimare il fascio lungo la geometria del tumore. Il fascio viene focalizzato nell'isocentro del macchinario e il lettino, come la testa del macchinario, ha la possibilità di muoversi. Questo per colpire il tumore da più angolazioni, di modo da fornire ad esso la dose necessaria ma diminuire la dose fornita ai tessuti circostanti, spalmandola.
- **Terapia ibrida con LINAC:** utilizzata per fare imaging contemporaneamente alla terapia, che sia PET o MRI.
- **Tomografia:** il paziente viene messo all'interno di un ring di emettitori di raggi X e di rivelatori che può fare dall'1 a 10 giri al minuto. Il lettino è mobile. Questa tecnica permette di fare radioterapia e imaging CT contemporaneamente.
- **Radiochirurgia:** per tumori che non si riescono a trattare con chirurgia normale

- **Cyber knife:** viene utilizzato un tubo a raggi X a bassa energia ed un sistema di tracciamento dei movimenti del paziente, di modo che se avviene un movimento brusco si ferma la terapia per evitare danni non desiderati.
- **Gamma knife:** viene utilizzato cobalto-60, emettitore di raggi γ.
- **Adroterapia:** viene utilizzato un sincrotrone per fare collisioni di protoni e ioni pesanti con il tessuto tumorale. Risulta efficace in quanto studiando la deposizione di energia nei tessuti, come diretta conseguenza della Bethe-Bloch, la deposizione di energia risulta bassa a piccole profondità e viene deposta la quasi totalità di energia in una piccola regione spaziale, detta picco di Bragg. La profondità del picco di Bragg dipende dalla energia della particella. In questo modo si ha una tecnica di radioterapia che danneggia poco i tessuti circostanti al tumore, a differenza della radioterapia con LINAC convenzionale. Unica pecca è che costa tanto ed è poco diffusa in quanto serve un sincrotrone.
- **Radioterapia intraoperatoria:** successivamente all'asportazione di un tumore si utilizza un acceleratore di elettroni lineare che vengono sparati direttamente sulla carne viva per debellare le possibili cellule tumorali che non sono state tolte tramite asportazione.
- **Brachiterapia:** consiste nell'immissione di emettitori di radiazioni ionizzanti in prossimità del tumore, dove vengono lasciati per più o meno tempo, di modo che danneggino unicamente il tumore. Si ha
 - **Basso dosaggio (LDR):** vengono immessi dei semi di isotopi di palladio, iodio e cesio da mesi a settimane.
 - **Alto dosaggio (HDR):** vengono usati dei semi di isotopi di iridio per poco tempo.

Tomografia computerizzata (CT)

La **tomografia computerizzata (CT)** è una tecnica di imaging che utilizza i raggi X per costruire immagini tridimensionali a differenza della RX. Il paziente viene posto fra l'emettitore di raggi X ed un rivelatore di fotoni, il quale misura l'attenuazione del fascio e ricostruisce in post-produzione il **profilo di attenuazione della regione di interesse** facendo misure ripetute ad angolazioni differenti. Supponendo che il fascio sia monocromatico (energia costante) dalla legge di Lambert-Beer si vede che

$$I(x) = I_0 e^{-\int_l^x \mu_l(x') dx'} \rightarrow p = -\ln \ln \frac{I(x)}{I_0} = \int_l^x \mu_l(x') dx'$$

La CT, quindi, misura il parametro p a diverse angolazioni (**forward projection**) e come obiettivo ha quello di stimare il coefficiente di attenuazione del tessuto voxel per voxel, "spalmando" all'indietro la misura di p sfruttando il fatto che è lineare in x (**back projection**).

Il coefficiente di attenuazione lineare viene misurato in **unità Hounsfield (HU)**, definite come

$$HU = \frac{\mu_{tessuto} - \mu_{acqua}}{\mu_{acqua}} \cdot 100$$

Nel caso in cui il fascio sia policromatico si va incontro al fenomeno di **beam hardening**, in quanto le componenti del fascio a minor energia vengono assorbite prima rispetto alle altre; quindi, a mano a mano che il fascio penetra il tessuto più ad alte energie si sposta il suo spettro, rendendo non lineare in x il parametro p che abbiamo misurato prima. Infatti, se il fascio ha spettro $S(E)$

$$I(x) = I_0 \int_0^E S(E) e^{-\int_l^x \mu_l(x', E) dx'} dE$$

Questo porta al ***cupping*** dell'immagine (bordi dell'immagine meno attenuati del resto). Per evitare ciò si fa una double energy CT.

Dopo il processo di forward projection quindi si ottiene il **sinogramma**, immagine rappresentante il profilo di attenuazione. Su questo sinogramma viene fatta inizialmente una **trasformata di Fourier**, di modo che il segnale possa essere **filtrato** per evitare artefatti nell'immagine finale (es. sfocature in corrispondenza della maggiore attenuazione, si evitano facendo una convoluzione del segnale con segnale negativo in corrispondenza dei bordi). Fatto il filtering necessario si attua una **antitrasformata di Fourier** per ritornare al sinogramma questa volta filtrato e si attua una **antitrasformata di Radon**, per passare dal profilo di attenuazione all'immagine finale della CT. Questo è detto ***filtered back projection***.

Protezione da radiazioni ionizzanti e non ionizzanti

Protezione da radiazioni ionizzanti

La protezione da radiazione ionizzanti risulta essenziale durante delle tecniche radiologiche, che possano essere imaging o radioterapia. In una tecnica radiologica si possono individuare tre regioni di interesse: **sorgente, ambiente e mezzo/recettore** (nel caso in cui sia un mezzo biologico). La dosimetria si occupa dello studio di tutte e tre le regioni, mentre la radioprotezione solamente della terza.

Dosimetria

La **dosimetria** si occupa di definire e quantificare le grandezze che descrivono l'interazione della radiazione con i mezzi. Concentriamoci unicamente su radiazioni indirettamente ionizzanti, quindi sui fotoni. Si definiscono:

- **Grandezze caratteristiche della sorgente:** nel caso in cui si parli di radiazioni emesse da radionuclide ci interessa l'Attività, mentre nel caso in cui si parli di raggi X ci interessa il rendimento del tubo a raggi X.
- **Grandezze di campo:** si possono definire in funzione del numero di fotoni/particelle
 - **Fluenza di particelle:** $\phi = \frac{dN}{da}$ dove a è la superficie investita;
 - **Tasso di fluenza di particelle:** $\varphi = \frac{d\phi}{dt} = \frac{d^2N}{dadat}$;
 - **Radianza di particelle:** $p = \frac{d\varphi}{d\Omega} = \frac{d^3N}{dadtd\Omega}$ dove Ω è l'angolo solido investito;
 - **Spettro di radianza di particelle:** $p_E = \frac{dp}{dE} = \frac{d^4N}{dadtd\Omega dE}$.

O in funzione dell'energia emessa:

- **Fluenza di energia:** $\Psi = \frac{dR}{da}$ dove a è la superficie investita e R è l'energia totale trasportata dalla radiazione;
- **Tasso di fluenza di energia:** $\psi = \frac{d\Psi}{dt} = \frac{d^2R}{dadat}$;
- **Radianza di energia:** $r = \frac{d\psi}{d\Omega} = \frac{d^3R}{dadtd\Omega}$ dove Ω è l'angolo solido investito.

Sta di fatto che le grandezze corrispondenti possono essere ottenute le une dalle altre tramite la relazione

$$\Psi = E\phi$$

Dove E è l'energia totale trasportata dalla radiazione

- **Grandezze dosimetriche:** descrivono l'interazione radiazione-mezzo. Non vengono utilizzate in clinica, ma servono per la definizione dei limiti legali.

- o **Kerma:** *Kinetic energy released to matter*, grandezza puntuale, rappresenta l'energia cinetica trasferita dal fotone agli elettroni per effetto compton o fotoelettrico, per unità di massa

$$K = \frac{d\bar{E}_t}{dm} \quad (Gy = \frac{J}{kg} = Gray)$$

- o **Dose assorbita:** grandezza volumetrica, rappresenta l'energia assorbita dal tessuto che gli è stata fornita dai fotoelettroni nel volume di interazione, sempre in unità di massa

$$D = \frac{d\bar{E}_a}{dm} \quad (Gy = \frac{J}{kg} = Gray)$$

In generale il Kerma costituisce il limite superiore che può assumere la dose assorbita e dipende dalla attenuazione del tessuto, in quanto l'energia che può trasferire il fotone diminuisce a causa del coefficiente di attenuazione lineare, ma nel caso in cui non sia presente attenuazione K risulta costante e si può fare una valutazione della relazione presente fra D e K . Diccome gli elettroni hanno probabilità di interazione proporzionale alla distanza dal punto di interazione $\gamma - e$, si ha una regione di **build-up** in cui D cresce con la distanza ed una regione di **equilibrio elettronico** in cui raggiunge il suo valore massimo. Dato g frazione di energia emessa dai fotoelettroni come radiazione di frenamento, nella regione di equilibrio si ha che

$$D = K(1 - g)$$

Come già detto le grandezze dosimetriche non sono direttamente misurabili.

Radioprotezione

La **radioprotezione** si occupa di ottimizzare il rapporto rischio/beneficio di una pratica radiologica per il recettore. Quindi si occupa direttamente del recettore. I danni da radiazione possono essere:

- **Deterministici:**
 - o Il danno è somatico;
 - o È presente una soglia di radiazione oltre la quale si manifestano;
 - o Il danno è proporzionale al quantitativo di radiazione;
 - o Il tempo di latenza è piccolo (giorni-mesi);
 - o È ben definibile un rapporto causa-effetto.
- **Stocastici:**
 - o Il danno è somatico o germinale;
 - o Non è presente una soglia di radiazione sotto la quale non si manifestano;
 - o Il danno non è proporzionale al quantitativo di radiazione;
 - o Il tempo di latenza è grande (anni-decenni);
 - o Non è ben definibile un rapporto causa effetto.

Ovviamente radiazioni differenti avranno impatto differente sui tessuti, ognuno dei quali risulta più o meno radiosensibile per diversi motivi. Per questo motivo dalla dose assorbita si definiscono le **grandezze protezionistiche**:

- **Dose equivalente:** è una grandezza riferita al tessuto e tiene conto della capacità di danno di diverse radiazioni per un tessuto

$$H_t = \sum_r w_r D_{r,t}$$

Dove w_r è il fattore di pericolosità di una radiazione ionizzante, riferita all'effetto di una radiazione elettromagnetica (quindi $w_r^{EM} = 1$, gli altri sono maggiori).

- **Dose efficace:** è una grandezza riferita al paziente, che tiene conto della sensibilità dei vari tessuti alle radiazioni

$$E = \sum_t w_t H_t$$

Dove w_t è il fattore di sensibilità di un tessuto alle radiazioni. Il valore più alto è alle gonadi, successivamente si va al midollo osseo e così via.

Siccome le grandezze protezionistiche sono definite in funzione di parametri adimensionali ottenuti tramite studi epidemiologici **non possono essere misurate direttamente**, ma vengono valutate a priori per determinare un valore limite legale.

Le **grandezze dosimetriche protezionistiche** sono definite di modo da essere misurabili e rappresentare una stima per difetto delle grandezze protezionistiche, di modo che, nel caso in cui da misura i valori siano entro la dose prescritta si è sicuri di non star superando i limiti legali. Le grandezze protezionistiche dosimetriche sono **l'equivalente di dose personale** e **l'equivalente di dose ambientale**.

Le figure professionali in ambito di radioprotezione sono:

- **Esperto di radioprotezione:** fa misure dosimetriche per la protezione degli ambienti e dei lavoratori (con l'aiuto del medico competente).
- **Fisico medico:** fa misure dosimetriche per la protezione dei pazienti fra imaging, medicina nucleare e radioterapia.

Protezione da radiazioni non ionizzanti

Le radiazioni non ionizzanti hanno certamente meno impatto delle radiazioni ionizzanti, ma comunque bisogna proteggersi. In generale le radiazioni non ionizzanti possono avere:

- **Effetti nocivi:** assicurato danno al tessuto.
- **Effetti biologici:** non è presente un danno ma comunque una modifica.

Inoltre, possono avere effetti diretti nel caso in cui siano dati da interazione diretta campo-tessuto oppure indiretti nel caso in cui sia dovuto ad interazione con un altro oggetto nel campo.

A seconda del campo e dell'intensità gli effetti possono essere diversi:

- **Interazione con campo elettrico oscillante a bassa frequenza:** si possono formare delle cariche elettriche indotte, dipoli elettrici e conseguente ridirezionamento dei dipoli elettrici. Questi effetti dipendono dalla conducibilità e permettività elettrica dei tessuti.
- **Interazione con campo magnetico a bassa frequenza:** si possono formare dei campi elettrici indotti locali e delle correnti indotte. Questi effetti dipendono dalla conducibilità elettrica e dalla geometria dei tessuti, i quali agiscono da spirali.
- **Assorbimento di energia elettromagnetica:** ad alta frequenza (>100 kHz) l'energia dell'onda elettromagnetica viene assorbita dai tessuti sotto forma di calore causando aumenti di temperatura. Viene descritto dal **tasso di assorbimento specifico (SAR)**. Il SAR è definito come

$$SAR = \frac{1}{V} \int_V \frac{\sigma |E|^2}{\rho} d^3 r$$

La SAR dipende da vari parametri, quali la frequenza e l'intensità del segnale, la geometria del recettore e le sue proprietà elettriche. Viene valutata in condizione di assorbimento massimo di energia elettromagnetica; quindi, in condizioni in cui i fronti d'onda del segnale elettromagnetico sono paralleli gli uni agli altri e di risonanza. Queste valutazioni vengono fatte su manichino di dimensioni tipiche e costituito da acqua e gel, chiamato **SAM** (*Standard Anthropometric Model*), di modo da poter fare una valutazione dei limiti.

In generale l'assorbimento di energia non deve causare un aumento della temperatura di 0.5 °C in tutto il corpo (1 °C se permesso dal medico curante) e i limiti superiori di temperatura che possono essere raggiunti devono essere di

- o 38 °C per la testa;
- o 39 °C per il corpo;
- o 40 °C per gli arti.

Protezione per NMR

In una pratica di MRI bisogna tenere in conto dei seguenti fattori di rischio:

- **Presenza di un campo di induzione magnetica costante (B_z)**: questo può causare
 - o Spostamenti meccanici: nel caso in cui siano presenti dei materiali ferromagnetici. In condizioni standard non c'è rischio per il paziente in quanto il quantitativo di ferro in corpo risulta molto basso e legato in strutture che ne alterano la sensibilità ai campi.
 - o Spostamenti di lorentz: cariche in moto possono essere soggette a deviazioni. Questo può comportare una diminuzione dell'intensità dei segnali trasportati dai neuroni, ma si osserva una diminuzione del 10% solamente per campi >20 T.
- **Presenza di gradienti di campo magnetico (G)**: questi gradienti, essendo variabili nel tempo, possono portare alla formazione di microcorrenti nei tessuti, causando ad esempio spasmi muscolari o attivazioni neuronali involontarie. Per evitare questo si ha come linea guida quello di mantenere la variazione inferiore a 7 T/s.
- **Presenza di impulsi RF**: solo una piccola parte dell'energia trasportata dall'RF viene usata per eccitare i gruppi di spin, il resto viene assorbito sotto forma di calore. Per evitare un aumento eccessivo della temperatura dei tessuti del paziente l'ambiente in cui viene fatta l'MRI è a temperatura e umidità controllata (22 °C, 50%).
- **Presenza di liquidi criogenici**: siccome sono presenti magneti superconduttori è necessario che vengano mantenuti a temperature basse tramite liquidi criogenici ad alta pressione (azoto liquido). È possibile che avvenga il fenomeno di quenching, per un incidente con i macchinari o per un aumento della temperatura dei solenoidi incontrollato si vaporizza l'azoto liquido ed esce dalle camere ad esso adibite. In questo caso sia il paziente che il personale vengono messi in sicurezza uscendo dalla camera.

Medicina nucleare

La **medicina nucleare** consiste in tecniche di terapia ed imaging che utilizzano **radionuclidi** che vengono somministrati al paziente chelati in macromolecole che si legano ai tessuti di interesse. Ci concentriamo principalmente sulle tecniche di imaging: **scintigrafia**, **SPECT** e **PET**. Queste tecniche hanno una grande sensibilità ma bassa specificità. Inoltre, la risoluzione spaziale non è il massimo: rispetto all'MRI (1 mm) abbiamo scintigrafia e SPECT (5-7 mm) e PET (4.5 mm).

Produzione di radionuclidi e radiofarmaci

Quando viene somministrato un radionuclide bisogna sempre tenere conto che la sua emivita risulta diversa da quella normale, segue la relazione

$$\frac{1}{T_2} = \frac{1}{T_{2^*}} + \frac{1}{T_2^b}$$

Dove T_2^b rappresenta il contributo biologico all'emivita del radionuclide.

Per scintigrafia e SPECT il radionuclide più utilizzato è il **tecnezio metastabile (Tc-99m)**, emettitore γ con emivita circa 6 ore. Esso viene prodotto all'interno di generatori dal **molibdeno (99-Mo)**, il quale fa decadimento β^- e γ a cascata con vita media di 67 ore



All'interno del generatore il molibdeno risulta bloccato in un reticolo che non ne permette il movimento, ma quando decade in Tc-99m risulta libero dal reticolo e viene eluito tramite soluzione fisiologica dal generatore a mano a mano che viene prodotto.

Il Tc-99m successivamente viene legato in SalI che possono essere chelati in molecole di interesse biologico. Quando è nei tessuti decade emettendo un fotone che viene successivamente rivelato, dandoci informazioni sulla posizione in cui si è legato.

Nell'ambito della PET vengono invece utilizzati degli **emettitori β^+** , isotopi di molecole fisiologicamente essenziali (C, N, O, F). Questi radionuclidi hanno **emivita piccolissima** (nell'ordine dei minuti) e vengono prodotti *in loco* tramite collisione di protoni sui nuclei di interesse con ciclotroni. Un esempio importante è ^{18}F , che può sostituire l'idrogeno in molecole complesse.

Scintigrafia e SPECT

La **scintigrafia ad emissione di fotone singolo** è una tecnica di imaging bidimensionale utilizzata principalmente per studio di lesioni ossee (scintigrafia ossea), ma anche in altri ambiti diagnostici (diverticolo di Meckel). Nel caso di scintigrafia ossea si usa Tc-99m chelato con difosfonato, si lascia tempo alle ossa di assorbire questo radionuclide e dopo 3 ore dalla somministrazione inizia la presa dati.

La **tomografia a emissione di singolo fotone (SPECT)** è una tecnica di imaging tridimensionale utilizzata in diversi ambiti:

- **Imaging miocardico in perfusione (SPECT-MPI)**: il radionuclide viene somministrato in fase acuta da sforzo per lo studio di patologie coronariche.
- **Imaging cerebrale in perfusione (SPECT-BPI)**: utilizzato per studiare la capacità dei metaboliti di raggiungere determinati tessuti del cervello. Spesso queste immagini vengono affiancate ad altre strutturali (MRI-T1).

Gamma camera

Sia per la scintigrafia sia per la SPECT, il sistema di rivelazione dei fotoni è costituito dalla **gamma camera**, un dispositivo che converte la rivelazione di fotoni in segnale elettrico. È costituito da:

- **Collimatore**: griglia di materiale molto denso (piombo o tungsteno) costruito di modo tale che al rivelatore arrivino unicamente i fotoni che giungono perpendicolarmente ad esso. Bisogna tenere conto di possibili falsi positivi, fotoni scatterati all'interno dei tessuti e di

fotoni che riescono ad oltrepassare il collimatore anche se non giungono perpendicolari ad esso.

- **Scintillatore:** materiale cristallino che emette fotoni nel range del visibile quando viene eccitato da una radiazione. Questo è dato dalla struttura dei livelli energetici in un cristallo, pressoché continui e suddivisi in banda di valenza e banda di conduzione suddivisi da un range di energie proibite. Quando un fotone colpisce lo scintillatore fornisce abbastanza energia ad uno degli elettroni nella banda di valenza per saltare alla banda di conduzione, per poi rilassarsi e tornare alla banda di valenza emettendo un fotone nel range del visibile. Questo fotone però può essere assorbito in un altro punto del materiale (autoassorbimento), rendendo il materiale opaco ai fotoni da esso stesso emessi. Per questo motivo viene drogato e di conseguenza si formano dei livelli energetici intermedi fra banda di valenza e di conduzione, di modo che quando un fotone eccitato si dissecchia lo fa per step successivi, emettendo più fotoni ad energia minore che riescono ad attraversare il cristallo senza essere riassorbiti.
- **Fotomoltiplicatore:** dispositivo che converte i fotoni emessi dal scintillatore in segnale elettrico. È costituito da un fotocatodo e da dinodi a tensione progressivamente crescente. Quando il fotone colpisce il fotocatodo vengono emessi elettroni per effetto fotoelettrico (principalmente questo perché siamo a basse energie). Gli elettroni vengono attratti al dinodo più vicino, dove collidono e formano sciami elettronici, per poi andare al dinodo successivo e così via. Gli elettroni vengono quindi moltiplicati ad ogni passo, fino ad arrivare all'anodo e fornire un segnale elettrico.

PET

La **tomografia a emissione di positroni (PET)** è una tecnica di imaging che fornisce informazione sulla fisiologia dei tessuti. Si utilizzano emettitori β^+ , prodotti come già visto. I positroni emessi dal decadimento di questi radionuclidi attraversano il tessuto per un piccolissimo tempo (circa 0.1 mm) prima di incontrare un elettrone, **annichilarsi ed emettere due fotoni back to back** ($180^\circ \pm 0.25^\circ$) ad energia fissata ($511 \text{ keV} \pm 40 \text{ eV}$). Il campo di utilizzo più grande è l'oncologia, dove si sfrutta il fatto che i tessuti tumorali utilizzano una maggiore quantità di glucosio iniettando il **fluoro-desossiglucosio (FDG)**, glucosio in cui si sostituiscono gli idrogeni con $18F$.

Siccome vengono emessi due fotoni back to back è necessario avere un sistema di rivelazione a 360° , costituito da **detector block** costituiti da una serie di collimatori-scintillatori-fotomoltiplicatore di piccole dimensioni per aumentare la risoluzione. Nel caso in cui due rivelatori diametralmente opposti rivelino un segnale entro 10 ns l'uno dall'altro si può considerare il segnale simultaneo e ritenere che i due fotoni siano provenienti dalla stessa annichilazione. Questo ci permette di avere una **linea di risposta (LOR)** in cui si suppone sia l'annichilazione. Per avere una stima della posizione sulla LOR si utilizzano dei rivelatori a **tempo di volo (TOF)** i quali hanno una precisione dell'ordine del centinaio di picosecondi.

Si deve tenere conto però di possibili falsi positivi per pura causalità e dei risultati dello scattering Compton. In generale la risoluzione della PET risente delle dimensioni degli scintillatori, del tempo di volo dei positroni prima dell'annichilazione e della piccola variabilità nell'angolo di emissione dei fotoni. Teoricamente si riesce ad avere una risoluzione di 2.5 mm ma praticamente stiamo a 4.5 mm.