

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÁ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**TECNOLOGIE INNOVATIVE PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA
ONCOLOGICA: RISONANZA MAGNETICA AD ALTO CAMPO E
ULTRASUONI FOCALIZZATI AD ALTA INTENSITÁ**

Elaborato in:

Ingegneria Clinica

Relatore

Prof. Claudio Lamberti

Presentato da

Luisa Camorani

Sessione III

Anno accademico 2015/2016

Indice

| | |
|--|-----------|
| Introduzione | 2 |
| Capitolo 1 - Ultrasuoni | 4 |
| 1.1 Cenni di storia..... | 5 |
| 1.2.1 Onde..... | 7 |
| 1.2.2 Acustica..... | 8 |
| 1.2.2.1 Onde ultrasoniche..... | 9 |
| 1.2.2.1.1 Grandezze caratteristiche..... | 9 |
| 1.2.2.1.2 Propagazione | 10 |
| 1.2.2.1.3 Attenuazione..... | 13 |
| 1.3 Generazione delle onde ultrasonore..... | 16 |
| 1.3.1 Principi fisici..... | 16 |
| 1.3.2 Tipologie costruttive | 18 |
| 1.4 Applicazioni..... | 19 |
| 1.4.1 Imaging..... | 19 |
| 1.4.1.1 Trasduttore..... | 20 |
| 1.4.1.2 Modalità di visualizzazione..... | 22 |
| 1.4.2 Terapia..... | 25 |
| Capitolo 2 - High Intensity Focused Ultrasound | 27 |
| 2.1 Interazione coi tessuti biologici..... | 27 |
| 2.2 Caratteristiche e funzionamento..... | 29 |
| Capitolo 3 - Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP e Philips Sonalleve MR-HIFU | 36 |
| 3.1 Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP..... | 36 |
| 3.2 Philips Sonalleve MR-HIFU..... | 38 |
| 3.3 Applicazioni e funzionamento..... | 40 |
| 3.3.1 Osso..... | 41 |
| 3.3.1.1 Anatomia dell'osso..... | 41 |
| 3.3.1.2 Tumore osseo metastatico..... | 42 |
| 3.3.2 Fasi del trattamento..... | 44 |
| Conclusioni | 46 |
| Bibliografia | 48 |

Introduzione

L'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori o più semplicemente detto IRST è interamente dedicato, come suggerisce il nome, alla cura, alla ricerca clinica, biologica e alla formazione di operatori in campo oncologico. È un istituto recente, aperto nel 2007 ed è stato riconosciuto come un Irccs (Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico). L'IRST, quale centro dall'alto potenziale tecnologico e scientifico, è in grado di dialogare con le più qualificate strutture nazionali e internazionali di cura e studio delle patologie neoplastiche, proponendosi quale soggetto ideale per condurre ricerca ad alto livello. È proprio grazie a questa capacità di dialogo e di aggiornamento dell'istituto che è nata un'ambiziosa collaborazione con Philips, la casa produttrice di Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP e Philips Sonalleve MR-HIFU, le quali saranno oggetto di studio e validazione da parte dell'istituto. Il primo macchinario è una Risonanza Magnetica a 3 Tesla, mentre il secondo è basato su tecnologia HIFU guidata da Risonanza Magnetica.

Attualmente in IRST si sta facendo ricerca su tre particolari progetti: i primi due riguardanti solo l'utilizzo di Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP, l'ultimo, invece, con l'utilizzo anche di Philips Sonalleve MR-HIFU. Il primo progetto dunque è sulla valutazione dell'accuratezza diagnostica, sicurezza, tollerabilità, comfort e costo di questo tipo di indagine; il secondo ha come scopo di riscontrare il ruolo che ha la RMN a 3 T nell'individuazione dei danni provocati al fegato dai farmaci chemioterapici. L'ultimo progetto, infine, è quello che avrà spicco nella trattazione della tesi, infatti si andrà a stabilire l'efficacia del sistema HIFU guidato dalla Risonanza Magnetica nel trattamento del dolore da metastasi ossee e del loro contenimento.

Lo studio fatto in IRST potenzialmente non si limiterà alla ricerca sulla cura delle metastasi ossee, ma potenzialmente potrebbe curare altri tumori, come quello del fegato, del rene, della mammella, della prostata e dei fibromi uterini.

La tecnologia alla base di questo palco di macchinari è all'avanguardia: la Risonanza Magnetica è una tecnica già nota e sfruttata da tempo nel campo della diagnostica ad immagini, ma in questo modello sono state apportate migliorie che rendono questo

macchinario veloce, efficace e con un'alta qualità dell'acquisizione; ma la vera innovazione sta nel Philips Sonalleve MR-HIFU, basato su tecnologia HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), la quale sta rappresentando negli ultimi anni il futuro della terapia oncologica. É infatti scopo di questo elaborato approfondire questa metodica innovativa dai molteplici utilizzi.

Il primo capitolo affronterà i principi su cui si basa la tecnologia HIFU, partendo dalla fisica degli ultrasuoni, spiegando cosa sono e come si creano e proponendo esempi di applicazione, tra cui l'ecografia, che rappresenta, insieme alla Risonanza Magnetica, un'importante metodologia di *imaging* per la guida al trattamento tramite HIFU.

Il secondo capitolo si concentrerà sull'HIFU, trattando dei suoi principi di funzionamento e degli effetti della terapia sui tessuti biologici, in particolare dell'uomo.

Nel terzo, nonché ultimo capitolo, infine, si affronterà nel dettaglio il ruolo che in IRST ha l'HIFU tramite la Philips Sonalleve MR-HIFU e la Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP, di cui si faranno una descrizione tecnica nel dettaglio. Si parlerà, inoltre, dell'anatomia dell'osso e di cosa sia effettivamente una metastasi ossea, passando infine ad un'esposizione delle fasi che prevedono un trattamento del genere in IRST. L'obbiettivo della tesi è quello di fornire un esempio pratico, in fase di ricerca ed innovativo di una delle tante applicazioni che questa tecnologia ha da offrire al panorama della terapia oncologica, ma non solo.

Capitolo 1 - Ultrasuoni

In questo capitolo verranno trattati la storia che ha portato alla scoperta delle onde sonore, in particolare degli ultrasuoni, e i principi fisici che ne stanno alla base. Infine si darà una breve panoramica degli utilizzi in campo medico che possono avere quest'ultimi.

1.1 Cenni di storia

La storia dell'acustica comincia nel VI secolo a. C. con gli studi di Pitagora e dei pitagorici, la filosofia dei quali identificava la struttura dei numeri con quella del mondo fisico. Essi giunsero a stabilire le relazioni esistenti fra la lunghezza delle corde vibranti e l'altezza dei suoni; a loro inoltre si deve una delle prime scale musicali. Con i pitagorici si delineano le due tendenze tipiche dei primi studi di acustica: quella musicale, interessata all'aspetto fisiologico-estetico, e quella fisico-matematica, interessata all'aspetto matematico e sperimentale. Risulta da Erone (I secolo a.C.) che era noto qualitativamente ai Greci che il suono è dovuto al moto vibratorio e agli urti delle particelle d'aria. Ai Romani, invece, erano noti anche i fenomeni dell'eco, dell'interferenza e della riverberazione. Dopo i Romani occorre arrivare, per un progresso sostanziale, a Galilei e a un suo contemporaneo, il francese Merin Mersenne; questi infatti si dedicarono alla comprensione sperimentale dei fenomeni oscillatori nella produzione del suono tramite corde vibranti. In seguito le successive ricerche di scienziati come Newton, Huygens, Bernoulli, Fourier e Rayleigh contribuirono all'approfondimento dello studio del fenomeno fisico, non interessandosi degli aspetti fisiologici.

Di seguito verranno elencati i principali precursori dell'acustica, in particolare coloro che studiarono gli ultrasuoni e le loro possibili applicazioni anche in ambito medico, a partire dal XIX secolo:

- Lazzaro Spallanzani (1729-1799): il biologo italiano intuì, eseguendo esperimenti sui pipistrelli, che questi fossero in possesso di un “sesto senso” che permetteva loro di orientarsi durante il volo notturno. In seguito la sua intuizione trovò conferma da altri scienziati che dimostrarono come i pipistrelli, ma anche altri mammiferi come i cetacei, emettano ultrasuoni e siano in grado di riceverne gli echi, in modo da “mappare” l'ambiente circostante e individuare ostacoli o prede.
- Jean Daniel Colladon (1802-1893): il fisico dimostrò, attraverso studi nel lago di Ginevra, la velocità del suono in acqua e come essa cambi in funzione del mezzo che attraversa.
- Pierre e Jacques Curie (1859-1906 ; 1856-1941) : nel 1880, svolgendo delle indagini sperimentali sul quarzo, scoprirono che se si esercita una pressione sul cristallo lungo un suo particolare asse compaiono delle cariche elettriche sulle facce opposte. Tale effetto scompare al cessare della pressione applicata. Scoprirono anche che se si stira il cristallo, anziché comprimerlo, si ottiene una polarizzazione elettrica invertita. Dedussero, quindi, che la deformazione meccanica del cristallo, lungo determinate direzioni, determina la sua polarizzazione elettrica. Tale fenomeno prende il nome di effetto piezoelettrico. In seguito, in collaborazione con Gabriel Lippmann, riuscirono da osservare l'effetto piezoelettrico inverso, ossia la capacità dei minerali di deformarsi se sottoposti ad un campo elettrico.
- Paul Langevin (1872-1946) : inventò, durante la prima guerra mondiale, un sistema per la produzione e ricezione di ultrasuoni, utile a rilevare la presenza di sommergibili e compiere sondaggi marini. Tale tecnica trovò ampio utilizzo e perfezionamento negli anni successivi, in particolare durante la seconda guerra mondiale, con l'asdic e il sonar per la localizzazione di

sommergibili, ma anche successivamente nel dopoguerra per disegnare mappe di fondali marini e oceanici.

- Karl Dussik (1908-1968): il neurologo austriaco è riconosciuto come il primo ad avere sfruttato gli ultrasuoni in ambito medico intorno agli anni '40. Dussik esplorò la possibilità di visualizzare le strutture intracraniche e di effettuare misurazioni ventricolari con ultrasuoni, basandosi sulla rappresentazione 2-dimensionale dell'attenuazione d'intensità delle onde nell'attraversare le varie . Divenne il primo medico ad applicare gli ultrasuoni come un metodo diagnostico in soggetti umani, una procedura che in seguito chiamato "*Hyperphonography*".
- Ian Donald (1910-1987): il ginecologo scozzese negli anni '50 utilizza per la prima volta gli ultrasuoni per controllare il feto durante la gravidanza e pubblica un articolo nel 1958 dal titolo "*Investigation of Abdominal Masses by Pulsed Ultrasound*", contribuendo all'affermarsi delle onde ultrasoniche in medicina.
- Douglass Howry e Joseph Holmes (1920-1969 ; 1902-1982) : loro e il resto del team progettarono negli anni '50 e '60 sistemi sempre più raffinati in grado di fornire immagini in due dimensioni di qualsiasi organo corporeo. Essi pongono le vere basi per una svolta nel settore dell'imaging in ambito medico e, quindi, per la creazione di quella che oggi chiamiamo ecografia.

1.2 Fisica di base

1.2.1 Onde

Un'onda in fisica indica una perturbazione che si propaga da una sorgente nello spazio e nel tempo, trasportando energia o quantità di moto, ma non necessariamente

materia. Le onde, inoltre, non necessitano di un mezzo materiale per propagarsi, ma, come nel caso delle onde elettromagnetiche, possono diffondersi anche nel vuoto.

1.2.2 Acustica

L'acustica è quella branca della fisica che studia la percezione dei suoni e le loro proprietà.

Il suono è il risultato della vibrazione periodica di un corpo con una frequenza compresa fra 16 Hz e circa 30000 Hz, e l'orecchio umano è in grado di distinguere un suono da un altro, entro determinati limiti, a seconda del carattere che esso presenta. Per la produzione di un suono non è però sufficiente disporre di un corpo che vibri, che d'ora in poi chiameremo sorgente sonora, ma è necessaria la presenza di un mezzo materiale in cui esso possa propagarsi e che deve possedere, come vedremo, particolari caratteristiche. Il suono è infatti costituito da onde che si propagano dalla sorgente al rivelatore sonoro, e le onde sonore non possono propagarsi in assenza di materia, cioè nel vuoto.

Si parla di propagazione ondosa quando i punti di un mezzo sono sollecitati da una perturbazione di tipo elastico, tale cioè che essi reagiscono ad una forza elastica nei limiti della legge di Hooke alla perturbazione stessa, trasmettono tale perturbazione ai punti vicini oscillando attorno al loro punto di equilibrio; i nuovi punti raggiunti dalla perturbazione oscillano a loro volta attorno alla loro posizione di equilibrio, trasmettendo la perturbazione ad altri punti contigui e così via: in breve tutti i punti del mezzo colpiti dalla perturbazione entrano in oscillazione e si dice che nel mezzo si propaga un'onda.

Le proprietà che un mezzo deve possedere perché in esso possa propagarsi un'onda di questo tipo, che diremo meccanica, sono l'inerzia e l'elasticità. L'inerzia in quanto il mezzo deve essere materiale, cioè i suoi punti devono essere dotati di massa per poter oscillare se sottoposti a perturbazione. L'elasticità del mezzo è invece indispensabile se si vuole che esso possa riprendere la propria configurazione di

equilibrio.

Un fenomeno ondoso è caratterizzato dal trasporto di energia, ma non di materia: infatti i punti del mezzo si scambiano energia ma non avanzano con l'onda, limitandosi ad oscillare attorno alle loro posizioni di equilibrio.

Le onde sono spesso rappresentate in forma sinusoidale dalla seguente relazione:

$$f(x, t) = A \sin\left[\omega\left(\frac{x}{c} - t\right)\right] \quad (1.1)$$

x = spazio

t = tempo

A = ampiezza

ω = pulsazione

c = velocità di propagazione

1.2.2.1 Onde ultrasoniche

Gli ultrasuoni sono onde sonore che hanno frequenza maggiore alla soglia dell'udibile da parte dell'orecchio umano, quindi hanno frequenze oltre i 20000 Hz.

1.2.2.1.1 Grandezze caratteristiche

- **Velocità di propagazione**, c : la velocità di propagazione, misurata in m/s, indica lo spazio percorso dal fronte d'onda nell'unità di tempo. Essa dipende dal mezzo in cui si propaga l'onda, quindi dal suo modulo di Young (E), dalla sua densità (ρ) e dal suo coefficiente di Poisson (ν);
- **Periodo**, T : si indica in s e rappresenta il tempo che ci impiega l'onda a compiere un ciclo completo;

- **Frequenza**, f : si misura in Hz ed è l'inverso del periodo:

$$f = \frac{1}{T} \quad (1.2)$$

- **Lunghezza d'onda**, λ : la lunghezza d'onda, misurata in m, rappresenta la distanza percorsa dal fronte d'onda nel tempo T e a velocità c :

$$\lambda = cT \quad (1.3)$$

- **Pulsazione**, ω : la pulsazione ω indica il numero di radianti nell'unità di tempo, viene quindi misurata in rad/s, ed è molto simile alla frequenza, infatti:

$$\omega = 2\pi f \quad (1.4)$$

- **Impedenza acustica**, Z : è la capacità dei mezzi di opporsi al passaggio delle onde ultrasoniche, diminuendone così l'intensità e si misura in N:

$$Z = c\rho \quad (1.5)$$

- **Intensità acustica**, I : rappresenta la quantità d'energia che attraversa l'unità di superficie nell'unità di tempo, indicata perciò in N/m^2 , ed è data analiticamente dalla relazione:

$$I = \frac{p^2}{2Z} \quad (1.6)$$

- **Pressione acustica**, p : è rappresentata da una sinusoide in funzione della distanza di propagazione. La pressione sonora ha importanza fondamentale poiché è il parametro dell'onda direttamente rilevabile a livello strumentale. L'unità di misura è il Pascal (Pa).

1.2.2.1.2 Propagazione

Le onde ultrasonore, a seconda del tipo di eccitazione e dalle caratteristiche del mezzo, possono essere classificate a seconda della modalità con cui si propagano:

- **Onde longitudinali:** un'onda si dice longitudinale quando le particelle del mezzo nel quale esso si propaga vibrano nella stessa direzione di avanzamento dell'onda. L'esempio più semplice è rappresentato dalle onde sonore, che, essendo costituite da stadi compressione e di rarefazioni alternate nel mezzo, sono quindi sempre longitudinali (fig 1.1).

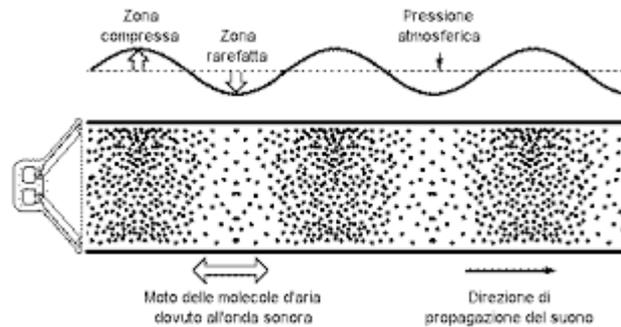


Figura 1.1: rappresentazione di onde longitudinali in forma sinusoidale (sopra) e reale (sotto)

- **Onde trasversali (o di taglio) :** un'onda si dice trasversale quando la direzione di vibrazione delle particelle del mezzo è perpendicolare alla direzione di propagazione dell'onda (fig 1.2). Questo tipo di onde si propagano solo nei solidi, poiché i liquidi e i gas non sopportano sforzi di taglio.

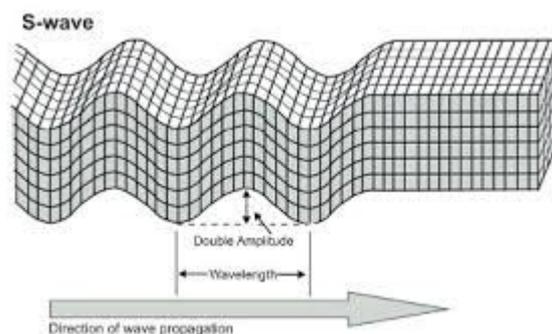


Figura 1.2: onda trasversale

- **Onde superficiali (o di Rayleigh):** le onde di Rayleigh si propagano parallelamente alla superficie di separazione di due mezzi diversi, per esempio un solido e l'aria (fig 1.3). Esse si propagano all'interno di un sottile strato superficiale, il cui spessore è dell'ordine di misura di una lunghezza d'onda. Sono onde la cui propagazione è influenzata dalle caratteristiche fisiche e geometriche dello strato superficiale, per questo non sono classificabili né come onde longitudinali, né trasversali e le particelle interessate da questo fenomeno subiscono spostamenti circolari.

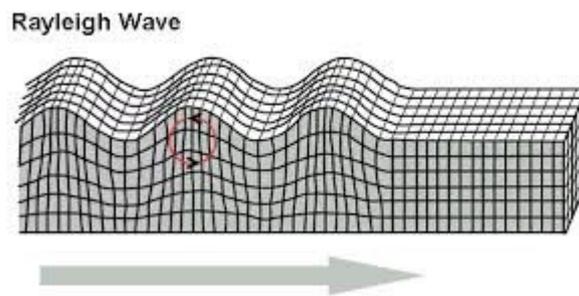


Figura 1.3: onda di Rayleigh

- **Onde di Lamb (o fessurali):** interessano tutta la superficie del solido e, a differenza delle onde descritte al punto precedente, la propagazione non dipende solo dalle caratteristiche del mezzo, ma anche dalle caratteristiche intrinseche dell'onda.

1.2.2.1.3 Attenuazione

Lungo il percorso attraverso un mezzo di propagazione, l'onda diminuisce progressivamente d'intensità, questo fenomeno viene chiamato di attenuazione. L'attenuazione è un grosso limite per i sistemi di *imaging*, in quanto rende difficoltosa l'indagine delle strutture interne dell'organismo umano, tanto queste sono sempre più distanti dalla sorgente degli ultrasuoni. A tal proposito si definisce l'emidistanza, ossia la distanza alla quale l'intensità dell'onda è pari alla metà della intensità iniziale.

Le cause di questo fenomeno sono principalmente 4:

- **Assorbimento:** l'assorbimento indica la capacità delle strutture dell'organismo, o in generale di un mezzo, di assorbire parte l'energia degli ultrasuoni che si propagano per convertirla in una sua altra forma.

La legge che sta alla base dell'assorbimento di un ultrasuono è :

$$I = I_0 e^{-2\alpha x} \quad (1.7)$$

$$\alpha(f) = \frac{2\pi f^2}{2\rho_0 C_0} \left(\chi + 2\eta + \frac{\lambda_\alpha - \lambda_i}{\lambda_\alpha + 2\eta} \frac{k}{c_p} \right) \quad (1.8)$$

I = intensità del fascio

I_0 = intensità del fascio all'ingresso

x = spessore a cui viene calcolata l'intensità I

α = coefficiente d'attenuazione del mezzo, il quale a sua volta dipende da:

f = frequenza del fascio

ρ_0 = densità del mezzo

c_0 = velocità nel mezzo

χ = viscosità per compressione

η = viscosità per taglio

λ_a = costante adiabatica di Lamè

λ_i = costante isoterma di Lamè

c_p = calore specifico a pressione costante

k = coefficiente di conduttività termica

Nei tessuti molli l'assorbimento è un fenomeno che da solo comprende l'80 % dell'attenuazione, perciò esso è a sfavore dell'*imaging*, in quanto non permette un'indagine in profondità. Ma, essendo che l'energia degli ultrasuoni assorbita dai tessuti è convertita in energia termica, l'assorbimento è sfruttato per sue possibili applicazioni terapeutiche, di cui si tratterà nel proseguo dell'elaborato.

- **Riflessione:** la riflessione sussiste nel momento in cui un fascio ultrasonico

incide su una superficie di separazione fra due mezzi e parte dell'energia meccanica viene riflessa e deviata dalla parte opposta, generando quello che si chiama un'eco. Il coefficiente di riflessione, R , è una proprietà importante, che quantifica la capacità di un materiale investito da onde ultrasoniche di riflettere :

$$R = \left(\frac{z_1 - z_2}{z_1 + z_2} \right)^2 \quad (1.9)$$

z_1 = impedenza acustica del mezzo da cui parte il fascio

z_2 = impedenza acustica del mezzo da cui parte il riflesso

| Materiale | Densità, ρ g/cm ³ | Velocità di propagazione, c m/s | Impedenza acustica, Z g/(cm ² s) |
|-----------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Aria | 0,0013 | 331 | 0,0004 x 10 ⁵ |
| Sangue | 1,055 | 1580 | 1,670 x 10 ⁵ |
| Osso | 1,738 | 2240 ± 8 % | 3,89 x 10 ⁵ ± 8% |
| Grasso | 0,952 | 1450 | 1,38 x 10 ⁵ |
| Muscolo | 1,080 | 1580 | 1,70 x 10 ⁵ |
| Rene | 1,040 | 1560 | 1,62 x 10 ⁵ |
| Fegato | 1,060 | 1550 | 1,64 x 10 ⁵ |
| Milza | 1,040 | 1566 | 1,63 x 10 ⁵ |

Tabella 1.1: tipici valori di densità, velocità di propagazione e impedenze acustiche per alcuni tessuti

Dalla tabella 1.1 si noti come l'osso abbia un'impedenza molto alta rispetto agli altri tessuti molli, da ciò ne deriva una alta riflessione e assorbimento degli ultrasuoni.

- **Diffusione** : il fenomeno della diffusione, o scattering, avviene quando un fascio di ultrasuoni incide su una superficie irregolare e piena di difetti, provocando una riflessione diffusa in tutte le direzioni di echi.

- **Rifrazione** : l'energia che non viene riflessa si rifrange, ossia che attraversa la superficie di separazione, seppur ad intensità minore, con una direzione deviata rispetto al fascio incidente. La rifrazione avviene seguendo la seguente legge, detta legge di Snell:

$$\frac{\sin(\theta_1)}{c_1} = \frac{\sin(\theta_2)}{c_2} \quad (1.10)$$

θ_1 = angolo di incidenza

θ_2 = angolo di rifrazione

c_1 = velocità del fascio nel mezzo iniziale

c_2 = velocità del fascio rifratto nel mezzo finale

1.3 Generazione delle onde ultrasonore

Le sonde ultrasonore sono trasduttori in grado di trasformare segnali elettrici in oscillazioni meccaniche e viceversa.

1.3.1 Principi fisici

Di seguito sono riportati i principali principi fisici alla base della generazione delle onde ultrasonore:

- **Piezoelasticità**: fenomeno scoperto e studiato dai fratelli Curie. E' un fenomeno caratteristico di alcuni cristalli, detti cristalli piezoelettrici, come ad esempio il quarzo, per cui se sottoposti a sollecitazioni meccaniche in un'opportuna direzione rispetto agli assi cristallografici, sviluppano un accumulo su due facce opposte (fig 1.4). Questo avviene poiché l'energia meccanica trasferita al cristallo, tramite la deformazione dello stesso, viene in parte trasformata in energia elettrica. Il processo è del tutto reversibile, infatti se ad una faccia di un cristallo piezoelettrico viene applicata una differenza di

potenziale, corrisponderà una deformazione meccanica della struttura, con conseguente conversione dell'energia elettrica in energia meccanica. Ogni cristallo ha una sua frequenza d'oscillazione intrinseca, ma essa può essere controllata e modificata, agendo sullo spessore del cristallo stesso. L'effetto piezoelettrico viene sfruttato nei trasduttori per la generazione di onde ultrasonore, mentre il processo inverso viene utilizzato per la ricezione del segnale.

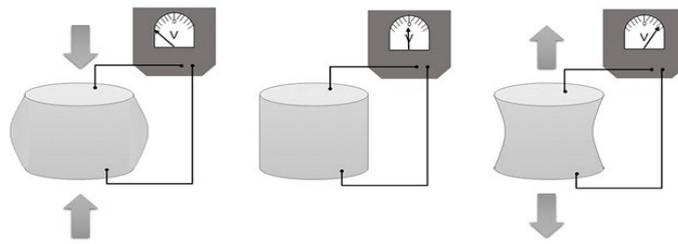


Figura 1.4: fenomeno piezoelettrico

- **Ferroelectricità:** è un fenomeno analogo alla piezoelectricità, in quanto è una sottoclasse del più generico effetto piezoelectrico. I ferroelectrici sono cristalli dotati di un' elevatissima costante dielettrica ,per i quali la relazione tra induzione elettrica e intensità del campo elettrico inducente non è lineare, presentano in modo marcato il fenomeno dell'isteresi dielettrica, sostanzialmente un ritardo nella polarizzazione dielettrica rispetto al campo elettrico applicato. Di conseguenza, essi presentano una polarizzazione dielettrica residua, quando il campo elettrico si è annullato.

Con il crescere della temperatura il fenomeno permane fino a che essa raggiunge un valore chiamato punto di Curie; al di là di questo valore il materiale perde gradualmente le proprietà ferroelectriche.

Anche in questo caso esiste il procedimento inverso se il cristallo viene sottoposto ad un opportuno campo elettrico.

- **Fotoacustica:** La fotoacustica si basa sulla generazione di onde acustiche tramite eccitazione del trasduttore con sorgenti laser. Si rende pertanto necessario un cablaggio a fibre ottiche. Queste ultime assolvono alla duplice

funzione di guida del fascio laser e di vincolo per l'onda meccanica. I trasduttori fotoacustici sono utilizzati per la diagnostica ad ultrasuoni. Presentano ottime caratteristiche (elevata frequenza ed elevata larghezza di banda), che in termini ultrasonici si traducono in elevata risoluzione spaziale. E' dimostrato inoltre che parametri come la frequenza e la larghezza di banda dipendono dalla durata dell'impulso laser. Una caratteristica peculiare dei sensori fotoacustici è l'elevata efficienza rispetto ai trasduttori ultrasonici di tipo piezoelettrico. L'intensità ultrasonica emessa dal sensore fotoacustico è indipendente dalla frequenza, mentre nei trasduttori piezoelettrici diminuisce fortemente all'aumentare della frequenza. Da ciò si può capire come il sensore fotoacustico sia molto competitivo per frequenze superiori a qualche Mhz.

In ambito clinico le sonde principalmente usate sono basate su effetto piezoelettrico.

1.3.2 Tipologie costruttive

Le sonde piezoelettriche si distinguono poi in varie tipologie costruttive, a seconda del tipo di onda ultrasonora che si vuole ottenere ad hoc per ogni applicazione medica:

- **Tipo d'impiego:** si hanno così sonde a contatto e sonde per immersione.
- **Angolo d'emissione,** ossia l'inclinazione del cristallo emettitore rispetto alla superficie da ispezionare: si distinguono le sonde diritte, in cui il cristallo è parallelo a tale superficie, e le sonde angolate, a loro volta suddivise in sonde ad angolo fisso o variabile.
- **Costruzione dell'emettitore:** a seconda della sua costruzione cambia la

forma del fascio ultrasonoro emesso dalla sonda. Si hanno così sonde piane, in cui il fascio ultrasonoro è pressoché cilindrico per un certo tratto, e sonde focalizzate, in cui il cristallo è opportunamente conformato in modo da fare convergere il fascio in un punto ben preciso, detto fuoco.

1.4 Applicazioni

Le onde ultrasonore sono utilizzate in vari settori, sia industriale che medico, per vari scopi. Nella conclusione di questo capitolo approfondiremo due principali applicazioni degli ultrasuoni in ambito prettamente medico, la diagnostica tramite *imaging* e l'impiego degli stessi per scopi terapeutici.

1.4.1 *Imaging*

La diagnostica per immagini è quella disciplina che studia come ottenere, elaborare ed analizzare immagini che sono di ausilio nella pratica diagnostica, ossia nello studio dei sintomi per determinare la patologia del paziente. Tali immagini sono definite immagini biomediche o bioimmagini e riproducono sezioni o volumi dell'anatomia umana del paziente. In generale l'*imaging* è un metodo non invasivo, ossia che non ricorre ad interventi chirurgici, per ottenere informazioni sulla morfologia e sulla funzionalità di organi e apparati del corpo umano.

Esistono diverse metodologie di acquisizione delle bioimmagini, ma fra le tante una in particolare sfrutta gli ultrasuoni: l'ecografia. Il vantaggio dell'indagine attraverso ultrasuoni è che essa risulta non dannosa, poiché non fa uso di radiazioni ionizzanti, come nel caso di molte altre metodologie, ed è praticamente priva di effetti collaterali, quindi risulta più facilmente ripetibile. Viene utilizzata per verificare la presenza di alcune patologie e per analisi in gravidanza su feti.

Gli ultrasuoni utilizzati per questo tipo d'indagine hanno frequenze tra un minimo di 1 MHz e un massimo di 20 MHz, mai oltre poiché per la legge dell'assorbimento

(1.7), per frequenze superiori l'onda ultrasonica viene assorbita troppo e non permette un'indagine in profondità.

Durante una visita ecografica gli ultrasuoni, emessi tramite un apposito trasduttore, attraversano una determinata zona dell'organismo che si vuole analizzare, che è così composta da una stratificazione di diversi tessuti, caratterizzati ognuno da differenti impedenze acustiche. L'onda, quindi, si propaga e, seguendo le leggi riportate nei paragrafi precedenti (1.7,1.9,1.10), può essere assorbita o riflessa o rifratta. La riflessione di un'onda ultrasonica genera un'eco, la quale sta alla base di un segnale ecografico. Infatti, conoscendo a priori la velocità di propagazione in ciascun mezzo e il tempo che è intercorso fra l'emissione dell'onda e la ricezione della sua eco, si può calcolare la distanza della superficie che ha prodotto la riflessione. Applicando questo metodo per un numero molto elevato di echi si può dunque fare una mappa morfologica della zona indagata.

Maggiore distanza percorrono gli echi e minore sarà la loro intensità, poiché anche durante il tragitto di ritorno essi subiscono l'effetto di attenuazione. Perciò nel momento in cui sono ricevuti, gli echi devono essere tanto più amplificati, quanto più essi siano stati riflessi in profondità.

In generale per eseguire un'indagine ecografica bisogna prendere due principali precauzioni, ai fini della buona riuscita della stessa: in primis l'applicazione di un gel tra il trasduttore e la superficie della zona da analizzare, in modo da limitare la propagazione delle onde ultrasonore attraverso aria, che ne attenuerebbe di molto l'intensità vista la sua bassa impedenza acustica (tab 1.1). Il gel deve avere caratteristiche fisiche per cui non deve influenzare in nessun modo la propagazione dell'onda sonora al suo interno. In secondo luogo, bisogna eseguire indagini in cui non ci siano ossa all'interno del volume da analizzare, per lo stesso motivo citato sopra, ossia poiché le ossa hanno un'impedenza molto alta (tab 1.1) ed inficerebbero la riuscita della visita.

1.4.1.1 *Trasduttore*

La generazione degli ultrasuoni per uso diagnostico avviene tramite un trasduttore basato sull'effetto piezoelettrico, si applica quindi una differenza di potenziale ad un cristallo piezoelettrico. Se la differenza di potenziale ha un andamento sinusoidale nel tempo (1.11), si produce un'onda ultrasonica continua. Se invece la differenza di potenziale è un impulso (1.12) si produce un'onda ultrasonica pulsata o pacchetto di ultrasuoni.

$$V = V_0 \cos(2\pi ft) \quad (1.11)$$

$$V = \delta(t) \quad (1.12)$$

Nella pratica clinica vengono utilizzate sempre onde pulsate.

Il trasduttore funge sia da emettitore che da ricevitore: nella fase di trasmissione, il cristallo piezoelettrico è messo in vibrazione da un segnale elettrico, inviato dal computer alla stessa frequenza di risonanza del cristallo, generando un pacchetto di ultrasuoni, la cui durata è controllata da un materiale smorzante che serve a rallentare progressivamente l'oscillazione del cristallo; nella modalità di ricezione, invece, sono gli echi che investono il cristallo a metterlo in vibrazione, generando così un segnale elettrico, ed anche in questo caso il materiale smorzante serve a fermare la vibrazione del cristallo. Il trasduttore è anche formato da una lente acustica, che ha lo scopo di focalizzare le dimensioni sia dei fasci ultrasonici in uscita che degli echi di ritorno, andando a migliorare la risoluzione¹ del trasduttore. La focalizzazione dipende esclusivamente dalle caratteristiche fisiche e geometriche della lente, perciò, a seconda dell'esigenza diagnostica, corrisponde una sola lente acustica, quindi un particolare trasduttore, dal momento che ad un trasduttore è possibile accoppiare una sola lente.

I trasduttori possono essere classificati in:

- **Trasduttori meccanici:** per mezzo della oscillazione del fascio ultrasonoro, la sonda è in grado di ottenere una immagine bidimensionale a ventaglio, con

¹ Si definisce risoluzione la distanza minima tra due punti affinché si formino due distinti eco. Se i due punti sono allineati in direzione assiale si parla di risoluzione assiale. Se, invece, sono allineati in direzione ortogonale al fascio si parla di risoluzione laterale o trasversale.

apertura di 45°-90°;

- **Trasduttori elettronici:** sono a loro volta divisi in:
 - **Trasduttori *linear array*:** sono costituiti da una schiera di piezoelettrici tutti affiancati fra di loro con un isolante fra i vari trasduttori, in modo tale che la vibrazione di un cristallo influenzi quelli contigui. È così possibile scandire una linea per volta eccitando man mano il piezoelettrico successivo;
 - **Trasduttori *phased-array*:** sono costituiti da una schiera di piezoelettrici tutti affiancati su di un asse che appena colpiti dall'onda ultrasonora, ciascuno con specifico ritardo, si involuppano in una particolare direzione. Si può così direzionare il fascio in molteplici direzioni a piacere provocando uno sfasamento in direzione.

Una volta che il trasduttore ha emesso il pacchetto ultrasonico, esso seguirà una linea di propagazione che si può dividere in tre segmenti, in cui il fascio ha comportamenti diversi:

- **Campo vicino:** regione in cui il diametro del fascio decresce al crescere della distanza dal trasduttore. Questa zona è chiamata zona di Fresnel;
- **Zona focale:** regione in cui il fascio è più concentrato (con la massima focalizzazione);
- **Campo lontano:** regione in cui il diametro del fascio cresce al crescere della distanza dal trasduttore. È chiamata anche zona di Fraunhofer.

1.4.1.2 Modalità di visualizzazione

Esistono diverse modalità con cui viene visualizzato il segnale di eco:

- **A mode (Amplitude mode):** lungo l'asse x viene rappresentata la distanza (profondità) delle interfacce che generano l'eco, mentre lungo l'asse y viene rappresentata l'ampiezza del segnale eco;
- **B mode (Brightness mode):** analogo all'A mode, ma l'ampiezza del segnale viene rappresentata come intensità luminosa dei punti sull'asse;

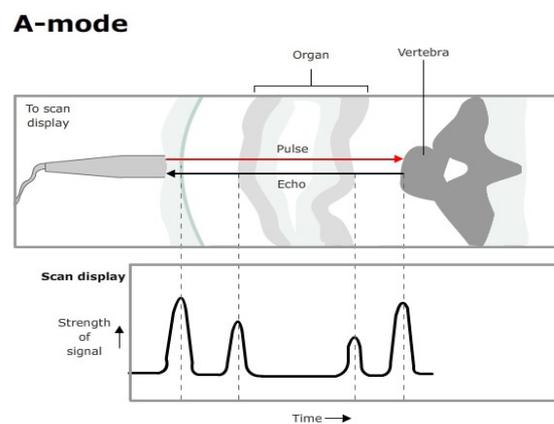


Figura 1.5: esempio di A mode



Figura 1.6: esempio di B mode

- **M mode (Motion mode):** l'asse x corrisponde al B mode, mentre sull'asse y vengono visualizzate scansioni in tempo successive, in modo da visualizzare i

movimenti delle strutture.

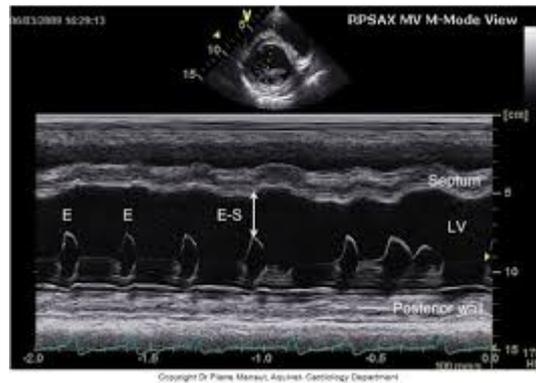


Figura 1.7: esempio di M mode

- **2D mode (2dimensional mode):** è un B mode spazialmente orientato, permesso dal cambio di direzioni dei fasci da cui consegue una modifica dei tracciati delle eco.

1.4.2 Terapia

Le onde ultrasonore sono utilizzate anche per scopi terapeutici, in vari settori. In fisioterapia gli effetti biologici benefici che si sfruttano sono principalmente tre: in primo luogo l'azione termica, che è dovuta alla conversione dell'energia degli ultrasuoni assorbita dai tessuti da trattare in calore; l'effetto meccanico, per cui si provoca un movimento delle molecole nei tessuti, inducendo variazioni di pressione, sfruttato macroscopicamente per muovere liquidi all'interno dei tessuti biologici; infine, l'effetto chimico, per cui si modifica il pH e la permeabilità delle membrane cellulari, facilitando lo scambio e la migrazione di liquidi.

Esistono due tecniche per somministrare gli ultrasuoni: per contatto o per immersione, ed in entrambe le modalità si usa sempre un generatore di ultrasuoni basato sull'effetto piezoelettrico.

In fisioterapia il principale beneficio che si trae da questi trattamenti è la riduzione del dolore.

Un altro settore in cui gli ultrasuoni sono utilizzati è la dermatologia. Infatti,

applicando la legge dell'assorbimento (1.7), in corrispondenza ad un utilizzo di ultrasuoni ad alta frequenza la distanza che essi percorrono è ridotta e l'energia assorbita dal mezzo maggiore. Ciò implica che in dermatologia vengano impiegati ultrasuoni ad alta frequenza (circa 100 MHz) per bruciare porzioni di tessuto in superficie, come ad esempio i nei.

Nel prossimo capitolo si affronterà una nuova tecnologia che sfrutta i poteri terapeutici delle onde ultrasonore focalizzate: l'HIFU.

Capitolo 2 - High Intensity Focused Ultrasound

Già negli anni tra la prima e la seconda guerra mondiale vennero studiati gli ultrasuoni per scopi terapeutici. Però il primo vero contributo al successo degli ultrasuoni focalizzati in ambito medico è da attribuire ai fratelli William e Francis Fry i quali, intorno all'inizio degli anni '50 e basandosi su studi precedentemente fatti da Lynn e Putnam nel 1942, dimostrarono che gli HIFU potessero essere indirizzati verso gangli situati anche nelle regioni più profonde del cervello, senza bisogno di craniotomia. Il dispositivo che utilizzarono allo scopo aveva una precisione millimetrica e non causava danni ai tessuti circostanti. È grazie a loro che si iniziò a pensare di utilizzare gli HIFU come metodo non invasivo in neurochirurgia e negli anni successivi come terapia efficace contro il cancro.

Infatti ad oggi, con i progressi di questi ultimi decenni, gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità sono una tecnologia che sta riscuotendo forte interesse in ambito oncologico, poiché presenta numerosi vantaggi quali la non invasività, utile pertanto in quei casi clinici in cui il paziente non possa essere sottoposto ad un intervento chirurgico, il fatto che riduca i tempi di ospedalizzazione, abbassando quindi i costi di degenza, che si riesca a trattare con precisione una singola zona di un tessuto senza andare ad intaccare quelle limitrofe ed, infine, che ha un tasso molto basso di effetti collaterali rispetto ad altre terapie.

La tecnologia HIFU viene implementata in modo differente a seconda dell'utilizzo che dovrà avere il dispositivo finale e a seconda di come viene progettato dalla casa produttrice, offrendo così al mercato un'ampia gamma di strumentazioni atte a soddisfare ogni esigenza clinica.

Nel proseguo di questo capitolo si discuterà dell'interazione che essi presentano con i tessuti biologici e delle sue caratteristiche di funzionamento.

2.1 Interazione coi tessuti biologici

Lo scopo della tecnologia HIFU è quella di condurre alla morte le cellule malate di

un tessuto tramite ablazione² termica, senza danneggiare le strutture vitali limitrofe. Infatti i tessuti biologici assorbono parte dell'energia delle onde ultrasonore trasformandola in energia termica, quindi se tali onde hanno un'intensità molto elevata, i tessuti si possono scaldare al punto tale da raggiungere una temperatura adeguata alla necrosi delle cellule.

Il danno subito dalle cellule dipende dalla temperatura e dall'esposizione ad essa, quindi a diversi *range* di temperatura corrispondono diverse reazioni dei tessuti colpiti, in particolare:

- Fino a 40 °C: l'omeostasi cellulare non risulta compromessa;
- Da 42 °C a 45 °C: ipertermia moderata per cui le cellule non subiscono veri e propri danni, ma diventano più sensibili ad eventuali attacchi chimici o radioattivi;
- A 46 °C: si iniziano ad osservare danni irreversibili alle cellule, ma la cinetica è lenta, ossia che non si raggiunge la morte delle cellule istantaneamente;
- Da 50 °C a 52 °C: si aumenta la cinetica della morte cellulare;
- Da 60 °C a 100 °C: in questo range di temperatura si assiste alla denaturazione irreversibile delle proteine, provocando nel giro di pochi giorni la necrosi coagulativa delle cellule coinvolte;
- Oltre i 105 °C: l'acqua evapora con conseguente vaporizzazione della cellula e alla successiva carbonizzazione. La creazione di gas fa da isolante per la trasmissione del calore provocando un ritardo della ablazione termica ottimale.

L'obiettivo dell' HIFU come terapia ablativa è quindi quello di raggiungere la temperatura tra i 60 °C e i 100 °C e di mantenerla in tutto il volume da trattare fin tanto che non si è raggiunta la necrosi. Da notare come il volume contenente

² Col termine ablazione in medicina si intende il processo di rimozione di materiale biologico.

cellule malate non sia nettamente separato dalle cellule sane, per questo bisogna considerare un margine di sicurezza, di solito di 1-0.5 cm, in cui includere anche una porzione di volume di cellule apparentemente sane, ma in cui in realtà potrebbe esserci un'infiltrazione di cellule malate.

L'analisi di tessuti sottoposti al trattamento HIFU 14 giorni dopo la terapia, mostra come il tessuto di granulazione sostituisca completamente il tessuto necrotico, non lasciandovi traccia di cellule tumorali residue.

Vi è anche un'ulteriore modalità di interazione, invece, di tipo non termico, che prende il nome di cavitazione acustica. La cavitazione è un fenomeno che consiste nella formazione, crescita e implosione di bolle di gas all'interno del fluido sottoposto ad un campo ultrasonoro. In generale, la cavitazione può essere vista come la "rottura" di un liquido e la conseguente formazione all'interno dello stesso, di "cavità" (propriamente di bolle) contenenti gas disciolto o vapore del liquido stesso.

2.2 Caratteristiche e funzionamento

Gli ultrasuoni utilizzati in questa tecnologia hanno frequenze molto alte tra i 0.2 e i 4 MHz e intensità che può variare dai 1000 e i 10000 W/cm².

La focalizzazione degli ultrasuoni può essere ottenuta geometricamente attraverso lenti acustiche o trasduttori sferici oppure elettronicamente adeguando le fasi dei cristalli piezoelettrici di un trasduttore *phased-array* ed infine con una combinazione di queste tecniche. La focalizzazione delle onde in quest'applicazione permette di limitare, se non addirittura annullare, l'assorbimento da parte dei tessuti che si interpongono fra il trasduttore e il punto focale, dove invece si concentra così tutta l'energia. Se la focalizzazione avviene in un solo fuoco, la zona interessata è piccola, viceversa se avviene in più fuochi, la zona soggetta ad ablazione è più grande. Quindi la possibilità di concentrare i fasci in più punti permette di scaldare contemporaneamente un certo volume, anche abbastanza grande.

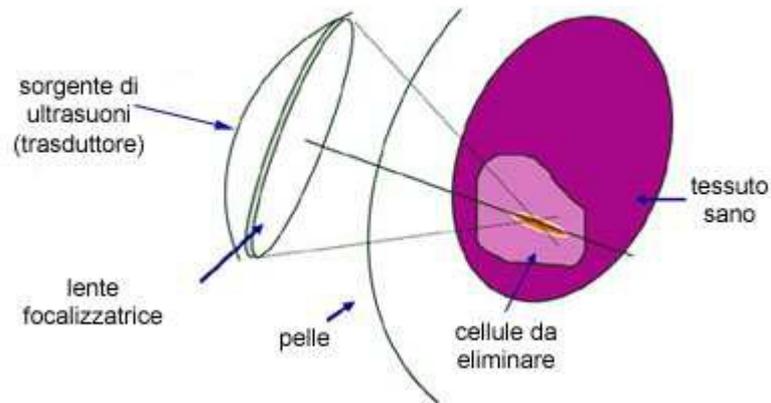


Figura 2.1: schema di funzionamento di HIFU

Si definisce quindi la misura della densità di potenza del calore assorbito, che è data da:

$$\frac{-\partial I}{\partial x} = 2\alpha I = Q \quad (2.1)$$

Dimostra come il surriscaldamento tissutale sia direttamente proporzionale all'intensità degli ultrasuoni che a sua volta è inversamente proporzionale all'area su questi si propagano, da ciò deriva che con la tecnica HIFU si raggiungano temperature molto elevate in pochissimo tempo nel punto focale. Proprio in questo l'HIFU differisce dall'ultrasonografia, sebbene entrambe si basino sull'ipertermia, quest'ultima modalità permette di raggiungere temperature più basse in tempi più lunghi.

Gli effetti che si ottengono modificando alcuni dei parametri caratteristici del campo acustico, prodotto dagli ultrasuoni focalizzati, possono essere classificati in quattro gruppi sostanziali:

- Effetto dell'alterazione della profondità focale all'interno del tessuto: esperimenti hanno constatato che la lesione si forma attorno e in gran parte di fronte al piano focale. Si è dedotto che, spostando il fuoco più in profondità nel tessuto, è necessaria una maggiore quantità di energia, aumentando il tempo di esposizione e l'intensità degli ultrasuoni per produrre una lesione

della stessa dimensione;

- Effetto della variazione del tempo di esposizione: fissata una profondità focale all'interno del tessuto e contemporaneamente mantenendo costante l'intensità dell'onda, si nota che il volume della lesione aumenta in proporzione all'incremento del tempo di esposizione, fino al punto in cui la lesione si stabilizza, rendendo l'ulteriore esposizione agli ultrasuoni inefficace.

L'entità del danno inflitta al tessuto bersaglio può essere calcolata tramite la CEM (*Cumulative Equivalent Minutes*), la quale tiene conto della temperatura e, appunto, del tempo di esposizione alla sonificazione:

$$CEM_{43} = \int_0^{t_f} R^{(43-T)} dt \quad (2.2)$$

$$R = \begin{cases} 0,5, & T \leq 43 \text{ } ^\circ C \\ 0,25, & T > 43 \text{ } ^\circ C \end{cases} \quad (2.3)$$

t_f = durata dell'esposizione

Questa formula è stata proposta da Stephen A. Sapareto e William C. Dewey nel 1984 come modello utilizzabile nella terapia tramite HIFU ed è stata ottenuta tramite esperimenti empirici condotti misurando la sopravvivenza cellulare dopo l'esposizione a calore;

- Effetto dell'aumento dell'intensità degli ultrasuoni: mantenendo costante il tempo di esposizione e fissata la profondità focale, si può osservare come il volume della lesione aumenti con l'incrementare dell'intensità dell'ultrasuono. Inoltre la lesione si forma di fronte al piano focale e, mano a mano che l'intensità del fascio aumenta, accresce verso la superficie del tessuto bersaglio;
- Effetto della variazione delle caratteristiche dell'esposizione (come ad esempio la quantità di energia depositata all'interno del tessuto) sulla dimensione, forma e posizione della lesione: sono stati condotti molti

studi qualitativi e quantitativi a riguardo per poter permettere una pianificazione accurata del trattamento.

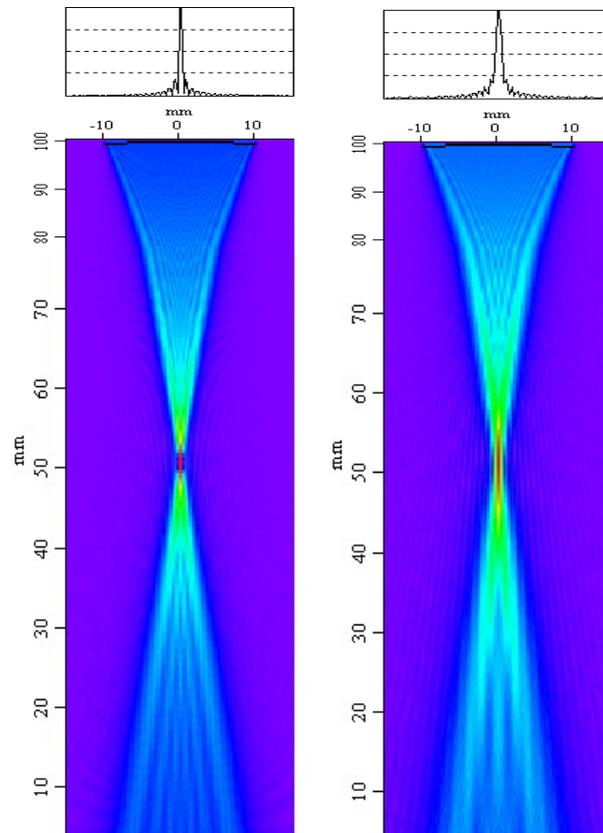


Figura 2.1: Campi acustici di ultrasuoni focalizzati a destra a 5 MHz a sinistra a 10 MHz

Il trattamento tramite HIFU è coadiuvata da dispositivi di *imaging* i quali permettono il puntamento preciso dei fasci sul tessuto bersaglio. Sono due i principali metodi di *imaging* utilizzati:

- *UltraSound-guided High Intensity Focused Ultrasound (USgHIFU)*: l'ecografia permette di visualizzare le immagini in tempo reale; inoltre è possibile utilizzare una parte di un array di trasduttori ad ultrasuoni per mostrare il tumore e, contemporaneamente, usare gli altri elementi dell'array che emettono una maggiore intensità per la distruzione del tessuto, rendendo quindi molto più semplice l'unione delle due tecnologie. La principale mancanza della guida ad ultrasuoni è quella di non avere una mappa termica,

è quindi necessario utilizzare un secondo metodo per controllare la temperatura dei tessuti.

- *Magnetic Resonance-guided High Intensity Focused Ultrasound* (MRgHIFU): la risonanza magnetica offre la possibilità di avere una mappa termica della zona bersaglio senza dover ricorrere ad altri metodi e ha una migliore qualità dell'immagine; la risoluzione spaziale non è delle migliori ed inoltre c'è bisogno di fondere i componenti strumentali necessari ad HIFU e alla RM, ottenendo come risultato un macchinario (comprensivo di gantry con grosso magnete) molto ingombrante e costoso. Inoltre non è possibile avere una visualizzazione in tempo reale dell'immagine, né operare pazienti con parti metalliche all'interno del corpo.

Sono esclusi da ogni possibilità di trattamento con la metodica HIFU tutti quei tumori che insorgono in aree dove gli ultrasuoni non possono propagarsi oppure possono determinare danni non controllabili (polmone, vie respiratorie, intestino, encefalo, sistema nervoso centrale e periferico, nonché la colonna vertebrale).

Capitolo 3 - Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP e Philips Sonalleve MR-HIFU

In questo capitolo si discuterà di un sistema che permette diagnosi dettagliate e terapie efficaci in ambito oncologico, composto da una Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP e da una Philips Sonalleve MR-HIFU, rispettivamente una risonanza magnetica e un macchinario basato sulla tecnologia HIFU.

Nel proseguo della trattazione si parlerà nel dettaglio delle caratteristiche tecniche di questi macchinari e dell'applicazione che hanno in IRST.

3.1 Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP

Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP è una Risonanza Magnetica Nucleare di ultima generazione dal peso totale di circa 5800 Kg e che prevede un ingombro di 30 m². Ha un magnete superconduttivo che contribuisce largamente al peso totale della macchina coi suoi 4600 Kg, consentendo di raggiungere un campo magnetico di 3 Tesla, particolarmente alto rispetto all'intensità usate normalmente.



Figura 3.1 : Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP

Offre un FOV³ di 55 cm x 55 cm e risoluzioni molto alte, permettendo di scansionare fette dello spessore di circa 1 mm e, quindi, di poter analizzare strutture anatomiche

³ FOV (acronimo di *Field Of View*) è l'area della zona su cui si deve eseguire l'acquisizione

di dimensioni millimetriche. I pazienti che conducono un esame tramite RMN, devono alloggiare all'interno di un foro, in questo modello largo 70 cm, permettendo così anche a soggetti obesi o che soffrono di claustrofobia di poter eseguire l'analisi in maniera più confortevole.

Il punto di forza di questa macchina si chiama DSTREAM che è un'architettura digitale a banda larga che permette di campionare il segnale di risonanza direttamente in bobina⁴. Questo consente di ottenere un segnale con un ridotto rumore e conseguentemente un SNR (*Signal to Noise Ratio*) alto, poiché si sono eliminati tutti i circuiti intermedi di conversione A/D, che introdurrebbero intrinsecamente ulteriore rumore. Il segnale così digitalizzato viene collegato tramite fibra ottica al ricostruttore d'immagine senza il rischio di perdere dei dati. Risulta nel complesso un sistema di ricezione velocizzato e semplificato, quindi con pochi componenti, un ridotto consumo di energia e, come già detto, un'alta SNR, consentendo di ottenere immagini di alta qualità.

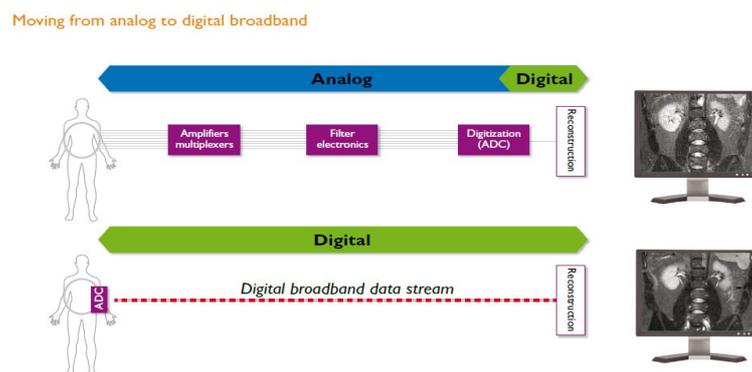


Figura 3.2: a confronto sistema di acquisizione senza DSTREAM (sopra) e sistema senza DSTREAM (sotto)

Questo modello di Risonanza Magnetica, inoltre, consente una visualizzazione in 3D degli organi molto dettagliata sia dal punto di vista morfologico sia funzionale, con la possibilità di mettere in evidenza tessuti differenti (grasso, vasi, tumori, ecc.) attraverso la scelta di impulsi e set di parametri.

⁴ La bobina permette la ricezione del segnale

3.2 Philips Sonalleve MR-HIFU

La Philips Sonalleve MR-HIFU è un macchinario che offre un'alternativa ai tradizionali interventi chirurgici per rimozione di fibromi uterini e trattamenti palliativi del dolore da metastasi ossee. Il sistema integra un trasduttore HIFU posizionato all'interno di un dedicato supporto paziente in grado di posizionarsi al posto del supporto paziente standard della Risonanza Magnetica in utilizzo, senza necessità di sostituirlo. Il lettino portapaziente ha una superficie curva ed è dotato di diverse tipologie di materassi in modo da accomodare il paziente nel miglior modo possibile a seconda delle necessità. Il Philips Sonalleve MR-HIFU è compatibile, tra tutti i vari modelli di Risonanza Magnetica, proprio con il Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP.



Figura 3.3: Philips Sonalleve MR-HIFU e Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP

Si utilizza un trasduttore Philips multi elementi (256) *phased-array* operante a frequenza fra 1 MHz e 1.5 MHz, con possibilità di deflessione elettronica in ogni direzione che consente un'ablazione volumetrica (tecnica denominata Riscaldamento Volumetrico) in tempi ridotti di un volume macroscopico, che è collocato all'interno della piattaforma sommerso in fluido oleoso. Grazie ad un posizionamento robotico che gli permette 5 gradi di libertà e ad un'ampia finestra di trattamento, garantisce la copertura di un esteso campo di trattamento e flessibilità nel posizionamento del paziente anche per anatomie laterali.

Durante il trattamento può essere necessario che la temperatura della pelle del paziente sia mantenuta costante a 20 °C, grazie al sistema di refrigerazione DISC

(*Direct Skin Cooling*), il quale fa circolare acqua refrigerata tra due specifiche membrane che sono integrate alla finestra degli ultrasuoni.



Figura 3.4: finestra degli ultrasuoni del Sonalleve MR-HIFU con integrato il sistema DISC

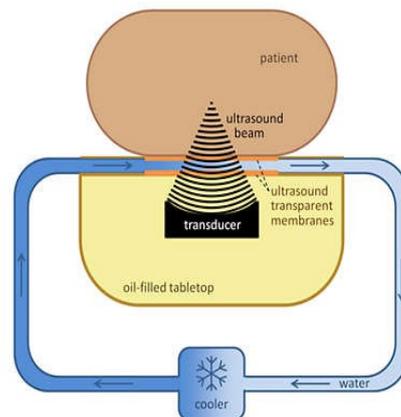


Figura 3.5: sistema di refrigerazione DISC

Il macchinario si compone, inoltre, di una consolle Sonalleve, costituita da hardware e software, la quale permette di pianificare il trattamento, la mappatura della temperatura, monitoraggio e feedback dell'ablazione e comunicazione con la RM Philips.

3.3 Applicazioni e funzionamento

Dalla cooperazione di questi macchinari possono derivare notevoli impieghi

differenti. Da solo Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP permette di fare diagnosi accurate, mentre con la sostituzione del tavolo portapaziente si può sfruttare l'imaging offerto dalla Risonanza che permette di guidare e controllare gli effetti terapeutici derivanti dall'utilizzo di Philips Sonalleve MR-HIFU. Il procedimento è anche inverso, assicurando massima flessibilità di utilizzo operativo e dunque elevata produttività.

In IRST è in via di sperimentazione il trattamento del dolore delle metastasi ossee e del loro eventuale contenimento, principalmente in zona pelvica (bacino, osso sacro, ecc.) poiché qui vi è una distanza di sicurezza di circa 1.5 cm da organi, vasi e centri nervosi. Prima di discutere delle fasi che compongono tali trattamenti, parliamo dunque brevemente dell'anatomia dell'osso e del tumore che interessa questo organo

3.3.1 Osso

3.3.1.1 Anatomia dell'osso

Le ossa hanno la funzione, insieme alle articolazioni e ai muscoli, di permettere il movimento del corpo nello spazio e di mantenere la postura. Inoltre, lo scheletro in particolare ha una funzione protettiva nei confronti degli organi più delicati, metabolica, poiché funge da riserva di minerali, primo fra tutti il calcio ed, infine, emopoietica⁵; infatti nel cuore dell'osso è presente il midollo osseo, fondamentale nella produzione delle cellule del sangue e della linfa, nonché di tutte le cellule osteogeniche dell'osso.

L'osso è formato da due particolari architetture:

- **Osso compatto o corticale:** forma la porzione esterna delle ossa. Si tratta di un osso duro, solido, compatto, appunto, perché privo di cavità macroscopicamente evidenti; piccoli canali sono riservati ai vasi sanguigni, alle cellule ed ai loro processi, necessari per mantenerlo in vita.

⁵ Emopoiesi è il processo di formazione degli elementi cellulari del sangue

Costituisce l'80% della massa scheletrica, ma a livello di estensione ha percentuali molto più basse, e conferisce rigidità, durezza e resistenza alle sollecitazioni meccaniche;

- **Osso spugnoso o trabecolare:** lo si ritrova principalmente nella parte più interna delle ossa. Come il nome stesso lascia intendere, si presenta poroso e con molti spazi definiti trabecole. Le trabecole, variamente orientate e intersecate tra loro, delimitano cavità, dette cavità midollari, che contengono midollo rosso (ematopoietico) e giallo. L'osso spugnoso conferisce leggerezza all'intera impalcatura ossea, permettendo ai muscoli di muoverla più agevolmente. Costituisce il 20% della massa scheletrica, ma rappresenta la componente metabolica più attiva.

Il termine architettura indica qualcosa di macroscopico, che si vede ad occhio nudo, senza l'utilizzo di microscopio. Infatti se si seziona un osso, si può notare come si possano distinguere nitidamente tralci di osso trabecolare e di osso compatto (fig 3.6).

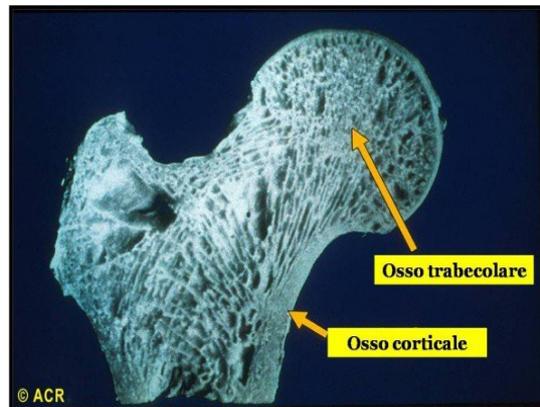


Figura 3.6: sezione d'osso in cui si può notare l'osso corticale e quello trabecolare

3.3.1.2 Tumore osseo metastatico

È una malattia che non prende origine dall'osso stesso, ma è causata da cellule tumorali che migrano in questa nuova sede da organi diversi dove si è sviluppato un

tumore primario. Dal tumore primario si staccano molte cellule, la maggior parte delle quali non dà origine a metastasi. Il fatto che alcune ci riescano dipende da più fattori: dalle caratteristiche del tumore primario, dal microambiente in cui è immerso il tumore, dagli eventuali ostacoli che le cellule metastatiche trovano nel loro percorso e dalle caratteristiche generali del paziente. Una volta che le cellule metastatiche hanno formato colonie distanti dal tumore primario, possono anche avere sviluppato caratteristiche diverse da quelle delle cellule di partenza.

Le metastasi ossee hanno caratteristiche differenti a seconda del tumore di origine: nelle donne la maggior parte delle metastasi ossee deriva da un tumore primario della mammella o del polmone, mentre negli uomini da tumori primari di prostata e polmone. Altri tumori che possono dare origine a tumori ossei metastatici sono quelli di rene, tiroide, vescica, utero e della pelle. Praticamente tutte le ossa del corpo possono essere sede di metastasi, ma in genere le più colpite sono quelle della parte centrale del corpo, in particolare la colonna vertebrale. Inoltre molto spesso le metastasi ossee raggiungono le ossa pelviche, le costole, i femori, gli omeri e il cranio.

In diversi casi le metastasi alle ossa non danno sintomi e vengono rilevate nel corso di esami eseguiti per altre ragioni, in altri casi invece si hanno sintomi quali dolore alle ossa, frequenti fratture, alterazioni, nel caso di metastasi ossea a livello delle vertebre, nel controllo del movimento, delle sensazioni e degli sfinteri, e un innalzamento dei valori di calcio nel sangue con conseguente sensazione di debolezza e nausea.

Il trattamento delle metastasi ossee ha in genere lo scopo di rallentare o bloccare la crescita delle cellule metastatiche e di ridurre i sintomi, portando spesso miglioramenti nella qualità della vita. Eliminare del tutto le metastasi resta però molto difficile.

Attraverso la tecnica di ablazione tramite HIFU, si può effettuare un trattamento palliativo del dolore di metastasi andando ad effettuare ablazione sull'osso corticale, dove sono concentrate la maggior parte delle terminazioni nervose, per aiutare a sentire meno il dolore; altro trattamento è quello contenitivo, ma si può eseguire solo

nel caso in cui l'osso corticale sia puramente litico, ossia senza calcio, o misto, per cui è talmente danneggiato che i fasci ultrasonici riescono a penetrare anche nell'osso spugnoso, andando a provocare la necrosi coagulativa delle cellule malate.

3.3.2 Fasi del trattamento

L'inizio del trattamento prevede il posizionamento sul lettino portapaziente del paziente che viene parzialmente o completamente sedato, poiché, anche visti i tempi lunghi che occorrono per la visita (tra le 3 e le 4 ore), è importante che stia perfettamente immobile nella posizione in cui è sistemato dagli operatori.

Una volta terminata la sistemazione del paziente può avere inizio la vera e propria visita con un'acquisizione delle immagini della zona da trattare tramite la Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP per poter poi pianificare il trattamento di ablazione.

La pianificazione è fatta in automatico tramite un sofisticato software che determina la geometria del volume di ablazione, i patterns di riscaldamento, la dose termica e l'ordine con cui sonificare le varie celle di ablazione. Tramite la tecnica del Riscaldamento Volumetrico le dimensioni delle celle di trattamento possono essere modificate da 4 mm a 16 mm di larghezza fino ad un massimo di 40 mm di lunghezza, riducendo così i tempi di trattamento anche nel caso di un'estensione importante della zona interessata. Le celle possono essere posizionate arbitrariamente in tre direzioni ortogonali, così come può essere orientato il loro asse centrale in due piani ortogonali, grazie all'inclinazione del trasduttore.

Una volta terminata la pianificazione, l'operatore dà l'autorizzazione all'inizio del vero e proprio trattamento, avviando dunque la sonificazione, non solo della prima cella di ablazione, ma anche di quelle successive. La sonificazione di ciascuna cella dura all'incirca 1 minuto.

Mentre gli ultrasuoni eseguono l'ablazione della cella di trattamento, la Risonanza Magnetica, tramite una bobina di ricezione apposita posta sul paziente, esegue una mappatura termometrica *real-time* (ogni 3 secondi), che permette di visualizzare le temperature raggiunte sul monitor in diverse scale di colore, con una precisione

molto alta, riuscendo a rilevare cambiamenti di ± 1 °C.

Questo sistema di *feed-back* è fondamentale per gestire in tempo reale i parametri del fascio degli ultrasuoni focalizzati, garantendo precisione al trattamento, minimizzare i tempi della procedura e assicurare la sicurezza del paziente.

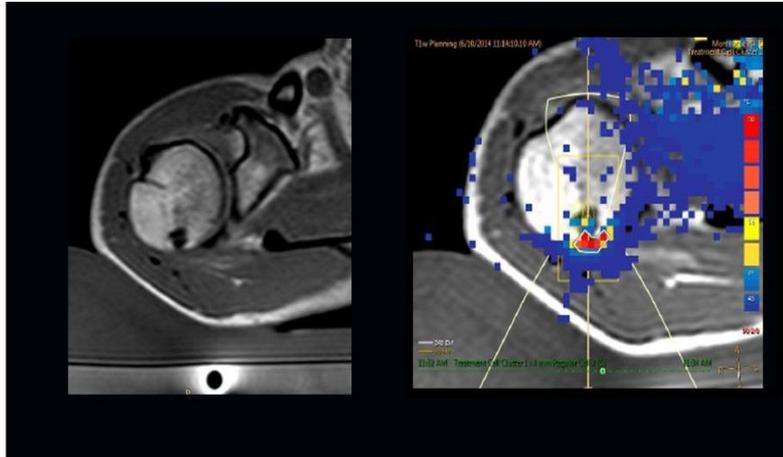


Figura 3.7: a sinistra immagine acquisita tramite Philips Ingenia 3.0 Tesla Omega HP e a destra esempio della stessa immagine con mappa termometrica

Nel caso in cui l'operatore valuti che non si stia raggiungendo la temperatura ottimale a indurre a necrosi coagulativa la cella, può decidere di ripetere la sonificazione.

Oppure nel caso in cui si riscontri che la zona da sonificare e quella effettivamente trattata non coincidano, il paziente potrebbe essersi spostato con conseguente sospensione della terapia per riposizionare correttamente il paziente, costringendo a ripetere tutto l'iter precedentemente spiegato. Questi sono solo alcuni esempi di dinamiche cliniche in cui la mappatura termometrica è utile per l'efficacia del trattamento e per la sicurezza del paziente.

Terminato il trattamento l'ultima fase della seduta è di verifica. Infatti il paziente viene sottoposto ad un'ultima Risonanza Magnetica per valutare la risposta che hanno avuto le zone trattate e limitrofe.

Conclusioni

L'osso rappresenta la terza sede più comune di metastasi, preceduto solo da polmone e fegato. In Italia è possibile stimare un'incidenza annuale di metastasi ossee di circa 35.000 nuovi casi all'anno. Il tumore primario dell'osso è abbastanza raro: in Italia si registra in media ogni anno poco più di 1 caso su 100 mila sia per gli uomini sia per le donne, cioè circa 350 nuovi casi all'anno. A differenza del tumore primario, che ha origine proprio nell'osso, le metastasi ossee derivanti da altri tumori (polmone, mammella) sono molto diffuse. I più colpiti dal tumore delle ossa sono i giovani con una età media vicina ai 20 anni, mentre l'incidenza è molto bassa in persone anziane. Circa l'80% delle metastasi scheletriche è sostenuto dai tumori della mammella, della prostata, del polmone, del rene e della tiroide. Si sta osservando inoltre un progressivo aumento di incidenza delle metastasi ossee correlato al fatto che il malato oncologico grazie a terapie più efficaci vive più a lungo.

Il tasso di sopravvivenza in caso di metastasi ossee da cancro primario in altra sede (ad esempio i polmoni) è fortemente dipendente dalla tempestività con cui viene diagnosticato. Infatti circa il 70% dei casi sopravvive a seguito di un riconoscimento della malattia precoce, mentre può calare drasticamente ad un 10% se viene diagnosticato in uno stadio già avanzato. Comunque sono al massimo 2 gli anni con cui in media i pazienti riescono a convivere con un tumore di questo tipo.

La metastasi ossea difficilmente può essere eliminata, ma si effettuano terapie che ne possono rallentare la crescita oppure ridurre i sintomi, permettendo ad un paziente di migliorare la qualità della propria vita, aumentando l'autonomia funzionale e cambiando in positivo lo stato psico-emozionale dello stesso.

Le terapie tradizionali attualmente in uso sono la chirurgia, con lo scopo di rafforzare le ossa tramite viti, placche e altri sostegni, la radioterapia, la chemioterapia, la terapia endocrina e l'utilizzo di antidolorifici appunto per alleviare i sintomi.

Il sistema utilizzato in IRST, o comunque in generale di qualsiasi tecnologia basata su ablazione tramite HIFU, è un'alternativa valida a questi trattamenti.

Infatti, nonostante presenti il limite che si possa applicare sono in particolari

situazioni cliniche, essa ha il vantaggio di non essere invasiva, non presentare effetti collaterali, di essere circoscritta all'ablazione dei tessuti malati, preservando la funzionalità di quelli sani circostanti ed, infine, di avere potenzialità di sviluppo molto elevate e performanti, con la prospettiva che la tecnologia HIFU guidata da immagini di Risonanza Magnetica o di ecografia, diventi il principale metodo di trattamento in oncologia.

Bibliografia

- [1] Grande enciclopedia, s.v. “ Acustica”, Istituto Geografico De Agostini S.p.A. 1972
- [2] Enciclopedia Italiana delle Scienze, Scienze Tecniche, Matematica Fisica, s.v. “Acustica”, Istituto Geografico De Agostini S.p.A. 1970
- [3] Islam Ahmed Shehata, “ Treatment with high intensity focused ultrasound: Secrets revealed”, *European Journal of Radiology* 2012
- [4] Claudia Giliberti, *L'uso degli ultrasuoni alle frequenze terapeutiche: studio degli effetti indotti nelle linee cellulari utilizzando spettroscopia FTIR e microscopia*, Dottorato di ricerca in igiene industriale e ambientale, Università degli Studi di Roma “ La Sapienza”, A.A. 2010-2011
- [5] Corrado De Leo, *Sviluppo e collaudo di un sistema ad ultrasuoni per controlli non distruttivi in immersione*, Tesi di laurea discussa alla Facoltà di Ingegneria Aerospaziale, Politecnico di Milano, A.A. 2003-2004
- [6] Susan Standring, “Anatomia del Gray”, Elseiver- Masson 2009
- [7] Jhon G.Lynn, Raymund L. Zwemer, Arthur J. Chick, August E. Miller, “A new method for the generation and use of focused ultrasuond in experimental biology”, *J Gen Physiol* 1942
- [8] “Appunti di ingegneria clinica”, Prof. Claudio Lamberti
- [9] <http://www.treccani.it>
- [10] <http://www.ob-ultrasound.net>

- [11] <http://www.irst.emr.it>
- [12] <http://www.philips.co.uk>
- [13] <http://www.usa.philips.com>
- [15] <http://www.wcome.org>
- [16] <http://www.airc.it>
- [17] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>