

# Fisica, scienze esatte e medicina a servizio dell'uomo: cambiano i tempi e i paradigmi, ma rimane l'eterno anelito !

A. Distantè<sup>(1)</sup>, D. Zaccà<sup>(2)</sup>, Ing. G.R. Alfonsetti

<sup>(1)</sup>Direttore scientifico ISBEM Brindisi ed IFC-CNR, sez. salentina Professore di Cardiologia dell'Università di Pisa

<sup>(2)</sup>ISBEM Brindisi ed IFC-CNR Lecce

## INTRODUZIONE

La medicina è una pratica empirica, basata sulle scienze, che opera in un mondo di valori. E' una tecnica, nell'accezione antica del termine, poiché comprende in sé un sapere conoscitivo, valutativo e pratico, basato su regole. Tuttavia, a differenza degli altri saperi tecnici, la medicina ha la particolare peculiarità che si occupa dell'uomo in quanto *oggetto* della malattia ma anche *soggetto* della sofferenza. Emblematica, in questo contesto, l'affermazione del prof. Giorgio COSMACINI, il maggiore storico italiano della medicina, secondo cui, in campo medico, "la tecnica è il mezzo, ma l'*antropos*, l'uomo, è il fine ultimo, o primo". Il medico, consapevole della qualità del proprio ruolo, dovrebbe esercitare la professione da un lato servendosi dell'efficacia della strumentazione tecnologica, dall'altro non rinunciando alla valutazione e comprensione curativa globale dell'umanità del paziente.

Di fronte alla complessità crescente delle fasi decisionali riveste un ruolo sempre più preminente in ambito medico la fisica e le conseguenti innovazioni tecnologiche. Attraverso lo studio di fenomeni naturali fondamentali, e nella implementazione di metodi di ricerca e strumenti, per centinaia di anni i fisici hanno contribuito in modo determinante alla comprensione dei processi elementari che sono alla base della vita. L'applicazione delle metodologie della fisica alla biomedicina ha determinato il modo di praticare l'arte medica, provvedendo a far sì, soprattutto negli ultimi duecento anni, e in modo preminente negli ultimi decenni, che quest'arte non fosse solo tale ma avesse anche fondamenti metodologici, e si svolgesse attraverso l'uso di strumenti adeguati e sempre più evoluti.

Lo sviluppo notevole delle scienze esatte ha consentito di inquadrare in discipline ben definite quei processi fisici, chimici, biologici (fisiologia, biochimica, biologia) che sono alla base del funzionamento della "macchina umana" nonché dei suoi stati patologici; peraltro nella scienza medica costantemente ha preso sempre più piede l'applicazione del metodo galileiano che impone di *misurare*

*ciò che è misurabile*. Il medico del XXI secolo elabora oramai le sue diagnosi e le sue prognosi principalmente sulla base di parametri anatomici, metabolici, funzionali accuratamente misurati e riproducibili, pur non rinunciando ai processi di intuizione o deduzione mentale, da cui non vuole né può dipendere *in toto*. La complessità sia teorica che pratica degli apparati tecnologici che permettono di effettuare tali misure hanno di fatto cambiato la pratica della medicina e soprattutto della ricerca medica che si sviluppano oggi in un contesto multidisciplinare, dove il contributo di tutte varie professionalità (medici, biologi, infermieri, managers, tecnologi, e tecnici) è ugualmente importante ancorché irrinunciabile. Tale approccio è indispensabile se si vuole fornire ai pazienti un'offerta di salute adeguata e corrispondente alle richieste e alle esigenze di loro stessi e della società contemporanea (processi di cura più veloci, meno invasivi, con minori costi e che non compromettano più di tanto la qualità della vita dei pazienti).

Va sempre più affermandosi in medicina il concetto di filiera che vede l'utilizzo delle immagini in ogni fase (e sono sempre tante) della malattia: **IMAGING THERAPY CONTINUUM**. Tutto ciò è reso possibile dalla straordinaria varietà di informazioni strutturali, fisiche, biochimiche, metaboliche, emodinamiche e molecolari che le tecnologie oggi a

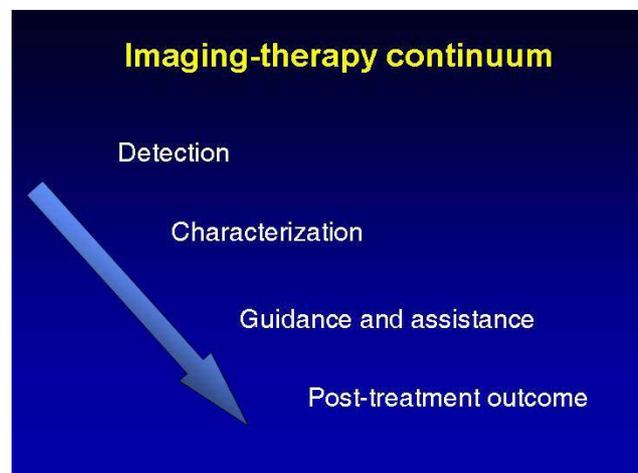


Fig. 1. Imaging Therapy Continuum  
(Cortesia prof. Davide CARAMELLA, Università di Pisa)

disposizione (Raggi X, Ultrasuoni, Risonanza Magnetica, PET, SPECT, Optical Coherence Tomography, Laser) forniscono.

I progressi più significativi sono stati registrati in due campi:

a) *interventistica minimamente invasiva* che sfrutta le conoscenze relative a laser, ultrasuoni, micro-nano particelle, risonanza magnetica, radiologia, etc..

b) *imaging molecolare* che consente di esplicitare la biologia e la patologia su scala molecolare.

## TECNOLOGIE IN DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La diagnostica per immagini è forse quella parte della medicina che ha beneficiato maggiormente degli straordinari avanzamenti nella conoscenza della materia e dei suoi costituenti fondamentali che si sono registrati nella prima metà del '900 con l'introduzione della fisica quantistica e con lo sviluppo tecnologico che ha accompagnato e favorito tali avanzamenti che sono tuttora in corso in modo quasi tumultuoso (TAC multistrato a 4, a 16, a 32, 64, 128 immagini). Così, la diagnostica per immagini è innanzitutto passata da strumento "rudimentale" di diagnosi (radiografia tradizionale) a strumento sempre più affidabile per effettuare prevenzione, diagnosi, valutazioni prognostiche e follow up di moltissimi casi di malattie; senza tralasciare il suo utilizzo nell'attualissima interventistica minimamente invasiva o nelle indagini dirette dei fenomeni biologici e patologici su scala molecolare, cioè la base del mitico *imaging molecolare*.

Per le più rinomate tecnologie fisiche usate verranno illustrati sommariamente i principi fisici che sono alla loro base, nonché verrà dato un breve excursus storico, partendo dalla loro introduzione nella pratica clinica arrivando a tracciare lo stato dell'arte e i futuri sviluppi della tecnologia stessa.

Le immagini mediche possono essere classificate in base al ruolo che occupano per definire un obiettivo; la distinzione più semplice è tra immagini anatomiche, che forniscono principalmente informazioni di tipo strutturale sul tessuto o sull'organo oggetto dell'indagine, ed immagini funzionali, che informano direttamente o indirettamente sui processi di flusso, perfusione o metabolismo. Quasi tutte le tecnologie di imaging biomedico sono in grado oggi di dare in toto o in parte immagini di entrambi i tipi. Il processo fisico per la generazione di immagini del corpo umano è concettualmente simile per tutte le tecnologie utilizzate in radiodiagnostica. A partire infatti dalla generazione di fasci di energia interni o esterni al corpo stesso, si ha un'interazione (trasmissione, riflessione, ecc) tra l'energia genera-

ta con l'organo o tessuto sotto osservazione. Da tale oggetto, un fascio emergente di energia viene generato per dare informazioni su una determinata quantità  $g(x,y,z,t)$  funzione dello spazio e/o del tempo (attenuazione, riflettanza, attività della sorgente, ecc). Infine viene calcolata una trasformazione geometrica che correla la quantità  $g(x,y,z,t)$  con una funzione  $i(x,y,t)$  del piano di imaging ottenendo così l'immagine desiderata.

Per ottenere immagini biomediche si sfrutta generalmente l'interazione tra le onde elettromagnetiche o le onde di pressione con la materia; in particolare l'interazione onde elettromagnetiche

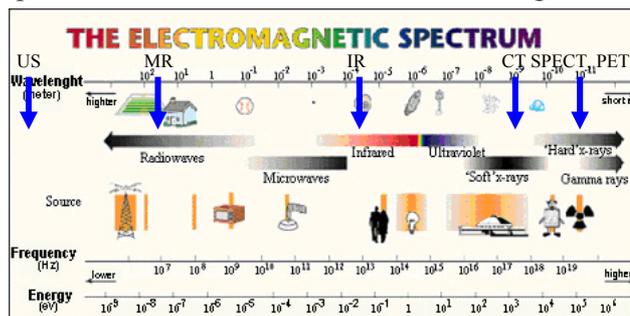


Fig. 2. Come viene sfruttato lo spettro delle onde elettromagnetiche nell'imaging.

versus materia avviene, specie alle alte energie, mediante l'effetto fotoelettrico, effetto COMPTON o mediante fenomeni di fluorescenza (CT, SPECT, PET). Nel caso delle onde di pressione (Ultrasuoni) l'interazione avviene mediante fenomeni di riflessione e trasmissione di energia sulla superficie di separazione tra mezzi aventi proprietà meccaniche differenti. Un'ulteriore distinzione tra le differenti tecnologie di imaging può essere fatta in base all'uso o meno di radiazioni ionizzanti come sorgenti di energia per ottenere le immagini. Le radiazioni ionizzanti sono quei fasci di energia che strappano una particella carica agli atomi e alle molecole con cui interagiscono; esse possono essere dannose per organi e tessuti, per cui un loro uso frequente è sconsigliato.

### Raggi X

L'imaging mediante raggi X è stato il primo ad essere utilizzato in ambito clinico. Il suo primo impiego risale al 1896 e la messa a punto della tecnica si deve soprattutto al fisico ROENTGEN, inventore della tecnologia per la generazione di fasci di raggi X. Le immagini da raggi X si ottengono sfruttando l'attenuazione di tali fasci nell'attraversare la materia a causa dell'effetto fotoelettrico e dell'effetto COMPTON. E' stato molto utilizzato sin dall'inizio per fare l'imaging del tessuto osseo a causa della presenza del calcio, che è un forte fatto-

re opacizzante di questo tipo di radiazioni. Nata come tecnica di imaging 2D (proiezione), l'imaging con raggi X si è evoluta anche come tecnica tomografica detta TAC (Tomografia Assiale Computerizzata), grazie al metodo matematico noto come trasformata di RADON. Sebbene tale tecnica matematica era nota sin dal 1917, le prime immagini TAC sono comparse in medicina agli inizi degli anni '70, grazie all'introduzione delle macchine di calcolo, senza le quali ci sarebbero voluti tempi troppo lunghi per eseguire tutte le operazioni necessarie per ottenere immagini utili sul piano clinico. La Radiografia tradizionale e la TAC sono in grado di darci oggi immagini soprattutto di tipo anatomico ad altissima risoluzione (ben al di sotto del mm) in tempi rapidissimi (TAC multistrato); sono tecnologie consolidate e di comune impiego nella clinica. Il loro principale svantaggio consiste nel fatto che utilizzano radiazioni ionizzanti anche in dosi massicce (1 TAC multistrato = 75 RX del torace) per cui si pensa che nel tempo debbano essere sostituite da altre tecnologie che usano radiazioni non ionizzanti.

### ***Risonanza magnetica***

La Risonanza magnetica per immagini (RM) costituisce una delle tecnologie più versatili e in evoluzione nel campo della diagnostica per immagini. Il fenomeno della Risonanza Magnetica Nucleare, ossia della capacità degli atomi di assorbire ed emettere energia a radiofrequenza fu scoperto da PARCELL e BLOCK nel 1946, cui fu assegnato il premio Nobel. Fu subito utilizzato dalla Scienza dei Materiali come tecnica spettroscopica, mentre un primo interesse medico verso questa tecnica si manifestò alla metà degli anni '60 con studi sperimentali riguardanti la diagnosi dei tumori con spettroscopia RM. La vera svolta fu però negli anni '70 allorché Peter MANSFIELD e Paul LAUTERBUR dimostrarono che, utilizzando gradienti di campo magnetico, si potevano ottenere immagini RM bidimensionali. La RM fu introdotta principalmente come tecnica di imaging anatomico, molto utile da usare per indagare i tessuti molli, ossia quelli contenenti molta acqua. Grazie all'evoluzione della tecnologia dei gradienti e delle tecniche di elaborazione delle immagini, la RM attraversa un periodo di grande evoluzione, essendo diventata una tecnica in grado di fornire anche immagini di flusso (perfusioni, diffusione) e metaboliche (spettroscopia, imaging BOLD, cioè blood oxygenation level dependent). Facendo uso di radiazioni alla frequenza di onde radio, la RM è una tecnologia non ionizzante e perciò ripetibile a piacere, sen-

za essere operatore dipendente. E' tuttavia molto costosa e non facile da trovare soprattutto in strutture periferiche. Probabilmente in tempi non lontani, l'utilizzo nella pratica clinica di magneti ad alto campo (da 3 fino a 7 Tesla) consentirà di avere risultati comparabili per tipi d'indagine fra RM e TAC e altre metodiche di medicina nucleare come la PET o la SPECT che rappresentano oggi il gold-standard.

Lo spettro dell'ultracustico viene sfruttato in molteplici campi scientifici, dall'analisi chimica alle misure di flussi, passando per la caratterizzazione dei materiali. In ambito medico viene sfruttato il range di frequenza tra 1 e 20 MHz. Un fascio di ultrasuoni quando attraversa l'interfaccia tra due tessuti con diverse proprietà acustiche viene in parte riflesso e in parte trasmesso; dalla ricostruzione spazio-temporale della quantità di energia riflessa sul trasduttore che ha generato il fascio stesso si ricavano immagini bi- e tri-dimensionali. Nello sviluppo della tecnologia ultrasonica è stato importante l'apporto della scienza dei materiali, in particolare mediante lo sviluppo dei materiali piezoelettrici di cui sono costituiti i trasduttori che, negli ecografi, emettono e ricevono le onde ultrasonore. I primi utilizzi degli ultrasuoni in medicina risalgono agli inizi degli anni '60. Con gli ultrasuoni si è in grado di ottenere immagini anatomiche sia 2D che 3D, e funzionali, sfruttando ad esempio l'effetto DOPPLER per la misura dei flussi sanguigni. Gli ultrasuoni sono stati prevalentemente utilizzati a scopo diagnostico (notevolissimo il loro impatto nella cardiologia a partire dagli anni '70). Presto potrebbero avere anche un ruolo terapeutico come già sperimentato all'inizio delle loro applicazioni in Medicina, in particolare utilizzando l'ipertermia e/o i mezzi di contrasto come vettori dei nuovi farmaci per le terapie geniche o per il trasporto e il rilascio in situ di nuovi farmaci tumorali. Gli ultrasuoni sono una tecnologia assolutamente non invasiva, a basso costo e, per il loro uso, non c'è bisogno di speciali condizioni logistiche. E' una tecnologia fondamentalmente operatore dipendente e che dà risultati soprattutto qualitativi e quantitativi; anche in questo campo l'evoluzione delle tecniche di image processing si pensa possa apportare notevoli miglioramenti, inclusa la capacità di tipizzare i tessuti.

### ***PET***

La PET, acronimo inglese di Positron Emission Tomography, è una tecnica di medicina nucleare che, per ottenere un'immagine 2D o 3D di interesse medico, utilizza delle speciali molecole come sorgente di energia (radiofarmaci); esse vengono

iniettate nel corpo del paziente, dopo aver legato le alcune molecole biologicamente attive (FDG, CO), sfruttando il metabolismo del glucosio e il flusso di sangue negli organi, così inviando colà isotopi radioattivi ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$ ). Tali isotopi danno luogo a decadimenti  $\beta^+$  emettendo un positrone, cioè l'antiparticella dell'elettrone; successivamente il positrone interagisce con gli elettroni della materia dando luogo al processo di annichilazione che genera una coppia di raggi gamma che vengono emessi in direzione diametralmente opposta e che vanno a impingere un rivelatore posto intorno al corpo del paziente. Con degli algoritmi ben standardizzati dalla rivelazione di queste coppie di raggi gamma, si risale alla determinazione della distribuzione del radiofarmaco all'interno di un organo o di un tessuto. L'invenzione della PET si fa risalire al 1953 da parte di BROWNEEL e SWEET. E' un esame utilizzato soprattutto in oncologia, neurologia e cardiologia dove tramite le radiazioni ionizzanti si può arrivare ad ottenere parametri non solo metabolici (tessuto vivo tessuto morto) ma anche parametri quantitativi di flusso, molto utili per capire l'effettivo stadio di una malattia (tumore) o l'efficacia di una terapia (riperfusion e vitalità del miocardio) che altre tecniche meno invasive non sono ancora in grado di fornire con la stessa precisione e affidabilità. Il laboratorio PET costituisce forse l'esempio più lampante di laboratorio multidisciplinare, considerando che solo per effettuare un esame PET occorrono dei fisici (per far funzionare gli acceleratori di particelle che generano gli isotopi radioattivi), i radiochimici (che sintetizzano i radiofarmaci), il medico (che deve prescrivere e interpretare il risultato dell'esame), nonché il tecnico/tecnologo (per la ricostruzione delle immagini). La PET e tutte le metodiche di medicina nucleare giocheranno sicuramente un ruolo chiave nello sviluppo dell'imaging molecolare; la ricerca in particolare è in continua evoluzione per definire nuove molecole che potranno essere utili per rivelare in vivo l'espressione di geni e proteine, e per aumentare la risoluzione spaziotemporale, rispetto alle attuali macchine.

### **Altre tecnologie**

Altre tecnologie di imaging di utilizzo meno comune e che sono state introdotte più o meno recentemente nella pratica clinica sono la SPECT, acronimo inglese di Single Photon Emission Computer Tomography, la OCT (Optical Coherence Tomography) e l'imaging termico con infrarossi e l'imaging ottenuto con misure di impedenza elettrica (EI).

La SPECT è un'altra metodica di medicina nucleare con principi di funzionamento e con campi

di applicazione simili a quelli della PET. E' una macchina tuttavia meno costosa della PET, ma che offre risultati meno precisi.

La Optical Coherence Tomography è una modalità di imaging medico emergente che offre nuove potenzialità in endoscopia.

La OCT è in grado di fornire un imaging ad alta risoluzione (1-10 micron) dell'epitelio ed inoltre è stata dimostrata la applicabilità dell'OCT endoscopica in diverse aree, che vanno dal sistema cardiovascolare, alle vie respiratorie al tratto intestinale.

L'imaging termico con infrarossi sfrutta la radiazione elettromagnetica che corrisponde alla trasmissione di calore, cioè la radiazione termica emessa a causa dei moti vibratorii e rotatori delle molecole, atomi ed elettroni di una sostanza. Può essere utilizzata ad esempio in fase interventistica per fornire in tempo reale delle informazioni di flusso sanguigno.

La EI è invece una tecnica sperimentale che ricostruisce immagini di tipo tomografico dalla misura della variazione di impedenza elettrica dei tessuti (aria, sangue) principalmente a livello polmonare e cardiaco.

## **RUOLO DEI LASER IN MEDICINA**

L'applicazione della tecnologia laser in campo medico risale agli anni '60 quando furono prodotti i primi laser e quando si capì come le proprietà tipiche di questi dispositivi potessero avere un'ampia utilità in campo medico e biologico. Ai giorni nostri l'utilizzo dei laser è diventato indispensabile per la cura e l'intervento su alcune patologie altrimenti non curabili. I dispositivi laser in medicina sostituiscono le vecchie sorgenti termiche e ottiche che, non avendo le caratteristiche tipiche dei laser come l'elevata concentrabilità, monocromaticità e intensità, non potrebbero avere un utilizzo così ampio sia terapeutico che diagnostico.

### **Ambito terapeutico**

Per comprendere la natura delle applicazioni laser in medicina in ambito terapeutico è essenziale valutare anzitutto l'interazione laser-tessuti. Lo studio dell'interazione laser-tessuti si basa sulla conoscenza del mezzo di propagazione della luce e quindi sull'assorbimento e la trasmissione della radiazione. I fattori che consentono di valutare le differenti interazioni sono essenzialmente i parametri del dispositivo laser e la tipologia di conversione dell'energia della radiazione a livello biomolecolare. È noto infatti che un laser può lavorare in un

certo range spettrale e in varie modalità (continua, superimpulsata, impulsata): tali differenze di funzionamento stanno alla base del diverso uso che si può fare dei dispositivi laser. Prima di analizzare singolarmente i vari tipi d'interazione dobbiamo considerare altri parametri che concorrono alla propagazione della luce nei tessuti umani come i coefficienti di trasmissione e assorbimento della radiazione a seconda del tessuto interessato e a seconda della zona da irradiare (selettività dell'interazione); riassumendo il tutto possiamo dire che i parametri fondamentali per lo studio dell'interazione laser-tessuti sono:

- lunghezza d'onda della radiazione;
- intensità della radiazione;
- tempo di esposizione;
- coefficienti di assorbimento e trasmissione nei tessuti;
- profondità di penetrazione della radiazione.

Fissato il flusso di energia erogata, che è dell'ordine  $1-1000\text{J}/\text{cm}^2$ , si ha un effetto interattivo differente. In medicina si utilizza la "mappa d'interazione medica" (Fig. 3) che classifica i modi di utilizzo dei laser in base alla durata dell'esposizione e all'intensità erogata.

In base a tale grafico possiamo classificare le modalità d'interazione in:

- interazione termica;
- interazione fotochimica;
- interazione fotoablativa;
- interazione elettromeccanica.

Il fenomeno dell'interazione termica si verifica quando la durata dell'impulso laser va dai  $10^{-3}$  ai 5 secondi. Per ottenere tale effetto si utilizza l'estrema concentrabilità dell'energia luminosa in spot micro o millimetrici con una conseguente conversione di energia elettromagnetica in energia termica. Il fenomeno è interpretabile in termini di stati vibrazionali delle molecole; infatti l'assorbimento da parte delle molecole avviene nella zona dello spettro vibro-rotazionale (MW-IR). Un quanto di energia  $h\nu$  viene assorbito da una molecola A che passa in uno stato vibrazionale  $A^*$ ; nel nuovo stato vibrazionale la molecola ha dimensioni medie maggiori. Successivamente per scattering anelastico con una molecola adiacente M essa ritorna nello stato A (con tempi caratteristici di circa 100psec); tale collisione aumenta l'energia cinetica di M; estendendo il discorso a tutte le molecole investite dalla radiazione si ottiene un aumento della temperatura. Il range energetico per ottenere la prima ionizzazione delle molecole biologiche va da 1 a 10

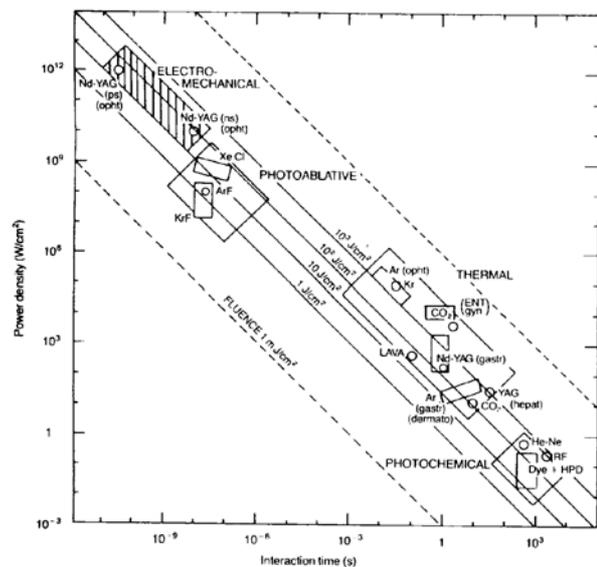


Fig. 3. Mappa d'interazione medica.

eV mentre la banda complessiva di assorbimento dei tessuti va da 1000 nm (IR) a 190 nm (UV).

Un ruolo importantissimo nello studio dell'interazione termica è rivestito dall'acqua che è presente abbondantemente in quasi tutti i tessuti biologici. Essa ha un picco di assorbimento intorno ai 3000 nm e un ottimo assorbimento in tutto l'infrarosso. Per sfruttare tale assorbimento si utilizzano laser a  $\text{CO}_2$  (10600 nm) o Nd:YAG (1064 nm). Il primo ha uno spiccato effetto "bisturi" ed è utilizzato per incidere i tessuti con incredibile precisione e minimo danno; infatti l'effetto termico, oltre a permettere l'utilizzo del laser in luogo del tradizionale bisturi, possiede un effetto emostaticizzante nei confronti dei piccoli vasi sanguigni che consente di effettuare interventi più puliti e meno invasivi. Il secondo ha una profondità di penetrazione più elevata che va oltre il centinaio di  $\mu\text{m}$  (mentre per il  $\text{CO}_2$  è di circa 20-30  $\mu\text{m}$ ) ed è quindi in grado di agire in profondità nei tessuti connettivi; tale laser viene inoltre impiegato per la distruzione tramite vaporizzazione di alcuni tumori (infatti il laser Nd:YAG a questa lunghezza d'onda può sfruttare grosse erogazioni di potenza che vanno fino a 10-0W). Un altro laser come quello ad argo ( $\lambda=488$  e 514,5 nm) viene assorbito fortemente dall'emoglobina e viene utilizzato per la coagulazione sottocutanea delle lesioni.

Dalla valutazione dei danni che le temperature dovute all'azione del laser inducono ai tessuti, derivano importanti tecniche terapeutiche come la necrosi selettiva dei tessuti: portando endoscopicamente, tramite un laser lanciato in fibra, la radiazione nella massa tumorale si scalda il tessuto tumorale (il quale è più sensibile alle alte temperature rispetto al tessuto sano) fino a  $45^\circ\text{C}$  con una conseguente necrosi del tessuto stesso.

L'interazione elettromeccanica avviene tra

tessuto biologico e un laser impulsato con impulsi che vanno dai 10 nsec ai 20 psec. Il laser solitamente utilizzato in questa modalità è il Nd:YAG Q-switching e mode-locked. Il processo interattivo non è sostenuto da un assorbimento lineare e quindi non è di tipo termico; infatti abbiamo intensità luminose che vanno dai 1010 W/cm<sup>2</sup> (per tempi di qualche nsec) ai 1011W/cm<sup>2</sup> (per tempi di qualche psec) che generano campi elettrici dell'ordine di 106-107 V/cm. Tali campi elettrici sono paragonabili ai campi coulombiani intermolecolari e alle energie di ionizzazione delle molecole; l'azione di questi campi provoca un breakdown nel materiale con una conseguente formazione di microplasma. Nella zona colpita dal fascio si ha quindi un'alta densità di elettroni liberi. L'onda d'urto associata alla rapida espansione del plasma genera una rottura meccanica localizzata nei punti in cui l'aumento della pressione eccede le forze di coesione dei tessuti.

L'espansione del plasma genera un'onda d'urto sferica che copre una distanza di circa 30 mm; durante tale espansione si raggiungono le temperature più alte e pressioni dell'ordine di qualche Kbar. La pressione dovuta all'onda d'urto genera uno stress meccanico e una conseguente lacerazione del tessuto in esame.

Tipico utilizzo di tale fenomeno si ha in campo oftalmico. Infatti si possono effettuare interventi di rimozione tissutale internamente al bulbo oculare senza doverlo incidere (ad esempio per la cura di alcune retinopatie o per la rimozione di tessuti opachi che si formano nella cornea dopo interventi alla cataratta). Più recentemente l'utilizzo di tale tecnica si è esteso alla cura delle patologie riguardanti la formazione dei calcoli (in pratica si frantumano i calcoli grazie alla pressione generata dall'onda d'urto del plasma) e per alcune patologie cardiovascolari (rimozione di trombi nei piccoli vasi). In questi ultimi casi l'onda d'urto porta alla rapida vaporizzazione dell'acqua contenuta nei calcoli o nei trombi con una successiva esplosione locale di tali materiali.

Un altro importante tipo d'interazione laser-tessuti è quella di tipo fotochimica. Questo tipo d'interazione è provocato dall'esposizione dei tessuti ad impulsi laser che vanno dai 10 nsec ai 100 msec. La differenza fondamentale con le altre tipologie d'interazione sta nella selettività del bersaglio, ottenibile attraverso tessuti come cromofori e pigmenti (o altre sostanze fotosensibili inserite nell'organismo). La reazione avviene a livello chimico: l'energia trasmessa dalla radiazione induce un mutamento delle macromolecole biologiche (trasformazione fotochimica) che produce un isomero (stessa molecola con diversa struttura) o una nuova molecola.

Esistono due diverse modalità d'interazione

fotochimica entrambe molto utilizzate in medicina: la fotosensibilizzazione e la fotoablazione.

Il primo è un processo che sfrutta la fotoattivazione di alcune molecole provocato dalla radiazione luminosa. Tale tecnica viene largamente utilizzata nella cura dei tumori e viene chiamata "terapia fotodinamica" (PDT). Il vantaggio di questa terapia sta nello scarsissimo danno termico ai tessuti sani e nel basso rischio di perforazione di organi cavi. Inoltre rispetto alla terapia termica si ottengono risultati più duraturi. Per contro l'inconveniente principale sta nel fatto che il paziente sottoposto a sostanze fotosensibilizzanti deve passare lunghi periodi (4-6 settimane) in assenza di luce per evitare la formazione di radicali liberi nell'organismo. Per risolvere questo problema si stanno studiando nuove sostanze fotosensibili che vengano smaltite più rapidamente dall'organismo.

Il processo fotoablativo consiste, invece, nella fotodissociazione di macromolecole (AB) in fotoprodotti repulsivi (A+ e B-). L'energia residua non utilizzata per la rottura dei legami molecolari rimane nei fotoprodotti sotto forma di energia cinetica traslazionale. Ciò spiega l'istantanea espulsione dei fotoprodotti dalla zona colpita dal fascio.

La diagnostica laser è utilizzata per l'individuazione di vari tipi di tumore con percentuali di successo sempre crescenti. Per comprendere l'utilizzo in questo ambito dei laser è necessario far riferimento alla luminescenza dei tessuti biologici. Sostanzialmente si ha luminescenza dei tessuti per un processo di assorbimento e riemissione della luce incidente. Esistono svariati tipi di luminescenza (radioluminescenza, termoluminescenza, bioluminescenza) a seconda del tipo di energia assorbita dal mezzo materiale. Il meccanismo utilizzato dalla fisica sanitaria è l'assorbimento di radiazione coerente da parte dei tessuti e la riemissione in fluorescenza. Lo spettro della fluorescenza dei tessuti dipende dalla lunghezza d'onda della luce incidente e dalla risposta all'eccitazione di svariate molecole e proteine presenti nelle zone illuminate. Ad esempio utilizzando un laser che emette radiazione UV si osserva uno spettro della fluorescenza su tutto il visibile.

### *Ambito diagnostico*

Le tecniche diagnostiche utilizzate sono due: l'analisi dello spettro della fluorescenza e l'acquisizione dell'immagine della fluorescenza.

Irradiando un campione di mucosa sana e uno di mucosa malata con una radiazione compresa tra 300 e 480 nm si ottengono risposte in fluorescenza differenti: il tessuto malato emette il 30 per cento di radiazione in più rispetto a quello sano nel-

la regione spettrale compresa tra 480 e 600 nm e ha una forma spettrale differente nella zona intorno ai 635 nm. Tali rilevanti differenze permettono dunque una diagnosi precisa della patologia. Con questa tecnica si riescono a diagnosticare i tumori della laringe, dell'esofago e della vescica. Il limite di questa tecnica sta nel fatto che i dati sulla fluorescenza sono "puntuali" e non permettono di vedere la zona tumorale nella sua estensione (specie nei tumori estesi).

Un'altra tecnica di acquisizione dei dati sulla fluorescenza è la "diagnostica endoscopica" che permette di ottenere immagini di ampie aree tumorali. Un esempio si ha nella diagnosi dei tumori tracheobronchiali: il tessuto viene irradiato con luce coerente (laser elio-cadmio a 442 nm con potenza di 125 mW) e se ne osserva l'emissione in fluorescenza globale; il tessuto malato ha uno spessore della mucosa di circa 120  $\mu\text{m}$  mentre quello sano è di circa 40  $\mu\text{m}$ . La sottomucosa (che è il tessuto che emette fortemente in fluorescenza) risulterà dunque più "vistosa" nelle zone sane: si otterrà un'immagine in negativo del tumore. Esiste la possibilità di filmare il segnale con due telecamere filtrate nel rosso e nel verde che, tramite un software dedicato, ricostruiscono l'immagine del sito tumorale in falsi colori. Questa tecnica è utilizzata per la diagnosi del tumore ai polmoni: tramite un broncoscopio si eseguono scansioni del sito da osservare prima con luce bianca (broncoscopia tradizionale) e poi con la rilevazione della fluorescenza indotta da una sorgente laser; il risultato combinato delle due tecniche produce una rilevazione del tumore nel 96 per cento dei casi.

## NANOTECNOLOGIE

Le tecnologie micro e nano elettroniche, applicate negli ultimi anni alla realizzazione di circuiti elettronici integrati sempre più efficienti e miniaturizzati, sono state di recente utilizzate per la fabbricazione di dispositivi e sistemi per applicazioni chimiche e biologiche. Questa nuova frontiera della scienza ha aperto scenari di notevole interesse anche per l'ambito medico. A tal proposito numerosi sono gli esempi di ricerca applicata che investendo diversi ambiti come la fisica, la chimica e l'ingegneria, consentono di coniugare lo sviluppo tecnologico della miniaturizzazione con l'esigenza di nuove tecniche in ambito farmacologico e medico.

Proprio l'ambito medico ha già beneficiato dello sviluppo delle nanotecnologie visto che esistono già in commercio:

- agenti di contrasto che incorporano nanoparticelle per applicazioni di imaging;

- biomateriali nanostrutturati per medicina rigenerativa;
- medicazioni che incorporano nanoparticelle antibatteriche;
- impianti ortopedici con superfici nanostrutturate per migliorare il fissaggio.

Le ricerche in ambito delle nanotecnologie hanno consentito di sviluppare nuovi materiali e nuove tecnologie. Nell'ambito dei materiali innovativi è necessario menzionare i nanotubi di carbonio e i quantum dots.

I nanotubi di carbonio sono essenzialmente delle molecole allungate, formate interamente da atomi di carbonio che possiede interessanti proprietà fisiche. Una di queste proprietà attualmente indagata è la loro abilità di contrarsi in presenza di elettroliti sotto l'azione di piccole tensioni applicate. Questa caratteristica può ad esempio essere sfruttata per realizzare attuatori o sensori nei dispositivi medici. Altra potenzialità di questo materiale sta nella possibilità che venga utilizzato come sensore per monitorare la presenza di  $\text{CO}_2$  nell'anestesiologia.

I Quantum dots sono cristalli dell'ordine dei nanometri e possono essere ricavati da materiali semiconduttori come CdS, CdSe, CdTe, ZnS, PbS, così come da metalli come Au. Questi presentano notevoli caratteristiche ottiche ed elettroniche che possono essere utilizzate nell'imaging e in dispositivi che consentano una diagnosi in specifiche aree del corpo umano.

Parallelamente allo sviluppo dei materiali, la miniaturizzazione ha consentito la nascita di nuovi dispositivi che possono essere utilizzati nella diagnosi come i bioMEMS.

Lo studio sulla manipolazione di piccole quantità di liquido (microfluidica) ha consentito lo sviluppo dei bioMEMS, che sono dispositivi in grado di trattare sia liquidi contenenti materiale biologico che fluidi biologici (es. sangue).

Le tecniche utilizzate in microfluidica per trasportare, erogare, combinare e/o separare fluidi a

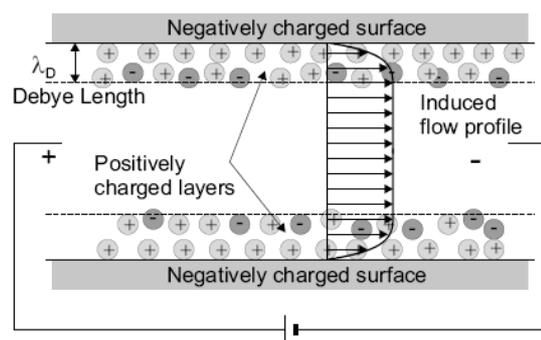


Fig. 4. Schema descrittivo del fenomeno dell'elettroosmosi.

livello microscopico si basano essenzialmente su l'interazione tra gli stessi fluidi e il campo elettrico. Può infatti verificarsi che il campo elettrico applicato determini uno spostamento degli ioni presenti nel liquido (elettroforesi), un cambiamento delle proprietà di bagnabilità della superficie (elettrowetting) o la formazione di un doppio layer elettrico EDL con spessore pari ad una lunghezza di Debye (elettrosmosi).

Ciascuna di queste tecniche vengono utilizzate per la realizzazione di BioMEMS, un gruppo molto vasto di dispositivi che comprende apparecchiature integrate e miniaturizzate da utilizzare per scopi biologici/biochimici nella ricerca e sviluppo, nella diagnostica, nella terapia e nel monitoraggio. Tali dispositivi vengono chiamati, a volte con eccessiva variabilità, biochip, bioMEMS, microarray, chip a DNA, lab-on-a-chip, cell-chip, micro-impianti, drug delivery systems (DDS) oppure ancora  $\mu$ TAS (micro Total Analysis Systems), spesso senza una idea chiara delle funzioni e delle caratteristiche di ciascuno.

Un esempio di applicazione piuttosto diffuso è quello dell'analisi del DNA.

La tecnica della PCR (Polymerase Chain Reaction), la più comune tecnica per l'amplificazione del DNA, può essere miniaturizzata su un singolo chip, con numerosi vantaggi. Le piccole dimensioni delle camere di reazione presentano un elevato rapporto superficie/volume. Dal momento che l'estensione dell'area contatto influenza il tasso di conduzione termica e il volume determina la quantità di calore necessaria per un singolo ciclo, un elevato rapporto superficie/volume consente una maggiore rapidità nei cicli di PCR. Inoltre, il volume ridotto della camera di reazione fa sì che siano necessari campioni più piccoli e quantità più limitate di reagenti. Infine, se integrato con uno schema di rilevazione come quello per la separazione elettroforetica o con un sistema di marcatura intelligente, l'intero processo si semplifica, si velocizza, diventa più economico e più ripetibile. Una volta che i campioni di DNA da analizzare sono stati amplificati (ad es. mediante PCR), possono essere "letti" tramite array per l'ibridazione, insieme preordinati di sequenze differenti di nucleotidi agganciate ad un substrato. Le sezioni di DNA da identificare (con lunghezze nell'ordine di centinaia o migliaia di basi), marcate ad un'estremità con un colorante fluorescente, vengono poste in una soluzione nella quale sono libere di muoversi e di andare ad agganciarsi alle sequenze loro complementari. Una volta lavato e illuminato a fluorescenza, il DNA rivela quali sequenze hanno subito il processo di ibridazione: analizzando le (note) sequenze dei punti di ibridazione è possibile identificare le sequenze del DNA sconosciuto. Questo approccio risulta particolar-

mente utile nell'individuazione di specifiche mutazioni a livello genico e nella ricerca di patogeni noti.

Lo sviluppo di sistemi di questa natura, grandi quanto un'unghia e "usa e getta", consente di ridurre i tempi, la complessità e i rischi di contaminazione incrociata tipico dei tradizionali metodi di analisi.

## ALTRE TECNICHE

La radioterapia viene utilizzata nel trattamento di tumori o il controllo di cellule maligne, che potrebbero svilupparsi in tumori; per garantire questo risultato essa utilizza tecniche appropriate avvalendosi di differenti tipi di radiazioni, sia fotoniche (raggi X o  $\gamma$ ) o corpuscolari (elettroni veloci, raggi  $\alpha$ , raggi  $\beta$ , ioni carbonio, ecc.) differientemente distribuite alla sede neoplastica, preservando al massimo le strutture adiacenti. Queste radiazioni sono emesse da diversi tipi di acceleratori (**Acceleratori lineari, Ciclotroni Betatroni, Radionuclidi**), i quali sono stati tutti concepiti e progettati in origine per esperimenti di fisica nucleare e sub nucleare.

Sono da citare inoltre tutti quegli strumenti, che forniscono indicazioni cliniche vitali, misurando segnali elettromagnetici (elettroencefalografi, elettromiografi, elettrocardiografi). Tali strumenti sebbene non particolarmente complessi e a volte integrati in altre tecnologie (imaging) si rivelano sempre utili nella clinica e nella ricerca medica di oggi. E' opportuno inoltre ricordare come nel passato l'utilizzo di tecniche fisiche abbia dato un contributo fondamentale per scoperte rivoluzionarie della medicina di base: è il caso per esempio delle indagini cristallografiche condotte da Rosalind FRANKLIN e Maurice WILKINS che furono essenziali per la definizione della struttura tridimensionale a doppia elica del DNA elaborata da WATSON e CRICK nei primi anni 50' che consentì di capire il suo meccanismo di replicazione.

## RIFLESSIONI FINALI E CONCLUSIONI

L'utilizzo di tecnologie fisiche costituisce di fatto uno strumento irrinunciabile per tutti gli aspetti della medicina moderna, sia di base che specialistica, in primis la cardiologia, l'endocrinologia, la neurologia, l'oncologia, l'ortopedia ecc.... Se da un lato il medico specialista beneficia sicuramente dell'impiego di tali tecnologie in ogni fase del trattamento di una patologia, dall'altro deve esserne un fruitore responsabile e consapevole. In questo contesto le tecnologie mediche, in particolare quelle fisiche, non vanno viste infatti come concorrenti ma

come opportunità per avere una o più tipi di informazione utili se non essenziali ai fini della decisione diagnostica, dell'impostazione della strategia preventiva, diagnostica, terapeutica o riabilitativa e della verifica della sua validità. E' opportuno infatti che si valuti sempre l'opportunità di acquisire tale nuove metodologie, di certo insieme ai decisori politico-amministrativi, valutandone sempre l'impiego in termini di Costo per il sistema e di Rischio per il paziente (es. carico di radiazioni ionizzanti) cui deve ricaderne un vero, incrementale, Beneficio (es. tipo di risultato fornito dall'esame).

Il contributo dato allo sviluppo della medicina dalla fisica, soprattutto nel XX secolo è stato sicuramente notevole. Tuttavia, è facile ipotizzare che un ulteriore avanzamento si dovrebbe avere nei prossimi anni in base ad una più approfondita conoscenza della materia e dell'universo, visto che fra poche settimane partiranno al CERN di Ginevra i nuovi esperimenti con l'anello di collisione LHC per lo studio della fisica delle particelle elementari

a energie finora inesplorate; si prevede che esso porterà all'invenzione non solo di nuovi metodi e ma anche di novelle tecnologie che di certo miglioreranno quelle attuali da usare in medicina.

Il peso delle tecnologie utilizzate in sanità è destinato ad accrescersi ulteriormente estendendosi dalla fase delle tecnologie operative a quelle informative-decisionali, e cioè dai prodotti materiali ai servizi. Proprio negli ultimi anni si stanno sviluppando tecniche di telemedicina ossia l'integrazione, il monitoraggio e la gestione dei pazienti, nonché l'educazione degli stessi e del personale sanitario, usando sistemi che consentano un pronto accesso alla consulenza di esperti ed alle informazioni del paziente, indipendentemente da dove l'individuo, o le informazioni, risiedano.

L'innovazione tecnologica può, quindi, fornire un contributo sempre più significativo all'aumento dell'efficacia, dell'efficienza e dell'equità di accesso alle prestazioni sanitarie.