



Corso Luigi Einaudi, 55 - Torino

Appunti universitari

Tesi di laurea

Cartoleria e cancelleria

Stampa file e fotocopie

Print on demand

Rilegature

NUMERO: 753

DATA: 30/10/2013

A P P U N T I

STUDENTE: Romeo

MATERIA: Bioimmagini

Prof. Molinari

Il presente lavoro nasce dall'impegno dell'autore ed è distribuito in accordo con il Centro Appunti.

Tutti i diritti sono riservati. È vietata qualsiasi riproduzione, copia totale o parziale, dei contenuti inseriti nel presente volume, ivi inclusa la memorizzazione, rielaborazione, diffusione o distribuzione dei contenuti stessi mediante qualunque supporto magnetico o cartaceo, piattaforma tecnologica o rete telematica, senza previa autorizzazione scritta dell'autore.

**ATTENZIONE: QUESTI APPUNTI SONO FATTI DA STUDENTIE NON SONO STATI VISIONATI DAL DOCENTE.
IL NOME DEL PROFESSORE, SERVE SOLO PER IDENTIFICARE IL CORSO.**

• Storia delle Bioimmagini

• L'osservazione diretta del corpo umano è sempre stata legata, in medicina, direttamente alla conoscenza e il sapere.

+ Leonardo da Vinci: il primo a diszionare il corpo e a studiare le funzioni di ogni apparato.

+ Vesalius: nel 1543 pubblica il "De Humani corporis fabrica", un primo manuale di anatomia che raggruppa le parti del corpo diszionate in base alle funzioni in molte.

Completano poi i vari manuali di anatomia, le Tavole di Netter e, negli ultimi tempi (1986) il "Visible human": manuale digitale che permettono di osservare l'anatomia umana strato per strato.

• Evoluzione Tecnologica

+ 1859 - 1940 → Raggi X (conoscenza), rivelazione spaziale. Già erano utilizzati 30/40 anni prima ma non si era in grado di catturare l'immagine. Questo periodo rappresenta la nascita della radiografia.

+ 1945 - 1970 → Ultrasuoni e Gamma Camera (rilevatore utilizzato nella medicina nucleare)

* Cos'è una bioimmagine

"Una figura relativa all'anatomia o alla fisiologia"

● logio di parti interne (ed esterne) del corpo (compreso anche provette in vitro!)"

Nello specifico, una bioimmagine può differire da un'altra in base alla propria funzione, scala (micro o macro), tecnica utilizzata per rilevarla, morfologia e invasività.

Quest'ultima classificazione non interessa tanto se essa supera o meno la barriera cutanea, ma riguarda il rischio energetico e biologico a cui è esposto il soggetto.

L'ingegnere è solito classificare le bioimm. sulla base della loro natura, cioè in base alla tecnica con la quale sono state ottenute, mentre il medico è solito classificarle in base alla loro funzione.

* Classificazione delle Bioimmagini

- In base alla funzione, distingueremo:

bioim. morfologiche e bioim. funzionali

- In base all'uso clinico: analisi di struttura anatomiche, diagnostica, analisi di patologia e monitoraggio della terapia

- In base alle caratteristiche: radiazioni ionizzanti e non, invasività della tecnica e somministrazione o meno del mezzo di contrasto

- Codifica del colore

Ogni immagine è codificata solo da numeri interi; il nero, essendo il più scuro possibile è sempre codificato dallo zero, mentre al bianco viene assegnato il numero maggiore (intero) che può essere definito dalla scala utilizzata: se N bit, bianco sarà $2^N - 1$.

② Risoluzione

Si distinguono 3 tipologie:

- Risoluzione spaziale = riuscire a vedere due oggetti distintamente. È il limite inferiore a cui io posso spingermi per una osservazione clinica. La sua unità di misura è "coppia di linee al millimetro" $\left[\frac{cl}{mm}\right]$, la risoluzione è determinata mettendo in successione alternate linee chiare e scure.

- Risoluzione Temporale: numero di immagini al secondo; solitamente si usa ~ 100 immagini / secondo ma alcuni dispositivi arrivano anche a 300.

- Risoluzione in ampiezza: Δi minimo per vedere l'imm. È molto importante la "legge di Weber" $\rightarrow C_{th} = \frac{\Delta i}{i} \approx 0,02$

È il valore al di sotto del quale non si può percepire l'oggetto sulla retina.

* Tubo a raggi X

La parte più difficile è raccogliere

l'interazione tra la radiazione e la materia, è un problema tecnologico: generare e catturare l'immagine.

Il Tubo è una capsula di vetro divisa in due parti non a contatto: anodo e catodo.

Il catodo funge da "cannone" e l'anodo da "bersaglio", segue che è sull'anodo che avvengono quei fenomeni che portano alla generazione dei raggi X.

Il catodo è fatto da un supporto che sostiene un filamento (in tungsteno come quello della lampadina); in quest'ultimo passa corrente, si riscalda e si illumina. La differenza è che non viene prodotta luce visibile ma emissione di e^- (o fotoni X).

Quando un e^- viene emesso la sua direzione è casuale (isotropica) per questo, attorno al filamento, è presente una specie di imbuto detto "coppa focalizzatrice"; è in metallo, in modo da assorbire tutti gli e^- che non hanno la direzione che ci interessa.

Possedendo una corrente, gli elettroni determinano una tensione elevata ($\sim kV$) e così permettono a queste particelle di accelerare.

→ Oltre alla corrente presente nel filamento deve essere anche presente una tensione che alimenta il catodo e l'anodo. I due circuiti saranno indipendenti e possono essere regolati a seconda dell'effetto che si vuole produrre.

Se si aumenta la tensione allora sarà maggiore la dotazione di E_i (energia iniziale) quindi maggiore sarà ΔE e anche l'emissione di fotoni.

Se si aumenta la corrente, invece, si avrà un aumento della densità (intensità) dei fotoni.

Per essere sicuri che non vi sia più alcuna emissione di raggi x bisogna annullare la corrente nel filamento.

• Struttura esterna del Tubo Rx

Tutto il sistema è racchiuso in un involucro di vetro, poiché non interferisce con l'emissione dei raggi x .

Viene praticato del vuoto spinto per rallentare il deterioramento dei pezzi interni.

L'anodo è montato su di un perno centrale in cui è posto un rotore, questo consente al pezzo di ruotare e mantenere più parti e quindi durare di più (perché ha il tempo di raffreddarsi). Esistono anche Tubi Rx di livello industriale che si riscaldano a Tol punto che hanno bisogno di continui bagni d'olio.

* Danni derivanti dall'esposizione

A prescindere del fatto che possano essere reversibili o meno, i danni provocati dalle radiazioni ionizzanti si differenziano per il tipo e la velocità con cui appaiono.

+ Effetti acuti: si verificano subito; esposizione a radiazioni con quantità di energia troppo elevate: portano alle nevrosi, all'infarto, mielocarcinoma precoce o morte.

+ Effetti a lungo termine: portano a reazioni irregolari delle cellule, replicazioni incontrollate e tumori.

o Immagini a raggi X

Le proprietà dei fotoni sono molto importanti per gli scopi diagnostici e terapeutici.

- Penetrazione: i RX penetrano i tessuti e ne escano modificati in intensità a seconda della densità dei tessuti (consentono di ottenere una mappa a toni di grigio delle zone illuminate).
- Fluorescenza: anche se i RX sono fuori della banda del visibile, provocano la fluorescenza di apposite sostanze.
- Azione chimico-fisica: possono essere utilizzati per bombardare opportune zone.

- Schema elementare del radiografo
 - + Selettore di voltaggio: la tensione è continua; a seconda della zona interessata è importante poter scegliere a priori il voltaggio. Si può comunque scegliere solo un numero fisso di valori.
 - + Timer: dispositivo presente in tutti i dispositivi Rt; determina il tempo massimo per cui può rimanere acceso, in base al voltaggio scelto e dall'energia. Di questa tipologia fanno parte AET (Automatic exposure termination) e APR.

Un parametro molto importante in radiologia è la "dose": quantità di energia irradiata sul paziente. In base a questo parametro entra in gioco o meno il Timer "Automatically programmed radiography" (APR): se la dose è stata raggiunta, indipendente dal tempo, entra in funzione. L'APR è un sistema aggiuntivo che programma il tempo di esposizione.

La parte più costosa di un radiografo sono le pellicole (costo medio € 3-5).

* Rivelatori e ricevitori

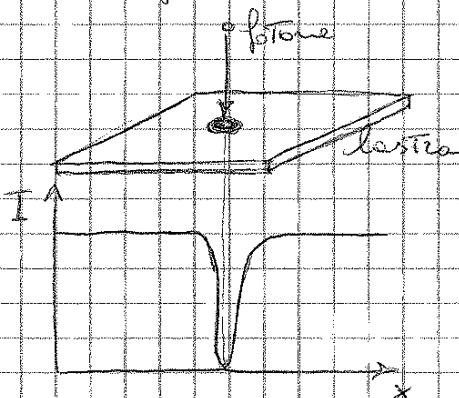
Fanno parte di questo gruppo le pellicole radiografiche, gli amplificatori di brillantezza e i dispositivi per radiografia numerica.

I parametri caratteristici di ogni sensore sono:

- + L'efficienza: capacità di fornire l'immagine sufficientemente luminosa.
- + Potere di risoluzione: capacità di mantenere l'informazione spaziale.

I sensori devono essere in grado di assorbire la maggior quantità di radiazioni. Inoltre, devono essere molto efficienti per minimizzare l'energia che mandiamo al paziente (dose). Adesso sono talmente efficienti da poter ridurre di $1/10$ la dose.

• Profilo di intensità per un fotone x



Composto solo da una lastra nera, tutto il resto sarà bianco.

Si osserva naturalmente che la macchia non è perfettamente nera ma andrà sfocandosi.

Più stretto è il profilo e migliore è l'efficienza della lastra.

Dai grafici si ricava la risoluzione spaziale della

lastra, non in $\frac{cm}{mm}$ ma in $\frac{mm}{mm}$.

Ad ASIS, per esempio, il PACS è costato circa 5 milioni di euro e ha una capacità di qualche migliaio di Terabyte.

Esistono due tipologie di radiografie digitali:

① Computerized Radiography (CR)

Utilizzano pannelli di fosfori fotostimolabili (o fotosensibili).

Quando i pannelli sono colpiti dai fotoni x quelle zone si "eccitano" e generano l'immagine latente; il pannello viene preso e posto in uno scanner che renderà digitale l'immagine (converte la luminosità in numeri). Una volta letta l'immagine, la pellicola viene posta a contatto con agenti chimici che cancellano l'imm. presente in modo tale da poterla riutilizzare.

Questo tipo di sensore non è esattamente digitale poiché richiede comunque un doppio processo di conversione, infatti questi sensori prendono il nome di "sensori a conversione indiretta".

② Digital Radiography (DR)

Sono i veri sensori digitali. La pellicola è di Silicio amorfo drogato con soluzione scintillatrice (CsI). Per definire le cariche elettriche che si vengono a formare si dispongono due elettrodi in modo da creare un condensatore.

* DSA? angiografia digitale e sottrazione
 È l'applicazione della videoradiografia più consuetudinata, grazie ad esso siamo in grado di osservare un albero vascolare, indipendentemente che sia un'arteria o una vena.

Per sfruttare questo dispositivo c'è bisogno di un mezzo di contrasto, poiché i vasi emettono troppo poche radiazioni per essere visti. Quindi, per indurre contrasto, il mezzo deve essere molto denso e comunque facile da depurare (non tossico).

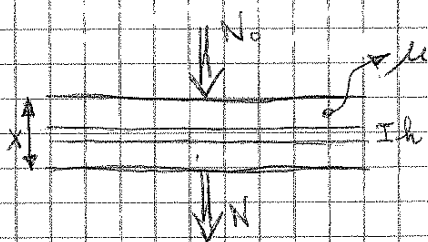
Come dice il nome stesso, la DSA toglie l'informazione data da tutti i tessuti che non interessano (sottraendo ad una prima immagine la seconda nella quale il vaso è pieno di contrasto) in modo da vedere esclusivamente quell'arteria o vena.

Si basa su 4 strumenti base:

- 1) Videoradiografo
- 2) Mezzo di contrasto
- 3) Acquisizione immagini
- 4) Software per la sottrazione

Aspetti Matematici

Supponiamo di avere un tessuto su cui irradiamo il raggio ionizzante →



Supponiamo che il coefficiente del tessuto sia uguale

Per la legge di Lambert-Beer → $N = N_0 e^{-\mu x}$

• Norme CEI 62-2 (1998-04)

Definizioni

- + Interruttore "uomo morto": è l'interruttore che rende possibile la chiusura del contatto solamente mediante pressione continua
- + Filtrazione propria: il tubo RX è completamente rispetto al piombo ^(quadrato) escluso la finestra da un escape i fotoni. Nonostante ciò, anche dalla copertura uscirà una certa quantità di radiazione
- + Fascio utile: tutta la radiazione uscente dalla finestra
- + Radiazione residua: radiazione che emerge da un oggetto posto sul percorso del fascio utile, come ad esempio un filtro per eliminare i raggi X molli
- + Radiazione di fuga: la radiazione che esce dalla guaina
- Esposizione: carica elettrica prodotta dalla radiazione ionizzante nell'aria $\rightarrow X = \frac{dQ}{dm}$
- + Dose assorbita: Energia trasferita dalla radiazione alla materia $\rightarrow D = \frac{dE}{dm}$ Um. Gray (Gy)
- + Stato emivolante: è lo spessore dimezzante
- + Equivalente di dose: esprime il rischio di effetti nocivi $\rightarrow H = Q \times W \times D$
 Um. Sievert (Sv) Fattore geometrico Fattore anatomico

Siccome anche il mammografo è un dispositivo radiografico, quindi ionizzante, potrebbe indurre Tumori su soggetti sani. Per questo è fatto in modo che la radiazione sia minima ma con una risoluzione ottima (è la migliore nel campo dei dispositivi radiografici, 20 μm)

È inoltre costruito in modo molto accurato per permettere di evitare falsi positivi e falsi negativi.

Il motivo principale per cui i tubi radiogeni del mamm. hanno anodi in molibdeno riguarda il fattore risoluzione: i tessuti tumorali hanno un coeff. di attenuazione lineare molto simile a quello dei tessuti sani, quindi per differenziarli serve un materiale che irraggi ad energia più bassa.

Il mamm. è detto "dispositivo Gold Standard" poiché è il migliore nel rilevare Tumori alla mammella. Gli altri dispositivi di imaging sono buoni solo in caso di diagnosi differenziale.

A questo proposito, facciamo una distinzione tra 2 tipologie di diagnosi:

+ Diagnosi primaria (1° livello): serve solo per osservare la presenza o meno di lesioni.

+ Diagnosi secondaria (differenziale): serve per definire il tipo di lesione, se maligna o benigna e la sua grandezza.

* Prove su mammografo

Tutte le prove vengono eseguite su un dispositivo al fine di verificare l'efficienza ed il mantenimento delle prestazioni.

Due sono le tipologie principali:

- Prove di accettazione: effettuate durante la fase di installazione del dispositivo; sono molto complesse e "pesanti", infatti serve la presenza di personale specializzato. Effettuate quindi una sola volta.
- Prove di costanza: si effettuano periodicamente poiché servono per la verifica del mantenimento delle prestazioni nel tempo.

Un altro tipo di prove sono quelle che si effettuano nel caso di sostituzione di pezzi. Sono prove ulteriori e specifiche, dette "prove di status".

+ Prove di costanza su apparecchi mammografici

- Ispezione visiva: non è una prova che da una qualità all'immagine ottenuta, controllandone leggibilità e presenza di dati.
- Densità dell'immagine: si verifica che la densità dell'immagine rimanga costante, cioè verificare le prestazioni dell'AET. Densità riguarda il fatto che essa sia più chiara o più scura. Si usano dei fantomi che riprodu-

sta versata più di 10 N dal valore iniziale (massimo 300 N).

- Contatto schermi di rinforzo - pellicola: gli schermi, se non posizionati perfettamente sopra e sotto la lastra, possono portare con se sacche d'aria. La lastra, osservata a vista, non deve presentare disuniformità di contrasto.

* Tomografia Computerizzata

Il limite principale della radiografia tradizionale riguarda soprattutto la prospettiva: il fatto che sia limitata alle 2D determina la mancanza di informazione sulla stratificazione dei tessuti, numero limitato di sfumature, difficoltà nell'uso dei mezzi di contrasto.

La TC ha avuto l'idea di raccogliere informazioni da più proiezioni, lasciando ed un elaboratore il compito di ricostruire l'immagine 3D. Con la TC si possono sfruttare più tonalità di grigi, si possono fare calcoli volumetrici ecc.

La Tomografia, però, non ha una risoluzione spaziale dello stesso livello della radiografia, 2-3 μm . Anche l'immagine è peggiorata, presenta molto rumore. Questo è dovuto al fatto che l'immagine deve essere ricostruita (più complicato è il processo di elaborazione e più informazione

+ Unità di misura della scala dei gradi

Questo valore viene riservato in funzione di un valore di riferimento, noto a priori.

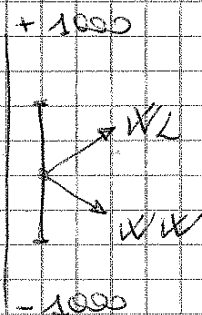
Si sceglie indiscriminatamente il valore dell'acqua e si ottiene:

$$\mu(HU) = 1000 \frac{\mu - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O}} \quad \text{"Unità Hounsfield"}$$

Potrei avere valori sia positivi che negativi: il minimo sarà -1000 (poiché per ora e gas si considera $\mu = 0$) invece un limite massimo non esisterebbe ma comunque si pone a 1000 (è il caso di ossa e metalli).

Grazie ai valori di HU è possibile mostrare a video, dopo l'acquisizione delle immagini completate, solo i tessuti d'interesse. Per far ciò, si può selezionare un intervallo ben preciso di valori di μ . Per definire questo intervallo, due sono i parametri fondamentali: WL (indica il posizionamento del centro della finestra) e WW (indica l'ampiezza della finestra).

Tutti edue i valori saranno visibili anche sull'immagine (in alto e sinistra).



• Slip ring

Per trasferire energia al sensore ma senza avere l'ingombro dei fili si è trovata questa alternativa; lo slip-ring è in grado di trasferire energia al tubo degli stessi bracci che percorre ruotando (contatti mobili).

Questa tecnologia garantisce una invarianza della tensione di contatto (l'impedenza è sempre la stessa).

• → Spessore della fetta: è un parametro regolabile che permette di avere qualità e caratteristiche diverse. Più vengono fatte sottili e più caratteristiche saranno visibili.

Oggi giorno, esistono anche TC multi slice: sono TC al cui interno sono presenti più corone. In Giappone si è arrivati a 350!

• → "Stop & Shut": metodo di acquisizione dell'immagine; il supporto paziente viene fatto muovere e la seguente sparerà al momento in cui la fetta successiva è completamente allineata (si perde tempo).

+ Sensori a gas

Costituiti da una camera di ionizzazione: intercapedine chiusa con catodi e anodi in sequenza, riempita di gas ad alta pressione in modo da aumentare l'interazione tra fotoni X e molecole di gas.

Dopo la ionizzazione del gas, si generavano correnti elettriche che venivano misurate da sensori nelle camere stesse.

Questi sensori sono a conversione diretta ma comunque presentavano degli svantaggi, soprattutto derivanti dalla presenza del gas: per quanto fosse la camera a chiusura ermetica, sempre un po' di gas sarebbe riuscito a fuoriuscire.

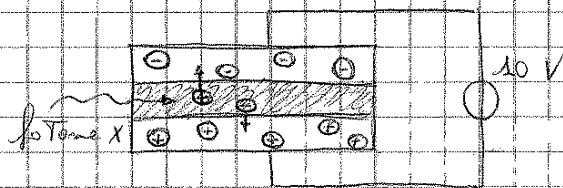
Bisognava quindi riempire di nuovo le camere ma, poiché ci doveva essere una pressione molecolare, i tempi erano di 2 giorni circa.

Soprattutto per questo motivo, oggi sono in disuso.

+ Semiconduttori

Sono i migliori al momento, anche se alto il costo, hanno durata infinita e sono piccoli.

Si utilizzano lastre (flet $par_{=}$ nel) di Silicio drogato e una parte tutta a gas del gentry.



È il movimento degli ioni a determinare la formazione di corrente.

Il radiofarmaco si diffonde nell'organismo ed entra in funzione solo in caso di determinati processi fisiologici.

Infatti, lo MN è in grado di dire se un organo funziona correttamente o meno, non ci può dire niente sulla sua morfologia.

→ L'attore principale è la funzione dell'organo o tessuto.

• Differenze tra radiografia e MN

- Raggi γ e antiche raggi X

- In radiografia sappiamo la posizione della sorgente, mentre in MN non si può sapere a priori.

- Lo MN necessita di un collimatore, poiché senza esso non riuscire a produrre un'immagine. Ha il compito di selezionare una direzione ben precisa.

- La durata dell'esame dipende da quanto il farmaco rimane radioattivo.

- Mentre la radiogr. ha mezzi di misura di tipo integrale, la MN si basa su conteggi poiché i fotoni devono essere in numero limitato.

→ Se aumento la dose posso avere più fotoni γ e quindi una imm. migliore, ma ciò non è sempre possibile poiché la radiazione aumenta.

* Reazioni dei radiofarmaci

+ Decadimento α

emettere particelle α ($2p^+$ e 2 neutroni), in questo caso il peso atomico diminuisce di 4 e il numero atomico di 2 .

+ Decadimento β^-

Il neutrone si trasforma in p^+ + elettrone + un neutrino. Numero atomico aumenta di 1 .

+ Decadimento β^+

È utilizzata per la PET, il protone si trasforma in neutrone più positrone e un neutrino.

Il numero atomico diminuisce di 1 mentre il peso atomico rimane lo stesso.

Il funzionamento alla base di questo decadimento è che, il positrone sia stato creato dal neutrone β^+ si annichila dopo pochissimi ms con un elettrone e questo produce due fotoni γ (ad energia 511 KeV).

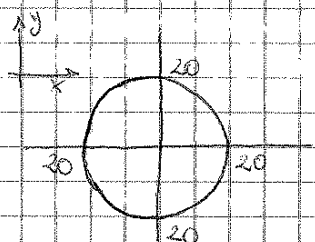
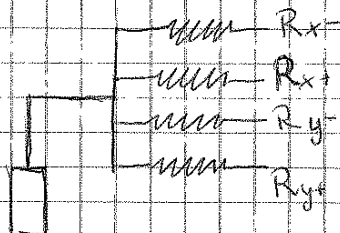
+ Cattura di un elettrone orbitale

Il nucleo cattura elettroni dagli orbitali p^+ e si trasforma in neutrone più neutrino.

• Rilevatori

- Rilevatori a semiconduttore
- Rilevatori a gas
- Semirilevatori inorganici (NaI)

Per sapere con precisione dove il fotone arriva si sfrutta una circuiteria elettronica che prende il nome di "Aritmetica di posizionamento".
 Essa ha il compito di calcolare con un procedimento analogico l'esatta posizione del fotone. Ogni uscita del tubo viene divisa in 4 parti mettendo quattro resistenze in parallelo; ciascuna di esse indicherà una direzione dello spazio.



Esempio di calcolo: si calcolano le coordinate di un fotone moltiplicatore

Per calcolare la direzione d'impatto di un fotone si fa la differenza tra la direzione d'impatto positiva e quella negativa di quel preciso tubo catodico. Se cade al centro, nel caso disegnato sopra, si otterrebbero le coordinate (0,0), in generale

$$\text{ovvero: } X = \frac{X^+ - X^-}{Z} \quad \text{e} \quad Y = \frac{Y^+ - Y^-}{Z}$$

dove $Z = X^+ + X^- + Y^+ + Y^-$ rappresenta la stima dell'energia del fotone incidente ($Z \propto E_\gamma$) e il risultato si riceve sommando tutte le coordinate nelle 4 direzioni.

Z è un valore molto importante perché permette al sistema di eliminare segnali troppo energetici (due fotoni che cadono nello stesso punto) o troppo deboli (fotoni deflessi). Discrimina anche i fotoni con energia differente.

• Caratteristiche della SPECT

- + 64 proiezioni (alcuni anche 128) con campionamento angolare di $5,6^\circ$ ($2,8^\circ$)
- + Collimatori: importanti poiché determinano la risoluzione dell'immagine. Quelli più usati sono i fori paralleli, che offrono buona risoluzione spaziale ed efficienza di rivelazione.
- + La natura Tomografica della SPECT consente di evitare di avere una informazione degradata dall'effetto delle strutture interposte.

• Differenze

- pixel: unità minima di una immagine 2D da cui dipende la sua risoluzione: maggiore in numero, migliore l'immagine.
- voxel: unità di base delle imm. 3D, cioè quella volumetrica.

* Fattori che influenzano la risoluzione dell'esame SPECT

1) Campionamento angolare

La radiazione γ emessa dal radioisotopo è isotropica, cioè si disperde in ogni direzione.

La gamma camera descrive così un'ellisse in modo da essere sempre vicina al soggetto. Se comunque essa toccasse il paziente non si incorrerebbe in nessun rischio poiché è solo un rivelatore.

Nella radiografia esiste invece una distanza di sicurezza (le sezioni angolari devono essere $N \approx 1,5 N$)

2) Campionamento lineare

Linee di scansione più fitte consentono una risoluzione spaziale migliore; il collimatore è però un filtro pescheroso 2D che, quindi, tende a degradare l'immagine. C'è quindi bisogno di

La SPECT viene proprio utilizzata per verificare la presenza di questa malattia in un soggetto, ma permette anche di distinguerla da un'altra patologia simile che è la paralisi supranucleare progressiva (PSP).

* PET

Vengono utilizzati radioisotopi emittenti positroni. I radiofarmaci utilizzati in PET sono elementi più conosciuti e più biocompatibili (C, O, N ecc.); hanno breve emivita, quindi poche radiazioni e scarse pericolosità dell'esame. Siccome, però, il decadimento è veloce, c'è bisogno di produrre direttamente i farmaci in loco: se sono presenti ciclotroni.

• Emissione di positroni

Il decadimento di un radionuclide produce un positrone β^+ che interagisce con un elettrone e si annichila, producendo due fotoni gamma in versi opposti, verranno infatti chiamati "gemelli".

Per sapere il punto in cui è avvenuta l'annichilazione si deve trovare la congiungente tra i due gemelli; si ricorre così al "rilevatore di coincidente": dispositivo collegato ai due collimatori posti in direzione opposte che compare il tempo di arrivo di ogni fotone di ogni presa. Verifica se due fotoni hanno raggiunto le prese con una differenza massima di 4 o 6 ns e li riconosce come gemelli annesi.

* Ultrasuoni (US)

È una parte di imaging molto importante

- poiché sfrutta radiazioni non-ionizzanti: gli ultrasuoni sono una forma di energia meccanica quindi può essere effettuata in misure prolungate nel tempo.

→ Ecografia: sfrutta il principio di riflessione e diffusione traducendo in immagine l'eco dei tessuti.

- Le velocità degli ultra-suoni dipendono dal tipo di tessuto attraversato (grasso svantaggio).

• Equazioni fondamentali

+ Legame velocità - frequenza → $v = \lambda f$

v = velocità di propagazione dell'onda nel mezzo

f = frequenza dell'onda

λ = lunghezza dell'onda

- Si preferisce lavorare con valori di λ più piccoli in modo da poter interagire con elementi tissutali più piccoli possibili. La lunghezza d'onda è la risoluzione dell'immagine.

+ Impedenza acustica → $Z = \rho v$

v = velocità di propagazione nel mezzo

ρ = densità del mezzo

Siccome la velocità cambia in base al materiale che attraversa, si potranno avere tessuti e organi diversi

- con stessa impedenza

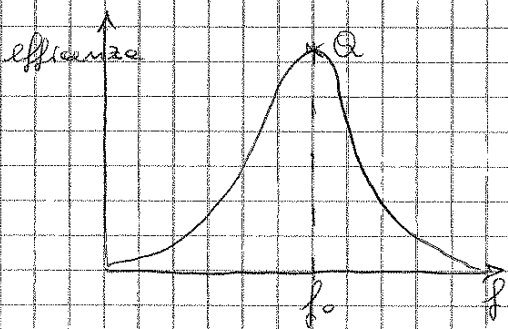
Si preferisce utilizzare cristalli piccoli e posti in serie, tutti alla stessa ΔV .

- Si utilizzava, come materiale cristallino, il quarzo poiché costava poco; ma essendo estremamente fragile e le sue proprietà si deterioravano col tempo si è sostituito con il PZT, cristallo la cui base è fatta di Zirconio (ceramico)

In un PZT si ha $v = 4000 \text{ m/s}$, avendo una frequenza di 5 MHz , si ottiene: $h = \frac{v}{2f} = \frac{4 \times 10^3}{2 \times 10^7} = 0,4 \text{ mm}$

- → Regola: la freq generata da un cristallo di spessore h è data da $f = \frac{v}{2h}$ con h in mm e f in MHz!

o Curva di risonanza



La curva è tipica di ogni cristallo, l'unica differenza sta nelle dimensioni.

Il valore Q corrisponde sempre

- a $\frac{1}{2}$ dell'onda considerata.

Siccome la curva di risonanza non è mai abbastanza ampia da poter comprendere tutti i valori di Q , le case costruttrici producono sonde con 3 diverse dimensioni di cristallo per poter avere 3 diverse fasce di frequenza.

→ Coefficiente di riflessione: $R = \left(\frac{Z_1 \cos \alpha_1 - Z_2 \cos \alpha_2}{Z_1 \cos \alpha_1 + Z_2 \cos \alpha_2} \right)^2$

→ Coefficiente di trasmissione: $T = 1 - R$

Quando si ha eco, bisogna fare riferimento alla R: il suo valore ci dice quanto l'ampiezza dell'onda è diminuita (la freq. rimane la stessa)

In US si ha, per l'ipotesi fatta precedentemente,

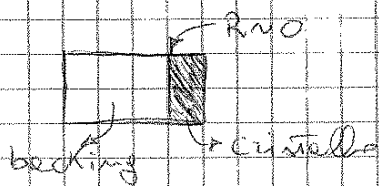
$$R = \left(\frac{Z_1 - Z_2}{Z_1 + Z_2} \right)^2 \quad \text{Generalmente } R \text{ assume valori tra } 0 \text{ e } 1$$

Non si può fare ultrasonografia all'aria (o gas) e alle ossa poiché i coeff. di riflessione valgono, rispettivamente, 1 e 0!

Si utilizza un gel in modo da adattare l'impedenza acustica tra i due materiali ed evitare la presenza di bolle d'aria tra essi.

Non c'è bisogno che il gel sia elettricamente conduttivo.

Solitamente, nei dispositivi sonda, il cristallo non è posto da solo ma accoppiato ad un materiale di forma cilindrica che prende il nome di "materiale di backing".



Serve per togliere l'aria nel dispositivo e drenare l'energia in eccesso in modo che il

cristallo non entri in risonanza con l'ec. meccanica prodotta e si rompa.

Se invece la distanza fosse minore, non si potrebbero risolvere le pareti come distinte.

Si vorrebbe avere, allora, come pacchetto d'onda una sola onda!

Ciò non è possibile, per un fattore di analisi del segnale: un solo impulso determina una banda in frequenza molto larga e quindi sfavorevole.

Si utilizzano, così, ecografi a multi frequenza (multi-banda) che permettano di scegliere la lunghezza d'onda del pacchetto!

• Tipologie di risoluzione

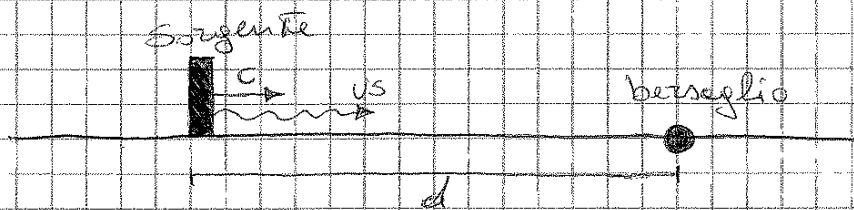
La risoluzione analizzata precedentemente è detta "assiale", dipende solo dalla lunghezza d'onda e freq.

Distinguiamo poi la risoluzione laterale e di elevazione, che però sono peggiori e dipendono anche dal tipo di sonda.

★ Dispositivi e sonde US

Alla base dei dispositivi US è importante la misura della profondità dell'eco: la distanza percorsa tra l'impulso inviato e l'eco riflesso è data da $d = \frac{1}{2} c \Delta t$.

dove Δt è il tempo di volo e c rappresenta la velocità di propagazione (fissata a 1560 m/s per ogni tessuto).



TCG riesce anche a modificare l'immagine: cambia la scala di colori scegliendo quale di amplificare di più.

- Demodulatore: associa ad ogni tipo di eco un colore in scala di grigi
- Scan converter: insieme al demodulatore, riducono la dinamica del segnale utile a circa 35 dB e generano i comandi da proiettore o video.

* Tecniche di scansione

Per ottenere l'immagine ad US c'è bisogno di più lanci di pacchetti d'onda e aspettare ogni eco di ritorno.

Il primo metodo di analisi è stata la "scansione meccanica": 3 cristalli disposti su di una circonferenza (120°) dove in solo elemento alla volta (detto elemento attivo) emettono gli impulsi e aspettava il ritorno dell'eco.

Il tempo di scansione di questi dispositivi era di circa 1000 immagini al secondo, tempo di attesa per ruotare i cristalli delle centomila di ms.

Grazie alle nuove tecnologie, la tecnica di scansione attuale permette di contenere, nella sonda, più cristalli (fino a 350). Questi trasduttori detti ad "array" si dividono in due tipologie:

lineare e a ventaglio (o convessa).

• Modalità - M

Usata solo in cardiologia. Oltre ad osservare il muscolo cardiaco serve anche per misurare se ogni sua parte funziona correttamente.

Per farlo, si osserva lo spostamento delle valvole nel tempo.

* Flussimetria doppler

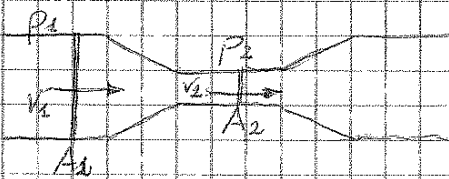
Seconda categoria di dispositivi ad ultrasuoni che combinano una parte ecografica con una parte flussimetrica.

Tutti i dispositivi US per uso clinico contengono ormai la parte flussimetrica.

+ Leggi alla base della flussimetria

Ipotesizzando un condotto senza perdite e un fluido incomprimibile, se la sezione si riduce allora la velocità del fluido aumenta $\rightarrow Av = \text{cost}$

È detta "equazione di continuità" (Leonardo da Vinci). La velocità dipende anche dalla pressione, infatti, in un vaso sanguigno, può variare sia la sezione (arteriosclerosi) sia la pressione (ipertensione).



"Equazione di Venturi"

$$p_2 + \frac{1}{2} \rho v_2^2 = \text{cost}$$

la pressione è maggiore in A_1

Il range ottimo per sfruttare la flussimetria con effetto doppler è avere θ compreso tra 40° e 60° , questo perché, in questa finestra di valori, il comportamento del coseno è lineare.

→ Il segnale che sentiamo lo rinvia è dato dalla somma di due frequenze: $f_0 + f_D$ (e ricorda che il flusso si avvicina o si allontani).

Torci poi il software ad eliminare f_0 , valutare f_D per poi ricavare v (dato importante per la diagnosi).

+ Esempio

Ipotizziamo di voler calcolare f_D per il flusso carotideo.

$$v = 1 \text{ m/s}$$

$$f_0 = 10 \text{ MHz}$$

$$\theta = 60^\circ$$

$$f_D = \frac{2fv}{c} \cdot \cos\theta \approx 6,5 \text{ KHz}$$

Questo valore, molto reale, è ottimo poiché appartiene alla banda dell'udibile!

È possibile sentire esclusivamente la pulsazione delle arterie, per le vene no.

• Principio per ricavare v

Si considerano le funzioni del segnale trasmesso e ricevuto: $s_0(t) = A_0 \cos(2\pi f_0 t)$ e $s_1(t) = A_1 \cos[2\pi(f_0 + f_D)t + \varphi_1]$

Si pongono in un "mixer" che moltiplica, quindi i coseni si moltiplicano (Werner)

$$s_0(t) \cdot s_1(t) = \frac{A_0 A_1}{2} [\cos(2\pi f_0 t + \varphi_1) + \cos(2\pi(2f_0 + f_D)t + \varphi_1)]$$

- Informazioni fornite dal segnale Doppler
Ricostruendo graficamente lo spettro dell'eco di ritorno prodotto dagli eritrociti è possibile ricavare molte informazioni e riguardo: lo spettro, in sé, descrive il regime di velocità all'interno del vaso, l'ampiezza dello spettro fornisce una stima della distribuzione degli eritrociti che viaggiano ad una certa velocità, l'area dello spettro ci fornisce una stima del num. di erit. totali, la banda dello spettro è legata alla turbolenza del flusso nel vaso e la forma dello spettro del segnale ricevuto è legata al profilo di velocità.

+ Velocigramma

È un diagramma utilizzato specialmente dai medici in sostituzione a quello della frequenza.

Rappresenta il segnale ricevuto in funzione della velocità.

Per ottenere questo grafico, si considera il grafico del segnale e lo si divide in finestre temporali di $64 = 128$ campioni, si ricava la Trasformata e, da essa, si ricava una striscia in tons di grigio dove il bianco rappresenta il picco più alto e il nero il valore minimo.

② Nei dispositivi ad onda pulsata si può scegliere la profondità di mappature del regime di velocità nel vaso.

La scelta dei pacchetti permette di definire quale sezione studiare e a quale profondità.

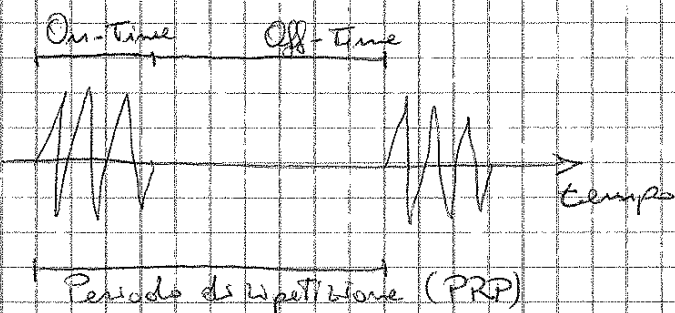
Per definire la sezione da studiare si sfrutta la velocità dell'onda US emessa (sempre nota) per trovare il tempo di volo per arrivare al vaso d'interesse (sono posizionati e circa 10 cm dalla superficie); tutte le altre informazioni,

gli echi non influenti, non vengono considerati grazie ad opportune "maschere".

• Frequenza di ripetizione degli impulsi (PRF)

Indica le tempistiche del pacchetto di US mandato dal dispositivo ad onda pulsata.

Determina la massima velocità misurabile.



$$PRF = \frac{1}{PRP}$$

La PRF è dell'ordine dei KHz

$$\text{"Duty - cycle"} = \frac{\text{On-time}}{PRP} \ll 0,01$$

L'Off-time è un intervallo importante poiché è quel periodo in cui si ascolta l'eco di ritorno.

• Mezzi di contrasto in ultrasonografia

Una cosa molto difficile da riconoscere in US è il sangue: o per flusso scarso, o per grandezza ridotta, nemmeno i power e i colori Doppler riescono a distinguerlo dagli altri tessuti.

Si ricorre così a mezzi di contrasto, per riconoscere il flusso ematico, che hanno un'impedenza acustica diversa da quella del sangue stesso.

Essi consistono in microbolle di gas che, essendo molto diverse dal sangue, riescono a delineare bene il profilo del vaso.

C'è però bisogno di inglobare queste bolle in delle membrane per evitare la formazione di aggregati all'interno del vaso (emboli).

Esempio: mezzo di contrasto salino: iniezione di 5cc di fisiologica, 1cc di sangue e 1cc di aria, emulsionando questo cocktail di componenti si riescono a formare piccole bolle stabilizzate da una membrana fatta di proteine del plasma. Riescono a sopravvivere bene gli sport meccanici ma duravano solo 30-40 secondi. Un problema fondamentale è la grandezza ($> 10 \mu m$) che limita l'uso di queste bolle: non possono passare nel circolo polmonare poiché troppo grandi.

* Risonanza Magnetica

È la tecnica di imaging 3D che mira specificamente ai tessuti molli, è l'unica.

La RM permette di definire i tessuti sovrapposti e riconoscere facilmente le lesioni.

Utilizza radiazioni non ionizzanti ma comunque pericolose: si utilizzano onde elettromagnetiche molto forti.

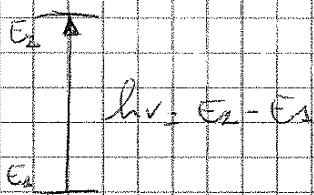
Consente di ricavare immagini funzionali anche con mezzi di contrasto.

+ Transizioni energetiche

Relazione fondamentale energia - frequenza:

$$\Delta E = h\nu$$

La RM consente di estrarre info sulle caratteristiche fini della materia mediante una serie di transizioni energetiche. Quest'ultime consistono in salti quantici, cioè spostamento da uno stato ad energia E_1 ad uno stato E_2 .



$\Delta E = h\nu \rightarrow$ "quanto", considerata quella quantità di energia tale da permettere un salto energetico.

• Vettore magnetizzazione

In condizioni di riposo, ogni protone orienta il suo momento magnetico in una direzione casuale. Statisticamente, addossando e facendo la somma vettoriale di tutti questi momenti (detta magnetizzazione) otteniamo un valore nullo!

Quando, invece, viene applicato un campo magnetico esterno, tra le particelle si crea una direzione privilegiata: dei momenti magnetici che tendono a portarsi in una direzione parallela al campo. Per essere sicuri che tutti i momenti sono orientati nella giusta direzione, il campo deve essere molto intenso. I nuclei si dispongono con vettore magnetizzazione $\mu_z = \gamma m_z \frac{h}{2\pi}$ dove $m_z = -I, m_z, +I$ è il numero quantico che determina tutte le possibili orientazioni.

Il campo magnetico statico (C.M.S.) esterno determina le direzioni preferibili, funge da filtro praticamente, perciò globalmente nasce un vettore magnetizzazione

$$\rightarrow \vec{M} = \sum_i \vec{\mu}_i$$

La sua misura rende possibile l'imaging RM!

\vec{M} è funzione di B_0 , delle proprietà della materia e della densità protonica del tessuto analizzato.

• Topologie di orientazione

Per un protone $I = \frac{1}{2}$ e quindi sono possibili solo

● due orientamenti del vettore \vec{i} :

- 1) "spin-up" orientazione parallela a B_0 , energia minore (poiché equilibrio stabile)
- 2) "spin-down" orientazione antiparallela a B_0 , energia maggiore poiché equilibrio instabile

Il numero di nuclei nei due stati non è identico ma dipende dalla statistica di Boltzmann:

$$\frac{n_{\uparrow}}{n_{\downarrow}} = e^{\frac{\Delta E}{kT}} \approx 1 + \frac{\Delta E}{kT}$$

● Siccome dipende dalla temperatura, durante l'esame si cerca di non farlo variare e di mantenerlo basso.

• Effetto Zeeman

Livelli energetici introdotti: $E_{\uparrow} = -\frac{1}{2} \gamma \hbar B_0$

$$E_{\downarrow} = \frac{1}{2} \gamma \hbar B_0$$

$$\Delta E \approx 10^{-4} \text{ KeV} \Rightarrow f = 10 \text{ MHz}$$

Ricorriamo (dividendo per la costante di Planck) a un valore

● della frequenza abbastanza conosciuto e facilmente controllabile.

Considerando $B_0 = 1 \text{ T}$ e $T = 300 \text{ K}$ si ottiene:

$$\frac{n_{\uparrow} - n_{\downarrow}}{n_{\uparrow} + n_{\downarrow}} = 3,3 \cdot 10^{-6} \Rightarrow \text{eccesso di protoni spin-up} \\ \text{3 ogni milione}$$

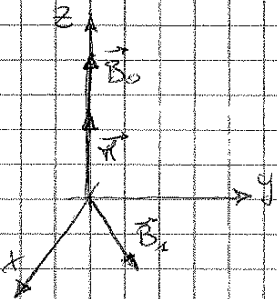
Per migliorare il diverso tra i due spin si cerca di aumentare B_0 : il valore generale di B_0 è 1,5 T, difficilmente si riesce a superare le decine di Tesla. Un

● altro modo è abbassare la temperatura, per far ciò si utilizzano delle macchine che sfruttano il processo di iperpolarizzazione.

• Eccitazione a radiofrequenza

- Per porre il sistema in condizioni di risonanza bisogna fornire un ulteriore campo esterno ad una freq. opportuna.

Questo campo si indica con \vec{B}_1 e ha frequenza di Larmor: $\Delta E = h\omega = h \frac{\gamma}{2\pi} B_0$



Questo campo ruota in un piano ortogonale a B_0 , non è statico e viene detto "eccitazione a radiofrequenza".

Con la presenza di B_1 , annulla la differenza tra protoni spin-up e spin-down fino a punto da farli aumentare la prevalenza di spin-down.

Alterando questa prevalenza, ribalta la componente longitudinale del vettore magnetizzazione (però di così la prevalenza non si può alterare!).

- Supponiamo di aver fornito quanti sufficienti a portare \vec{M} sul piano xy ; per tornare alla sua posizione \vec{z} cercherà di riportare protoni in condizioni spin-up compiendo un moto rotatorio.

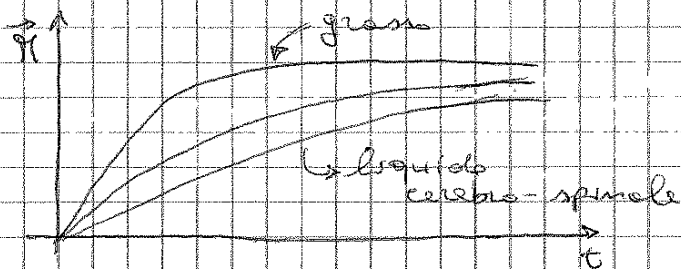
Se il sistema di riferimento è solidale con \vec{B}_0 , \vec{M} invece di descrivere un arco di circonferenza descriverà un'ellisse poiché oltre a muoversi verso il basso

- sarà costretto a ruotare sotto l'azione di \vec{B}_1 (anch'esso ruotando!).

- Tempo di rilassamento T_1 , meccanismo

Le interazioni tra i singoli protoni ed il mezzo circostante tendono a far ritornare la componente longitudinale alla condizione iniziale mediante cessione di energia al reticolo stesso.

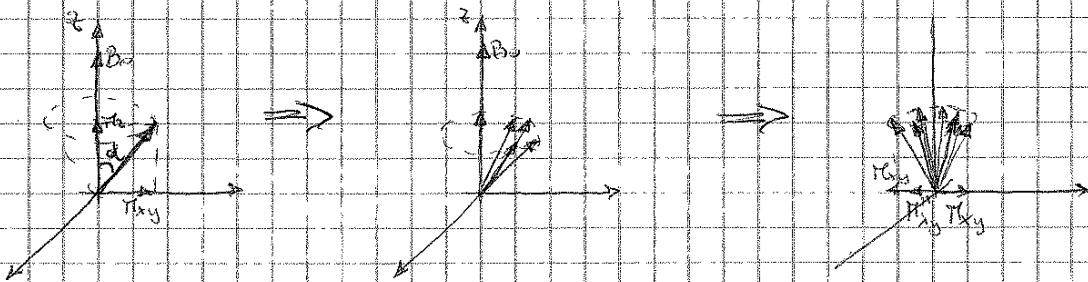
Ripristino della componente longitudinale e annullamento della componente trasversale



Tessuti anche poco diversi in densità hanno T_1 molto diversi!

- Tempo di rilassamento T_2 , meccanismo

Dopo la magnetizzazione i protoni interagiscono tra di loro scambiandosi energia e determinando l'annullamento progressivo della componente trasversale.



I protoni si scambiano energia, quindi creano porzioni sempre più differenziate di θ fino a quando il suo valore medio si annulla!

α è detto "flip angle": $\alpha = \gamma B_1 t_w = \gamma B_1 t_w$

dove t_w è il tempo di applicazione del campo costante

Il problema principale della RM è riuscire a concentrare l'attenzione su quel rilassamento dei protoni che appartengono ad una precisa zona dello spazio.

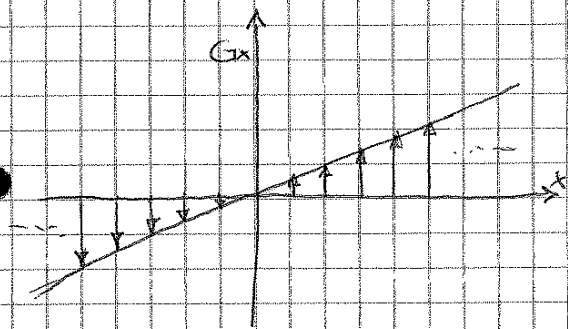
Per ottenere questo devo fare riferimento alla frequenza del protone $\omega_0 = \gamma B_0$!

Osserviamo allora che tutto dipende da B_0 !

$$\begin{cases} \omega_0 = \gamma B_0 \\ \omega_i = \gamma (B_0 \pm \Delta B_0) \end{cases} \Rightarrow$$
 "Devo fare in modo che ogni p^+ senta un B_0 (sempre statico!) diverso a seconda della posizione in cui si trova"

Dobbiamo allora inserire campi magnetici aggiuntivi, detti "gradienti", generati da bobine e che sono in grado di aggiungere a B_0 quantità positive o negative.

• Campi magnetici gradienti



Varia linearmente in funzione dello spazio!

In questo modo, i nuclei presenteranno una frequenza di precessione che è funzione della coordinata lineare.

Si parlerà di "codifica spaziale di frequenza"!

A seconda della frequenza che imponiamo ($\omega_0 = \gamma B_0$) risponderanno solo i protoni con stessa B_0 .

Per tutto lo spazio: $\omega = \gamma (B_0 + G_r r) = \omega_0 + \gamma G_r r$

•
$$G_r = \sqrt{G_x^2 + G_y^2 + G_z^2}$$

• Antenna emittente e ricevente

Si potrebbe utilizzare lo stesso per tutte e due le azioni, cioè però comprometterebbe il segnale FID (diventerebbe troppo rumoroso).

Si preferisce, quindi, scinderle e quella che serve per la ricezione del FID viene posta in prossimità del paziente; si detta "antenna a contatto".

* Magnete

È l'unità fondamentale del sistema, tutto il dispositivo si adatta al magnete e non viceversa.

È in grado di minuire le variazioni del campo in una direzione limitandola a 100 ppm; tutti gli spostamenti superiori a questo valore non servono all'imaging e devono essere resi noti al tecnico per la riparazione.

Questo processo si chiama "shimming".

Distinguiamo due tipi di shimming:

1) Shimming passivo: si tenta di creare questo effetto al momento della costruzione del dispositivo in modo da rendere omogeneo il campo del magnete. Effettuata in fase di installazione, questa fase può durare anche giorni.

2) Shimming attivo: effettuato durante tutta la vita del magnete, è generato da bobine presenti nel dispositivo, collegate da circuiti opportuni. Quando c'è disomogeneità nel campo si aggiungono campi magnetici uguali e contrari. Attivo poiché varia ad ogni nuovo controllo del CMS, sempre

• Geometrie ideali

La corrente elettrica si idealizza immaginando che sia distribuita uniformemente sulla sfera in modo da ottenere campi con ottime caratteristiche di omogeneità e stabilità; questa geometria ideale è tipica dei magneti resistivi.

Esistono altre due tipologie di magneti che comprendono altre idealizzazioni: magneti superconduttori (corrente elettrica uniforme su un solenoide di lunghezza infinita) e magneti ibridi (espansione poli parallela come calamite, ma ormai sta andando in pensione).

+ Magnetite resistivo

Costituito da una serie di 4 o 6 bobine (corone metalliche) tutte affiancate e di diametro differente in modo da approssimare una sfera. Per creare il gap tra e far spazio al paziente vi sono due metodi: creare un foro lungo l'asse della sfera oppure tagliare in due la sfera.

Nel primo caso il magnete è di tipo longitudinale e l'asse z è diretto lungo l'asse del corpo del paziente.

Nel secondo caso, invece, il magnete è di tipo verticale e l'asse z è parallelo al piano sagittale del paziente.

Le bobine sono in alluminio racchiuso da plastiche a corona dove è presente acqua di raffreddamento.

Per creare l'approssimazione a solenoide infinito, si usano avvolgimenti che superano anche i 20 Km

+ Composizione del magnete superconduttore

Il dispositivo è a tenuta stagna, ed racchiude scorie olio liquido; il solenoide è fatto di cavi di Nichel, Titanio e alluminio. Questi cavi sono avvolti tra di loro e immersi in un secondo bagno di azoto liquido. Nello strato più esterno viene praticato vuoto spinto.

Nei più moderni dispositivi superconduttori, il solenoide è immerso in olio liquido poiché può raggiungere temperature più basse e sono presenti "criostati" che raccolgono il calore all'interno e lo espellono. Questi sistemi sono costituiti da una serie di schermi radianti concentrici alla camera del magnete e sono raffreddati in bagno di azoto liquido + camere a vuoto.

→ Quenching

Accade che, se il tubo di Q. non è controllato costantemente, si ha il ripristino completo della resistività del conduttore e si ha la scarica istantanea di tutta l'energia immagazzinata nel magnete.

Ciò si verifica per un aumento indistinto di cor. rente nel conduttore e di campo magnetico o espulsione massiccia di gas criogenici.

* Metodi di contrasto in RM

Generare contrasto in RM significa perturbare il

● meccanismo di generazione del campo magnetico.

Esistono metalli di contrasto diamagnetici ($\chi_{ms} < 0$) e paramagnetici ($\chi_{ms} > 0$) che generano un CR diverso da quello di partenza.

L'elemento più utilizzato è il Gadolinio:

è in grado di modificare il comportamento magnetico dei protoni nei tessuti umani.

Questo elemento permette di identificare tumori poiché

● sono ghiotti di metallo, assorbono quindi il Gd e questo rende il tessuto più visibile.

Il problema principale del Gd è che non è bio-compatibile e quindi non può essere utilizzato per pazienti che soffrono di insufficienza renale.

* Risonanza magnetica funzionale (fMRI)

È basata sull'ossigenazione locale del sangue,

● questo permette la distinzione tra vene e arterie.

Utilizza come marcatore l'emoglobina, quindi un marcatore naturale.

Stipone il cervello funziona "a zone", quando si attiva

una parte del cervello esso consumerà più ossigeno

quindi ci sarà una quantità diversa di emog.

ossigenata ed emog. deossigenata (sbilanciamento),

la fMRI permette di osservare il funzionamento

● del cervello a determinati stimoli.

Es. 1

I valori di densità protonica dell' H_1 , del T_1 e del T_2 per comuni tessuti che compongono il cervello sono riportati nella tabella ($T_R \gg T_1$)

Tessuto	T_1 (s)	T_2 (ms)	ρ
CSF	0,8/20	110/2000	70/230
bianca	0,74/108	61/100	70/90
grigia	1,09/2,15	61/109	85/125
Meninge	0,5/2,2	50/165	5/44
Muscolo	0,95/1,8	20/67	45/90
grasso	0,2/0,75	53/96	50/100

1) A quale valore T_1 il segnale del grasso sarà circa zero in una sequenza inversion recovery?

2) Utilizzando una sequenza saturation recovery e un campione che contenga tutti i tessuti della tabella, che valore di T_R potrebbe garantire almeno il 98% del segnale da tutti i tessuti?

① Con $T_R \gg T_1$ diventa trascurabile $e^{-\frac{T_R}{T_1}}$

quindi:

$$S = k\rho \left(1 - 2e^{-\frac{T_R}{T_1}}\right) = 0$$

$$\frac{1}{2} = e^{-\frac{T_R}{T_1}} \rightarrow \ln\left(\frac{1}{2}\right) = -\frac{T_R}{T_1}$$

$$T_1 = -0,2 \frac{\ln 1/2}{2} = 0,139 \text{ s}$$

$$T_1 = -0,75 \frac{\ln 1/2}{2} = 0,52 \text{ s}$$

Se considero ρ più piccolo devo considerare anche T_1 più piccolo lo stesso per valori maggiori.