

**Imaging con Risonanza Magnetica
Nucleare**

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

o

Risonanza

radiazioni non ionizzanti

Dove nello spettro elettromagnetico

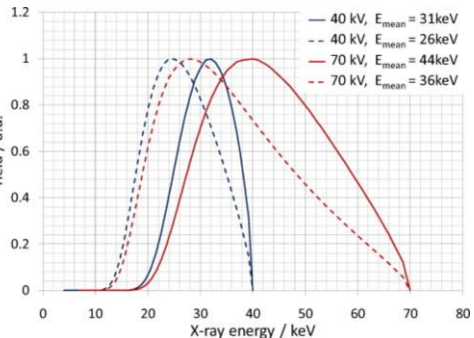
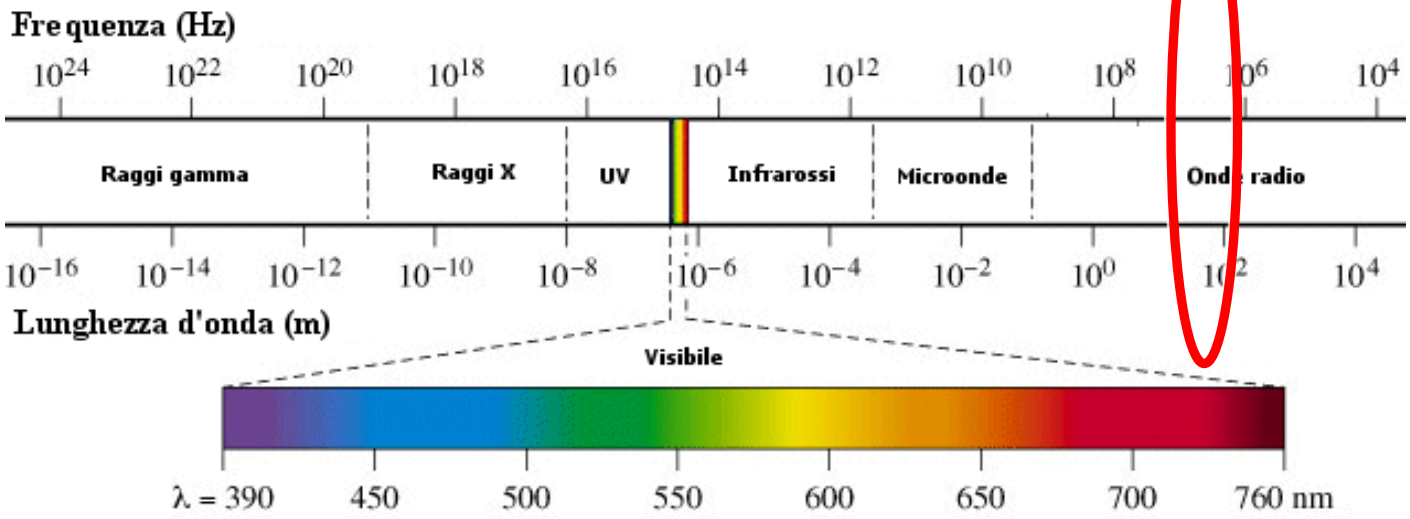
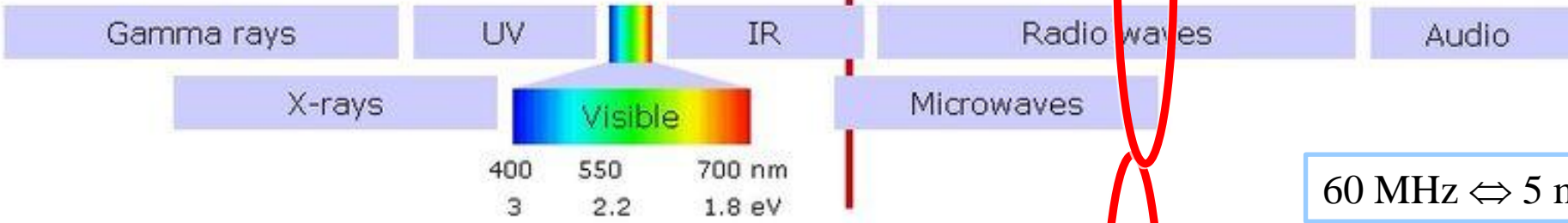
$E = h \nu$ (**energia** di un fotone di **frequenza** ν), dove h è la costante di Planck

$\lambda = \nu / T =$ **lunghezza d'onda** $\nu =$ **velocità di propagazione** (= c nel vuoto)

Tipiche frequenze MRI: 8, 64, 128 MHz

The Electromagnetic Spectrum

λ/m	10^{-13}	10^{-12}	10^{-11}	10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}	1	10^1	10^2	10^3	10^4	10^5	
		pm	Å	nm		µm		mm		m		km								
E/eV	10^7	10^6	10^5	10^4	10^3	10^2	10^1	1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}			



Tipiche immagini RMI - Risonanza Magnetica per immagini



“total body”



cuore



Angiografia

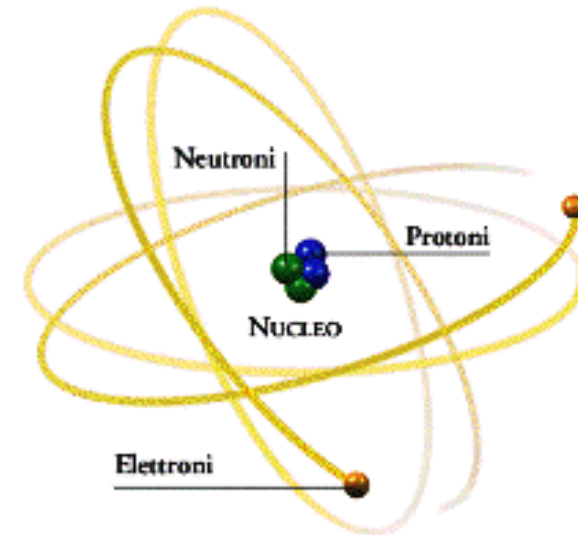
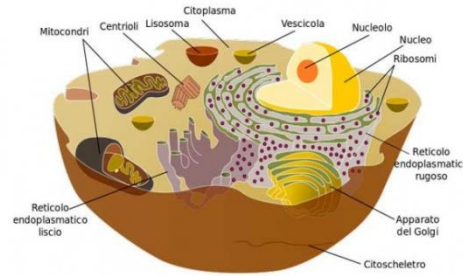
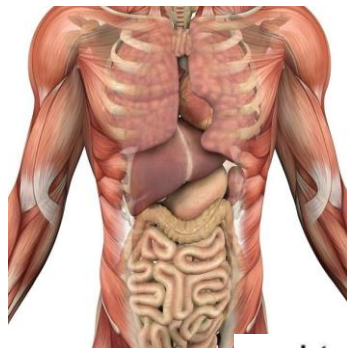


ginocchio



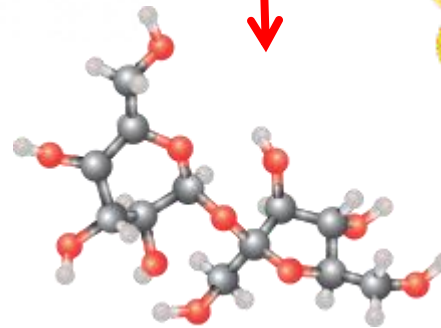
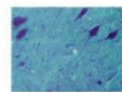
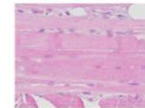
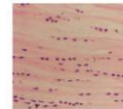
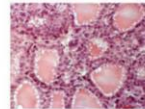
Caratteristica della Risonanza Magnetica Nucleare : utilizzo di particelle **sub-microscopiche** per avere **informazioni** su "oggetti" **macroscopici**

Organi \Rightarrow Tessuti \Rightarrow Cellule \Rightarrow Molecole \Rightarrow Atomi \Rightarrow Nuclei



I tessuti del corpo umano

- Epiteliale
- Connettivo
- Muscolare
- nervoso



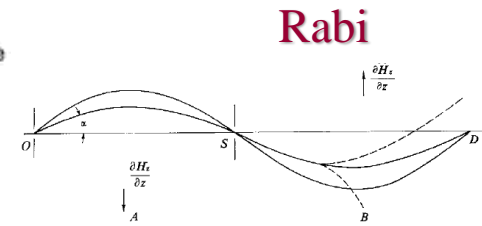
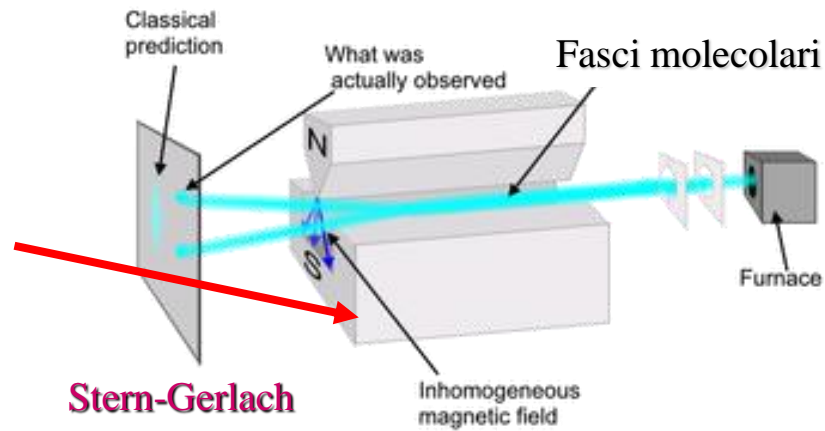
Breve excursus storico

1937

Esperimento di Rabi

Generalizzazione dell'esperimento di Stern-Gerlach (dei fasci molecolari)
allo scopo di misurare il **momento magnetico** dei nuclei

All'interno di un tubo,
fasci molecolari
attraversano un
**campo magnetico
disomogeneo/omogeneo
generato da un
magnete, più
un campo oscillante**



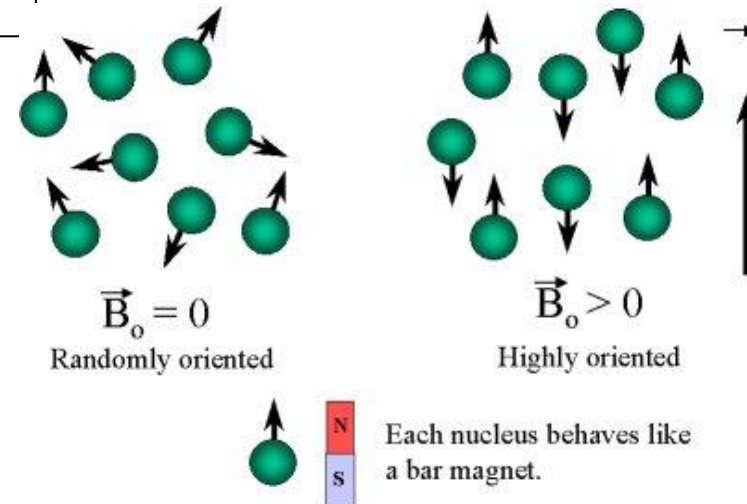
1944

Premio nobel a I. Rabi



Isidor Isaac Rabi

The Nobel Prize in Physics 1944 was awarded to Isidor Isaac Rabi "for his resonance method for recording the magnetic properties of atomic nuclei".



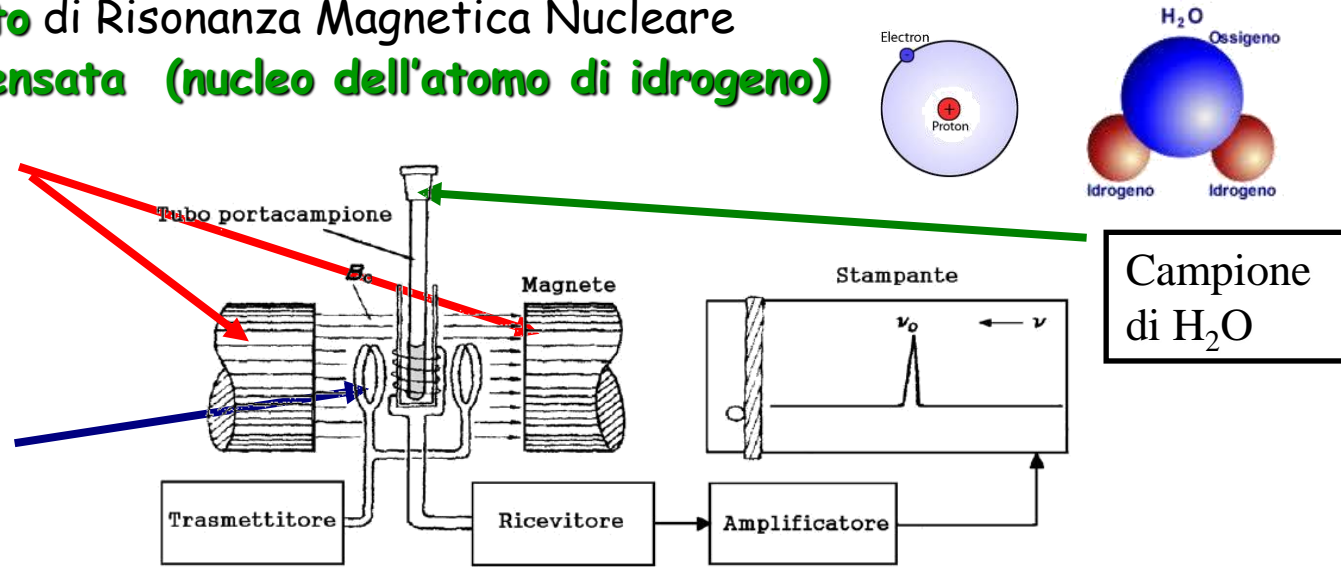
1945/46

Esperimento di Bloch-Purcell

Il **primo esperimento** di Risonanza Magnetica Nucleare **nella materia condensata (nucleo dell'atomo di idrogeno)**

Magnete che genera un **campo magnetico statico**

Bobine che generano un **campo magnetico a radiofrequenza**

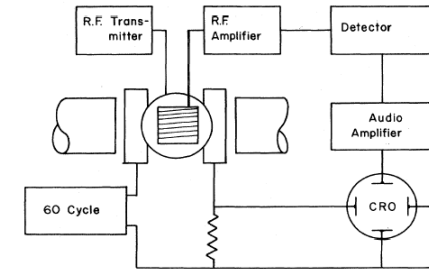


1948/50

Esperimenti RMN di Luigi Giulotto (Università di Pavia)



L.G. "sentiva" l'effetto di RMN in cuffia..... "bisogna avere fede..."
Risultati pubblicati sulla rivista italiana "Il Nuovo Cimento",
purtroppo a scarsa diffusione



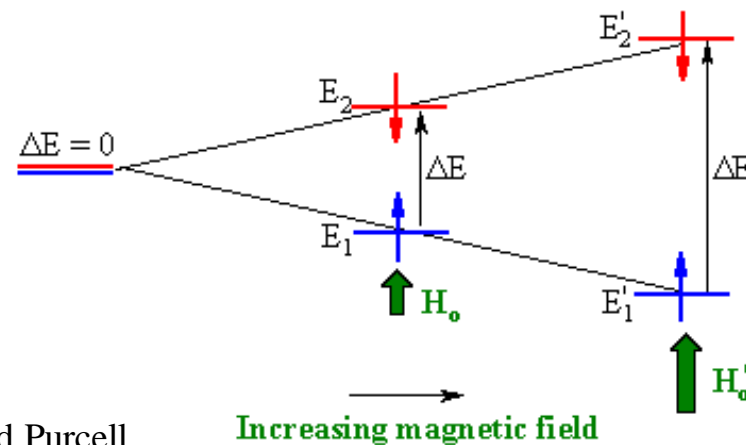
1952

Premio nobel a F. Bloch e E. M. Purcell



Felix Bloch **Edward Mills Purcell**

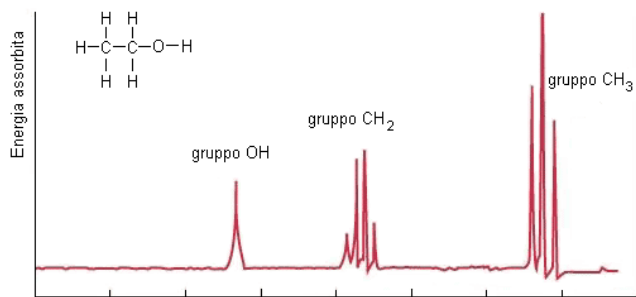
The Nobel Prize in Physics 1952 was awarded jointly to Bloch and Purcell
"for their development of new methods for nuclear magnetic precision measurements and discoveries in connection therewith"



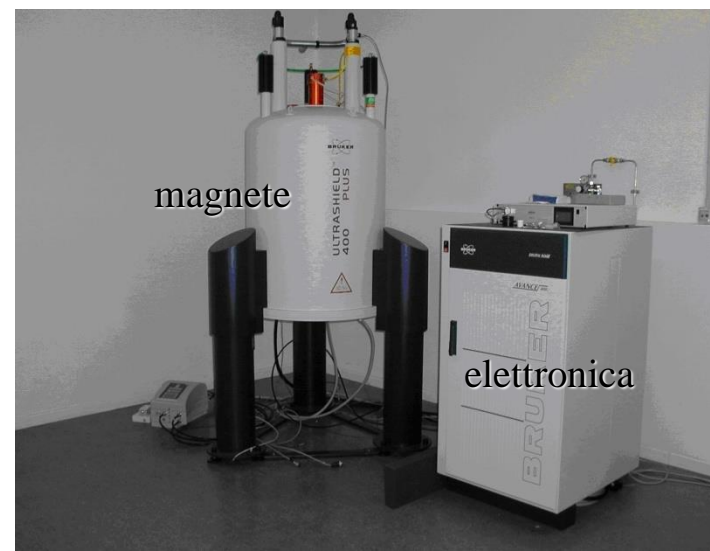
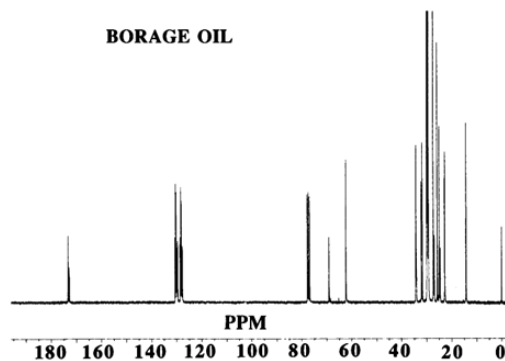
1950-1970

RMN come tecnica analitica/chimica

Spettro ^1H *NMR dell'alcool etilico*
(etanolo, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)



Spettro ^{13}C *NMR dell'olio*
di una pianta (borragine)



1970-oggi

La RMI si afferma grazie allo sviluppo degli elaboratori elettronici

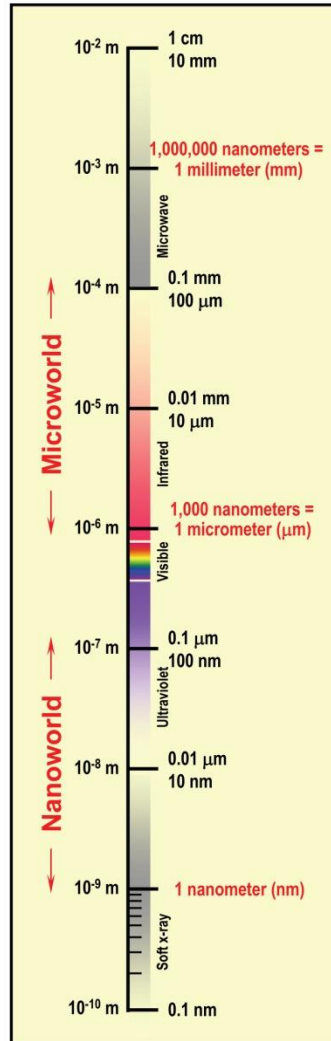
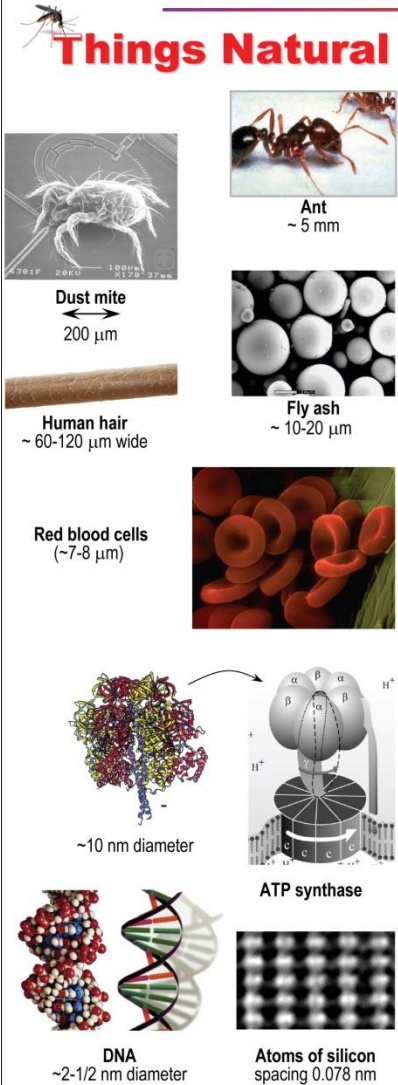
- **1972 Tomografia computerizzata**
- 1973 MRI in retroproiezione - Lauterbur
- 1975 Immagini per Trasformata di Fourier Imaging - Ernst (phase and frequency encoding)
- **1977 RMI of the whole body - R. Damadian ;** EPI technique - P. Mansfield
- 1980 Spin-warp FT-MRI demonstrated - Edelstein
- 1986 Gradient Echo Imaging NMR Microscope
- 1988 Angiography - O'Donnell & Dumoulin
- 1989 Echo-Planar Imaging (images at video rates = 30 ms / image)
- **1991 Premio Nobel per la Chimica - Ernst**
- **1992 RMI funzionale (fMRI)**
- 1994 Hyperpolarized ^{129}Xe Imaging
- **2003 Premio Nobel per la Medicina - Lauterbur & Mansfield**

Basi : meccanica quantistica
(non strettamente necessaria)

Struttura atomica e nucleare

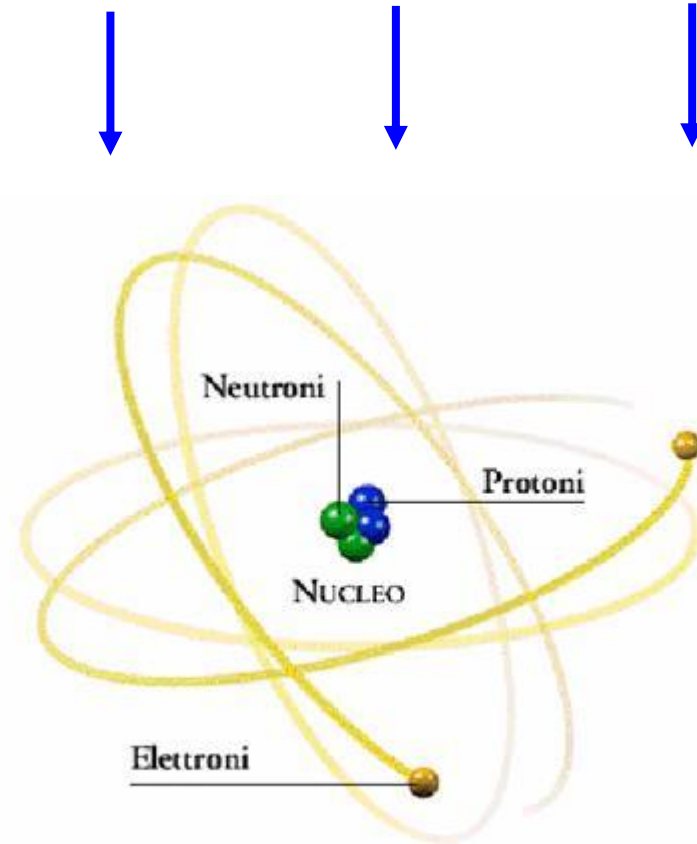
The Scale of Things – Natural

Things Natural

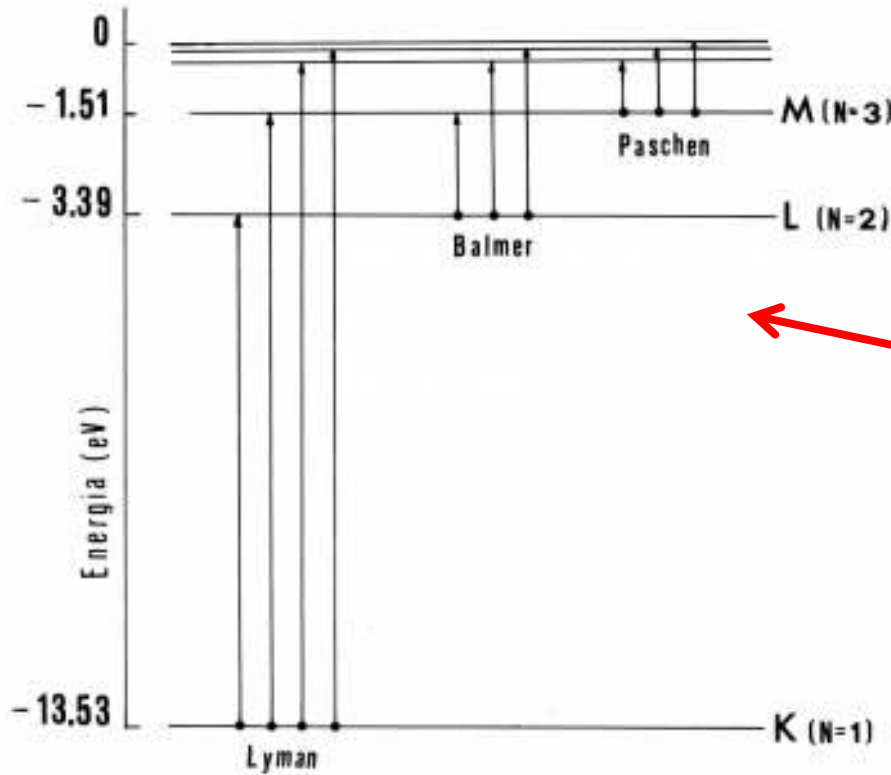


Organi → tessuti → molecole
→ Atomi → nuclei

Particelle atomiche e subatomiche



Struttura atomica e nucleare



Quantizzazione dei Livelli energetici

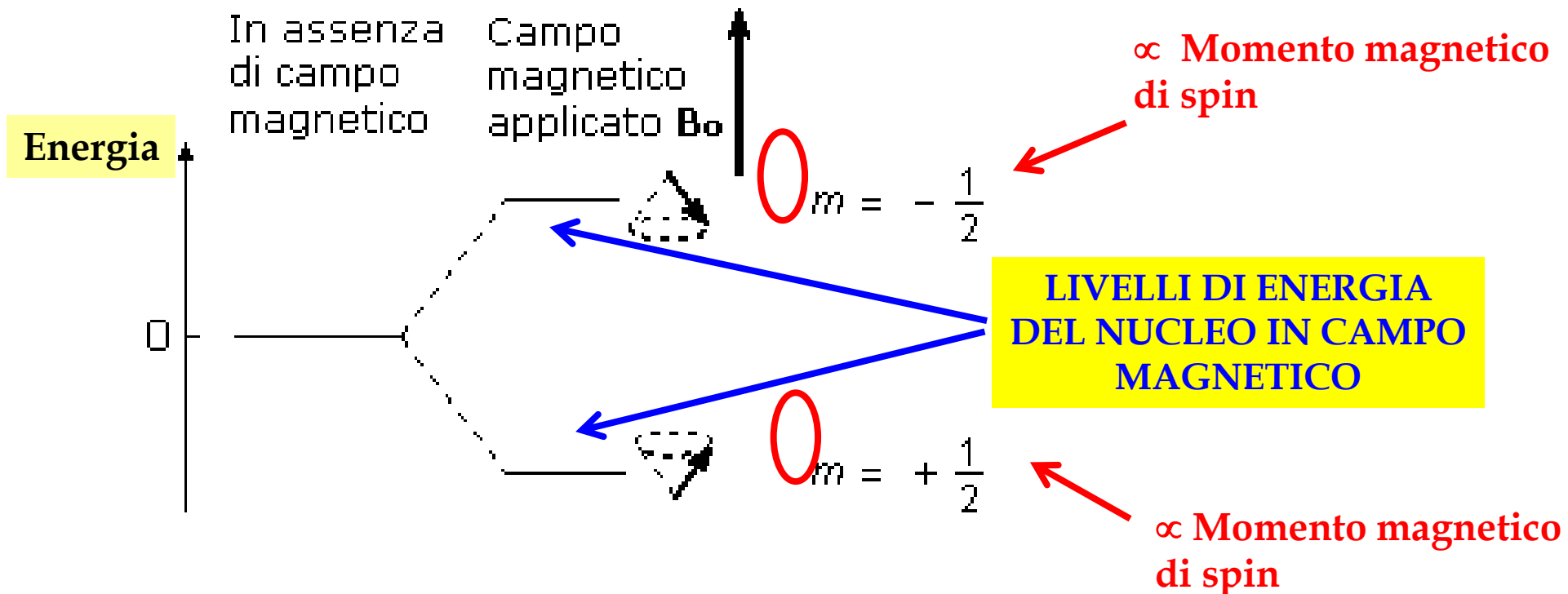
Esempio : atomo di idrogeno

ATOMI E NUCLEI
SONO SISTEMI
QUANTISTICI

Un sistema quantistico non può assumere (in modo continuo) **tutti i valori di energia**

Struttura atomica e nucleare

Livelli di energia quantizzati (ad es. del nucleo):
EFFETTO "ZEEMAN" DEL CAMPO MAGNETICO



Ciascun livello energetico corrisponde a un valore del momento magnetico di spin (deriva dalla rotazione del protone intorno al proprio asse)

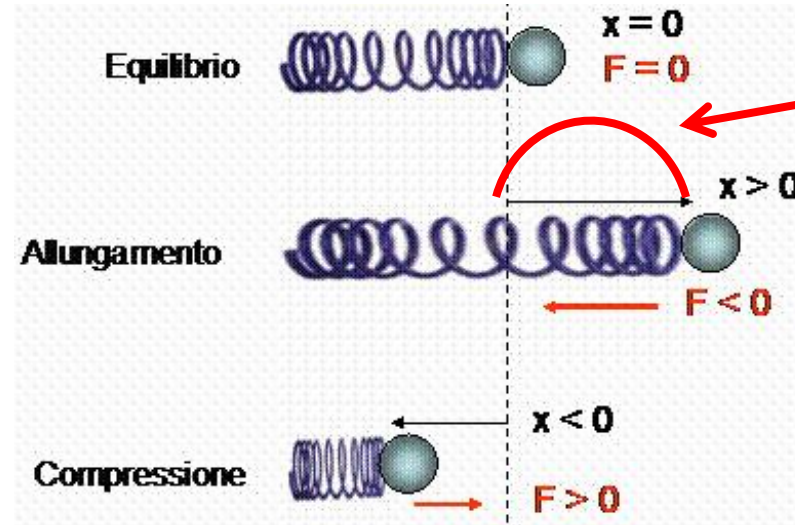
Basi :

il fenomeno della risonanza

Il fenomeno della risonanza

Consiste in una risposta
“aumentata” dei sistemi
(molla, chitarra/microfono,
ponti, nuclei, elettroni,
molecole,...)
sollecitati da una azione esterna
agente a frequenze proprie dei
sistemi stessi

Quando si ha risonanza
c’è un picco nella
risposta del sistema



**AMPIEZZA DELLA MOLLA
(MAX ALLUNGAMENTO)**

RISONANZA DELLA MOLLA



Se la molla viene **“forzata”**
dall’esterno **alla sua frequenza**,
aumenta l’ampiezza della sua
oscillazione

Il fenomeno della risonanza

RISONANZA MECCANICA:

Ponte di Tacoma che oscilla e poi crolla causa vento a circa 67 km/h



WIND CAUSES
BRIDGE
TO SWAY

Basi :

il fenomeno della

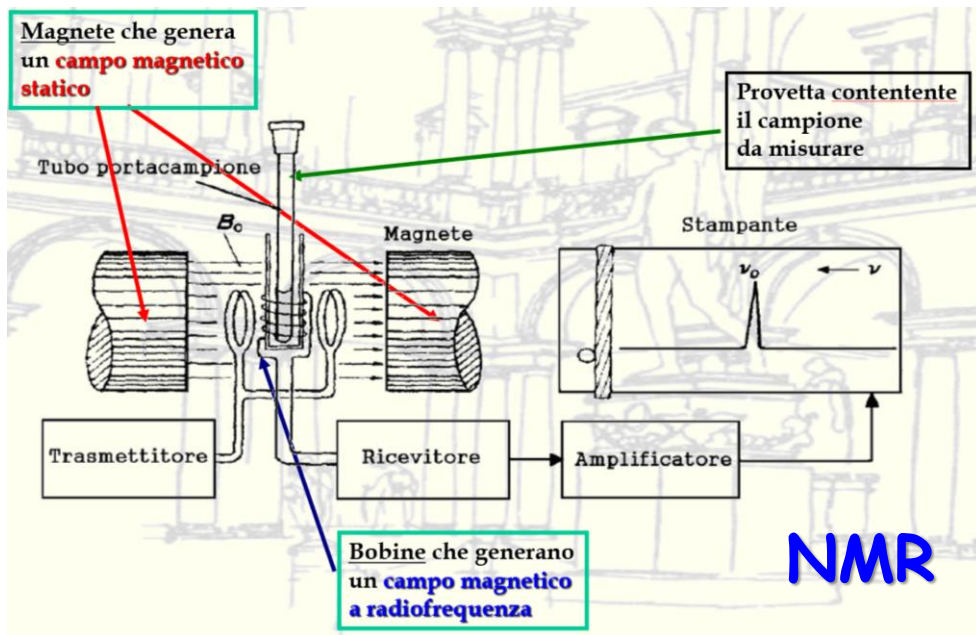
risonanza magnetica nucleare

MRI : NMR + gradienti di campo magnetico

Ingredienti **NMR** :

Campo magnetico statico B_0 (elettromagnete o superconduttore)

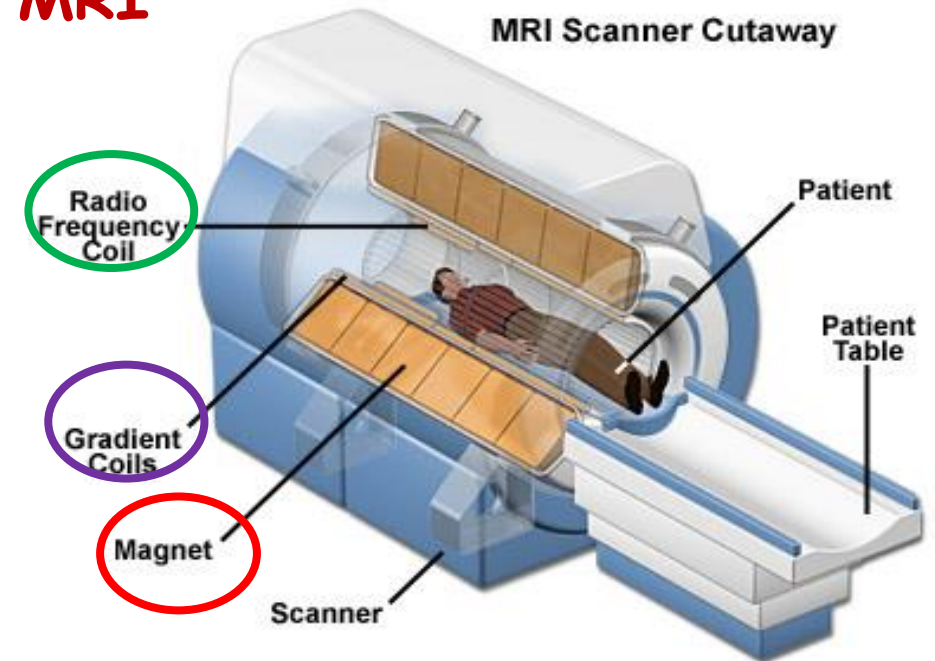
Campo magnetico alternato a radiofrequenza B_1 (bobina)



Ingrediente aggiuntivo **MRI** :

Gradienti di campo magnetico statico (bobine)

MRI



Nuclear Magnetic Resonance

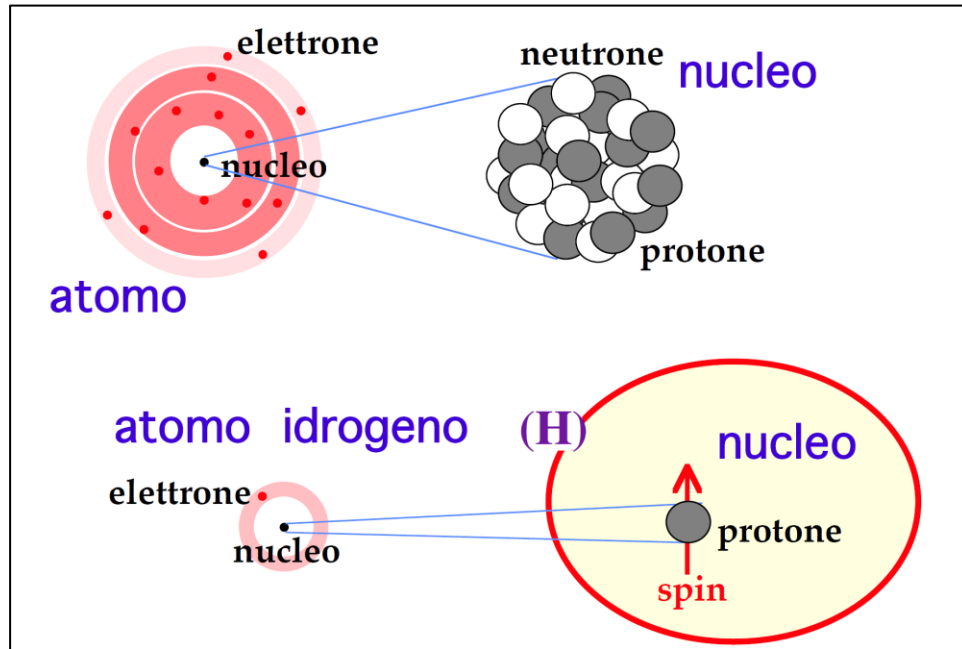
- **NMR is a spectroscopic technique:**
- Resonant ($\omega_0 = \gamma B_0$ e $B_1 \ll B_0$)
- Microscopic (it studies the magnetic and electric interactions among atomic nuclei, atoms and molecules)
- Radiofrequency (4-500 MHz)
- It is largely used in the field of Solid State Physics and Physics of liquids, in Chemistry, and Pharmaceutics
- Since 1975 it has applications in medicine in conjunction/alternative to CT
- The spatial resolution (≈ 1 mm) does not depend on the wave length of the utilized radiation
- It does not use ionizing radiations
- It allows to acquire axial, sagittal and coronal images



MRI Timeline

- 1946 MR phenomenon - Bloch & Purcell
- 1952 Nobel Prize - Bloch & Purcell
- 1950-70 NMR developed as analytical tool
- 1972 Computerized Tomography
- 1973 Backprojection MRI - Lauterbur
- 1975 Fourier Imaging - Ernst
- 1977 Echo-planar imaging - Mansfield
- 1980 FT MRI demonstrated - Edelstein
- 1986 Gradient Echo Imaging - NMR Microscope
- 1987 MR Angiography - Dumoulin
- 1991 Nobel Prize - Ernst
- 1992 Functional MRI
- 1994 Hyperpolarized ^{129}Xe Imaging
- 2003 Nobel Prize - Lauterbur & Mansfield

«Sonde» NMR : i nuclei



Nuclei magnetici (detti attivi) per NMR-MRI

- Only nuclei with $I \neq 0$ have $\mu \neq 0 \Rightarrow$ observable in NMR
- I depends on the number of protons (Z) and neutrons ($A-Z$) in the nucleus
- $I \neq 0$ and $\mu \neq 0$ thus if
 - Z is odd
 - Z is even and $(A-Z)$ is odd
 } \neq isotopes of the same element can have \neq NMR behaviours
- $\mu \propto I, \gamma_{nuc}$
- Signal depends on μ
- Signal \propto abundance of "magnetic" isotope
- \Rightarrow Isotope enrichment?

Nucleus	Spin I	Gyromagnetic ratio γ ($10^7 \text{ T}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	Natural abundance (%)	NMR sensitivity relative to ^1H
^1H	1/2	26.752	99.985	1.00
^{13}C	1/2	6.728	1.108	1.76×10^{-4}
^{14}N	1	1.934	99.63	1.00×10^{-3}
^{17}O	5/2	-3.628	0.037	1.08×10^{-5}
^{19}F	1/2	25.181	100	0.83

Isotope	Spin	Gyromagnetic ratio ($10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	NMR frequency at 2.35 T (MHz)	Natural abundance (%)	Relative sensitivity ^a
^1H	1/2	26.752	100.000	99.985	1.00
^2H	1	4.107	15.351	0.015	1.45×10^{-6}
^3He	1/2	-20.380	76.181	1.4×10^{-4}	5.75×10^{-7}
^7Li	3/2	10.398	38.866	92.58	0.272
^{13}C	1/2	6.728	25.145	1.108	1.76×10^{-4}
^{14}N	1	1.934	7.228	99.630	1.00×10^{-3}
^{15}N	1/2	-2.712	10.137	0.370	3.86×10^{-6}
^{17}O	5/2	-3.628	13.562	0.037	1.08×10^{-5}
^{19}F	1/2	25.181	94.094	100.000	0.834
^{23}Na	3/2	7.080	26.466	100.000	9.27×10^{-2}
^{31}P	1/2	10.841	40.481	100.000	6.65×10^{-2}
^{39}K	3/2	1.250	4.672	93.100	4.75×10^{-4}
^{129}Xe	1/2	-7.452	27.856	26.44	5.71×10^{-3}

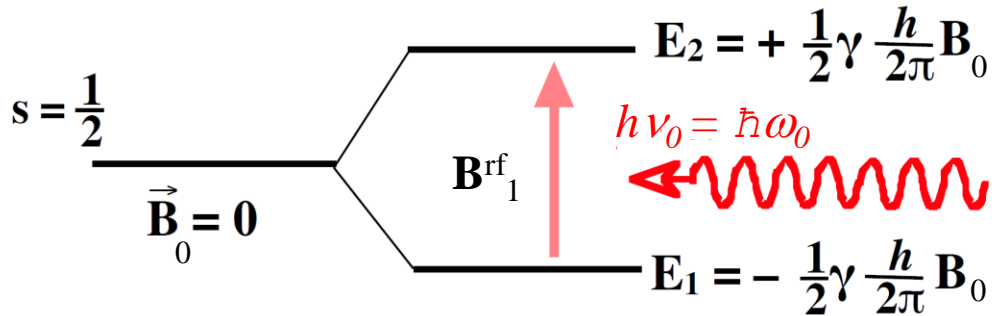
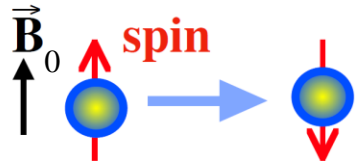
^aRelative sensitivity is calculated as the product of NMR sensitivity (proportional to $|\gamma|^3 \times I(I+1)$) and the natural abundance.

NMR : visione quantistica, il fenomeno di risonanza

Larmor frequency : $\omega_0 = \gamma B_0$ $\omega_1 = \gamma B_1$

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

transizioni del nucleo di idrogeno
in campo magnetico \vec{B}



$$\Delta E = E_2 - E_1 = \frac{h}{2\pi} \gamma B_0$$

γ = rapporto giromagneticc

$$\begin{aligned} \mathbf{B}_0 &= B_0 \mathbf{k} \\ B_0 &= 0.2, 1.5, 3 \text{ Tesla} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \mathbf{B}_1^{\text{rf}} &= B_1 \cos(\omega_0 t + \phi) \mathbf{i} \\ B_1^{\text{rf}} &\sim 50-100 \cdot 10^{-4} \text{ Tesla} \end{aligned}$$

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

$$\Delta E = E_2 - E_1 = \frac{h}{2\pi} \gamma B_0 = h\nu$$

γ = rapporto giromagnetico

$$\begin{aligned} \gamma &= \frac{e}{2m} \\ h &= 6.6 \cdot 10^{-34} \text{ J s} \\ B_0 &= 1 \text{ tesla} \end{aligned}$$

$$\nu = 42.6 \text{ MHz} \quad \text{regione frequenze onde radio (radiofrequenza)}$$

nucleo di idrogeno (protone)

- possiede, associato al momento angolare \vec{s} di spin, possiede un momento magnetico proprio $\vec{\mu}$:

$$\vec{\mu} = \gamma h \vec{s}$$

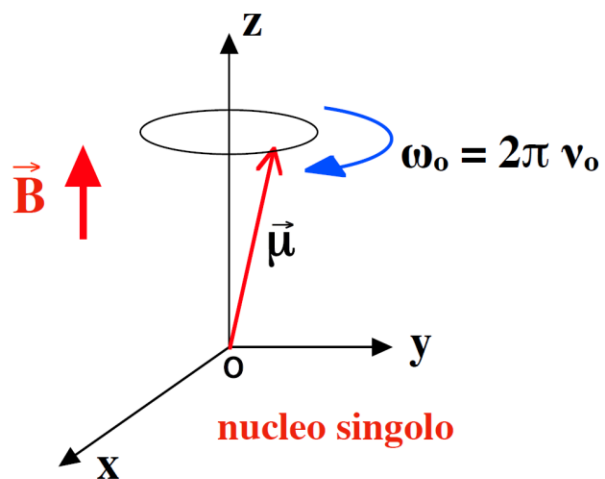
- in un campo magnetico \vec{B}_0 il momento magnetico $\vec{\mu}$ si orienta lungo la direzione del campo magnetico

$$\mathbf{B}_0 \perp \mathbf{B}_1$$

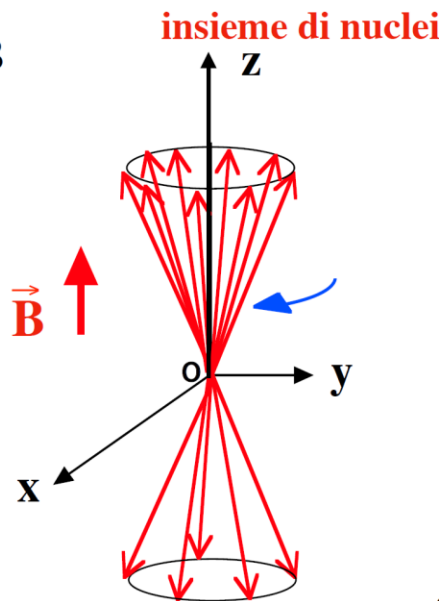
NMR visione classica, step 1 : il fenomeno della precessione in campo B_0

presenza di un momento angolare $\vec{\ell}$ causa un orientamento non parallelo a \vec{B} con conseguente moto di precessione di $\vec{\mu}$ (precessione di Larmor) a frequenza:

$$\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B$$



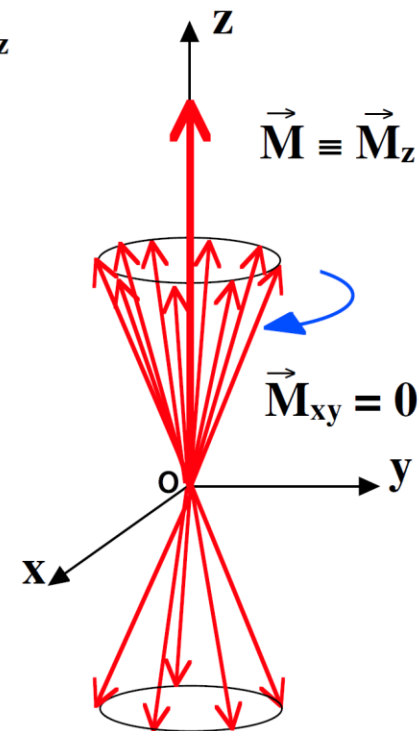
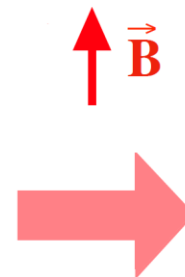
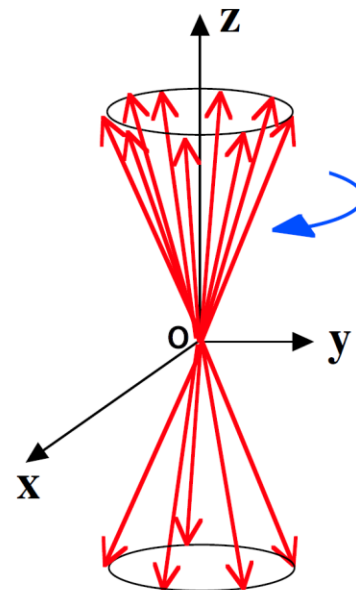
Momento angolare di spin (nucleare)



Precessione

presenza campo magnetico \vec{B} :
magnetizzazione macroscopica \vec{M}

- magnetizzazione longitudinale \vec{M}_z
- magnetizzazione trasversale \vec{M}_{xy}

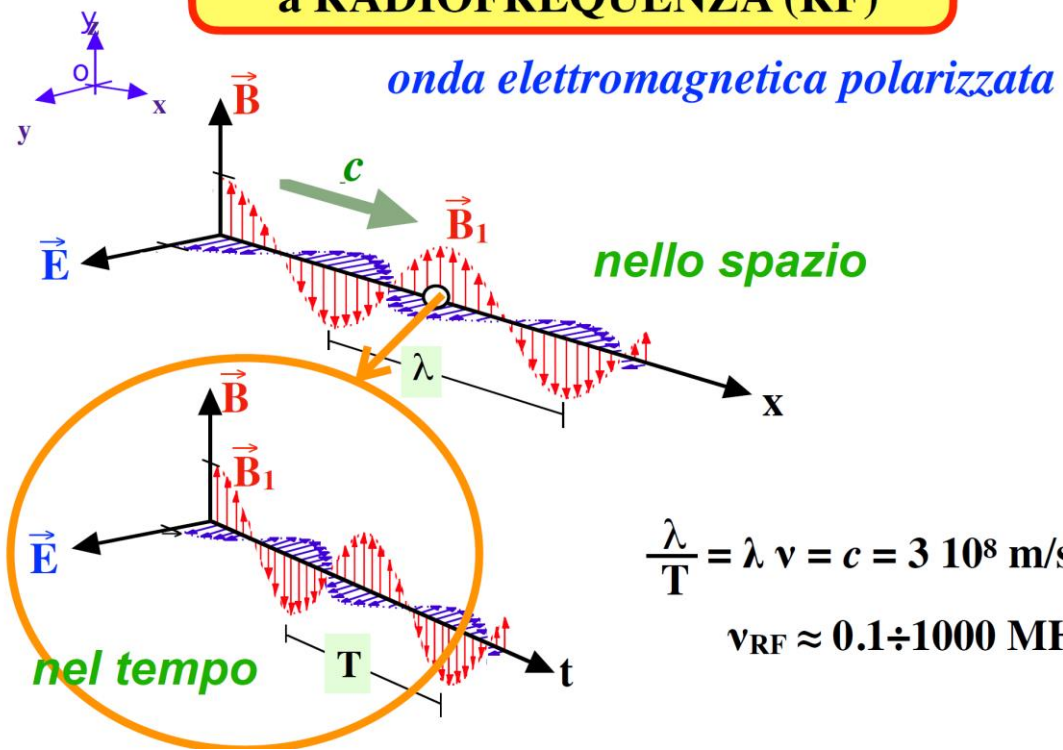


$$\mathbf{B}_0 = B_0 \mathbf{k}$$

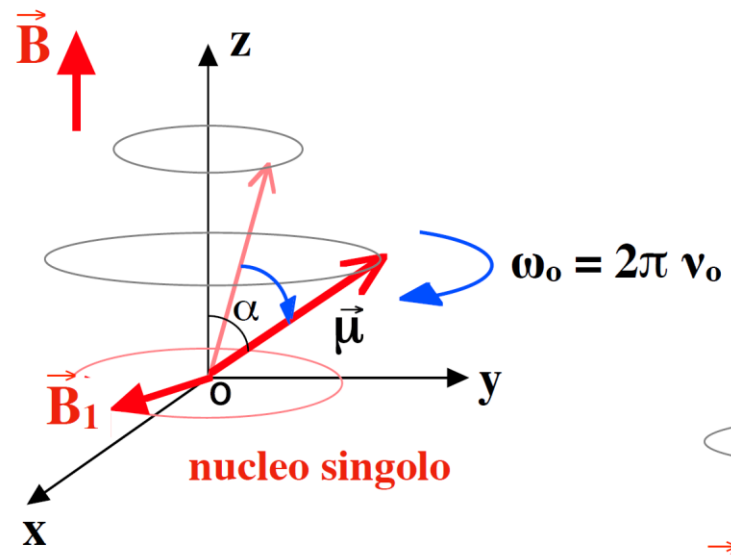
$$B_0 = 0.2, 1.5, 3 \text{ Tesla}$$

NMR visione classica, step 2 : il fenomeno della risonanza con campo B_1 a rf $\omega_0 = \gamma B_0$

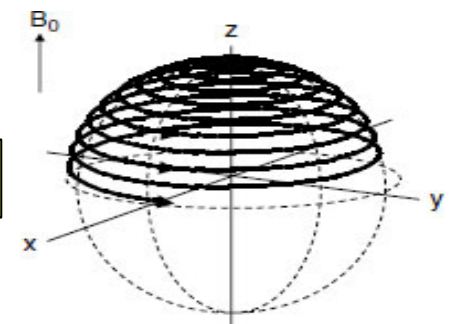
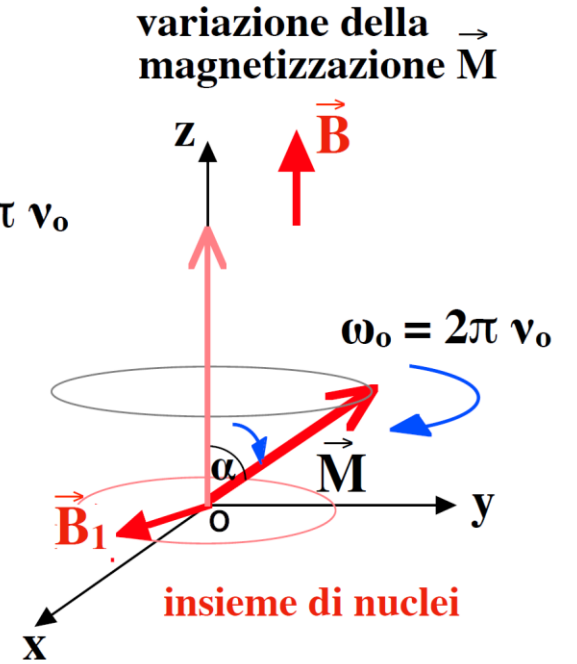
ONDA ELETTROMAGNETICA a RADIOFREQUENZA (RF)



campo RF aggiuntivo \vec{B}_1



campo RF aggiunto \vec{B}_1 varia l'angolo fino al valore α (impulso RF a α gradi)



$B_0 + B_1 \Rightarrow$ «doppia» precessione \Rightarrow

$B_1 = B_1 \cos(\omega t + \phi) \mathbf{i}$
 $B_1 \sim 50-100 \cdot 10^{-4} \text{ Tesla}$

Larmor frequency : $\omega_0 = \gamma B_0$ $\omega_1 = \gamma B_1$

$B_0 \perp B_1$

NMR pulsata : $B_1^{rf}=0 \Rightarrow$ ritorno all'equilibrio

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

fine emissione RF

ritorno all'equilibrio

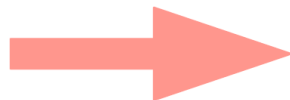
variazione di M (M_z, M_{xy})

segnale indotto nelle bobine di ricezione

segnale RF 90°

emissione RF

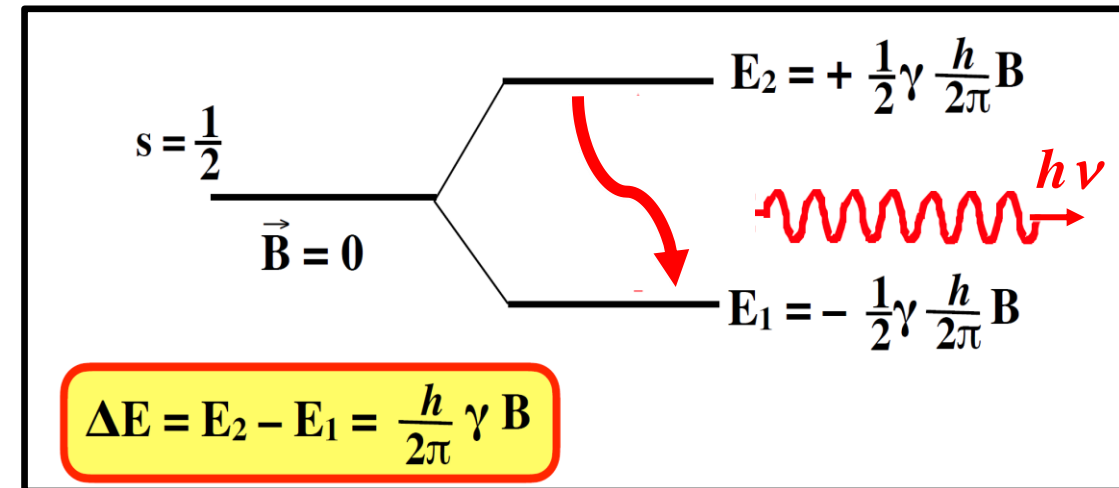
$$\begin{aligned} M_z &= 0 \\ M_{xy} &\neq 0 \end{aligned}$$



fine emissione RF

$$\begin{aligned} M_z &\neq 0 \\ M_{xy} &= 0 \end{aligned}$$

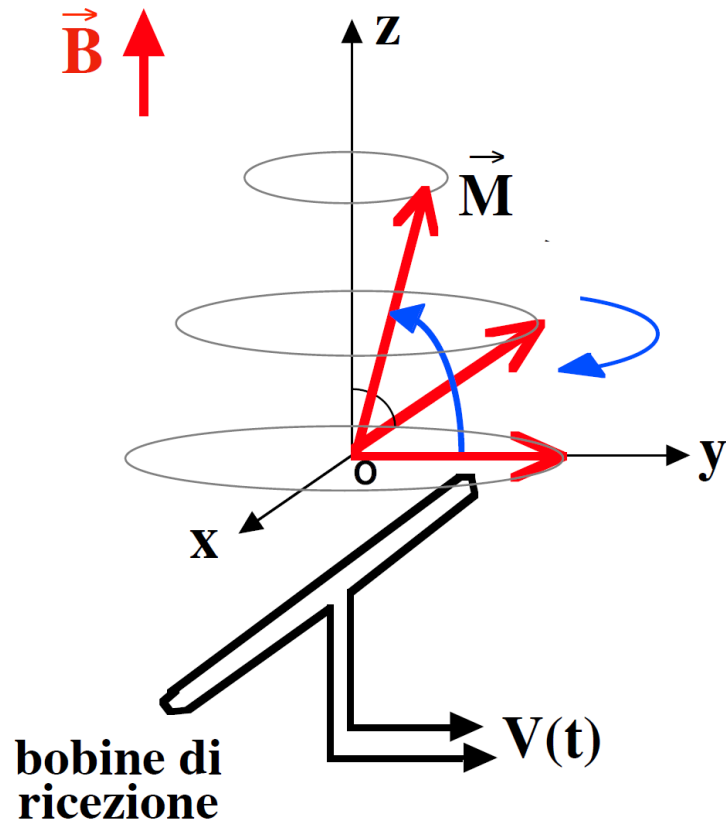
Ritorno all'equilibrio
Caso quantistico



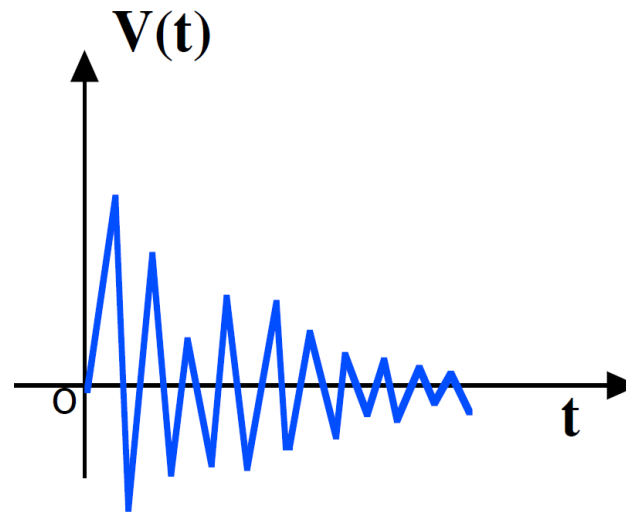
NMR pulsata : $B_1^{rf}=0 \Rightarrow$ ritorno all'equilibrio

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

ritorno all'equilibrio



segnale indotto $V(t)$
in bobine di ricezione



Ritorno all'equilibrio
Caso classico
(M nucleare verso $+z$)

Tempi di rilassamento nucleare T1 (equilibrio) e T2 (fuori equilibrio)

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

segnale indotto nelle bobine di ricezione (antenne)

segnale indotto varia nel tempo tramite 2 meccanismi
contemporanei:

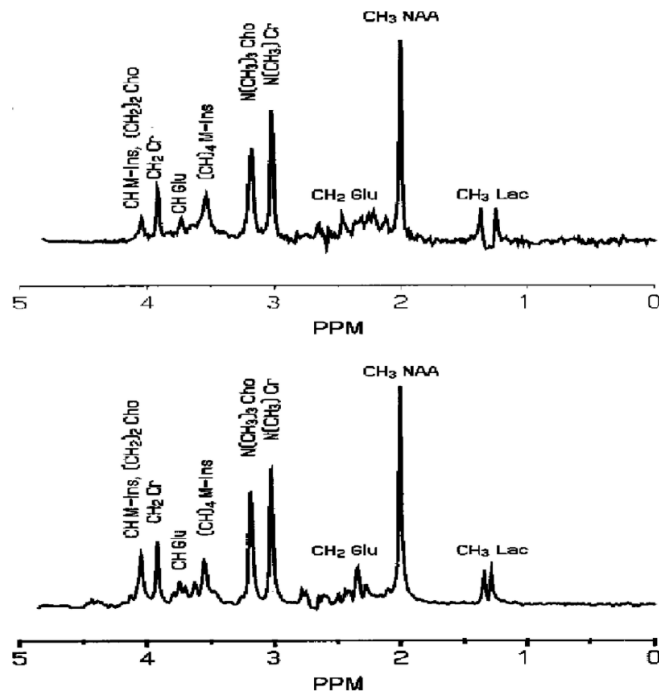
- rilassamento longitudinale (**spin-reticolo**)
- rilassamento trasversale (**spin-spin**)

spin-reticolo: cessione energia al mezzo circostante
tempo di rilassamento T1 (300÷2000 ms)

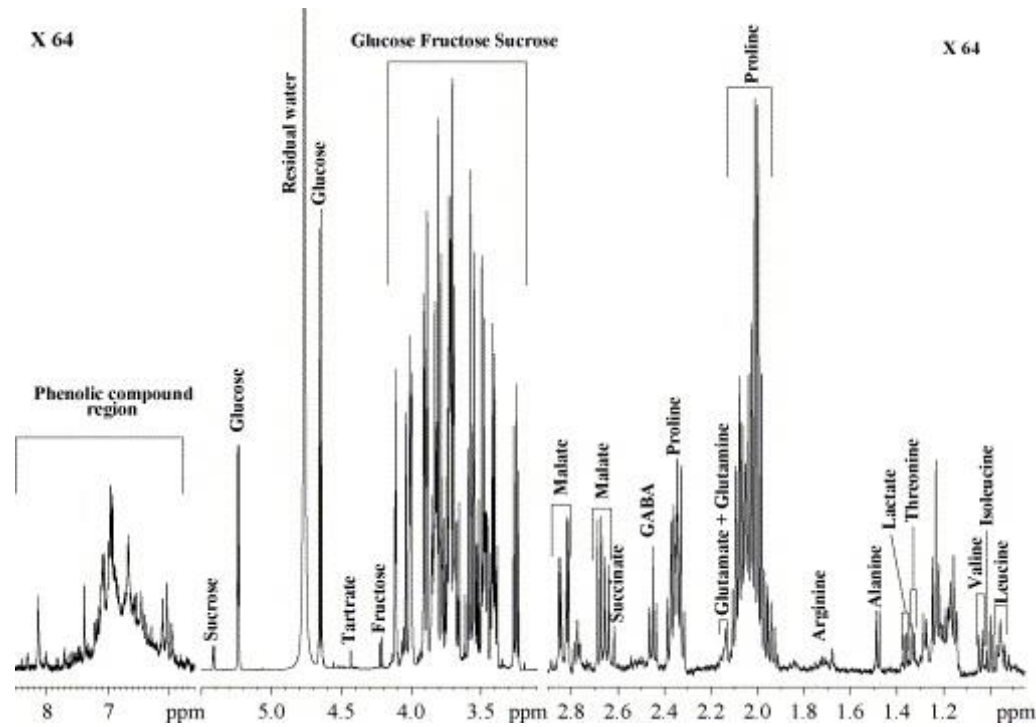
spin-spin: interazione tra protoni nel mezzo
tempo di rilassamento T2 (30÷150 ms)

Riassumendo : in NMR 3 parametri

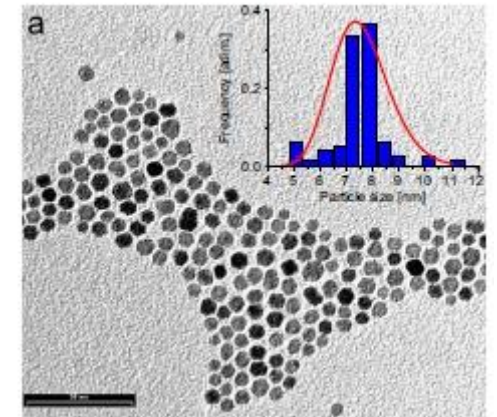
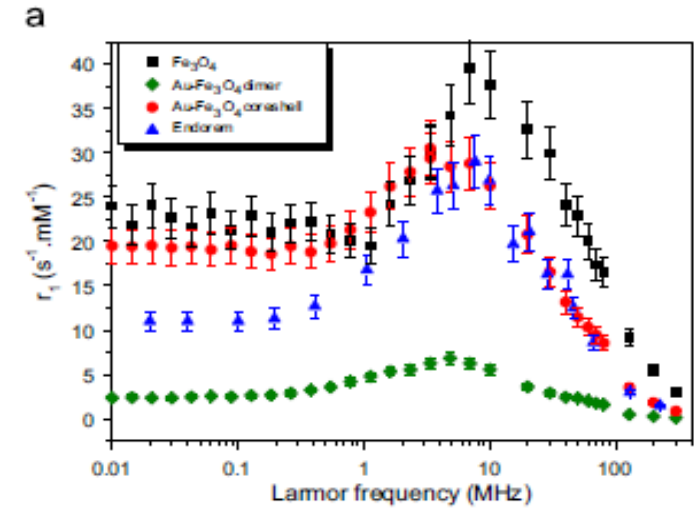
- Spettro di assorbimento dei nuclei magnetici (di energia)
- Tempo di rilassamento verso l'equilibrio T1
- Tempo di rilassamento fuori equilibrio T2



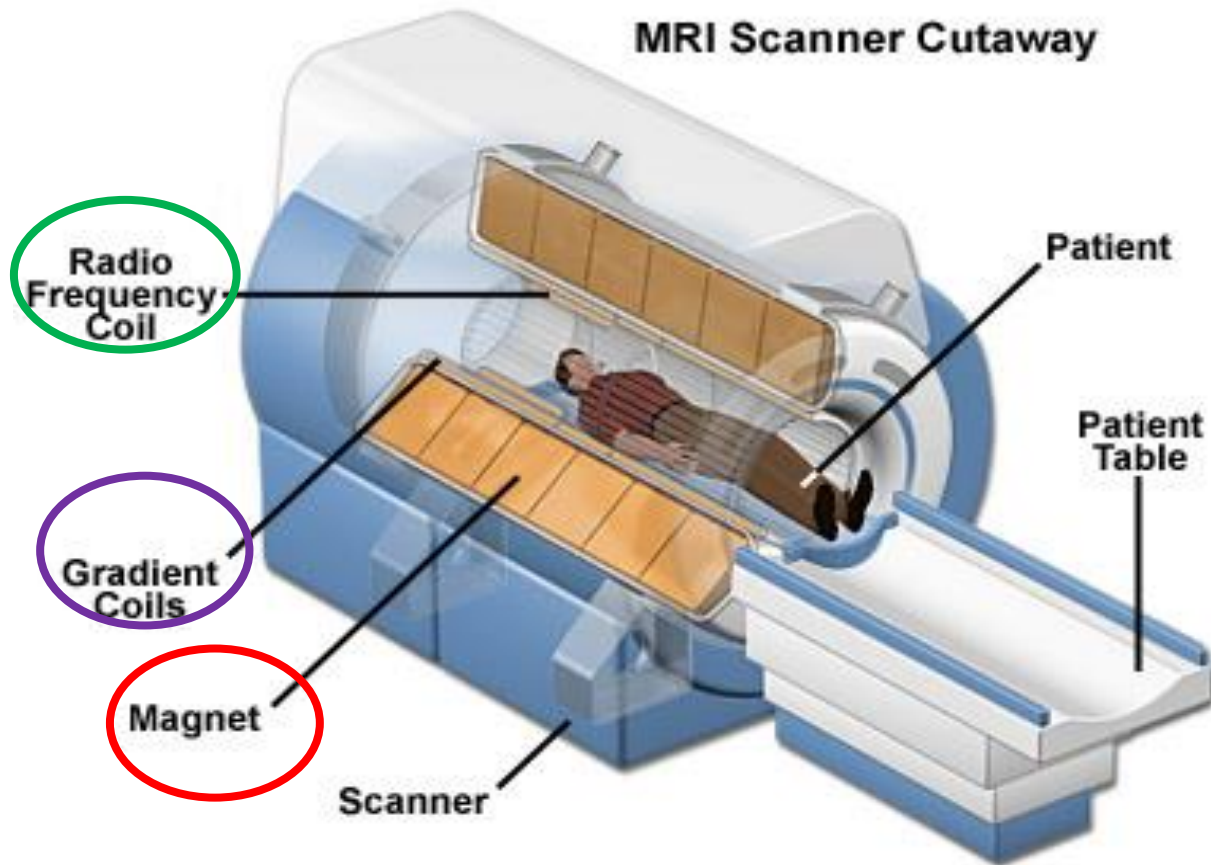
brain



wine



Risonanza Magnetica per Immagini - MRI



Nella RMI si ha :

- 1) Campo magnetico B_0 statico (come in RMN)
- 2) Campo magnetico B_1 a rf (come in RMN)
- 3) **gradienti di campo** magnetico (diverso da RMN)
- 4) un **potente computer** per programmare le sequenze di impulsi elettrici a radiofrequenza da inviare alla bobina che avvolge il corpo e per l'elaborazione di immagini

Ruolo dei gradienti di campo magnetico :

Far "risuonare" i nuclei a frequenze diverse punto per punto nello spazio in modo da differenziare il segnale elettrico proveniente da punti diversi del corpo e quindi creare una immagine in tonalità di grigi

⇒ **decodifica spaziale** del segnale

Tipici MRI Imagers



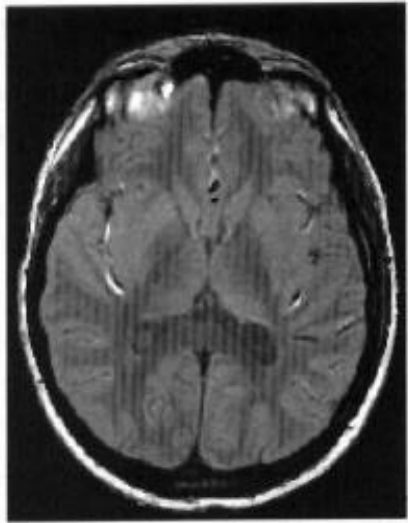
*Tipico Imager MRI per uso clinico,
campo magnetico $B = 1.5$ Tesla,
cioè frequenza f di risonanza
di circa 63.9 MHz .
Vale la relazione $2 \pi f = \gamma B$.*



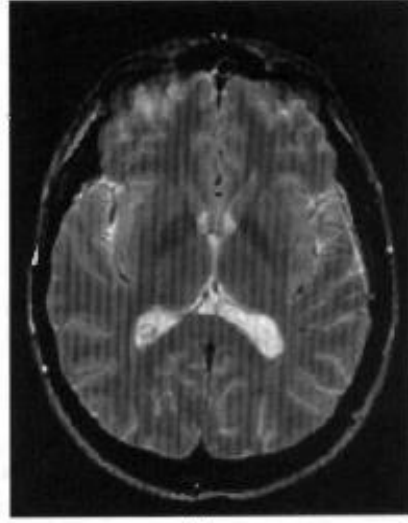
*Tipico Imager MRI per uso clinico,
campo magnetico $B = 0.2$ Tesla,
cioè frequenza f di risonanza
di circa 8 MHz .
Vale la relazione $2 \pi f = \gamma B$.*

Immagine MRI e «Pesatura»

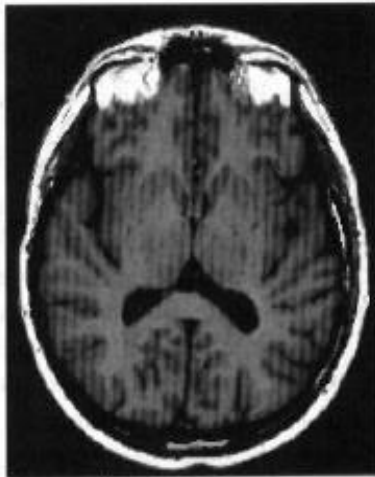
$$\text{fem bobina} \propto S(t) = A \rho_n \exp(-TE/T_2) (1 - \exp(-TR/T_1)) \exp(-bD)$$



(a)



(b)



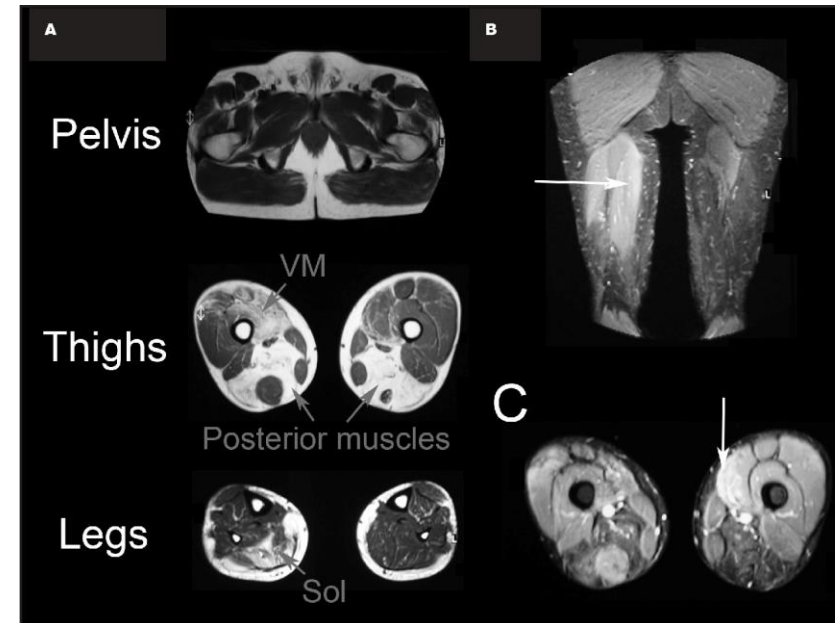
(c)

Stessa «fetta» (slice)

Fig. 1.4: Images of the human head with different forms of contrast: (a) a spin density-weighted image, (b) a T_2 -weighted image and (c) a T_1 -weighted image. These different acquisitions can be seen to create different contrasts between white matter, gray matter and cerebrospinal fluid. They all reveal excellent anatomic detail.

Relaxation times of the main biological tissues

Tissue	T_1 (ms)	T_2 (ms)
bone	1-1000	0.001-1
Muscular	450-650	25-35
Fat	180-300	47-63
Grey matter (brain)	350-600	90-130
White matter (brain)	220-350	80-120
Fluids in the body	1000-2000	150-500



e.g. : dystrophy

bones

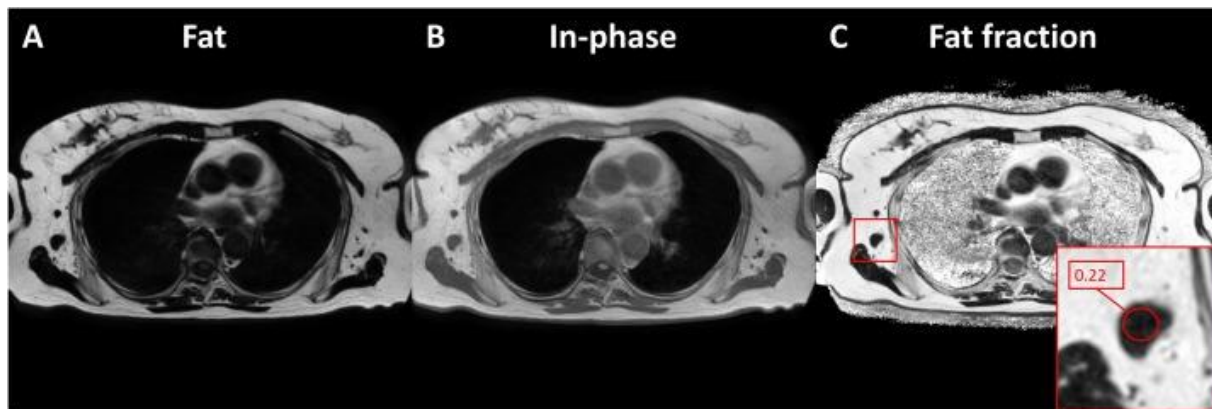
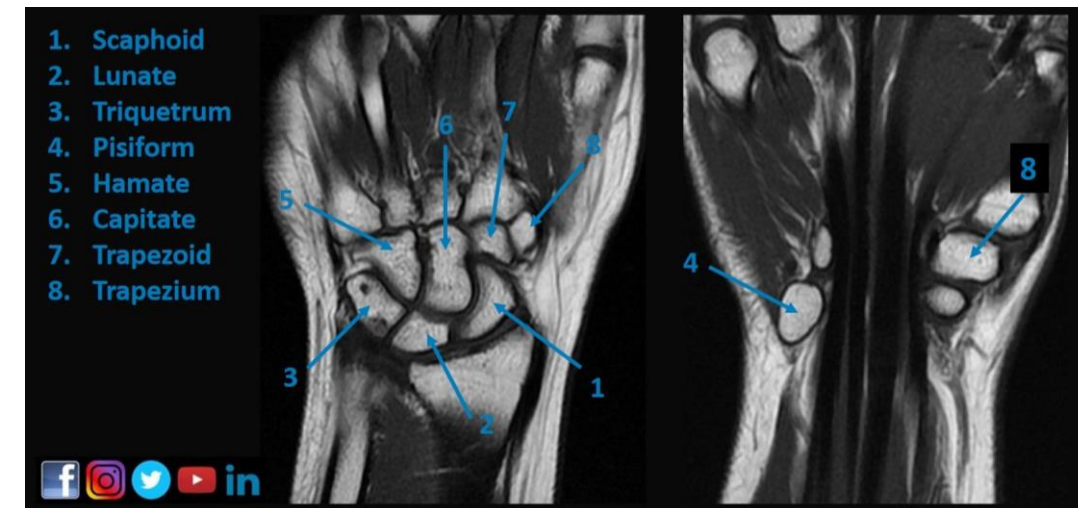
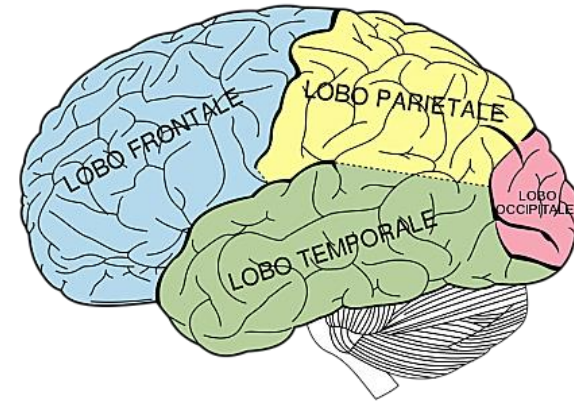
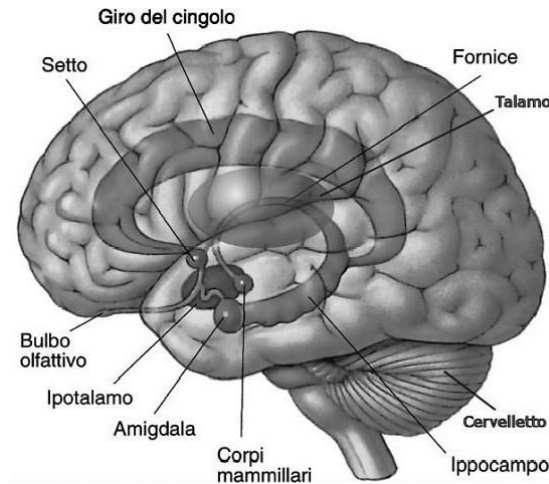
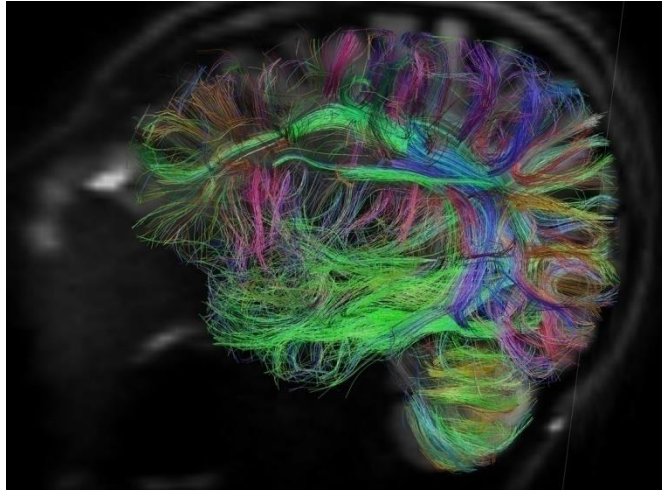


Fig. 1. Woman with a metastatic lymph node in her right axilla. The lymph node has lost its fatty hilum and has an FF of 0.22. (A) Fat phase, (B) in-phase, (C) FF image.



Example I : diffusion tensor imaging (DTI), f-MRI, connectomics

Studio della : (1) Connettività cerebrale ; (2) Influenza della materia bianca



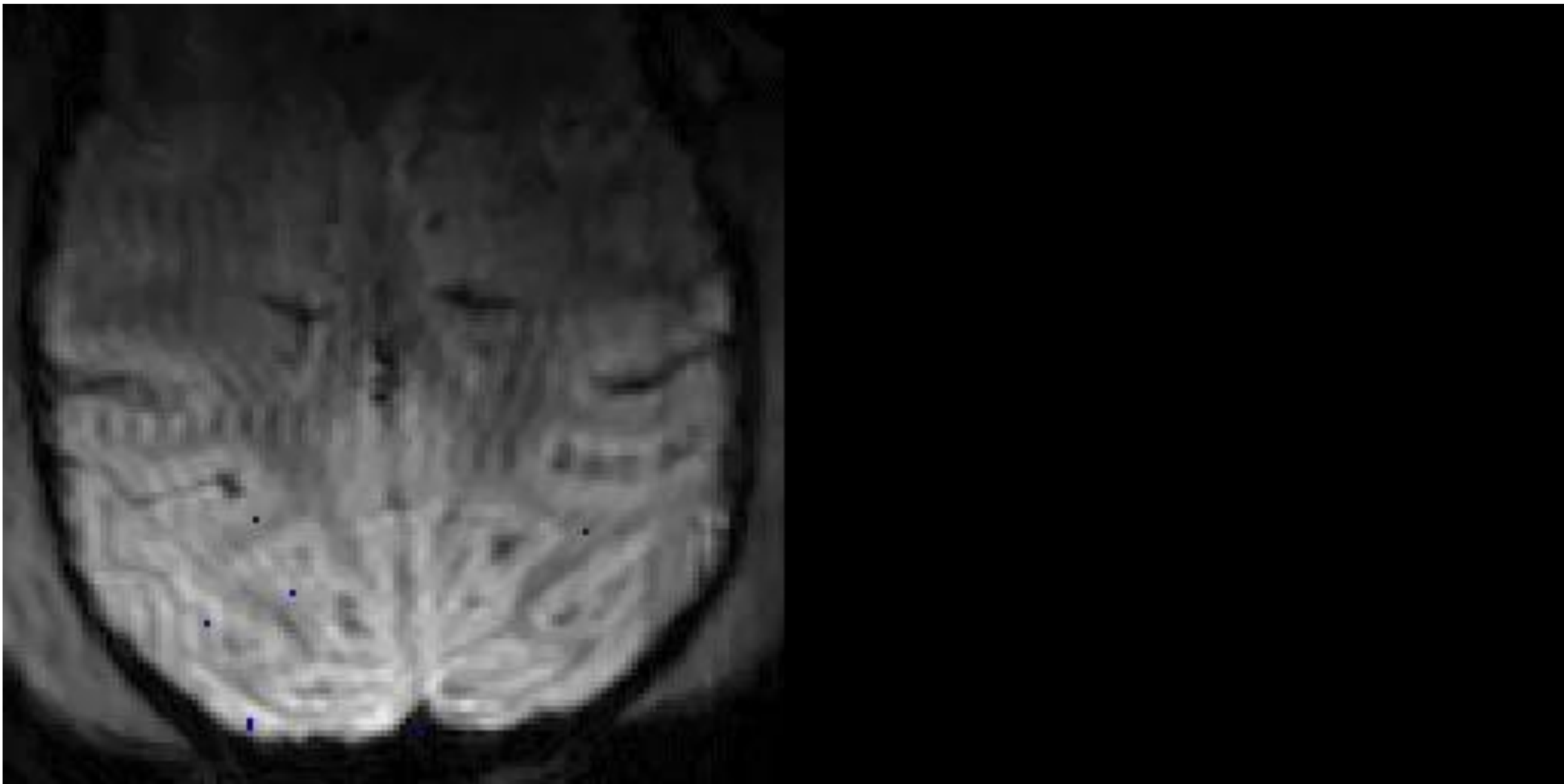
Le fibre sono colorate a seconda della direzione : rosso=sx-dx, verde=anteriore-posteriore, blue=attraverso tutto.

- «Connections» brain/cerebellum
- Transmission of pulses through nerves' fibers

Cervello di scimmia



Example II: functional MRI



Example III : cine-MRI



Finger tapping

Cine-MRI



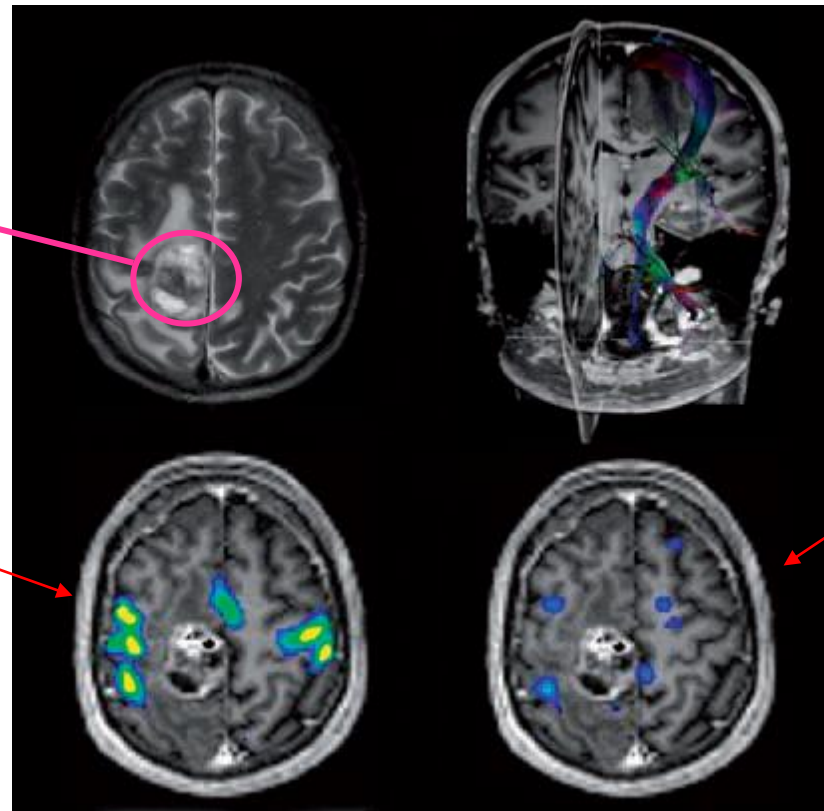
*...malformazioni
cardiache*

■ *Neurochirurgia*

BOLD fMRI indica ai chirurghi la localizzazione di aree sensorie e motorie 'critiche' perché vicine ai tessuti da operare

T2; iperintensa
lesione
paramediana

Movimento
mano sinistra

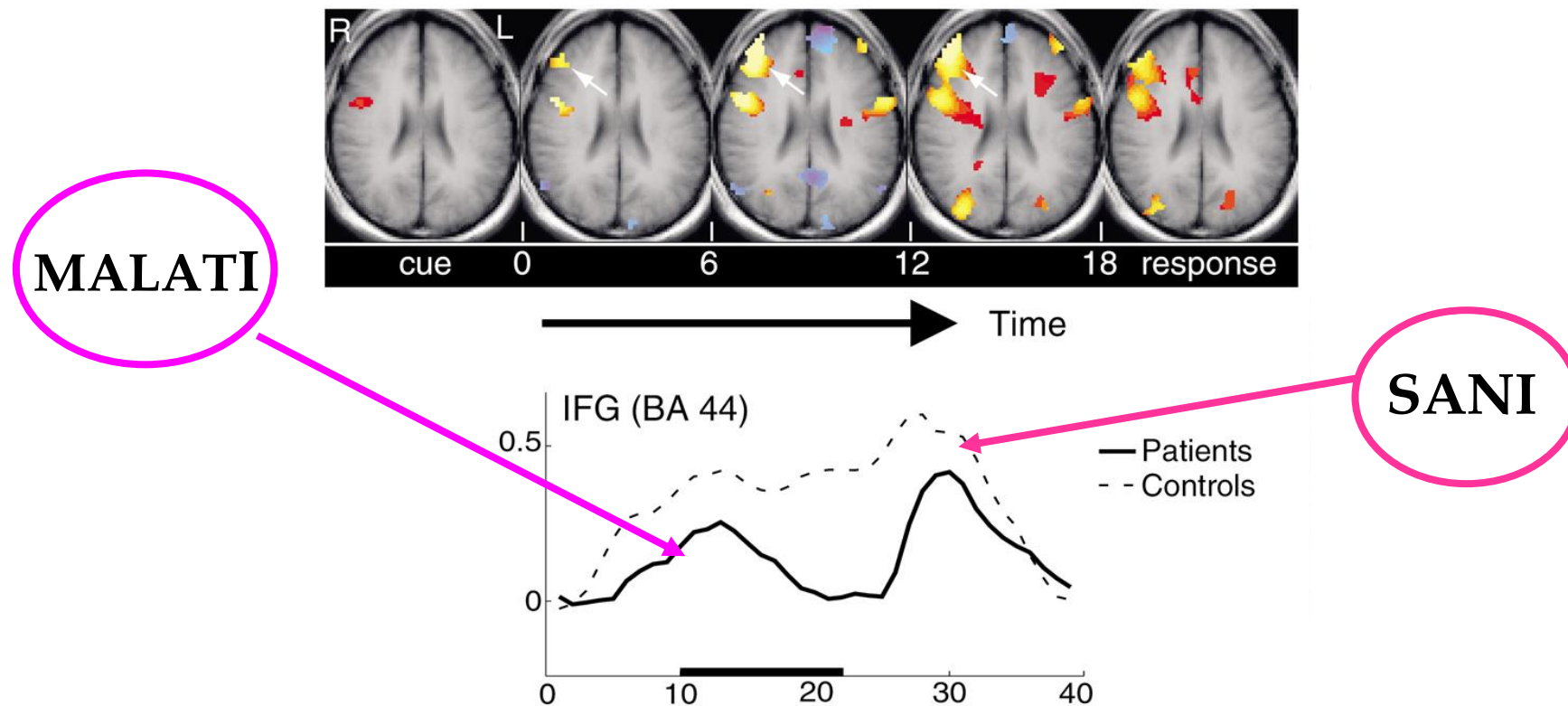


Movimento
piede sinistro

■ *Psichiatria*

Schizofrenia: deficit cognitivi nei domini del lobo frontale

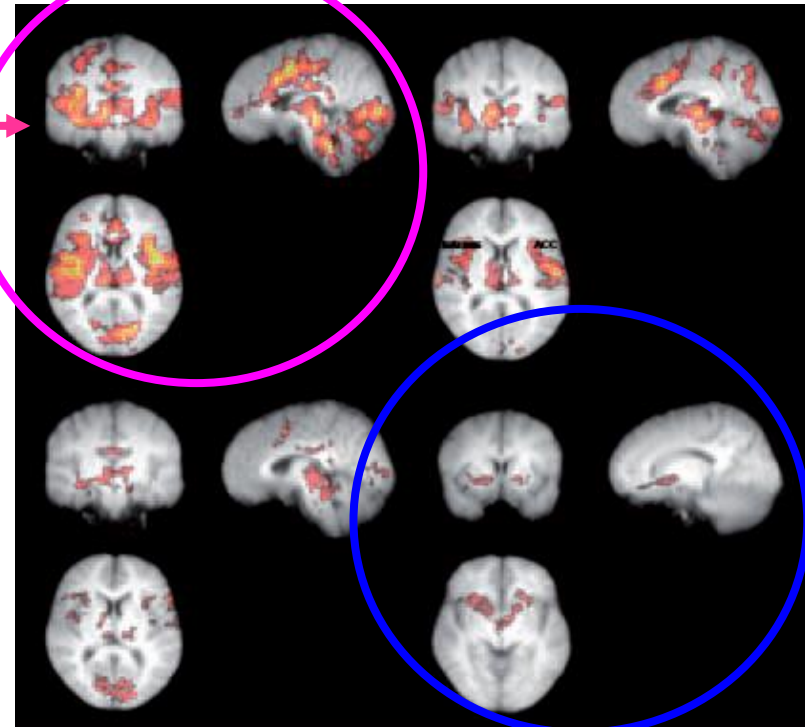
Stimolazione di tali domini con la ripetizione a memoria di parole



■ *Farmacologia*

*Attività cerebrale in seguito ad uno stimolo termico
applicato alla pelle*

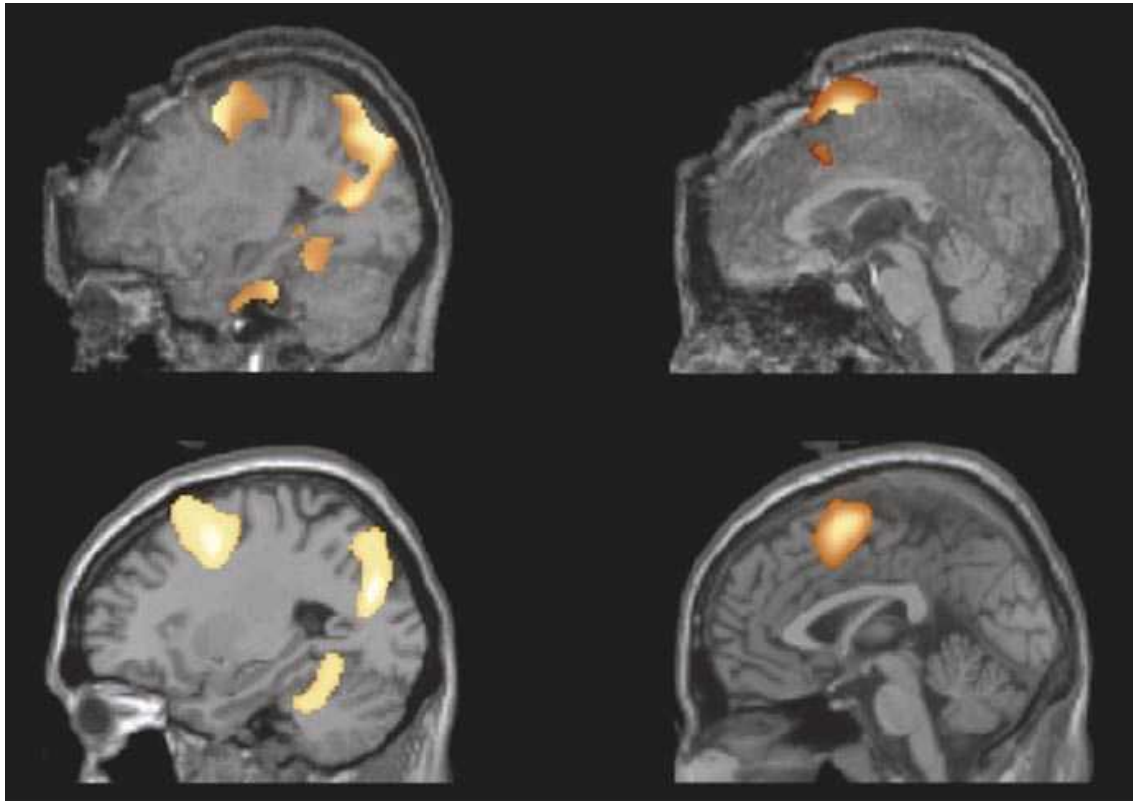
*e dopo l'infusione di
reminfetamil, un farmaco
che limita il dolore*



▪ *Determinazione dello stato di consapevolezza di pazienti in stato vegetativo*

... pazienti in stato vegetativo rispondono a stimoli esterni come persone sane ...

Ascoltando una partita di tennis...



PAZIENTE

Stesse zone attivate !!!!!

**CONTROLLO
(SANO)**

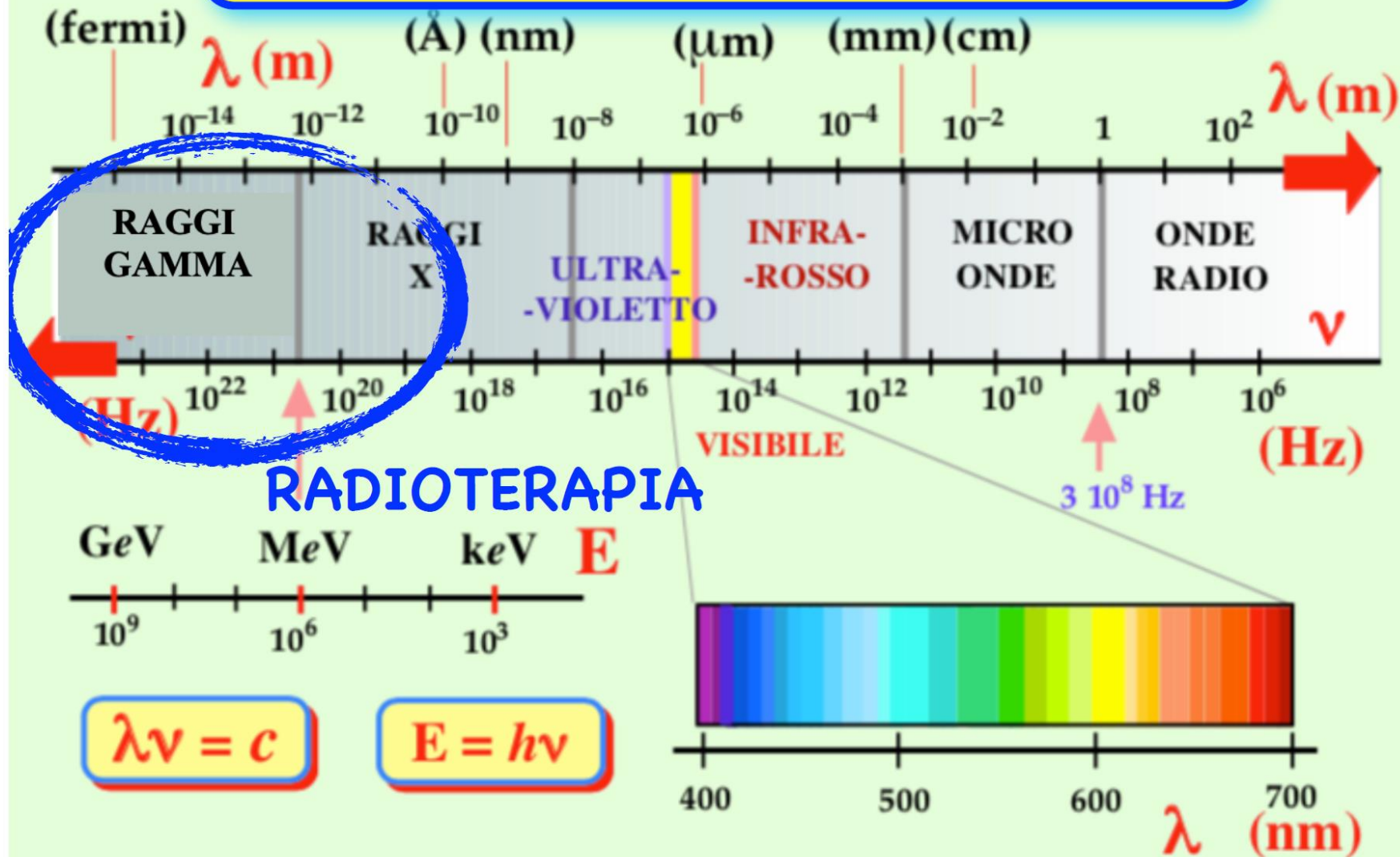
Applicazioni onde elettromagnetiche :

Terapia anti-tumorale con

onde elettromagnetiche ionizzanti

Dove nello spettro elettromagnetico

SPETTRO ELETTROMAGNETICO

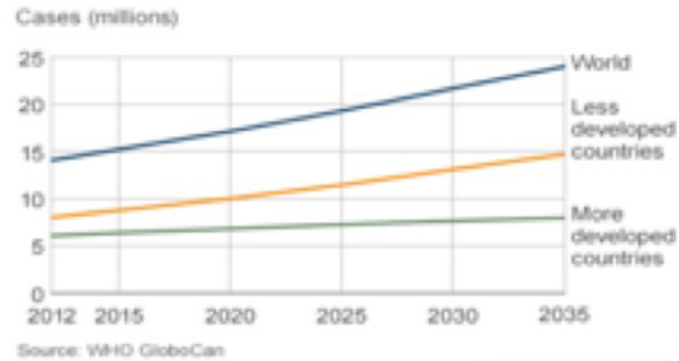


THE FIGHT AGAINST CANCER

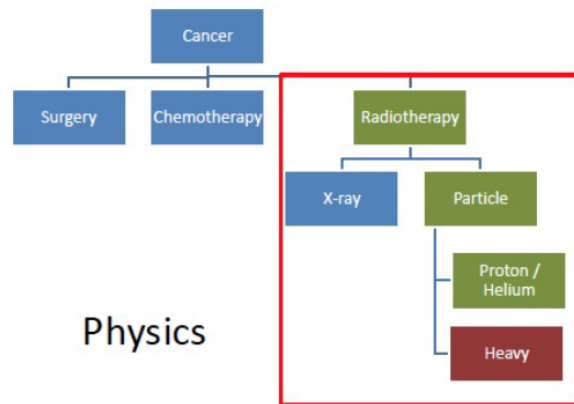
GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012



Predicted Global Cancer Cases



Cancer treatment



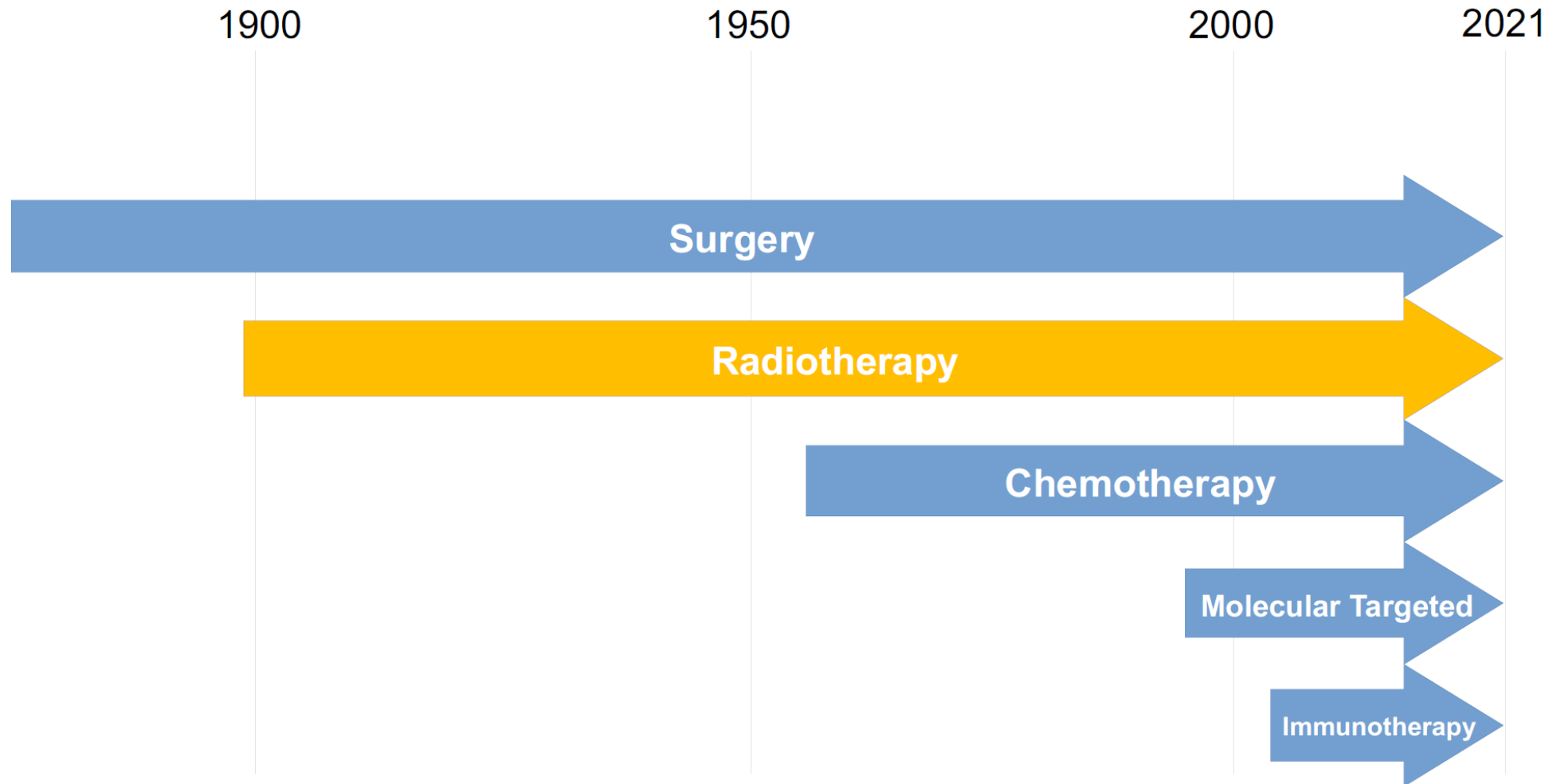
Physics

Cancer is a critical societal issue. Worldwide, in **2018** alone, **18.1** million cases were diagnosed, **9.6** million people died, and **43.8** million people were living with cancer. These numbers are projected to rise by **2030** and reach to **24.6** newly diagnosed patients and projects deaths of up to **13** millions.

Managing cancer requires both effective **preventive** measures to reduce future burden of disease, and health-care systems that provide accurate **diagnosis** and high-quality multi modality **treatment**.

PHYSICS and **ACCELERATORS** play a key role in this **this fight**

How do we fight cancer?



Concetto base della radioterapia : indurre danno al tumore con radiazioni ionizzanti

3 aspetti cruciali :

1) Assorbimento, LET e dose

2) Effetti della radioterapia convenzionale e danno biologico ; piano di trattamento in radioterapia

3) Effetto ossigeno



1 Gy γ -rays in one nucleus

\approx 100,000 Ionizations
(\approx 2,000 in the DNA)

\approx 1,000 DNA ssb

\approx 40 DNA dsb

\approx 0.5 -1 "complex lesions"

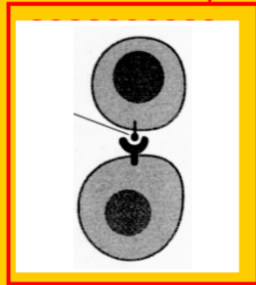
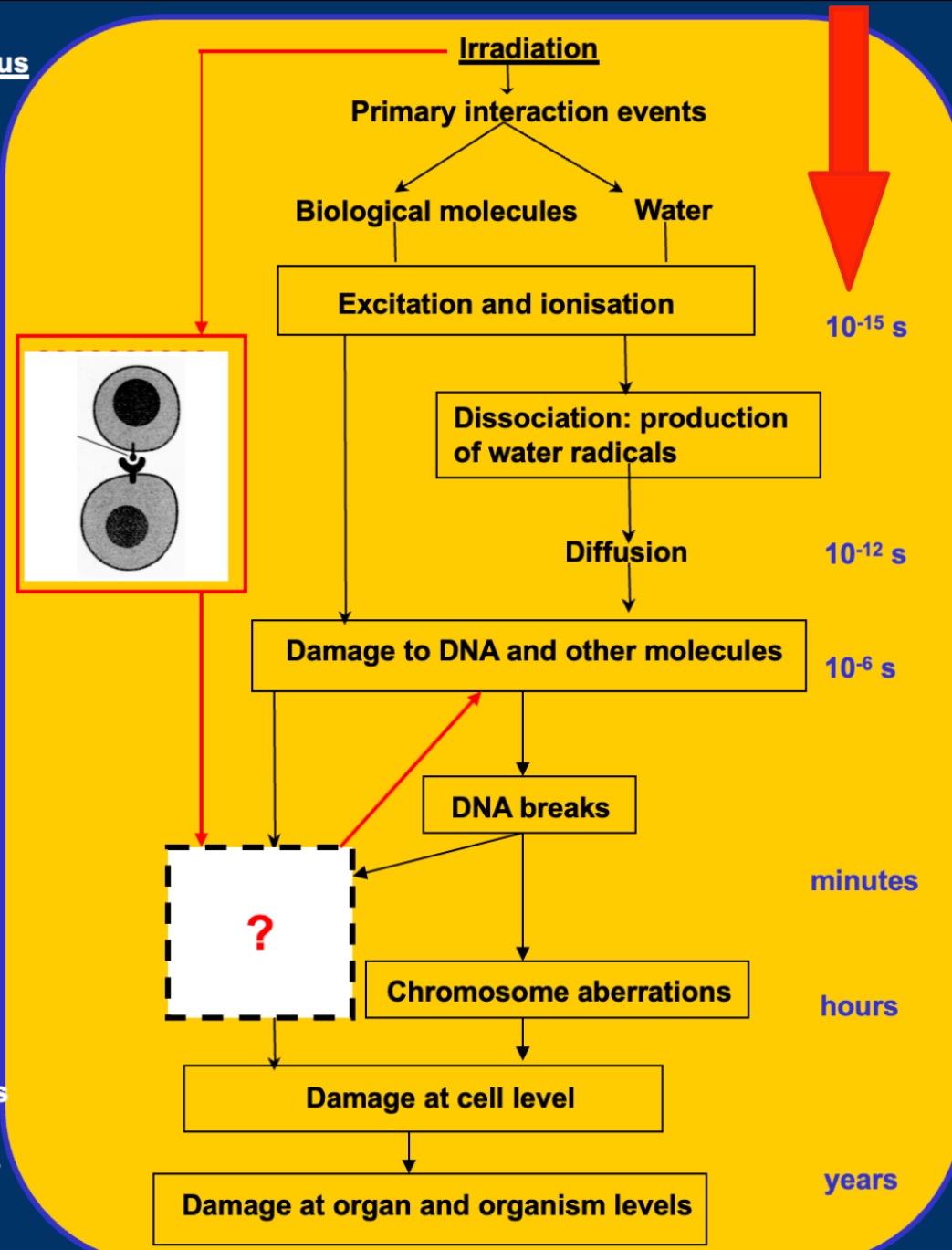
\approx 0.5-1 Chromosome Aberrations

\approx 0.5-1 Lethal lesions

\approx 10^{-5} HPRT mutations

\approx 10^{-5} neoplastic transformations

\ll 10^{-5} cancers



Cross sections

Dissociation schemes

Diffusion coefficients
Reaction rate constants

Cell and chromatin structure

Biochemical and enzymatic processes

Intra/inter cell communication, higher level organisation, local and systemic response

Physics

Physics & chemistry

Chemistry

Biochemistry

Biology

Medicine

Particelle coinvolte e loro produzione

PARTICELLE

RADIOTERAPIA

- nuclei → ioni
- elettroni
- muoni (da raggi cosmici)
- adroni :
 - protoni
 - neutroni
 - mesoni (da raggi cosmici)
 - nuclei (ioni)

PRODUZIONE DI PARTICELLE

particelle cariche

■ produzione naturale

- ★ radiazione cosmica
- ★ emissione da nuclei radioattivi (radionuclidi)

■ produzione artificiale

- ★ acceleratori di particelle $E > 1 \text{ MeV}$

neutroni

produzione artificiale

- reattori nucleari
- produzione secondaria (acceleratori)

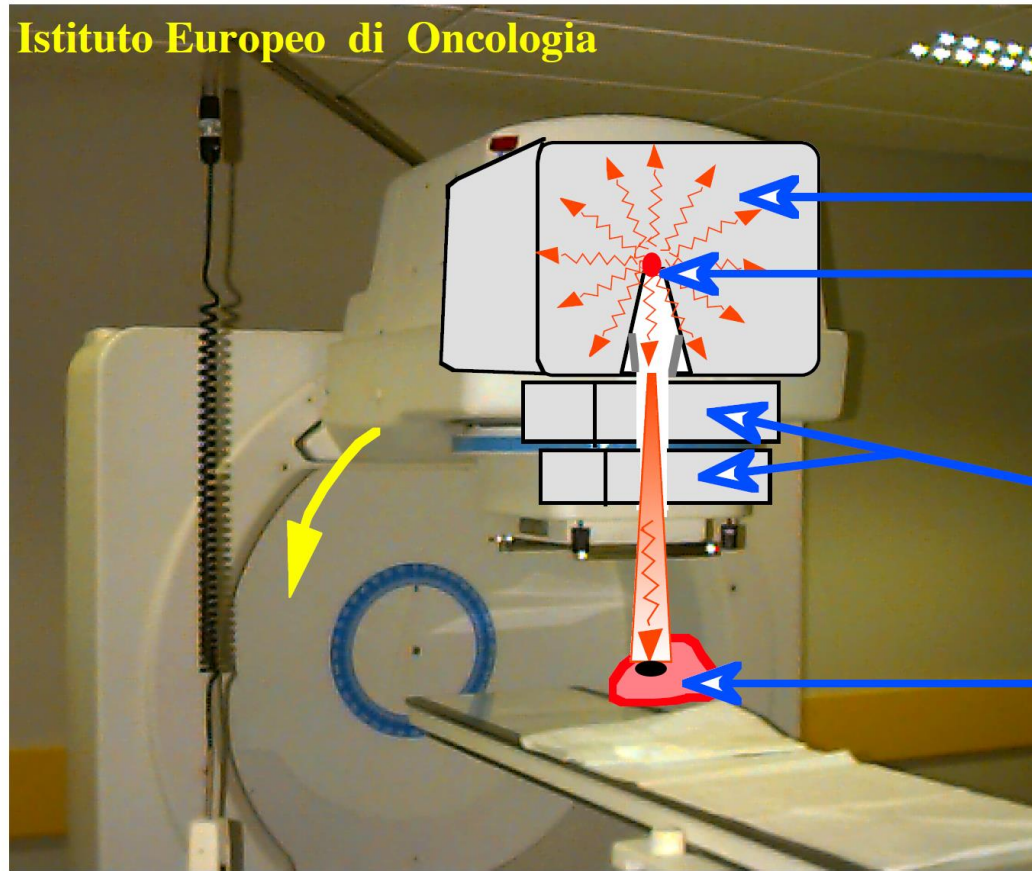
**Esempio di radioterapia con
raggi X e γ :
cyber knife e cobalto-terapia**

Cobaltoterapia, Curie-terapia (e brachiterapia)

COBALTOTERAPIA

impiego a scopo curativo delle sostanze dotate di radioattività naturale, quali il radio, il radon, il mesotorio e il torio X

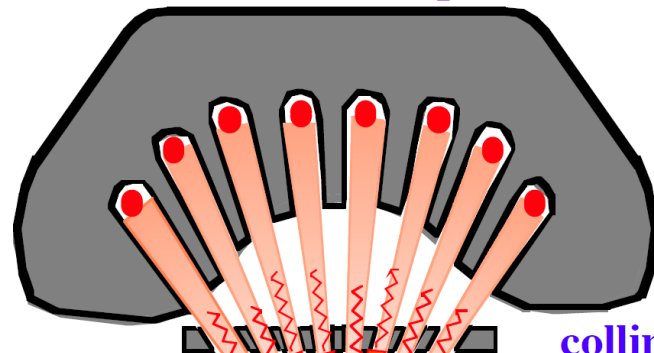
CURIETERAPIA



Cyber knife (X) e Co-terapia-Gamma-knife

COBALTOTERAPIA : "gamma-knife"

schermatura di piombo



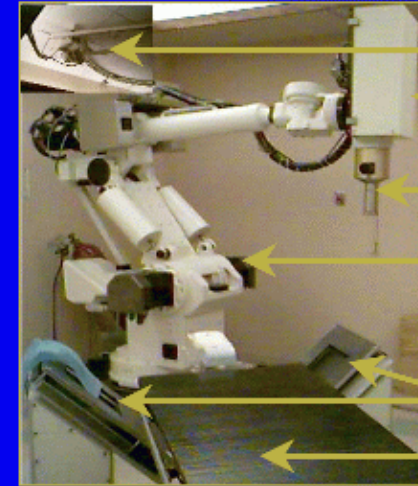
pastiglie di ^{60}Co

collimatori e diaframmi

organo da irraggiare

(terapia stereotassica)

CYBERKNIFE™ Image-Guided Stereotactic Radiosurgery System



Diagnostic x-ray tube

6 MV linear accelerator

Secondary Collimator

Robot Gantry

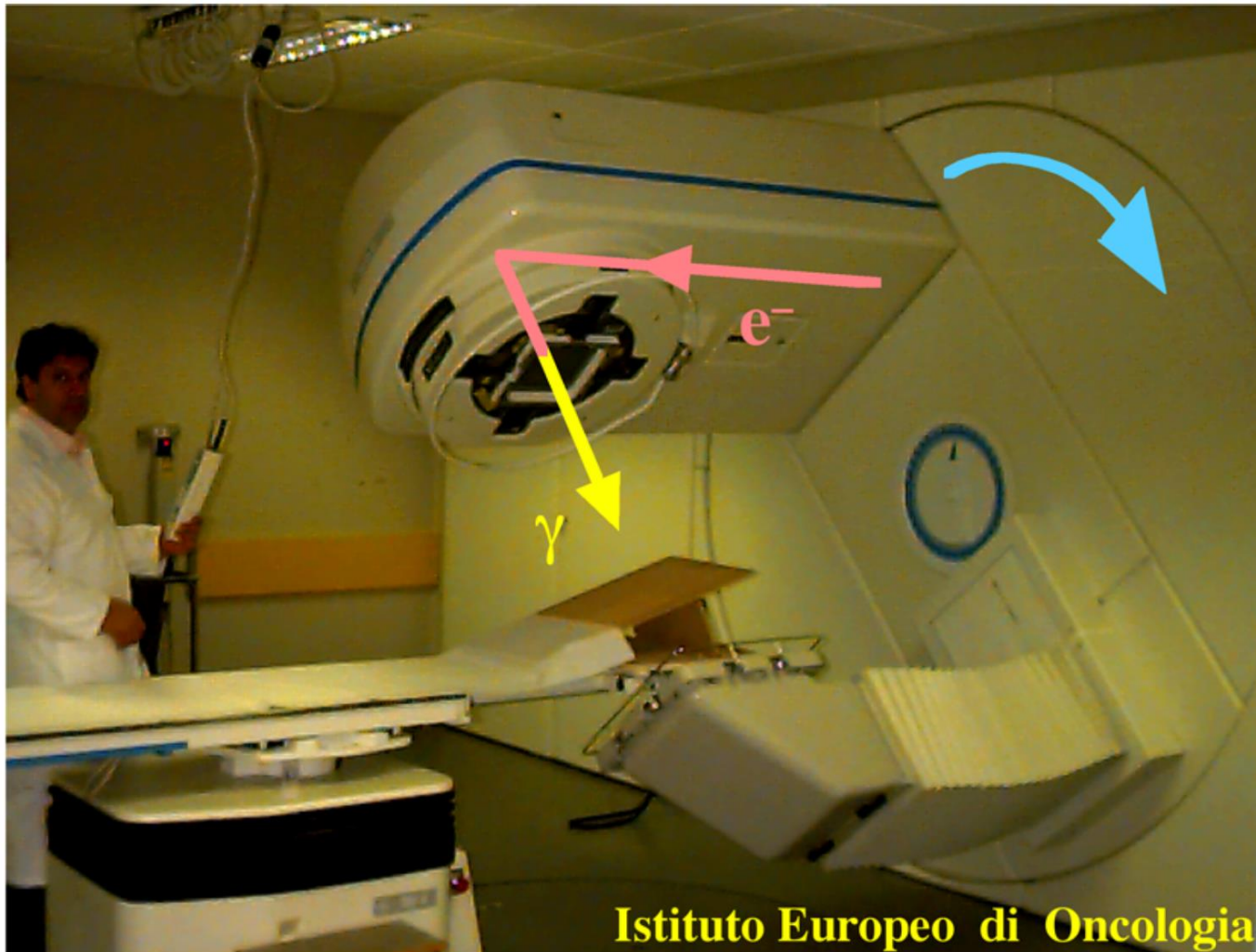
Silicon x-ray detectors

Patient couch

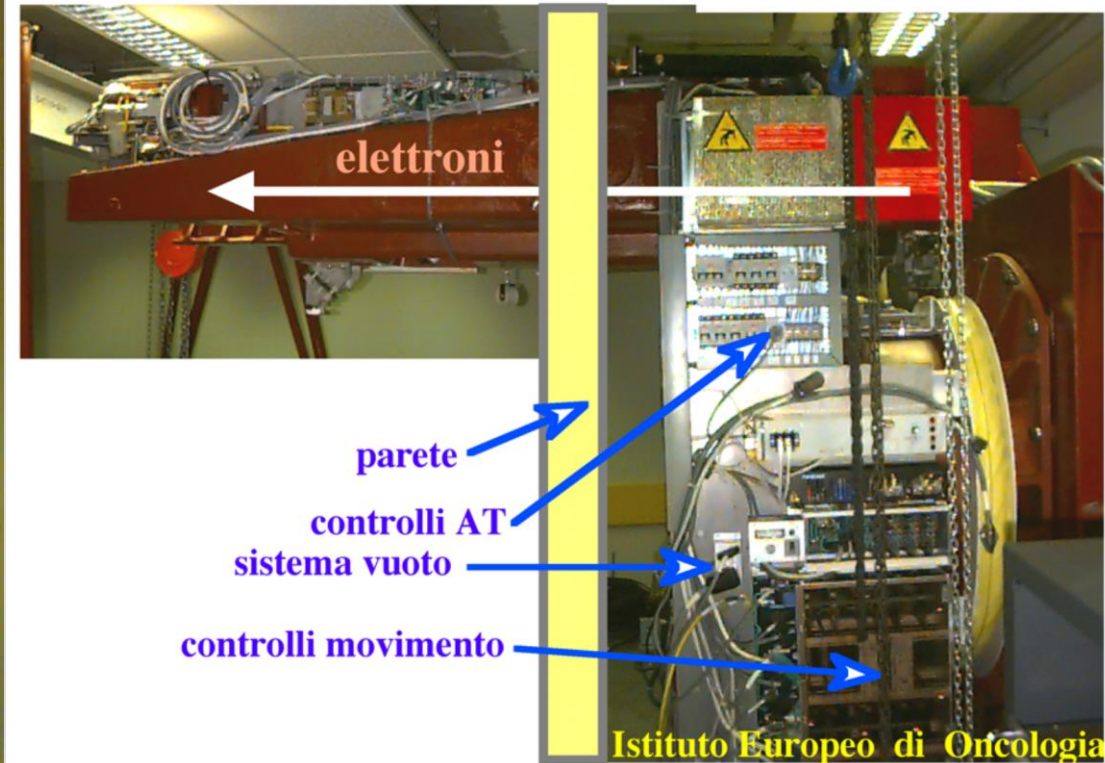
Cyber-knife

Notevole differenza rispetto al Gammaknife è che il sistema con acceleratore lineare in 3D può essere applicato a qualunque distretto corporeo non essendo limitato ai bersagli intracranici mentre il Gammknife è applicabile solo alla teca cranica. Il suo funzionamento si basa quindi sull'irradiazione (effettuato con Raggi X a elevata energia) del paziente da diverse angolazioni per minimizzare i danni sui tessuti sani irradiati ottenendo comunque un fuoco ottimo sul *bersaglio*. La radioterapia è resa ottimale grazie al continuo monitoraggio della posizione del tumore con un sistema incrociato di Raggi X stereoscopici e led applicati sul torace del paziente

Cobaltoterapia : apparato



$$E_e = 18 \text{ MeV}$$



ASSORBIMENTO della RADIAZIONE nella MATERIA

assorbimento:

- interazione con strutture atomiche e molecolari
- rilascio di energia con rottura di legami
- produzione di cariche elettriche in moto (**ioni**)

ionizzazione

- **Linear Energy Transfer (LET)**
- perdita progressiva di energia fino all'arresto (range R)
- LET dipende da E, densità, Z_{materia}

- *radiazioni a modesto LET (X, gamma, elettroni)*
- *radiazioni a grande LET (protoni, ioni nucleari)*

Concetti :

- Ionizzazione
- Dose
- LET
- range

X, γ

AZIONE DELLE RADIAZIONI

molecole organiche RH



radicali liberi
organici

*radicali liberi : eccesso di energia trasferita a
molecole biologiche con rottura di legami*

radiazioni a basso LET :

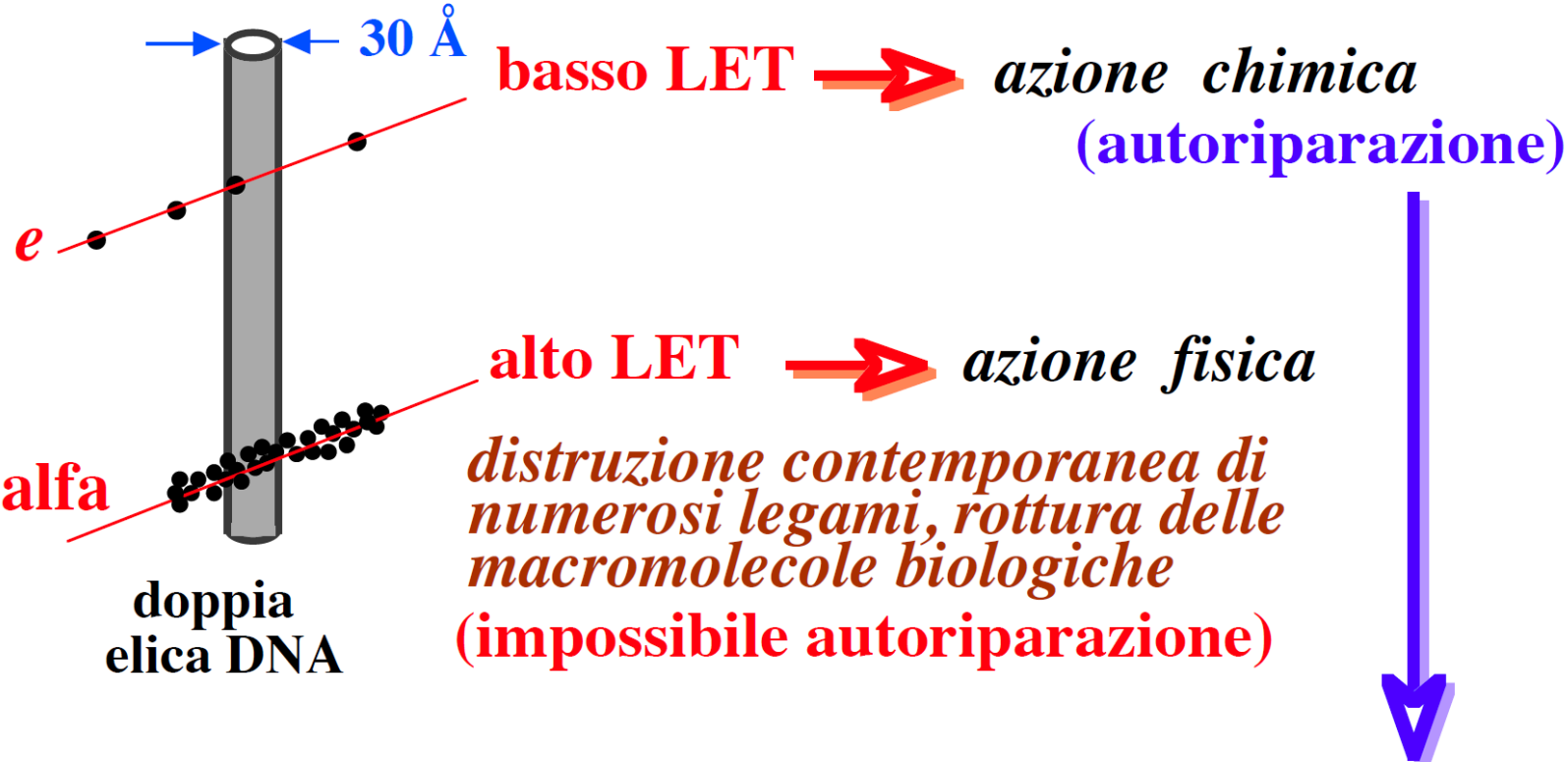
- *azione chimica di rottura dei legami
(effetto indiretto)*

radiazioni a alto LET :

- *azione fisica (effetto diretto)*

MECCANISMI DI DISTRUZIONE DEL DNA

dose depositata in DNA



basso LET → *azione chimica*
(autoriparazione)

alto LET → *azione fisica*
distruzione contemporanea di
numerosi legami, rottura delle
macromolecole biologiche
(impossibile autoriparazione)

doppia
elica DNA

radiobiologia molecolare e cellulare

Effetto OER

Oxygen Enhancement Ratio (OER)

dose necessaria a produrre un dato effetto in condizione di **anossia** / **ossigenazione**

$$\text{OER} = \frac{\text{dose in anossia}}{\text{dose in ossigenazione}}$$

$$\text{OER} = f(\text{LET})$$

esempio carcinoma mammario isolato (topo)
 dose di controllo in ipossia : 10600 rad
 non isolato e ossigenato : 4050 rad

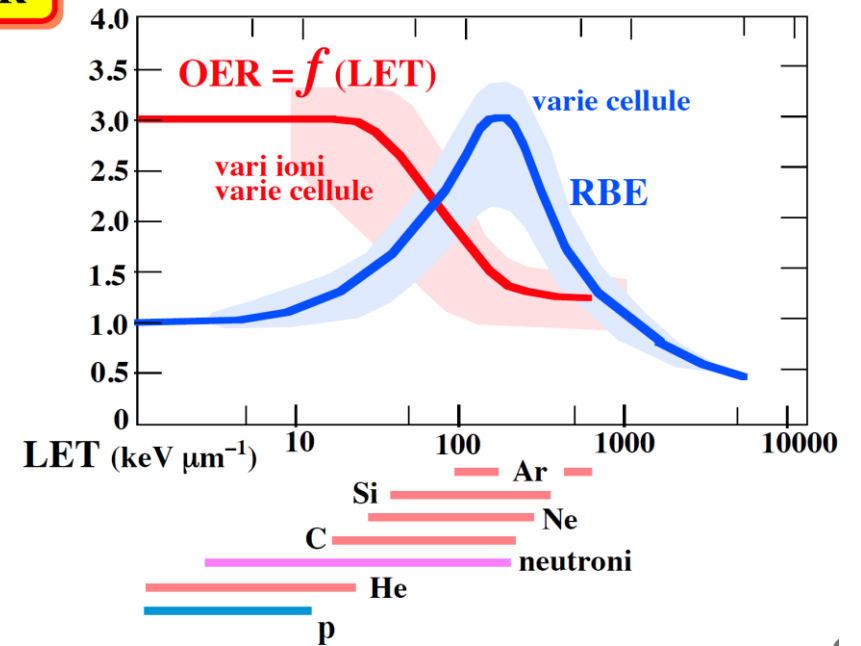
$$\text{OER}_{\text{система}} = \frac{10600}{4050} = 2.6$$

Anossia : insufficiente ossigenazione dei tessuti, per scarso apporto o per deficienza di utilizzazione dell'ossigeno

Ipossia : condizione di carenza dell'ossigeno a livello dei tessuti dell'organismo.

In **biochemistry**, the **oxygen effect** refers to a tendency for increased **radiosensitivity** of free **living cells** and organisms in the presence of **oxygen** (it increases the number of free radicals) than in **anoxic** or **hypoxic** conditions, where the **oxygen tension** is less than 1% of **atmospheric pressure** (i.e., <1% of 101.3 kPa, 760 mmHg or 760 torr)

OER



The **oxygen enhancement ratio (OER)** or **oxygen enhancement effect** in **radiobiology** refers to the enhancement of therapeutic or detrimental effect of **ionizing radiation** due to the presence of **oxygen**. This so-called **oxygen effect**^[1] is most notable when cells are exposed to an ionizing radiation **dose**. The OER is traditionally defined as the ratio of radiation doses during lack of oxygen compared to no lack of oxygen for the same biological effect.

The maximum OER ranges from about 2–4 for low-LET radiations such as X-rays, beta particles and gamma rays, whereas the OER is unity for high-LET radiations such as low energy alpha particles.

RADIOTERAPIA CONVENZIONALE

variabili:

- tipo di cellule neoplastiche
- posizione del tumore
- conformazione del tumore
- prossimità organi vitali
- definizione direzioni di irraggiamento (campi)
- parametri del fascio (dimensioni, energie)
- numero sessioni e dosi



piano di trattamento (TPS)

TPS = Treatment Planning System

Piani di trattamento

TERAPIA CONFORME

irraggiamento da diverse direzioni:

depositare una dose **massima** nel tumore e **minima** nei tessuti sani (terapia stereotassica)

forma del fascio (sezione) mediante assorbitori sagomati



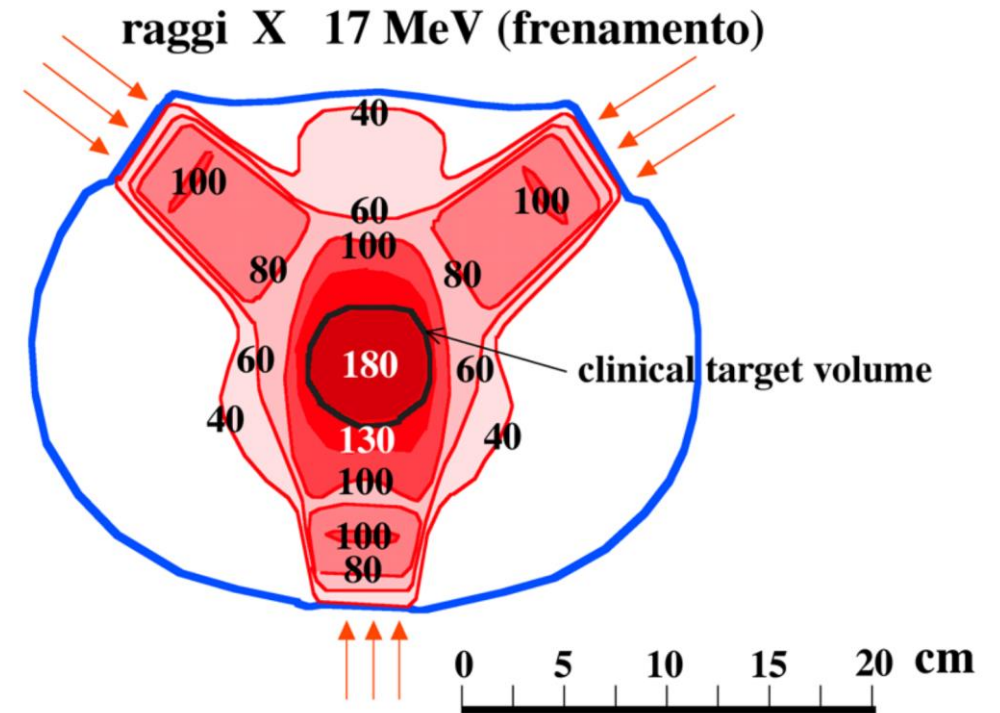
sezione del tumore



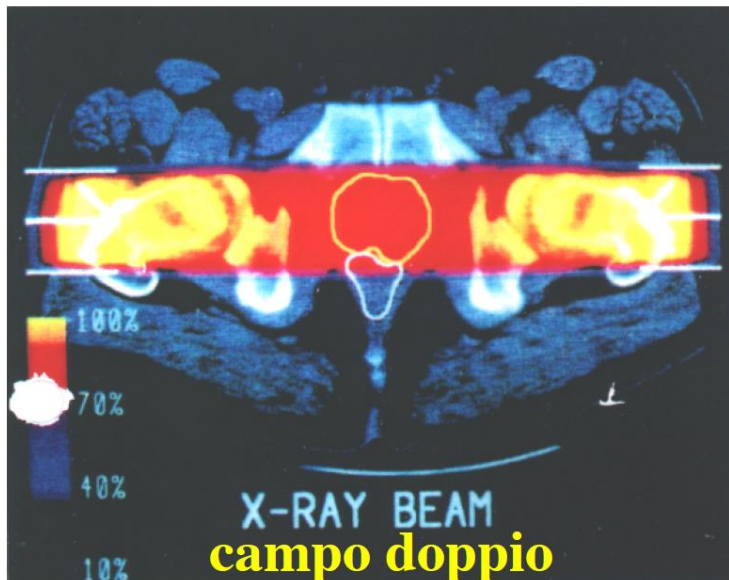
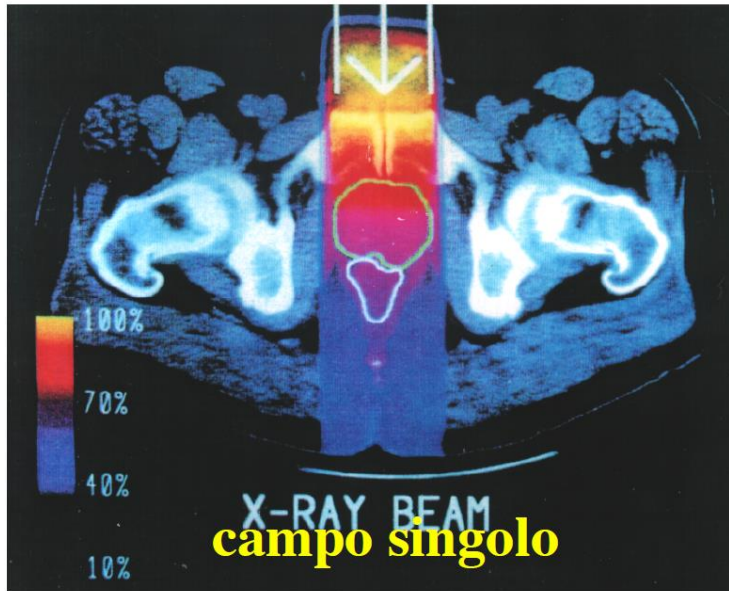
PIANO di TERAPIA

simulatore

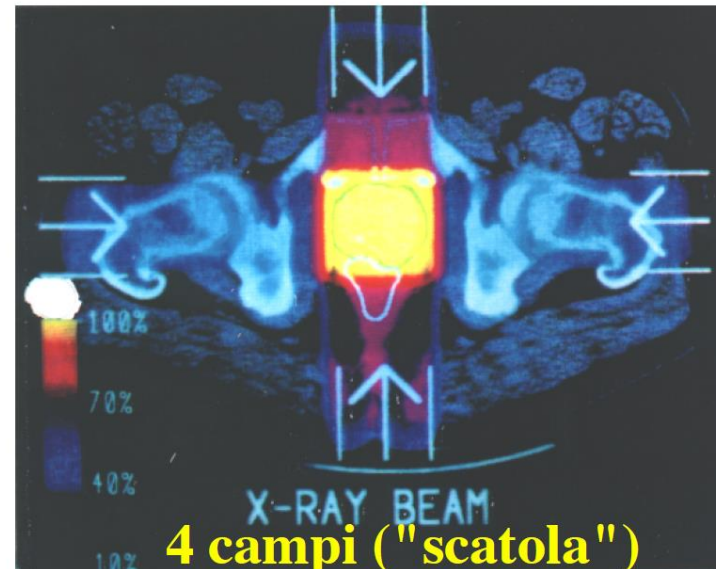
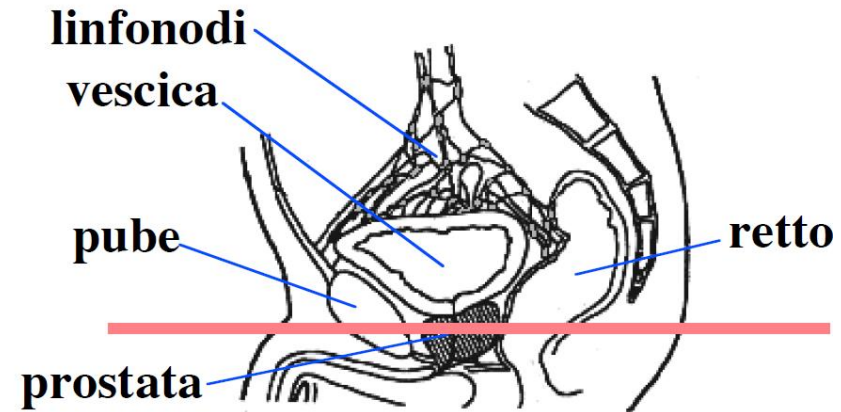
TERAPIA CONFORME



Piani di trattamento



PIANO DI TERAPIA



Nuove radioterapie

Radioterapia convenzionale e **adroterapia**

ASSORBIMENTO della RADIAZIONE CORPUSCOLARE

- raggi X
- elettroni

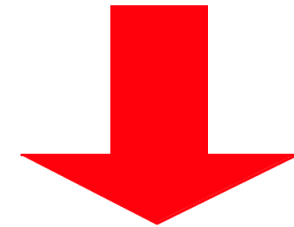
**RADIOTERAPIA
CONVENZIONALE**

- protoni
- ioni carbonio (^{12}C)
- altri ioni (^4He , ^{14}N , ^{16}O)
- neutroni

ADROTERAPIA

VANTAGGI ADROTERAPIA

■ 1° : **PICCO di BRAGG**

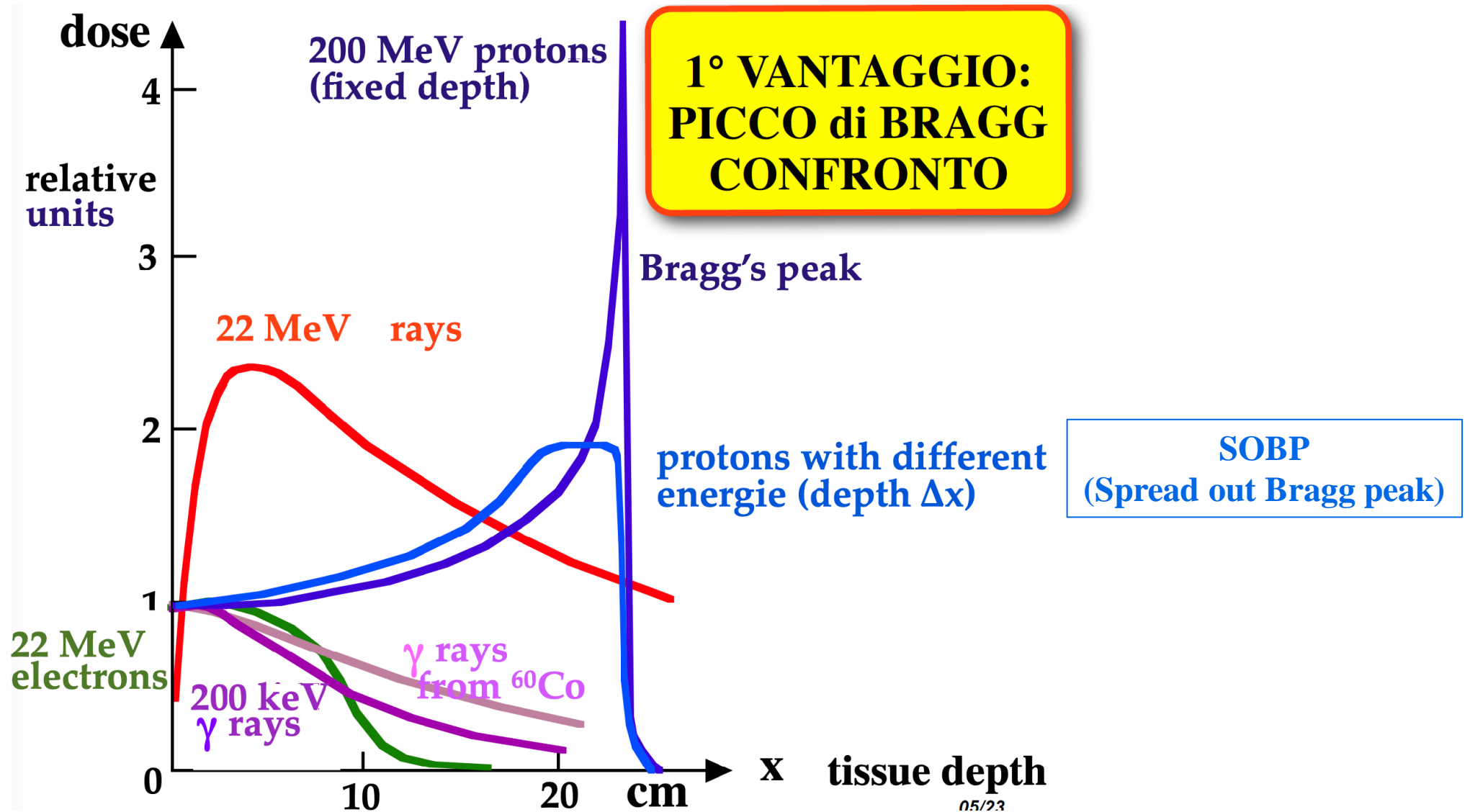


tessuti sani ricevono dose limitata

■ 2° : **COLLIMAZIONE del FASCIO**

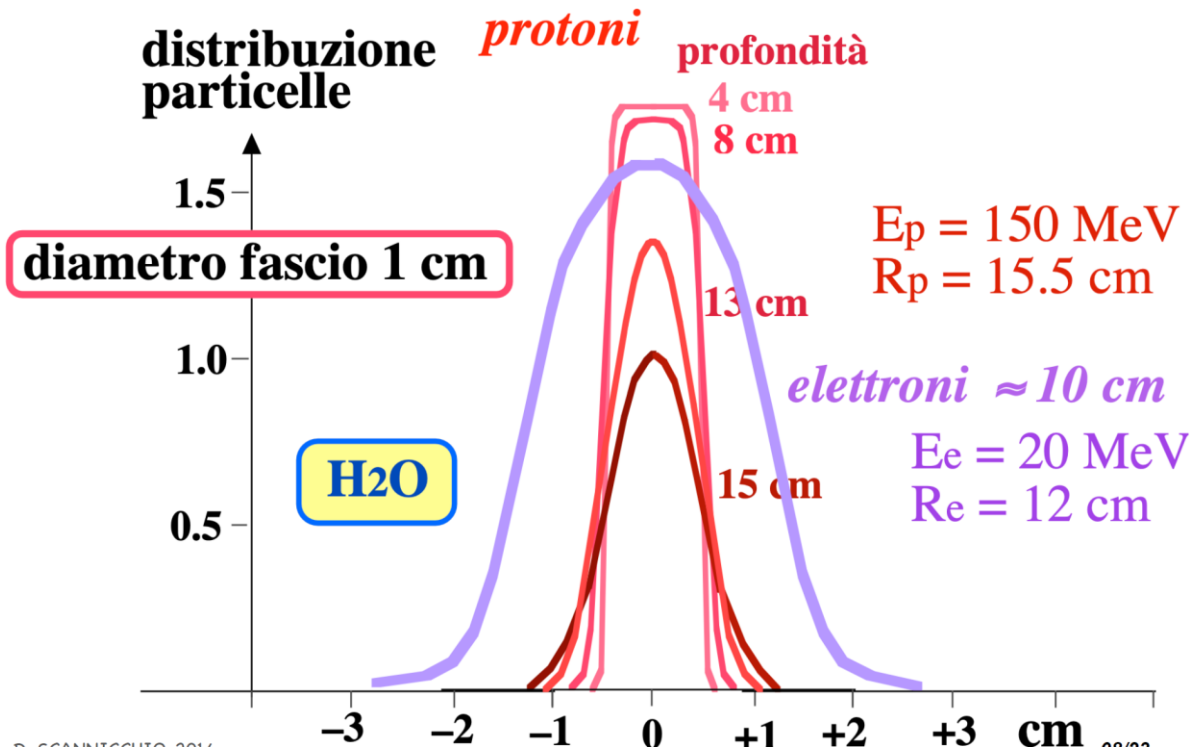
■ 3° : **DOSE RILASCIATA al DNA**

Rilascio della dose : posizione spaziale

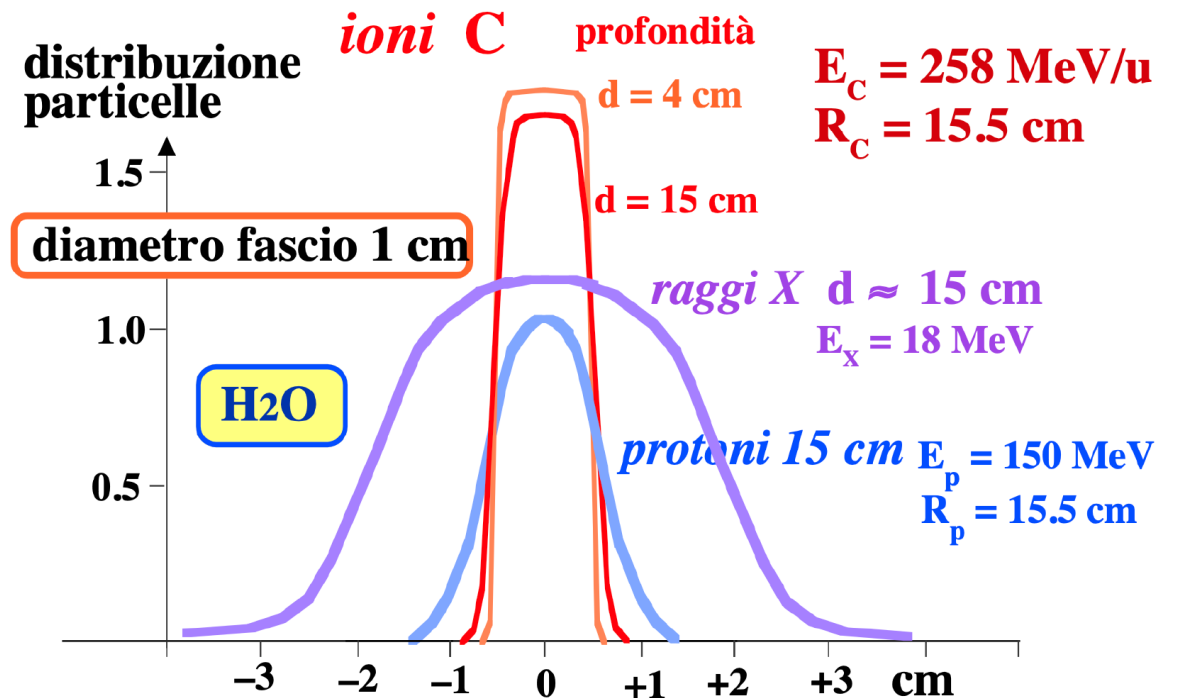


Fascio di particelle : collimazione

2° VANTAGGIO: COLLIMAZIONE del FASCIO

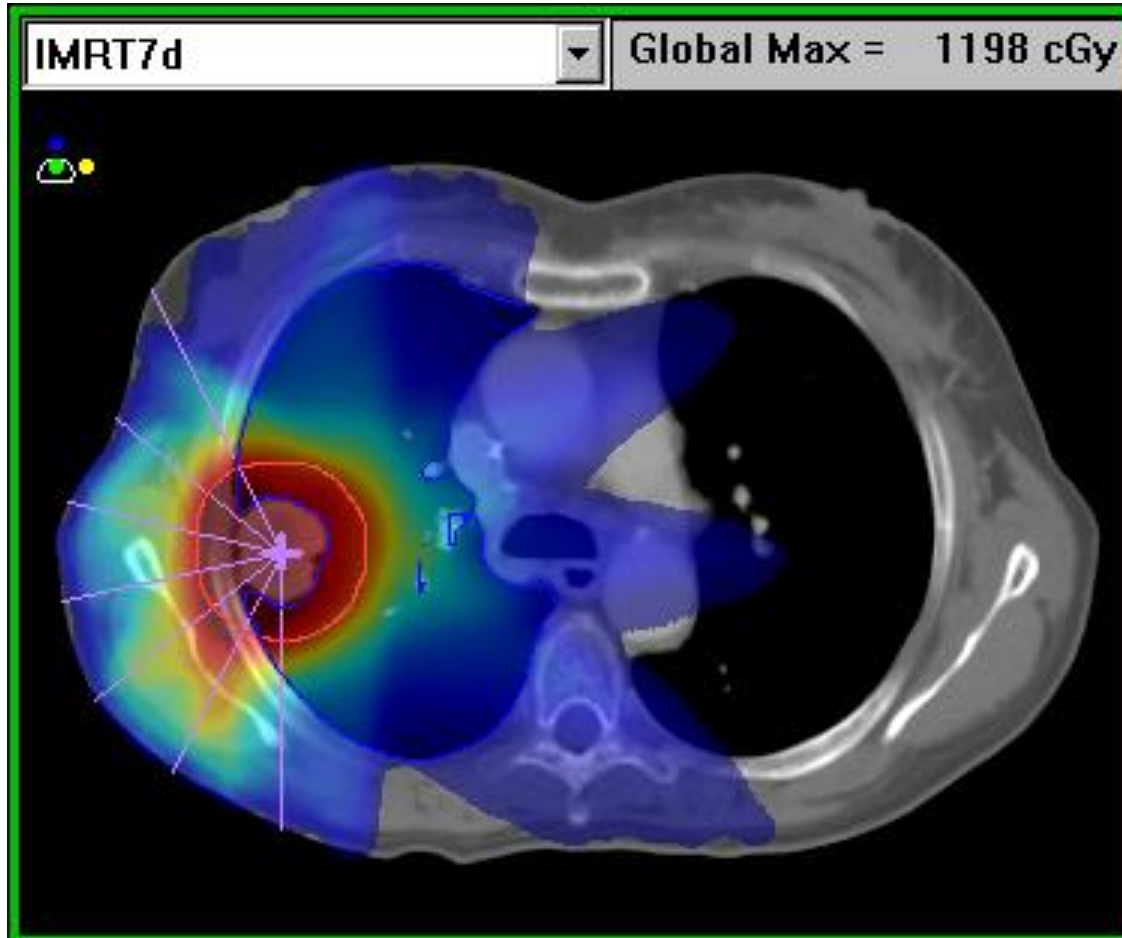


2° VANTAGGIO: COLLIMAZIONE del FASCIO

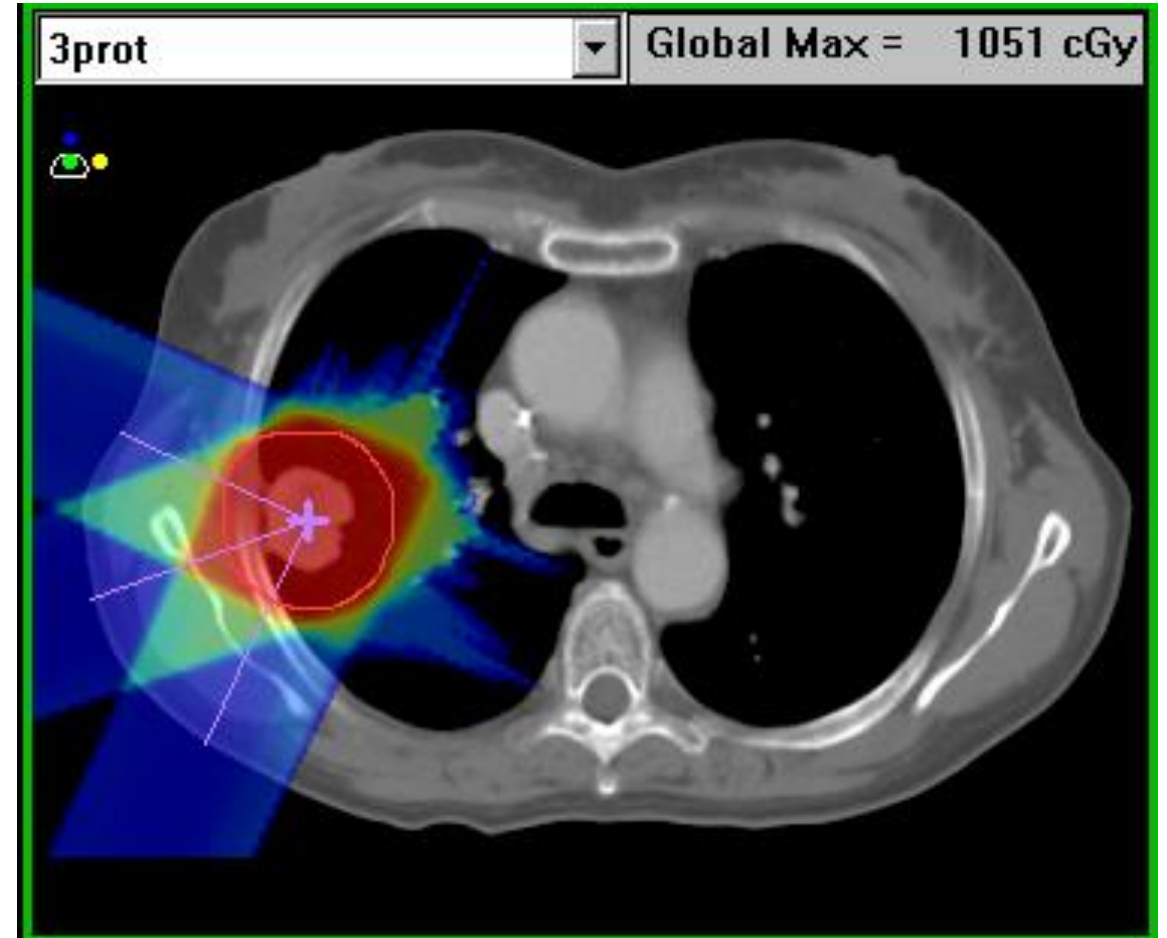


Adroterapia : precisione del trattamento

photons



protons



Protons : more precision (collimated beam) and a higher effectiveness

Rilascio della dose al DNA

3° VANTAGGIO :
RILASCIO di DOSE al DNA

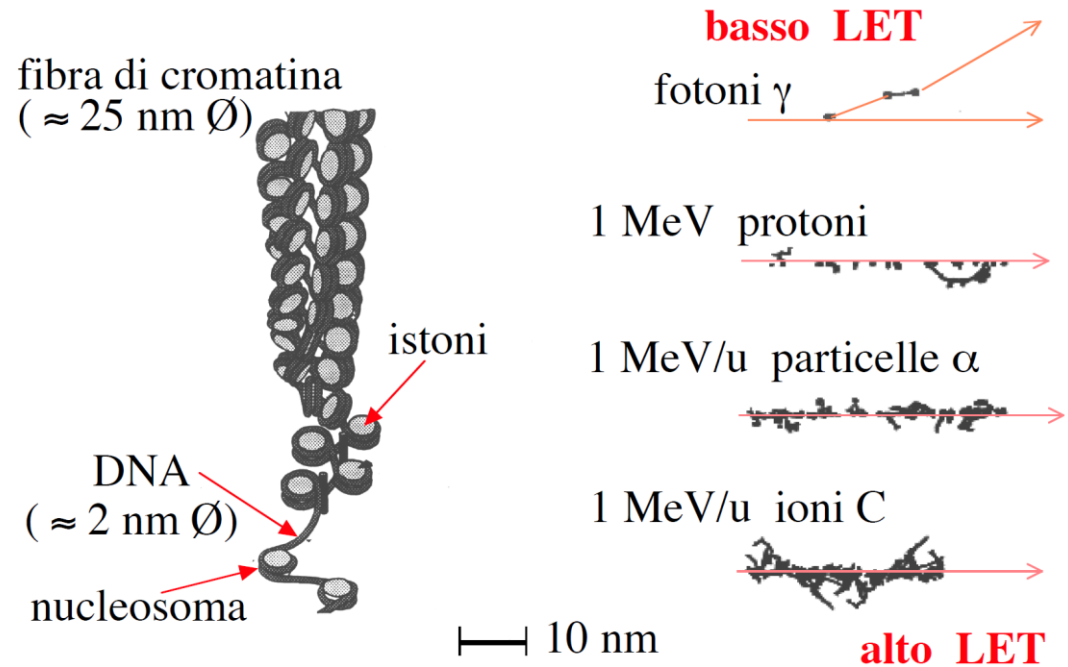
meccanismi di distruzione cellulare

- *produzione radicali liberi (azione chimica)*
- *rottura meccanica (azione fisica)*

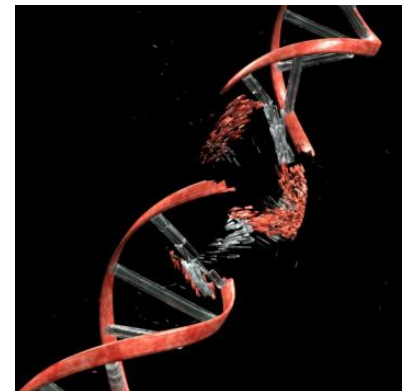
RBE + OER

Radiation Biological Efficiency
Oxygen Enhancement Ratio

DOSE DEPOSITATA NEL DNA



Double strand break



Esempio : adroterapia con ioni carbonio

risultati con ioni Carbonio (Chiba, Giappone)

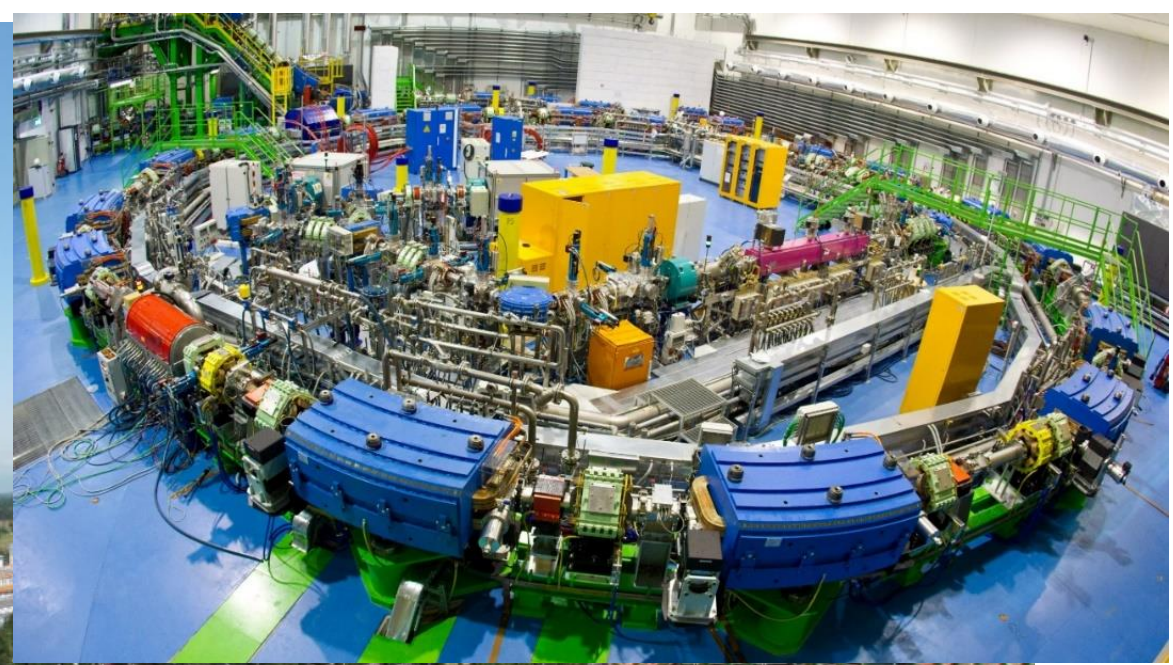
Non Small Cell Lung Cancer

	<i>ioni Carbonio</i>	<i>modern X-ray radiotherapy</i>	
<i>pazienti</i>	182	149	36
<i>local control rate</i>	62%-100%	56.0%	80.6%
<i>3 years survival</i>	65%-88%	34.2%	42.0%
		↓	↓
		64.7 Gy <i>in 32 frazioni</i>	60-81 Gy <i>in 2 frazioni</i>

Hadrontherapy in Pavia protons & carbon ions

fondazione **CNAO**

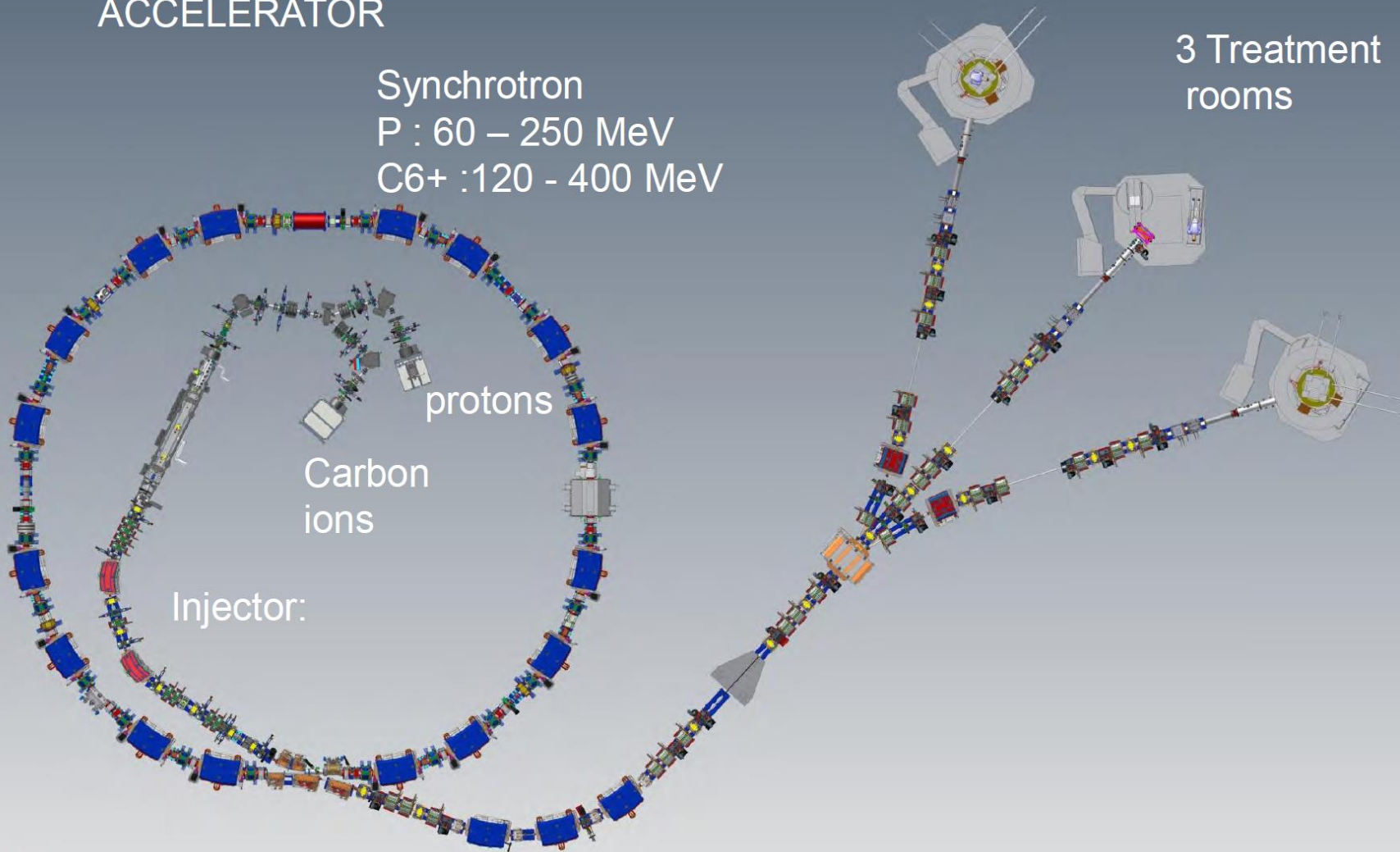
Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica per il trattamento dei tumori



ACCELERATOR

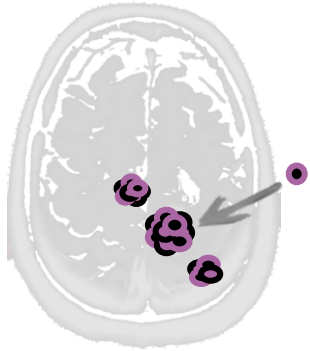
Synchrotron
P : 60 – 250 MeV
C6+ : 120 - 400 MeV

3 Treatment
rooms



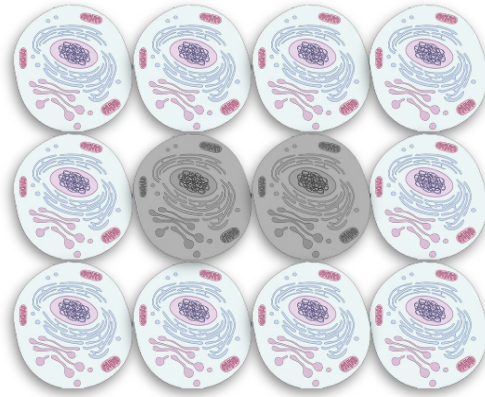
BNCT (Boron Neutron Capture Therapy)

A radiotherapy for disseminated and infiltrated tumours



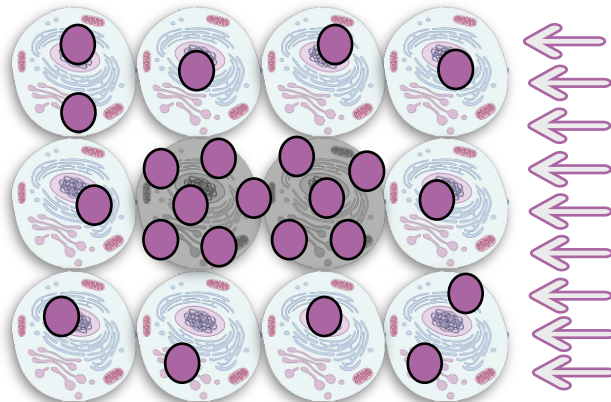
1.

Tumour cells surrounded by healthy tissue



3.

Neutron irradiation with a suitable beam (intensity & energy characteristics)

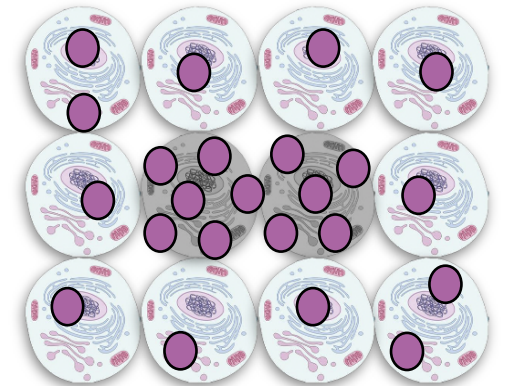


2.

Administration of borated ^{10}B drug

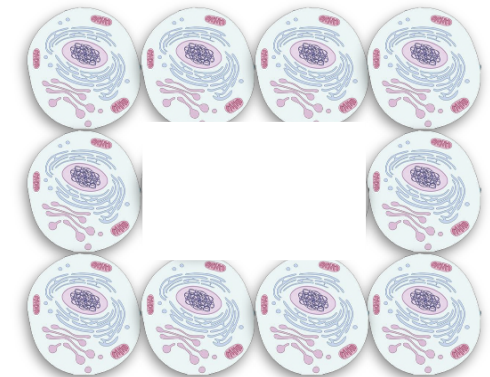


Appropriate Tumor / Normal Tissue ^{10}B concentration ratio



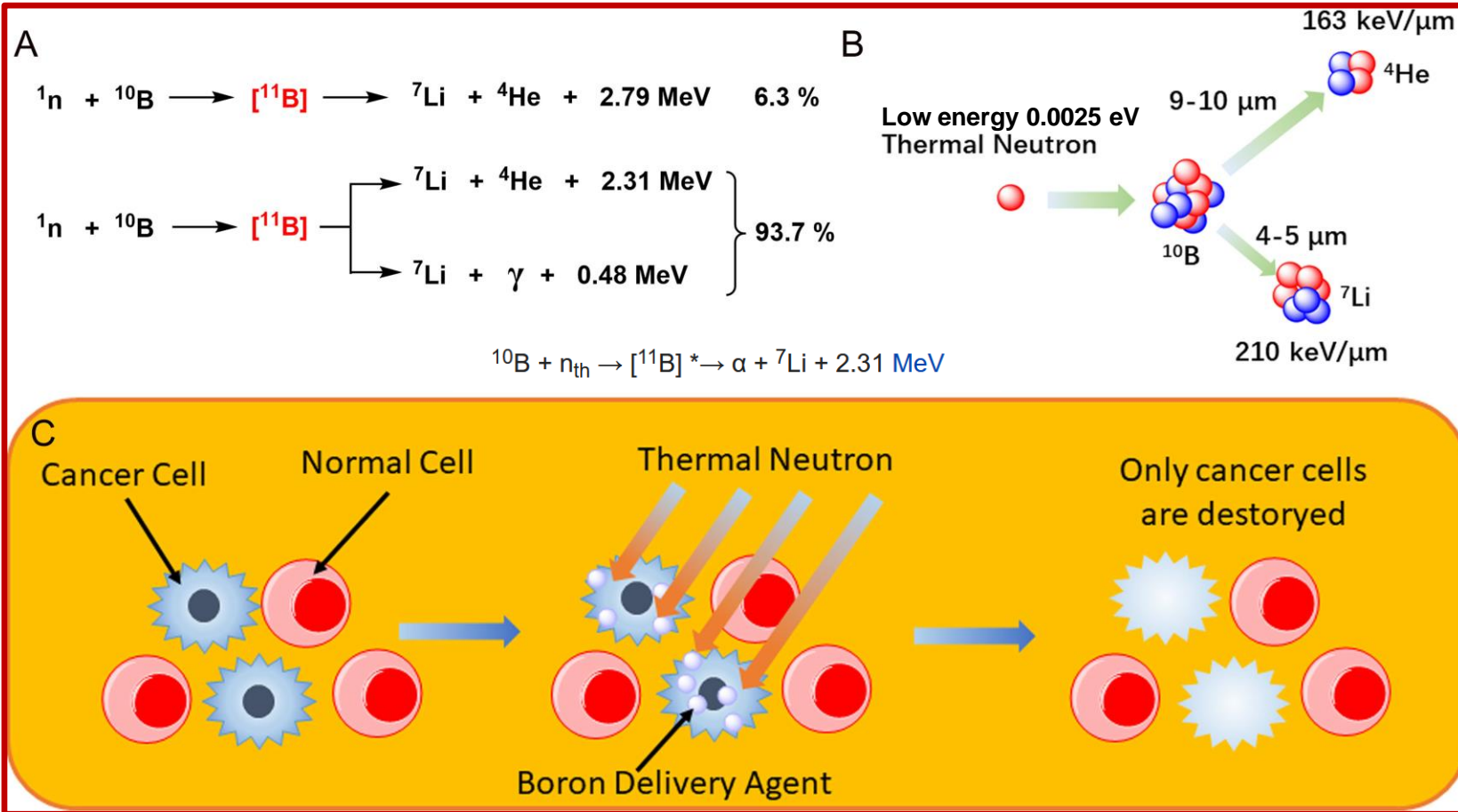
4.

Lethal dose deposited in tumour
AND
Sparing of normal tissue



An option also for metastases and infiltrated tumours that cannot be fully treated with conventional methods (i.e., surgery, photon therapy)

Boron neutron capture therapy - BNCT

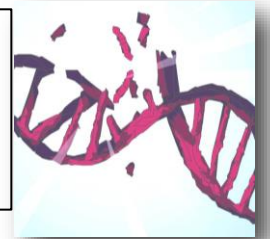


Selectivity

Range of charged particles in tissue: around 10 micron. Biological targeting, selectivity at the cell level

Effectiveness

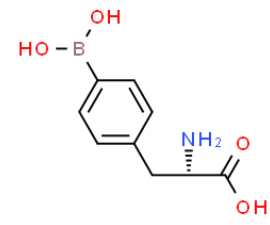
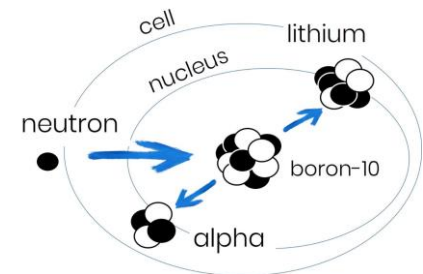
Charged high-LET radiation: high biological effectiveness



Used particles : BPA

Boronophenylalanine (BPA) particles enriched in B-10 are injected and accumulate in the cells. Problems : dose & how to reach the organ,..... The short range (5-10 μm) of the α particles limits the destructive effects to the boron-containing cells.

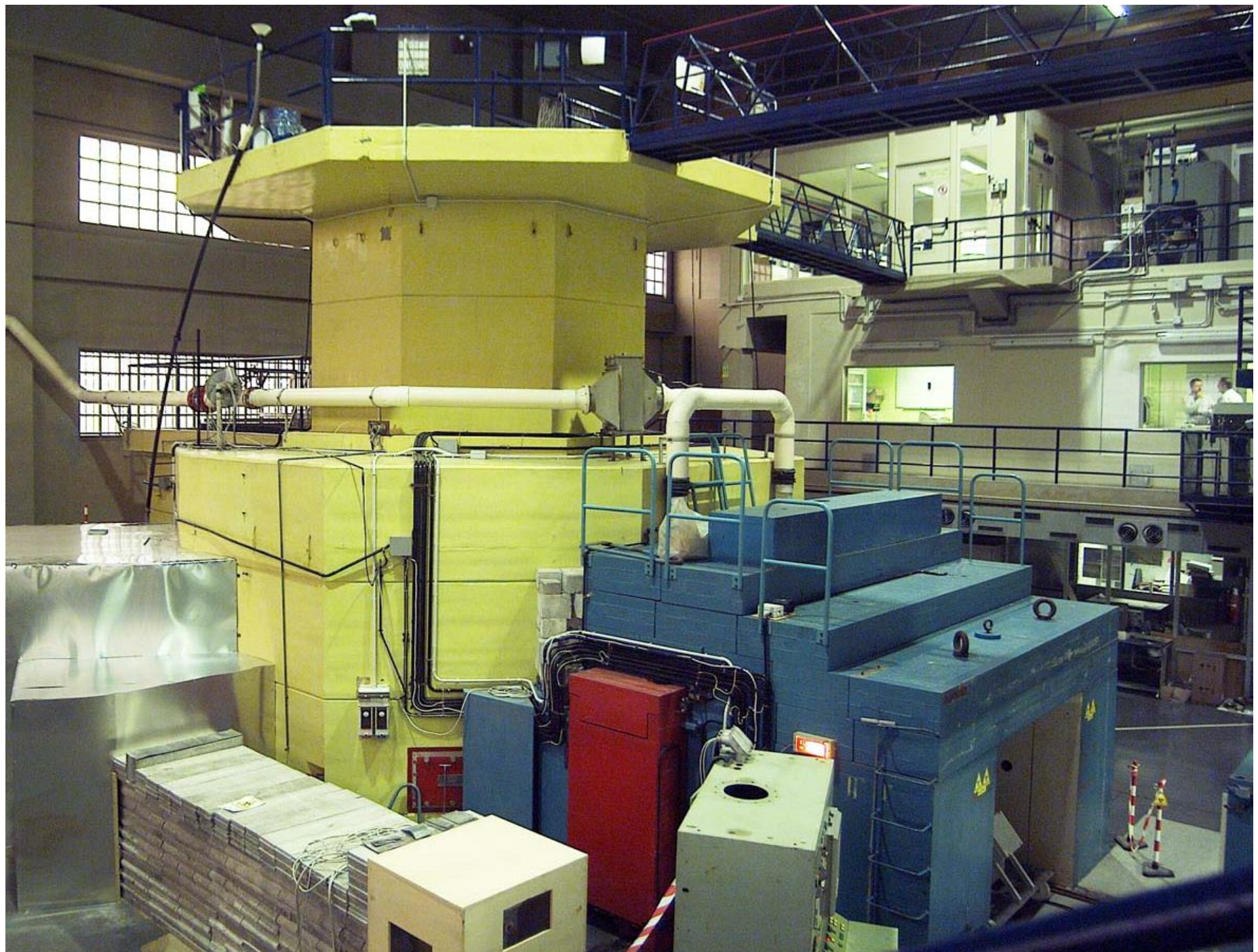
Especially efficient for recurrent cancers, highly infiltrating cancer, refractive cancers, cancer cells mixed with normal cells, etc.



BNCT @ LENA



TRIGA Mark II
Research Reactor
Max power 250 kW



Next : BNCT@CNAO

Expansion Area

Protontherapy and BNCT

Proprietary Technology
Shared research in BNCT



Nanotechnology

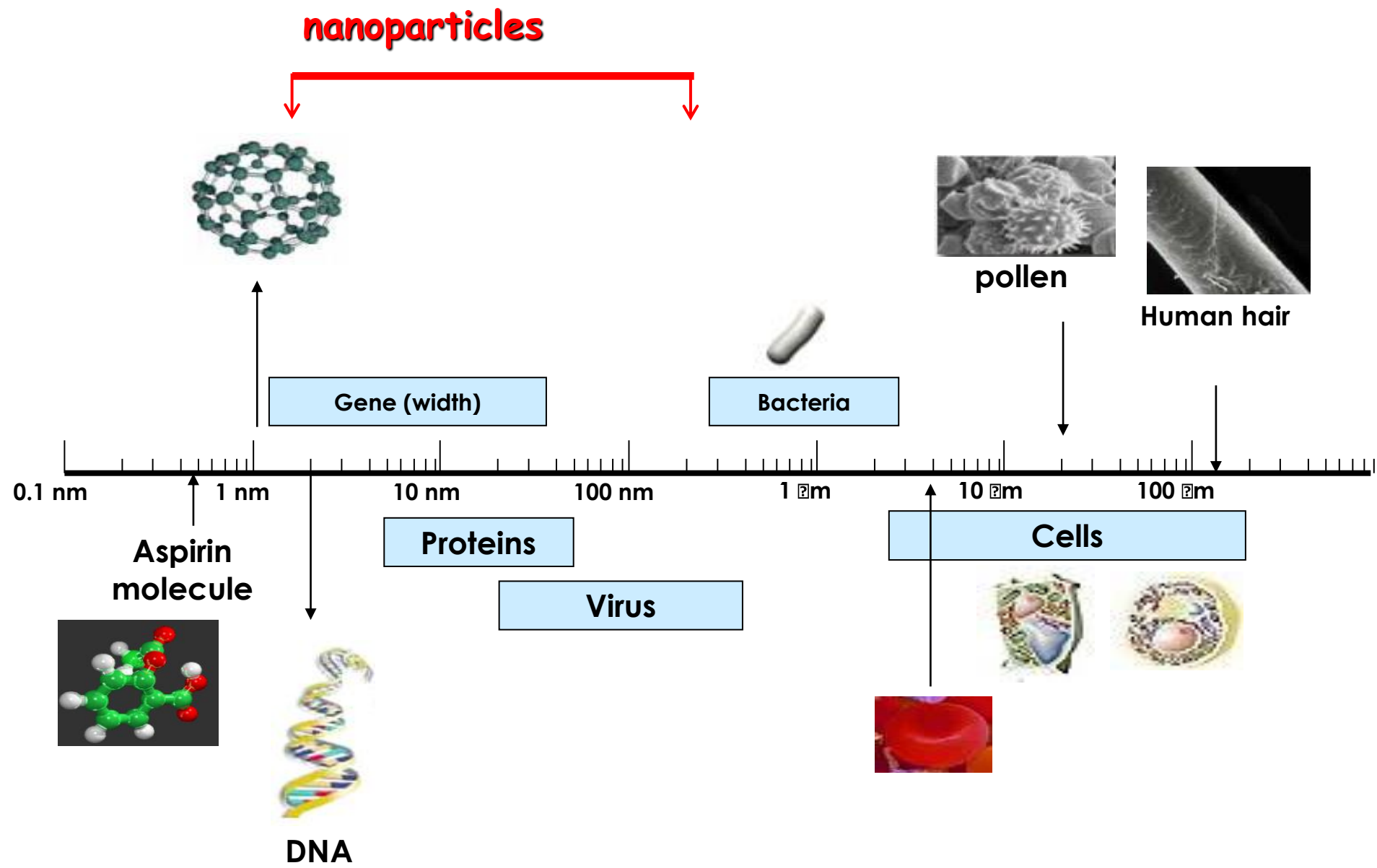
in Medicine

Thank you !



Any questions ??

Why NanoParticles in biomedicine

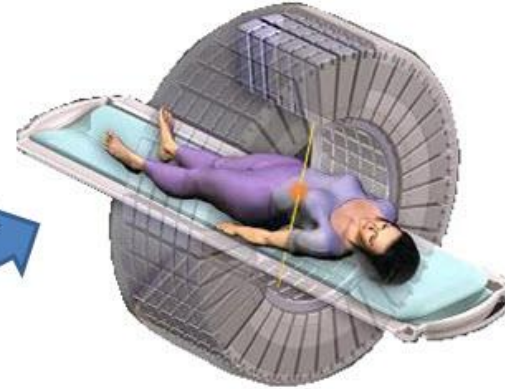
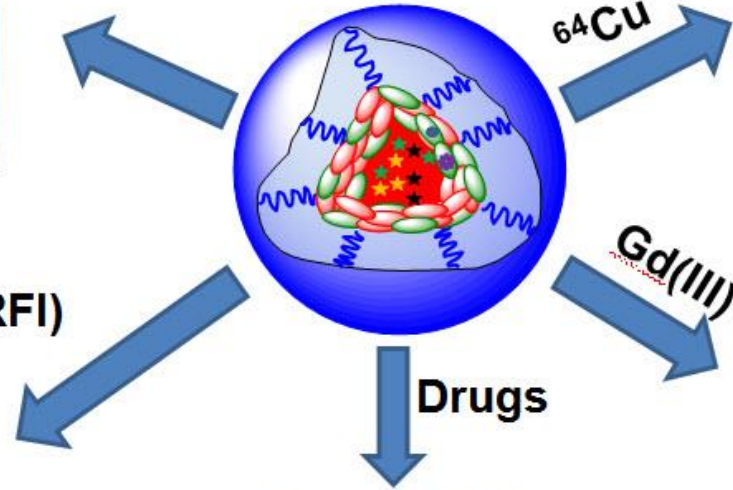


NP (even non magnetic) : some applications

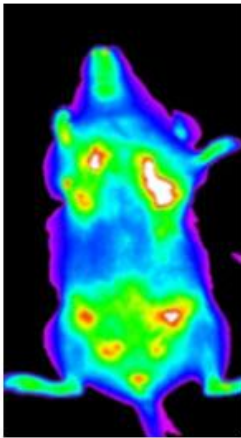
Photodynamic therapy (PDT)/
Photothermal therapy (PTT)



APPLICATIONS



NIRF imaging (NIRFI)



MRI



Chemo-PDT



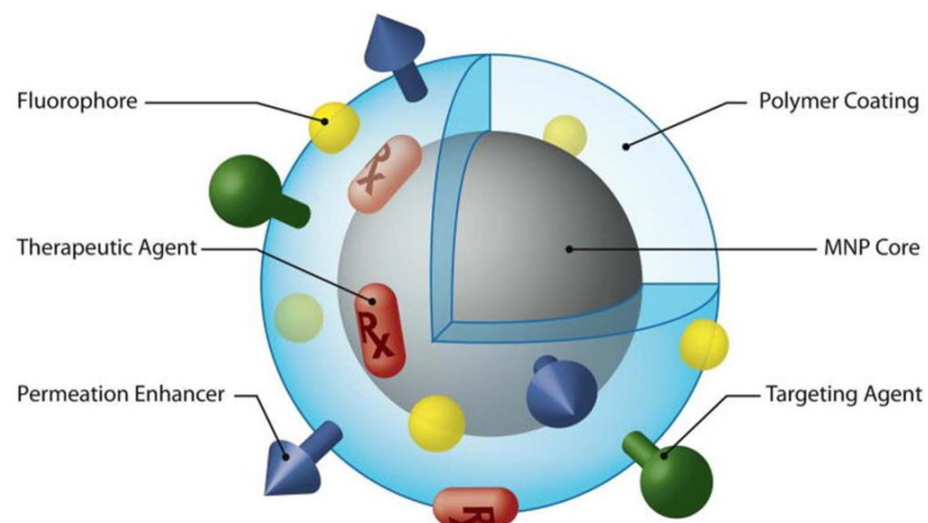
A specific research case : magnetic nanoparticles

Fields of interest :

- **Nanomedicine**
- **Personalized medicine**
- **Precision medicine**

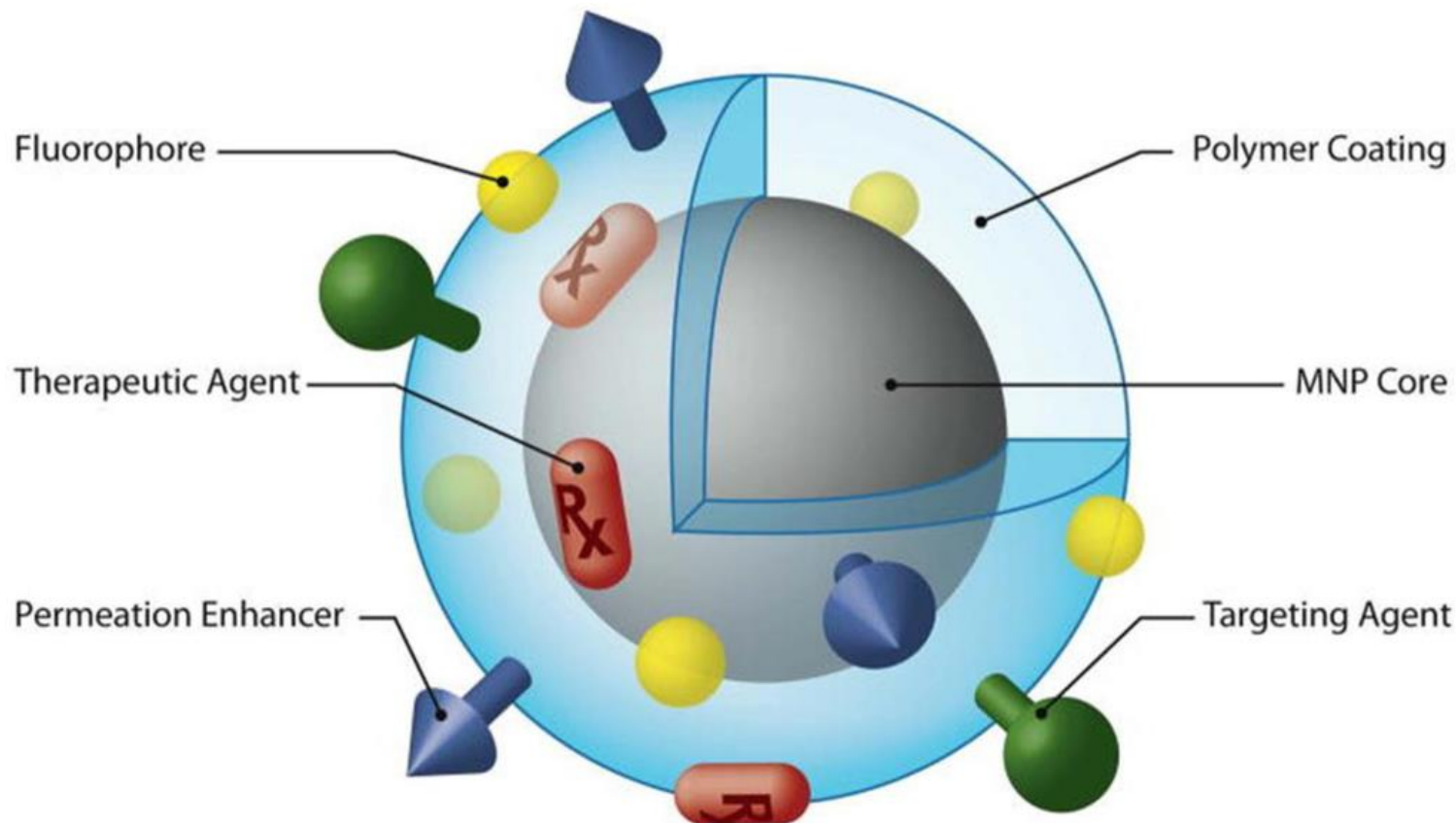


.....



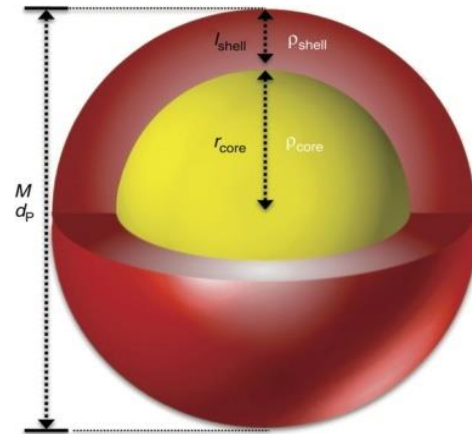
The ideal task - novel systems: a single **theranostic** nano-object

Diagnostics : **MRI CA, fluorescence**
Therapy : **Magnetothermia, drug release**

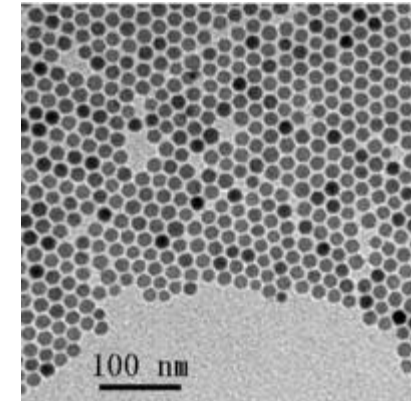


Focus : most common MNPs (also for biomedicine)

Simplest form : magnetic core (often «simple» ferrites) + organic coating

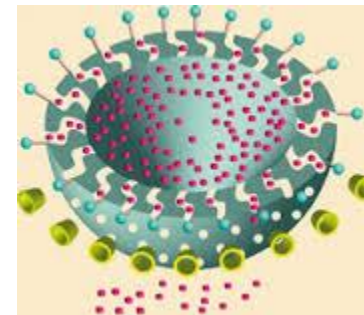
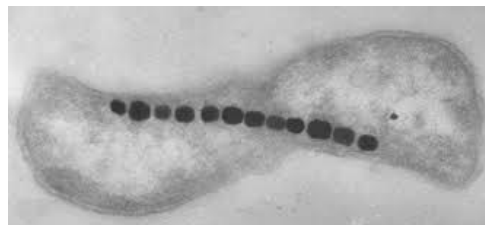


TEM



High monodispersity

Other MNPs : Natural NPs (magnetosomes)
and hollow / differently shaped



SENTIMAG : a sensitive susceptometer

The Sentimag® is a Class IIa device, **CE-approved for marketing and sales in Europe**, and TGA-approved for Australasia.

**Sentinel lymphnodes
Technique, e.g. in breast
cancer surgery**

**MNPs used in place of
a radioactive isotope**

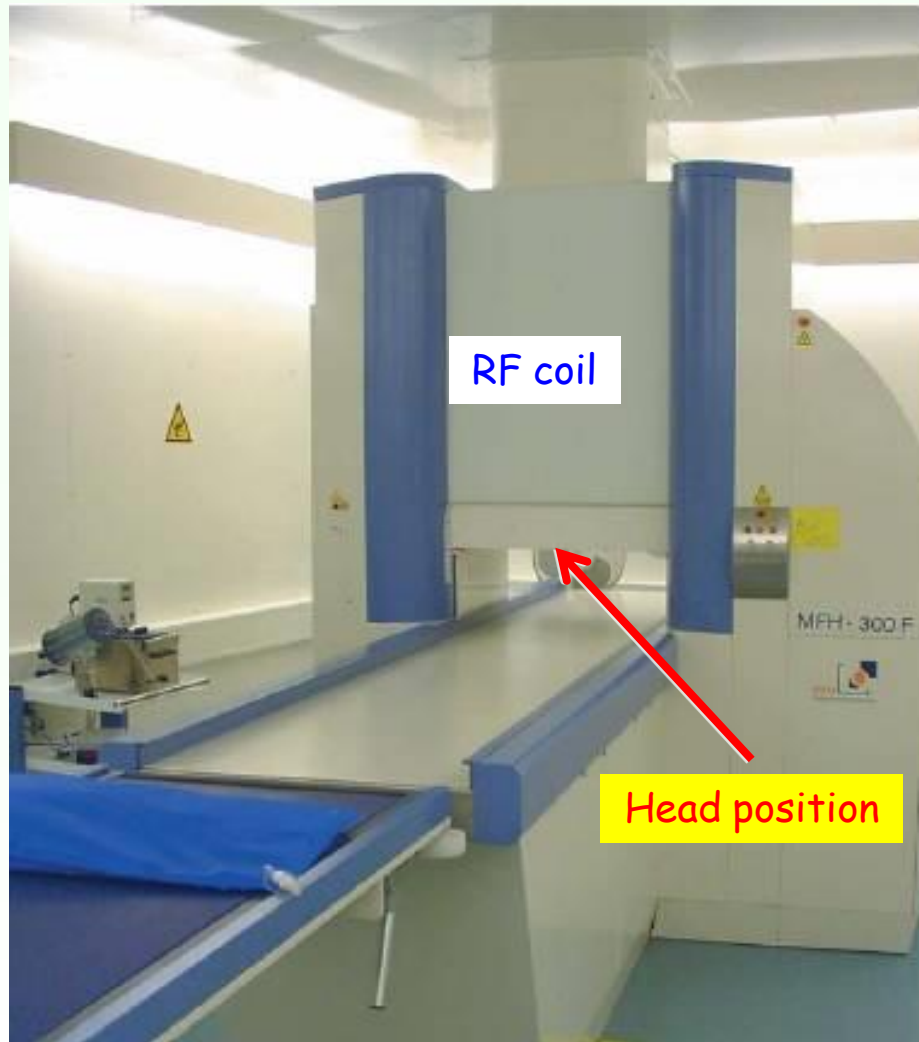


Key features and benefits of Sienna+®:

- Particle size optimised for filtration and retention by sentinel lymph nodes
- Simple storage and handling procedure, and significantly improved workflow compared with radioactive tracers
- Localisation can start after only 20 minutes following injection†
- Natural dark brown colour eliminates the need for separate dye injections
- Non-toxic, aqueous suspension dissipates naturally in the body
- Long shelf life
- Uniquely designed and calibrated for use with Sentimag®
- Compatible with Sysmex's One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) assay (<http://www.sysmex-lifescience.com/OSNA-assay-for-lymph-nodes-175-2.html>)

Magnetic Fluid Hyperthermia tumor treatment

Started a **new study on glioblastoma multiforme** in 2014, in USA and Germany several hospitals involved



- **Heating** through application of **AC magnetic field** via activation of 12 nm amino-silane coated Fe_3O_4 MNP directly implanted in the tumour mass at high doses (ca. 50 mg/cm^3)
- Typically : $\nu \sim 100 \text{ kHz}$, amplitude 10 kA/m
- Minor side effects

$$H_0 f \leq 4 \cdot 10^9 \text{ Am}^{-1}\text{s}^{-1} (*)$$

$$50 \text{ kHz} \leq \nu \leq 1 \text{ MHz}$$

(*) Depending on the radius of the exposed region

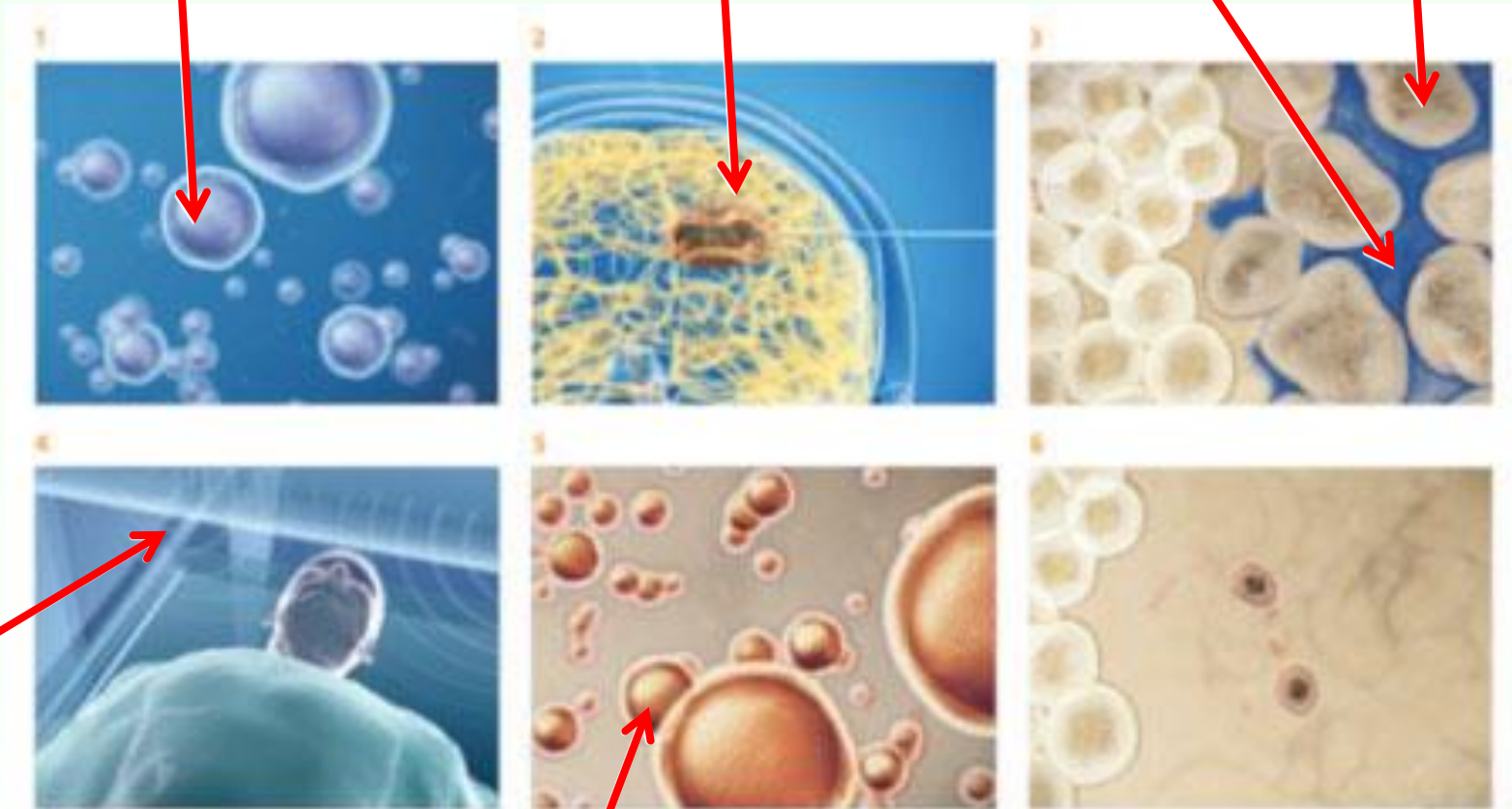
- Typical values of the reported **specific loss of power, SLP or SAR** (the energy converted into heat per mass unit) are : $10 \div 200 \text{ W/g}$ [exceptions : 35 nm bacterial magnetosomes (960 W/g at 410 KHz and 10 kA/m); $16 \text{ nm } \gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 \text{ N P}$ (1650 W/g at 700 kHz and 24.8 kA/m , 300 W/g at 11 kA/m)]

MFH - Clinical Application (increased survival time up to 2 times)

MNPs coated
With amminosilane

Direct injection in
the brain tumour

Tumour cells
ferrofluid



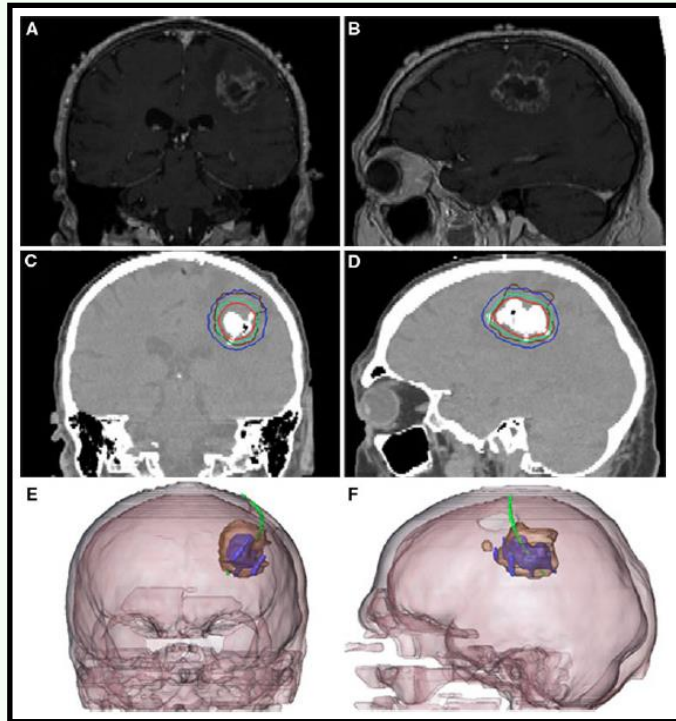
AMF

Heating - kill tumour cells

MRI

CT

3D

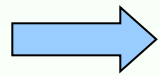


Situation in 2018

A) and B): Pre-treatment brain MRI.
 C) and D): Post-injection CT showing MNPs deposits as hyperdense areas. Isothermal lines indicate calculated treatment temperatures between 40°C (blue) and 50°C (red). The brown line represents the tumor area.
 E) and F): 3-D reconstruction of fused MRI and CT showing the tumor (brown), magnetic fluid (blue) and thermometry catheter (green)

MFH & Radiotherapy results:

- **OS-2: 13.4M** (6.2M in previous Radiotherapy & Chemiotherapy study)



overall increase in survival > 7.2M

- **OS-1: 23.2M** (14.6M in previous Radiotherapy & Chemiotherapy study)



overall increase in survival > 8.6M

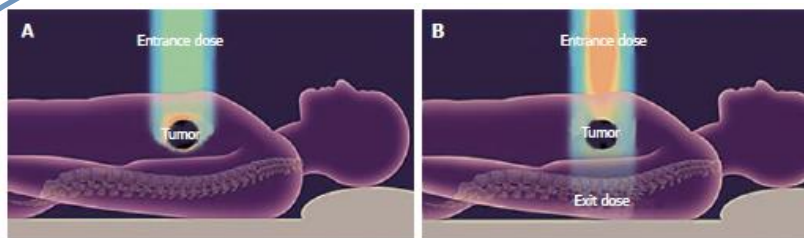
- **Few not severe side effects**

OS-2: overall survival after diagnosis of first tumor recurrence

OS-1: overall survival after primary tumor diagnosis

Combined therapies hadron therapy+MFH using magnetic NPs

INFN project HADROMAG/PROTHYP



(A) targeted proton therapy deposits most energy on target;
(B) conventional radiation therapy deposits

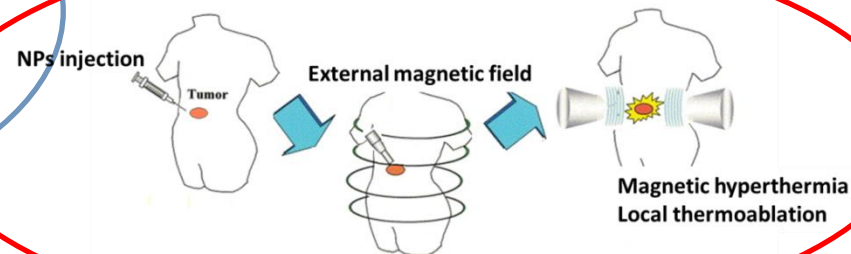


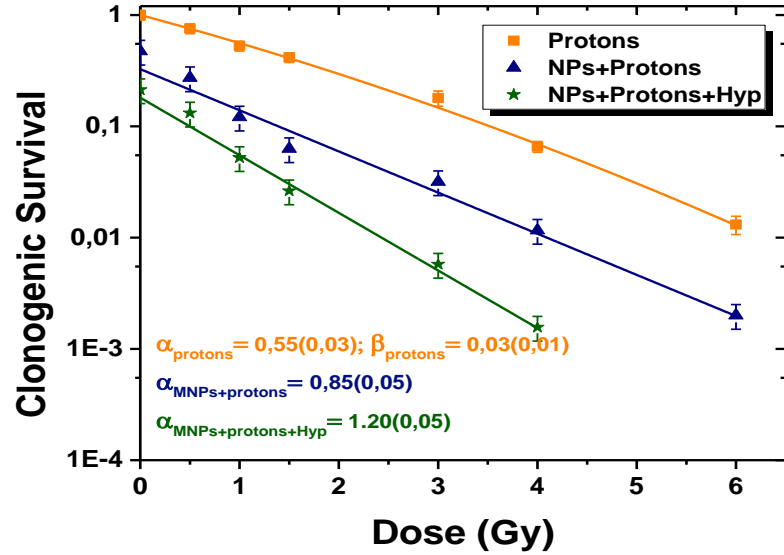
Illustration of MFH concept

Hadron Therapy and Magnetic Hyperthermia are new and interesting treatments for cancers **where the “classical” therapies fail.**

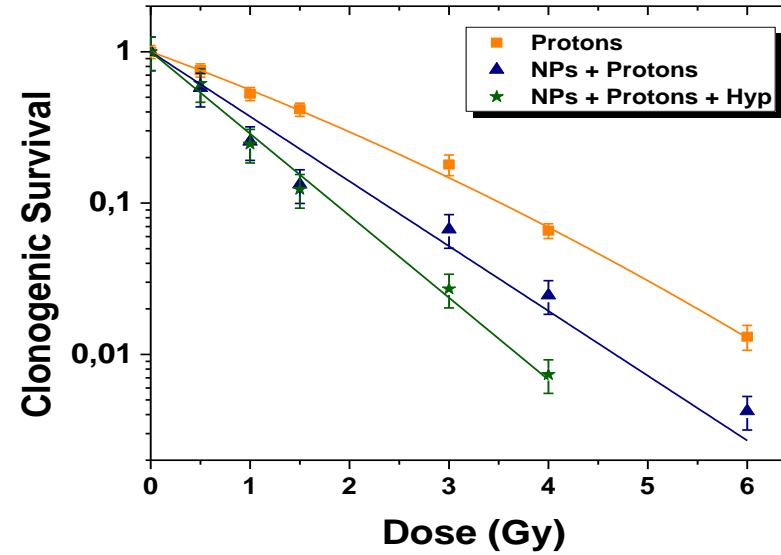
The **goal of the project** is the investigation of the **possible combined action of the two therapeutic techniques**, for going one step beyond the state of art of pancreatic cancer therapy. **X-rays irradiation will be used as control and comparison technique**

Results from **combined therapies** : HT and (MFH) Hyp

3 independent experiments

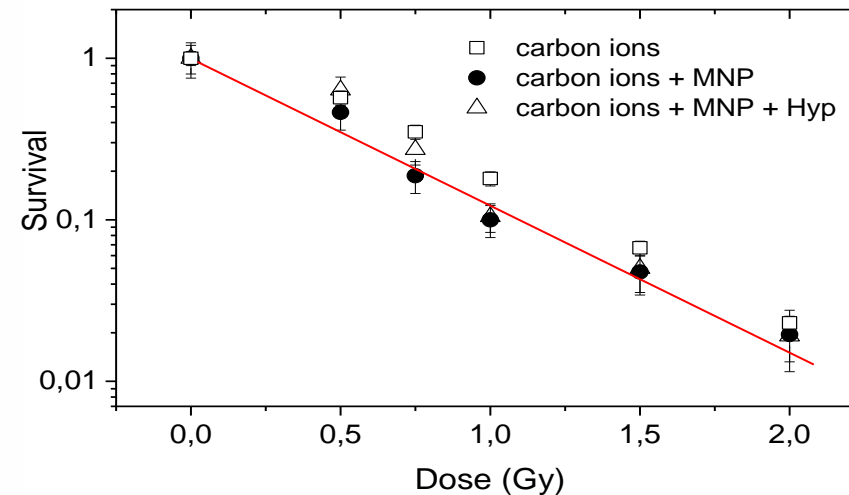
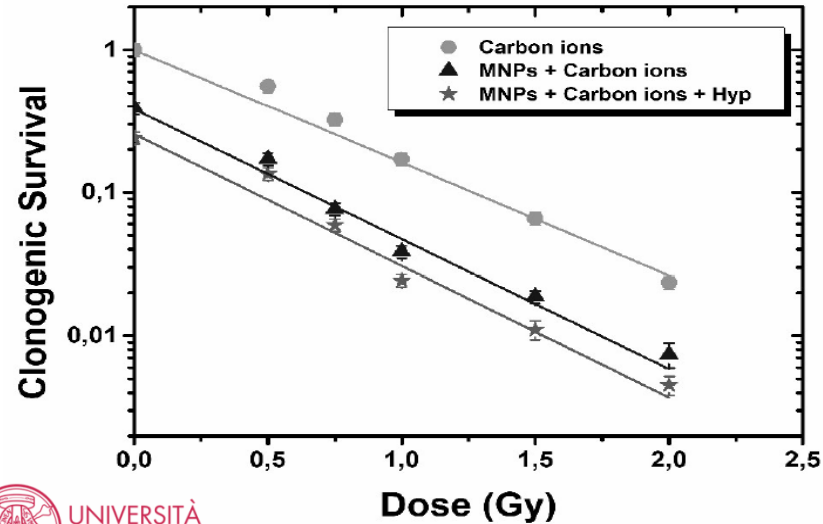


3 independent experiments



Irradiation with protons + (MFH)Hyp (unpublished)

In-vitro experiments
BxPc3 pancreatic tumor cells



Irradiation with carbon ions + (MFH)Hyp

Nanomaterials 2020, 10, 1919; doi:10.3390/nano10101919

Thank you !



Any questions ??

**Sbocchi occupazionali in ambito
fisica biosanitaria/ biomedica,
post-laurea e/o post-PhD**

Sbocchi occupazionali in ambito fisica biosanitaria/ biomedica, post-laurea e/o post-PhD

- **Aziende** : dispositivi medici e non solo. Alcuni esempi : Emme-Esse (<https://www.emme-esse.com/>), Medtronic, Stelar (mede-PV), Bracco, Bruker, Esaote (Genova), ST Microelectronics, Bio Basic Europe, FMR Consulting (Voghera, software gestionali-econofisica), Campoverde srl (ambiente, sicurezza, radioattività), Lab Analysis (prov. PV), Zucchetti (software), Tethis (bio), Siemens, ENI, Micron
- **Dottorato di ricerca** (Italia, estero)
- **Scuola di Specializzazione in Fisica Medica** (Ospedali, ATS,...)
- **Insegnamento c/o Scuole Medie/Superiori**
- **Spin-off**

.....

Università di Pavia, Dipartimento di Fisica

Dottorato di Ricerca in Fisica

Coordinatrice : Daniela Rebutti

<http://dottorato-fisica.pv.it>
<http://fisica.unipv.it/dida/Orientamento.htm>

Ammissione al corso di dottorato

- Concorso per titoli e prova orale ; progetto di ricerca da presentare
- Bando di concorso a maggio, scadenza a giugno
- Selezione in luglio-settembre
- Inizio del corso di dottorato il 1 ottobre, si può conseguire la laurea magistrale entro il 31 ottobre
- Numero di posti: in media ~8 con borsa (UNIPV & INFN), anche borse tematiche; 2-3 posti senza borsa; posti PhD executive in cotutela con aziende

Dottorato : durata e organizzazione

- **Durata: 3 anni**, al termine dei quali si deve presentare una tesi
- Attività: didattica + ricerca
- Organizzazione della didattica (tipicamente):
 - 1° anno: 2 corsi di dottorato, 1 scuola, colloquia e seminari
 - 2° anno: 2 corsi di dottorato, colloquia e seminari
 - 3° anno: colloquia e seminari
- Al termine del 1° e del 2° anno: seminari di fine anno. Il Collegio dei Docenti ammette all'anno successivo previa valutazione dell'attività.
- Al termine del 3° anno: redazione e invio della tesi a due referee esterni per la valutazione. Previa valutazione positiva, il Collegio dei Docenti ammette all'esame finale per il conseguimento del titolo.
- ***English is the official language of the PhD in Physics.***

Dottorato : curricula

Il Dottorato di Ricerca è articolato in 4 percorsi (3 curricula ufficiali):

Percorso	Curriculum
Fisica della materia	Fisica della materia
Fisica teorica e matematica	Fisica delle interazioni fondamentali
Fisica nucleare e subnucleare	
Fisica interdisciplinare e applicata	Fisica interdisciplinare e applicata

Dottorato : ricerca in contesto internazionale

- La ricerca si svolge presso il Dipartimento di Fisica ed enti convenzionati: INFN, CNAO, laboratori partner in Italia e all'estero
- Numerose collaborazioni internazionali (CERN, Fermilab, PSI, RAL-ISIS...), convenzioni per Dottorato Internazionale o in cotutela: UC Berkeley, Univ. Pierre et Maris Curie Paris 6, Ludwig-Maximilians-Univ. Munich, Univ. Estadual de Campinas...
- Possibilità di trascorrere fino a 18 mesi all'estero con maggiorazione della borsa: **strongly encouraged**. Fondi aggiuntivi di mobilità.
- Finanziamento delle ricerche:
 - Gruppi di ricerca ed enti convenzionati
 - Nel 2° e 3° anno: contributo pari al 10% della borsa
 - Contributo del Dottorato per partecipazione a scuole estive

Dottorato : formazione ad ampio spettro *internazionale, intersettoriale, interdisciplinare*

- La formazione del dottorato di ricerca in fisica si fonda su 3 cardini:
 - **Ricerca innovativa e ad alto livello**, in ambiente internazionale
 - **"Flavour of research in physics"** attraverso colloquia, seminari, meetings
 - **Abilità trasversali (transferable skills)**: problem solving, teamwork, comunicazione, abilità informatiche (python..), entrepreneurship, project managing...
- **Il dottorato non ha solo sbocco accademico!** Problem solving, abilità trasversali... spendibili in ogni ambiente professionale. Contatti con aziende (IBM, RSE, ST...) Le aziende ad alto contenuto di innovazione apprezzano molto i dottori di ricerca in fisica

Scuola di specializzazione in Fisica Medica

Università degli studi di Milano

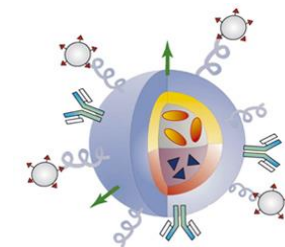
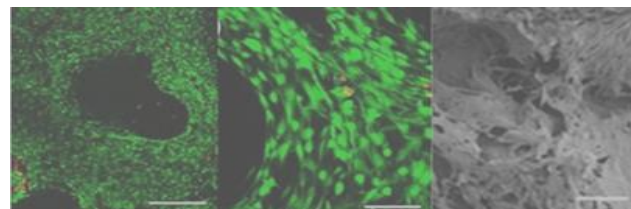
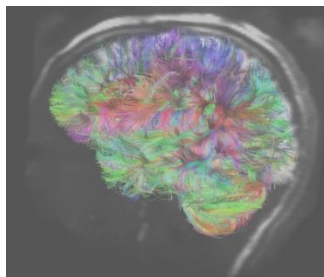
Dipartimento di Fisica

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Sito web : <http://ssfm.fisica.unimi.it/>

Direttore : C. Lenardi

Segreteria : A. Zanzani, ssfm@unimi.it



Lo specialista in Fisica Medica



Lo specialista in Fisica Medica *deve avere appreso le conoscenze fondamentali di Fisiologia, Biologia, Genetica, Anatomia e Biochimica; avere maturato conoscenze teoriche, sperimentali e professionali nel campo della Fisica delle Radiazioni Ionizzanti e non Ionizzanti e delle tematiche associate di Biofisica, Radiobiologia, Dosimetria, Informatica e di Elettronica applicate alla Medicina, nonché dei Metodi e delle Tecniche di Formazione delle Immagini, con particolare riguardo alla loro elaborazione e trasferimento in rete; avere acquisito le conoscenze fondamentali della teoria dei traccianti di medicina nucleare, di impianti per diagnostica e terapia clinica e dei sistemi informativi di interesse in campo medico; avere appreso i principi e le procedure operative proprie della Radioprotezione e, più in generale, della prevenzione e le relative normative nazionali ed internazionali.*

Tratto dal Decreto interministeriale n. 68 del 4 febbraio 2015 per il "Riordino delle scuole di specializzazione di area sanitaria" e pubblicato sul Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale n. 126 del 3 giugno 2015-Serie generale.

Formazione come FISICO MEDICO & ESPERTO QUALIFICATO

Titolo : SPECIALISTA IN FISICA MEDICA (non EQ)

Attività didattica (UNIMI)
e
di tirocinio
presso strutture sanitarie (ospedali)

TIROCINIO

Tabella 1 - Terapie Radianti

n. ord	Attività da svolgere (almeno pari al 20% del numero indicato tra parentesi per ogni tipo di attività)	in autonomia tutorata-anno			in autonomia tutelata-anno			in autonomia protetta-anno			n. tot att
		1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	
1	Piani di trattamento personalizzati con fasci esterni (200)	5			5	10		15	5		40
2	Piani di trattamento per brachiterapia (40)			3			3				8
3	Piani di trattamento personalizzati e controlli dosimetrici per 1 delle seguenti attività: Total Body Irradiation (TBI); Radioterapia Stereotassica; TBI con elettroni; Radioterapia Intraoperatoria; Terapia Metabolica con Radionuclidi (10)			1						1	2
4	Misure e Controlli per taratura iniziale e verifica periodica delle macchine di trattamento radioterapeutico secondo protocolli nazionali e internazionali, implementazione dei dati dosimetrici e dei parametri delle macchine sul sistema computerizzato di elaborazione dei piani di trattamento, controlli della ripetibilità del trattamento radioterapeutico per le diverse macchine e tecniche di irradiazione (100)	5			5	5				5	20

Tabella 2 - Diagnostica per immagini

n. ord	Attività da svolgere (almeno pari al 20% del numero indicato tra parentesi per ogni tipo di attività)	in autonomia tutorata-anno			in autonomia tutelata-anno			in autonomia protetta-anno			n. tot att
		1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	
5	Controlli di qualità di radiofarmaci, dei generatori di radioisotopi a breve emivita, dei prodotti marcati (10)			1			1				
6	Controlli di qualità secondo protocolli nazionali ed internazionali sulle apparecchiature (apparecchiature radiologiche, Gamma-Camere planari, SPECT, PET, Densitometria ossea) (100)	3	2	2	3	2	2	2	2	2	
7	Valutazioni di qualità sul materiale sensibile radiografico e sui fattori di sviluppo (20)	2						2			
8	Valutazioni di qualità dei sistemi di radiologia digitale (DR, CR) (20)	2			1			1			
9	Interventi per la misura dei Livelli Diagnostici di riferimento (LDR) compreso lo studio degli accorgimenti per la loro riduzione (50)			3			3				4
10	Controlli di qualità su tomografi a risonanza magnetica nucleare ed ecografi (20)			1			1				2

Tabella 3 - Sistemi Informativi Ospedalieri

n. ord	Attività da svolgere (almeno pari al 20% del numero indicato tra parentesi per ogni tipo di attività)	in autonomia tutorata-anno			in autonomia tutelata-anno			in autonomia protetta-anno			n. tot att
		1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	
11	Applicazioni di software specifico per la raccolta, la gestione, l'archiviazione e la trasmissione di dati fisico- medici e clinico-biologici per applicazioni diverse (10)	1						1			
12	Applicazioni di software specifico per elaborazione e post-processing di immagini biomedicali per applicazioni diverse (10)	1						1			

Tabella 4.a Radioprotezione da radiazioni ionizzanti per svolgimento attività professionale Esperto Qualificato primo grado di abilitazione

n. ord	Attività da svolgere (almeno pari al 20% del numero indicato tra parentesi per ogni tipo di attività)	in autonomia tutorata-anno			in autonomia tutelata-anno			in autonomia protetta-anno			n. tot att
		1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	
13	Determinazioni del carico di lavoro di sorgenti a raggi X (50)	2			4			4			10
14	Progetti e verifiche di barriere primarie e secondarie per sorgenti a raggi X (30)		2			4					6
15	Verifiche della radiazione di fuga di sorgenti radiogene (50)	2			4			4			10
16	Misure di esposizione per sorgenti a raggi X (50)	2			4			4			10
17	Valutazioni di dosimetria personale per esposizione a raggi X per 100 lavoratori (loro classificazione e stesura delle relative schede dosimetriche) (100)		2			8		10			20
18	Lectture di dosimetri a termoluminescenza o a film (100)	4			6			10			20
19	Calcoli di dose per l'esposizione del gruppo di riferimento della popolazione (10)		1					1			2
20	Classificazioni e delimitazioni di zone sorvegliate e controllate (20)		2					2			4
21	Valutazioni del rischio da sorgenti radiogene ai sensi del D.L.vo 230/95 (10)		1					1			2
22	Elaborazioni di norme interne di radioprotezione per sale radiologiche (5)			1						1	2

4.b Radioprotezione da radiazioni ionizzanti per svolgimento attività onale Esperto Qualificato secondo grado di abilitazione (attività in aggiunta a la Tabella 4.a)

Attività da svolgere (almeno pari al 20% del numero ato tra parentesi per ogni tipo di attività)	in autonomia tutorata-anno			in autonomia tutelata-anno			in autonomia protetta-anno			n. tot att
	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	
ità da svolgere (almeno pari al 20% del numero ato tra parentesi per ogni tipo di attività)										
e di esposizione a raggi X con energia fino a 10 MeV (30)			2			2			2	6
iazioni degli aspetti di sorveglianza fisica in progetti parti di Medicina Nucleare (10)		1							1	2
iazioni di contaminazione superficiale (50)		2			4				4	10
riminazioni di dosimetria interna e calcolo della dose ace da contaminazione interna (20)		2							2	4
etti per il trasporto di materiale radioattivo (5)		1						1		2
etti per lo smaltimento di rifiuti radioattivi di una tura ospedaliera (5)		1							1	2

4.c Radioprotezione da radiazioni ionizzanti per svolgimento attività professionale Esperto Qualificato terzo grado di abilitazione (attività in aggiunta a quelle di Tabella 4.a e di Tabella 4.b)

n. ord	Attività da svolgere (almeno pari al 20% del numero indicato tra parentesi per ogni tipo di attività)	in autonomia tutorata-anno			in autonomia tutelata-anno			in autonomia protetta-anno			n. tot att
		1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	
29	Misure di rivelazione e relativa spettrometria di flussi di neutroni (10)			1						1	2
30	Misure di dosimetria e rivelazione di particelle di elevata energia (10)			1						1	2
31	Valutazioni di dosimetria neutronica individuale (10)			1						1	2
32	Progetti di barriere per acceleratori utilizzati in radioterapia (10)			1						1	2
33	Valutazioni degli aspetti di sorveglianza fisica in progetti di reparti di radioterapia (5)			1						1	2

Tabella 4.d Radioprotezione da radiazioni non ionizzanti

n. ord	Attività da svolgere (almeno pari al 20% del numero indicato tra parentesi per ogni tipo di attività)	in autonomia tutorata-anno			in autonomia tutelata-anno			in autonomia protetta-anno			n. tot att
		1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	
34	Mappature di campo magnetico disperso attorno ad impianti RMI o grande strumentazione (10)	1						1			2
35	Mappature di campi elettromagnetici attorno ad apparecchiature per terapia (20)	2						2			4
36	Misure di campi elettromagnetici attorno ad apparecchiature per diagnostica (20)	2						2			4
37	Analisi e Discussione di progetto di installazione di sistemi LASER di classe 3 o 4 (10)			1						1	2
38	Misure di parametri di un fascio LASER medicale di classe 3 o 4 (20)	2						2			4
39	Valutazioni del livello di esposizione dei lavoratori e redazione del regolamento interno di sicurezza (10)			1						1	2

DIDATTICA

Corsi e frequenza

Attualmente i Corsi nel triennio seguono la seguente distribuzione:

Insegnamenti del I anno	ore	esame
Interazione radiazione con la materia (ssd obbligatorio)	8	si
Fisica delle radiazioni laser e applicazioni mediche (ssd obbligatorio)	8	no
Fisica delle radiazioni non ionizzanti	8	si
Tecniche di calcolo e Sistemi operativi e informatica (ssd obbligatorio)	15	si
Rivelatori e Elettronica dei rivelatori	15	no
Sistemi di elaborazione dell'informazione (ssd obbligatorio)	15	si
Radiobiologia di base e applicata	24	si
Radioprotezione principi ed evoluzione	8	si
Biologia applicata	15	si
Anatomia umana	15	no
Fisiologia	8	no
Principi e Tecniche di Risonanza Magnetica	8	no
Dosimetria	15	si
Insegnamenti del II anno	ore	esame
Radiotraccianti	8	no
Strumentazione sanitaria 1	16	si
Strumentazioni informatiche sanitarie 1	30	no
Tecniche fisiche diagnostica per immagine	15	si
Tecniche di elaborazione dell'immagine	15	si
Riodiagnostica	15	si
Radioterapia	15	no
Radioprotezione normativa e operativa	16	si
Dosimetria clinica	15	si
Organizzazione sanitaria e problemi legali (ssd obbligatorio)	8	no

Insegnamenti del III anno	ore	esame
Metodi Montecarlo (ssd obbligatorio)	8	no
Strumentazioni informatiche sanitarie 2	45	si
Fisica dei materiali	15	si
Medicina Nucleare	15	si
Tomografia PET	15	si
Radioprotezione paziente ed impieghi medici	15	si
Dosimetria radiazione interna ed analisi compartimentale	15	Si
Strumentazione sanitaria 2, A	8	no
Strumentazione sanitaria 2, B	8	si
Ottimizzazione conformazionale ed algoritmi per tecniche speciali in radioterapia	15	si
Statistica medica	8	no
Radioprotezione neutroni	15	no

Prova finale (Tesi di diploma, di ricerca)

Le Tesi devono avere come oggetto un *lavoro di ricerca*. Il Decreto suddetto, sulle attività finalizzate alla prova finale recita: *Lo specializzando deve aver personalmente partecipato ad attività di ricerca e sviluppo di metodi e tecniche fisiche nell'ambito delle Attività caratterizzanti della tipologia Fisica Medica.*

Futuro : piu' ricerca anche per lo specialista (?)

Thank you !



Any questions ??

DOSE / EQUIVALENT DOSE

Effects of acute radiation exposure [\[edit\]](#)

Phase	Symptom	Whole-body absorbed dose (Gy)				
		1–2 Gy	2–6 Gy	6–8 Gy	8–30 Gy	> 30 Gy
Immediate	Nausea and vomiting	5–50%	50–100%	75–100%	90–100%	100%
	<i>Time of onset</i>	2–6 h	1–2 h	10–60 min	< 10 min	Minutes
	<i>Duration</i>	< 24 h	24–48 h	< 48 h	< 48 h	— (patients die in < 48 h)
	Diarrhea	None	None to mild (< 10%)	Heavy (> 10%)	Heavy (> 95%)	Heavy (100%)
	<i>Time of onset</i>	—	3–8 h	1–3 h	< 1 h	< 1 h
	Headache	Slight	Mild to moderate (50%)	Moderate (80%)	Severe (80–90%)	Severe (100%)
	<i>Time of onset</i>	—	4–24 h	3–4 h	1–2 h	< 1 h
	Fever	None	Moderate increase (10–100%)	Moderate to severe (100%)	Severe (100%)	Severe (100%)
	<i>Time of onset</i>	—	1–3 h	< 1 h	< 1 h	< 1 h
CNS function	No impairment	Cognitive impairment 6–20 h	Cognitive impairment > 24 h	Rapid incapacitation	Seizures, tremor, ataxia, lethargy	
Latent period		28–31 days	7–28 days	< 7 days	None	None
Illness		Mild to moderate Leukopenia Fatigue Weakness	Moderate to severe Leukopenia Purpura Hemorrhage Infections Alopecia after 3 Gy	Severe leukopenia High fever Diarrhea Vomiting Dizziness and disorientation Hypotension Electrolyte disturbance	Nausea Vomiting Severe diarrhea High fever Electrolyte disturbance Shock	— (patients die in < 48h)
Mortality	Without care	0–5%	5–95%	95–100%	100%	100%
	With care	0–5%	5–50%	50–100%	99–100%	100%
	Death	6–8 weeks	4–6 weeks	2–4 weeks	2 days – 2 weeks	1–2 days

Table source^[2]

Absorbed dose D is a dose quantity, measure of the energy deposited in **matter** by **ionizing radiation** per unit mass. **SI** unit : **gray (Gy)**, one Joule of energy absorbed per kilogram of matter.^[1]

Equivalent dose H : a **dose** quantity representing the **stochastic** health effects of low levels of **ionizing radiation** on the human body (probability of **radiation-induced cancer** and genetic damage). 1 Sv = 1 joule/kilogram (the sievert is the equivalent biological effect of the deposit of 1 joule in 1 kg of human tissue).

LET and RBE

In dosimetry, **linear energy transfer (LET)** is the amount of energy that an ionizing particle transfers to the material traversed per unit distance. It describes the action of radiation into matter. It is identical to the retarding force acting on a charged ionizing particle travelling through the matter.^[1] By definition, LET is a positive quantity. LET depends on the nature of the radiation as well as on the material traversed.

In radiobiology, the **relative biological effectiveness** (often abbreviated as **RBE**) is the ratio of biological effectiveness of one type of ionizing radiation relative to another, given the same amount of absorbed energy. The RBE is an empirical value that varies depending on the type of ionizing radiation, the energies involved, the biological effects being considered such as cell death, and the oxygen tension of the tissues or so-called oxygen effect. The relative biological effectiveness for radiation of type R on a tissue is defined as the ratio

$$RBE = \frac{D_X}{D_R}$$

where D_X is a reference absorbed dose of radiation of a standard type X , and D_R is the absorbed dose of radiation of type R that causes the same amount of biological damage.

RAD. DOSIS in EU

Average typical effective doses (E) for TOP 20 groups (mean of all countries)

radiological procedure	patient E, mSv	procedure dose/chest dose
chest/torax	0.1	---
cervical spine	0.2	2
thoracic spine	0.6	6
lumbar spine (incl.LSJ)	1.2	12
mammography	0.3	3
abdomen	0.9	9
Pelvis and hip	0.7	7
Ba meal	6.2	62
Ba enema	8.5	85
Ba follow-through	7.2	72
intravenous urography	2.9	29
cardiac angiography	7.7	77
CT head	1.9	19
CT neck	2.5	25
CT chest	6.6	66
CT spine	7.7	77
CT abdomen	11.3	113
CT pelvis	7.3	73
CT trunk	14.8	148
Percutan.Translum.Coron.Angiopl.	15.2	152
Cardiac angiography	7.7	77

(EU RP 180, medical exposures, 2015)

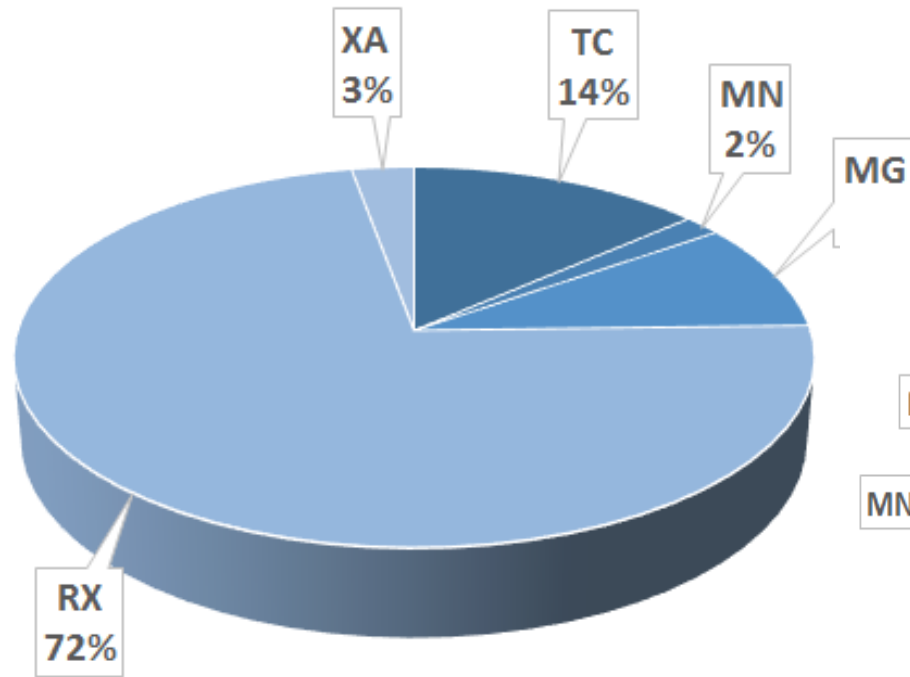
NM DOSIS in EU

(EU RP 180, medical exposures, 2015)

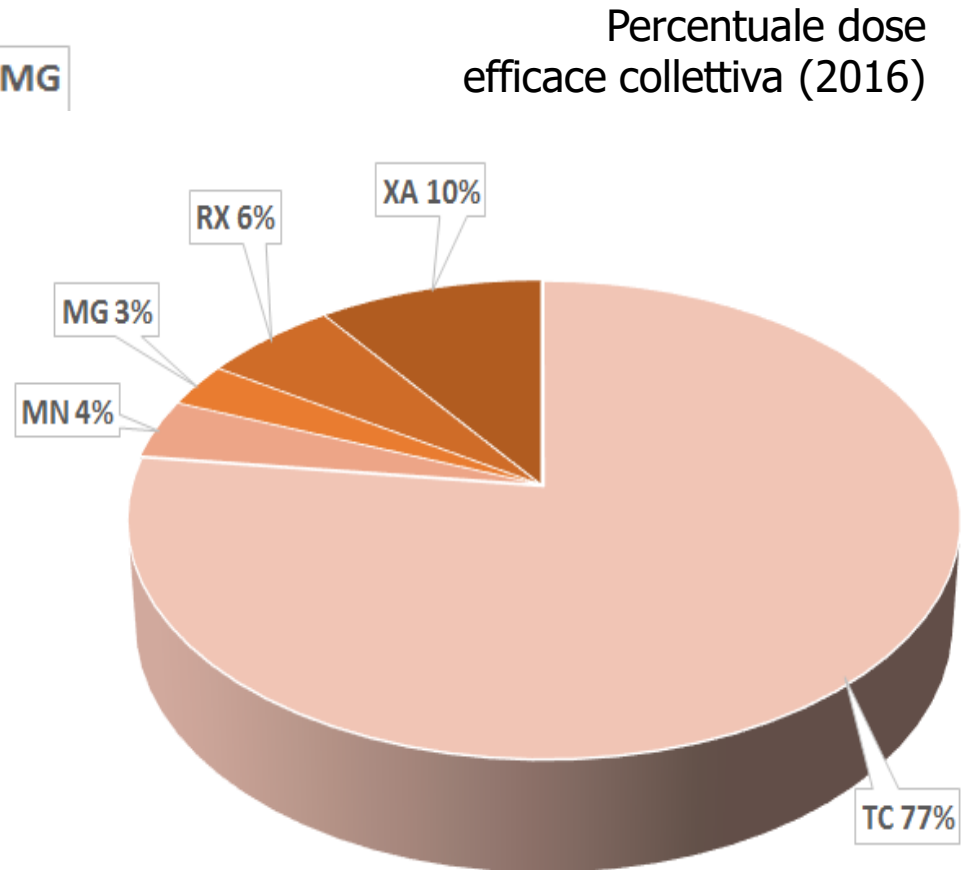
nuclear medicine procedure	patient E, mSv	procedure dose/chest dose
bone scan (Tc-99m)	3.8	38
Myocardial perfusion (Tl-201 chloride)	13.8	138
Myocardial perfusion, rest (Tc-99m)	4.1	41
Myocardial perfusion, rest (Tc-99m, MIBI)	5.5	55
Myocardial perfusion, exercise (Tc-99m, tetrof.)	3.8	38
Myocardial perfusion, exercise (Tc-99m, MIBI)	4.8	48
Heart Total (Tc-99m)	7.97	80
PET Myocardial perfusion (F-18 FDG)	5.3	53
PET Myocardial perfusion (O-15 H ₂ O)	0.8	8
PET Tumor imaging (F-18 FDG)	6.7	67
PET	6.42	64
CT scan + PET	6.5	65
Lung perfusion (Tc-99m)	1.8	18
Thyroid scan (Tc-99m)	2	20
Thyroid scan (I-131)	7.8	78
Thyroid scan (I-123)	8.2	82
Thyroid scan (I-131/I-123)	30.5	305
Renal scan (Tc-99m DMSA)	1.2	12
Renal scan (Tc-99m MAG3)	0.8	8
Renal scan (Tc-99m DTPA)	0.9	9
Renal total	1.89	19
CBF (Tc-99m HMPAO, Ceretec)	6.5	65
CBF (Tc-99m ECD)	4.9	49
Brain	6.09	61

Average typical effective dose per diagnostic NM procedure (mSv) in the European countries of this study, compared with similar data from UNSCEAR Health Care Level 1 (HCL1; UNSCEAR 2008) countries

DOSI in medicina (Toscana)



Percentuale degli esami eseguiti (2011)



Percentuale dose efficace collettiva (2016)

NOTA: TC (tomografia computerizzata), MN (medicina nucleare), MG (mammo), RX (radiologia tradizionale), XA (radiologia interventistica). AAVV, Valutazione della dose da esposizioni mediche alla popolazione della Regione Toscana, 2016.