



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO
DOTTORATO DI RICERCA INTERNAZIONALE IN FISICA APPLICATA
Dipartimento di Fisica e Chimica - DiFC
SSD: FIS/07

**SVILUPPO E APPLICAZIONI DI
NUOVI MATERIALI PER LA DOSIMETRIA
DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI**

IL DOTTORE

Dott. SALVATORE GALLO

IL COORDINATORE

Prof. BERNARDO SPAGNOLO

IL TUTOR

Prof. MAURIZIO MARRALE

I CO-TUTOR

Prof. Ing. FRANCESCO D'ERRICO

Prof.ssa ANNA MARIA GUELI

CICLO XXVI
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2015

Alla mia Famiglia

*Uno dei motivi più forti che conducono
gli uomini all'arte e alla scienza é
la fuga dalla vita quotidiana con la sua dolorosa crudezza
e la tetra mancanza di speranza,
dalla schiavitù dei propri desideri sempre mutevoli.*

ALBERT EINSTEIN

The Research Activities carried out during the Three-year International PhD Course in Applied Physics of the candidate **Salvatore Gallo** had two main topics related to dosimetry of ionizing radiations (IR): the analysis of 3D gel dosimeters and the analysis of solid state dosimeters through electron spin resonance. Both these activities are focused on a careful study of new materials for the IR Dosimetry, both in terms of physical characterization of these new materials and of the optimization of readout methods for dosimetric measurements. The study performed through various techniques such as UV-Vis absorption spectroscopy, NMR Relaxometry, Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Electron Spin Resonance (ESR) spectroscopy.

The materials studied are Fricke Xylenol Gels (FXGs) based on agarose for 3D dosimetry and for ESR dosimetry conventional and unconventional organic materials for solid state ESR dosimetry.

The application of Fricke gels for ionizing radiation dosimetry is continuously increasing worldwide due to their many favorable properties. Fricke Xylenol Gels (FXGs) dosimetric system is based on the radiation induced oxidation of ferrous (Fe^{2+}) to ferric (Fe^{3+}) ions. The oxidation of ferrous ions also causes a reduction of the longitudinal nuclear magnetic relaxation time T_1 which can be measured by means of Nuclear Magnetic Resonance Relaxometry (NMR) and Magnetic Resonance Imaging (MRI). The results here presented are related to an experimental investigations performed on Fricke Gels characterized by gelatinous matrix of agarose. This work describes the characterization of various Fricke-Agarose-Xylenol gels dosimeters using various techniques. The photon sensitivity of the FXGs was measured in terms of NMR relaxation rates; its dependence on radiation dose was determined as a function of ferrous ammonium sulfate contents (from 0.5 mM to 5 mM). Furthermore, the stability of the NMR signal was monitored over several days after irradiation. These measurements were aided by Magnetic Resonance Imaging (MRI) scans which allowed three-dimensional (3D) dose mapping. In order to maximize the MRI response, a systematic study was performed to optimize acquisition sequences and parameters. In particular, we analyzed the dependence of MRI signal on the repetition time T_R and on the inversion time T_I using inversion recovery sequences. The results are reported and discussed from the point of view of the dosimeter use in clinical radiotherapy. The dose calibration curves are reported and discussed from the point of view of the dosimeter use in clinical radiotherapy. This work highlights that the optimization of additive content inside gel matrix is fundamental for optimizing photon sensitivity of these detectors. We can conclude that

FXG dosimeters with optimal ferrous ammonium sulfate content can be regarded as a valuable dosimetric tool to achieve fast information of spatial dose distribution.

In parallel, studies through Electron Spin Resonance (ESR) spectroscopy on conventional and unconventional materials for solid state dosimetry were carried out. ESR is a spectroscopic method for investigating the structure and dynamics of such paramagnetic species. Free radicals are known to be produced when a compound is irradiated with ionizing radiations. The concentration of radiation-induced free radicals is proportional to the energy released inside the medium and this allows for dosimetric measurements through ESR technique which is able to quantitatively determine the concentration of free radicals. The use of alanine as a dosimetric material gave the possibility to apply ESR spectroscopy for high-dose measurements and dose control in radiation processing. The ESR dosimetric method has many advantages such as simple and rapid dose evaluation, the readout procedure is non-destructive, linear response of many organic and inorganic compounds. ESR detectors show a behavior that suggest possible applications for various kinds of beams used for radiation therapy.

Nowadays, the most widely organic compound used as a dosimeter is the alanine. However, many researches are in progress with the aim at improving sensitivity of ESR dosimetry for doses much smaller than 1 Gy. More sensitive materials than alanine are needed to make the ESR dosimeter competitive with other dosimetry systems. In this work the results of an investigation of the ESR response of some phenols compounds (*octadecyl-3-(3,5-di-tert.butyl-4-hydroxyphenyl)-propionate* or commercial name **IRGANOX® 1076**) for possible ESR dosimetric applications suitable features, such as high efficiency of radiation-matter energy transfer and radical stability at room temperature, are reported. The dosimetric features of these ESR dosimeters such as dependence on microwave power and modulation amplitude, their response after gamma and electron irradiations, dependence on beam type and energy, detection limits for various type beam typologies, signal stability after irradiation were investigated. The characteristics observed suggest these organic compounds as promising materials for ESR dosimetry.

The Research Activities carried out in this work by the Candidate are part of the the projects "*Neutron dosimetry and Radiation quality Measurements by ESR and TL*" (NORMET) (Project Leader: Dr. Maurizio Marrale), supported by the Group V of the National Institute of Nuclear Physics (INFN) and Project of National Interest (PRIN) 2011 entitled "*Development and application of new materials for dosimetry of ionizing radiations*" (Project Leader: Prof. Francesco d'Errico) funded by the Ministry of Education (MIUR).

ABSTRACT	2
Introduzione	6
1 Interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia	10
1.1 Le Radiazioni Ionizzanti	10
1.2 Le Radiazioni Direttamente Ionizzanti	11
1.2.1 Interazione delle particelle cariche pesanti con la materia	13
1.2.2 Interazione delle particelle cariche leggere con la materia	15
1.3 Radiazioni Indirettamente Ionizzanti - Interazioni dei fotoni γ	17
1.3.1 L'effetto Fotoelettrico	18
1.3.2 L'effetto Compton	19
1.3.3 La creazione di coppie	19
1.4 Radiazioni Indirettamente Ionizzanti - Interazione dei neutroni con la materia	20
2 Fenomeno e Principi fisici della Risonanza Magnetica	23
2.1 Introduzione	23
2.2 La Risonanza Magnetica Nucleare - NMR	23
2.2.1 Magnetizzazione di un sistema di Spin	26
2.2.2 Eccitazione di un sistema di spin e ricezione del segnale	27
2.2.3 Meccanismo di Rilassamento di un sistema di Spin Nucleare	28
2.2.4 Formazione delle immagini RM	30
2.2.5 Le Sequenze	32
2.3 La Risonanza Elettronica di Spin - ESR	35
2.3.1 Spin e momento magnetico dell'elettrone	36
2.3.2 <i>Splitting</i> Zeeman e condizioni di risonanza	37

3	Cenni di Dosimetria e tecniche dosimetriche di interesse	39
3.1	La Dosimetria delle Radiazioni	39
3.2	Le Grandezze Dosimetriche	40
3.3	Gli Strumenti dosimetrici in ambito clinico	41
3.4	La Dosimetria con soluzioni di Fricke	43
3.5	La Dosimetria con GEL	46
3.6	La Dosimetria ESR	51
4	Materiali e Metodi	57
4.1	I Dosimetri Gel di Fricke	57
4.2	I Dosimetri a base di Fenoli	59
4.3	Gli Irraggiamenti	61
4.4	Apparato sperimentale di Spettroscopia UV-Visibile	65
4.5	Apparato Sperimentale NMR	67
4.6	Apparato Sperimentale MRI	69
4.7	Apparato Sperimentale ESR	71
5	Studio dei Gel di Fricke	74
5.1	Analisi ottiche ed MRI in assorbanza su soluzioni di Fricke	74
5.1.1	Analisi ottiche al variare degli additivi	75
5.1.2	Simulazione di ossidazione ed analisi ottiche	76
5.1.3	Calibrazione e Resa Chimica per misure ottiche	78
5.1.4	Calibrazione e Resa Chimica per misure MRI	80
5.2	Analisi NMR su FXG irradiati con Fotoni	85
5.2.1	Caratterizzazione con Fotoni da ⁶⁰ Cobalto	87
5.2.2	Studio con Fasci Clinici e ottimizzazione della sequenza NMR	91
5.3	Analisi NMR su FXG irradiati con Neutroni	102
5.3.1	Risposta NMR dei gel irradiati con neutroni	102
5.4	Analisi MRI su gel di tipo Fricke	104
5.4.1	Ottimizzazione della sequenza MRI	104
5.4.2	Risposta MRI in funzione della presenza di Xylenolo	108
5.4.3	Applicazione clinica delle Dosimetria gel	110
6	Nuovi Materiali per la Dosimetria ESR	114
6.1	I Dosimetri a base di IRGANOX 1076	114
6.2	Tessuto-Equivalenza	116
6.3	Dipendenza del segnale ESR dal Numero di Accumulazioni	117
6.4	Dipendenza del segnale ESR dall'Ampiezza di Modulazione	119
6.5	Dipendenza del segnale ESR dalla potenza delle microonde	120
6.6	Risposta ESR a vari fasci	122

6.7 Risposta ESR in dose	123
6.8 Andamento del segnale nel tempo	127
6.9 Una prima applicazione per uso clinico	128
6.10 I Fenoli e la Dosimetria Neutronica	131
6.10.1 Irraggiamenti a Fotoni γ da ^{60}Co	132
6.10.2 Irraggiamenti a neutroni termici	133
6.10.3 La risposta Dosimetrica dei film sottili	134
6.10.4 Analisi della Stabilità temporale	136
7 Conclusioni e Prospettive Future	139
Pubblicazioni	143
Bibliografia	151
Ringraziamenti	160

Negli ultimi anni sono aumentate le necessità di misure dosimetriche nei vari campi di applicazioni delle Radiazioni Ionizzanti (**RI**). Infatti, oltre alle applicazioni nucleari per la produzione di energia elettrica, alla diagnostica per immagini (per esempio *X*, *TC*, *PET*, *SPECT*), alla radioterapia con fasci esterni (fotoni γ , elettroni, protoni e neutroni), alla terapia metabolica, le radiazioni ionizzanti vengono utilizzate per esempio per la sterilizzazione di prodotti medici e farmaceutici a causa della loro capacità di eliminare microorganismi patogeni, per l'irradiazione di alimenti per migliorarne la conservazione per lunghi periodi di tempo. Parallelamente a tali applicazioni si sono sviluppati sistemi dosimetrici in grado di controllare i processi di irraggiamento e di determinare la quantità di energia rilasciata alla materia dalla radiazione [1]. L'ottimizzazione delle procedure che utilizzano **RI** in campo medico costituisce un elemento chiave per la sicurezza del paziente e l'esito dei trattamenti. In particolare é fondamentale arrecare il minor danno possibile ai tessuti sani circostanti la neoplasia da trattare. La misurazione precisa della dose somministrata nei tessuti e la sua mappatura in tre dimensioni sono di fondamentale importanza in termini di riuscita e di pianificazione dei trattamenti radioterapici [2]. Tali considerazioni hanno stimolato ed incrementato lo sviluppo ed il perfezionamento di numerosi dispositivi dosimetrici finalizzati a fornire nella maniera più precisa possibile i valori di dose assorbita dai pazienti a seguito di una terapia o di esami radiodiagnostici [3]. Esistono al giorno d'oggi molti differenti metodi dosimetrici, ciascuno dei quali fornisce informazioni sull'energia assorbita dal mezzo investito dal fascio di radiazione rilevando gli effetti prodotti dalla radiazione ionizzante nell'attraversare la materia.

Le attività di Ricerca svolte all'interno del Triennio di Dottorato hanno avuto due prevalenti linee inserite nell'ambito della Dosimetria delle Radiazioni Ionizzanti: da un lato l'analisi di dosimetri gel per dosimetria 3D e dall'altro l'analisi di dosimetri a stato solido tramite risonanza paramagnetica elettronica. Le attività di Ricerca riguardano nello specifico un attento e mirato studio di nuovi materiali sia in termini di caratterizzazione e realizzazione di questi nuovi materiali che nell'ottimizzazione delle metodologie di lettura per le misure dosimetriche.

I materiali studiati sono gel dosimetrici di tipo Fricke arricchiti *Xylenol Orange* (*FriXy gel dosimeters* o *FXG* [4–7] e composti organici tessuto-equivalenti per la Dosimetria e stato solido [8–13]. Le tecniche utilizzate sono varie e complementari tra loro: la Rilassometria con Risonanza Magnetica Nucleare **NMR**,

l'Imaging di Risonanza Magnetica **MRI**, la spettrofotometria in assorbimento UV-Vis e la Risonanza Elettronica di Spin (**ESR** anche chiamata Risonanza Paramagnetica Elettronica **EPR**). Lo scopo delle attività condotte durante l'intero Triennio del Dottorato di Ricerca é quello di indagare sui limiti e sulle potenzialità dei materiali oggetto di studio e delle metodologie utilizzate per le future applicazioni in ambito clinico.

I **gel dosimetrici** vanno sempre più diffondendosi, ricca infatti é la letteratura reperibile [14–16], e hanno come vantaggio rispetto a gran parte degli altri sistemi dosimetri la capacità di fornire anche un'informazione spaziale tridimensionale della distribuzione di dose [17]. I gel dosimetrici sono costituiti da una matrice gelatinosa tessuto-equivalente, all'interno della quale sono disciolte specie chimiche sensibili alle radiazioni ionizzanti che, in seguito all'irraggiamento, si modificano in funzione della dose assorbita. Nello specifico una categoria di gel che ha suscitato notevole interesse sono i dosimetri gel di tipo Fricke [18, 19] arricchiti con l'indicatore di ioni metallici *Xylenol Orange* (**FXG**). L'effetto delle radiazioni ionizzanti sui **FXG** é quello di favorire l'ossidazione degli ioni ferrosi (Fe^{2+}) presenti in ioni ferrici (Fe^{3+}) e tale processo é fortemente dipendente dalla dose somministrata [15].

I dosimetri di Fricke rispondono ad ogni tipo di radiazione ionizzante ed, assumendo la forma del contenitore in cui avviene la gelificazione, possono essere utilizzati per studiare e simulare l'effetto delle radiazioni su fantocci antropomorfi da essi costituiti. Inoltre, la matrice gelatinosa ha la funzione fondamentale di sostegno e quella altrettanto importante di "intrappolare" la sostanza sensibile nella posizione in cui si trova anche dopo l'irraggiamento. Inoltre, la matrice di gel rallenta la diffusione degli ioni ferrosi (Fe^{2+}) e ferrici (Fe^{3+}) in modo che, se il gel viene analizzato entro un paio di ore dall'irraggiamento, gli ioni ferrici rimangono prossimi al loro punto di produzione [20]. In questo modo, nei gel di tipo Fricke viene mantenuta, entro un certo tempo, l'integrità spaziale della distribuzione di dose; il gel inoltre favorisce l'ossidazione degli ioni ferrosi durante l'irraggiamento, aumentando la resa chimica degli ioni ferrici e quindi la sensibilità dei dosimetri. Gli ioni ferrici così creati sono dei centri paramagnetici e, di conseguenza, possono influenzare i Tempi di Rilassamento Longitudinale (T_1) e Trasversale (T_2) dei protoni dell'acqua contenuta nel gel [21].

Nel lavoro di ricerca svolto in questo Triennio di Dottorato il punto di partenza é stato lo studio delle soluzioni di Fricke tramite misure ottiche per testare la sensibilità di questo sistema dosimetrico e validare le varie formulazioni reperibili in letteratura. Successivamente si é passati allo studio delle soluzioni di Fricke incorporate in una matrice gel a base di agarosio (**FXG**).

Sono stati analizzati dosimetri gel con **FXG** analizzata tramite Rilassometria NMR (acronimo di *Nuclear Magnetic Resonance*). Questa tecnica permette di stimare e di valutare la dipendenza dei *rates* dei rilassamenti longitudinale (R_2) e trasversale (R_1) (definiti rispettivamente come gli inversi di T_1 e T_2) dei protoni dell'acqua dalla presenza dei centri paramagnetici radio-indotti (Fe^{3+}). Tali informazioni vengono utilizzati come indicatori di dose [4,5]. É stato ottimizzato il protocollo di realizzazione dei **FXG** in termini di ricetta e metodologia di preparazione al fine di ridurre i tempi di realizzazione dei gel ed ottenere un sistema il più adatto alle applicazioni dosimetriche in ambito clinico [6,7].

Inoltre, per la misura delle alte dosi di radiazione negli ultimi venti anni si é andata affermando la

dosimetria tramite spettroscopia (ESR) che permette una misura della dose assorbita tramite la determinazione dei radicali liberi prodotti dalla radiazione ionizzante [22]. Tale metodo dosimetrico a differenza di altri conserva l'informazione permettendone una ispezione futura (Marrale *et al.*, 2016 [11]).

Sebbene l'alanina costituisca uno standard riconosciuto internazionalmente da diversi enti di ricerca quali il National Institute of Standards (NIST) [23], il National Physical Laboratory (NPL) [24], il Laboratoire de Mesure des Rayonnements Ionisants (LMRI) [25], il Japan Atomic Energy Research Institute (JAERI) [26], l'International Atomic Energy Agency (IAEA) [27], il Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire (CERN) [28], vari laboratori ricercano nuovi materiali per Dosimetria ESR che godano delle ottime proprietà dosimetriche dell'alanina (quali tessuto-equivalenza, stabilità del segnale, indipendenza dal rateo di dose e dall'energia per fotoni ed elettroni ad energie superiori ai 100 keV) con una sensibilità maggiore per estenderne l'utilizzo a basse dosi [29].

Nel presente lavoro di tesi vengono presentate le analisi in termini di risposta ESR su nuovi materiali. In particolare vengono presentati i risultati relativi a opportuni composti fenolici studiati per la prima volta in applicazioni dosimetriche [12] e che hanno mostrato un comportamento in termini di stabilità dei radicali radio-indotti nel tempo e in termini di risposta in dose a diversi fasci ed energie di particelle tali da renderli promettenti materiali per la Dosimetria ESR [13, 30].

Il lavoro svolto e qui presentato è suddiviso in 6 capitoli ed è articolato così da presentare nel *primo capitolo* le modalità di interazione dei vari tipi di Radiazione Ionizzante utilizzata (fotoni γ , elettroni e neutroni) con la materia. Nello specifico verranno messi in risalto le principali interazioni di queste radiazioni con la materia facendo un'accurata distinzione tra particelle direttamente ed indirettamente ionizzanti. Nel *secondo capitolo* si descrivono il fenomeno e i principi fisici della Risonanza Magnetica con particolare attenzione all'approccio quantistico e fenomenologico. Verranno trattate sia la Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) che la Risonanza Elettronica di Spin (ESR). Nel *terzo capitolo* vengono introdotti i principi della Dosimetria delle Radiazioni Ionizzanti. Dopo aver presentato le varie grandezze dosimetriche, l'attenzione è stata focalizzata sulla problematica affrontata sia in termini di nuovi materiali (soluzioni di Fricke, gel dosimetrici e nuovi composti organici per la dosimetria a stato solido ESR) che in termini di ottimizzazione delle tecniche di indagine (Spettroscopia con Risonanza Elettronica di Spin, Rilassometria in Risonanza Magnetica Nucleare, Imaging con Risonanza Magnetica Nucleare (MRI) e Spettroscopia in Assorbimento UV-Vis). Il *quarto capitolo* è dedicato ai materiali utilizzati e ai metodi seguiti. Verranno descritte le varie fasi di preparazione dei dosimetri gel e dei composti organici per la dosimetria ESR. Verranno introdotte e dettagliate le diverse *facility* di irraggiamento e gli apparati sperimentali per le misure ESR, NMR, MRI e Spettroscopia in Assorbimento UV-Vis. Nel *quinto capitolo* vengono riportati e discussi i dati relativi allo studio dei **Dosimetri Gel di tipo Fricke** realizzati con diverse metodologie. Dopo aver caratterizzato otticamente le soluzioni ed aver verificato la resa chimica di questo sistema dosimetrico si è passati allo studio dei dosimetri gel veri e propri tramite tecniche NMR. È stata studiata la sensibilità e la stabilità nel tempo; l'influenza degli additivi presenti nei gel. Il capitolo viene concluso con le applicazioni MRI per effettuare stime di dose in **3D**. Il *sesto capitolo* racchiude i risultati riguardanti la caratterizzazione e lo studio in termini di risposta ESR di composti fenolici di IRGANOX® 1076.

CAPITOLO 1

INTERAZIONE DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI CON LA MATERIA

In questo capitolo verranno descritti i principali meccanismi di interazione delle Radiazioni Ionizzanti con la materia. In particolare, verranno delineate le modalità di interazione delle particelle cariche pesanti di interesse nella adroterapia con ioni carbonio e protoni, delle particelle cariche leggere, dei fotoni X e γ e dei neutroni.

1.1 Le Radiazioni Ionizzanti

Con il termine **Radiazione** in fisica si intende una vasta gamma di fenomeni, in apparenza molto diversi tra loro, la cui caratteristica peculiare comune è il trasferimento di energia da un punto ad un altro dello spazio senza che vi siano movimenti di corpi macroscopici e senza il supporto di un mezzo materiale.

In fisica classica si suole distinguere le radiazioni in corpuscolari ed elettromagnetiche, sulla base del loro comportamento prevalente. Le radiazioni corpuscolari sono costituite da particelle sub-atomiche che si spostano con velocità assai elevate (prossime alla velocità della luce).

A seconda della massa possono essere suddivise in tre gruppi:

- *Particelle leggere elettricamente cariche*: le più importanti sono elettroni e positroni (massa di quiete pari a circa $1/1836$ della massa dell'atomo di idrogeno; carica elettrica, negativa o positiva, pari alla carica elementare);
- *particelle pesanti elettricamente cariche*: nuclei di atomi di basso numero atomico e aventi quindi carica positiva (protoni, deutoni, particelle alfa, etc.)
- *particelle neutre*: l'esempio più importante è il neutrone (particella priva di carica elettrica ed avente energia a riposo pari a 939.57 MeV).

Quando una radiazione è in grado di produrre, direttamente o indirettamente, la ionizzazione degli atomi e delle molecole del mezzo che ha attraversato, si dice che è una *radiazione ionizzante*.

Le forze con cui le radiazioni corpuscolari interagiscono con gli atomi e le molecole del mezzo sono di natura elettrica, intense e rapidamente variabili nel tempo. Durante una di queste interazioni, la particella carica nell'urto può cedere tutta o parte della sua energia all'atomo urtato, se l'energia ceduta è sufficiente per strappare l'elettrone all'atomo allora si parla di *ionizzazione*, nel caso contrario si parlerà solo di *eccitazione*.

Le particelle cariche che ionizzano direttamente gli atomi e le molecole del mezzo attraversato sono dette *radiazioni direttamente ionizzanti*.

Le radiazioni elettromagnetiche interagiscono con la materia in modo diverso dalle particelle cariche. La maggior parte di esse non appartiene alla classe delle radiazioni ionizzanti, questo perché il singolo fotone non ha energia sufficiente per provocare ionizzazione. I raggi X e gamma possono essere diffusi dagli elettroni o assorbiti dagli atomi e dalle molecole del mezzo attraversato mettendo in moto elettroni e positroni che a loro volta possono produrre ionizzazione ed eccitazione. Queste radiazioni ionizzano quindi indirettamente e per questo motivo sono classificate come *radiazioni indirettamente ionizzanti*.

Infine, le particelle neutre essendo prive di carica elettrica non subiscono perturbamenti da parte degli elettroni degli atomi, e possono pertanto raggiungere i nuclei, in questo caso possono provocare l'emissione di particelle cariche o neutre, ma anche l'emissione di raggi gamma (radiazione che accompagna le transizioni nucleari) [31].

1.2 Le Radiazioni Direttamente Ionizzanti

Si definiscono interazioni direttamente ionizzanti quelle radiazioni che producono ionizzazione per interazione diretta. Le interazioni delle particelle cariche con la materia sono di natura elettromagnetica.

L'interazione tra una particella e un atomo induce grandi modificazioni all'interno dell'atomo bersaglio, oltre a fornirgli energia cinetica. L'energia totale trasferita all'atomo è costituita da due termini: il contributo elastico legato alla cessione di momento lineare all'atomo target (*scattering coulombiano*) e il contributo anelastico legato all'eccitazione di gradi di libertà interni del sistema quindi all'eccitazione elettronica e alla ionizzazione degli atomi e delle molecole del mezzo attraversato (*perdite per collisione*). Un'altra causa di perdita di energia è per emissione di radiazione elettromagnetica nel rallentamento subito nell'attraversamento del mezzo (*perdite radiative*).

Le caratteristiche dell'interazione dipendono fortemente dall'energia cinetica della particella carica, dalla sua massa, dalla sua carica e dalla distanza dall'atomo urtato.

Nel caso in cui la distanza tra la particella carica incidente e l'atomo urtato è minore delle dimensioni atomiche, l'interazione avviene con il nucleo. Nelle interazioni nucleari sono spesso prodotte particelle secondarie assai penetranti. Tra particelle cariche e nuclei del mezzo si esercitano forze elettriche, responsabili dei cambiamenti di direzione delle particelle, in genere non accompagnati da apprezzabili perdite d'energia.

Nel caso di perdite per collisione si può verificare sia un processo di eccitazione in cui l'atomo (o la molecola) urtato subisce una transizione dal livello fondamentale a un livello eccitato sia un processo di

ionizzazione in cui all'atomo (o alla molecola) viene strappato un elettrone con la conseguente formazione di una coppia di ioni.

Nei processi di eccitazione il ritorno allo stato fondamentale avviene con emissione di fotoni di energia pari alla differenza di energia dei livelli interessati o con emissione di elettroni cosiddetti *Auger*, cioè di elettroni appartenenti alle shell più esterne che per effetto fotoelettrico assorbono il fotone emesso nella transizione e acquistano energia sufficiente a superare l'attrazione elettrostatica del nucleo. Nel caso delle molecole invece hanno luogo processi più complessi che possono concludersi con la rottura di legami chimici e quindi con la formazione di radicali liberi, facilmente rivelabili grazie alla loro elevata reattività chimica e alle loro proprietà paramagnetiche.

I prodotti dei processi di ionizzazione sono le coppie di ioni atomo ionizzato-elettrone (o molecola ionizzata-elettrone).

Gli elettroni liberati in un processo di ionizzazione si muovono con un'energia cinetica pari alla differenza tra l'energia perduta dalla particella urtante e la loro energia di legame. Se tali elettroni possiedono energia cinetica sufficiente per dar luogo a loro volta a ionizzazione, denominata *ionizzazione secondaria*, essi vengono chiamati *elettroni secondari*. Se le tracce degli elettroni secondari sono sufficientemente lunghe da potersi distinguere dalla traccia della particella primaria tali elettroni secondari sono denominati *raggi δ* .

Affinché il processo di ionizzazione avvenga la particella ionizzante deve trasferire all'elettrone del mezzo una quantità di energia maggiore o uguale all'energia di ionizzazione. L'energia spesa in media per produrre una coppia di ioni si denota con il simbolo \bar{w} . Nel caso di perdite radiative una particella carica, interagendo con un nucleo, viene deflessa subendo quindi un'accelerazione, cui corrisponde secondo le leggi dell'elettrodinamica l'emissione di radiazione elettromagnetica. Queste perdite d'energia risultano trascurabili per le particelle pesanti fino ad energie dell'ordine dei 1000 MeV, mentre per gli elettroni veloci ($E \gg m_e c^2 = 511 \text{ keV}$) rappresentano una delle cause principali di rallentamento.

Si definisce *potere frenante S* (o *perdita specifica di energia*) la perdita di energia che una particella carica subisce per unità di percorso del mezzo attraversato. Questa grandezza dipende da proprietà intrinseche della particella quali la massa e la carica, da proprietà dinamiche della stessa quali l'energia cinetica e dalle caratteristiche specifiche del mezzo assorbente. Trascurando le trasformazioni nucleari [32] e le perdite di energie per scattering elastico, al potere frenante S contribuiscono due termini

$$S(E) = -\frac{dE}{dx} = \left(-\frac{dE}{dx}\right)_{col} + \left(-\frac{dE}{dx}\right)_{rad} = S_{col}(E) + S_{rad}(E) \quad (1.1)$$

il primo legato alle perdite per collisioni inelastiche mentre il secondo è legato alle perdite radiative. Sebbene le grandezze da cui il potere frenante dipende siano diverse (come si vedrà meglio dopo), nell'equazione 1.1 è evidenziata solamente la dipendenza dall'energia.

Spesso si preferisce però riferirsi al *potere frenante massico* (S/ρ), che si ottiene dividendo il potere frenante per la densità ρ del mezzo. I valori di S/ρ dipendono poco dalla natura del materiale considerato.

Per *ionizzazione specifica* si intende il numero di coppie di ioni prodotte per unità di percorso.

Il rilascio di energia in una determinata regione intorno alla traccia delle particelle incidenti viene descritto dal *LET*, acronimo di *Linear Energy Transfer* ovvero *trasferimento lineare di energia*, indicato con il simbolo L_{Δ} e definito [33] come

$$L_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dl} \quad (1.2)$$

dove dE_{Δ} è l'energia persa dalla particella carica dovuta a collisioni elettroniche nell'attraversare la distanza dl meno la somma delle energie cinetiche di tutti gli elettroni liberati con energie cinetiche maggiori di Δ . Gli elettroni secondari aventi energie cinetiche inferiori al limite Δ dissipano la loro energia in un intorno (dipendente da Δ) della traccia della particella primaria. Tanto più Δ è piccolo tanto minore sarà la distanza percorsa dall'elettrone. Se si considerano tutte le energie cinetiche per gli elettroni secondari si adotta il simbolo L_{∞} che coincide con $S_{col}(E)$. Con riferimento a L_{∞} si usa distinguere tra particelle ad alto LET (particelle cariche pesanti, per esempio protoni e particelle alfa) e particelle a basso LET (particelle cariche leggere, per esempio elettroni).

Un'altra grandezza caratteristica per le particelle cariche è il *range* che rappresenta il cammino totale medio percorso dalla particella nel mezzo prima di fermarsi totalmente. La relazione che lega il range della particella al potere frenante [32] è la seguente

$$R = \int_0^R dx = \int_0^{E_0} \frac{dE}{S(E)} \quad (1.3)$$

dove E_0 è l'energia cinetica iniziale della particella. La determinazione del range dagli esperimenti verrà discussa nei paragrafi seguenti.

1.2.1 Interazione delle particelle cariche pesanti con la materia

Le particelle cariche pesanti, quali protoni, particelle α , ecc., interagiscono con la materia principalmente attraverso forze coulombiane tra la propria carica positiva e la carica delle particelle positive e negative che costituiscono il mezzo attraversato.

Nel penetrare nel mezzo assorbente, la particella carica immediatamente interagisce simultaneamente con molti elettroni. In ogni interazione ciascun elettrone risente di un impulso dovuto all'attrazione elettrostatica da parte della particella che passa in prossimità. Dipendendo dalla distanza, questo impulso può essere sufficiente o ad elevare l'elettrone ad una shell più esterna dell'atomo di assorbitore (eccitazione) o a rimuovere completamente l'elettrone dall'atomo (ionizzazione). L'energia viene trasferita all'elettrone a spese di quella della particella carica, e la sua velocità è perciò ridotta in seguito all'interazione. Considerando l'interazione come un urto elastico con conseguente conservazione dell'energia e della quantità di moto, l'energia massima che può essere trasferita da una particella carica di massa m con energia cinetica E ad un elettrone di massa m_0 in un sola collisione è $4Em_0/m$, cioè circa lo 0.2 % dell'energia di particella per un protone. Poiché questa è una piccola frazione dell'energia totale, la particella primaria deve perdere la sua energia in molte interazioni del genere durante il suo passaggio attraverso il mezzo. Istante per istante la particella interagisce con molti elettroni, quindi l'effetto netto è una diminuzione continua della sua velocità finché la particella non si ferma. A causa della ionizzazione lungo la traccia della particella

carica pesante si distribuiscono coppie di ioni e/o radicali liberi che possono o ricombinarsi non lasciando quindi indicazione del passaggio o diffondere nel mezzo trasferendo gli effetti della perturbazione a zone non attraversate dalla particella.

Il percorso delle particelle cariche pesanti nella materia è caratterizzato da un andamento piuttosto lineare, da una lunghezza media (o come detto sopra *range*) pressochè uguale per tutte le particelle, da brusche variazioni di direzione in prossimità della fine della traccia dove la particella si muove lentamente.

Il processo di interazione della particella carica con gli elettroni del mezzo ha una natura statistica. Le fluttuazioni nella perdita di energia producono fluttuazioni nel range, il quale, per l'indipendenza e la casualità delle varie collisioni, risulta distribuito approssimativamente in modo gaussiano attorno al valore del range medio. La larghezza di questa distribuzione viene denominata *range straggling* e una sua stima viene fornita dalla differenza tra il range medio e il range estrapolato.

Trascurando le perdite per irraggiamento, il potere frenante S per particelle che non subiscono variazioni dello stato di carica è stato ricavato teoricamente da Bethe [34, 35]) tenendo conto anche degli effetti relativistici

$$S = S_{col} = \left(-\frac{dE}{dx} \right)_{col} = \frac{4\pi z^2 e^4 N}{m_e v^2} Z \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{I} \right) - \ln \left(1 - \frac{v^2}{c^2} \right) - \frac{v^2}{c^2} \right] \quad (1.4)$$

dove ze e v rappresentano rispettivamente la carica e la velocità della particella, m_e la massa dell'elettrone, Z il numero atomico medio degli atomi del mezzo, N il numero di atomi per centimetro cubo nel mezzo e I è una particolare media delle energie di eccitazione e di ionizzazione degli atomi del materiale frenante, che Bloch ha trovato essere approssimativamente proporzionale a Z . Per particelle cariche non relativistiche ($v \ll c$) viene considerato soltanto il primo termine contribuendo gli ultimi due termini al secondo ordine in $\frac{v^2}{c^2}$.

Poichè il termine tra parentesi quadre nell'espressione 1.4 varia molto lentamente con l'energia della particella e può essere considerato un fattore moltiplicativo, per particelle non relativistiche il potere frenante varia come $\frac{1}{v^2}$ e quindi è inversamente proporzionale all'energia cinetica della particella. Questo comportamento può essere spiegato euristicamente notando che, poichè la particella carica spende più tempo in prossimità di un determinato elettrone quando la sua velocità è bassa, l'impulso ricevuto dall'elettrone e, quindi, il trasferimento di energia è più grande.

A parità di velocità iniziale particelle con una carica maggiore avranno una perdita di energia specifica maggiore. Inoltre all'aumentare del numero atomico e della densità del mezzo assorbente aumenta conseguentemente alla 1.4 il potere frenante.

L'espressione 1.4 non è più valida alle basse energie quando la velocità della particella carica incidente diviene paragonabile alla velocità degli elettroni atomici attorno ad essa e si verificano fluttuazioni di carica originate dalla cattura di elettroni causando una neutralizzazione della carica netta. A questo fenomeno è dovuto il rapido decremento della ionizzazione e quindi del potere frenante a fine percorso. Il picco caratteristico molto interessante per le numerose applicazioni dosimetriche e radioterapeutiche viene detto *picco di Bragg*.

La formula di Bethe permette di dare una corretta interpretazione della cosiddetta *curva di Bragg* [34, 35]. Quest'ultima è un grafico dell'andamento della perdita specifica di energia (o della ionizzazione specifica ad essa correlata) lungo la traccia percorsa nel mezzo (figura 1.1).

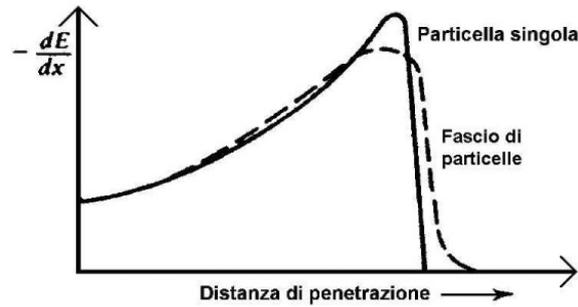


Figura 1.1: Curva di Bragg per la singola particella (curva continua) e per fascio di particelle (curva tratteggiata) [34].

L'aumento della densità di ionizzazione in prossimità della fine del percorso è dovuta all'inversa proporzionalità, secondo la 1.4, del potere frenante dall'energia. Man mano che la carica netta della particella si va neutralizzando la capacità di ionizzazione si riduce molto rapidamente e di conseguenza anche la ionizzazione specifica. Questi due effetti in sequenza sono all'origine del picco di Bragg. Le due curve di Bragg per singola particella e per fascio di particelle in figura 1.1 differiscono a causa delle fluttuazioni statistiche nei processi di interazione delle particelle del fascio con il mezzo.

1.2.2 Interazione delle particelle cariche leggere con la materia

La perdita di energia delle particelle cariche leggere, quali elettroni, positroni, particelle β , è un fenomeno molto più complicato della perdita di energia delle particelle pesanti. Sebbene le particelle leggere possano cedere energia anche attraverso la diffusione da parte dei nuclei e l'effetto Cerenkov, questi processi sono di scarsa rilevanza ai fini della perdita di energia. I contributi principali sono le collisioni con gli elettroni degli atomi del mezzo e l'emissione radiativa a causa delle accelerazioni subite.

La teoria della perdita di energia degli elettroni per collisioni (che danno luogo ad ionizzazioni e ad eccitazioni) deve considerare l'uguaglianza delle masse di proiettile e bersaglio che comporta la possibilità di totale cessione di energia (caso di urto frontale) e la variazione della traiettoria della particella proiettile (a differenza delle particelle cariche pesanti) durante l'interazione. Nella trattazione quantistica occorre considerare anche l'indistinguibilità delle due particelle identiche proiettile e bersaglio.

La perdita di energia per ionizzazione ed eccitazione per unità di percorso nella materia può essere ricavata dalla teoria [35] ed è espressa tramite la seguente formula

$$S = S_{col} = \left(-\frac{dE}{dx} \right)_{col} = \frac{4\pi e^4 N}{m_e v^2} ZB \quad (1.5)$$

con B è uguale a

$$B = \ln \left(\frac{2m_e v^2}{I} \right) - \frac{3}{2} \ln \left[\left(1 - \frac{v^2}{c^2} \right)^{\frac{1}{2}} \right] - \frac{1}{2} \ln(8) + \frac{1}{16} \quad (1.6)$$

dove e è la carica elettrica, ρ è la densità del materiale, Z/A è il rapporto tra il numero atomico e la massa atomica, v è la velocità ed I è il potenziale di ionizzazione medio [31].

Per energie molto basse $v \ll c$ l'espressione 1.5 a meno di fattori tende all'espressione 1.4. Una trattazione relativistica in questo caso è necessaria per energie degli elettroni dell'ordine di qualche centinaio di keV a causa della piccola massa degli elettroni ($m_e c^2 = 511$ keV).

Le particelle cariche leggere differiscono anche dalle particelle cariche pesanti perchè possono perdere quantità non trascurabili di energia per emissione radiativa. Se una particella di massa m e carica ze entra nel campo elettrostatico di un nucleo di carica Ze appartenente al mezzo considerato, l'accelerazione prodotta è proporzionale a zZe^2/m . Secondo l'elettrodinamica classica l'intensità della radiazione emessa da questa carica accelerata è proporzionale al quadrato dell'accelerazione e quindi nel caso considerato è proporzionale a $z^2 Z^2 e^4/m^2$. La radiazione emessa viene detta *radiazione di Bremsstrahlung* o *radiazione di frenamento*. La dipendenza inversa dell'intensità della radiazione dalla massa della particella frenata spiega l'irrelevanza delle perdite radiative per le particelle cariche pesanti. Le perdite radiative per gli elettroni non avvengono soltanto per interazione con il campo coulombiano del nucleo ma anche per interazione con quello degli elettroni atomici. Se la particella ha un'energia molto elevata ($E \gg mc^2$) la perdita per irraggiamento è la causa principale di dissipazione di energia.

Un elettrone di energia cinetica E_0 nell'attraversare un mezzo emetterà per *Bremsstrahlung* un fotone di energia compresa tra 0 ed E_0 . Se un fascio di elettroni altamente energetici incide sul mezzo si osserverà quindi uno spettro continuo di energia dei fotoni emessi.

L'espressione teorica della perdita specifica di energia per irraggiamento per gli elettroni è la seguente [35]

$$S = S_{rad} = \left(-\frac{dE}{dx} \right)_{rad} = \frac{4\alpha Z^2 e^4 N E_0}{m_e^2 c^4} \ln \left(\frac{183}{Z^{1/3}} \right) \quad (1.7)$$

dove Z è il numero atomico degli atomi del mezzo, m_e^2 è la massa a riposo dell'elettrone, $\alpha = \frac{e^2}{\hbar c}$ è la costante di struttura fine, N il numero medio di atomi per centimetro cubo di mezzo. Questa è un'espressione approssimata ed è valida per $E_0 \gg \frac{m_e c^2}{\alpha Z^{1/3}}$.

Da un confronto delle espressioni 1.5 e 1.7 si evince che la perdita di energia per radiazione è proporzionale a Z^2 e aumenta linearmente con l'energia degli elettroni e la perdita di energia dovuta a ionizzazione ed eccitazione è proporzionale a Z e aumenta logicamente con l'energia. Il rapporto tra i due poteri frenanti è circa uguale a

$$\frac{\left(-\frac{dE}{dx} \right)_{rad}}{\left(-\frac{dE}{dx} \right)_{col}} \cong \frac{E_0 Z}{800} \quad (1.8)$$

dove l'energia E_0 è espressa in MeV.

Al potere frenante totale, somma dei due termini di cui sopra, contribuisce principalmente il potere frenante per ionizzazione ad energie basse ($E_0 \ll mc^2$) e il potere frenante per radiazione ad energie alte ($E \gg mc^2$).

Oltre gli elettroni, altro tipo di particella carica leggera è il positrone. Questo è l'anti-particella dell'elettrone e possiede le stesse proprietà intrinseche dell'elettrone tranne la carica che è opposta. Il positrone ha origine nel decadimento β^+ e nel processo di interazione di creazione di coppie della radiazione elettromagnetica γ con la materia (di cui si discuterà nei paragrafi successivi). Le modalità di interazione del positrone nel mezzo e le caratteristiche di perdita di energia sono molto simili a quelle dell'elettrone. A

differenza dell'elettrone il positrone non è una particella stabile e, una volta dissipata completamente la sua energia cinetica nel mezzo, il positrone si annichila con un elettrone del mezzo dando luogo all'emissione di due fotoni di 511 keV che si propagano in direzione opposta (per la conservazione della quantità di moto) conosciuta come *radiazione di annichilazione*.

1.3 Radiazioni Indirettamente Ionizzanti - Interazioni dei fotoni γ

L'interazione dei raggi γ con la materia è marcatamente differente da quella delle particelle cariche come le particelle α o le particelle β . I fotoni γ hanno una capacità di penetrazione nella materia maggiore rispetto alle particelle cariche. La proprietà fondamentale dell'assorbimento di raggi γ è la decrescita esponenziale dell'intensità di radiazione al passaggio attraverso un sottile strato di materia.

Per ricavare l'espressione della decrescita del fascio di fotoni si utilizza la teoria elementare dei processi di collisione [35].

Si consideri il sistema costituito da un fascio collimato di intensità iniziale I_0 — con $I_0 = n_0 h\nu$ nell'ipotesi che n_0 fotoni di energia $E_\gamma = h\nu$ attraversino l'unità di superficie nell'unità di tempo — che incide su un bersaglio avente N nuclei su cm^3 . L'attenuazione nello spessore dx , in cui sono contenuti Ndx nuclei-bersaglio per unità di superficie, sarà proporzionale a I ed a Ndx

$$dI = -\sigma INdx. \quad (1.9)$$

Il fattore di proporzionalità σ delle dimensioni di un'area viene chiamato *sezione d'urto* del materiale bombardato relativo ai fotoni. Integrando l'equazione 1.9, nell'ipotesi di indipendenza di σ dalla profondità di penetrazione, si ottiene

$$I(x) = I_0 e^{-N\sigma x} \quad (1.10)$$

dove x è lo spessore attraversato. Il prodotto di $N\sigma$ viene denominato *coefficiente di attenuazione* μ e il suo inverso $\frac{1}{N\sigma}$ viene chiamato *cammino libero medio* λ . Definendo il *coefficiente di attenuazione massico* pari a $\frac{\mu}{\rho}$, l'equazione 1.10 diventa

$$I(x) = I_0 e^{-\left(\frac{\mu}{\rho}\right)\rho x}. \quad (1.11)$$

dove il prodotto ρx viene chiamato *spessore fisico*. Poichè la decrescita è esponenziale, per la radiazione elettromagnetica non si definisce un range ma si parla semplicemente di coefficiente di attenuazione.

Per i fotoni si definisce per la sua grande utilità in dosimetria in *coefficiente di trasferimento di energia massico* di un materiale $\frac{\mu_{tr}}{\rho}$ come [33]

$$\frac{\mu_{tr}}{\rho} = \frac{1}{\rho dl} \frac{R_{tr}}{R} \quad (1.12)$$

dove $\frac{R_{tr}}{R}$ è la frazione di energia dei fotoni incidenti che per interazione è convertita in energia cinetica delle particelle cariche (principalmente elettroni) nell'attraversare una distanza dl in un materiale di densità ρ .

Mentre le particelle cariche, specialmente quelle pesanti, perdono energia in un grande numero di collisioni con gli elettroni atomici e la perdita di energia si realizza gradualmente, in un fascio di fotoni

X o γ che incidono su un mezzo, ciascun fotone che interagisce con le particelle del bersaglio subisce una brusca variazione del momento lineare e, in determinati casi, dell'energia.

I processi che determinano l'attenuazione dell'intensità sono:

assorbimento in cui si verifica una conversione diretta, totale o parziale dell'energia del fotone in energia cinetica di particelle cariche secondarie;

scattering elastico in cui il fotone viene diffuso in direzione differente da quella iniziale del fascio.

Tra i primi si annoverano i seguenti processi:

1. l'assorbimento fotoelettrico;
2. la diffusione Compton con gli elettroni degli atomi;
3. la produzione di coppie elettrone-positrone come risultato dell'interazione tra i raggi γ e il campo elettrico del nucleo atomico.

Tra i secondi si annoverano invece:

- la diffusione di Rayleigh;
- la diffusione Thomson.

Poichè le interazioni di scattering elastico non comportano cessione di energia al mezzo non verranno trattate in seguito. Nel seguito verranno descritte brevemente le interazioni di assorbimento fotoelettrico, scattering Compton e produzione di coppie.

1.3.1 L'effetto Fotoelettrico

L'effetto fotoelettrico da un punto di vista microscopico consiste nell'interazione di un singolo fotone un elettrone atomico che lo assorbe totalmente.

Nell'assorbimento fotoelettrico, tutta l'energia del fotone incidente $E_\gamma = h\nu$ viene trasferita ad un elettrone dell'atomo in un urto totalmente anelastico. Se l'energia del fotone è superiore del potenziale di ionizzazione I dell'elettrone, quest'ultimo acquisterà nell'interazione con il fotone un'energia sufficiente a vincere l'attrazione elettrostatica del nucleo e sarà in grado di muoversi liberamente con un'energia $E_e = h\nu - I$. La probabilità dell'effetto fotoelettrico è tanto più grande quanto più l'elettrone è legato all'atomo, perciò interessa molto gli elettroni della shell K , la più vicina al nucleo.

Da sottolineare è la dipendenza della sezione d'urto $\tau(E_\gamma)$ dal numero atomico e dall'energia del fotone incidente. Tale coefficiente di attenuazione infatti è direttamente proporzionale a Z^5 e inversamente proporzionale a $(h\nu)^{7/2}$ e $(h\nu)$ a seconda dell'energia del fotone. La dipendenza da Z^5 implica che, per un fotone di data energia, il processo di assorbimento fotoelettrico è molto più importante in metalli pesanti come il piombo che in metalli leggeri come l'alluminio. La dipendenza dall'energia mostra che, per un determinato elemento, l'effetto è maggiore a piccole piuttosto che a grandi energie del fotone; difatti

l'assorbimento fotoelettrico è il processo di interazione predominante per energie ≤ 0.5 MeV. Segue che l'effetto fotoelettrico è rilevante nell'assorbimento di fotoni di energia bassa da elementi pesanti.

Dopo la fuga dell'elettrone che ha assorbito il fotone resta una vacanza in una shell elettronica normalmente completa. Questa vacanza viene spesso riempita da elettroni delle shell più esterne dell'atomo. L'energia liberata in questa transizione può essere emessa tramite un fotone X caratteristico oppure può essere ceduta ad un altro elettrone delle shell più esterne che può essere a sua volta espulso. Quest'ultimo tipo di elettrone, che prende il nome di *elettrone Auger*, possiede un'energia data dalla differenza di energia tra l'eccitazione atomica iniziale e l'energia di legame della shell di appartenenza. L'emissione di X caratteristici predomina negli elementi ad elevato numero atomico, mentre l'emissione di elettroni Auger in quelli di basso numero atomico.

1.3.2 L'effetto Compton

Lo scattering Compton si configura come un processo di diffusione anelastica tra un elettrone, di massa m_e e carica e , fermo nel sistema di laboratorio, e un fotone di energia $\epsilon = h\nu_0$ e di quantità di moto $\frac{h\nu_0}{c}$. In seguito al processo di urto il fotone verrà diffuso con energia inferiore rispetto a quella del fotone incidente e l'elettrone guadagnerà energia cinetica.

La differenza Compton di lunghezza d'onda $\lambda' - \lambda_0$ risulta indipendente dalla lunghezza d'onda della radiazione incidente, indipendente dal materiale bersagliato, dipendente dall'angolo di diffusione, in accordo con i risultati sperimentali ed esprimibile in termini della costante fondamentale $\frac{h}{m_e c}$, chiamata *lunghezza d'onda Compton per l'elettrone libero* che è la lunghezza d'onda di un fotone di momento lineare pari a $m_e c$, la massa a riposo dell'elettrone.

Il coefficiente di attenuazione per effetto Compton varia linearmente con Z . Per gli elementi leggeri il valore di $\frac{Z}{A}$ è circa uguale a $\frac{1}{2}$ così che per un fotone di data energia $\mu_C(E_\gamma)$ è praticamente uguale per questi elementi. All'aumentare dell'energia del fotone incidente la probabilità di interazione va diminuendo. La decrescita è piuttosto lenta a bassi valori di energia e, per $h\nu_0 \gg m_e c^2$, si può considerare approssimativamente inversamente proporzionale a $h\nu_0$. Perciò la diffusione Compton all'aumentare dell'energia del fotone decresce molto più lentamente dell'assorbimento fotoelettrico. È infatti l'effetto predominante nell'intervallo di energie intermedie cioè comprese tra circa 0.5 MeV e 5 MeV.

1.3.3 La creazione di coppie

Nella creazione di coppie, in prossimità di un nucleo atomico il fotone scompare e la sua energia viene in parte trasferita in massa di quiete di una coppia elettrone-positrone e in parte come energia cinetica di queste due particelle.

In base alla teoria di Dirac la produzione di una coppia elettrone-positrone si può interpretare nel modo seguente: un fotone di energia più grande di $2m_e c^2$ può elevare un elettrone da un stato di energia negativa ad un stato di energia positiva. La scomparsa di un elettrone da uno stato ad un'energia negativa lascia una vacanza che implica la comparsa di un positrone e la transizione di un elettrone ad uno stato ad energia

positiva implica la comparsa di un elettrone ordinario. Così, una coppia di particelle è creata. Poiché ciascuna particella deve avere una massa a riposo pari a mc^2 , il fotone deve avere almeno un'energia pari a $2mc^2$, pari a 1.022 MeV: la produzione di coppie è dunque un processo a soglia. Esso ha luogo di solito nel campo elettrico in prossimità del nucleo o di elettrone affinché si possano conservare sia l'energia che la quantità di moto nel processo.

La quantità di energia trasformata in energia cinetica della coppia di particelle prodotte è ovviamente:

$$h\nu_0 - 2m_e c^2 = E^+ + E^- \quad (1.13)$$

dove E^+ ed E^- rappresentano rispettivamente l'energia cinetica del positrone e l'energia cinetica dell'elettrone. Sebbene siano prossimi, i valori di energia delle due particelle non sono uguali, in quanto il positrone tende a riceverne più dell'elettrone a causa della repulsione da parte del nucleo. Questa differenza si riduce al crescere dell'energia del fotone.

Il coefficiente di attenuazione lineare per produzione di coppie è proporzionale a Z^2 e per energie intermedie del fotone cresce lentamente (logaritmicamente) e all'aumentare dell'energia tende ad un valore pressochè costante. Dato che il coefficiente di attenuazione per la formazione di coppie dipende da E e da Z , segue che questo processo è importante per energie alte e per elementi pesanti. Per energie superiori a 5 MeV è solitamente l'effetto predominante.

1.4 Radiazioni Indirettamente Ionizzanti - Interazione dei neutroni con la materia

I neutroni sono particelle neutre scoperti nel 1932 da Chadwick. Questi hanno massa di poco inferiore a quella dei protoni e interagiscono all'interno dei nuclei atomici con altri neutroni e protoni tramite interazione nucleare forte. I neutroni liberi subiscono il decadimento β^- con tempo di vita medio 886.7 s. A causa dell'assenza di carica elettrica, interagiscono con scarsa probabilità con la materia e quando hanno elevata capacità di penetrazione.

Sono ampiamente usati nell'industria nucleare, nella ricerca di materiali, nell'*imaging*, nella fisica medica, ecc...

È possibile usare una semplice notazione per fornire un'indicazione sintetica di un'interazione di interesse. Se un neutrone n incide su un nucleo bersaglio T , formando un nucleo risultante R , con conseguente rilascio di una particella g uscente, allora questa interazione è indicata come $T(n,g)R$. I nuclei pesanti sono indicati fuori dalle parentesi. Se invece si debba indicare un tipo di interazione senza tenere conto dei nuclei coinvolti, in questo caso viene indicata solo la parte tra parentesi.

I tipi di interazione dei neutroni con la materia sono alquanto numerosi - con produzione di una grande varietà di nuclei di rinculo e particelle subatomiche, oltre che fotoni - e fortemente dipendenti dalla energia e dalla natura del mezzo attraversato. A tale scopo i neutroni vengono solitamente classificati in funzione dell'energia, ma è da tenere presente che essendo tale classificazione alquanto arbitraria, e non essendoci accordo su di essa, si possono trovare in letteratura delle discordanze [1-3, 36].

Tabella 1.1: Regimi neutronici

Tipi di neutroni	Energie	interazione dominante
freddi	< 1 MeV	diffrazione
termici	< 0.5 eV	scattering elastico
		reazioni nucleari:
epitermici	0.5 eV - 50 keV	cattura radiativa (n, γ)
veloci	> 50 keV	altre catture (n,p) o (n, α)
intermedi	> 1 MeV	scattering anelastico (n,x)
alta energia	> 10 MeV	fissione nucleare (n,f)

[36]

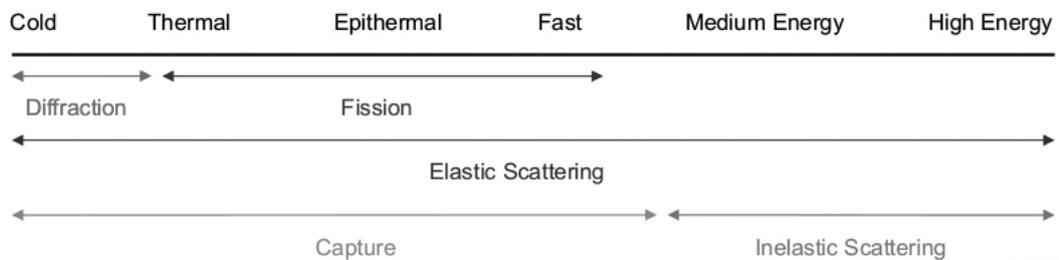


Figura 1.2: Figura riassuntiva dei vari tipi di neutroni e le rispettive interazioni [36].

Una interazione può essere di due tipi principali, di scattering o di assorbimento. Quando un neutrone è scatterato da un nucleo, la sua velocità e la sua direzione cambiano, ma il nucleo rimane con lo stesso numero di protoni e neutroni che aveva prima dell'interazione. Il nucleo avrà una qualche velocità di rinculo e potrà essere in uno stato eccitato che porterebbe ad un eventuale rilascio di radiazioni. Quando un neutrone viene assorbito da un nucleo, può essere emessa una vasta gamma di radiazioni oppure può essere indotta una fissione [37].

Gli eventi di scattering possono essere distinti in scattering elastico e scattering anelastico. In uno scattering elastico l'energia cinetica totale del neutrone e del nucleo rimane invariata dall'interazione. Durante l'interazione, una frazione dell'energia cinetica dei neutroni viene trasferita al nucleo. Per un neutrone di energia cinetica E , l'incontro con un nucleo atomico di peso A , la perdita media di energia è $2EA/(A + 1)^2$. Questa espressione mostra che per ridurre la velocità dei neutroni (per moderarli) con il minor numero di urti elastici, devono essere utilizzati nuclei bersaglio con piccolo A . Utilizzando l'idrogeno, con $A = 1$, la perdita di energia media è pari a $E/2$.

Un neutrone con 2 MeV di energia cinetica (in media) perde 1 MeV dopo una collisione elastica con un nucleo di idrogeno, 0.5 MeV dopo una seconda collisione, e così via. Per raggiungere un'energia cinetica di soli 0.025 eV dovrebbe collidere per un totale di 27 volte. ¹ In generale, dopo n urti elastici,

¹Un neutrone con energia pari a 0.025 eV è grosso modo in equilibrio termico con il mezzo circostante ed è considerato essere un neutrone termico. Dalla relazione $E = kT$ dove k è la costante di Boltzmann, l'energia E di 0.025 eV corrisponde a una temperatura $T = 20$ °C.

l'energia dei neutroni dovrebbe cambiare da E_0 a $E_n = E_0[(A^2 + 1)/(A + 1)^2]^n$. Per raggiungere E_n da E_0 si richiedono quindi $n = \log(E_n/E_0)/\log[(A^2 + 1)/(A + 1)^2]$ collisioni, in media.

Lo scattering anelastico è simile allo scattering elastico tranne per il fatto che il nucleo subisce un riarrangiamento interno in uno stato eccitato da cui poi eventualmente rilascia radiazioni. L'energia cinetica totale del nucleo e dei neutroni in uscita è inferiore all'energia cinetica del neutrone entrante; parte dell'energia cinetica originale viene utilizzata per portare il nucleo nello stato eccitato. Non è facile scrivere un'espressione per la perdita media di energia in quanto dipende dai livelli energetici del nucleo. Ma l'effetto netto sul neutrone è quello di ridurre la sua velocità e cambiare la sua direzione. Se tutti gli stati eccitati del nucleo sono ad energia molto più alta rispetto all'energia posseduta dal neutrone, lo scattering anelastico è impossibile [37].

Invece di essere scatterato da un nucleo, il neutrone può essere assorbito o catturato. Le diverse interazioni che ne possono seguire sono date dalla figura precedente. Il nucleo può riorganizzare la sua struttura interna e può rilasciare uno o più raggi gamma dando luogo alla cattura radiativa (n, γ). Possono anche essere emesse particelle cariche; quelle più comuni sono protoni, deutoni, e particelle α . Il nucleo stesso può anche liberarsi dei neutroni in eccesso. L'emissione di un solo neutrone è indistinguibile da un evento di scattering. Se viene emesso più di un neutrone, il numero di neutroni che ora si muovono attraverso il materiale è maggiore del numero di neutroni prima dell'interazione, in tal caso si è avuto una moltiplicazione. Infine, può verificarsi un evento di fissione, che produce due o più frammenti di fissione (nuclei atomici di peso intermedio) ed altri neutroni [37].

2.1 Introduzione

Il fenomeno fisico della **Risonanza Magnetica (RM)** ha luogo quando elettroni o nuclei di una sostanza sono in grado di assorbire energia da radiazioni elettromagnetiche sotto opportune condizioni di frequenza. Tale fenomeno é descrivibile sia per gli elettroni che per i nuclei. Il fenomeno della Risonanza (sia elettronica che nucleare) é da molti anni utilizzato sia in chimica che in fisica come potente strumento per l'analisi di strutture molecolari, per lo studio sul moto delle molecole nei solidi, nei liquidi, ecc..

2.2 La Risonanza Magnetica Nucleare - NMR

Il fenomeno fisico della **Risonanza Magnetica Nucleare (NMR)** si osserva quando un sistema di nuclei, posto in un campo magnetico statico, viene perturbato da un campo magnetico oscillante. In tali condizioni, i nuclei risentono di un moto di precessione attorno alla direzione del campo magnetico statico, con frequenza proporzionale ad esso.

I nuclei in grado di generare un segnale di Risonanza Magnetica sono quelli dotati di un momento magnetico e di un momento angolare entrambi non nulli. Quindi, per i nuclei con numero atomico dispari come ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na e ^{31}P si può osservare il fenomeno della risonanza magnetica nucleare. Tra questi, vista l'abbondanza delle molecole d'acqua e dei lipidi nei sistemi biologici e quindi nei tessuti umani, il nucleo più comunemente utilizzato é il nucleo dell'atomo di idrogeno (^1H), costituito nella forma isotopica fondamentale da un solo protone. Rispetto agli altri nuclei, ^1H possiede anche un rapporto giromagnetico elevato.

Il protone possiede un momento angolare intrinseco, detto spin I , e un momento di dipolo magnetico μ diretto lungo l'asse del momento angolare. Il momento magnetico e il momento angolare hanno la

stessa direzione e sono legati da un fattore γ detto rapporto giromagnetico:

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \mathbf{J} \quad (2.1)$$

Quindi il rapporto giromagnetico é definito in termini di proprietà legate al nucleo in esame:

$$\gamma = \left| \frac{\boldsymbol{\mu}}{\mathbf{J}} \right| = \frac{q}{2m} \quad (2.2)$$

La massa e la carica sono grandezze caratteristiche di ciascun nucleo, quindi lo é anche il rapporto giromagnetico. Per il protone, che ha carica pari a 1.6×10^{-19} C e massa pari a 1.67×10^{-27} Kg, il rapporto giromagnetico é pari a:

$$\gamma = 2.675 \times 10^8 \text{ rad s}^{-1} T^{-1} \quad (2.3)$$

ma generalmente come rapporto giromagnetico si intende il valore:

$$\frac{\gamma}{2\pi} = 42.58 \text{ MHz } T^{-1} \quad (2.4)$$

dove T (Tesla), indica l'unità di misura utilizzata per quantificare l'intensità del campo magnetico: $1 T = 10000 G(\text{Gauss})$.

Dal punto di vista quantistico si osserva che le componenti di uno spin nucleare I , lungo gli assi di un sistema di riferimento, sono quantizzate, possono cioè assumere solo valori discreti multipli interi o semi-interi di $h/2\pi$ (\hbar), dove \hbar é la costante di Planck ridotta o costante di Dirac il cui valore é di $1.06 \times 10^{-34} Js$. Il momento magnetico associato al nucleo, può assumere solo $2I + 1$ orientamenti, a ciascuno dei quali corrisponde un livello energetico diverso. Nel caso dell'atomo di idrogeno, il nucleo é costituito da un solo protone con spin pari ad $1/2$ (trascurando la costante $h/2\pi$) e in assenza di campo magnetico esterno, il momento magnetico nucleare ad esso associato può assumere solo due orientazioni ($\pm 1/2$).

In termini di energia, non esiste alcuna differenza tra i due orientamenti, quindi i due livelli energetici corrispondenti sono *degeneri*, pertanto il passaggio da uno stato all'altro può avvenire senza cessione o assorbimento di energia. In presenza di un campo magnetico statico \mathbf{B}_0 (convenzionalmente diretto lungo l'asse z), si verifica lo *splitting* dei livelli energetici noto come *Effetto Zeeman*. I nuclei, oltre alla rotazione dovuta allo spin, seguono anche un moto di precessione attorno alla direzione del campo, secondo due possibili orientamenti: parallelo o antiparallelo. Il primo orientamento corrisponde al livello con energia minore, mentre il secondo corrisponde al livello energetico superiore come mostrato in Figura 2.1.

L'Hamiltoniana di interazione tra il momento magnetico del nucleo e il campo magnetico statico é espressa dall'equazione 2.5.

$$H = -\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{B}_0 \quad (2.5)$$

Nel caso in cui il campo magnetico é diretto lungo z, l'equazione 2.5 diventa:

$$H = -\mu_z B_0 \cos \theta \quad (2.6)$$

dove θ é l'angolo tra il vettore momento di dipolo e il campo magnetico esterno. L'energia del dipolo in un campo magnetico é minore quando il dipolo é allineato parallelamente al campo applicato ($\theta = 0^\circ$), ciò rende la configurazione parallela energeticamente più stabile rispetto alla configurazione antiparallela.

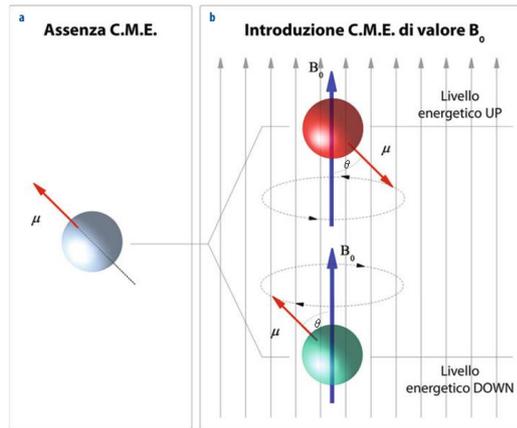


Figura 2.1: (a) Moto di spin e momento magnetico nucleare. (b) In seguito all'applicazione di campo magnetico esterno B_0 si verifica lo splitting dei livelli energetici. Al moto di precessione parallelo corrisponde il livello energetico inferiore, mentre al moto di precessione antiparallelo corrisponde il livello ad energia maggiore.

Affinché lo spin possa passare dal livello energeticamente inferiore a quello energeticamente superiore deve assorbire una quantità di energia elettromagnetica W pari a:

$$W = 2\mu_z B_0 \tag{2.7}$$

Dall'equazione 2.7 si nota che l'energia da fornire dipende solo dalla componente del momento magnetico μ_z lungo la direzione del campo magnetico esterno B_0 e dall'intensità del campo stesso, quindi all'aumentare del campo è necessaria una quantità di energia maggiore affinché avvenga il passaggio da uno stato all'altro, in quanto lo splitting dei livelli aumenta (Fig. 2.2). Lo spin, per cambiare il suo livello

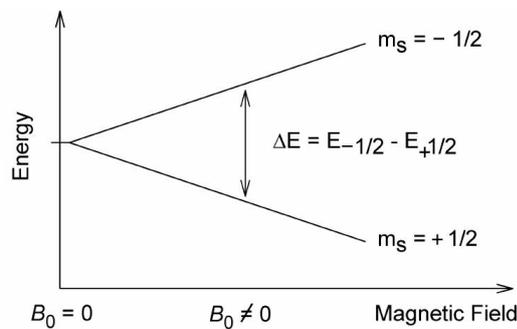


Figura 2.2: Effetto Zeeman: in seguito all'applicazione del campo magnetico B_0 si ha uno splitting dei livelli energetici che aumenta all'aumentare dell'intensità del campo magnetico esterno.

energetico, acquista o cede energia sotto forma di impulso elettromagnetico, la cui frequenza ν , si ricava dalla differenza di energia (ΔE) tra i due stati:

$$\Delta E = h\nu \tag{2.8}$$

dove h è la costante di Planck. La frequenza ν dipende dal campo magnetico esterno come si vede eguagliando le equazioni 2.7 e 2.8:

$$\nu = \frac{\Delta E}{h} = \frac{2\mu}{h} B_0 \tag{2.9}$$

Tale frequenza ν , detta *frequenza di Larmor*, si può esprimere in funzione del rapporto giromagnetico e del campo magnetico esterno:

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (2.10)$$

In un comune scanner MR, con l'intensità del campo magnetico statico pari a 1.5T, la frequenza di Larmor per ^1H é approssimativamente di 63.87 MHz.

2.2.1 Magnetizzazione di un sistema di Spin

Nelle analisi di risonanza magnetica, si traggono informazioni dal comportamento dei nuclei all'interno dei diversi materiali. Visto l'elevato contenuto di molecole d'acqua e di lipidi si sfrutta il segnale NMR derivante dal sistema di spin protonici, ovvero derivante dai nuclei degli atomi di idrogeno presenti nei tessuti biologici. In assenza di un campo magnetico esterno, come già detto, i due orientamenti possibili del momento magnetico nucleare, lungo la direzione di riferimento, sono equiprobabili.

Quando il sistema di spin é sottoposto ad un campo magnetico esterno, ciascun momento magnetico tende ad allinearsi parallelamente o antiparallelamente alla direzione del campo. I due orientamenti non sono più equiprobabili e si avrà una prevalenza numerica di protoni con momento magnetico allineato parallelamente al campo, in quanto questo risulta essere lo stato più stabile corrispondente al livello di minore energia (Figura 2.3). Si tratta di un equilibrio dinamico, con continue transizioni da uno stato energetico ad un altro, ma in ogni istante, sul totale degli spin, vi sarà una lieve prevalenza numerica di quelli con momento magnetico parallelo al campo esterno. La distribuzione degli spin, nei due possibili

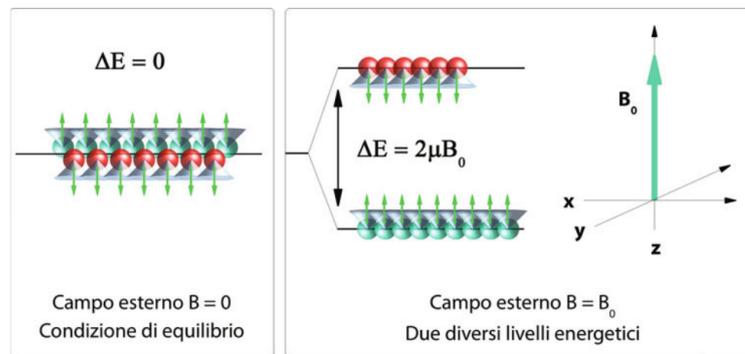


Figura 2.3: Splitting dei livelli energetici dovuta all'applicazione di un campo magnetico statico B_0 diretto lungo l'asse z .

stati, segue la *statistica di Boltzmann*:

$$\frac{n_{\downarrow}}{n_{\uparrow}} = e^{-\frac{(E_{\downarrow} - E_{\uparrow})}{k_B T}} = e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}} \quad (2.11)$$

dove n_{\uparrow} é il numero di spin protonici per unità di volume allineati parallelamente al campo e n_{\downarrow} il numero di quelli allineati antiparallelamente, ΔE é la differenza di energia tra i due stati, k_B é la costante di Boltzmann (1.38×10^{-23} J/K) e T é la temperatura espressa in Kelvin. A temperatura ambiente e con un campo magnetico statico pari a 1.5 T, il numero degli spin allineati parallelamente al campo rispetto a quelli allineati antiparallelamente é piccolo, infatti é di solo 1 su 10^5 . Tuttavia questo squilibrio, anche se molto lieve, é sufficiente a far nascere un vettore di magnetizzazione netta \mathbf{M} , nella direzione del campo

esterno. \mathbf{M} tiene conto del comportamento collettivo del sistema di spin ed é definito come il numero di spin protonici per unità di volume n , moltiplicato per il momento magnetico medio $\langle \boldsymbol{\mu} \rangle$, ovvero come la media dei momenti magnetici per unità di volume:

$$\mathbf{M} = n \langle \boldsymbol{\mu} \rangle = \sum_{i=1}^n \boldsymbol{\mu}_i \quad (2.12)$$

dove μ_i é il momento magnetico dell' i -esimo spin nucleare. In condizioni di equilibrio termico, il vettore di magnetizzazione netta di un sistema di spin, può essere espressa dalla seguente:

$$\mathbf{M} = \chi_m \mathbf{B}_0 \quad (2.13)$$

dove χ_m é la suscettività magnetica. Come si vede da questa equazione la magnetizzazione netta aumenta all'aumentare dell'intensità del campo magnetico applicato.

In presenza di un campo magnetico statico \mathbf{B}_0 diretto lungo l'asse z , il vettore di magnetizzazione netta \mathbf{M} precessa intorno alla direzione del campo come descritto dalle 2.14.

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma M_y B_0 \quad (2.14a)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\gamma M_x B_0 \quad (2.14b)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = 0 \quad (2.14c)$$

Risolvendo si ottiene l'espressione della magnetizzazione netta ad un certo istante di tempo t :

$$\mathbf{M}(t) = M_{x_0}(\mathbf{x} \cos \omega t - \mathbf{y} \sin \omega t) + M_{y_0}(\mathbf{x} \sin \omega t + \mathbf{y} \cos \omega t) + M_{z_0} \mathbf{z} \quad (2.15)$$

Misurando la precessione del vettore \mathbf{M} generato da un sistema di spin, si può stimare la densità protonica n . La misura diretta di tale vettore, é complicata dal fatto che il campo magnetico ad esso associato ha un'intensità inferiore di diversi ordini di grandezza rispetto al campo magnetico statico. É comunque da notare che la magnetizzazione longitudinale é proporzionale al campo applicato, per questo motivo macchine di risonanza magnetica con campi magnetici più intensi, permettono di generare segnali più elevati, con immagini caratterizzate da un miglior rapporto segnale-rumore e danno la possibilità di diminuire i tempi di acquisizione.

2.2.2 Eccitazione di un sistema di spin e ricezione del segnale

Non potendo misurare direttamente la magnetizzazione netta, si utilizza un approccio indiretto, cioè il sistema di spin viene portato fuori dalla condizione di equilibrio e se ne studia la risposta. Vengono applicati una serie di impulsi alla frequenza di risonanza degli spin protonici per portare il sistema fuori dalla condizione di equilibrio, rendendo possibile la misura della magnetizzazione e quindi della densità protonica. Nella risonanza magnetica nucleare vengono utilizzate delle particolari bobine a radio frequenza che trasmettono un impulso elettromagnetico $\mathbf{B}_1(t) = B_1(\cos \omega t \mathbf{x} - \sin \omega t \mathbf{y})$ a frequenza pari alla frequenza di Larmor, in modo da produrre un'eccitazione del sistema di spin. L'energia fornita al tessuto dall'impulso di eccitazione a radiofrequenza (RF) sarà tanto maggiore quanto più lunga é la durata dell'impulso stesso.

Si può dimostrare che il vettore \mathbf{M} compie un moto a spirale detto *nutazione*. L'angolo θ attorno a cui avviene la rotazione è direttamente proporzionale all'intensità del campo magnetico applicato \mathbf{B}_1 , alla durata di tale impulso T e al rapporto giromagnetico del nucleo in esame, come espresso dalla 2.16.

$$\theta = \gamma B_1 T \quad (2.16)$$

Dall'equazione 2.16 si vede che è possibile stabilire la durata dell'impulso elettromagnetico affinché la magnetizzazione netta ruoti di un angolo θ detto *flip angle*.

Il vettore magnetizzazione a causa dell'impulso elettromagnetico esterno viene ruotato sul piano trasversale e qui continua a precessare alla frequenza di Larmor. Per misurare la variazione subita dal vettore di magnetizzazione netta, si sfrutta la legge di induzione di Faraday. Infatti, a causa della precessione di Larmor, la bobina ricevente registrerà una variazione nel tempo della densità di flusso del campo magnetico della magnetizzazione trasversale.

2.2.3 Meccanismo di Rilassamento di un sistema di Spin Nucleare

A seguito dell'impulso elettromagnetico, il sistema di spin protonici si trova in una configurazione diversa da quella di equilibrio conseguente all'applicazione del campo magnetico statico. Tuttavia, appena cessato l'impulso a radiofrequenza, tale configurazione tende a essere raggiunta nuovamente con il coinvolgimento di una serie di fenomeni detti di *Rilassamento*. La conseguenza di tali fenomeni sono la progressiva scomparsa del vettore di magnetizzazione trasversale nel piano xy e il ritorno al valore iniziale della magnetizzazione longitudinale lungo la direzione z (Fig. 2.4). In assenza di qualsiasi impulso RF, i

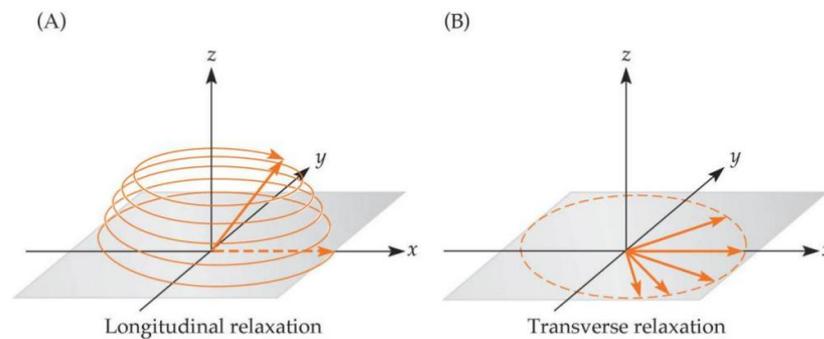


Figura 2.4: Rilassamento longitudinale (A) e trasversale (B).

momenti magnetici nucleari effettuano un moto di precessione casuale attorno al campo statico, alla propria frequenza di Larmor. La componente trasversale, M_{xy} , della magnetizzazione risulta nulla e la bobina non rivela alcun segnale. L'applicazione di un impulso RF a 90° porta la magnetizzazione sul piano xy . Al termine dell'impulso RF, gli spin nucleari risentono nuovamente del solo campo statico, \mathbf{B}_0 , e riprendono il moto di precessione attorno ad esso. Tuttavia, la loro precessione non è più casuale poichè l'impulso RF ha generato una componente trasversale, M_{xy} , non nulla. La precessione coerente degli spin nucleari fa sì che questa componente ruoti attorno a \mathbf{B}_0 alla frequenza di Larmor. La variazione di flusso del campo magnetico ad essa associato, genera, per effetto di induzione magnetica, una *f.e.m.*

sulla bobina di ricezione. Al termine dell'applicazione dell'impulso RF, il sistema è interessato da una serie di meccanismi di interazione e di scambi di energia che causano il riallineamento della magnetizzazione al campo magnetico statico, \mathbf{B}_0 . In particolare, il ritorno all'equilibrio della magnetizzazione si deve a due processi distinti, chiamati processi di rilassamento, che determinano l'andamento temporale delle componenti longitudinale e trasversale della magnetizzazione. Tenendo conto di tali meccanismi e della simmetria cilindrica di cui gode il sistema, il comportamento delle componenti della magnetizzazione è descritto dalle Equazioni di Bloch:

$$\begin{aligned}\frac{dM_x}{dt} &= \gamma M_y B_0 - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma M_x B_0 - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= -\left(\frac{M_z - M_0}{T_1}\right)\end{aligned}\quad (2.17)$$

dove T_1 e T_2 hanno le dimensioni di un tempo e prendono il nome, rispettivamente, di tempo di rilassamento longitudinale (o spin-reticolo) e tempo di rilassamento trasversale (o spin-spin).

A causa delle reciproche interazioni tra gli spin nucleari, i momenti magnetici effettuano un moto di precessione attorno al campo \mathbf{B}_0 con frequenze di Larmor leggermente differenti tra loro, determinando un decadimento esponenziale di M_{xy} con costante di tempo T_2 . La soluzione della 2.17 per la componente M_{xy} descrive il decadimento esponenziale al variare del tempo:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.18)$$

La costante di tempo T_2 , analogamente a quanto accade per il rilassamento spin-reticolo, indica il tempo impiegato dalla magnetizzazione trasversale per ridursi del 63% rispetto al suo valore iniziale.

In realtà, la principale causa della perdita di coerenza di fase è rappresentata dall'inomogeneità del campo magnetico esterno. Queste, infatti, contribuiscono sensibilmente al decadimento esponenziale della magnetizzazione trasversale, che avverrà in tempi molto più rapidi. Il tempo di decadimento che tiene conto di questo ulteriore contributo viene detto tempo di rilassamento effettivo, T_2^* , ed è dato dalla relazione:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.19)$$

dove T_2 indica il tempo di decadimento relativo alle interazioni tra spin, e T_2' il tempo di decadimento dovuto alle inomogeneità del campo magnetico esterno. Tuttavia, a differenza delle inomogeneità causate dalle interazioni fra spin (intrinseca), l'inomogeneità del campo magnetico esterno (estrinseca) non è di natura casuale. Proprio grazie alla sua diversa natura, il contributo al rilassamento trasversale può essere facilmente eliminato tramite l'adozione di una particolare tecnica di acquisizione denominata *spin-echo*.

A causa di scambi energetici con l'ambiente circostante, d'altra parte, M_z tende esponenzialmente a tornare al suo valore di equilibrio, con costante di tempo T_1 . La soluzione della 2.17 per la componente longitudinale descrive il comportamento della componente M_z al variare del tempo:

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad (2.20)$$

Tale comportamento mostra che il ripristino dell'equilibrio termico tra il sistema di spin e il reticolo segue un andamento esponenziale. La costante di tempo T_1 esprime, quindi, il tempo necessario affinché la magnetizzazione longitudinale torni al 63% del suo valore originario, M_0 .

2.2.4 Formazione delle immagini RM

Al segnale a radiofrequenze proveniente dai campioni non è associata un'informazione di tipo spaziale. Le onde RF si propagano in ogni direzione dello spazio e sono rilevate dalle bobine, le quali misurano un segnale a prescindere dalla sua provenienza. Per ricostruire l'immagine occorre eccitare in modo selettivo uno strato o un volume definito di tessuto e, al suo interno, attribuire al segnale proveniente da diverse regioni un'opportuna codifica, ovvero una differenziazione secondo un criterio prestabilito e con la possibilità di decodifica successivamente all'acquisizione. Quest'operazione è resa possibile grazie all'azione di campi magnetici aggiuntivi, spazialmente non uniformi, detti gradienti, che permettono di alterare la frequenza e la fase dei segnali prodotti in modo controllato [38].

Per definire e contemporaneamente localizzare un voxel, sono necessari almeno tre *step* (Figura 2.5):

1. individuare la sezione alla quale appartiene il voxel di cui si registra il segnale (*selezione dello strato, gradiente lungo z*);
2. individuare a quale colonna della sezione stessa appartiene il voxel (*codifica di frequenza, gradiente lungo y*);
3. individuare a che livello si trova il voxel sulla colonna individuata (*codifica di fase, gradiente lungo x*).

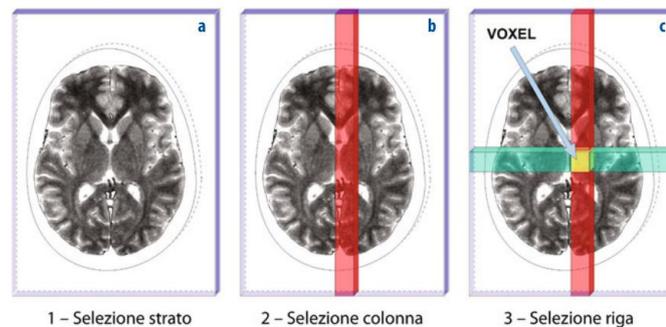


Figura 2.5: Rappresentazione grafica dei tre step necessari per la localizzazione spaziale di un segnale RM.

I gradienti vengono applicati lungo le tre dimensioni e servono a modulare l'intensità del campo magnetico principale, senza variarne la direzione. L'applicazione del gradiente lungo un certo asse, conferisce al campo magnetico sperimentato dagli spin lungo tale asse, valori dipendenti in modo lineare dalla coordinata spaziale lungo la quale è applicato, sia essa x , y o z . Il campo magnetico totale \mathbf{B} ad un generico istante di tempo τ , agente sul sistema di spin in una data posizione spaziale (x,y,z) , sarà quindi una combinazione lineare del campo magnetico statico e dei gradienti applicati:

$$\mathbf{B}(\tau) = \mathbf{B}_0 + \mathbf{G}_x(\tau)\mathbf{x} + \mathbf{G}_y(\tau)\mathbf{y} + \mathbf{G}_z(\tau)\mathbf{z} \quad (2.21)$$

Ricordando che $\omega = \gamma\mathbf{B}$, con \mathbf{B} dato dall'equazione 2.21, e sostituendo nell'equazione della magnetizzazione trasversale ($M_{xy} = M_{xy_0} e^{-\frac{t}{T_2}} e^{-i\omega t}$) si ottiene l'equazione della magnetizzazione trasversale in funzione del tempo di rilassamento T_2 , del campo magnetico statico B_0 e dei gradienti lungo i tre assi:

$$M_{xy}(x, y, z, t) = M_{xy_0}(x, y, z) e^{-\frac{t}{T_2}} e^{-i\gamma B_0 t} e^{-i\gamma \int_0^t (G_x(\tau)x + G_y(\tau)y + G_z(\tau)z) d\tau} \quad (2.22)$$

Il segnale di Risonanza Magnetica al variare del tempo, é dato dalla somma della variazione della magnetizzazione trasversale proveniente da tutti i voxel eccitati:

$$S(t) = \int_x \int_y \int_z M_{xy}(x, y, z, t) dx dy dz \quad (2.23)$$

quindi combinando le equazioni 2.22 e 2.23, si ottiene l'equazione del segnale registrato dall'antenna ricevente:

$$S(t) = \int_x \int_y \int_z M_{xy_0}(x, y, z) e^{-\frac{t}{T_2}} e^{-i\omega_0 t} e^{-i\gamma \int_0^t (G_x(\tau)x + G_y(\tau)y + G_z(\tau)z) d\tau} dx dy dz \quad (2.24)$$

K-spazio

Il K - spazio, o spazio reciproco, consiste in una matrice bidimensionale i cui elementi complessi rappresentano valori di frequenze spaziali, negativi e positivi. La matrice è composta da quattro quadranti ed è centrata sul valore di frequenza spaziale nulla. Gli elementi della matrice vengono memorizzati lungo la direzione k_y dal gradiente di codifica di fase, e lungo la direzione k_x dal gradiente di codifica in frequenza (Figura 2.6). Il valore corrispondente alla frequenza spaziale nulla non dà alcuna informazione sull'immagine, se non il valore costante del segnale su tutta l'immagine.

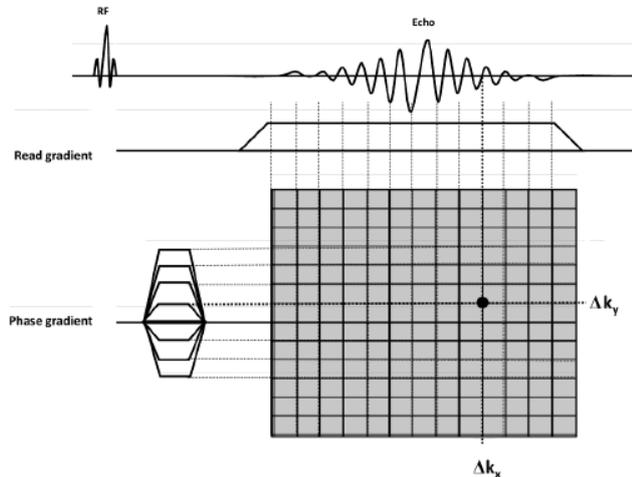


Figura 2.6: Matrice di acquisizione del K-spazio. Quando tutti i punti vengono coperti, viene effettuata la trasformata di Fourier 2D per ricostruire l'immagine.

I valori in frequenza vicini all'origine, corrispondenti a frequenze spaziali basse, ricostruiscono una mappa del segnale a bassa risoluzione; invece, i valori vicino ai bordi del K-spazio, corrispondenti a frequenze spaziali più elevate, danno informazioni sui dettagli dell'immagine.

2.2.5 Le Sequenze

Per indicare un protocollo di acquisizione in risonanza magnetica viene utilizzato il termine sequenza. Gli obiettivi comuni a tutte le sequenze sono quelli di produrre un segnale misurabile attraverso la creazione di una magnetizzazione trasversale, la definizione di una codifica spaziale per la ricostruzione dell'immagine e la generazione di un'opportuna tipologia di contrasto. Il funzionamento di ciascuna sequenza può essere analizzato utilizzando il diagramma temporale, mostrando l'azione reciproca dei gradienti e impulsi RF con la generazione e raccolta del segnale.

I parametri che definiscono la sequenza di acquisizione, detti parametri estrinseci, sono il Tempo di Eco (T_E), il Tempo di ripetizione (T_R), il *flip angle* (FA), il campo di vista o *field of view* (FOV), lo spessore della sezione, la dimensione della matrice ed altri, che sono specifici e caratterizzano alcune sequenze. I parametri che invece caratterizzano i tessuti, ed essendo legati alla loro struttura molecolare e composizione chimica permettono di differenziarli, sono i tempi di rilassamento T_1 e T_2 , la densità di spin o densità protonica (DP). Variando i parametri estrinseci in maniera opportuna è possibile ottenere un'immagine condizionata prevalentemente da uno dei parametri intrinseci; si parla, in questo caso, di contrasto pesato o valutato in T_1 , in T_2 o in densità protonica, descritti precedentemente. Di seguito si riporta la descrizione delle sequenze più utilizzate in questo lavoro e del ruolo dei parametri estrinseci in ciascuna di essa.

La Sequenza Spin-Echo

La principale caratteristica di una sequenza **Spin-Echo (SE)** è la sua capacità di conferire alle immagini con contrasto legato al rilassamento trasversale un reale contrasto T_2 -dipendente, perché essa è strutturata in modo da eliminare i contributi che determinano un rilassamento trasversale T_2^* . Come si può vedere nello schema in Figura 2.7, la sequenza parte con un impulso che provoca il ribaltamento della magnetizzazione longitudinale sul piano trasversale che per questa sua caratteristica è denominato impulso a 90° . Dopo

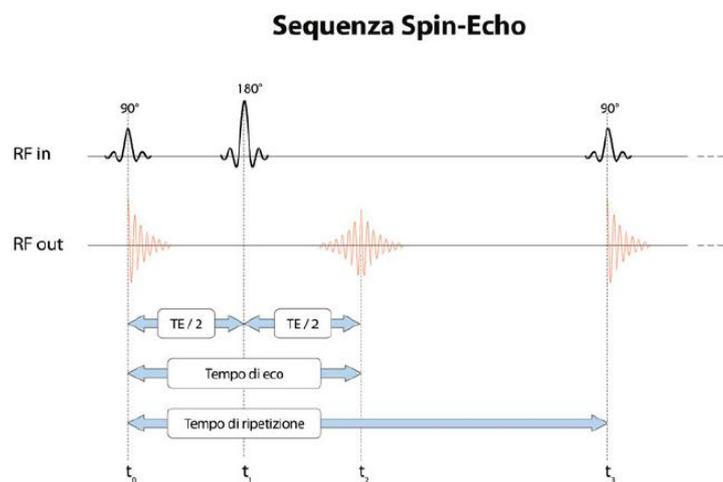


Figura 2.7: Diagramma temporale parziale di sequenza a eco di spin. Il tempo di eco (TE) è pari al doppio dell'intervallo di tempo tra il primo impulso e l'impulso di rifocalizzazione a 180° . Il tempo di ripetizione (TR) è il tempo tra gli impulsi di eccitazione a 90° .

un certo tempo si applica un nuovo impulso RF, di intensità doppia rispetto al precedente, e dopo un pari intervallo di tempo si nota la comparsa di un segnale RF. La sequenza si ripete poi identicamente un certo numero di volte. Questo secondo impulso è detto impulso a 180° o anche impulso di eco perché, oltre a ribaltare la magnetizzazione longitudinale di 180° , è in grado di rifocalizzare gli spin che nel frattempo si erano defasati a causa delle disomogeneità locali di campo magnetico, facendo sì che gli spin più veloci, che si sono portati in vantaggio rispetto a quelli più lenti, vengano invertiti di posizione. In tal modo, esisterà nuovamente un tempo al quale gli spin più veloci torneranno a sovrapporsi a quelli più lenti, ritornando per breve tempo ad avere fasi identiche o molto simili, e generando così di nuovo un segnale misurabile, detto *eco del segnale di Free Induction Decay* (FID).

Il procedimento si può ripetere ancora, somministrando un nuovo impulso e generando un ulteriore eco di segnale. L'interpolazione tra questi picchi di segnale ottenuti per mezzo dell'impulso di eco traccia una nuova curva di decadimento del segnale trasversale. Essa ha un andamento verso lo zero meno ripido dell'altra, perché l'impulso di rifocalizzazione la rende indipendente dalle disomogeneità locali del campo magnetico, i cui effetti sono recuperati dalla rimessa in fase degli spin. Il pur meno accentuato effetto di decadimento del segnale ancora presente è dovuto alla presenza delle interazioni spin-spin, e la curva presenta quindi comunque un andamento di decrescita verso zero, ma non più dipendente dal T_2^* , bensì dal T_2 reale dei tessuti, come se non vi fossero disomogeneità locali nel campo magnetico. Nelle sequenze così strutturate, ove l'eco di segnale sia generata dalla presenza di un impulso RF di rifocalizzazione, il segnale ottenuto darà nell'immagine un contrasto T_2 -pesato. I tipi di contrasto generalmente ottenibili con le sequenze SE convenzionali sono quelli T_1 , T_2 e DP. La pesatura T_1 può essere aumentata riducendo entro certi limiti il T_R , mentre la pesatura in T_2 può essere aumentata incrementando il T_E .

La Sequenza Carr Purcell Meiboom Gill o CPMG

Questa tecnica utilizza la sequenza: $90_x - [\tau - 180_y - \tau]_n$. L'impulso a 180° viene dato lungo y anziché lungo x in modo da ottenere la rifocalizzazione del segnale lungo y . Con l'applicazione dell'impulso a 180° i vettori che ruotavano più veloci (verso orario) vengono ruotati di 180° lungo y e vanno a prendere il posto di quelli più lenti (verso antiorario). La situazione opposta accade per quelli più lenti. Considerando che i vettori, anche dopo l'impulso a 180° , continuano a ruotare nello stesso verso, si ottiene una rifocalizzazione del segnale. Anche con questa tecnica, come nella Carr Purcell, il segnale viene costruito in un singolo esperimento che consiste nell'applicazione di un impulso iniziale di 90° e di una serie successiva di impulsi a 180° . La sequenza $\tau - 180_y - \tau$ dopo l'impulso di 90° viene ripetuta n volte in un singolo esperimento e possibilmente si valutano i segnali di eco pari, ovvero quelli caratterizzati da n pari in modo da cancellare eventuali errori nella larghezza degli impulsi. Dai campioni del segnale ottenuti in questo modo è possibile ricavare il valore di T_2 usando opportune procedure di *fitting*.

La Sequenza Saturation-Recovery o SR

Il tempo di rilassamento T_1 è il tempo richiesto per il sistema di recupero al 63% del suo valore di equilibrio dopo che è stato esposto ad un impulso a 90° . Per misurare questa volta, parecchie sequenze di impulsi

a radio frequenza differenti possono essere impiegati. La sequenza ad impulsi di Saturazione Parziale (*Saturation Recovery*) é la piú semplice sequenza in Risonanza Magnetica.

Se al tempo zero la magnetizzazione all'equilibrio M_0 é sottoposta ad un impulso a 90° , sará ribaltata nel piano xy . Dopo un tempo di ritardo (o tempo di ripetizione T_R , il sistema di spin viene sottoposto ad un secondo impulso di 90° (vedi Figura 2.8), che porta la magnetizzazione nel piano xy dove può essere monitorato il FID.

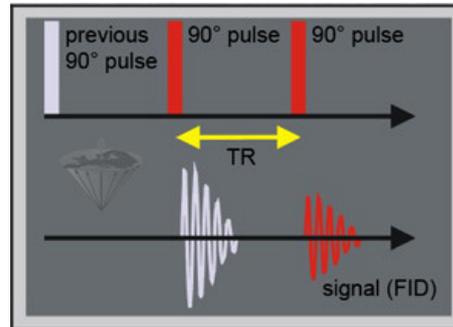


Figura 2.8: Diagramma ad impulsi di sequenza *Saturation Recovery*, costituito da impulsi a 90° . Il tempo tra due gli impulsi consecutivi é chiamato tempo di ripetizione (T_R). Quando T_R non é abbastanza lungo per permettere alla magnetizzazione di ritornare completamente all'equilibrio (cioé, $T_R \ll 5 \times T_1$), l'intensità del segnale del FID é inferiore all'intensità del segnale massimo possibile.

Se T_R é uguale o superiore a 5 volte T_1 , la magnetizzazione nel piano xy é uguale a M_0 .

La Sequenza Inversion Recovery o IR

L'*Inversion Recovery* (**IR**) é una tecnica utilizzata in associazione alle tecniche a eco di spin e a eco di gradiente. Questa tecnica utilizza la sequenza $180_x - \tau - 90_x$.

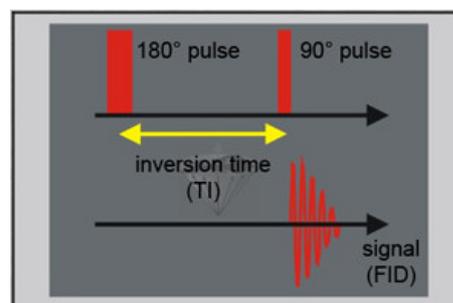


Figura 2.9: Diagramma ad impulsi di sequenza *Inversion Recovery*, costituito da un primo impulso a 180° e un secondo impulso a 90° .

Essa prevede quindi di inviare un primo impulso a 180° diretto lungo l'asse x , di attendere un tempo T_I , di dare un altro impulso a 90° lungo l'asse x e di andare a leggere l'ampiezza del segnale. Durante il T_I , i protoni appartenenti ai diversi materiali seguono il processo di rilassamento con i loro tempi T_1 caratteristici, la magnetizzazione longitudinale M_z cresce gradualmente dal valore minimo $-M_z(0)$, raggiunto dopo l'impulso a 180° , verso il valore $+M_z(0)$, che si ha in presenza del solo campo esterno statico. Il *rate* di recupero é determinato da T_1 . Se dopo un certo tempo di ritardo, detto tempo di inversione T_I , si sottopone il sistema ad un impulso di 90° , la magnetizzazione $M_z(T_I)$ diventerá osservabile nel piano xy

come FID. L'impulso di 90° è finalizzato a produrre un ribaltamento della magnetizzazione longitudinale sul piano trasversale (vedi Figura 2.9).

La misura di T_1 viene iniziata utilizzando nella sequenza un τ molto basso, circa zero, successivamente al termine di ogni acquisizione il valore di T_I è incrementato di volta in volta fino ad eguagliare il tempo in cui la magnetizzazione longitudinale ha raggiunto il suo valore di equilibrio. Nel caso più semplice, il ritorno all'equilibrio è una funzione mono-esponenziale:

$$M_z(T_I) = A \times (1 - 2 \times e^{-T_I/T_1}) \quad (2.25)$$

dove A rappresenta un fattore di intensità mentre T_1 e T_I sono i tempi caratteristici.

L'entità di quest'ultima, responsabile del segnale, dipenderà dunque in modo diretto dal valore di T_I scelto: un opportuno valore di T_I può selettivamente ridurre fino ad annullare il segnale proveniente da alcuni tipi di materiale.

2.3 La Risonanza Elettronica di Spin - ESR

La **Risonanza Elettronica di Spin (ESR)** o **Risonanza Paramagnetica Elettronica (EPR)** è una tecnica spettroscopica applicabile solo a sistemi con un momento angolare di spin elettronico netto; tuttavia, un ragionevole numero di sistemi soddisfano questa condizione. Questa tecnica permette di ricavare informazioni sulle caratteristiche microscopiche dei sistemi studiati. Poiché le molecole stabili solitamente non presentano un momento di dipolo magnetico elettronico netto, la risonanza paramagnetica elettronica è applicabile a determinati sistemi quali:

1. *Radicali liberi* sia nella fase solida che nella fase liquida e gassosa, sia stabili che instabili con breve vita media ;
2. *Sistemi con elettroni di conduzione* quali metalli e semiconduttori;
3. *Difetti di punto (localizzate nelle imperfezioni dei cristalli) nei solidi*, cioè imperfezioni localizzate nel reticolo, quali impurità chimiche, vacanze reticolari, atomi interstiziali, etc.;
4. *Biradicali*. Queste sono molecole contenenti due elettroni non accoppiati sufficientemente lontani l'uno dall'altro tale che l'interazione tra loro è molto debole. La molecola si comporta come se i radicali liberi interagissero leggermente.
5. *Sistemi nello stato di tripletto (due elettroni spaiati)*. Alcune di queste molecole hanno uno stato di tripletto nello stato ground; altri richiedono una eccitazione, o termica o ottica.
6. *Sistemi con tre o più elettroni spaiati*.
7. *La maggior parte degli ioni dei metalli di transizione e delle terre rare*.
8. *Sistemi biologici* quali emoglobina, acidi nucleici ed enzimi.

Il fenomeno dell'ESR si basa sull'assorbimento di radiazione elettromagnetica della regione delle microonde da parte di sostanze paramagnetiche.

2.3.1 Spin e momento magnetico dell'elettrone

Il concetto di spin elettronico è stato suggerito da **Uhlenbeck e Goudsmit** nel 1925 per spiegare lo *splitting* delle righe negli spettri elettronici degli atomi dei metalli alcalini in un campo magnetico. Tale *splitting*, noto come *effetto Zeeman*, non poteva aver origine da un momento angolare orbitale, che è pari a zero per gli elettroni negli orbitali s di un atomo di metallo alcalino. Le funzioni di spin sono state introdotte teoricamente da Pauli nel 1926, a completamento delle funzioni spaziali. Più tardi, Dirac dimostrò lo spin viene fuori senza ulteriori postulati da un trattamento relativistico della meccanica quantistica.

Si segue in genere la procedura di Pauli, secondo cui ad un elettrone è assegnato un numero quantico di spin $S = 1/2$. In presenza di un forte campo magnetico esterno \vec{B} , entrerà in gioco un secondo numero quantico (magnetico) $M_S = +1/2$ o $M_S = -1/2$, e le funzioni associate ad M_S sono indicate rispettivamente con α e β . Lo spin può essere rappresentato da un vettore \vec{S} che precessa intorno a \vec{B} nella direzione z.

La lunghezza di questo vettore è $|\vec{S}| = \hbar\sqrt{S(S+1)} = \hbar\sqrt{3}/2$, dove $\hbar = h/2\pi$ ed h è la costante di Planck. La componente S_z nella direzione z è $\hbar M_s = +\hbar/2$ o $-\hbar/2$ dove il primo è parallelo mentre il secondo è antiparallelo alla direzione di z. Lo spin con $M_s = +1/2$ è indicato anche come spin *up* (\uparrow) ed α , e la sua controparte con $M_s = -1/2$ ed è chiamata spin *down* (\downarrow) e β . Mentre precessa attorno a \vec{B} , il vettore \vec{S} traccia un'area conica con un angolo di semiapertura di $\arccos(1/\sqrt{3})$. Le componenti S_x ed S_y , perpendicolari alla direzione z di \vec{B} , non possono essere determinate individualmente; tuttavia la somma dei loro quadrati, $S_x^2 + S_y^2 = |\vec{S}|^2 - S_z^2 = \hbar[S(S+1) - M_s^2] = \hbar[3/4 - 1/4] = \hbar/2$ è una quantità osservabile.

Grazie al suo spin, un elettrone possiede un *momento magnetico* $\vec{\mu}_e$ che è proporzionale a \vec{S} .

$$\vec{\mu}_e = [g_e(-e)/(2m_e)] \vec{S} \quad (2.26)$$

con $|\vec{\mu}_e| = [g_e(-e)/(2m_e)] \hbar\sqrt{S(S+1)}$ e $\mu_{e,z} = [g_e(-e)/(2m_e)] \hbar M_s$. Qui, g_e è il *fattore g* (adimensionale) dell'elettrone, che è pari a 2.0023 per un elettrone libero (0.0023 è la correlazione relativistica), e è la carica elementare, ed m_e è la massa a riposo dell'elettrone. Fissando $\hbar e/(2m_e) = \mu_B = 9.2741 \cdot 10^{-24}$ A \cdot m² o J \cdot T⁻¹, dove μ_B è il *magnetone di Bohr*, l'equazione precedente diventa:

$$\vec{\mu}_e = -[g_e\mu_B/\hbar] \vec{S} \quad (2.27)$$

dove $|\vec{\mu}_e| = g_e\mu_B\sqrt{S(S+1)} = g_e\mu_B\sqrt{3}/2$ e $\mu_{e,z} = -g_e\mu_B M_s = -g_e\mu_B(\pm 1/2)$. Come $g_e \approx 2$, $|\vec{\mu}_e| \approx \mu_B\sqrt{3}$ e $\mu_{e,z} \approx \mp\mu_B$. A causa della carica negativa dell'elettrone, la direzione di $\vec{\mu}_e$ è opposta a quella di \vec{S} [39].

2.3.2 Splitting Zeeman e condizioni di risonanza

In virtù di questo momento magnetico $\vec{\mu}_e$, l'elettrone interagisce col campo magnetico esterno \vec{B} , l'energia E di interazione è uguale al valore negativo del prodotto scalare tra $\vec{\mu}_e$ e \vec{B} .

Pertanto, questa energia è:

$$E = -\vec{\mu}_e \cdot \vec{B} = -\mu_{e,z}B = -(-g_e\mu_B M_S)B = +g_e\mu_B M_S B \quad (2.28)$$

dove $|\vec{B}| = B$ è l'intensità del campo, e $\mu_{e,z} = (-g_e\mu_B M_S)B$. Pertanto, l'energia E è diversa per i due tipi di spin, vale a dire:

$$\begin{aligned} E_+ &= (+1/2)g_e\mu_B B \text{ per } M_S = +1/2 \text{ (spin up; } \alpha) \\ E_- &= (-1/2)g_e\mu_B B \text{ per } M_S = -1/2 \text{ (spin down; } \beta) \end{aligned} \quad (2.29)$$

La differenza $E_+ - E_- = g_e\mu_B B$ è lo *splitting* Zeeman per l'elettrone, che è proporzionale alla forza del campo magnetico esterno applicato \vec{B} . Le transizioni $E_+ \rightleftharpoons E_-$, tra i due livelli, vale a dire, l'inversione degli spin $\alpha \rightleftharpoons \beta$, nel rispetto delle regole di selezione $\Delta M_S = \pm 1$. Queste transizioni possono essere indotte da radiazione elettromagnetica $h\nu$, a condizione che:

1. la direzione del campo magnetico associato a questa radiazione è perpendicolare a quella (z) del campo magnetico esterno \vec{B} , cioè, giace nel piano xy, e
2. l'energia della radiazione è uguale a quella dello *Splitting Zeeman*:

$$h\nu = E_+ - E_- = g_e\mu_B B \quad (2.30)$$

una relazione nota come la *condizione di risonanza*. Questa condizione può essere espressa come:

$$\nu = g_e(\mu_B/h)B = \gamma_e B \quad \text{o} \quad \omega = g_e(\mu_B/\hbar)B = 2\pi\gamma_e B \quad (2.31)$$

dove ν (in Hz = s⁻¹) è la frequenza della radiazione elettromagnetica, ed $\omega = 2\pi\nu$ è la frequenza circolare, che è anche la frequenza dello spin \vec{S} che precessa attorno a \vec{B} (*frequenza di Larmor*) alla risonanza. Il fattore di conversione della frequenza ν nella forza del campo B, $\gamma_e = \nu/B = g_e\mu_B/h$, è chiamato rapporto *giromagnetico* dell'elettrone. Per $g_e = 2.0023$, $\gamma_e = 2.8024 \cdot 10^{10}$ Hz/T = 28.024 MHz/mT.

Per soddisfare la condizione di risonanza, si può variare ν o B o entrambi. Per motivi tecnici, la frequenza ν è mantenuta costante e la forza del campo B è variata per portarla al valore a cui è soddisfatta la condizione di risonanza. Si usano generalmente le microonde (MW) nella banda X con una frequenza ν di circa 9500 MHz, che richiede un campo B di 340 mT [39].

Quando un atomo o ione libero viene posto in un campo magnetico \vec{H} , si può dimostrare che l'interazione tra i momenti di dipolo magnetico legati al momento angolare orbitale \vec{L} ed al momento angolare

di spin \vec{S} (entrambi in unità di \hbar) con il campo viene descritta dalla seguente Hamiltoniana denominata *Hamiltoniana Zeeman* [40, 41]:

$$\hat{\mathcal{H}}_{Zeeman} = -\mu_B(\vec{L} + g_e\vec{S}) \cdot \vec{H} \quad (2.32)$$

dove $\mu_B = \frac{e\hbar}{2mc} = 9.27408 \cdot 10^{-28} \text{J/G}$ è il magnetone di Bohr e g_e è il fattore di splitting spettroscopico di spin elettronico il cui valore è 2.00232.

Nel caso di accoppiamento L-S e di campi magnetici dell'ordine di 10^3 Gauss (solitamente utilizzati in un esperimento ESR), applicando il teorema di Landè è possibile, definendo l'operatore di momento magnetico totale $\vec{\mu}_J$, riscrivere l'Hamiltoniana $\hat{\mathcal{H}}_{Zeeman}$ nella forma

$$\hat{\mathcal{H}}_{Zeeman} = -\vec{\mu}_J \cdot \vec{H} = \mu_B g_J \vec{J} \quad (2.33)$$

dove $\vec{J} = \vec{L} + \vec{S}$ rappresenta il momento angolare totale in unità di \hbar e g_J è il fattore di Landè la cui espressione è la seguente:

$$g_J = \frac{(1 + g_e)J(J + 1) + (1 - g_e)[L(L + 1) - S(S + 1)]}{2J(J + 1)}. \quad (2.34)$$

Se il campo magnetico statico è applicato nella direzione z , indicando con m l'autovalore della componente \hat{J}_z del momento angolare, che può assumere valori interi tra $-J$ e J , la correzione all'energia dovuta all'interazione con il campo magnetico è

$$E_m = \mu_B g_J H m. \quad (2.35)$$

Si osserva quindi che la degenerazione che compete ad ogni livello con numero quantico J fissato [40] viene rimossa con l'applicazione del campo magnetico statico e i livelli energetici finali risultano equispaziati in energia $E_{m+1} - E_m = \mu_B g_J H$.

Avvenuto lo splitting dei livelli energetici tramite l'applicazione del campo magnetico statico \vec{H} , vengono indotte transizioni tra questi livelli per mezzo di un campo magnetico oscillante \vec{H}_1 perpendicolare al campo statico con la condizione che $|\vec{H}_1| \ll |\vec{H}|$. Affinché siano possibili tali transizioni è necessario però che sia rispettata la condizione di risonanza per cui la frequenza di oscillazione ω di \vec{H}_1 sia uguale a $\frac{\mu_B g_J H}{\hbar}$ e che sia soddisfatta la regola di selezione $\Delta m = 1$.

Come discusso nel capitolo precedente, il passaggio delle radiazioni ionizzanti attraverso la materia induce processi di ionizzazione ed eccitazione degli atomi e delle molecole del mezzo. Tali processi di natura microscopica sono all'origine di effetti macroscopici direttamente o indirettamente misurabili. In questo capitolo verranno presentati i concetti fondamentali della dosimetria delle radiazioni, i principali sistemi dosimetrici e verrà posta l'attenzione su due particolari tecniche dosimetriche quali la *Spettroscopia ESR* e la *dosimetria con gel di tipo Fricke*.

3.1 La Dosimetria delle Radiazioni

Il problema fondamentale comune a diverse branche scientifiche, come la fisica dello stato solido per lo studio dei difetti indotti da radiazioni, la medicina nucleare per la diagnosi e la terapia tramite radiofarmaci e radioterapia, l'ingegneria genetica per lo studio delle mutazioni somatiche nel DNA da particelle ionizzanti, ecc., è correlare gli effetti osservati alle caratteristiche fisiche del campo di radiazione. Poiché alla base di tali effetti (biologici, fisici, chimici) indotti dalle radiazioni ionizzanti vi è una cessione di energia alla materia, la conoscenza dell'energia assorbita dall'unità di massa del mezzo irradiato assume un ruolo fondamentale per la risoluzione del problema di cui sopra.

La dosimetria ha, appunto, come obiettivo principale la misura della dose assorbita che, come verrà meglio definita nei prossimi paragrafi, coincide con l'energia assorbita dall'unità di massa del mezzo irradiato.

Le grandezze introdotte in dosimetria per la descrizione delle varie fasi dei processi di trasferimento di energia dalle particelle alla materia, sono state denominate *grandezze dosimetriche*, in quanto il loro uso è peculiare di questa disciplina.

Le ultime definizioni per le grandezze ed unità in dosimetria sono state fornite dall'ICRU nel rapporto ICRU 60 (1998) [33] riportate nel seguito.

3.2 Le Grandezze Dosimetriche

Per la definizione della grandezza dosimetrica fondamentale che è la *dose assorbita* è necessaria l'introduzione di due concetti: l'energia depositata e l'energia impartita.

Si definisce *energia depositata*, ϵ_i , [33] l'energia rilasciata in una singola interazione, i ,

$$\epsilon_i = \epsilon_{in} - \epsilon_{out} + Q \quad (3.1)$$

dove ϵ_{in} è l'energia della particella ionizzante incidente (esclusa l'energia a riposo), ϵ_{out} è la somma delle energie di tutte le particelle ionizzanti presenti dopo l'interazione (escluse l'energia a riposo), Q è la variazione nelle energie a riposo del nucleo e di tutte le particelle interessate nell'interazione (Q è definita in modo tale da essere $Q > 0$ nel caso di diminuzione di energia a riposo e $Q < 0$ nel caso di aumento di energia a riposo)

L'*energia impartita*, ϵ , in un certo volume di un mezzo irradiato è la somma di tutte le energie depositate nel volume,

$$\epsilon = \sum_i \epsilon_i \quad (3.2)$$

dove la sommatoria è estesa su tutti gli eventi che comportano rilascio di energie nel volume considerato. L'energia impartita si esprime in Joule ed è una grandezza stocastica e come tale è soggetta a fluttuazioni casuali. Danno chiaramente contributo a ϵ soltanto le particelle ionizzanti che interagiscono nel volume considerato.

L'*energia impartita media*, $\bar{\epsilon}$, alla materia in un dato volume è definita [33]

$$\bar{\epsilon} = R_{in} - R_{out} + \sum Q \quad (3.3)$$

dove R_{in} rappresenta l'energia radiante di tutte le particelle ionizzanti cariche e neutre che entrano nel volume, R_{out} l'energia radiante di tutte le particelle ionizzanti cariche e neutre che escono dal volume e $\sum Q$ la somma di tutte le variazioni di energia a riposo dei nuclei e particelle elementari che si verificano nel volume (vale la stessa convenzione citata sopra per il segno di Q).

Introdotta l'energia impartita media, si può definire la *dose assorbita* D in un certo punto nel seguente modo [33]

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (3.4)$$

la cui unità di misura nel SI è il Gray (Gy) e $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J kg}^{-1}$. L'*intensità di dose assorbita*, che rappresenta la dose assorbita nell'unità di tempo, espressa in Gy s^{-1} , è definita come:

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} \quad (3.5)$$

Si deve prestare attenzione alla quantità $d\bar{\epsilon}$: essa rappresenta l'energia spesa in ionizzazioni ed eccitazioni da parte delle particelle primarie del campo di radiazione e dalle particelle secondarie cariche che esse producono. Se tutte le particelle secondarie prodotte dal campo primario dissipassero la propria energia all'interno del volume di massa dm considerato, la dose assorbita sarebbe pari al flusso di energia del campo di radiazione primario. In realtà, i secondari carichi interagiscono con atomi ed elettroni anche

fuori del volume, perché la distanza percorsa dalle particelle dipende dall'energia cinetica impartita dai primari. Allo stesso modo, non tutte le particelle secondarie prodotte nel volumetto dissipano la propria energia all'interno di questo. La dose assorbita dipende quindi non solo dal flusso primario di radiazione ma anche dalla distribuzione energetica dei flussi dei secondari e dalla distribuzione di materia nell'intorno del volumetto.

Il trasferimento di energia delle radiazioni direttamente ionizzanti al mezzo assorbente viene descritto tramite il *CEMA* (acronimo di *Converted Energy per unit MA*s) [33]

$$C = \frac{dE_c}{dm}, \quad (3.6)$$

dove dE_c è l'energia persa dalle particelle cariche, eccetto gli elettroni secondari, nelle collisioni elettroniche in un certo elemento di volume di specificato materiale e di massa dm . L'unità di misura del CEMA è $J\ kg^{-1}$. In modo analogo che per la dose assorbita si definisce l'*intensità di CEMA*.

Il trasferimento di energia delle radiazioni indirettamente ionizzanti al mezzo assorbente viene descritto dal *KERMA* (acronimo di *Kinetic Energy Released to the MATter*) [33]

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (3.7)$$

dove dE_{tr} è la somma delle energie cinetiche iniziali di tutte le particelle cariche prodotte da particelle indirettamente ionizzanti in un certo elemento di volume di specificato materiale e di massa dm . L'unità di misura del KERMA è il Gray.

In modo analogo che per la dose assorbita si definisce l'*intensità di KERMA*

$$\dot{K} = \frac{dK}{dt} \quad (3.8)$$

espressa anch'essa in $Gy\ s^{-1}$.

Si introduce infine la più antica delle grandezze dosimetriche: l'*esposizione X*, introdotta per descrivere la capacità dei raggi X di produrre ionizzazione in aria [33]:

$$X = \frac{dQ}{dm} \quad (3.9)$$

dove dQ è il valore assoluto della carica totale degli ioni di un segno prodotti in aria quando tutti gli elettroni e positroni liberati dai fotoni nell'elemento di volume di massa dm sono completamente fermati in aria. Nel SI delle unità di misura l'esposizione si esprime in $C\ kg^{-1}$.

L'*intensità di esposizione* è definita da:

$$\dot{X} = \frac{dX}{dt} \quad (3.10)$$

e si misura in $A\ kg^{-1}$ o $R\ s^{-1}$.

3.3 Gli Strumenti dosimetrici in ambito clinico

Negli ultimi decenni parallelamente all'aumento delle applicazioni pratiche dei trattamenti che fanno uso della radiazione come la radioterapia (RT) con diversi fasci di radiazione (elettroni, fotoni e, più di

recente adroni), la radiodiagnostica (RD), l'irraggiamento per la sterilizzazione dei prodotti medicinali e farmaceutici per uccidere i microrganismi patogeni, per la sterilizzazione attraverso le radiazioni dei prodotti alimentari per estendere la loro durata di conservazione), sono stati sviluppati sistemi dosimetrici in grado di controllare e supervisionare i processi di irradiazione.

Gli strumenti di misura utilizzati per le misure in ambito clinico come per la radioterapia e per la radiodiagnostica sono basati su un sistema di rivelazione delle radiazioni e su un sistema di elaborazione del segnale fornito dal rivelatore stesso [31]. A tali sistemi dosimetrici sono richieste caratteristiche quali la linearità, l'efficienza di rivelazione e la sensibilità, la risposta in energia, la risposta angolare, la risposta a radiazioni di diverso tipo, la ripetibilità e la riproducibilità. Le proprietà di linearità ed efficienza di rivelazione sono strettamente legate al *range* di dose considerato [42]. Va tenuto presente che il problema della dipendenza della risposta dall'energia, pressoché trascurabile per i fasci di fotoni con energia oltre 1 MeV , è presente essenzialmente per i campi di fotoni di più bassa energia usati nella brachiterapia e in radiodiagnostica.

La risposta a radiazioni di diverso tipo è importante essenzialmente in campi di radiazione caratterizzati dalla presenza di più di un tipo di radiazione primaria (ad esempio, in *campi misti* di fotoni e neutroni). Nel caso di misure in campi misti il dosimetro deve poter consentire una discriminazione fra i segnali dovuti alle diverse componenti del campo di radiazione. Questa proprietà d'altra parte non è particolarmente importante nei dosimetri per radiodiagnostica e radioterapia in quanto in entrambi i casi nei campi di radiazione, con l'eccezione dei rari casi in cui si utilizzano neutroni, è presente un solo tipo di radiazione primaria.

I dosimetri impiegati per Radioterapia e Radiodiagnostica utilizzano svariati tipi di rivelatore in relazione alle specifiche misure di interesse.

I rivelatori per la dosimetria in RT/RD con fasci di radiazione devono consentire di effettuare misure in fasci di fotoni (radiazione X e γ) con energia variabile fra circa una decina di keV e qualche decina di MeV e in fasci di particelle cariche con energia compresa fra: alcuni MeV e qualche decina di MeV per elettroni, alcune decine e poche centinaia di MeV per protoni e circa 100 e 500 $MeVu^{-1}$ per ioni con Z compreso fra 2 e 18. I rivelatori per la dosimetria in brachiterapia devono invece consentire di effettuare misure per radiazione gamma di energia relativamente bassa, tipicamente da qualche decina a qualche centinaia di keV , e per radiazione beta con energia fino qualche MeV .

Qualsiasi variazione di una proprietà fisica o chimica di un mezzo indotta dalla cessione di energia dovuta all'interazione della radiazione ionizzante col materiale può essere in linea di principio utilizzata per effettuare una misura della dose assorbita.

I vari metodi di misura si distinguono in *metodi assoluti* e *metodi relativi*. I primi permettono di risalire direttamente al valore della dose assorbita dalla misura della variazione indotta dalla radiazione, per i secondi invece la valutazione della dose assorbita può essere effettuata solo a seguito di una taratura con uno strumento di riferimento. I metodi assoluti sono il *metodo calorimetrico* basato sulla misura della variazione di temperatura indotta dalla radiazione ionizzante in carboni e acqua, il *metodo chimico* basato sulla ossidazione specie radiosensibile e il *metodo ionometrico* basato sulla ionizzazione in aria (dosimetria

con camera a ionizzazione).

I principali tipi di rivelatori per la dosimetria in RT/RD sono costituiti da:

1. camere a ionizzazione [43];
2. rivelatori a termoluminescenza (TLD) [44];
3. pellicole radiografiche [45];
4. diodi al silicio [46];
5. rivelatori al diamante [47–49];
6. rivelatori a gel e a soluzioni di solfato ferroso (dosimetro di Fricke) [15, 50];
7. rivelatori a ESR (alanina) [51–55];
8. rivelatori a film radiocromici [56–59].

In questo paragrafo non ci soffermeremo sulla descrizione dei vari principi fisici di funzionamento, ma si porrà l'attenzione sui sistemi utilizzati durante il triennio di dottorato. In particolare saranno dettagliate le tecniche dosimetriche che utilizzano i **rivelatori ESR** e i **rivelatori a gel**.

3.4 La Dosimetria con soluzioni di Fricke

Il dosimetro di Fricke é basato su un metodo di misura che afferisce alla categoria dei metodi di *dosimetria chimica* [42] il cui uso in radioterapia é basato essenzialmente su rivelatori liquidi, essendo quelli solidi meno accurati e soprattutto meno sensibili per i campi di radiazione tipicamente usati in radioterapia [42]. La bassa sensibilità é in realtà una caratteristica comune a tutti i dosimetri chimici e anche i dosimetri liquidi possono trovare impiego nella dosimetria in radioterapia solo in applicazioni particolari e comunque non frequenti. Il dosimetro di Fricke é il più comune dei dosimetri chimici a rivelatore liquido ed é praticamente l'unico della categoria utilizzato per la dosimetria in radioterapia [42]. Il mezzo di rivelazione di un dosimetro Fricke é costituito da una soluzione acquosa in cui i principali soluti sono tipicamente: un sale a base di solfato ferroso $FeSO_4$ e acido solforico H_2SO_4 . Solitamente é presente nella soluzione anche del cloruro di sodio $NaCl$ con la funzione di minimizzare gli effetti dell'eventuale presenza di impurezze organiche nella soluzione. L'acqua e i soluti devono essere di elevata purezza poiché ogni elemento estraneo a questa composizione può alterare il bilancio delle reazioni radiochimiche che sono indotte dalla radiazione ionizzante nella soluzione.

Il principio di funzionamento del dosimetro di Fricke [18, 19] é basato sul fatto che le radiazioni ionizzanti, quando interagiscono con vari tipi di sostanze fra cui in particolare l'acqua e quindi le soluzioni acquose, danno luogo alla formazione di prodotti chimicamente attivi. I radicali liberi sono fra le specie radiochimiche attive più importanti prodotte in queste reazioni radiochimiche. I prodotti che le radiazioni ionizzanti formano nell'acqua e che hanno maggior rilievo ai fini del funzionamento del dosimetro di Fricke, sono i radicali liberi H , HO_2 e OH e le molecole di perossido di idrogeno, H_2O_2 . Questi prodotti

interagiscono con gli ioni ferrosi (Fe^{2+}), che nell'acqua si trovano dissociati dagli ioni SO_4^{2-} , con il risultato di trasformare ioni ferrosi (Fe^{2+}) in ioni ferrici (Fe^{3+}). La trasformazione, dovuta a processi di ossidazione indotti dai radicali liberi, ha luogo in base alla seguente catena di reazioni:

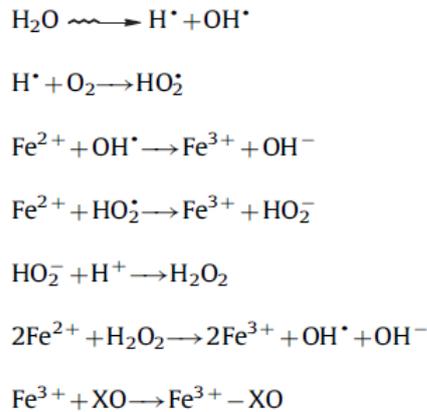


Figura 3.1: Schematizzazione della reazione chimica di base dei dosimetri Fricke.

L'ossidazione degli ioni ferrosi e la loro conseguente trasformazione in ioni ferrici é indotta pertanto sia dai radicali liberi OH^\bullet e HO_2^\bullet sia dalle molecole di perossido di idrogeno H_2O_2 , essendo sia le specie chimiche OH^\bullet e HO_2^\bullet sia le molecole H_2O_2 prodotti di reazioni radiochimiche nell'acqua. Per esprimere la quantità di un prodotto X ottenuto a seguito di reazioni radiochimiche si usa la grandezza rendimento chimico della radiazione, $G(X)$, definita come il rapporto:

$$G(X) = \frac{n(X)}{\epsilon} \quad (3.11)$$

dove $n(X)$ é la quantità di sostanza di una specificata tipologia (come, ad esempio, un dato tipo di molecole) prodotta, modificata o distrutta a seguito di reazioni radiochimiche indotte da un dato tipo di radiazione ionizzante e ϵ é l'energia media depositata dalla radiazione nel mezzo in cui la quantità $n(X)$ é stata rilevata. L'unità di misura di $G(X)$ é pertanto $\text{mol} \times \text{J}^{-1}$. Se una soluzione di Fricke viene uniformemente irradiata l'espressione della Dose assorbita nella soluzione, D , può essere direttamente dedotta dalla 3.11, essendo:

$$D = \frac{\Delta M}{\rho G(X)} \quad (3.12)$$

dove ΔM ($\text{mol} \times \text{m}^{-3}$) é la variazione della concentrazione molare del prodotto X conseguente all'irraggiamento della soluzione e ρ é la densità ($\text{kg} \times \text{m}^{-3}$) della soluzione. Il prodotto X di cui si deve misurare la variazione é costituito, in un dosimetro di Fricke, dagli ioni ferrici (Fe^{3+}). Il metodo di misura della dose assorbita é basato sul fatto che la produzione di ioni ferrici (Fe^{3+}) nella soluzione irraggiata modifica le proprietà di assorbimento ottico della soluzione rispetto alla situazione precedente all'irraggiamento in cui sono invece presenti solo gli ioni ferrosi (Fe^{2+}). Il dosimetro é costituito dalla soluzione posta in un contenitore le cui pareti devono essere sufficientemente pulite, per non trasferire al liquido elementi estranei alla soluzione. Solitamente il contenitore della soluzione di Fricke é costituito da piccole fiale di polietilene o di vetro molto sottile con volume dell'ordine di un centimetro cubico. Il contenitore della

soluzione deve essere inoltre di materiale con densità, numero atomico efficace e spessore tali da non perturbare apprezzabilmente il campo di radiazione in acqua. In tal modo la risposta del rivelatore in termini di dose assorbita in acqua si può assumere ragionevolmente indipendente dall'energia della radiazione. Il dosimetro, dopo essere stato esposto alla radiazione, è portato in laboratorio dove la soluzione irraggiata viene trasferita in un altro contenitore di piccole dimensioni e anche esso privo di impurezze. Questo contenitore, le cui pareti sono di vetro sottile, è posto in uno spettrofotometro tramite cui si determina la differenza di assorbimento esistente fra la soluzione irraggiata e l'analoga non irraggiata. Per la soluzione considerata le misure di assorbimento ottico sono fatte, di norma, usando un sottile fascio di radiazione ultravioletta con lunghezza d'onda di circa 304 nm.

Se I_I e I_{NI} sono, rispettivamente, l'intensità della radiazione UV trasmessa dalla soluzione irraggiata (I) e dalla medesima soluzione non irraggiata (NI), si ha:

$$\frac{I_I}{I_{NI}} = 10^{-\Delta(OD)} \quad (3.13)$$

dove $\Delta(OD)$ è la differenza fra la densità ottica, OD, (o assorbanza), della soluzione irraggiata e quella della soluzione non irraggiata. La variazione di densità ottica $\Delta(OD)$ è direttamente proporzionale a ΔM 3.12 e può essere espressa dalla relazione:

$$\Delta(OD) = l\epsilon_m\Delta M \quad (3.14)$$

dove l è la lunghezza del percorso che il fascetto di radiazione UV dello spettrofotometro compie attraversando la cella di vetro in cui è contenuta la soluzione per le misure di OD ed ϵ_m è il coefficiente di assorbimento molare dello ione ferrico. Il coefficiente ϵ_m (detto tradizionalmente anche *coefficiente di estinzione molare*) dà una misura della capacità che una data specie chimica ha di assorbire una radiazione ottica di una data frequenza. Il coefficiente ϵ_m è definito come

$$\epsilon_m(\lambda) = \frac{OD}{c \times l} \quad (3.15)$$

dove OD è la densità ottica (o l'assorbanza) che si misura quando una radiazione di lunghezza d'onda λ attraversa uno spessore l di una soluzione in cui è presente una data specie chimica (m), con una concentrazione molare c . L'unità di misura di ϵ_m è $m^2 mol^{-1}$. Il coefficiente $\epsilon_m(\lambda)$ è caratteristico della specie chimica e non dipende da c e da l . I valori sperimentali di $\epsilon_m(\lambda)$ sono molto variabili poiché particolarmente influenzabili dalla sensibilità dello spettrofotometro e dalla temperatura. In base alla 3.14 e alla 3.15 la dose assorbita data dalla 3.12 si può esprimere come:

$$D = \frac{\Delta(OD)}{\rho\epsilon_m G(Fe^{3+}) \times l} \quad (3.16)$$

e si può determinare quindi tramite una misura di densità ottica (OD). Alle energie della radiazione più frequentemente utilizzate in radioterapia la dose assorbita in una soluzione di Fricke si può ragionevolmente assumere uguale alla dose assorbita in acqua, D_w .

Per il dosimetro di Fricke è necessario tener presenti tre limitazioni al suo impiego come mezzo di misura nella dosimetria corrente. La prima, di maggior rilievo, deriva dalla difficoltà ad assicurare

la purezza richiesta per la soluzione che dovrebbe essere priva di elementi estranei all'interno del suo contenitore. La particolare cura richiesta a riguardo presuppone la disponibilità di laboratori specialistici come quelli esistenti negli istituti metrologici. L'ulteriore limitazione deriva dal fatto che la sensibilità del dosimetro di Fricke è molto bassa. Il valore di $G(Fe^{3+})$ per la soluzione di solfato ferroso standard [60] è dell'ordine di $10^{-6} mol J^{-1}$. Da ciò consegue che in una soluzione irraggiata con una dose assorbita di 1 Gy, sono prodotte circa 10^{-6} moli di ioni ferrici in 1 kg di soluzione. Si tratta dunque di fare misure di densità ottica corrispondenti a concentrazioni molto piccole.

I metodi spettrofotometrici usati per tali misure, pur abbastanza sensibili, escludono comunque la possibilità di misurare dosi di radiazione medio basse. Il limite inferiore di dose assorbita misurabile stimato con un dosimetro di Fricke è infatti di circa 40 Gy, un valore di gran lunga superiore ai valori minimi di dose misurabili con tutti gli altri rivelatori usati per la dosimetria in radioterapia e comunque più elevato dei valori di dose che abitualmente vengono misurati nelle applicazioni in radioterapia. Terzo, ma non ultimo, svantaggio di questi dosimetri è l'impossibilità di poter fornire misure 3D di dose in quanto gli ioni ferrici prodotti diffondono rapidamente nel liquido e l'informazione ottenibile non è di tipo puntuale, ma media. L'idea di base di questo lavoro è stata quella di utilizzare il sistema dosimetrico di tipo Fricke unendolo ai vantaggi (misura 3D della dose) dei dosimetri gel descritti nel prossimo paragrafo.

3.5 La Dosimetria con GEL

I dosimetri a gel fanno parte, come il dosimetro di Fricke, della categoria dei dosimetri chimici. In essi si sfruttano infatti particolari modificazioni chimico-fisiche indotte dalla radiazione ionizzante nel materiale che costituisce il rivelatore del dosimetro. Il rivelatore di un dosimetro a gel è formato da una sostanza gelatinosa entro cui sono uniformemente introdotte sostanze sensibili alla radiazione ionizzante in quanto in esse vengono indotte dalla radiazione reazioni radiochimiche. Queste reazioni danno luogo nel materiale del rivelatore a modificazioni chimico-fisiche di cui è possibile misurare l'entità da correlare a sua volta alla dose assorbita nel rivelatore esposto alla radiazione. I rivelatori a gel sono essenzialmente di due tipi: quelli a polimeri [14, 15] e quelli a solfato ferroso [15] (questi ultimi denotati anche come rivelatori a gel di tipo Fricke [17–19]).

La funzione della sostanza gelatinosa è quella di agire come supporto capace di stabilizzare spazialmente le sostanze sensibili alla radiazione in essa disperse. La stabilità spaziale delle sostanze sensibili consente di determinare anche la distribuzione spaziale della dose nel materiale irraggiato. La caratteristica principale di un dosimetro a gel è infatti la possibilità di ricostruire nelle tre dimensioni spaziali la distribuzione della dose assorbita nel volume del rivelatore. Un rivelatore con gel polimerici si ottiene realizzando un complesso costituito da acqua miscelata opportunamente con una sostanza gelificante. Nella gelatina così ottenuta viene poi dispersa omogeneamente una data quantità di un monomero come *l'acrilammide, l'idrossietilacrilato, ecc* [14]. Le percentuali tipiche di queste tre componenti principali del rivelatore sono variabili fra l'80% e il 90% per l'acqua, fra il 5% e il 10% per l'agarosio o il PVA e fra il 3% e 6% per il monomero. Un dosimetro gel con soluzione di Fricke (da ora in poi chiamato gel di Fricke) è

costituito da un complesso gelatinoso le cui componenti principali sono una soluzione acquosa di solfato ferroso e la sostanza gelificante (come la gelatina di maiale [61–63], l'agarosio [64] o il PVA [65] con cui la soluzione viene miscelata.

I dosimetri di Fricke sono tessuto equivalenti, rispondono ad ogni tipo di radiazione ionizzante ed, assumendo la forma del contenitore dove viene effettuata la gelificazione, possono essere utilizzati per studiare e simulare l'effetto delle radiazioni su fantocci antropomorfi da essi costituiti. Inoltre la matrice di gel rallenta la diffusione degli ioni ferrosi (Fe^{2+}) e ferrici (Fe^{3+}) in modo che, se il gel viene analizzato entro un paio di ore dall'irraggiamento, gli ioni ferrici rimangono prossimi al loro punto di produzione [20]. In questo modo nei gel Fricke viene mantenuta, entro un certo tempo, l'integrità spaziale della distribuzione di dose; il gel favorisce l'ossidazione degli ioni ferrosi durante l'irraggiamento, in modo da aumentare la resa chimica degli ioni ferrici e quindi la sensibilità dei dosimetri.

I due tipi di rivelatori a gel differiscono fra loro per le specifiche modificazioni chimico-fisiche in essi indotte dalle radiazioni ionizzanti, ma hanno in comune i metodi di misura di queste modificazioni. In entrambi i rivelatori è comune il processo iniziale indotto dalla radiazione, ovvero la radiolisi dell'acqua con la formazione di specie chimiche attive come i radicali liberi. Nel gel di Fricke, i prodotti di queste reazioni radiochimiche danno luogo alla trasformazione degli ioni ferrosi in ioni ferrici con un processo del tutto simile a quello del dosimetro di Fricke. Nei gel polimerici i prodotti delle reazioni radiochimiche nell'acqua hanno come effetto finale la polimerizzazione dei monomeri presenti nella sostanza del rivelatore. La polimerizzazione è dovuta ad alcuni radicali liberi che reagendo con i monomeri formano radicali monomeri che a loro volta inducono processi di polimerizzazione che terminano con la formazione di polimeri stabili. L'eventuale presenza di ossigeno disciolto nella sostanza gelatinosa del rivelatore causa una riduzione di questi processi poiché l'ossigeno è un forte inibitore di radicali liberi e quindi della polimerizzazione nel rivelatore. L'assenza di ossigeno è perciò una condizione che deve essere assicurata nella fase di produzione e di conservazione di questo tipo di rivelatore a gel.

La quantità di ioni ferrici o di polimeri, prodotti nel dosimetro gel è, in entrambi i casi, proporzionale alla dose assorbita nel dosimetro esposto alla radiazione. La misura della dose assorbita, o di parametri a essa correlati, fornisce quindi un segnale che, a seguito di un'opportuna taratura del dosimetro, permette di determinare la dose assorbita in acqua, essendo l'acqua il principale costituente di questo tipo di rivelatori. La quantità di ioni ferrici prodotti nel dosimetro di Fricke e la quantità di polimeri prodotti nel dosimetro con gel a polimeri, possono essere misurate con diversi metodi quali la Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) [21], l'assorbimento ottico [62, 66, 67] e quello con raggi X [68], l'assorbimento con ultrasuoni [69, 70] e la spettroscopia vibrazionale [71]. I primi due metodi sono tuttavia quelli più diffusi e sono stati quelli utilizzati in questo lavoro di tesi. Il metodo dell'assorbimento ottico è basato su misure di densità ottica, OD , analoghe a quelle descritte per le soluzioni di Fricke nel precedente paragrafo. Nel gel di Fricke la radiazione ionizzante causa la formazione di ioni ferrici in misura crescente con la dose assorbita nel rivelatore. La densità ottica (OD) che si misura di norma con un fascio di radiazione con frequenze nella regione dell'UV è diversa nel gel irraggiato rispetto a quello non esposto a radiazioni ionizzanti.

La determinazione tramite analisi ottica della dose assorbita dai dosimetri a gel di Fricke è resa possi-

bile dall'aggiunta, alla soluzione di Fricke, di Xylenolo Orange ($C_{31}H_{28}N_2O_{13}SNa$) (XY) in concentrazione millimolare, la cui molecola é mostrata in figura 3.2.

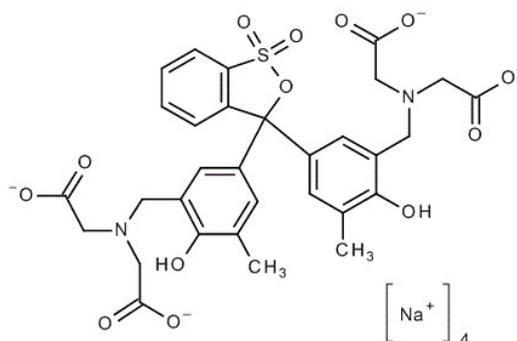


Figura 3.2: Formula di struttura dello Xylenolo Orange.

Diversi studi [61, 72, 73] hanno mostrato che l'inserimento di un chelante per ioni ferrosi quali lo Xylenolo Orange attribuisce alla matrice gel con soluzione di solfato ferroso maggiore stabilità del segnale e la possibilità di utilizzare lunghezze d'onda nel visibile per le misure spettrofotometriche. Inoltre, la possibilità di far legare lo ione ferrico ad una macromolecola quale lo Xylenolo Orange permette di diminuire i fenomeni di diffusione. Lo Xylenolo Orange é un colorante organico appartenente alla famiglia delle sulfonftaleine che viene utilizzato come indicatore metallocromico nelle titolazioni. La sua formula di struttura mostra una certa complessità (vedi Figura 3.2). Esso ha l'aspetto di una polvere cristallina scurissima, quasi nera, ma in trasparenza i cristalli mostrano una colorazione rosso-bruna.

Lo Xylenolo Orange é un indicatore di ioni metallici. Gli indicatori di questo genere formano con un dato catione, un complesso di colore differente da quello del solo indicatore e si ha di conseguenza una variazione cromatica dipendente dalla concentrazione del catione in soluzione.

In ambiente moderatamente acido le sue soluzioni acquose sono colorate in giallo-limone, ma in presenza di metalli queste assumono in genere colorazioni rosso-violacee. Ad esempio, il *Bismuto(III)* viene già complessato in soluzioni decisamente acide (pH 1-2) e il *Torio* intorno a 3, ma la maggior parte dei cationi (*Zn, Cd, Pb, Fe, etc.*) forma complessi stabili solo in condizioni di debole acidità, tipicamente a pH=5.

Lo spettro di assorbimento dello Xylenolo Orange presenta un picco centrato intorno alla lunghezza d'onda di 430 nm (vedi Figura 3.3). L'irraggiamento dei dosimetri determina la conversione di ioni ferrosi in ioni ferrici. Gli ioni ferrici e lo Xylenolo Orange formano dei complessi chimici con assorbimento ottico caratterizzato da un picco a 585 nm. La figura 3.3 mostra degli spettri, ottenuti dopo l'irraggiamento a diverse dosi (15 e 30 Gy), della soluzione di Fricke modificata con l'aggiunta di Xylenolo Orange. L'altezza del picco dovuta all'irraggiamento (centrato intorno a 585 nm) dipende dalla concentrazione in soluzione del complesso formato dagli ioni ferrici con le molecole di indicatore. Siccome tale concentrazione dipende dalla dose assorbita dalla soluzione, l'altezza del picco risulta essere funzione della dose.

La densità ottica misurata in un gel di Fricke risulta più elevata, a parità di altre condizioni, rispetto a quella che si misura in una soluzione acquosa di Fricke. Ciò rende il dosimetro a gel più sensibile

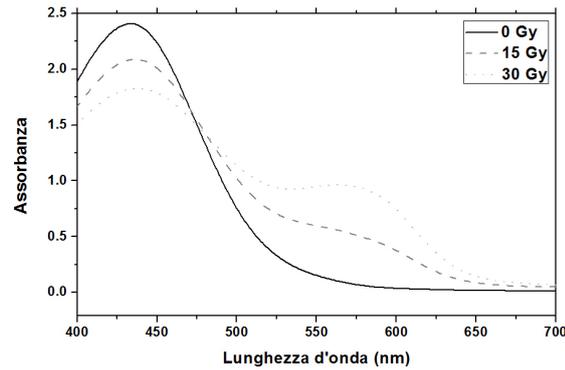


Figura 3.3: Spettri in assorbimento nel visibile di una soluzione Fricke con aggiunta di Xylenolo Orange irradiati con 0, 15 e 30 Gy.

di quello a soluzione acquosa. Nel gel polimerico la differenza di densità ottica, OD , misurata con un fascio luminoso (con lunghezza d'onda fra 500 nm e 600 nm) prima e dopo l'irraggiamento del gel, deriva dal diverso grado di opacità che la radiazione ionizzante induce nel gel in misura crescente con la dose assorbita nel rivelatore. In entrambi i tipi di gel la dose assorbita nel rivelatore, costituito prevalentemente da acqua, si considera paragonabile alla dose assorbita in acqua (D_W) [42]. Per la determinazione della D_W è necessario che i dosimetri abbiano un coefficiente di taratura, ND , tale che la dose assorbita in acqua si possa ottenere da una relazione lineare che metti in relazione l'assorbanza alla dose.

Nel 1984 Gore *et al.* [21] scoprirono che i gel acquosi contenenti la soluzione dosimetrica di Fricke potevano essere impiegati per determinare la distribuzione tridimensionale di dose utilizzando l'imaging con Risonanza Magnetica Nucleare (imaging NMR o MRI). Questa tecnica ha la caratteristica di essere in grado di dare misure totalmente non invasive e non distruttive del profilo di dose. Inoltre, la MRI è intrinsecamente un metodo tridimensionale ed è ben noto per la sua capacità di fornire informazioni strutturali per campioni di grande varietà. Il sistema dosimetrico di tipo gel Fricke letto con MRI è stato ampiamente studiato in letteratura [15, 17, 74–80].

L'impiego della MRI per applicazioni dosimetriche mediate gel di Fricke è reso possibile dal fatto che l'irraggiamento del gel dà luogo alla formazione di nuove specie chimiche, quali gli ioni ferrici, con elettroni spaiati e dotate quindi di un momento magnetico diverso da zero. L'elevato momento magnetico tipico di queste specie paramagnetiche dà luogo a un campo magnetico locale di intensità tale da far variare sensibilmente il momento magnetico dei protoni degli elementi che si trovano dissolti nelle vicinanze di questi ioni paramagnetici e che hanno un momento magnetico nucleare diverso da zero.

L'idrogeno dell'acqua presente nel gel è il principale di questi elementi. L'entità di queste variazioni è elevata poiché il momento magnetico dell'elettrone è molto più elevato di quello del protone. Inoltre l'entità di queste variazioni è diversa quando a causarla sono gli ioni ferrici (la cui quantità è peraltro correlabile alla dose assorbita) anziché gli ioni ferrosi, esistenti nel gel prima e dopo l'irraggiamento. Tali variazioni sono quelle che permettono di utilizzare la NMR come metodo dosimetrico in quanto esse alterano i valori di alcuni parametri tipici di una misura di NMR [4]. L'ampiezza del segnale NMR che si misura è infatti correlata all'entità del cambiamento di questi parametri che a sua volta è funzione della

dose assorbita nel rivelatore ovvero a D_W .

Nei gel a polimeri l'impiego della NMR per applicazioni dosimetriche é invece reso possibile dal fatto che gli aggregati polimerizzati, formati in misura proporzionale alla dose assorbita a seguito dell'irraggiamento del gel, riducono la mobilità delle molecole d'acqua presenti nelle loro vicinanze. Questa variazione di mobilità influenza i parametri di misura tipici della NMR dell'acqua presente nel gel. L'entità del segnale NMR misurato é quindi correlabile alla dose assorbita in quanto l'ampiezza del segnale dipende dalla quantità di molecole d'acqua contenuta negli aggregati polimerizzati la cui entità dipende a sua volta da D_W . I segnali NMR che si misurano per scopi dosimetrici, sia nei gel di Fricke che in quelli polimerici, sono direttamente correlati a due parametri, i tempi di rilassamento nucleari longitudinale e trasversale (T_1 e T_2), caratteristici del fenomeno della NMR in un dato materiale, nel caso specifico costituito dal gel dosimetrico. I meccanismi di rilassamento *spin-reticolo* e *spin-spin* sono caratterizzati, rispettivamente, dalle costanti di tempo T_1 e T_2 , che corrispondono alla vita media dell'insieme nuclei di idrogeno nello stato eccitato in relazione ai due distinti processi di rilassamento. I valori dei tempi di rilassamento, T_1 e T_2 , variano notevolmente in funzione del tipo di molecola prevalente nel mezzo analizzato. I diversi valori dei tempi di rilassamento sono dovuti alla maggiore o minore rapidità con cui si realizza la dispersione di fase dei momenti magnetici nucleari delle varie molecole. Ad esempio nelle sostanze con prevalenza di macromolecole la dispersione di fase avverrà molto rapidamente poiché la rigidità di queste strutture molecolari permette una più efficace interazione fra i campi magnetici molecolari.

In generale i valori dei tempi di rilassamento longitudinale e trasversale, dipendono dalle proprietà elettromagnetiche del micro ambiente nel quale sono immersi i protoni e quindi dai composti chimici cui i protoni appartengono e che si trovano nelle loro immediate vicinanze. Una maggior presenza nel mezzo di molecole di acqua, che con le loro piccole dimensioni hanno una elevata mobilità, rende meno probabili gli scambi di energia e quindi aumenta i tempi di rilassamento. Viceversa la presenza nel mezzo di molecole di grandi dimensioni o di specie paramagnetiche come gli ioni ferrici (Fe^{3+}), caratterizzate da minore mobilità, rende i tempi di rilassamento dei protoni più brevi.

La misura dei tempi T_1 e T_2 ; consente perciò di identificare la presenza e il diverso contenuto di particolari specie nucleari all'interno di determinati materiali essendo i valori di T_1 e T_2 del protone, caratteristici del mezzo in cui i nuclei di idrogeno sono presenti. Ciò rende possibile utilizzare la NMR in base a quanto detto prima descritto, anche per scopi dosimetrici.

Il metodo dosimetrico basato sulla NMR é applicabile a entrambi i tipi di dosimetri, sia quelli polimerici [14] che quelli di Fricke [4], e utilizza il fatto che i tempi di rilassamento T_1 e T_2 dei protoni dell'idrogeno dell'acqua presente nel gel, sono fra loro diversi se misurati nel gel irraggiato e in quello non esposto a radiazione. In particolare, i valori di T_1 e di T_2 misurati nel gel irraggiato sono sensibilmente minori di quelli relativi al gel non irraggiato e sono correlati alla dose assorbita nel gel. In generale, studi presenti in letteratura [80, 81] hanno mostrato che risulta più comodo ed utile, al fine dosimetrico, utilizzare come grandezze dosimetriche non i tempi di rilassamento nucleare, ma i loro inversi. Pertanto da ora in poi porremo la nostra attenzione su due nuove grandezze così definite:

$$R_1 = \frac{1}{T_1} \quad (3.17)$$

$$R_2 = \frac{1}{T_2} \quad (3.18)$$

R_1 definito dalla 3.17 é il *Rate di Rilassamento longitudinale* e rappresenta l'inverso del tempo di Rilassamento longitudinale T_1 ; mentre R_2 definito dalla 3.18 é il *Rate di Rilassamento trasversale* e rappresenta l'inverso del tempo di Rilassamento trasversale T_2 . L'unità di misura di R_1 ed R_2 é l'inverso del secondo (s^{-1}).

I dosimetri gel hanno una risposta lineare (Rate di Rilassamento vs Dose Assorbita) per misure di Dose entro un intervallo che, per i due tipi di gel, é mediamente compreso fino a 50 Gy se le misure sono fatte con la tecnica NMR [42]. Se si usa per le misure di Dose la tecnica dell'assorbimento ottico, l'intervallo di linearità della risposta per entrambi i tipi di gel risulta generalmente più ristretto, di norma non oltre 20Gy, e variabile in funzione del tipo di gel. Sia la sensibilità che l'intervallo di linearità dei due tipi di dosimetri possono dipendere dalle modalità di preparazione del gel oltreché dalla temperatura di misura e dalle modalità di conservazione dei dosimetri. Sia i gel polimerici che quelli di Fricke [42] hanno una risposta indipendente dal *rateo di dose* assorbita e dalla *dose per impulso*.

I Dosimetri gel, pur caratterizzati da diversi aspetti positivi (tessuto-equivalenze, possibilità di effettuare mappature di dose in 3D), sono tuttavia ancora affetti da alcuni inconvenienti che nel tempo dovrebbero trovare completa soluzione. Nel gel di Fricke sono ancora da risolvere alcuni problemi legati alla mancata stabilità spaziale degli ioni ferrici all'interno della matrice gelatinosa. La diffusione di questi ioni rende instabili nel tempo i profili di distribuzione di dose. Tali gel presentano anche problemi di dipendenza della risposta dalla temperatura durante la fase di lettura, di conservazione e di preparazione. A questi si aggiungono anche problemi legati alla purezza dei reagenti utilizzati e alla pulizia degli strumenti per la realizzazione. É fondamentale il controllo delle temperatura e della pulizia per evitare problemi di contaminazione del gel o l'innescio di fenomeni di autossidazione dei reagenti che causerebbero una sovrastima della dose impartita.

Tra gli scopi di questo elaborato troviamo la messa a punto di un protocollo per la realizzazione di gel di Fricke sia in termini di ricetta che in termini di metodologia di preparazione e di lettura. I gel preparati seguendo le varie ricette presenti in letteratura hanno mostrato un range di risposta lineare fino a 100 Gy. Si é pertanto cercato di ottimizzare la ricetta per aumentare la risposta del sistema dosimetrico in termini di sensibilità ed avere una risposta lineare nel range di interesse radioterapico (da 0 a 25 Gy).

Sono stati utilizzati diverse matrici gelificanti sia di natura naturale che sintetica (Agarosio e PVA) e si é cercato di fornire una procedura di realizzazione facile e il più possibile indipendente dalle condizioni al contorno.

3.6 La Dosimetria ESR

I metodi tradizionali della dosimetria (elencati precedentemente) si basano sulla rivelazione degli

effetti della radiazione in sostanze inorganiche. La dosimetria tramite Spettroscopia con *Risonanza di Spin Elettronica* (ESR) o *Risonanza Paramagnetica Elettronica* (EPR) invece utilizza composti organici rivelando la concentrazione di radicali liberi paramagnetici prodotti dalla radiazione ionizzante che è funzione della dose assorbita. Il fenomeno fisico della ESR si verifica in sostanze aventi almeno un elettrone di valenza spaiato e quindi un momento magnetico elettronico diverso da zero. Hanno questa caratteristica i materiali paramagnetici e in particolare le sostanze contenenti radicali liberi.

Le reazioni indotte dalla radiazione in molecole biologiche sono più simili agli effetti prodotti nel tessuto vivente rispetto alle reazioni indotte nelle sostanze inorganiche. Un'analisi quantitativa dei radicali liberi prodotti nei composti organici può essere perciò biologicamente rilevante nella comprensione dei danni prodotti nelle componenti cellulari. La Spettroscopia ESR presenta diversi vantaggi, quali la capacità di fornire la stima della dose con una procedura semplice, con un risparmio di tempo ed attraverso tecniche non distruttive sensibili alla radiazione usata, e quindi con la possibilità di preservare il materiale per future ispezioni. La dosimetria ESR fornisce informazioni sulla dose assorbita di un mezzo attraverso la misurazione della concentrazione dei centri paramagnetici prodotti da radiazioni ionizzanti.

L'effetto della radiazione ionizzante è la rottura di uno o più dei legami molecolari con la conseguente formazione di due o più parti paramagnetiche con elettroni spaiati, cioè i *radicali liberi*.

La stabilità dei radicali liberi dipende dall'ambiente molecolare circostante e specialmente dalla rigidità della materia. Nelle soluzioni o nei composti organici acquosi il tempo di vita media degli elettroni spaiati è normalmente molto breve. In certi materiali cristallini, anche a temperatura ambiente, questi radicali possono esistere pressoché immutati per alcuni anni. Il numero di specie radicaliche prodotte e la loro concentrazione nel campione dipende dalla struttura cristallina di quest'ultimo e dalla temperatura. L'accoppiamento tra l'elettrone radicale e lo spin nucleare presente nell'ambiente molecolare circostante dà origine nello spettro ESR, ad una struttura iperfine. Se lo splitting iperfine è anisotropo, lo spettro dipende dall'orientazione delle molecole rispetto al campo esterno. Se il campione è costituito da polveri in cui le molecole costituenti sono orientate in modo casuale, lo spettro ESR mostrerà una media su tutte le direzioni. Se la differenza tra i valori estremi dello splitting anisotropo è confrontabile con la larghezza di riga, allora lo spettro non sarà risolto adeguatamente. Solitamente scarsa risoluzione degli spettri ESR è trovata per radicali in molti materiali biologici, in cui i segnali degli elettroni spaiati sono allargati per varie ragioni, quali poli-orientazione, interazione spin-reticolo e sovrapposizione di spettri da differenti tipi di radicali.

La molecola che ha avuto maggiore applicazione nella dosimetria ESR è la *L- α -alanina* rappresentata in Figura 3.4

Questa è uno tra i più semplici amminoacidi. conveniente analizzare gli amminoacidi tramite ESR per due ragioni: a) gli amminoacidi sono gli elementi costituenti le proteine e possono essere purificate in forma cristallina e b) i cristalli sono facilmente reperibili. Inoltre l'applicazione di amminoacidi nella misura della dose è legata alla grandezza della *resa radicalica* per dose unitaria assorbita e al tempo di vita media dei radicali. L'alanina è un amminoacido in cui, a parità di dose somministrata, si ha una produzione di radicali liberi molto più elevata e quindi un migliore segnale rispetto ad altri cristalli organici [82, 83].

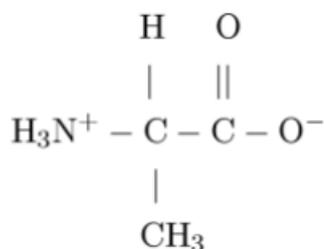


Figura 3.4: Rappresentazione schematica della molecola di alanina.

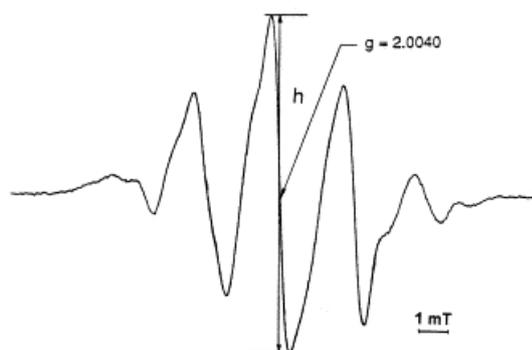


Figura 3.5: Spettro ESR dell'alanina. Il parametro utilizzato per misure dosimetriche è l'ampiezza picco picco di questo spettro.

Studi sui radicali formati da radiazione ionizzante sull'alanina hanno condotto alla scoperta di almeno tre componenti fondamentali. Il principale radicale \mathbf{R}_1 (detto **SAR**, *Stable Alanine Radical*) è formato dalla perdita della parte amminica della molecola [84–89] (vedi Figura 3.6 a sinistra). Il secondo radicale \mathbf{R}_2 è dovuto al distacco di un atomo di idrogeno dall'atomo di carbonio C_2 (vedi Figura 3.6 a destra) e il terzo radicale \mathbf{R}_3 è probabilmente un prodotto di ossidazione [90–92] (vedi Figura 3.6 a destra). Le prime due specie di radicali, \mathbf{R}_1 ed \mathbf{R}_2 sembrano verificarsi in quantità relative comparabili (55-60% e 30-35%), mentre la terza specie è una specie di minoranza (5-10%).

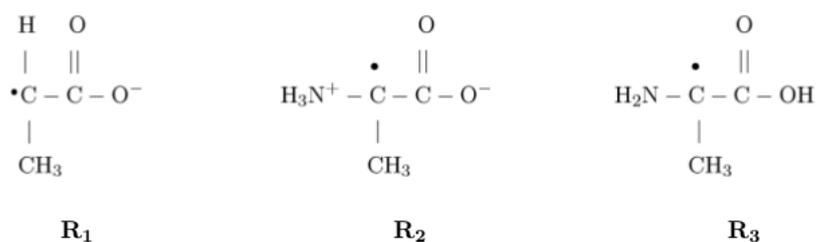


Figura 3.6: Le specie radicaliche che si formano nell'alanina dopo un irraggiamento a fotoni.

Già lavori negli anni '60 [93–95] proponevano l'adozione dell'alanina come possibile dosimetro tramite la tecnica ESR. Soltanto nel 1982 da Regulla e Deffner [96], però è stata compiuta un'analisi completa delle caratteristiche dosimetriche dell'alanina e delle procedure da adottare per la preparazione, l'utilizzo e la conservazione dei campioni di alanina.

La dosimetria ESR si basa sulla proporzionalità diretta tra la dose assorbita ed il numero di radicali liberi prodotti nel campione irradiato. Per la determinazione della concentrazione assoluta di spin in

un campione si confronta l'area sottesa dalla curva di assorbimento dello stesso, che è uguale al doppio integrale del segnale ESR in condizioni di basse potenze, con quella relativa alla curva di assorbimento di un campione "standard" di concentrazione di spin nota.

Per la stima della dose non è necessaria, comunque, la determinazione della concentrazione assoluta di spin. Si può utilizzare, per esempio, l'altezza picco-picco purché si registrano opportune curve di saturazione. Bisogna considerare infatti che la curva di assorbimento è affetta da rumore, segnali di fondo, *drift* della *baseline*, instabilità strumentali, etc. che modificano il valore del doppio integrale di cui sopra. Per eliminare l'indeterminazione dovuta al *drift* della *baseline* si utilizza solitamente come parametro dosimetrico l'altezza picco-picco (vedi Figura refalaspetto) del segnale ESR (derivata prima della curva di assorbimento).

Nella curva di calibrazione realizzata graficando il segnale ESR in funzione della dose si possono individuare tre regioni distinte:

- a** *limite inferiore di rivelazione* che rappresenta la minima dose che fornisce un segnale significativamente distinguibile dal fondo. Per l'alanina questo limite è dell'ordine di qualche Gy;
- b** *regione di linearità* che rappresenta l'intervallo di dose in cui la concentrazione di radicali liberi prodotti dalla radiazione è direttamente proporzionale alla dose assorbita. Per l'alanina tale andamento si osserva per valori di dose nel range di $10\text{-}10^5$ Gy;
- c** *regione di saturazione* che rappresenta l'intervallo di dose in cui si osserva un aumento della concentrazione dei radicali non proporzionale alla dose a causa della ricombinazione di radicali o della trasformazione in prodotti non paramagnetici. Per l'alanina la regione di saturazione si verifica per dosi superiori a 10^5 Gy.

Il grande successo dei dosimetri di alanina è legato a ben determinate proprietà quali:

- alta precisione nella risposta lineare alla radiazione (tra 10 Gy e $5 \cdot 10^4$);
- simulazione del tessuto biologico in termini di proprietà di interazione con la radiazione (*tessuto-equivalenza*);
- stabilità del segnale ESR dopo l'irraggiamento (*fading* del segnale ESR dopo l'irraggiamento);
- assenza di dipendenza dal rateo di dose;
- possibilità di preparare dosimetri di piccole dimensioni (qualche *mm*) per lo studio della distribuzione della dose in un campo di radiazione;
- l'alanina è un materiale di non costosa produzione e lavorabile facilmente.

Attualmente è possibile misurare con l'alanina dosi superiori a 2 Gy con una precisione del 2 %.

Nella radioterapia, in cui al paziente vengono solitamente somministrate per volta dosi dell'ordine di 1 o 2 Gy e in cui è necessaria una alta risoluzione spaziale, la dosimetria ESR ad alanina, a causa della bassa sensibilità e del piccolo valore di rapporto segnale/rumore a quelle dosi, non risulta essere una valida

alternativa ad altri metodi attualmente in uso in campo medico quali le camere ad ionizzazione, rivelatori a semiconduttore, a termoluminescenza o dosimetri chimici di tipo Fricke. Nasce quindi l'esigenza di ricercare nuovi materiali da adottare come dosimetri ESR.

La strategia che solitamente si adotta per l'adozione di nuovi materiali [29] per la dosimetria ESR si basa sulla ricerca di sostanze caratterizzate da tessuto equivalenza rispetto all'attenuazione ed allo scattering della radiazione ionizzante; stabilità termica a temperatura ambiente dei radicali nel tempo; linearità del segnale con la dose; un grande valore di resa radicalica e righe spettrali strette (che a parità di area sottesa dalla curva di assorbimento comporta una maggiore altezza picco-picco).

In questo triennio di Dottorato, si è fatto largo uso della Dosimetria ESR con il un duplice scopo:

- sfruttare le potenzialità dell'alanina letta tramite spettroscopia ESR per effettuare valutazioni dosimetriche in situazioni convenzionali e non convenzionali:
 - dosimetria per tecniche radioterapiche con uso di fasci di Elettroni (Collaborazione con l'Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare, CRN e Laboratorio di Tecnologie Oncologiche di Cefalù) [9];
 - dosimetria per tecniche radioterapiche con uso di Neutroni (Esperimenti svolti all'interno del Laboratorio di Energia Nucleare Applicata e dell'Università degli Studi di Pavia) [8, 97];
 - caratterizzazione della colonna termica di reattori nucleari (Reattore Triga Mark II di Pavia e di Mainz in Germania) [10];
 - dosimetria per fasci radioterapici innovativi quali Protoni e Ioni Carbonio (Esperimenti svolti al PSI in Svizzera e al GSI in Germania) [11];
- sviluppo e caratterizzazione di nuovi materiali a stato solido per Dosimetria ESR [30].

Le attività di ricerca condotte con l'alanina tramite spettroscopia ESR durante il Triennio di Dottorato hanno prodotto diversi lavori pubblicati su riviste ISI [9–11] e sono stati ampiamente presentati in Congressi di rilievo Nazionale ed Internazionale come documentato nell'Appendice dedicato alla produzione scientifica del candidato a conclusione di questo elaborato.

Sono stati esplorati differenti materiali in grado di produrre radicali stabili; infatti, oltre a noti studi di materiali reperibili in letteratura [29, 55, 98–103], sono stati utilizzati particolari composti fenolici.

È infatti noto che diverse specie chimiche, tra cui i **fenoli**, possiedono radicali particolarmente persistenti. Questi aumentano la concentrazione di radicali stabili, e sono utilizzati per proteggere i polimeri. Per questo motivo sono composti facilmente disponibili ed economici.

I **fenoli** sono composti da un anello benzenico collegato a un gruppo **OH**. I **fenoli** testati presentano un elevato ingombro sterico sull'anello in posizione *orto* che garantisce una ulteriore stabilità del radicale formato. Molti **fenoli** sono composti utilizzati come stabilizzanti radicalici nei polimeri (e quindi disponibili a basso costo). Un altro radicale stabile è quello formato dai fenoli per estrazione di un idrogeno.

L'estrazione di idrogeno dà un radicale dell'ossigeno stabilizzato dall'anello benzenico e quindi meno reattivo. Al fine di migliorare la stabilità di tali radicali possono essere attaccate altre catene alchiliche all'anello benzenico (soprattutto nelle due posizioni più vicine all' OH). Le catene alchiliche aumentano l'ingombro sterico abbassandone così la reattività.

Gli studi iniziali hanno avuto come protagonisti dei composti fenolici di uso commerciale con basso peso molecolare. Uno dei maggiori problemi di questi composti é che il loro punto di fusione risultava essere basso (vicino a 40 °C), per cui la stabilità meccanica del dosimetro appariva diminuita. Il secondo problema dei fenoli a basso peso molecolare é che sono volatili. Si tratta di problemi comuni riscontrati nella stabilizzazione dei polimeri tramite composti fenoli. Forti di queste considerazioni abbiamo cercato altri tipi di fenoli con peso molecolare maggiore ed utilizzati per la stabilizzazione dei polimeri.

Come miglior candidato abbiamo trovato il fenolo **IRGANOX® 1076** (nome chimico completo: *octadecyl 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate*) prodotto dalla *Sigma Aldrich* (90% in peso). In Figura 3.7 é mostrata in alto la struttura molecolare (a) di un **IRGANOX® 1076** e del radicale creato a seguito dell'irraggiamento.

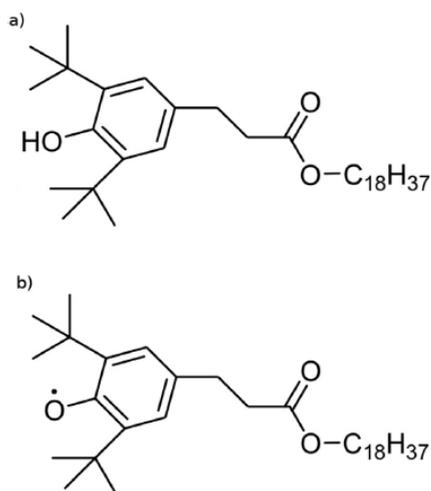


Figura 3.7: (a) Formula di struttura della molecola e (b) del radicale radio-indotto degli **IRGANOX® 1076**.

Come é visibile dalla 3.7, l'OH del fenolo é protetto da catene alchiliche ramificate, inoltre, l'anello fenolico é collegato anche ad una lunga catena lineare.

Il peso molecolare di questo fenolo è 531 g mol^{-1} , il punto di fusione di questo fenolo é compreso nel range 55-60 °C, la pressione di vapore a 20°C é di $2.5 \times 10^{-7} \text{ Pa}$, risulta essere stabile alla luce ed é inodore.

In collaborazione con ricercatori dell'Università di Pavia (coordinati dal Prof. A. Buttafava) sono stati preparati dei dosimetri utilizzati per le attività sperimentali riguardanti la caratterizzazione ESR dei dosimetri a base di composti fenolici. Sono stati prodotti due tipi differenti di dosimetri: cilindrici e a film. Maggiori dettagli sulla procedura di preparazione verranno esposti nel capitolo dedicato ai Materiali e Metodi.

Dopo aver visto nel dettaglio i concetti base della Dosimetria e aver introdotto la Tecnica ESR e la Dosimetria di Fricke che saranno le protagoniste di questo lavoro, in questo capitolo si esamineranno più nel dettaglio i materiali utilizzati, gli apparati sperimentali di lettura e di irraggiamento dei vari sistemi dosimetrici, per poi passare nel successivo capitolo alla descrizione e presentazione del lavoro svolto per la loro caratterizzazione.

4.1 I Dosimetri Gel di Fricke

I dosimetri Gel di Fricke sono stati realizzati seguendo la ricetta proposta in *Gambarini et al. (1994)* [61] ed utilizzando l'agarosio (polimero di natura vegetale) come gelificante: agarosio 3% in peso, $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 0.5 mM, H_2SO_4 25 mM, Xylenolo Orange 0.165 mM. I gel sono stati preparati seguendo e modificando in parte la procedura (metodo III) descritta in letteratura [61].

In particolare, la differenza nella preparazione riguarda la metodologia di dissoluzione dell'agarosio in acqua (50% dell'acqua totale): le varie fasi di riscaldamento dell'acqua sono state eseguite utilizzando un forno CEM STAR System 2 (*CEM Corporation, Matthews, North Carolina*) a microonde con cavità aperte rappresentato in Figura 4.1.

I gel di Fricke con l'aggiunta dello Xylenolo Orange vengono chiamati *Fricke Xylenol Gels* (FXG). Questo indicatore di ioni metallici, oltre a dare una diretta indicazione sullo stato di irraggiamento ed ossidazione del gel, permette di poter effettuare dosimetria tramite tecniche spettrofotometriche in assorbanza. Si sottolinea che, durante lo svolgimento della attività di ricerca nel triennio di dottorato sono stati portati avanti studi al variare della concentrazione dei vari reagenti nella ricetta riportata in letteratura [61]. Nello specifico è stato condotto uno studio dettagliato al variare della concentrazione millimolare di $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ [6].

Il primo passo è stato quello di impostare una rampa di riscaldamento della durata di 2 minuti per portare l'acqua alla temperatura di 90°C (passaggio 1). Raggiunta la temperatura settata (temperatura di



Figura 4.1: Forno a microonde con cavità aperte CEM STAR System utilizzato per la preparazione dei gel.

dissoluzione in acqua del particolare tipo di agarosio utilizzato) è stato aggiunto l'agarosio. Successivamente il sistema è stato portato alla temperatura di ebollizione dell'acqua e mantenuto in queste condizioni per 30 minuti (passaggio 2) per favorire il completo scioglimento dell'agarosio ed ottenere una soluzione il più omogenea possibile e priva di grumi. L'agitazione meccanica per velocizzare i processi di dissoluzione è stata effettuata tramite una bacchetta di vetro. Un condensatore a tre bolle è stato utilizzato per evitare qualsiasi perdita d'acqua. La soluzione di agarosio, così ottenuta, è lasciata raffreddare, in condizioni di temperatura ambientale, fino al raggiungimento di 70°C, ed a questa è stata incorporata la soluzione di Fricke (fatta con il restante 50% di acqua a temperatura ambiente, $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, H_2SO_4 e Xylenolo Orange) (vedi Figura 4.2). La soluzione ottenuta viene agitata mediante piastra magnetica.



Figura 4.2: Soluzione gel di Fricke.

Al raggiungimento dei 45°C la soluzione è stata versata negli appositi contenitori per dare la forma desiderata ai gel: vaschette di poliacetilene di capacità di circa 4 ml o bottiglie da 250 ml per i campioni da misurare con la risonanza magnetica e cuvette monouso di tipo standard in plastica per UV con percorso ottico 10 mm per i campioni da analizzare otticamente. Per la preparazione è stata utilizzata acqua ultra-pura (UPW) con resistività $18.6 \text{ M}\Omega \times \text{m}^{-1}$, i reagenti sono stati acquistati presso la Sigma-Aldrich tranne

H₂SO₄ 96% di grado di purezza *Suprapure*® fornito dalla Merck Millipore. Dopo la preparazione, durante le fasi di raffreddamento e gelificazione della soluzione negli appositi contenitori, e tra l'irraggiamento e le fasi di misurazione, i campioni di gel sono stati sigillati, avvolti in fogli di alluminio e conservati al buio e alla temperatura controllata di 10 ± 1 °C. Tale procedura ha la finalità di evitare o ridurre l'ossidazione indotta dalla luce e dalla temperatura ambientale.

Un esempio di Fricke Xylenol Gel irradiati con fotoni del Cobalto 60 é riportato nella successiva Figura 4.3.



Figura 4.3: Dosimetri gel di Fricke irradiati con fotoni del ⁶⁰Co (dosi crescenti da sinistra a destra e dall'alto verso il basso - da 0 a 120 Gy).

Le dosi sono crescenti da sinistra a destra e dall'alto verso il basso. In Figura 4.3 é mostrato un campione non irradiato (in alto a sinistra) che mostra una colorazione arancione a causa della presenza dell'indicatore di ioni metallici (lo Xylenolo Orange). Questa colorazione vira verso l'ambrato violaceo al crescere della dose somministrata.

4.2 I Dosimetri a base di Fenoli

Lo studio preliminare di ricerca di nuovi materiali per la Dosimetria ESR é stato svolto in collaborazione con il gruppo di Chimici delle Radiazioni dell'Università degli Studi di Pavia guidati dal professore Armando Buttafava. Le conoscenze del gruppo dei chimici e l'esperienza pregressa del gruppo di Fisici di Palermo ha permesso di selezionare diversi materiali adatti per la dosimetria ESR. Dopo alcuni studi preliminari in termini di lavorabilità del materiale dosimetrico di stabilità dei radicali radio-indotti la scelta é ricaduta su un particolare composto fenolico largamente disponibile sul mercato: IRGANOX[®] 1076 (nome chimico completo: *octadecyl 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate*) prodotto dalla *Sigma Aldrich*. Il gruppo di Pavia si é occupato della preparazione dei dosimetri utilizzati per le attività sperimentali riguardanti

la caratterizzazione ESR dei dosimetri a base di composti fenolici. Sono stati prodotti due tipi differenti di dosimetri: cilindrici e a film.

Sono stati preparati dosimetri cilindrici, di dimensioni opportune per essere inserite nei tubi ESR, con una procedura ottimizzata precedentemente [83].

In particolare sono stati prodotti dosimetri aventi 10% di paraffina e 90% di materiale sensibile (tutte le percentuali sono da intendersi in peso). La miscela così ottenuta rappresenta il composto di base per la preparazione dei dosimetri a stato solido studiati. Nel caso della dosimetria a neutroni è stato aggiunto il 5% di ossido di gadolinio (Gd_2O_3). Come è noto in letteratura [51–53] il gadolinio ha un'elevata sezione d'urto per i neutroni termici.

I pellets di IRGANOX 1076

Per la preparazione dei dosimetri cilindrici si è utilizzato del materiale dosimetrico in polvere microcristallina che permette di avere radicali stabilizzati dalla struttura reticolare rigida e compatta e dalla stabilità chimica del radicale stesso. Le polveri sono state ricoperte con paraffina mediante evaporazione di una soluzione di paraffina in esano. In questo modo i materiali dosimetrici, insolubili in esano, dovrebbero portare alla formazione di pellets ricoperti di paraffina. Questo trattamento permette di migliorare sia la stabilità del materiale, evitando l'ingresso dell'ossigeno, sia di renderli maggiormente idrofobi e quindi ridurre l'effetto dell'umidità atmosferica. Un ulteriore vantaggio è un miglioramento della stabilità meccanica e compattezza del prodotto finale dopo formatura. Inoltre, grazie al supporto dell'officina dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) di Pavia, è stato realizzato un formatore in acciaio inox per preparare i dosimetri cilindrici con diametro di 4mm.

I Films di IRGANOX 1076

Per quanto riguarda la realizzazione dei film dosimetrici, sono state effettuate diverse prove con diverse tecniche chimico-fisiche tra le quali ricordiamo il *metodo della colata o casting method*.

Tra tutte, quella che ha dato risultati migliori, è la tecnica *dip coating* che fa uso di un film polimerico preformato come supporto, sul quale il dosimetro viene incollato utilizzando una soluzione polimerica. La procedura di preparazione dei film dosimetrici è stata preceduta da vari tentativi, alla fine si è riusciti ad utilizzare materiale di basso costo e largamente disponibile. In particolare, abbiamo trovato che l'acetato di cellulosa per lucidi come quelli utilizzati per la stampa a getto d'inchiostro, possiede una superficie ruvida su cui il dosimetro può essere incollato in modo efficiente. Le pellicole di acetato di cellulosa sono state inzuppate in una soluzione a base di 4.450g di *tetraidrofurano* (previamente filtrato su allumina attivata al fine di rimuovere stabilizzanti), 137mg di *polibutadiene* (MW 2-300.000 DA, 98%, forniti dalla Acros reagenti) e 1.233 g di IRGANOX 1076. Il *polibutadiene* è stato utilizzato come agente collante. La dispersione così ottenuta (10% in peso del polimero disperso in solvente), è stata mescolata e depositata sul film polimerico. Lo spessore dello strato è scelto rimuovendo il materiale in eccesso con una lama posta ad una distanza fissa dal supporto (*Tecnica lama*). L'ottimizzazione della procedura ha portato ad un rapporto ideale tra solvente, collante e materiale dosimetrico, in modo da ottenere una soluzione dalla giusta

viscosità per aderire al supporto polimerico. Al fine di avere una buona flessibilità del supporto con il dosimetro incollato sulla superficie, è stato trovato per lo strato dosimetrico uno spessore massimo di 0.5mm . Nel caso dei film per la dosimetria neutronica, quando è stato aggiunto ossido di gadolinio, la quantità di IRGANOX 1076 è stata ridotta in modo da avere 5% in peso di ossido di gadolinio rispetto ai fenoli. In quest'ultimo caso, l'ossido di gadolinio è stato tenuto in sospensione da una vigorosa agitazione. I film vengono prodotti per immersione nella soluzione e successiva essiccazione in aria. L'immersione è stata ripetuta 2 volte, permettendo una completa evaporazione del solvente prima della successiva immersione.

4.3 Gli Irraggiamenti

In questo lavoro di Tesi sono stati effettuati diversi tipi di irraggiamenti che hanno interessato sia i dosimetri gel che i dosimetri ESR a stato solido.

Gli irraggiamenti con fotoni gamma sono stati effettuati presso l'irradiatore IGS-3 del Dipartimento Energia, Ingegneria dell'Informazione e Modelli Matematici (DEIM) dell'Università degli Studi di Palermo. Gli irraggiamenti con fasci di fotoni per uso clinico sono stati effettuati presso il reparto di radioterapia dell'Ospedale civico di Palermo. Gli irraggiamenti neutronici sono stati effettuati nella colonna termica del reattore Triga Mark II del Laboratorio di Energia Nucleare Applicata (LENA) dell'Università di Pavia e tramite il reattore AGN-201 Costanza del DEIM dell'Università di Palermo.

La Facility IGS3 per irraggiamenti gamma del Cobalto 60

Gli irraggiamenti a fotoni gamma sono stati effettuati presso l'irradiatore IGS3 del DEIM dell'Università di Palermo (vedi Figura 4.4). Le energie dei fotoni gamma sono quelle del decadimento β^- del ^{60}Co , ovvero 1.17 MeV ed 1.33 MeV. Il *dose rate* caratteristico delle sorgenti nel periodo di utilizzo è stato di circa 9.5 Gy al minuto alla data degli irraggiamenti. Gli irraggiamenti gamma dei dosimetri delle diverse tipologie di materiale sono stati eseguiti nel medesimo modo, cercando di mettere i campioni proprio al centro del cerchio creato dalle sorgenti, lì dove il campo è più omogeneo e più intenso. Grazie a tale facility sono state raggiunte dosi superiori al centinaio di Gy.

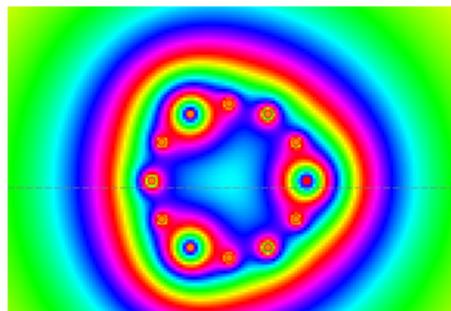


Figura 4.4: Irradiatore IGS-3 del Dipartimento Energia, Ingegneria dell'Informazione e Modelli Matematici (DEIM) dell'Università di Palermo.

La Facility per irraggiamenti con fasci clinici

Ai fini di applicazioni in ambito clinico ovvero per effettuare stime dosimetriche utilizzando fasci radio-terapici convenzionali e non, sia i dosimetri gel che i dosimetri a stato solido sono stati sottoposti ad irraggiamento tramite un acceleratore lineare per uso medico (Figura 4.5). Nello specifico abbiamo utilizzato un LINAC situato presso l'Unità Operativa Complessa di Fisica Sanitaria dell'Ospedale Civico di Palermo.



Figura 4.5: Acceleratore Lineare Primus S\N 3538 della SIEMENS Medical Systems in dotazione all'Unità Operativa Complessa di Fisica Sanitaria dell'Ospedale Civico di Palermo.

L'acceleratore é un Primus S\N 3538 della SIEMENS Medical Systems. L'acceleratore é ad onda stazionaria e permette di erogare fasci di elettroni e di fotoni.

In **modalità elettroni** é possibile utilizzare energia di 5, 7, 8, 10, 12 e 14 MeV con rateo di dose fisso di 300 unità monitor al minuto. La dimensione dei campi di irradiazione viene selezionata tramite *trimmer* variabili ed applicatori fissi che forniscono un campo circolare di 5 cm di diametro e campi quadrati di dimensioni $10 \times 10 \text{ cm}^2$, $15 \times 15 \text{ cm}^2$, $20 \times 20 \text{ cm}^2$ e $25 \times 25 \text{ cm}^2$ (all'isocentro);

In **modalità fotoni** é possibile utilizzare esclusivamente l'energia nominale del fascio di 6 MV con rateo di dose variabile da 50 a 200 unità monitor al minuto. Le dimensioni dei campi di irradiazione all'isocentro sono ottenute con un sistema di lamelle mobili nella direzione perpendicolare al fascio e le dimensioni massime ottenibili sono $40 \times 40 \text{ cm}^2$.

Il gantry può effettuare rotazioni di 360° . Il collimatore può effettuare rotazioni da 0° a 270° .

Al fine di ottenere le condizioni di *build-up* sulla superficie del campione, per ogni tipo di fascio ed energia utilizzata sono stati posti sui campioni strati di diverso spessore di PMMA. Tutti gli irraggiamenti

sono stati effettuati sotto le condizioni di equilibrio elettronico (CPE); tali condizioni sono state ottenute inserendo i contenitori dove è avvenuta la gelificazione o i dosimetri a stato solido in appositi fantocci di PMMA. Per gli irraggiamenti delle bottiglie da 250 ml si è preferito effettuare irraggiamenti in acqua avendo cura di controllare il *build-up*. La stima di dose impartita è fatta da software ovvero utilizzando il *Treatment Planning System* (TPS) proprio del Primus S\N 3538, mentre la dose assoluta è stata misurata utilizzando una camera ad ionizzazione (tipo Markus) in dotazione al reparto di radioterapia.

La Facility a Neutroni di Palermo

Il reattore nucleare di ricerca AGN-201 Costanza in dotazione al DEIM dell'Università di Palermo è uno strumento prezioso per applicazioni di didattica e di ricerca [104]. Oltre ad essere un utile strumento per la formazione degli operatori, senza i limiti operativi di altre tipologie di reattori, permette lo studio di numerosi fenomeni pertinenti la Fisica dei reattori nucleari, la neutronica applicata, la dosimetria dei neutroni, le misure nucleari, e può essere impiegato per test e calibrazione di strumentazione nucleare.



Figura 4.6: Reattore nucleare di ricerca AGN-201 Costanza in dotazione al Dipartimento Energia, Ingegneria dell'Informazione e Modelli Matematici (DEIM) dell'Università di Palermo.

Il reattore nucleare AGN-201 Costanza (Figura 4.6) ha una licenza di esercizio che consente un regime continuo con potenza massima di 20W per otto ore, seguite da 16 ore di spegnimento, per 5 giorni consecutivi la settimana. Sono consentiti inoltre tutti i modi di funzionamento che non comportino un rilascio di energia superiore a 40Wh in 2 ore consecutive, con un limite di potenza massima non superiore a 200W.

Il reattore si trova all'interno dell'area recintata di proprietà dell'Università degli Studi di Palermo ed è contenuto in un edificio in calcestruzzo armato con griglia di tondino di acciaio, con pareti di 25 cm, di forma ottagonale collegata all'edificio del DEIM. Il reattore, di tipo omogeneo, è compatto ed è composto da due parti, il reattore vero e proprio e l'unità di controllo. L'unità reattore include il core, il riflettore di grafite e gli schermi di piombo e di acqua borata. Il core del reattore è un cilindro retto con diametro di base 25.7 cm e 24.13 cm di altezza, costituito da 9 dischi di vario spessore composti da una miscela di polietilene in cui è dispersa una polvere di UO₂ (particelle di diametro da 10 a 20 micron, arricchimento in ²³⁵U circa 20%), con un rapporto in peso di 1 g di UO₂ per ogni 3.16 g di polietilene.

I dispositivi di irraggiamento di cui dispone il reattore sono la colonna termica e cinque canali orizzontali che attraversano l'intero reattore. Nello specifico, gli irraggiamenti dei dosimetri gel sono stati effettuati all'interno di un canale orizzontale in prossimità del core. Utilizzando, come nel nostro caso, una potenza nominale di 3 W, il flusso medio di neutroni é di circa $1.5 \times 10^8 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$.

La Facility a Neutroni termici di Pavia

Il Laboratorio Energia Nucleare Applicata (L.E.N.A.) dell'Università di Pavia gestisce un reattore nucleare (vedi Figura 4.7) di ricerca del tipo TRIGA Mark II [105, 106]. La potenza nominale in regime stazionario é di 250kW ed il reattore é di tipo termico a piscina aperta, con acqua leggera per moderare i neutroni e refrigerare il combustibile nucleare. Il riflettore neutronico é costituito da una corona di grafite che circonda il nocciolo in cui é alloggiato il combustibile. Il tutto é contenuto in un tank di alluminio. La schermatura biologica dell'impianto é fatta di calcestruzzo borato.

Il reattore presenta varie posizioni per l'irraggiamento all'interno del nocciolo o alla sua immediata periferia, 4 canali di irraggiamento esterni orizzontali, una colonna termalizzante e una colonna termica. Quest'ultima é stata modificata rispetto al progetto iniziale per ospitare una facility a neutroni termici dedicata principalmente alla realizzazione di esperimenti di BNCT [107]. La facility é costituita da una cavità di irraggiamento $100 \times 40 \times 20 \text{ cm}^3$ delimitata da blocchi di grafite. All'interno della parete rivolta verso il nocciolo si trovano due spessori da 10 cm ciascuno di bismuto per attenuare il flusso di fotoni derivanti dal nocciolo. La parete opposta termina invece con un sottile filtro di boral, materiale contenente ^{10}B e usato per bloccare il flusso di neutroni termici in uscita dalla cavità. Uno sportello di boral si apre al centro della parete per l'inserimento e l'estrazione dei campioni.

Il campo di radiazione della facility é dominato dai neutroni termici che, lungo la direzione maggiore del vano, hanno un flusso che varia da $10^{10} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ a $10^9 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$. La contaminazione di neutroni di più alta energia (neutroni epitermici e veloci) é di 2 e 3 ordini di grandezza inferiore. La contaminazione di fotoni, invece, é stata oggetto di ripetute campagne di misura [8, 97, 108].

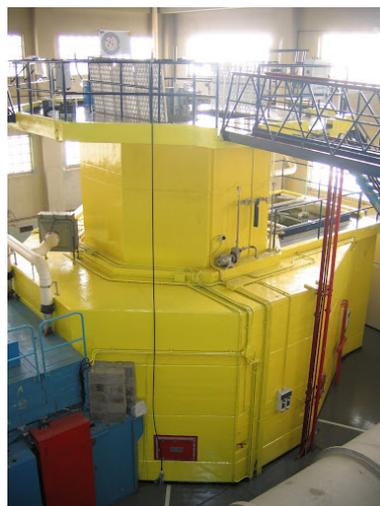


Figura 4.7: Reattore Triga Mark II situato presso il Laboratorio Energia Nucleare Applicata (L.E.N.A.) dell'Università di Pavia.

4.4 Apparato sperimentale di Spettroscopia UV-Visibile

Cenni di Spettroscopia UV-Visibile

Le tecniche spettroscopiche sono basate sullo scambio di energia che si verifica fra l'energia radiante e la materia. In particolare, la spettrofotometria di assorbimento è interessata ai fenomeni di assorbimento delle radiazioni luminose della regione dello spettro elettromagnetico appartenenti al campo del visibile (da 380 a 700nm), del vicino infrarosso (da 700 a 1100nm) e del vicino ultravioletto (da 190 a 380nm). L'assorbimento di questi tipi di radiazioni da parte delle molecole è in grado di produrre delle transizioni energetiche. Questa tecnica rappresenta un buon metodo per condurre analisi sia di tipo quantitativo che qualitativo. Per effettuare **analisi qualitative** si fa uso di raggi policromatici a spettro continuo, poi separati tramite monocromatori nelle varie componenti (*radiazioni monocromatiche*). Le singole radiazioni monocromatiche di tale raggio si fanno passare, una alla volta, attraverso la sostanza in esame, la quale assorbirà in modo diverso, cioè con diversa intensità, le diverse radiazioni. Riportando perciò i valori registrati in un grafico lunghezza d'onda-assorbimento, si ottiene lo spettro di assorbimento della sostanza esaminata. Per il fatto che ogni sostanza ha il suo spettro di assorbimento, l'esame di tali spettri permette di identificare una sostanza (per confronto diretto con campioni noti o tramite banche dati di spettri) o di controllarne il grado di purezza. Per eseguire **analisi quantitative** si fa uso di raggi monocromatici, cioè costituiti da radiazioni di una sola frequenza. In pratica, date le difficoltà di avere raggi dotati di questa proprietà, si impiegano fasci di radiazioni comprendenti una banda molto ristretta dello spettro, ossia fasci quasi monocromatici. Le determinazioni quantitative sono basate sul fatto che, quando una radiazione attraversa una soluzione, viene assorbita più o meno intensamente a seconda della concentrazione.

In particolare vengono misurate l'intensità del flusso luminoso all'ingresso della cella con il campione (I_0) e l'intensità del flusso luminoso all'uscita della cella con il campione (I). La frazione di luce trasmessa, rispetto a quella incidente, è la **TRASMITTANZA (T)** ed è data dalla:

$$T = \frac{I}{I_0} \quad (4.1)$$

Questa grandezza, definita dall'equazione 4.1 esprime quale frazione della luce incidente ha attraversato il campione senza essere assorbita, e può assumere valori compresi tra **0** e **1**, e tale rapporto è tanto più piccolo quanto maggiore è stato l'assorbimento. Comunemente si usa però la **TRASMITTANZA PERCENTUALE (T%)**, che assumerà quindi valori compresi tra **0** e **100**. L'entità della radiazione assorbita è detta più comunemente **ASSORBENZA (A)**, ed è pari al logaritmo del reciproco della trasmittanza. Inoltre esiste una legge che ci permette di calcolare la concentrazione di campione dal suo assorbimento; questa è la legge di *Lambert-Beer*, che assume la forma:

$$A = \epsilon \times c \times d \quad (4.2)$$

dove A = assorbanza del campione; ϵ = coefficiente di estinzione molare (specifico per ogni sostanza); d = cammino ottico (cm); c = concentrazione ($\text{mol} \times \text{l}^{-1}$).

Secondo la legge di *Lambert-Beer* 4.2, dunque, l'assorbanza (A) é proporzionale sia alla concentrazione della sostanza assorbente, sia allo spessore dello strato attraversato.

La strumentazione per la Spettroscopia UV-Visibile

Le strumentazioni utilizzate per le misure ottiche durante questo lavoro sono state lo spettrofotometro da banco UV/Vis modello Lambda 25 della PerkinElmer situato presso *PH3DRA Laboratories (PHysics for Dating Diagnostic and Dosimetry Research and Applications)* del Dipartimento di Fisica e Astronomia dell'Università degli Studi di Catania e quello situato presso il Dipartimento Energia, Ingegneria dell'Informazione e Modelli Matematici dell'Università degli Studi di Palermo.

Dal punto di vista concettuale uno spettrofotometro segue il seguente schema di principio riportato in Figura 4.8.

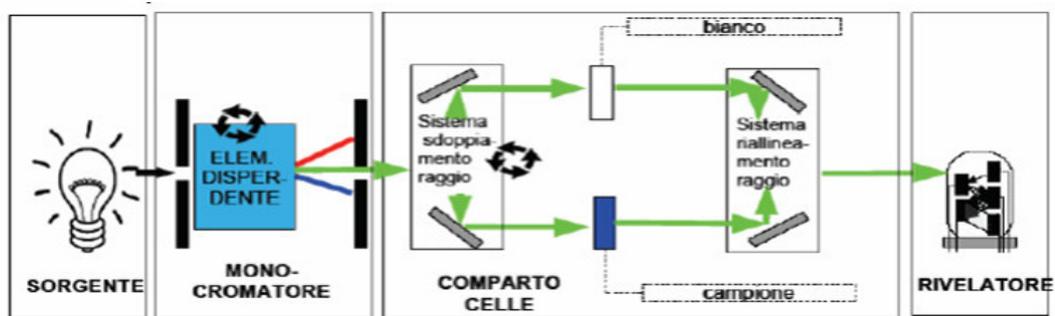


Figura 4.8: Schema a blocchi di uno spettrofotometro.

La **SORGENTE** é la parte dell'apparecchio da cui prende origine la radiazione policromatica (contenente cioè tutte le lunghezze d'onda del campo richiesto) che viene diretta sul campione. Negli strumenti che misurano la luce ultravioletta e visibile sono presenti due diverse lampade, in modo che la sorgente copra l'intervallo desiderato (lo spettrofotometro Lambda 25 utilizzato in questo lavoro di Tesi é dotato di una lampada al deuterio e una alogena pre-allineate [109]).

Il **MONOCROMATORE** é il sistema ottico usato per disperdere la luce policromatica in bande monocromatiche, che vengono inviate in successione sul campione. Si usano filtri e reticoli (lo spettrofotometro Lambda 25 utilizzato in questo lavoro di Tesi é equipaggiato con un reticolo di diffrazione olografico concavo con 1053 linee per mm [109]).

La **CELLA** é la componente destinata a contenere il campione da esaminare; questo, generalmente in soluzione, viene introdotto in contenitori che sono chiamati *cuvette*. Oltre ad essere trasparenti alla radiazione impiegata, devono avere un ben preciso *cammino ottico* (la lunghezza percorsa dalla radiazione nel campione) che dovrà essere sufficiente ad avere assorbimenti rilevabili dallo strumento.

Il **RIVELATORE** é il dispositivo capace di produrre un segnale elettrico che dipende dall'energia delle radiazioni che lo investono. Tale segnale elettrico (proporzionale all'intensità luminosa) viene poi trasferito a un indicatore analogico o elaborato per via elettronica in modo più o meno complesso. Trattandosi della parte dello strumento che esegue la misura vera e propria, é evidente che ne rappresenta una parte molto importante, in particolare per quanto riguarda sia la sensibilità sia l'accuratezza dello spettrofotometro.

metro. Lo spettrofotometro Lambda 25 possiede due fotodiodi: uno per il campione da analizzare e l'altro per il bianco [109].

Nello specifico gli spettrofotometri utilizzati hanno una finestra di interazione di altezza 6 mm e larghezza 0.9 mm con il fascio centrato a 15 mm dal fondo della cella, permettono di sondare un range spettrale compreso tra 190 e 1100 nm con un passo fissato a 1 nm, hanno un valore di 0.1 nm come errore sulla lunghezza d'onda (dichiarata dal costruttore) e hanno la possibilità di settare la velocità di scansione della spettro (7.5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 960, 1920 e 2880 nm/minuto) [109].

Lo strumento permette di effettuare misure:

- in trasmittanza da 0% a 100% con un'incertezza statistica dello 0.02% (stima effettuata utilizzando una soluzione standard di Cloruro di Potassio 0.5 mM \pm 0.5% a 200 nm) [109];
- in assorbanza da 0 a 3.200 con una tolleranza dello 0.003 (stima effettuato utilizzando il filtro standard 930 del NIST che ha un'assorbanza dichiarata 1 a 430, 546.1 e 635 nm) [109];
- di concentrazione da 1 a 9999 (in unità di concentrazione).

4.5 Apparato Sperimentale NMR

Le analisi NMR condotte durante il triennio di dottorato hanno avuto come protagonista lo studio dei tempi di rilassamento nucleare dei gel di Fricke. Le misure di rilassometria NMR sono state eseguite utilizzando il rilassometro *Minispec-Profilier* (Bruker Biospin, Italia). Tale dispositivo é in dotazione al laboratorio UniNetLab dell'Università degli Studi di Palermo.

Lo schema generale di questo strumento può essere rappresentato come in Figura 4.9.

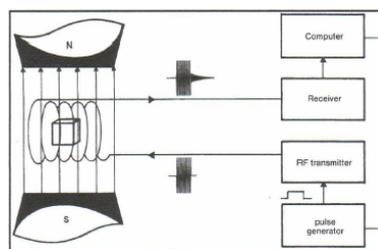


Figura 4.9: Schema NMR *Minispec* della Bruker Biospin, Italia

Il magnete permanente genera il campo fisso B_0 . All'interno delle espansioni polari é contenuto il campione che viene investito dalle linee di forza del campo magnetico. Come visto nel Capitolo 2, B_0 crea un eccesso di popolazione nello stato basso d'energia e cioè con momenti magnetici μ equiversi alla direzione del campo B_0 . Gli stati energetici sono separati da una differenza di energia e per consentire ai nuclei nello stato basso d'energia di saltare a quello alto, il campione deve essere investito da una opportuna radiazione elettromagnetica a radiofrequenza.

Il *Minispec* permette l'analisi sui nuclei di idrogeno ^1H presenti nel campione. Lo strumento ha un magnete permanente al suo interno in grado di produrre un campo magnetico fisso di 0.47T, per cui la

frequenza di risonanza del protone di idrogeno é di circa 20MHz . Il Minispec é largamente utilizzato nello studio dei polimeri, nell'industria chimica e alimentare perché permette analisi veloci, riproducibili e non distruttive. Alcune delle sue applicazioni trovano spazio nei controlli di qualità e di sicurezza ed in molti altri settori come la conservazione dei beni culturali. Il Minispec é composto da tre unità:

1. Unità magnete (*Magnet Unit*);
2. Unità di controllo elettronico (*Electronic Control Unit*);
3. Unità gradiente (*PGU: Pulse Gradient Unit*).

I dettagli di queste unità esulano dallo scopo di questo elaborato. Si ricorda soltanto che i campioni gel analizzati hanno delle forme e caratteristiche legate alla metodologia di preparazione che non ne permettono l'inserimento all'interno del Minispec. Pertanto la parte sperimentale di stima dei tempi di rilassamento é stata realizzata utilizzando una diversa configurazione del Minispec ovvero é stata modificata l'Unità Magnete in modo tale da ottenere uno strumento NMR unilaterale e lasciando in uso l'*Electronic Control Unit* e la *Pulse Gradient Unit* (si é passati da un magnete che circonda i campioni da analizzare ad un magnete su cui poggiano i campioni). L'apparecchiatura così costituita prende il nome di MOUSE (MOBILE Universal Surface Explorer). Gli strumenti NMR unilaterali (*Single-Sided NMR*) trovano continuamente nuovi campi di applicazione grazie all'estrema versatilità del loro uso e perché la loro mobilità permette di raggiungere campioni inamovibili come per esempio la gran parte delle opere d'arte o campioni di dimensioni maggiori rispetto alla cavità del magnete del Minispec. Il MOUSE é composto in prima analisi da un magnete permanente in grado di generare un campo magnetico statico (B_0) di 0.35T e da un solenoide che produce il campo magnetico a radiofrequenza (B_1) (vedi Figura 4.10).



Figura 4.10: NMR MOUSE della Bruker.

Questo strumento ha una forte disomogeneità di campo magnetico causata dalla geometria aperta del magnete. Esso ha uno spessore di penetrazione di circa 3mm ed é equipaggiato con tre sonde che permettono di indagare a tre diverse profondità oltre la superficie di contatto (0, 3 e 6 mm). Negli strumenti single-sided NMR la profondità del volume analizzabile varia in base alla scelta della frequenza di risonanza.

Negli strumenti NMR convenzionali come il Minispec, il campione resta all'interno della bobina a radiofrequenza e in mezzo ai poli del magnete in modo da ottenere la massima intensità del segnale e l'omogeneità del campo magnetico mentre negli strumenti NMR unilaterali il campione da analizzare è posizionato sopra il gap e quindi è immerso in un campo magnetico fortemente disomogeneo. Nell'NMR unilaterale quindi, con un magnete avente forma ad "U" non ci sono vincoli nella forma e nella dimensione del campione, cosa da tenere fortemente in considerazione quando si utilizza uno strumento NMR convenzionale. Come inconveniente dell'NMR unilaterale si deve tenere in considerazione che eseguendo l'analisi su campioni estesi ci sono variazioni dell'ampiezza e dell'orientazione della polarizzazione dei campi magnetici B_0 e B_1 . Il magnete del MOUSE usato in questa tesi ha una tipica forma ad "U" in cui il campo B_0 è parallelo alla superficie del sensore come mostrato in Figura 4.11.

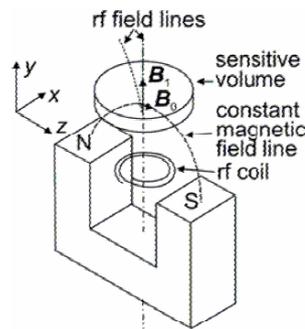


Figura 4.11: Rappresentazione dei campi magnetici per l'NMR MOUSE della Bruker.

Il principale gradiente è lungo y , cioè si sviluppa principalmente in profondità. La variazione di campo in profondità può essere usata per capire i profili di profondità all'interno dell'oggetto facendo in modo di variare la frequenza di eccitazione. C'è da dire che la relazione tra la frequenza di risonanza e la profondità richiede che le variazioni laterali del campo svaniscano all'interno del volume sensibile. Tuttavia, per i magneti semplici, le variazioni laterali del campo non sono trascurabili ed introducono una curva di sensibilità sul pezzo di campione da analizzare che dipende dalla distanza dalla superficie del magnete.

4.6 Apparato Sperimentale MRI

Le immagini MRI sono state acquisite tramite un Tomografo di risonanza magnetica Achieva (Philips, Best, Olanda) da 1.5T situato presso Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche della Sezione di Scienze Radiologiche dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo, equipaggiata con una bobina per la testa a otto canali.

Il tomografo RM o Scanner RM è costituito essenzialmente dalle seguenti componenti [110]:

- le bobine che generano un intenso campo magnetico statico necessario per allineare i nuclei di interesse e dare origine al vettore di magnetizzazione longitudinale;
- le bobine a radiofrequenza per la generazione e la ricezione del segnale;

- i gradienti di campo magnetico necessari per ricostruire l'immagine scansionata.

Ad esse si aggiungono una serie di bobine di regolazione fine del campo magnetico (*shim coils*), il cui compito é quello di ottenere la maggiore omogeneità di campo possibile, correggendo eventuali distorsioni legate a disturbi esterni e un sistema di hardware per il controllo dello scanner e dei task sperimentali (Fig. 4.12).

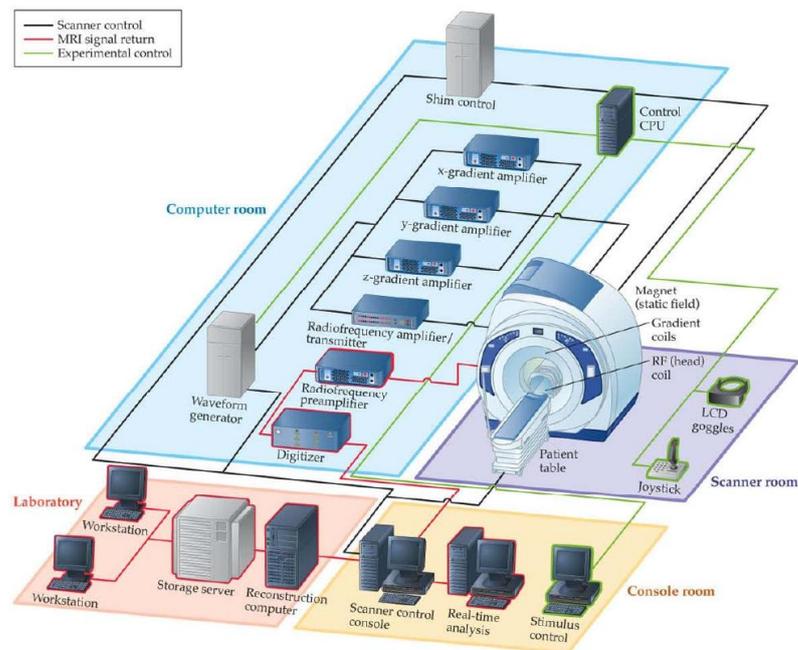


Figura 4.12: Schema a blocchi di uno scanner di risonanza magnetica funzionale e sistema di controllo computerizzato. Fanno parte della strumentazione: l'hardware per l'acquisizione delle immagini costituito da una serie di amplificatori e trasmettitori responsabili della generazione dei gradienti e della sequenza di impulsi (in nero), i ricevitori del segnale RM (in rosso), il sistema per il controllo dell'esperimento a cui partecipano i soggetti in esame e per la registrazione dei dati fisiologici (in verde) [110].

L'apparecchiatura risulta sommariamente costituita dai seguenti componenti; il magnete principale produce il campo magnetico statico B_0 ed é dotato internamente di bobine che producono un gradiente del campo magnetico statico lungo le tre direzioni dello spazio di riferimento, x , y e z [110].

All'interno delle bobine per i gradienti é collocata la bobina di radiofrequenza (RF) che produce il campo magnetico B_1 , necessario per produrre la rotazione degli spin protonici di un'angolazione specificata dalla sequenza di impulsi scelta [110].

Il computer controlla l'apparecchiatura e tutte le sue componenti [110]. Il controllo sulla sezione RF viene effettuato agendo sulla sorgente d'onda che produce un'onda sinusoidale della frequenza selezionata e sul programmatore di impulsi.

L'amplificatore di radiofrequenze ha il compito di aumentare l'ampiezza degli impulsi, dai mW ai kW [110].

Il computer é inoltre in grado di controllare la forma e l'ampiezza di ciascuno dei tre gradienti di campo prodotti dalle bobine.

L'amplificatore dei gradienti aumenta opportunamente la potenza degli impulsi di gradiente ad un livello sufficiente da pilotare le bobine relative.

L'operatore, dalla postazione di comando e controllo, inserisce dati al computer e seleziona la sequenza di impulsi per *imaging* da utilizzarsi.

All'intero sistema computazionale si affianca un array di microprocessori in grado di compiere l'operazione di trasformata di Fourier bidimensionale.

Il magnete principale é destinato alla produzione del campo magnetico statico da 1.5 T che deve risultare omogeneo in tutto il volume utile racchiudente tutte le sezioni che devono essere acquisite, e mantenersi stabile per l'intera durata dei tempi di registrazione.

Le bobine di gradiente producono delle variazioni di campo magnetico statico lungo i tre assi del sistema spaziale di riferimento; ogni gradiente é lineare lungo l'asse a cui é applicato e uniforme rispetto agli altri due. Valori tipici dei gradienti di campo prodotti, che vengono commutati rapidamente durante le sequenze di acquisizione, sono compresi tra $20mT/m$ e $100mT/m$.

Le bobine a radiofrequenza (RF) creano il campo magnetico che, in una sequenza di impulsi, ruota la magnetizzazione longitudinale di un certo angolo (*flip angle*) rispetto all'asse \mathbf{z} . Rilevano inoltre, la magnetizzazione trasversale e come essa precessa nel piano \mathbf{xy} . La bobina utilizzata per gli esperimenti da noi condotti é una bobina per la testa a otto canali.

4.7 Apparato Sperimentale ESR

Le misure di ESR sono state effettuate con uno spettrometro ESR Bruker ECS 106 [9–13, 30, 82, 83]. Il campione sotto analisi — delle dimensioni di qualche millimetro cubo — viene immerso in un intenso campo magnetico (ordine di grandezza di qualche decimo di Tesla) \vec{H}_0 statico e regolabile dall'esterno ed esposto ad un secondo campo \vec{H}_1 perpendicolare al primo ed oscillante ad una frequenza fissa nel range delle microonde e di piccola ampiezza. La presenza del campo \vec{H}_0 determina una separazione in energia tra i livelli Zeeman proporzionale al modulo di \vec{H}_0 .

Il campo a microonde \vec{H}_1 induce delle transizioni elettroniche tra le coppie di livelli Zeeman quando viene soddisfatta la condizione di risonanza. Lo spettrometro ESR rivela l'assorbimento di risonanza magnetica misurando la potenza a microonde riflessa dalla cavità risonante quando il valore del campo \vec{H}_0 é variato linearmente attorno a quello di risonanza. In presenza di una specie paramagnetica, se il campo magnetico soddisfa la condizione di risonanza l'assorbimento da parte del campione aumenta causando una variazione nella potenza riflessa. Questa variazione viene rivelata come segnale di tensione $|\Delta V_r|$ dallo spettrometro.

In Figura 4.13 é riportato lo schema a blocchi dello spettrometro ESR da noi utilizzato in cui sono evidenziati alcuni gruppi di componenti che verranno illustrati di seguito [83, 111, 112].

La parte etichettata come *source* contiene quelle componenti che controllano o misurano la frequenza e l'intensità del fascio a microonde. Il *cavity system* include i componenti che mantengono il campione e che orientano e controllano il fascio a microonde da e verso il campione. Il *detection* ed il *modulation*

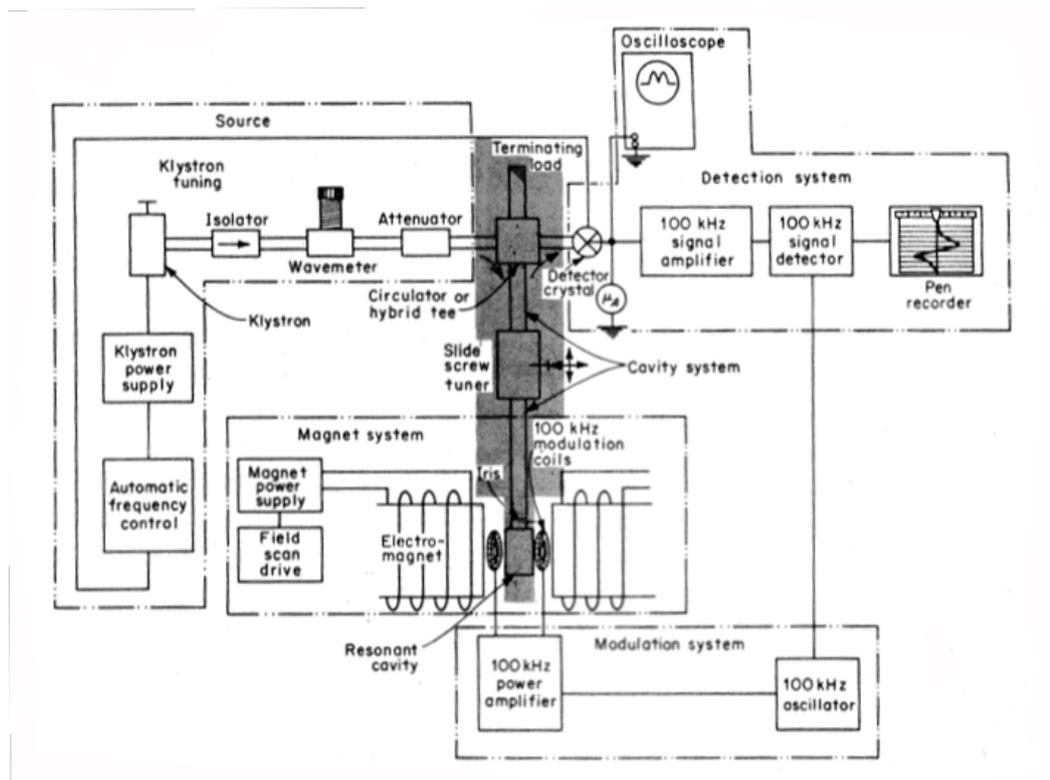


Figura 4.13: Diagramma a blocchi di un tipico spettrometro ESR nella banda X.

systems con monitor, amplificatore e sistema di registrazione del segnale. Infine il *magnet system* fornisce un campo magnetico stabile, variabile linearmente ed omogeneo, di grandezza arbitraria [111].

Il cuore di uno spettrometro ESR è la cavità risonante che contiene il campione. La riflessione delle onde sonore dalle pareti porta ad una interferenza distruttiva delle lunghezze d'onda che non sono sottomultipli di tale cavità risonante. L'energia a microonde è accoppiata dentro e fuori la cavità, dove vi è posto il campione, da un piccolo foro denominato *iride*. Una vite regolabile posta in prossimità dell'iride permette di massimizzare l'energia trasmessa in cavità. La cavità è collegata al ponte a microonde tramite una guida d'onda. Il *circolatore* è un dispositivo che ha delle proprietà differenti per un'onda che va in una direzione piuttosto che nell'altra. Serve per far passare la potenza a microonde in una direzione con una piccola perdita, l'attenua fortemente nella direzione opposta. Il circolatore è usato per dirigere la potenza a microonde verso la cavità e per indirizzare il segnale riflesso dalla cavità al rivelatore [111].

Nello spettrometro utilizzato è presente il *diodo Gunn* a stato solido come sorgente di microonde. Il diodo Gunn offre una stabilità di frequenza superiore ed ha una maggiore durata rispetto ai klystron.

Il magnete è la sorgente di campo magnetico statico. Questo campo può essere stabile e uniforme sul volume del campione; le variazioni del campo possono essere mantenute entro ± 10 mG per radicali liberi organici in soluzione liquida.

Il principale svantaggio di uno spettrometro è il contributo alle componenti del rumore (principalmente a bassa frequenza) al segnale di uscita. La tecnica *phase-sensitive detection* impiegata nello spettrometro utilizza la piccola ampiezza della modulazione del campo magnetico per limitare il rumore dei componenti

che contribuiscono alle frequenze molto vicine alla frequenza di modulazione.

In genere il segnale prodotto é filtrato da un'opportuna combinazione di una resistenza e di un condensatore. La costante di tempo del filtro (in secondi) é data dal prodotto RC, dove R é la resistenza in $M\Omega$ e C é la capacitá in μF [111]. Il segnale a valle del filtro RC viene passato ad un convertitore analogico-digitale e a tutta la strumentazione elettronica per l'acquisizione del segnale.

Questo capitolo riporta i principali risultati sperimentali ottenuti dalle analisi condotte sui gel di Fricke. Lo studio é stato realizzato in diverse fasi e con differenti tecniche (come anticipato nel Capitolo dei Materiali e Metodi). La finalit  delle seguenti indagini é la caratterizzazione di dosimetri gel di tipo Fricke irradiati con vari fasci di radiazioni tramite differenti tecniche sperimentali. Nello specifico il percorso di analisi seguito é cos  strutturato:

1. Analisi ottiche in assorbanza su soluzioni di Fricke al variare degli additivi.
2. Analisi ottiche in assorbanza su soluzioni di Fricke simulando l'ossidazione del Fe^{2+} .
3. Analisi ottiche in assorbanza su soluzioni di Fricke addizionando Fe^{3+} .
4. Stima della resa chimica delle soluzioni di Fricke irradiate a Fotoni del ^{60}Co .
5. Analisi delle risposta NMR di gel di Fricke a seguito di irraggiamento.
6. Studio della risposta NMR (stabilit  e sensibilit ) al variare delle concentrazioni di additivi (*Xylenolo Orange* e sale del Fe^{2+}).
7. Studio della risposta NMR dei gel di Fricke irradiati con Neutroni.
8. Analisi MRI su gel di Fricke e messa a punto di un protocollo per le acquisizioni MRI.

5.1 Analisi ottiche ed MRI in assorbanza su soluzioni di Fricke

In questo paragrafo viene descritto lo studio dell'andamento dell'assorbanza spettrale su soluzioni di Fricke. Abbiamo deciso di condurre questo studio preliminare e qualitativo al fine di analizzare la risposta ottica del sistema dosimetrico di Fricke.

5.1.1 Analisi ottiche al variare degli additivi

Questo step iniziale dello studio delle soluzioni é stato fatto perché all'interno del nostro gruppo di ricerca non si aveva esperienza pregressa su analisi di questo sistema dosimetrico e perché la realizzazione dei gel richiede tempo e conoscenza dell'influenza degli additivi gelificanti. Lo studio é stato condotto utilizzando le concentrazioni note in letteratura *Gambarini et al. (1994)* [61] ovvero $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 0.5 *mM*, H_2SO_4 25 *mM*, Xylenolo Orange 0.165 *mM*. Fissata la quantità di Acido solforico e di sale del Fe^{2+} la prima analisi é stata condotta variando la concentrazione di Xylenolo Orange.

Avendo come riferimento la concentrazione unitaria proposta in letteratura [61], le soluzioni studiate sono state realizzate partendo da un valore doppio per poi utilizzare concentrazioni di Xylenolo Orange via via decrescenti. Gli spettri in Assorbanza sono stati acquisiti tarando lo spettrofotometro con una cuvetta per spettrofotometria UV-Vis con cammino ottico di 10 *mm* riempita con acqua bi-distillata e il range considerato é stato da 300 a 700 *nm*. Tutte le misure che verranno mostrate sono le media di 4 cuvette riempite con la stessa soluzione. Ogni cuvetta é stata letta in entrambi i versi del cammino ottico ovvero ruotando la cuvetta stessa di 180° all'interno dello spettrofotometro.

La Figura 5.1 mostra l'andamento dell'assorbanza spettrale nel range considerato per soluzioni di Fricke ottenute variando la concentrazione dell'indicatore di ioni metallici (Xylenolo Orange).

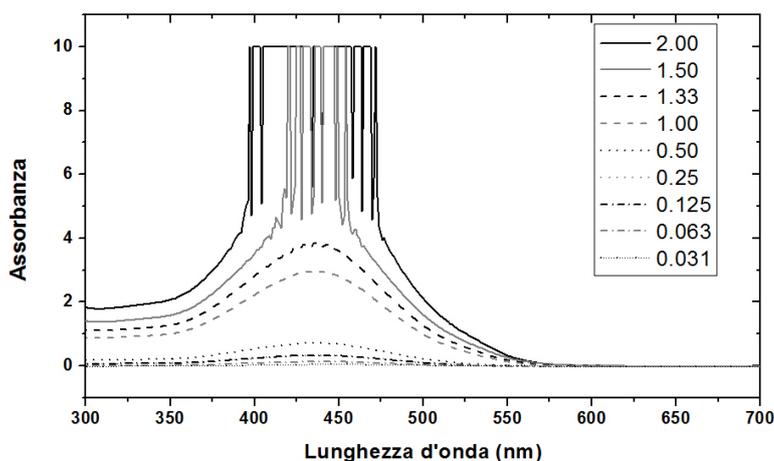


Figura 5.1: Andamento dell'Assorbanza spettrale (range da 300 a 700 *nm*) per soluzioni di Fricke realizzate al variare della concentrazione di Xylenolo Orange. Nello specifico: 2.00, 1.50, 1.33, 1.00, 0.50, 0.25, 0.125, 0.0625, 0.03125 (dove il valore 1.00 corrisponde a $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 0.5 *mM*).

Come si può vedere dalla Figura 5.1 il picco dell'assorbanza caratteristico dello Xylenolo Orange in assenza di ioni metallici da complessare e per il *pH* fissato dalla concentrazione di Acido Solforico in soluzione é intorno ai 430 *nm*. L'aumento dalla concentrazione di Xylenolo comporta un aumento dell'assorbanza a 430 *nm* fino alla saturazione dello strumento utilizzato. Nelle Figure 5.2 e 5.3 sono riportate rispettivamente le curve di assorbanza in un range ristretto per concentrazioni di Xylenolo vicine a quelle della letteratura e una curva dell'assorbanza relativa a 430 *nm* per il valore massimo (non saturazione dello strumento) in concentrazione di Xylenolo.

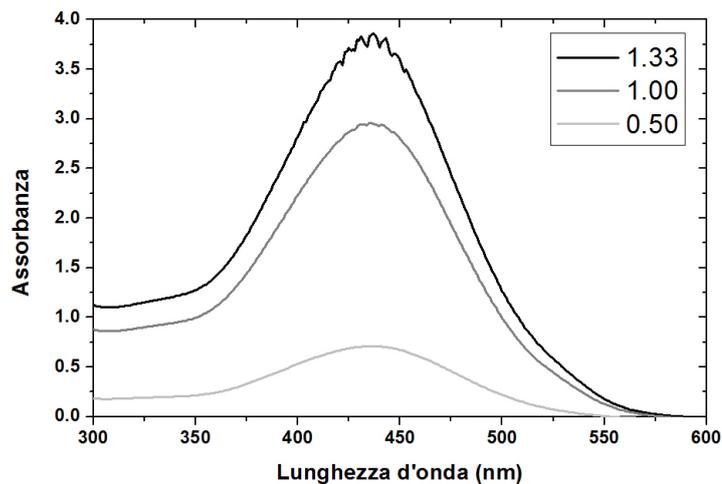


Figura 5.2: Andamento dell'Assorbanza spettrale (range ristretto da 400 a 700 nm) per soluzioni di Fricke realizzate con concentrazione 1.33, 1.00 e 0.50 volte di Xylenolo Orange (dove il valore 1.00 corrisponde ad una concentrazione di $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 0.5 mM).

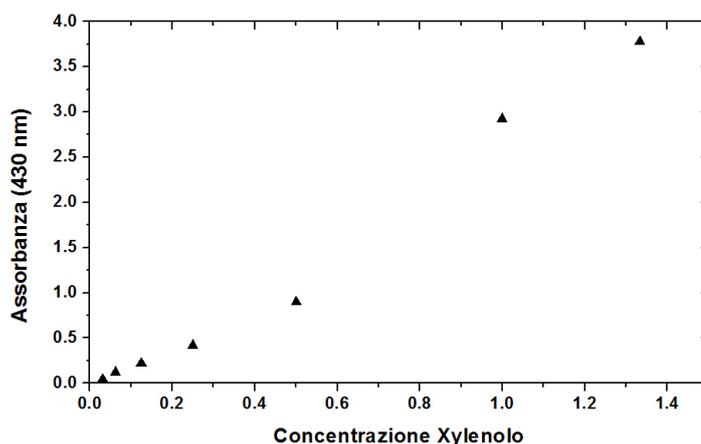


Figura 5.3: Andamento del valore di Assorbanza a 430 nm per soluzioni di Fricke realizzate al variare della concentrazione di Xylenolo Orange (dove il valore 1.00 corrisponde a $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 0.5 mM).

Il picco a 430 nm è ben risolto e l'andamento dell'assorbanza cresce linearmente ($R^2 = 0.982$) con la concentrazione dell'additivo colorante. Tale studio conferma che la quantità di indicatore di ioni metallici indicato in letteratura è quella ottimale per lo studio ottico in quanto non satura la strumentazione considerando le soluzioni con solo Ferro non ossidato (Fe^{2+}).

5.1.2 Simulazione di ossidazione ed analisi ottiche

Lo step successivo è stato quello di simulare l'effetto delle radiazioni ionizzanti sul sistema dosimetrico di Fricke al fine di stimare la resa chimica di questo sistema dosimetrico. Utilizzando una soluzione di Fricke realizzata con $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 0.5 mM, H_2SO_4 25 mM, Xylenolo Orange 0.165 mM, l'effetto delle radiazioni ionizzanti è stato simulato aggiungendo alla cuvetta contenente la soluzione di Fricke quantità

note di ossidante.

Nello specifico é stata utilizzata una soluzione di Perossido di Idrogeno (H_2O_2) diluita in modo tale da ottenere una concentrazione di 1 su 25 volumi. La soluzione cosí ottenuta é stata aggiunta alle cuvette tramite una micropipetta graduata. Ogni aggiunta é stata di $5 \mu l$ e successivamente non verranno indicate le quantità di ossidante in termini di volume di soluzione utilizzata, ma in termini di numero di unità “aggiunte”. Dopo l’aggiunta dell’ossidante la nuova soluzione ottenuta viene agitata e lasciata riposare per 3 minuti prima di effettuare la misura ottica. Questo passaggio oltre a rendere la nuova soluzione il piú omogenea possibile garantisce che il liquido ossidante abbia il tempo di reagire con l’intera soluzione madre.

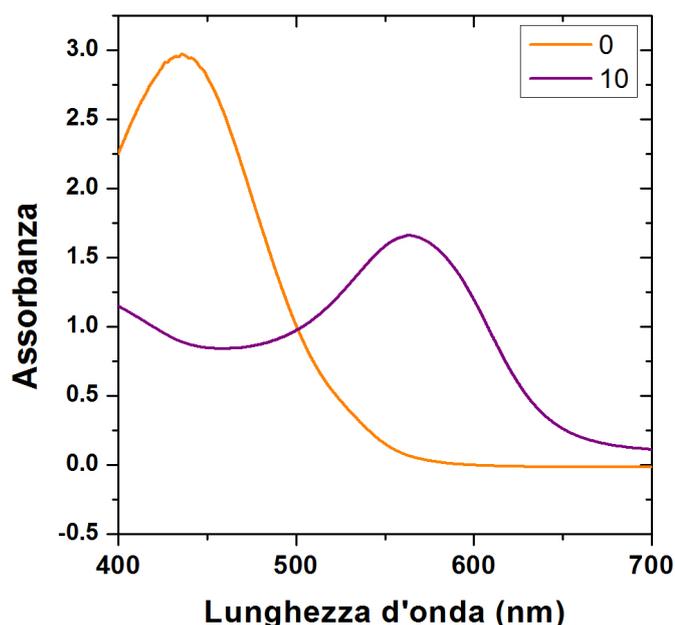


Figura 5.4: Andamento dell’Assorbanza spettrale nel range da 400 a 700 nm per 2 soluzioni di Fricke realizzate con concentrazione 0.165 mM di Xylenolo Orange e 0.50 mM di sale del Ferro bivalente senza l’aggiunta di soluzione ossidante e con l’aggiunta di 10 unità della soluzione di Perossido di Idrogeno.

La Figura 5.4 mostra l’andamento dell’Assorbanza Spettrale nel range da 400 a 700 nm per una soluzione priva di soluzione ossidante e dopo 10 unità aggiunte di soluzione ossidante.

L’avvenuta ossidazione del ferro per opera del perossido di idrogeno é visibile sia ad occhio nudo (la soluzione vira dall’arancione al violetto) che in termini di variazione dello spettro in Assorbanza. Il picco a 430 nm si abbassa fino a scomparire e compare un picco a 485 nm che é caratteristico dello Xylenolo complessato con gli ioni metallici in particolare con il Fe^{3+} .

É stato pertanto condotto uno studio dettagliato al variare della concentrazione di ossidante aggiunto e la Figura 5.5 mostra l’andamento del valore di assorbanza per le due lunghezze d’onda del picco caratteristico dello Xylenolo Orange complessato e non complessato (430 nm e 585 nm).

Al crescere della quantità di ossidante l’assorbanza a 430 nm diminuisce fino a scomparire, mentre un comportamento del tutto inverso ha il valore di assorbanza a 585 nm. Tale comportamento é dovuto

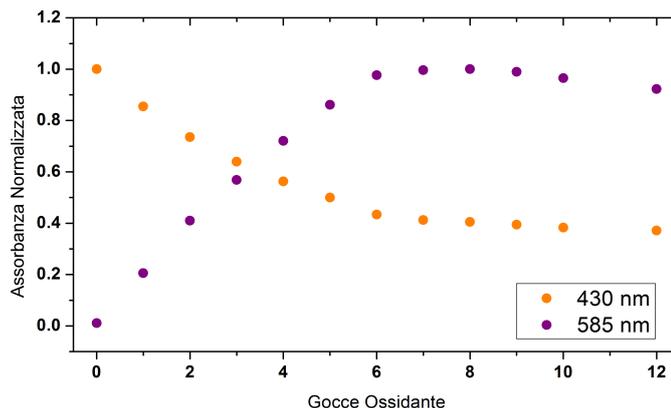


Figura 5.5: Andamento del valore di assorbanza a 430 e 585 nm per diverse soluzioni di Fricke realizzate con concentrazione 0.165 mM di Xylenolo Orange e 0.50 mM di sale del Ferro bivalente al variare della quantità di soluzione di Perossido di Idrogeno.

alla comparsa in soluzione degli ioni ferrici (Fe^{3+}) indotti per ossidazione degli ioni ferrosi (Fe^{2+}).

Da sottolineare il fatto che l'assorbanza a 585 nm, al crescere delle unità di soluzione ossidante cresce fino ad arrivare ad un valore di saturazione (circa 3). Le varie aggiunte di soluzione ossidante sono state fatte nella stessa cuvette. La leggera diminuzione del valore di saturazione (ottenuta con l'aggiunta di 7 unità di soluzione ossidante) è da attribuire al fatto che l'aggiunta di ossidante non solo innesca fenomeni ossidativi, ma diluisce la concentrazione dell'indicatore ottico nella soluzione.

5.1.3 Calibrazione e Resa Chimica per misure ottiche

Ultimo *step* delle analisi ottiche condotte è stato quello di valutare la resa chimica della soluzione di Fricke fino ad ora studiata in termini di concentrazione di additivi e risposta ottica in seguito alla trasformazione degli ioni ferrosi (Fe^{2+}) in ioni ferrici (Fe^{3+}). Per fare questo sono state condotte misure ottiche in Assorbanza su soluzioni di Fricke realizzate con acqua distillata, H_2SO_4 25 mM, Xylenolo Orange 0.165 mM, $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ 0.5 mM e quantità variabili di Fe^{3+} . Il Fe^{3+} aggiunto in soluzione è quello utilizzato come standard per ICP-MS. Diluendo una soluzione di partenza a concentrazione nota di Fe^{3+} di 1000 ppm sono state aggiunte quantità note di Fe^{3+} alla base (soluzione di Fricke).

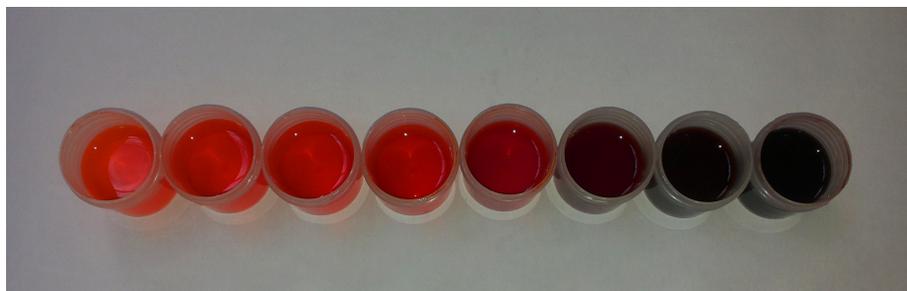


Figura 5.6: Soluzioni di Fricke con aggiunta di Fe^{3+} a concentrazioni note.

Le quantità di Fe^{3+} aggiunte alla soluzione Fricke di base sono state rispettivamente 0, 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 5.00 e 10.00 ppm. Non si è andati a valori più elevati in quanto già a 5.00 ppm la colorazione

delle soluzioni era ampiamente virata sul viola (vedi Figura 5.6). È stato valutato anche l'effetto del Fe^{2+} presente in soluzione sotto forma di sale $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ realizzando lo stesso tipo di analisi con una soluzione base senza sale del Fe^{2+} ed aggiungendo quantità note di Fe^{3+} .

Per ogni aggiunta sono state realizzate 2 cuvette lette due volte ovvero ruotando la cuvetta 180° all'interno dello spettrofotometro. Le 4 misure così ottenute sono confrontabili entro una variazione della terza cifra significativa.

In Figura 5.7 è mostrato l'andamento del valore di assorbanza misurato a 585 nm per le soluzioni di Fricke con l'aggiunta crescente di Fe^{3+} . Nello stesso grafico è mostrato l'andamento dell'assorbanza per le soluzioni senza il sale del Fe^{2+} .

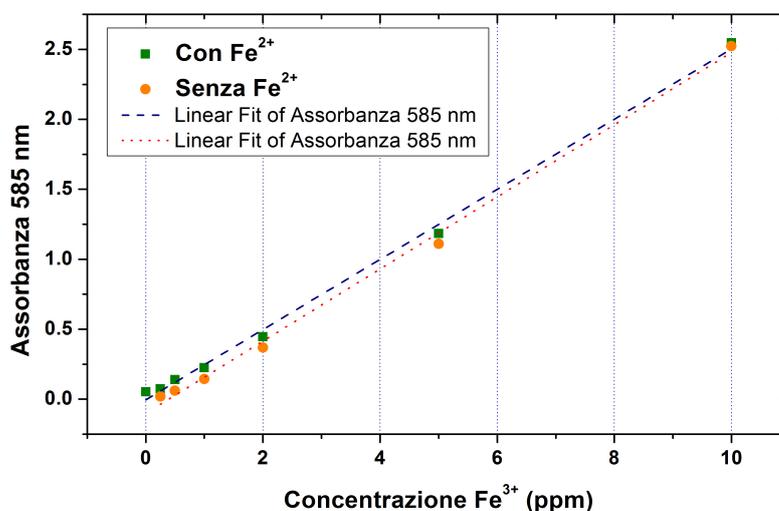


Figura 5.7: In verde: andamento del valore di Assorbanza a 585 nm per diverse soluzioni di Fricke realizzate con concentrazione 0.165 mM di Xylenolo Orange e 0.50 mM di sale del Ferro bivalente al variare della quantità Fe^{3+} in concentrazione nota. In arancione: andamento del valore di Assorbanza a 585 nm per diverse soluzioni a base di acido solforico e 0.165 mM di Xylenolo Orange al variare della quantità Fe^{3+} in concentrazione nota.

I dati così ottenuti sono stati fittati tramite una regressione lineare con intercetta non nulla utilizzando la seguente equazione 5.1:

$$\text{Assorbanza} = a + b \times ([\text{Fe}^{3+}]) \quad (5.1)$$

dove a è l'intercetta legata all'assorbanza iniziale della soluzione non irradiata e b la pendenza della retta legata alla sensibilità. I valori dei parametri della regressione sono mostrati per confronto nella Figura 5.8 a seguire.

Le Figure 5.7 e 5.8 mostrano che il Ferro non ossidato influenza la risposta di assorbanza delle soluzioni di Fricke solo in termini di intercetta del fit.

Nel caso delle soluzioni senza sale del Fe^{2+} il valore dell'intercetta ottenuta del fit è circa venti volte più grande, mentre le due pendenze sono del tutto confrontabili entro l'errore sperimentale e si discostano tra loro di meno del 3%.

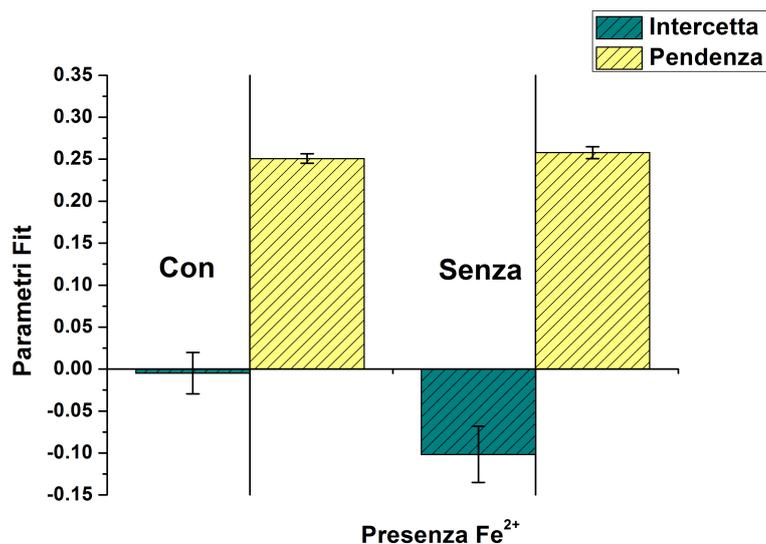


Figura 5.8: Parametri dei fit ottenuti dai dati presenti nella precedente figura. A sinistra quelli per le soluzioni CON Fe²⁺ e quantità variabili e note di Fe³⁺; a destra quelli per le soluzioni SENZA Fe²⁺ e quantità variabili e note di Fe³⁺.

La spiegazione di questo è attribuibile al fatto che una piccola quantità degli ioni bivalenti del ferro in acqua si ossida in fase di preparazione delle soluzioni. Ovviamente questo effetto non è eliminabile e se ne terrà conto in fase di valutazione della resa chimica. Ottenuta la curva di calibrazione ottica (Assorbanza a 585 nm in funzione della quantità di Fe³⁺ addizionato), l'analisi si è conclusa irradiando a dosi diverse cuvette contenenti soluzione di Fricke ed effettuando misure in assorbimento a 585 nm.

Utilizzando la Facility IGS3 descritta nel capitolo dei Materiali e Metodi, abbiamo irradiato le soluzioni con fotoni da ⁶⁰Co per 1, 2 e 3 minuti impartendo rispettivamente dosi di 9.6, 19.2 e 28.8 Gy. Invertendo la curva di fit ed utilizzando i parametri mostrati in Figura 5.8 abbiamo potuto stimare la resa chimica di queste soluzioni. In Figura 5.9 è mostrato l'andamento dell'assorbanza a 585 nm per le soluzioni a seguito di irraggiamento, mentre in Figura 5.10 è mostrato l'andamento dell'assorbanza a 585 nm normalizzata per dose impartita.

La Figura 5.9 mostra come il valore di assorbanza cresce al crescere della Dose impartita, mentre la Figura 5.10 permette di stimare la resa chimica della soluzione di Fricke. Lo studio condotto ha permesso di stimare una produzione di ioni ferrici pari a circa $0.043 \pm 3\%$ per unità di dose.

5.1.4 Calibrazione e Resa Chimica per misure MRI

Come è stato più volte ripetuto in questo elaborato, il fine ultimo delle nostre analisi è utilizzare tecniche di indagini che sfruttano la variazione delle proprietà magnetiche del sistema dosimetrico in funzione della dose somministrata al fine di ottenere una mappatura della dose in 3D. Tra le tecniche che si basano su questo fenomeno trova largo uso l'*Imaging* con Risonanza Magnetica Nucleare (MRI). Tale tecnica non è da intendersi come sostitutiva a quella ottica, ma complementare a tutti gli effetti. In questa fase cercheremo di valutare se le indagini MRI restituiscono una risposta del sistema dosimetrico di Fricke in termini di resa

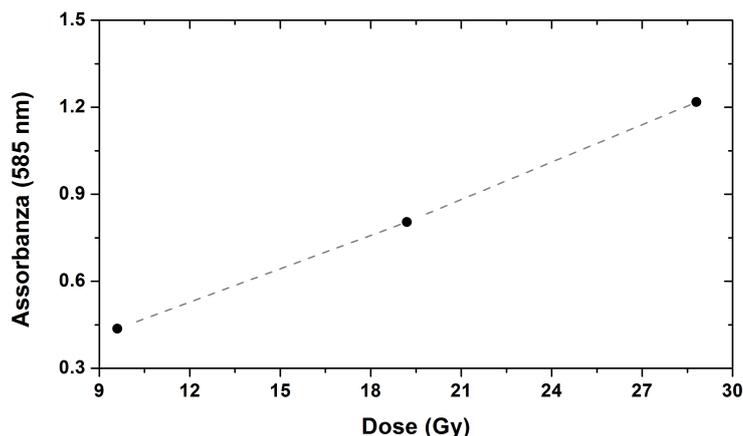


Figura 5.9: Andamento del valore di Assorbanza misurato a 585 nm per delle soluzioni irradiate a Dosi crescenti (9.6, 19.2 e 28.8 Gy) con fotoni del ^{60}Co .

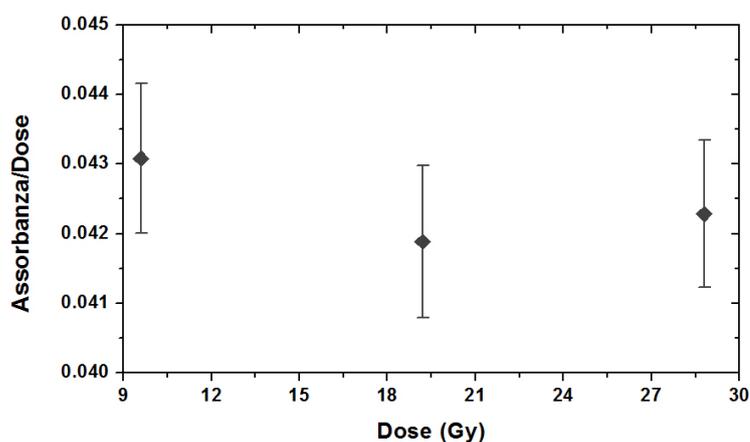


Figura 5.10: Andamento del valore di Assorbanza misurato a 585 nm per delle soluzioni irradiate a Dosi crescenti (9.6, 19.2 e 28.8 Gy) con fotoni del ^{60}Co normalizzato al valore di Dose impartita.

chimica del tutto equivalente a quella ottenibile con le misure ottiche. A tale scopo le soluzioni di Fricke in precedenza analizzate tramite lo spettrofotometro UV-Vis sono state lette in MRI. Le immagini MRI sono state acquisite tramite uno scanner *Achieva 1.5 T (Philips®)*, Best, the Netherlands) equipaggiato con una bobina per la testa ad otto canali. Lo scanner é alloggiato presso il Reparto di Radiologia dell'Azienda Policlinico di Palermo. Come verrà ampiamente discusso nel seguito del capitolo, le immagini MRI sono state acquisite tramite sequenze che permettono di ottenere delle immagini pesate in T_1 in quanto queste risultano le più sensibili alle variazioni di concentrazione di Fe^{3+} .

Le diverse tipologie di scanner MR presenti in commercio hanno differenti sequenze che permettono di ottenere questo tipo di immagini e la stessa sequenza ha resa diversa in funzione della casa produttrice dello scanner.

Le procedure che verranno elencate in seguito sono generali e del tutto utilizzabili per le acquisizioni su qualsiasi tipo di scanner MRI, mentre i parametri che verranno studiati e fissati per le stime dosimetriche

sono peculiari della strumentazione utilizzata.

La scelta della sequenza migliore per le indagini sui gel di tipo Fricke ha comportato diverse acquisizioni. Sono state testate diverse sequenze che restituiscono immagini pesate in T_1 , la scelta è stata fatta sulla sequenza tipo **Inversion Recovery** ottimizzata per il cervello. Questo tipo di sequenza è stata scelta in quanto ha permesso di ottenere immagini nitide e ben definite pur avendo dei tempi di acquisizione abbastanza lunghi. Trattandosi di acquisizioni su soluzioni, e non avendo come obiettivo finale lo studio della stabilità spaziale, ma solo lo studio della resa chimica, non è stato necessario ottimizzare i parametri di acquisizione per minimizzare il tempo di acquisizione. In Figura 5.11 è mostrata una foto di alcuni contenitori pieni di soluzione di Fricke (0.5 mM in Fe^{2+}) a cui è stata aggiunta una concentrazione nota di Fe^{2+} e contenitori con soluzioni di Acido Solforico, Xylenolo Orange e quantità note di Fe^{3+} . Nella stessa seduta di acquisizione MRI sono state lette delle cuvette contenente la soluzione di Fricke sottoposta ad irraggiamento con fotoni da ^{60}Co a Dosi note. Tale procedura è stata realizzata per valutare la resa chimica della soluzione di Fricke con la tecnica MRI.



Figura 5.11: Foto delle soluzioni di Fricke all'interno della bobina per le acquisizioni MRI per encefalo.

In Figura 5.12 sono mostrate delle immagini MRI acquisite fissando il **Tempo di Ripetizione T_R** della sequenza MRI a 1500 ms e facendo variare il **Tempo di Inversione T_I** al fine di trovare il valore di T_I che azzeri il segnale della soluzione di Fricke non irradiata (indicata con il quadratino bianco). Come si può vedere da questa figura, questo parametro influenza e anche significativamente il contrasto delle immagini. A 370 ms il valore del segnale MRI per la soluzione di Fricke non irradiata è nullo; per valori inferiori è negativo e per valori superiori è positivo.

In Figura 5.13 sono mostrate delle immagini MRI acquisite fissando il **Tempo di inversione T_I** della sequenza MRI a 400 ms e facendo variare il **Tempo di Ripetizione T_R** al fine di trovare il valore di T_R che massimizzi il contrasto. Variare T_R oltre a modificare la durata delle misura fa variare anche il contrasto.

Si è trovato che per valori di T_I 370 ms e T_R 1400 ms si ottiene un buon contrasto e le soluzioni di Fricke non irradiate hanno un segnale paragonabile con il fondo. In Figura 5.14 è mostrata una immagine MRI della Figura 5.11 acquisita con i parametri sopraelencati.

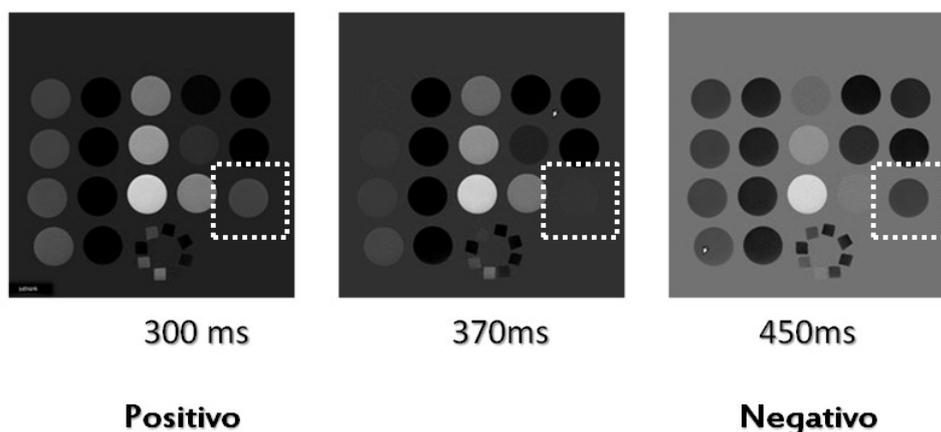


Figura 5.12: Immagini MRI su soluzioni di Fricke al variare di T_1 . Il quadrato indica la soluzione di riferimento (0.5 mM in Fe^{2+}).

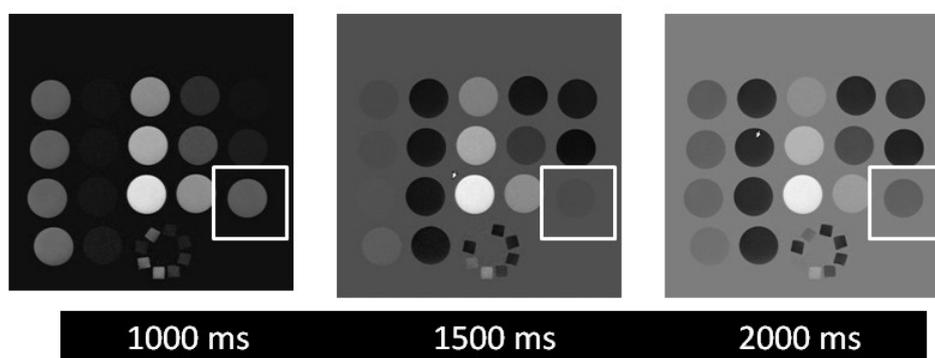


Figura 5.13: Immagini MRI su soluzioni di Fricke al variare di T_R .

In Figura 5.14 con le frecce e i numeri di colore rosso sono evidenziate le soluzioni di Fricke alle quali sono state aggiunte concentrazioni note in ppm di Fe^{3+} . Le frecce e i numeri di colore azzurro sono relativi alle soluzioni di Fricke senza il Fe^{2+} e con concentrazioni note di Fe^{3+} . Le frecce in arancione indicano le cuvette contenenti la soluzione di Fricke e irradiate a diverse dosi (nello specifico 0 , 48 e 144 Gy). In Figura 5.14 troviamo cuvette con soluzione di Fricke 0.5 mM e 2.5 mM in Fe^{2+} .

Si noti che la presenza del Fe^{2+} in soluzione fa variare, e anche di molto il segnale MRI proveniente dalle soluzioni in esame. I valori di intensità del segnale MRI (Media e Deviazione Standard) sono stati calcolati utilizzando un *tools* del software MIPAV (*Medical Image Processing, Analysis and Visualization*) version 7.0.1. (<http://mipav.cit.nih.gov/>).

Sono stati graficati i valori del segnale MRI (Media e Deviazione Standard) per le soluzioni di Fricke con Fe^{2+} in funzione dalla quantità di Fe^{3+} aggiunto (ppm) e il risultato é mostrato in Figura 5.15. Il comportamento é di tipo saturativo. Si é preferito escludere l'ultimo punto in modo tale da poter fittare questi dati con una regressione lineare ad intercetta non nulla. Dati, curva del fit e parametri del fit sono riportati in Figura 5.16. Si osserva che la risposta é lineare fino a 10 ppm e che il coefficiente di correlazione lineare R^2 ha un valore di circa 0.989 .

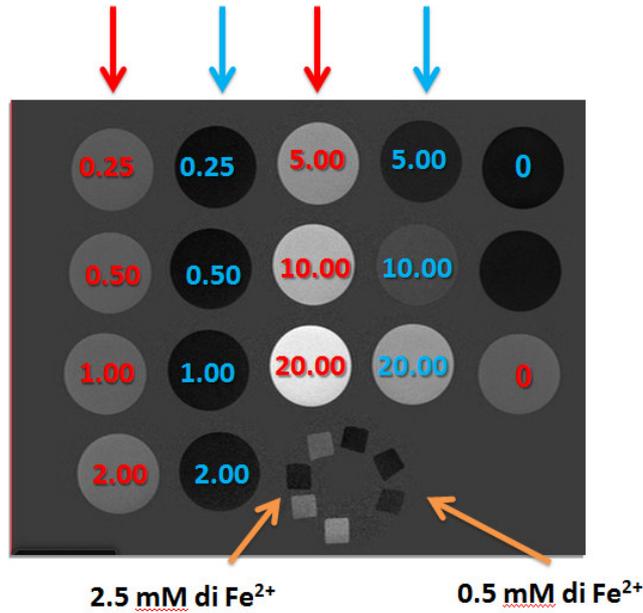


Figura 5.14: Immagini MRI su soluzioni di Fricke per la taratura e la determinazione delle resa chimica.

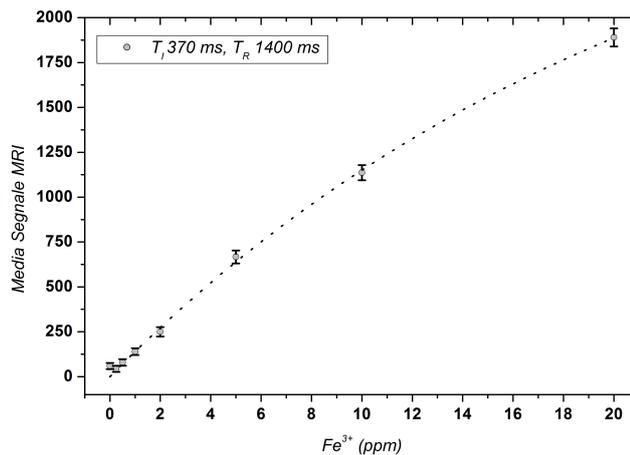


Figura 5.15: Segnale MRI vs ppm di Fe³⁺ per soluzioni di Fricke.

Utilizzando i parametri del fit e il segnale delle soluzioni irradiate a dosi note (48 e 144 Gy), è stato possibile valutare la resa chimica di questo sistema dosimetrico con una tecnica differente e indipendente dall'analisi ottica. Nello specifico è stato trovato che per le soluzioni di Fricke 0.5 mM in Fe²⁺ la resa chimica è di 0.041 ± 0.005 ppm di Fe³⁺ prodotto per singola unità di dose. Il risultato ottenuto con le indagini MRI è del tutto analogo con quello ottenuto con le misure ottiche e rende la tecnica MRI del tutto confrontabile e di supporto a quella ottica con il vantaggio di essere 3D.

Da evidenziare che l'errore sulla stima della resa chimica è di circa il 12% ed è maggiore rispetto a quello ottenuto con le misure ottiche. Questo è attribuibile al fatto che le acquisizioni MRI necessitano di una ulteriore ottimizzazione. Tale procedura verrà realizzata e mostrata nel paragrafo relativo alle misure

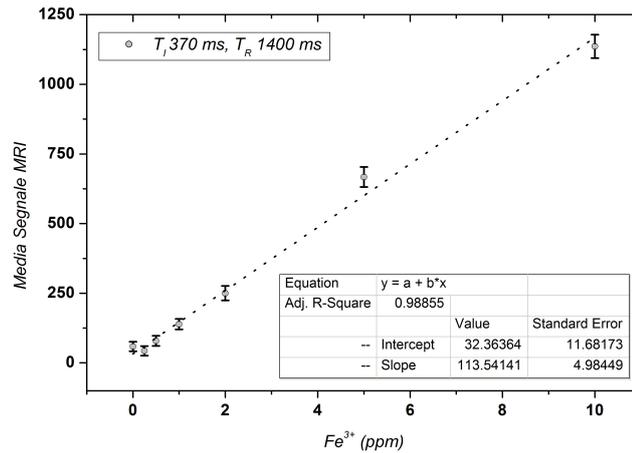


Figura 5.16: Segnale MRI vs ppm di Fe^{3+} per soluzioni di Fricke e fit lineare.

MRI su Gel di tipo Fricke.

I risultati ottenuti permettono di affermare che a seguito di irraggiamento la quantità di Fe^{2+} convertita è veramente bassa rispetto a quella contenuta nella soluzione. Appare pertanto ragionevole intraprendere uno studio di risposta al variare della quantità di ferro bivalente presente in soluzione. Considerando lo scopo di questo elaborato, ovvero la caratterizzazione e l'ottimizzazione di gel dosimetrici di tipo Fricke per la dosimetria delle radiazioni ionizzanti e forti dei risultati preliminari ottenuti con le soluzioni di Fricke, l'attenzione è stata spostata sul gel di tipo Fricke. I paragrafi seguenti sono incentrati sullo studio della risposta in Rilassometria NMR di gel di tipo Fricke al variare della concentrazione di Fe^{2+} in matrice e utilizzando diversi fasci di radiazione.

5.2 Analisi NMR su FXG irradiati con Fotoni

In questa sessione vengono presentati e mostrati i risultati ottenuti sui gel di Fricke studiati tramite Rilassometria NMR.

Le misure di rilassometria NMR sono state eseguite utilizzando il rilassometro mq-Profilier (Bruker Biospin, Italia) operante ad una frequenza di circa 15 MHz. Tale dispositivo è in dotazione al laboratorio di Fisica e Tecnologie Relative di UniNetLAB dell'Università degli Studi di Palermo. Questa strumentazione permette una misura diretta dei tempi di rilassamento longitudinale e trasversale di protoni dell'acqua contenuta all'interno della matrice gel ed è stata descritta nel Capitolo 4 dedicato ai Materiale e Metodi.

I tempi di rilassamento longitudinale T_1 sono stati ottenuti tramite delle sequenze ad impulsi tipo *saturation-recovery-spin-echo*. La sequenza, precedentemente descritta nel Capitolo 3, consiste in una serie di impulsi successivi a 90° . Il tempo tra due impulsi consecutivi è chiamato tempo di inversione (qui indicato con T_I). L'acquisizione è stata effettuata per vari T_I . In particolare le scansioni sono state effettuate variando il T_I da 0.1 ms e 10000 ms con fattore di incremento moltiplicativo 1.5.

Il tempo di eco (da intendersi come il doppio dell'intervallo temporale tra i due impulsi di rivelazione a 90° e a 180°) T_E é stato invece settato pari a $44 \mu s$.

Tra una misura (serie di impulsi) e la successiva, la strumentazione permette di fissare un tempo di ritardo (*Recycle Delay* o RD). Questo tempo deve essere scelto in modo ragionevole. Scegliendo un *Recycle Delay* troppo breve si rischia di effettuare una misura successiva senza che il sistema di spin sia tornato nella configurazione di equilibrio e quindi le misure fatte successivamente mostrerebbero un segnale NMR sottostimato.

Scegliere un *Recycle Delay* troppo lungo può invece incrementare la durata totale della misura. Questo oltre a rendere più lunghe le acquisizioni e quindi la durata dell'esperimento, fa aumentare il tempo di esposizione dei gel all'aria, alla luce e alle fonti di calore esterne accelerando la spontanea ossidazione del materiale radio-sensibile (sale del Fe^{2+} disciolto nella matrice gel). Appare pertanto ragionevole trovare un giusto compromesso tra la durata totale delle misura e il minimo valore di *Recycle Delay* che permetta di far raggiungere al sistema un recupero totale della magnetizzazione.

A tale scopo, in questa prima fase, si é scelto di settare il *Recycle Delay* a $2000 ms$ in quanto questo valore é del tutto confrontabile con il tempo di rilassamento longitudinale (T_1) dell'acqua distillata libera ovvero senza matrice gel e senza soluti. In questo modo si ha la certezza che é stato dato alla magnetizzazione il tempo necessario per il ritorno alla condizione di equilibrio. Ogni misura di magnetizzazione (segnale NMR), ad un T_I fissato, é il risultato di 16 accumulazioni consecutive. Sedici é il valore minimo settabile. Una misura cosí realizzata permette di campionare lo spettro (Segnale NMR *vs* T_I) con 29 punti in un tempo di circa 23 minuti.

Per la misura del tempo di rilassamento trasversale T_2 é stata utilizzata la sequenza di impulsi *Carr-Purcell-Meiboom-Gill* (CPMG).

La sequenza, precedentemente descritta nel Capitolo 3, consiste in un primo impulso a 90° e in una serie di impulsi successivi a 180° . La sequenza utilizzata é costituita dalla successione di 8000 impulsi a 180° . L'acquisizione é stata eseguita impostando $44 \mu s$ come tempo di eco (T_E), il numero totale di ripetizioni é stato settato a 8000. Dopo ogni sequenza é stato impostato un ritardo di $2000 ms$ per consentire un recupero completo della magnetizzazione longitudinale prima di applicare una successiva sequenza di impulsi.

Questo valore di T_R é nettamente inferiore a quello dell'acqua distillata e libera. Si ricorda con il valore di T_1 é sempre maggiore del valore di T_2 . Ogni misura di magnetizzazione (segnale NMR) é il risultato di 128 accumulazioni consecutive. Una misura cosí realizzata dura circa 5 minuti.

Tra le fasi di irraggiamento e di lettura i campioni sono stati tenuti al riparo dalla luce (avvolti in carta alluminio), sigillati (avvolti in pellicola per alimenti) e in condizioni di temperatura controllata ($10^\circ C$) all'interno di una cella frigorifera da laboratorio. Prima di effettuare le letture con il rilassometro NMR (fase che consiste nel togliere il gel dal porta-campione, avvolgerlo in un foglio di pellicola per alimenti e porlo sulla sonda NMR), il campione é posto fuori dalla cella frigorifera e tenuto a temperatura ambiente per circa 30 minuti al riparo da fonti di luce. Questo oltre a garantire che il gel sia in equilibrio termico con l'ambiente circostante assicura che durante le fasi di lettura non vi siano escursioni termiche che possano

influenzare la risposta del segnale NMR.

5.2.1 Caratterizzazione con Fotoni da ^{60}Co

Lo studio preliminare é stato svolto su gel realizzati con una concentrazione di 0.5 mM in sale del Fe^{2+} ed irradiando con fotoni da ^{60}Co . Considerando che il *dose rate* della sorgente di ^{60}Co era di circa 12 Gy al minuto, siamo riusciti ad effettuare irraggiamenti con dosi superiori al centinaio di Gy . L'alto *dose rate* della sorgente ha però limitato la possibilità di investigare basse dosi. Le sorgenti sono inserite all'interno di un box schermato raggiungibile tramite una guida meccanica. Il tempo di discesa del carrello che conduce dall'esterno al *core* é di circa 5 secondi. Durante le fasi di discesa e di risalita del carrello non si hanno informazioni dettagliate e precise sulla dose, pertanto utilizzare tempi di esposizione inferiore al minuto darebbe un'elevata incertezza al valore di dose somministrata.

In questa fase sperimentale (vedi Figura 6.22) lo scopo é quello di testare il limite massimo di dose rivelabile tramite misure NMR e la stabilità del segnale NMR nel tempo, abbiamo scelto di irradiare da 12 a 144 Gy .



Figura 5.17: Foto di Gel di Fricke irradiati da 0 a 144 Gy con fotoni da ^{60}Co . In alto: a sinistra e a destra un campione non irradiato e uno a cui é stata impartita una dose di 120 Gy . In basso: da sinistra a destra e dall'alto verso il basso Gel di Fricke irradiati con dosi crescenti.

Le analisi effettuate mediante rilassometria NMR, in questa sessione, sono finalizzate a misurare il *Rate di rilassamento* R_1 ed R_2 in funzione della dose gamma somministrata. Come primo passo, abbiamo analizzato il tasso di rilassamento trasversale R_2 . Le misure di questo tipo sono state eseguite registrando il segnale NMR rivelato utilizzando una sequenza ad impulsi CPMG.

Il segnale é stato studiato in funzione del tempo. Questi andamenti (che sono legati al decadimento della magnetizzazione trasversale dopo una sequenza spin-echo) a $t=0$ assumono il valore massimo e tendono a zero al crescere di T (esempio mostrato in Figura 5.18). Il tempo caratteristico di questo decadimento del segnale é il tempo di rilassamento spin-spin (T_2).

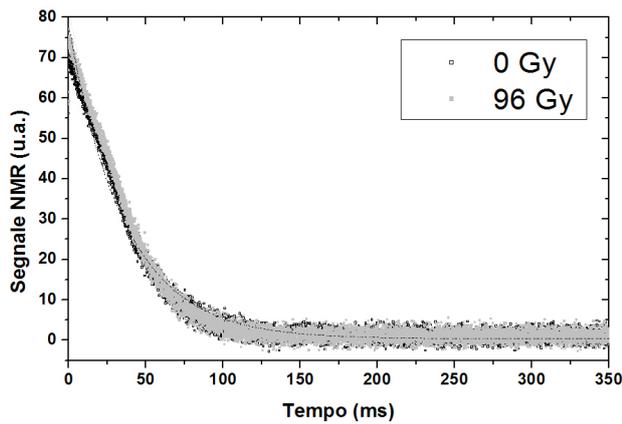


Figura 5.18: Andamenti della magnetizzazione trasversale per gel irradiati gamma 0 e 96 Gy.

Al fine di estrarre i valori del tempo di rilassamento T_2 abbiamo effettuato una procedura di fitting utilizzando la funzione:

$$M_{xy}(t) = A \times e^{-t/T_2} \quad (5.2)$$

dove A (che é un fattore globale legato alla quantità di protoni dell'acqua presenti nella matrice) e T_2 (parametro caratteristico del materiale) sono i parametri del fit.

Dai valori di T_2 é stato ottenuto il valore del Rate di rilassamento R_2 (come inverso di T_2) in funzione della dose gamma (vedi Figura 5.19).

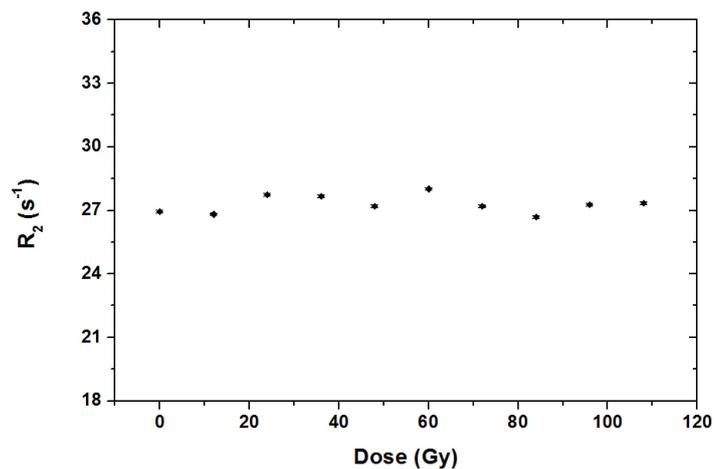


Figura 5.19: Dipendenza del Rateo di rilassamento Traversale con la dose gamma impartita nel range da 12 a 96 Gy.

Come si può notare R_2 non é fortemente influenzato dalla dose assorbita. I vari R_2 si discostano tra loro per una variazione massima del 4% e pertanto questa grandezza fisica non può essere utilizzata per applicazioni dosimetriche.

Come secondo passo, sono state eseguite le misure del Rateo di rilassamento R_1 (come inverso di T_1) registrando il segnale NMR rilevato utilizzando una sequenza del tipo "saturation recovery". In questo

caso abbiamo ottenuto gli andamenti del segnale NMR come funzione del tempo T_1 .

Al fine di estrarre i valori del tempo di rilassamento T_1 abbiamo effettuato una procedura di fitting utilizzando la funzione:

$$M_z(t) = A \times (1 - e^{-t/T_1}) \quad (5.3)$$

dove A (fattore globale legato alla quantità di protoni dell'acqua presenti nella matrice gel) e T_1 (parametro caratteristico del materiale) i parametri del fit. In Figura 5.20 sono riportati, a titolo di esempio, dei fit per dei campioni irradiati a 24 e 84 Gy.

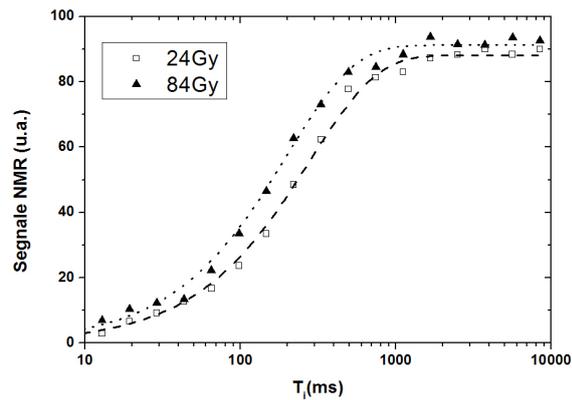


Figura 5.20: Andamento delle magnetizzazioni longitudinale e trasversale per gel irradiati alle dosi gamma di 24 e 84 Gy.

Dai valori di T_1 è stato ottenuto il valore del rateo di rilassamento R_1 in funzione della dose gamma (Figura 5.21). Come si può notare, R_1 aumenta linearmente con la dose somministrata fino ad un valore massimo intorno ai 100 Gy e per valori maggiori di dose i valore di R_1 mostrano un comportamento saturativo.

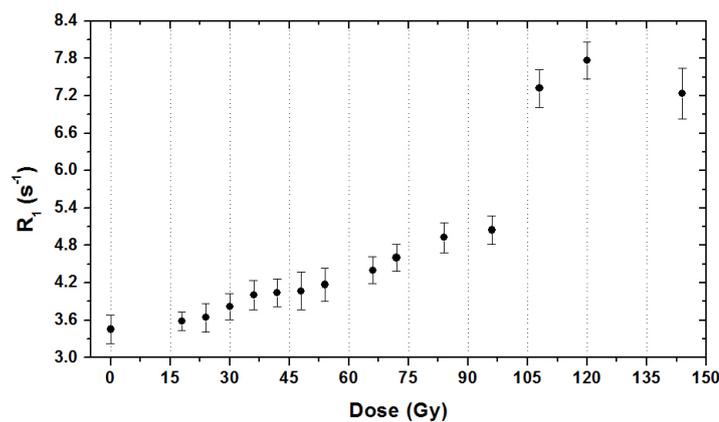


Figura 5.21: Dipendenza del rateo di rilassamento longitudinale con la dose gamma somministrata.

In Figura 5.22 invece è mostrato l'andamento del rateo di rilassamento longitudinale nel range di linearità e i dati sperimentali ottenuti sono stati fittati tramite una regressione lineare. È stato trovato un

coefficiente di correlazione lineare R^2 di 0.98. Pertanto T_1 ed R_1 possono essere utilizzati come parametri per applicazioni dosimetriche.

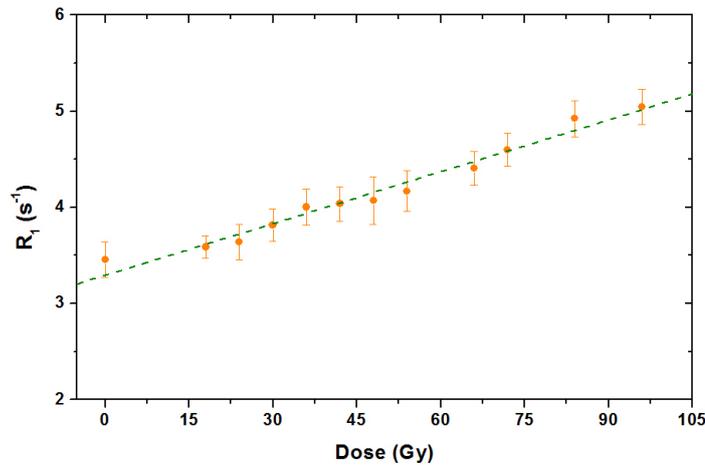


Figura 5.22: Andamento del Rate di rilassamento longitudinale nel range di linearità e retta di best fit.

Tramite queste analisi sono state individuate le grandezze fisiche (tempo e rateo di rilassamento) che mostrano un comportamento dipendente dalla dose ed è stato mostrato il range di dose in cui questi parametri sono lineari con la dose somministrata.

Questa sessione si conclude con lo studio della stabilità nel tempo del segnale NMR e quindi del tempo di rilassamento caratteristico del segnale. Lo studio è stato condotto per campioni irradiati nel range di dose da 0 a 36 Gy. Si è scelto il valore di 36 Gy come limite superiore di dose in quanto questo è già un alto valore per le singole sedute cliniche di radioterapia. In Figura 5.23, a titolo di esempio, è mostrato l'andamento del rateo di rilassamento longitudinale (normalizzato alla prima misura) per gel di Fricke irradiati alle dosi di 12 e 36 Gy in funzione del tempo trascorso dopo l'irraggiamento. Nello specifico la stabilità nel tempo è stata monitorata per 180 ore.

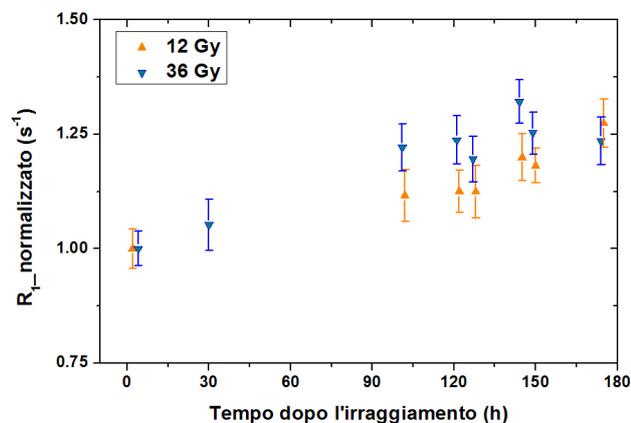


Figura 5.23: Dipendenza del rate di rilassamento longitudinale con il tempo trascorso dopo l'irraggiamento. Il segnale NMR è normalizzato per il valore ottenuto dalla prima lettura

La Figura 5.23 mostra quanto è importante il controllo sul tempo trascorso tra irraggiamento a lettura dei campioni. Nel giorno successivo all'irraggiamento si è visto un incremento del segnale pari a 7% che è continuato a crescere fino al 25% per il campione irradiato con 12 *Gy* e ha superato il 30% per il campione irradiato con 36 *Gy* nel quarto giorno per poi stabilizzarsi nel tempo. È dunque di fondamentale importanza che le letture siano effettuate nel minor tempo possibile dopo l'avvenuto irraggiamento.

5.2.2 Studio con Fasci Clinici e ottimizzazione della sequenza NMR

Le analisi in rilassometria NMR fino ad ora condotte hanno permesso di studiare la sensibilità e la stabilità del sistema dosimetrico "Gel di Fricke". Utilizzando una fascio di Fotoni gamma da ^{60}Co è stato trovato il range di linearità della risposta alle dosi ovvero fino a 100 *Gy*. Lo scopo di questo lavoro di Tesi è quello di ottimizzare la metodologia di preparazione e di lettura dei gel dosimetrici per le applicazioni radioterapiche. Forti di queste considerazioni, in questa seconda fase, l'attenzione è stata posta sulla risposta dei dosimetri di Fricke a fasci di radiazioni convenzionali per applicazioni radioterapiche. Considerando il range di linearità della risposta in dose (range clinico), lo studio è stato principalmente condotto variando la concentrazione della specie chimica disciolta nel gel degli altri additivi seguendo quanto realizzato da Schulz *et al.*, 1990 [75]. Nello specifico si è scelto di non variare la concentrazione di Acido Solforico in quanto in letteratura sono presenti diversi studi [75] che mostrano come il *pH* della soluzione influenzi la risposta del sistema dosimetrico di Fricke e che quella utilizzata come standard [61, 78] è quella ottimale.

Lo studio è stato condotto sulla quantità di sale del Fe^{2+} e dell'indicatore di ioni metallici. Variare (nello specifico aumentare) la concentrazione di Fe^{2+} dovrebbe far saturare il sistema dosimetrico a dosi inferiori ai 100 *Gy* che sono dosi molto più alte di quelle utilizzate in radioterapia, ma garantirebbe un aumento della sensibilità in modo tale da poter effettuare stime dosimetriche con maggiore precisione.

In questa fase di studio, abbiamo cercato di ottimizzare la sequenza NMR utilizzata per le misure di T_1 in modo tale da ottenere un rapporto segnale rumore più alto ed effettuare le letture in tempi ragionevolmente bassi per minimizzare i fenomeni di auto-ossidazione che sono favoriti dall'esposizione alla luce e all'ambiente esterno dei gel in fase di misura.

I parametri da tenere in considerazione sono stati:

- il numero di accumulazioni per singola misura;
- il valore del *Recycle Delay*;
- il numero totale di punti con cui si campiona uno spettro (legato all'intervallo dei tempi di ripetizione T_I e al fattore di incremento moltiplicativo).

Il primo passo è stato quello di studiare l'andamento di R_1 al variare del *Recycle Delay* da settare in fase di misura. Lo scopo di questo studio è trovare il minimo valore di *Recycle Delay* che garantisca il completo ritorno della magnetizzazione al valore di equilibrio e quindi non crei sottostime della magnetizzazione nelle successive misure. Utilizzando i parametri settati in precedenza per le misure sui gel irradiati a Fotoni del ^{60}Co (numero di accumulazioni **16**, intervallo dei tempi di ripetizione T_I da **0.1** a **10000 ms**, fattore

di incremento multiplicative **1.5**) lo studio é stato condotto variando il *Recycle Delay* da **0.1** a **2 secondi**. Per questa analisi abbiamo scelto di studiare dei gel di Fricke non irradiati in quanto questi campioni presentano tempi di rilassamento piú lunghi rispetto a quelli irradiati e pertanto sono maggiormente influenzati dalla scelta di brevi *RD*. Se il valore di *RD* non influenza le misure NMR nei campioni non irradiati allora sicuramente non influenzerá le misure sui campioni irradiati. I valori di R_1 ottenuti da questa serie di misure sono riportati in Figura 5.24.

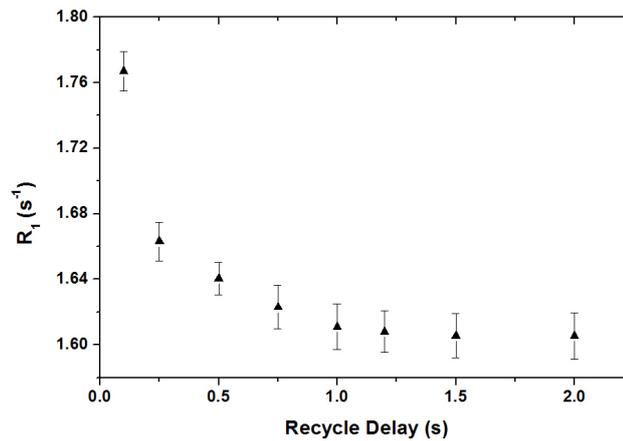


Figura 5.24: Andamento del Rate di rilassamento longitudinale per un gel di Fricke non irradiato al variare del Recycle Delay (RD).

Come si può vedere dalla Figura 5.24 il valore di R_1 é fortemente influenzato dal tempo di ritardo. Per valori di RD inferiori a 1 secondo la magnetizzazione misurata non riesce a ritornare nella configurazione di equilibrio e il valore di R_1 estrapolato dal fit viene sovrastimato. Per valori di RD maggiori o uguali ad 1 secondo invece i valori di R_1 estrapolati sono del tutto confrontabili entro gli errori sperimentali. Per le successive misure su gel di Fricke irradiati si utilizzerá 1000 ms come valore di *Recycle Delay* in quanto questo garantisce il totale recupero della magnetizzazione e non altera l'informazione dosimetrica dei campioni (R_1).

Durante le fasi di ottimizzazione della sequenza NMR appare fondamentale studiare il numero di accumulazioni che permettono di migliorare il *Signal to Noise Ratio (SNR)* mantenendo ragionevole il tempo di durata della misura. Osservando i segnali NMR in funzione del T_1 dei campioni (irradiati e non irradiati) si può vedere come a 5000 ms il valore del segnale NMR ha ampiamente raggiunto il valore di saturazione. Fissando il tempo di campionamento del segnale (tempo di ripetizione T_1) a 5000 ms sono stati acquisiti i singoli segnali di eco del segnale di magnetizzazione al variare del numero di accumulazioni per valutare in che modo la scelta di questo parametro di acquisizione influenza il risultato della misura. In Figura 5.25 é mostrato il segnale dell'eco che l'apparato sperimentale utilizza per il calcolo del segnale NMR (Integrale dell'eco). Il numero di accumulazioni é stato variato da **16** (valore minimo settabile) fino ad **80**.

Dalla Figura 5.25 appare chiaro come al crescere del numero di accumulazioni lo spettro dell'eco risulti essere meno rumoroso mentre l'altezza massima del segnale non mostra significative variazioni (variazione massima entro il 2.0 %).

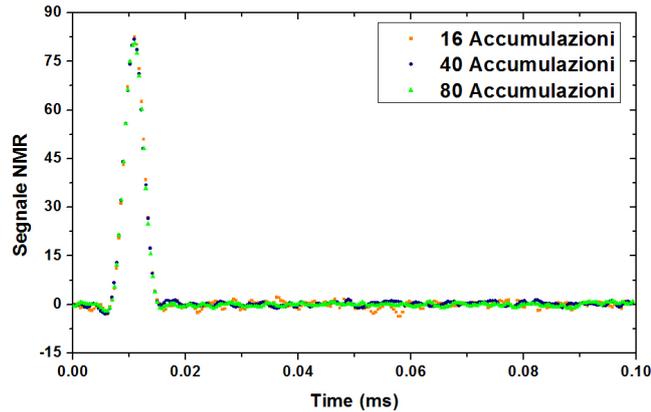


Figura 5.25: Segnale dell'eco di magnetizzazione rivelato con T_1 5000 ms e RD 2000 ms per un gel di Fricke non irradiato al variare del numero di accumulazioni (a titolo di esempio 16, 40 e 80).

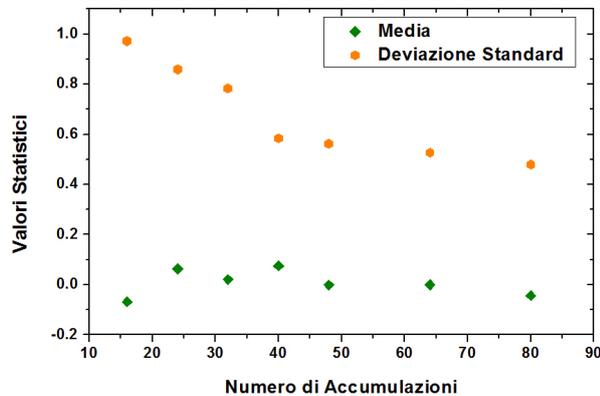


Figura 5.26: Valore Medio e Deviazione Standard dello spettro dell'eco da 0.04 a 0.08 ms al variare delle numero di accumulazioni.

Il valore medio del segnale tende a raggiungere il valore di zero al crescere del numero di accumulazioni mentre il valore della deviazione standard diminuisce al crescere del numero di accumulazioni: tale risultato é del tutto in linea con le leggi della statistica. Al fine di valutare il rapporto segnale-rumore é considerato come segnale il valore massimo dello spettro e come rumore é stata calcolata la deviazione standard dello spettro da 0.04 a 0.08 ms (vedi Figura 6.2). In Figura 5.27 viene riportato il *Signal to Noise Ratio* al variare del numero di accumulazioni.

Il rapporto Segnale-Rumore in funzione del numero di accumulazione é stato fittato con la curva:

$$\frac{S}{N} = zero_{value} + A \times N^b \quad (5.4)$$

dove A é un fattore globale, N il numero di accumulazioni, b l'esponente e $zero_{value}$ un valore di off-set. Dalle leggi della statistica il rapporto *Signal to Noise* ha una dipendenza del tipo \sqrt{N} (con N numero di accumulazioni). La curva mostrata in Figura 5.27 é stato ottenuta imponendo $zero_{value}$ a 0 e il valore dell'esponente b trovato é 0.446 ± 0.042 con un coefficiente di correlazione R^2 pari a 0.954.

Si ricorda che aumentare il numero di accumulazioni oltre ad aumentare il rapporto Segnale-Rumore

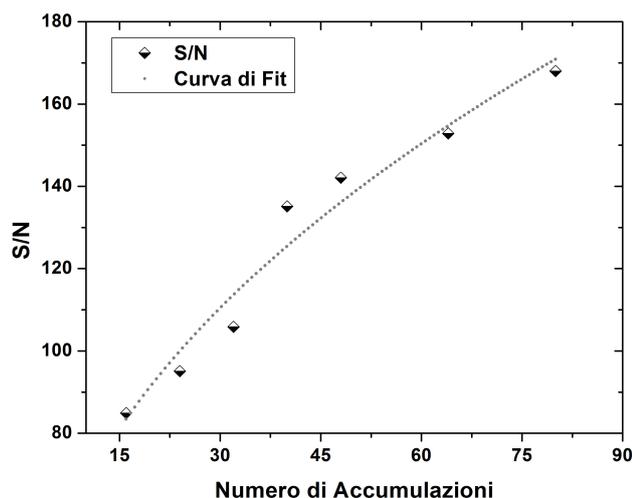


Figura 5.27: Rapporto Segnale-Rumore al variare del numero di accumulazioni.

aumenta anche il tempo necessario per effettuare la misura in modo lineare. Raddoppiare il numero di accumulazioni equivale a raddoppiare il tempo di durata delle misura. È stata pertanto valutata l'influenza che il numero di accumulazioni ha sulla determinazione del Tempo di rilassamento longitudinale (T_1) in termini di valore e di errore associato. Utilizzando l'equazione 5.3 sono stati calcolati i vari T_1 con i relativi errori. Il risultato ottenuto è che tutti i valori di T_1 sono confrontabili tra loro entro 2%, mentre, per esempio, raddoppiare (da 16 a 32) o quadruplicare (da 16 a 64) il numero di accumulazioni porta ad una diminuzione dell'errore associato a T_1 che è il 25% inferiore per 32 accumuli e il 35% inferiore per 64 accumuli.

Tenendo presente il vantaggio della riduzione dell'errore con lo svantaggio di allungare i tempi per l'acquisizione è stato valutato come ragionevole fissare il numero di accumulazioni per effettuare ogni misura pari a **32**.

Osservando gli spettri (Segnale NMR *vs* T_I) dei campioni non irradiati (campioni con T_1 più grande rispetto a quelli irradiati) si può vedere come a T_I 1600 ms il Segnale NMR ha già raggiunto il valore massimo (saturazione).

Appare pertanto ragionevole utilizzare tempi di ripetizione non troppo elevati in fase di misura (che fanno allungare la durata della misura stessa non aggiungendo alcuna informazione), ma che permettano di ottenere 4 o 5 punti con il valore di saturazione per poi procedere con le procedure di fit.

Al fine di ottenere un maggior numero di punti con i quali effettuare il fit si può ridurre il fattore di incremento moltiplicativo e variare l'intervallo di campionamento. Restringendo l'intervallo di campionamento con T_I da 0.8 (da 0.1 a 1.0 il segnale NMR è identicamente nullo) a 8000 ms e variando il fattore di incremento moltiplicativo (da 1.5 a 1.3) siamo riusciti a campionare lo spettro NMR con **36** punti.

Lo studio fino ad ora condotto che ha avuto come scopo l'ottimizzazione delle sequenza NMR ha portato come risultato finale la scelta dei seguenti valori per effettuare la singola misura:

- **Recycle Delay 1200 ms;**

- **Numero di accumulazioni 32;**
- **Intervallo di misura da 0.8 a 8000 ms;**
- **Fattore di incremento moltiplicativo 1.3.**

Fissare questi parametri permette di ottenere un campionamento del segnale con 36 punti e in circa 35 minuti.

Le analisi condotte su diversi set di gel Fricke hanno avuto come obiettivo lo studio del rateo di rilassamento nucleare longitudinale al variare della dose somministrata. I vari set di gel sono stati realizzati con la stessa composizione chimica (vedi il Capitolo dei Materiali e Metodi) tranne per la concentrazione del sale di ferro che é stato variato da 0.50 *mM* a 5.00 *mM*.

In questo caso abbiamo ottenuto gli andamenti del segnale NMR come funzione del tempo T_I . Al fine di estrarre i valori del tempo di rilassamento T_1 abbiamo effettuato una procedura di fitting utilizzando la funzione 5.3.

Con l'aumentare della dose, il segnale NMR tende a saturare a valori più bassi di T_I . Tutto questo si concretizza in una riduzione di T_1 e con il conseguenziale aumento di R_1 . Come si può notare, R_1 aumenta linearmente con l'aumentare della dose (nel range clinico considerato). Ciò accade perché l'irraggiamento induce l'ossidazione del Fe^{2+} in Fe^{3+} e la presenza di questa specie paramagnetica influenza (in particolare riduce) il tempo di rilassamento longitudinale T_1 .

In un primo momento, sono stati condotti studi su come la sensibilità dei gel FXG é influenzata dalla concentrazione di Fe^{2+} . Il primo valore di concentrazione di Fe^{2+} analizzato é quello di 0.50 *mM* (concentrazione definita come standard in letteratura *Gambarini et al., 1994* [61]) e successivamente sono stati analizzati gel con una quantità di sale del Fe^{2+} presente pari a 1.00 *mM*, 1.75 *mM*, 2.50 *mM* e 5.00 *mM*.

I gel sono stati irradiati ad una dose compresa tra 0 e 20 *Gy* con fotoni da 6 *MV* utilizzando l'acceleratore lineare **PrimusLow** situato presso l'Unità Operativa Complessa (U.O.C.) di Fisica Sanitaria dell'Ospedale Civico di Palermo. Questa *facility di irraggiamento* é stata già stata descritta nel Capitolo 4 di questo elaborato dedicato ai materiali e metodi.

Al fine di ottenere le condizioni di *build-up* sulla superficie dei campioni é stato posto uno stato di PMMA dello spessore di 1 *cm*. Tutti gli irraggiamenti sono stati effettuati sotto le condizione di equilibrio elettronico. Questa condizione é garantita dall'utilizzo di un fantoccio realizzato *ad hoc* dello stesso materiale dei porta-dosimetri: i porta-campioni con i gel da irradiare vengono alloggiati all'interno di opportune scanalature del fantoccio in modo tale da non avere aria intorno.

La stima di dose assoluta é stata effettuata utilizzando una camera ad ionizzazione tipo Markus in dotazione alla U.O.C ed utilizzata per i controlli di qualità dell'acceleratore.

Analogamente a quanto fatto nella precedente sessione, le misure del Rate di rilassamento R_1 (come inverso di T_1) sono state eseguite registrando il segnale NMR rilevato utilizzando una sequenza del tipo "saturation recovery".

I valori di R_1 estrapolati dal fit sono stati graficati in funzione della Dose impartita e tali andamenti (R_1 vs Dose impartita) sono stati fittati utilizzando una regressione lineare con intercetta non nulla utilizzando la seguente funzione di fit:

$$R_1 = q + m \times (Dose_{Impartita}) \quad (5.5)$$

dove q e m sono rispettivamente intercetta e pendenza della retta di fit. L'intercetta é rappresentativa della quantità di Ioni Ferrosi presenti nella matrice prima dell'irraggiamento. La pendenza é rappresentativa della sensibilità dei dosimetri di Fricke alla dose gamma nel range considerato.

La Figura 5.28 mostra l'andamento di R_1 (ottenuto mediante rilassometria NMR) in funzione della concentrazioni di Fe^{2+} presente per campioni non irradiati (*Zero Dose*).

L'aumento della concentrazione di Fe^{2+} in soluzione aumenta il rateo di rilassamento longitudinale con un trend lineare (coefficiente di correlazione lineare 0.9989), in accordo con i dati della letteratura (Davies, 2008 [72]). Questo si può giustificare considerando che anche il Fe^{2+} è uno ione paramagnetico (sebbene abbia uno spin elettronico inferiore rispetto al Fe^{3+}) e pertanto un aumento della sua concentrazione riduce i tempi di rilassamento nucleari ed aumenta i relativi ratei di rilassamento.

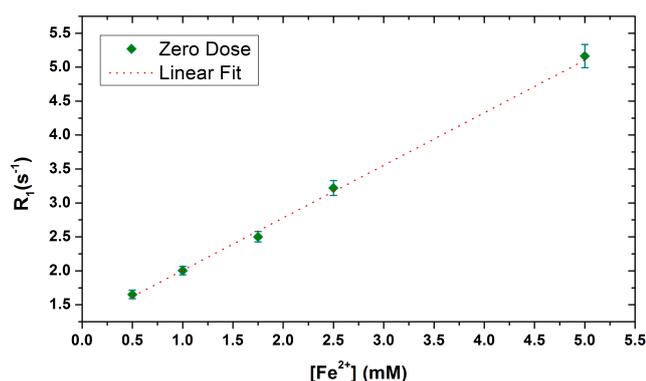


Figura 5.28: Rateo di rilassamento longitudinale per campioni non irradiati in funzione della concentrazione di Fe^{2+} .

La Figura 5.29 mostra l'andamento di R_1 in funzione della Dose Impartita per le diverse concentrazioni Fe^{2+} considerate, mentre nelle Figure 5.30 e 5.31 sono riportati i valori delle pendenze e delle intercette relativi alle rette di tendenza della Figura 5.29 in funzione della concentrazione di Fe^{2+} ottenuti utilizzando l'equazione 5.5.

Al fine di dare un'idea più accurata di come varia la sensibilità dei dosimetri di Fricke al variare della concentrazione di sale del Fe^{2+} é stata aggiunta la Tabella 5.1 che riassume le variazioni percentuali di sensibilità (valore delle pendenza ottenuto dalla regressione lineare tra i vari R_1 e la dose somministrata) rispetto alla concentrazione definita come standard in letteratura [61].

La Tabella 5.1 riporta i valori della pendenza con i relativi errori sperimentali e la variazione percentuale rispetto alla concentrazione standard.

La sensibilità (proporzionale alla pendenza delle rette) aumenta linearmente con concentrazioni di Fe^{2+} da 0.50 mM fino a 2.50 mM. L'aumento di un fattore cinque di Fe^{2+} all'interno della matrice gel deter-

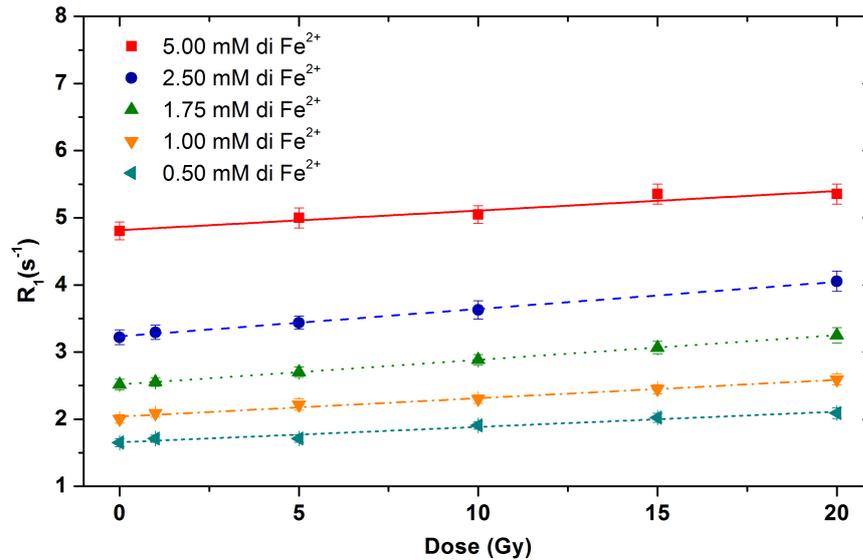


Figura 5.29: Risposta alla dose di diversi set di gel di Fricke al variare della concentrazione di Fe^{2+} .

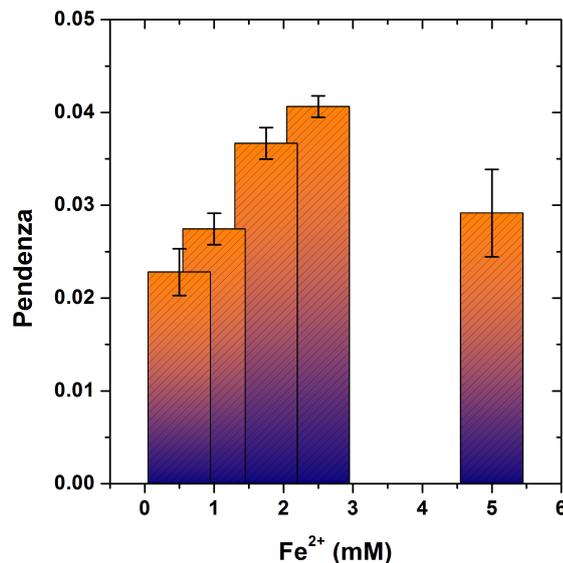


Figura 5.30: Pendenza delle rette in Figura 5.29 per diverse concentrazioni di Fe^{2+} .

mina un aumento della sensibilità di quasi l'80%. Per concentrazioni superiori a 2.50 mM, la sensibilità appare diminuire in modo significativo. Un aumento della concentrazione di Fe^{2+} di un fattore dieci determina un aumento della sensibilità di solo circa il 28% rispetto alla concentrazione standard.

Questo risultato sperimentale è giustificato dal fatto che all'aumentare delle concentrazioni degli ioni ferrosi vengono favoriti i processi di auto-ossidazione (formazione di Fe^{3+}) dovuti all'ambiente acquoso. Appare fondamentale trovare un compromesso tra il miglioramento della sensibilità e il fenomeno dell'auto-ossidazione al fine di cercare di massimizzare il rendimento dosimetrico di questi sistemi gel per eventuali applicazioni mediche.

In questa fase di indagine abbiamo, inoltre, studiato la stabilità e la sensibilità della risposta NMR

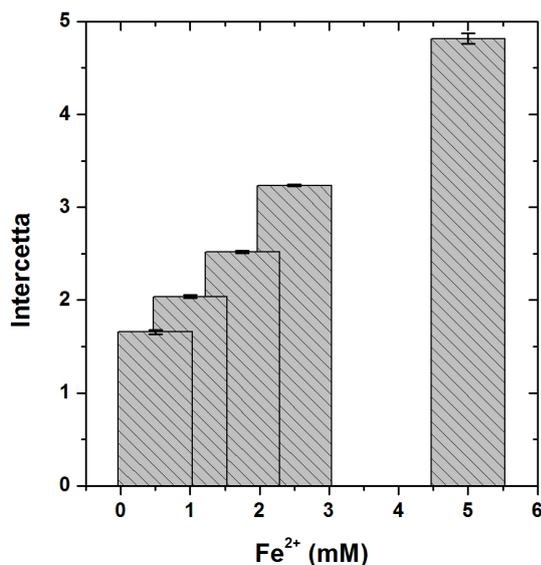


Figura 5.31: Intercetta delle rette in Figura 5.29 per diverse concentrazioni di Fe²⁺.

[Fe ²⁺] mM	Sensibilità (± S.D.)	Δ %
5.00	0.0292 ± 0.005	28
2.50	0.0400 ± 0.002	78
1.75	0.0368 ± 0.002	61
1.00	0.0272 ± 0.003	19
0.50	0.0228 ± 0.004	0

Tabella 5.1: Concentrazione di Fe²⁺, Sensibilità (pendenza delle curve di calibrazione) ± 1 deviazione standard (D.S.) e variazione percentuale di sensibilità rispetto alla concentrazione standard.

nel tempo dopo l'irraggiamento ed è stato valutato il tempo necessario per osservare la stabilizzazione del segnale NMR dopo irradiazione (Galante *et al.*, 2008 [63]).

Per questo scopo i set di campioni con concentrazione 0.50 mM Fe²⁺ sono stati letti subito dopo l'irraggiamento, dopo 2 ore e dopo 15 ore. Le Figure 5.32 e 5.33 mostrano l'evoluzione del rateo di rilassamento longitudinale in funzione della dose in tempi successivi all'irraggiamento.

Come si vede dalla Figura 5.32 per i campioni con concentrazione 0.50 mM Fe²⁺ il segnale non è stabile durante le prime ore dopo l'irradiazione. Risulta ottimale effettuare letture in rilassometria NMR almeno 2 ore dopo irraggiamento per ottenere una risposta lineare.

Tuttavia, non bisogna attendere un tempo eccessivo in quanto abbiamo osservato un aumento medio di circa il 15% del rateo di rilassamento NMR già 15 ore dopo l'irraggiamento. Tale aumento di segnale NMR con il conseguenziale aumento del rateo di rilassamento longitudinale R₁ non è dovuto alle radiazioni ma ai fenomeni di auto-ossidazione degli ioni ferrosi. Questo risultato sperimentale suggerisce che occorre

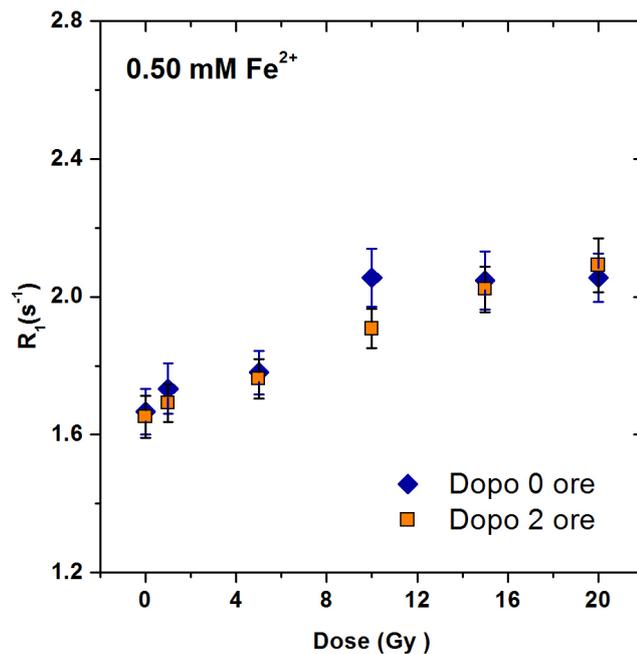


Figura 5.32: Risposta di dosimetri gel di Fricke con 0.50 mM in Fe^{2+} letti subito dopo e dopo 2 ore dall'irraggiamento.

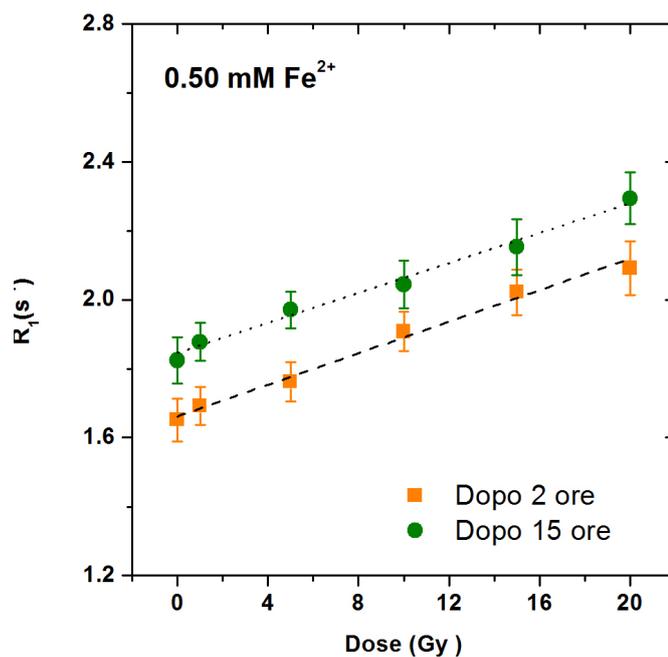


Figura 5.33: Risposta di dosimetri gel di Fricke con 0.50 mM in Fe^{2+} letti dopo 2 e 15 ore dall'irraggiamento.

trovare e fissare un range temporale per effettuare la lettura dei campioni per avere un buon compromesso tra stabilità del segnale e minimizzazione del contributo dell'auto-ossidazione. Le pendenze delle rette di tendenza per i campioni letti dopo 2 ore e dopo 15 ore (Figura 5.33) sono confrontabili tra loro entro l'errore sperimentale: $0.0228 \pm 0.0012 \text{ s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$ dopo 2 ore e $0.0217 \pm 0.0012 \text{ s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$ dopo 15 ore.

Uno studio simile é stato effettuato su campioni con concentrazione di 1.75 mM di Fe^{2+} rivelando lo

stesso comportamento osservato per la concentrazione di 0.50 mM di Fe^{2+} .

In Figura 5.34 é mostrata la dipendenza di R_1 in funzione della dose per concentrazione 1.75 mM di Fe^{2+} . Le letture NMR sono state effettuate dopo 2, 19 e 25 ore. Tutte le misure effettuate mostrano un comportamento lineare tra R_1 e la dose somministrata.

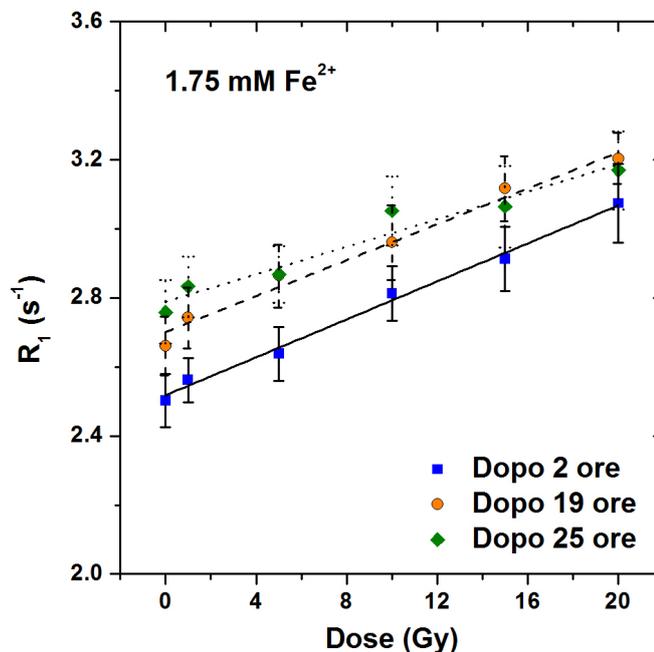


Figura 5.34: Risposta di dosimetri gel di Fricke con concentrazione di Fe^{2+} di 1.75 mM letti dopo 2, 19 e 25 ore dall'irraggiamento.

Per le letture effettuate dopo 2 ore e dopo 19 ore, i coefficienti di correlazione lineare R^2 sono rispettivamente 0.989 e 0.981. Le rette di tendenza osservate sono confrontabili tra loro entro l'errore sperimentale $0.0275 \pm 0.0013 \text{ s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$ e $0.0260 \pm 0.0016 \text{ s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$ rispettivamente dopo 2 ore e dopo 19 ore.

Le misure condotte dopo 25 ore dall'irraggiamento mostrano ancora un comportamento lineare ($R^2 = 0.929$), e si osserva una riduzione della sensibilità di questi campioni (pendenza ottenuta $0.0199 \pm 0.0024 \text{ s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$). La perdita di sensibilità é attribuibile alla naturale auto-ossidazione degli ioni ferrosi presenti all'interno della matrice di gel.

Trovata la dipendenza della risposta NMR dei gel dosimetrici di tipo Fricke alla concentrazione del sale di Fe^{2+} disciolto in soluzione, ulteriori indagini tramite rilassometria NMR sono state effettuate su set di gel Fricke escludendo l'aggiunta dell'indicatore di ioni metallici (*Xylenolo Orange*) per testare se e in che modo questo particolare additivo influenzi la risposta NMR.

É stato condotto un analogo studio a quello mostrato precedentemente su campioni contenenti 0.50, 1.00, 1.75, 2.50 e 5.00 mM di Fe^{2+} non utilizzando lo *Xylenolo Orange*. I gel sono stati irradiati con Fotoni da acceleratore lineare per uso clinico nel *range* di dose da 0 a 20 Gy .

A titolo di esempio nelle Figure 5.35 e 5.36 vengono mostrati i risultati ottenuti per le concentrazioni 1.00 e 1.75 mM di Fe^{2+} .

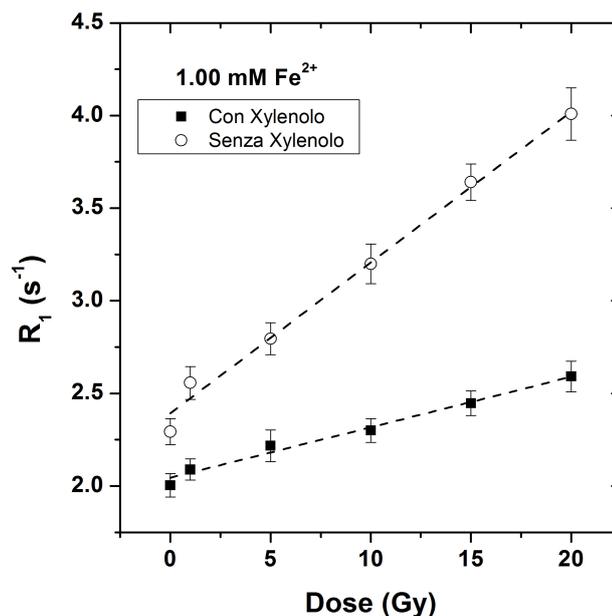


Figura 5.35: Confronto tra la risposta di dosimetri gel di Fricke con concentrazione di Ferro II di 1.00 mM con e senza Xylenolo Orange.

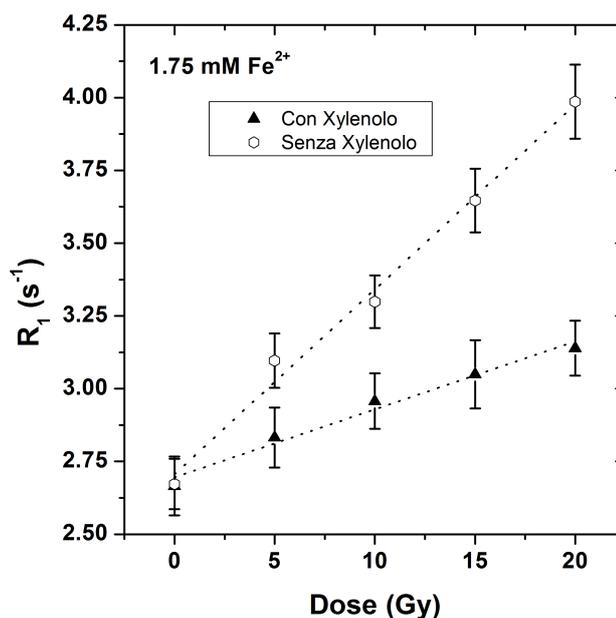


Figura 5.36: Confronto tra la risposta di dosimetri gel di Fricke con concentrazione di Ferro II di 1.75 mM con e senza Xylenolo Orange.

Per entrambe le concentrazioni mostrate nelle Figure 5.35 e 5.36 e per le altre, il *rate* di rilassamento longitudinale R_1 mostra un andamento lineare in funzione della dose somministrata. Appare evidente come la presenza dell'indicatore di ioni metallici riduca notevolmente la sensibilità dei gel. I gel senza *Xylenolo Orange* mostrano una sensibilità ai fotoni di circa tre volte più grande per la concentrazione di Fe^{2+} di 1.00 mM e più di due volte maggiore per la concentrazione di Fe^{2+} di 1.75 mM

e tale comportamento é riscontrato per le altre concentrazioni di Fe^{2+} in esame.

L'uso dello Xylenolo influenza in modo negativo la sensibilità in dose dei dosimetri di gel di Fricke. La minore sensibilità dei gel con lo Xylenolo é giustificabile seguendo due possibili ipotesi:

1. riduzione degli effetti di ossidazione degli ioni ferrosi (Fe^{2+}) da parte dell'indicatore di ioni metallici
2. ostacolo nello scambio di energia tra gli spin e il reticolo rallentando il fenomeno del rilassamento longitudinale.

In ogni caso, la presenza dello Xylenolo é un fattore di inerzia per la crescita del *rate di rilassamento longitudinale* all'aumentare della dose fotonica; pertanto, al fine di effettuare stime dosimetriche tramite tecniche che sono basate sulle variazioni delle proprietà magnetiche del sistema dosimetrico di Fricke sarebbe preferibile non utilizzare tale indicatore di ioni metallici.

5.3 Analisi NMR su FXG irradiati con Neutroni

Al fine di testare la risposta dei gel di tipo Fricke a diversi fasci di radiazioni utilizzati in ambito clinico, forti del crescente interesse verso le terapie mediche che utilizzano fasci di neutroni per radioterapia (*Neutron Capture Therapy* [113, 114]), sono stati condotti studi dosimetrici utilizzando fasci di neutroni. Gli irraggiamenti dei **Dosimetri Gel di tipo Fricke** sono stati effettuati presso il Reattore AGN-201 Costanza del Dipartimento Energia, Ingegneria Informatica e dei Modelli Matematici (DEIM) dell'Università di Palermo. Questa *facility* é già stata descritta nel Capitolo relativo ai Materiali e Metodi. Il valore medio del flusso di neutroni utilizzato é di circa $1.5 \times 10^8 \text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ con una Potenza nominale media di 3 W che é misurata tramite il metodo di attivazione di foglie d'oro [104].

Le misure rilassometriche sono state condotte tramite il rilassometro NMR mq-ProFiler (Bruker Biospin, Italy) e seguendo il protocollo di misurazione utilizzato per lo studio dei dosimetri gel irradiati con Fotoni del ^{60}Co . Sono state condotte analisi sulle variazioni del tempo di rilassamento longitudinale T_1 e trasversale T_2 al variare delle fluensa neutronica.

5.3.1 Risposta NMR dei gel irradiati con neutroni

Le analisi condotte tramite rilassometria NMR sono state finalizzate ad ottenere la dipendenza dei *rates* di rilassamento longitudinale e trasversale R_1 ed R_2 dalla fluensa neutronica. Lo step iniziale é stato quello di valutare le eventuali variazioni di $R_2 = 1/T_2$. Per fare questo abbiamo utilizzato una sequenza ad impulsi Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) che permette di ottenere il *trend* del segnale NMR in funzione del tempo. Questi *trend* (che sono legati al decadimento della magnetizzazione trasversale dopo una sequenza tipo *spin echo*) hanno un valore iniziale che é il massimo valore della magnetizzazione e tendono a raggiungere il valore zero. Il tempo caratteristico del decadimento é esattamente il tempo di rilassamento spin-spin T_2 . Al fine di estrarre i valori di T_2 sono stati realizzati dei fit utilizzando la funzione 5.2.

Dal valore di T_2 é stato ottenuto il valore di R_2 e in Figura 5.37 é mostrato l'andamento di R_2 in funzione della fluensa neutronica. Come si vede, anche per l'irraggiamento con neutroni, R_2 non mostra

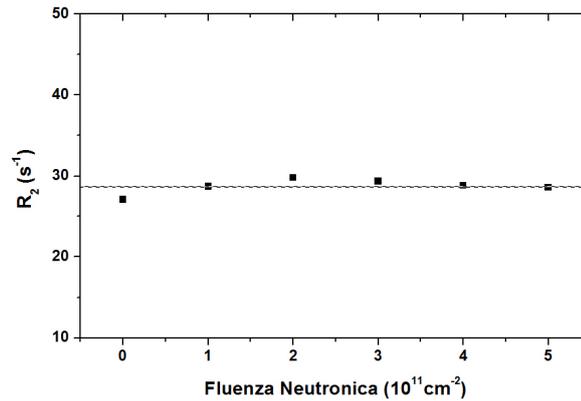


Figura 5.37: Andamento del rateo di rilassamento trasversale in funzione della fluensa neutronica impartita.

un particolare andamento in funzione della dose assorbita e quindi non può essere usato come parametro per applicazioni dosimetriche dei dosimetri gel di Fricke.

Il secondo step è stato quello di stimare il comportamento del rateo di rilassamento longitudinale $R_1 = 1/T_1$ al variare della fluensa neutronica. Il segnale NMR è stato registrato tramite una sequenza *saturation recovery*. Il segnale NMR ha un valore iniziale nullo che tende a risalire al valore di equilibrio con un tempo caratteristico che è esattamente il tempo di rilassamento longitudinale. Tramite un fit del segnale NMR sono stati ricavati i valori di T_1 e successivamente di R_1 .

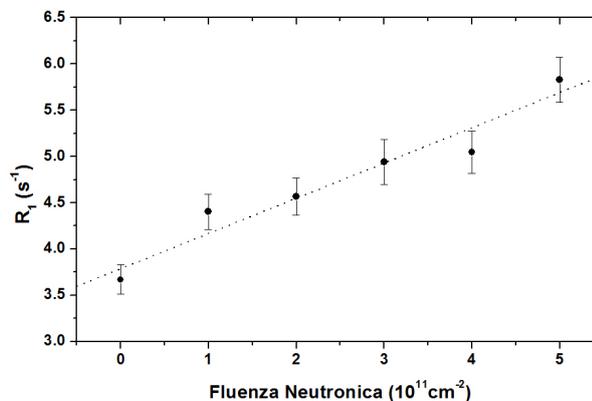


Figura 5.38: Andamento del rateo di rilassamento longitudinale in funzione della fluensa neutronica impartita.

Come si può vedere dalla Figura 5.38, R_1 aumenta linearmente con il crescere della fluensa neutronica nel range considerato (coefficiente di correlazione lineare $R^2 = 0.935$). Questo è dovuto al fatto che l'irraggiamento con neutroni induce l'ossidazione del Fe^{2+} in Fe^{3+} e la presenza di questa specie paramagnetica influenza (in particolare riduce) il tempo di rilassamento T_1 . Pertanto R_1 può essere usato come parametro dosimetrico anche per gli irraggiamenti con neutroni.

5.4 Analisi MRI su gel di tipo Fricke

In seguito allo studio di rilassometria NMR in funzione della concentrazione di sale ferroso presente nei gel di Fricke, abbiamo effettuato delle acquisizioni di immagini con una Risonanza Magnetica per uso clinico (MRI).

Le analisi in rilassometria NMR sono preliminari alle analisi con MRI poiché permettono di estrarre i tempi di rilassamento nucleari caratteristici dei materiali da analizzare. La conoscenza di queste grandezze fisiche é di fondamentale importanza durante le fasi di settaggio dei parametri di acquisizione MRI.

5.4.1 Ottimizzazione della sequenza MRI

La Risonanza Magnetica é ampiamente utilizzata clinicamente in quanto fa uso di radiazioni non ionizzanti, offre un eccellente contrasto dei tessuti molli e le immagini possono essere facilmente ricostruite lungo un qualsiasi piano arbitrario. Queste peculiarità rendono questa tecnica uno strumento ideale per la dosimetria 3D con gel di tipo Fricke [63,64,115]. Abbiamo svolto indagini MRI su dosimetri FXG realizzati con una concentrazione di 1.75 *mM* di Fe²⁺.

Come per le soluzioni, le immagini MRI sono state ottenute tramite uno scanner *Achieva 1.5 T* equipaggiato con una bobina per la testa ad otto canali presso il Reparto di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera Policlinico di Palermo. Le immagini MRI sono state acquisite tramite sequenze che permettono di ottenere delle immagini pesate in T_1 . La scelta di questo tipo di sequenza é una diretta conseguenza dei risultati precedentemente ottenuti e mostrati nel precedente paragrafo.

Le diverse tipologie di scanner MR presenti in commercio hanno differenti sequenze che permettono di ottenere questo tipo di immagini e la stessa sequenza ha resa diversa in funzione della casa produttrice dello scanner. Le procedure che verranno elencate in seguito sono generali e del tutto utilizzabili per le acquisizioni su qualsiasi tipo di scanner MRI, mentre i parametri che verranno studiati e fissati per le stime dosimetriche sono propri della strumentazione utilizzata.

La scelta della sequenza migliore per l'applicazione dosimetrica in 3D con gel di Fricke ha comportato diverse sedute di acquisizioni. Sono state testate diverse sequenze che restituiscono immagini pesate in T_1 , la scelta é stata fatta sulla sequenza tipo **Inversion Recovery** ottimizzata per il cervello. Questo tipo di sequenza é stata scelta in quanto ha permesso di ottenere immagini nitide e ben definite. Al fine di valutare la dipendenza del segnale MRI dai parametri caratteristici della sequenza T_R and T_I , é stato effettuato uno studio accurato al variare dei parametri caratteristici della sequenza. É noto che ogni sequenza MRI per uso clinico deve essere ottimizzata per i materiali che si vogliono studiare in modo tale da azzerare il segnale proveniente da tessuti di non interesse e massimizzare il contrasto tra le zone di interesse. Il *setting* dei parametri specifici utilizzati per l'acquisizione delle immagini MRI é riassunto in Tabella 5.2.

Tutte le misure sono state realizzate a temperatura ambiente. I campioni sono stati letti tramite lo scanner MRI dopo quattro ore dall'irraggiamento. I campioni sono stati mantenuti alla temperatura ambiente per un tempo di 30 *minuti* prima delle misure MRI.

Parametro	Valori
T_E (ms)	18
T_I (ms)	da 100 a 2000
T_R (ms)	da 500 a 3000
N °Acquisizioni	1
Dimensione del Voxel	$0.37 \times 0.37 \times 6.00 \text{ mm}^3$
Dimensione della Matrice	$640 \times 640 \text{ pixel}^2$

Tabella 5.2: Parametri di acquisizione MRI.

I valori di intensità del segnale sono stati calcolati utilizzando un *tools* del software MIPAV (*Medical Image Processing, Analysis and Visualization*) version 7.0.1. (<http://mipav.cit.nih.gov/>).

Lo scopo di questo primo set di misure effettuate con MRI é quello di ottimizzare i parametri di acquisizione delle immagini per ottenere un maggiore contrasto tra campioni irradiati e non irradiati ed ottenere delle immagini il più nitide possibili.

Partendo dai parametri ottimizzati per le acquisizioni del cervello, le prime analisi sono state effettuate mantenendo fisso il Tempo di Ripetizione (T_R) a 2500 ms e il Tempo di Eco (T_E) a 18 ms , sono state fatte varie scansioni facendo variare il Tempo di Inversione (T_I) da 100 ms a 2000 ms allo scopo di analizzare il comportamento della magnetizzazione longitudinale. La ricerca é stata condotta prima acquisendo tutte le immagini a vari T_I con intervalli costanti a step di 100 ms , successivamente individuato l'intervallo di interesse (nel caso specifico tra 300 e 400 ms) si é proceduto in modo dicotomico. Tale procedura ha permesso di trovare il Tempo di Inversione che azzerava il segnale RM proveniente dai campioni non irradiati che per questo lotto di gel (concentrazione di Fe^{2+} 1.75 mM e presenza di *XylenoloOrange*) ha un valore di **385 ms**.

In Figura 5.39 a titolo di esempio é mostrato l'andamento del segnale RM per due gel irradiati rispettivamente ad 1 e 20 Gy in funzione del Tempo di Inversione (T_I). Ciascun punto sperimentale é il valore medio (con la deviazione standard associata) del segnale calcolato su un medesimo **VOI** (*Volume Of Interest*) per ogni campione in esame. Le linee di tendenza osservate (che sono legate al recupero della magnetizzazione longitudinale dopo un primo impulso di 180°) partono da $-M_0$ e tendono a saturare al valore massimo M_0 (saturazione). Con l'aumento della dose, il segnale MRI tende a raggiungere il valore di saturazione più velocemente (e quindi per valori più bassi di T_I). Si dimostra che T_I é legato a T_1 da un fattore moltiplicativo: pertanto la riduzione di T_I si traduce in una riduzione del tempo di rilassamento longitudinale T_1 con il conseguente aumento di R_1 . Al fine di ricavare i valori del tempo di rilassamento T_1 abbiamo eseguito una procedura di fit usando la seguente funzione:

$$M_z(t) = A \times (1 - 2 \times e^{-t/T_1}) \quad (5.6)$$

dove A rappresenta un fattore globale (legato alla quantità di acqua presente all'interno del campione) e T_1 il parametro caratteristico del fit.

Il raggiungimento del valore di saturazione appare più veloce per i campioni esposti a valori di dose più alti. Ciò conferma che l'irraggiamento influenza il tempo di rilassamento longitudinale (T_1) e di conseguenza il rateo di rilassamento longitudinale (R_1). I campioni esposti a dosi più elevate mostrano tempi di rilassamento più piccoli.

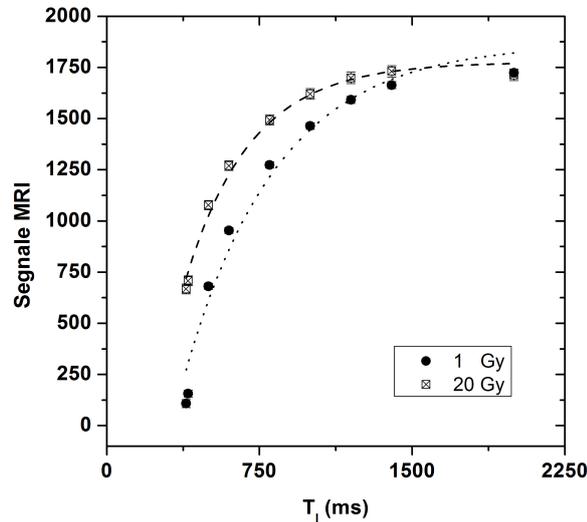


Figura 5.39: Segnale MRI in funzione del tempo di inversione T_1 per campioni irradiati con 1 Gy e 20 Gy

Utilizzando l'equazione 5.6 è possibile valutare il tempo caratteristico di risalita della magnetizzazione, che è descritto dal trend esponenziale con T_1 come parametro caratteristico. Le procedure di fit sono state condotte su valori medi del segnale MRI ottenuto fissando i valori ottimali di T_I e di T_R .

La Figura 5.40 mostra le linee di tendenza dei ratei di rilassamento longitudinali ottenuti tramite rilassometria NMR ed estrapolato dalle misure MRI con la procedura di fit utilizzando la funzione 5.6.

Un confronto tra i dati MRI e i dati della rilassometria NMR ha riportato una più ampia variazione del segnale per le acquisizioni MRI che per misure di rilassometria NMR. Tale risultato attribuisce alle misure dosimetriche su gel di tipo Fricke con MRI un valore aggiunto.

Per migliorare ulteriormente la sensibilità MRI di questi particolari campioni, abbiamo studiato la dipendenza del segnale MRI al variare del tempo di ripetizione T_R . Pertanto, abbiamo effettuato le acquisizioni MRI variando i valori T_R da 500 ms a 3000 ms a passi di 500 ms e fissando il tempo di inversione a 400 ms. Questa procedura è utile per individuare il tempo di ripetizione T_R che massimizza la differenza di segnale MRI tra i campioni non irradiati e quelli irradiati e quindi permette di massimizzare il range dinamico del segnale MRI di gel irradiati.

In Figura 5.41 è mostrata in funzione del tempo di ripetizione T_R , la differenza tra il segnale MRI di un campione esposto a 20 Gy e un campione non irradiato.

Si nota che al crescere del valore di T_R il segnale RM proveniente dai campioni irradiati è maggiore. Bassi valori di T_R corrispondono a basse intensità di segnale RM. Questo è del tutto analogo a quanto accadeva per le misure in Rilassometria NMR quando si sceglieva il valore di *Recycle Delay* piccolo. Scegliere

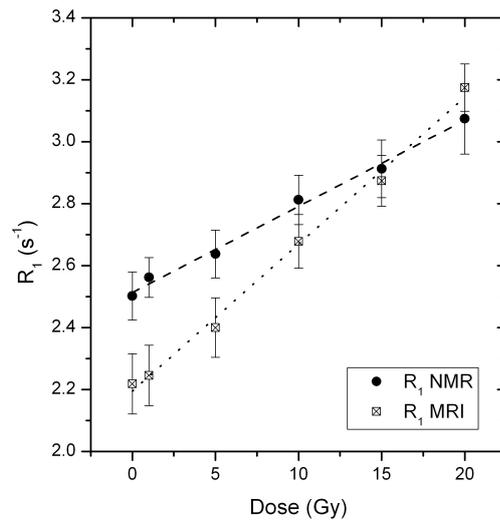


Figura 5.40: Confronto tra ratei di rilassamento longitudinale (R_1) ottenuti tramite analisi NMR ed MRI.

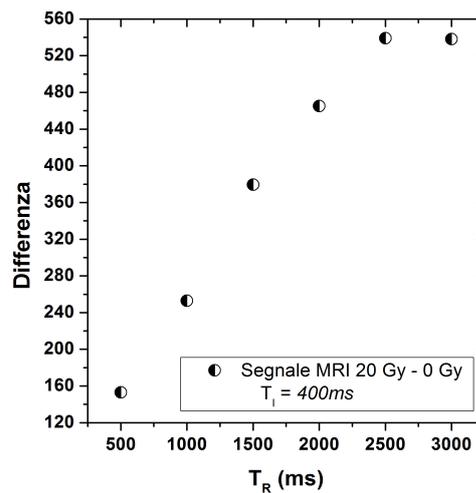


Figura 5.41: Range dinamico del segnale MRI al variare del Tempo di Ripetizione T_R .

un T_R piccolo diminuisce la durata delle misura, ma può restituire risultati errati in quanto il valore di magnetizzazione misurato non è pari al valore iniziale di equilibrio perchè questo non ha avuto il tempo sufficiente per raggiungere la condizione di equilibrio.

Questa analisi ha mostrato che il valore del tempo di ripetizione che massimizza la sensibilità MRI della sequenza è 2500 ms. A 3000 ms la differenza di segnale è confrontabile con quella ottenuta a 2500 ms pertanto il valore di 2500 ms garantisce un recupero totale della magnetizzazione. Lo studio fino ad ora descritto ha permesso di ottenere i parametri ottimali per l'acquisizione di immagini 3D MRI (T_R 2.500 ms e T_I 385 ms) su dosimetri gel di tipo Fricke. La Figura 5.42 è un'immagine MR di FXG esposti a valori crescenti di dosi (da sinistra a destra 0, 1, 5, 10, 15 e 20 Gy) ottenuta utilizzando una sequenza

IR con T_R 2500 ms e T_I 385 ms. Si sottolinea il fatto che questi parametri sono fortemente legati al tipo di campione da analizzare. Il tempo di inversione è stato scelto per azzerare il segnale proveniente dal campione non irradiato in modo tale da massimizzare il contrasto delle immagini (range da considerarsi come variazione di intensità delle immagini).

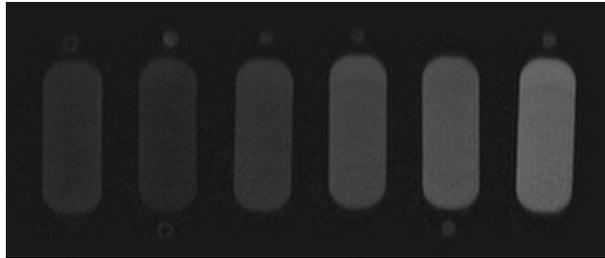


Figura 5.42: Immagine MRI di FXG irradiati nel range clinico (da 0 a 20 Gy) con concentrazione di Fe^{2+} 1.75 mM acquisita tramite sequenza Inversion Recovery (T_R 2500 ms e T_I 385 ms).

Le immagini MRI appaiono più “luminose” con l’aumentare della dose.

Lo step successivo è stato quello di studiare la variazione di segnale RM acquisendo le immagini MRI con una sequenza **IR**, tenendo fisso T_R e T_I e variando il Tempo di Eco T_E (tempo preimpostato nella sequenza IR ottimizzata per il cervello). Tale procedura non ha portato alcun risultato utile perché:

1. utilizzando una sequenza ottimizzata per il cervello, il valore di T_E è fissato in modo tale da rendere massimo il segnale e quindi variare T_E comportava un peggioramento delle immagini in termini di contrasto;
2. il programma che gestisce la macchina, al variare del Tempo di Eco, varia gli altri parametri per ottenere l’ottimizzazione per il “cervello” e le acquisizioni iniziano ad allungarsi in termini di durata delle misure;
3. la variazione del T_E comporta anche dei limiti nella scelta delle dimensioni del *voxel*.

Pertanto il valore di T_E è stato impostato pari a quello stabilito dalla macchina che ottimizza la sequenza **IR** scelta.

Come ultimo step di questa analisi su FXG con Xylenolo, è stata determinata la curva di calibrazione (segnale MRI *vs* dose) utilizzando i migliori parametri di acquisizione (T_R 2.500 ms, T_I 385 ms e T_E 18 ms).

I risultati di questa analisi sono mostrati in Figura 5.43. Questa curva può essere usata per effettuare mappature di dose in 3D in applicazioni cliniche.

5.4.2 Risposta MRI in funzione della presenza di Xylenolo

Nella parte conclusiva di questo capitolo viene esposta l’analisi condotta su immagini MRI acquisite su gel di tipo Fricke per studiare la dipendenza della risposta MRI alla presenza dell’indicatore di ioni metallici: lo *Xylenolo Orange*. Lo studio è stato condotto in modo del tutto analogo a quanto esposto precedentemente.

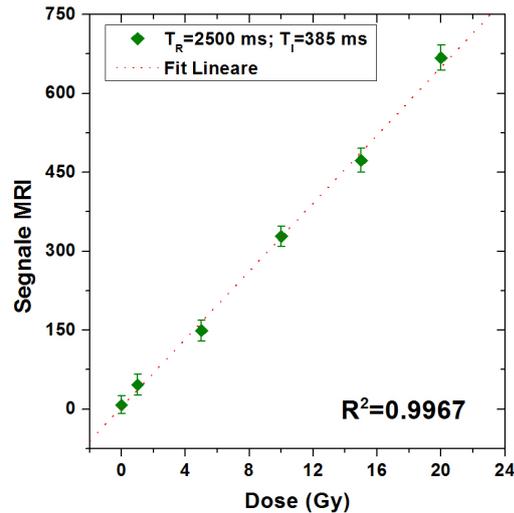


Figura 5.43: Curva di calibrazione (segnale MRI) per FXG con concentrazione di 1.75 mM in funzione della dose assorbita.

I campioni in esame sono gel di Fricke gelificati con Agarosio e sale del Fe^{2+} a concentrazione 1.75 mM. Sono stati realizzati dei gel **senza** lo Xylenolo Orange per effettuare un confronto con quelli **con** lo Xylenolo Orange studiati precedentemente. Le immagini MRI dei gel **senza** lo Xylenolo Orange sono state acquisite con la sequenza **IR** ottimizzata per il cervello. È stato condotto lo studio per l'ottimizzazione dei parametri di acquisizione in modo identico alle analisi sui gel **con** lo Xylenolo Orange e sono stati trovati come parametri ottimali: T_R 2500 ms, T_I 375 ms e T_E 18 ms.

Come si può notare il T_I in questo caso è diverso che per i gel senza Xylenolo perché, come anche ottenuto dalle analisi di rilassometria NMR, i gel senza l'indicatore di ioni metallici hanno un tempo di rilassamento longitudinale caratteristico inferiore a quelli con l'indicatore. La Figura 5.44 mostra l'andamento del segnale MRI in funzione della dose impartita nel range clinico da 0 a 20 Gy per i 2 set di gel presi in considerazione e in Figura 5.45 sono riportati i valori delle pendenze delle regressioni lineari. I due set di gel sono stati letti contemporaneamente. I valori del segnale MRI sono stati estrapolati da due immagini differenti acquisite settando i parametri ottimali per i diversi campioni.

Le Figure 5.44 e 5.45 confermano il risultato ottenuto con le analisi in rilassometria NMR cioè che lo Xylenolo Orange riduce la sensibilità dei gel di Fricke utilizzando come tecniche di analisi quelle che permettono di apprezzare le variazioni delle proprietà magnetiche del materiale. La sensibilità (che è legata alla pendenza del fit) è ridotta di un fattore 3 se si aggiunge alla soluzione di Fricke lo Xylenolo Orange.

- Pendenza **con** lo Xylenolo Orange 32.47 ± 0.85 .
- Pendenza **senza** lo Xylenolo Orange 92.75 ± 3.52 .

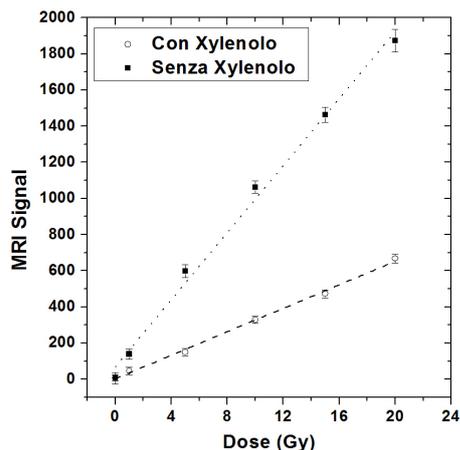


Figura 5.44: Curva di calibrazione (segnale MRI) per gel di tipo Fricke con concentrazione di 1.75 mM in funzione della dose assorbita e al variare della presenza dello Xylenolo Orange.

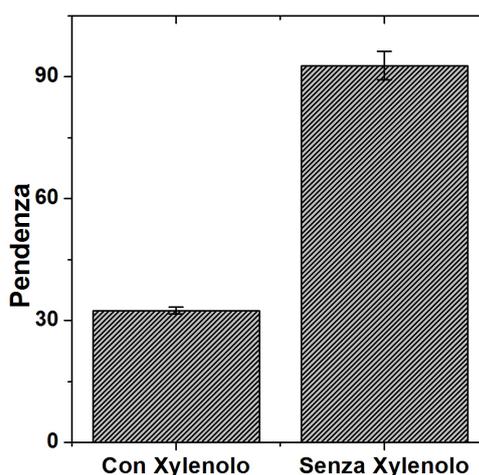


Figura 5.45: Valori delle pendenze dei fit relativi alla risposta MRI in funzione della dose per gel di Fricke con e senza Xylenolo Orange.

5.4.3 Applicazione clinica delle Dosimetria gel

Questo capitolo dedicato alla caratterizzazione dei gel di tipo Fricke analizzati con diverse metodologie ed esposti a differenti fasci di radiazioni viene concluso ricordando che tra gli obiettivi di questo lavoro di Tesi vi è l'utilizzo dell'Imaging con Risonanza Magnetica su FXG per effettuare valutazioni dosimetriche tridimensionali. Per raggiungere questo obiettivo sono stati realizzati dei fantocci estesi di gel di Fricke. I fantocci estesi sono delle bottiglie da 250 ml (classiche bottiglie sterili per le analisi microbiologiche) riempite con gel di Fricke con concentrazione di Fe^{2+} 1.75 mM. Sono stati studiati ed evidenziati i limiti e le potenzialità di questa tecnica per le misure dosimetriche.

I fantocci gel sono stati irradiati all'interno di un contenitore cilindrico pieno d'acqua (capienza di

circa 5 l) per garantire le condizioni CPE.

Il fantoccio é stato posto al centro del contenitore e bloccato alla base tramite una guida in plexiglass. L'irraggiamento é stato pianificato con il *Treatment Planning System (TPS)* (vedi Figura 5.46) dell'acceleratore fino ad ora utilizzato. Per utilizzare il TPS é stato necessario realizzare una scansione con Tomografia Computerizzata (TC) in quanto il TPS necessita della conoscenza della densità e della morfologia dell'oggetto da irradiare al fine di pianificare correttamente il trattamento.

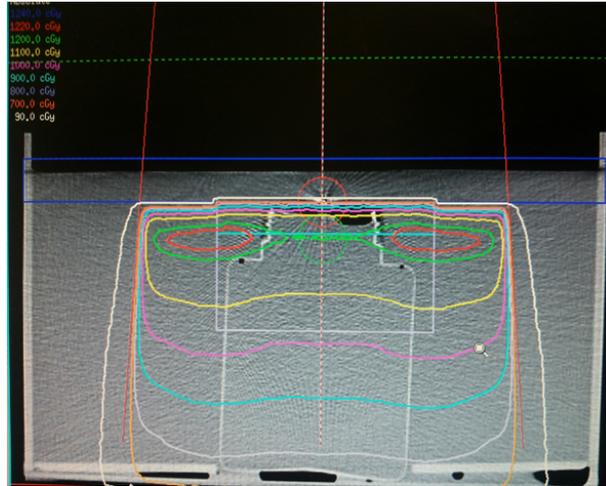


Figura 5.46: Immagine ottenuta tramite TPS. Sull'immagine di sfondo ottenuta dalla TC sono mostrate le curve di isodose pianificate dal TPS e sono riconoscibili le pareti della bottiglia, del contenitore e la guida.

L'irraggiamento ha come finalità lo studio della distribuzione di dose in profondità pertanto il gel é stato irradiato con il fascio in un'unica direzione (dall'alto). L'irraggiamento é stato effettuato ad una singola dose e nello specifico sono stati somministrati 12 Gy al *build-up* con un campo di irraggiamento $25 \times 25 \text{ cm}^2$. Il contenitore é stato riempito con una quantità d'acqua tale da raggiungere il tappo della bottiglia. Dal tappo della bottiglia é stato preso il livello di riferimento per la SSD 100 cm.

L'irraggiamento così realizzato permette di avere il *build-up* all'interno del fantoccio. Durante le fasi di realizzazione del fantoccio contenente gel, con la stessa soluzione di Fricke sono stati riempiti anche i contenitori per effettuare la curva di calibrazione (da 0 a 20 Gy). La nuova curva di calibrazione ottenuta é del tutto identica a quella ottenuta precedentemente e mostrata in Figura 5.42 e questo avvalora sia la metodologia di preparazione che quella di lettura. In Figura 5.47 é mostrata una foto del fantoccio esteso e dei contenitori con i gel utilizzati per la realizzazione della curva di calibrazione.

Lo studio in RM é stato condotto sia per fantocci estesi contenenti gel di Fricke con lo Xylenolo Orange che senza. Questo tipo di indagine é stata condotta per capire se l'indicatore di ioni metallici oltre ad abbassare la sensibilità NMR ed MRI ha anche qualche tipo di influenza nella ricostruzione della Dose in profondità.

Le acquisizioni MRI sono state condotte settando i parametri ottimali per le letture già presentati nel precedente paragrafo. In Figura 5.48 sono mostrate le immagini RM per i due tipi di gel ($\text{Fe}^{3+} 1.75 \text{ mM}$ irradiati dall'alto con 12 Gy).

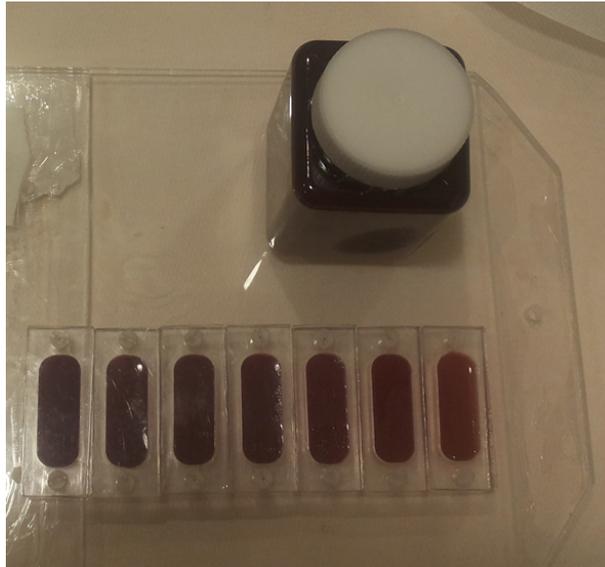


Figura 5.47: Foto del fantoccio esteso e dei porta-dosimetri gel per la curva di calibrazione.

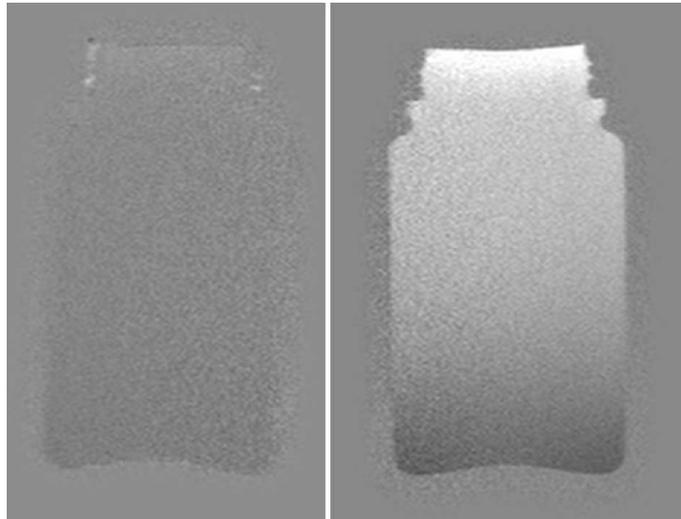


Figura 5.48: Immagini RM per due fantocci pieni di gel di Fricke con concentrazione del Fe^{3+} pari a 1.75 mM. A **Sinistra** fantoccio CON lo Xylenolo Orange; a **Destra** fantoccio SENZA lo Xylenolo Orange.

Nella figura 5.48 si vede l'effetto dell'irraggiamento: la parte alta, corrispondente alla zona irradiata con dose maggiore, appare più brillante rispetto a quella in fondo che ha subito un irraggiamento con una dose inferiore.

Utilizzando i *tools* di MIPAV sono stati estrapolati i valori del segnale MRI (media e deviazione standard) considerando i VOI lungo la direzione del fascio ed equispaziati tra loro. Il risultato ottenuto (normalizzato per il massimo) è mostrato nella Figura 5.49 per entrambe le tipologie di fantoccio gel.

La Figura 5.49 mette in luce potenzialità e limiti della tecnica MRI per la dosimetria con gel di tipo Fricke. La prima considerazione da fare è legata alla presenza dell'indicatore di ioni metallici: questo composto organico oltre ad abbassare la sensibilità NMR ed MRI del dosimetro, rende piatto il profilo della

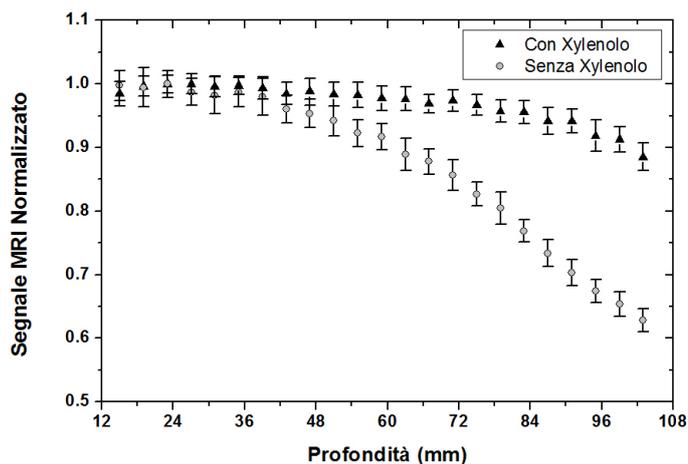


Figura 5.49: Andamento del segnale MRI in funzione della profondità per due fantocci estesi pieni di gel di Fricke con concentrazione del Fe^{3+} pari a 1.75 mM con e senza lo Xylenolo Orange.

distribuzione di dose in profondità e pertanto, sebbene la presenza di questo indicatore di ioni metallici sia necessaria per indagini ottiche, il suo utilizzo è da evitare per indagini di risonanza magnetica. La risposta del gel senza Xylenolo è del tutto differente; infatti, il profilo di dose in profondità è coerente, entro gli errori, con il profilo di dose in profondità fornito dall'acceleratore lineare per irraggiamenti con le caratteristiche di energia e dimensioni del fascio di fotoni utilizzato. Presa in considerazione la curva di calibrazione (Segnale MRI *vs* Dose) mostrata in Figura 5.44 e il valore del segnale MRI del fantoccio esteso contenente gel di Fricke senza Xylenolo è stata ricostruita la curva della distribuzione di Dose in profondità (vedi Figura 5.50).

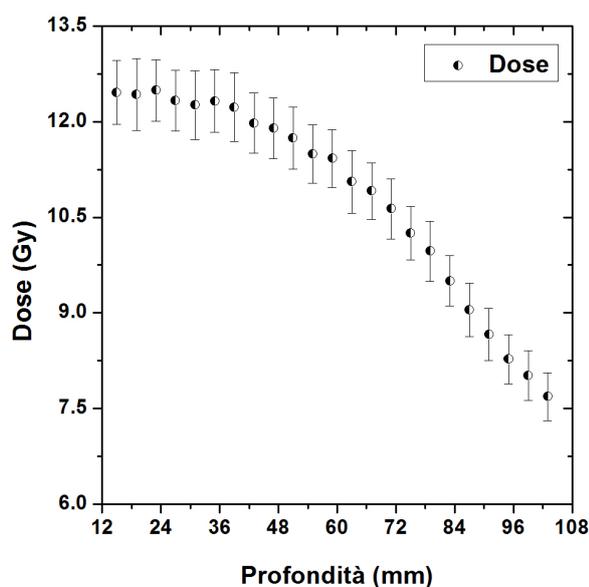


Figura 5.50: Andamento della Dose in profondità stimata tramite misure MRI per un gel di tipo Fricke con concentrazione del Fe^{3+} pari a 1.75 mM e senza lo Xylenolo Orange.

I trattamenti radioterapici delle neoplasie richiedono un'accurata dosimetria del fascio di radiazione da utilizzare: sono infatti fondamentali per il buon esito del trattamento sia il controllo della dose rilasciata all'interno del volume della massa tumorale che la valutazione della dose da radiazione potenzialmente rilasciata ai tessuti sani, nell'intorno del volume di interesse [2].

Tra le tecniche sperimentali utilizzate per applicazioni dosimetriche la Risonanza di Spin Elettronico (ESR) è stata negli anni impiegata sia nel contesto della dosimetria retrospettiva (in caso di emergenza radiologica o per il controllo degli alimenti irradiati [116] che per la caratterizzazione di vari tipi di fasci di radiazione [22].

In questo ultimo capitolo di Tesi, vengono riportati i risultati ottenuti dall'analisi tramite ESR delle proprietà dosimetriche di particolari composti organici. In particolare, come è stato detto nel Capitolo 4, è stato studiato il fenolo *octadecyl-3-(3,5-di-tert.butyl-4-hydroxyphenyl)-propionate* (nome commerciale **IRGANOX® 1076**) che ha mostrato interessanti risultati in termini di applicazioni dosimetriche [12, 13].

6.1 I Dosimetri a base di IRGANOX 1076

La caratterizzazione di questi materiali è stata effettuata utilizzando irraggiamenti con fotoni da 6 MV da acceleratore lineare utilizzato in ambito clinico (vedi capitolo dei Materiali e Metodi) ed affiancando irraggiamenti con fasci di elettroni a diverse energie (7, 10 e 14 MeV).

La scelta del tipo di irraggiamenti è stata dettata dall'esigenza di analizzare la risposta, la dipendenza e la sensibilità di questi rivelatori a fasci clinici per radioterapia convenzionale e a fasci misti complessi.

Questo composto in seguito ad irraggiamento dà un fenossi-radical che risulta stabile nel tempo. Inoltre, il suo elevato peso molecolare, la bassa volatilità e la compatibilità con il materiale che funge da legante (paraffina) rappresentano particolari vantaggi rispetto a fenoli con peso molecolare inferiore.

Trattandosi di un materiale del tutto nuovo per la dosimetria ESR e non avendo alcun riferimento di letteratura per la scelta dei parametri di acquisizione degli spettri ESR, è stata condotta un'accurata e

dettagliata indagine preliminare sulle caratteristiche dosimetriche di questi nuovi materiali in termini della loro risposta ESR. Linea guida é stato il lavoro del 2009 realizzato dal *LIST* e dal *Laboratoire National Henri Becquerel, Gif-sur-Yvette in Francia* [117] dove é presentata una metodologia per la scelta dei parametri di acquisizione degli spettri ESR nel caso specifico dell'alanina.

In particolare, tenendo conto delle limitazioni della strumentazione utilizzata (Spettrometro Bruker ECS 106 operante in banda X con frequenza delle microonde di circa 9.70 GHz), abbiamo condotto un'accurata analisi per la scelta dei seguenti parametri caratteristici [82, 83]:

1. la centratura del campo magnetico principale B;
2. l'ampiezza di scansione del campo B (ΔB_{sweep});
3. la risoluzione N in termini di punti utilizzati per campionare la ΔB_{sweep} ;
4. il numero di scansioni nel range di campo magnetico considerato;
5. la potenza incidente sulla cavità;
6. l'ampiezza del campo modulante B_m ;
7. la frequenza del campo modulante ω_m ;
8. il tempo di conversione (T_{conv});
9. la costante di tempo τ_{RC} .

Per quanto riguarda la centratura e l'ampiezza di scansione del campo, sono stati scelti rispettivamente 347.0 mT e 10.0 mT (100 G) in quanto caratteristici della molecola in esame. La risoluzione, seguendo quanto esposto da *Garcia et al., 2009* [117], é stata valutata e fissata in 1024 punti in modo tale da campionare ogni punto in circa 0.1 G.

Per quanto riguarda il tempo di scansione, da intendersi come numero di punti campionati N per tempo di conversione T_{conv} , abbiamo scelto un tempo di 42 secondi. La frequenza del campo modulante é fissata per la strumentazione utilizzata (50 kHz) e non é variabile dall'operatore.

Per quanto riguarda la scelta della Costante di tempo τ_{RC} sono state fatte alcune considerazioni in seguito riportate.

Per aumentare la sensibilità dello strumento nel caso in cui il rapporto segnale-rumore sia molto basso, occorre variare accuratamente la costante di tempo τ_{RC} del filtro passa-basso del circuito di uscita dello spettrometro. Un aumento di tale costante comporta un aumento del rapporto segnale-rumore proporzionale a $\sqrt{\tau_{RC}}$ [111].

Aumentando la costante τ_{RC} si aumenta conseguentemente il tempo di risposta dello spettrometro che, nel caso di piccoli tempi di scansione, potrebbe determinare una distorsione del segnale.

Per evitare tali deformazioni dello spettro si adotta una costante di tempo tale che

$$\tau_{RC} \leq 0.1 \frac{\Delta B_{pp}}{\Delta B_{sweep}} T_{sweep} \quad (6.1)$$

dove ΔB_{sweep} rappresenta l'ampiezza di scansione del campo \vec{B}_0 e T_{sweep} rappresenta il tempo totale di scansione. Se si adottano costanti di tempo grandi si devono scegliere tempi di scansione grandi. Bisogna però tenere in considerazione che all'aumentare del tempo di scansione instabilità strumentali comportano ulteriori distorsioni della forma di riga.

Nello spettrometro utilizzato la costante di tempo può essere variata tra 0.01 *ms* e 5.24 *s*. Seguendo quanto espresso dalla 6.1, è stato scelto come valore di costante di tempo 163 *ms*.

A seguire è mostrato lo studio condotto per la scelta del numero di accumulazioni, dell'ampiezza del campo magnetico modulante e della potenza delle microonde inviate in cavità.

Abbiamo pertanto analizzato gli spettri ESR di questi composti, la loro dipendenza dalla potenza a microonde e dall'ampiezza di modulazione scelte per la registrazione del segnale, la risposta all'irraggiamento a fasci per uso clinico (fotoni ed elettroni da acceleratore lineare), la stabilità del segnale ESR dopo l'irraggiamento per entrambe le tipologie di fascio e per le differenti energie considerate. Per le misure ciascun campione è stato inserito all'interno di una cavità rettangolare TE₁₀₂ tramite un tubo di quarzo e fissato tramite spessori di Teflon nella posizione di segnale più intenso. Le misure sono state eseguite a temperatura ambiente.

6.2 Tessuto-Equivalenza

Come primo *step* dell'analisi condotta è stata studiata la tessuto-equivalenza di questi materiali per irraggiamenti a fotoni ed elettroni. Si possono confrontare inizialmente i valori di $\frac{Z}{A}$ per i fenoli analizzati, il Tessuto Soffice e l'acqua. Questi rispettivamente sono 0.557, 0.550, 0.555 e risultano confrontabili tra loro. Partendo dalla formula chimica degli IRGANOX[®] 1076 sono stati calcolati i *coefficienti di assorbimento di energia di massa* e i *poteri frenanti* dei dosimetri fenolici come media ponderata dei *coefficienti di assorbimento di energia di massa* e dei *poteri frenanti* degli elementi chimici costituenti degli IRGANOX[®] 1076. I coefficienti in esame per gli elementi chimici costituenti degli IRGANOX[®] 1076 sono stati reperiti nel database del NIST.

I coefficienti di assorbimento di energia di massa 6.1 e i poteri frenanti 6.2 sono stati messi a confronto con quello del tessuto molle e dell'acqua per valutare la tessuto-equivalenza della tipologia di dosimetri in esame.

La Figura 6.1 mostra che per energie sopra i 100 *keV* (come quelle dei fotoni da acceleratore clinico) i fenoli sono tessuto equivalenti. Sotto i 100 *keV* di energia mostrano una leggera deviazione dalla tessuto equivalenza.

La Figura 6.2 mostra una quasi totale tessuto-equivalenza per tutto il *range* considerato in termine di potere frenante collisionale elettronico. Le Figure 6.1 e 6.2 permettono di affermare che questi composti fenolici hanno una risposta analoga al tessuto molle per i fasci di elettroni e di fotoni di interesse per questo lavoro.

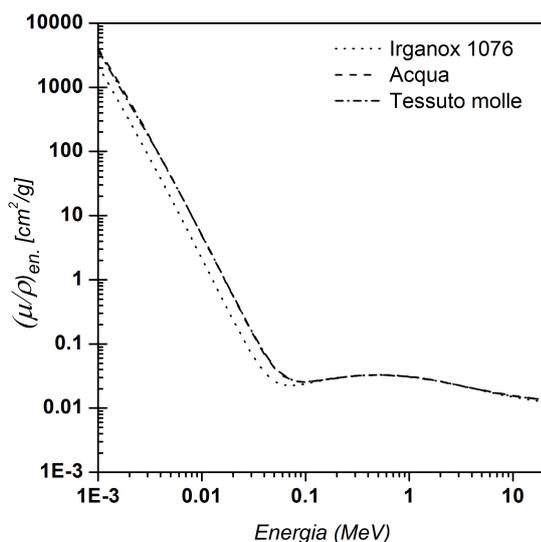


Figura 6.1: Dipendenza del coefficiente di assorbimento massico dall'energia dei fotoni per il fenolo IRGANOX[®] 1076, il tessuto molle e l'acqua.

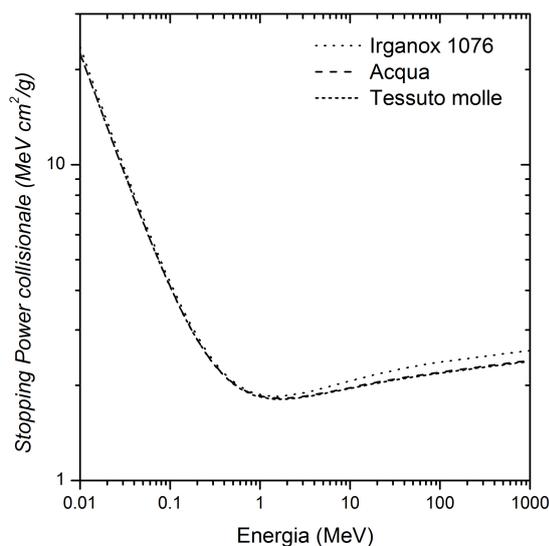


Figura 6.2: Andamento del potere frenante collisionale degli elettroni per il fenolo IRGANOX[®] 1076, il tessuto molle e l'acqua.

6.3 Dipendenza del segnale ESR dal Numero di Accumulazioni

In questa sezione é mostrato lo studio del segnale ESR dei dosimetri a base di fenoli al variare del numero di accumulazioni. Lo studio é stato effettuato su campioni di fenoli irradiati con fotoni da 6 *MeV* ed elettroni da 7 *MeV* ed impartendo una dose di 1 e 2 *Gy*. Le letture sono state condotte fissando un'orientazione del campione rispetto alle espansioni del campo magnetico principale (**B**) e fissando potenza delle microonde e ampiezza di modulazione rispettivamente a 2.00 *mW* e 2.00 *G*. Le misure sono state realizzate variando il numero di accumulazioni; nello specifico abbiamo effettuato esperimenti a 1, 2, 4,

6, 8, 10 e 15 accumulazioni.

In Figura 6.3 sono riportati alcuni spettri ESR di un campione a base di IRGANOX[®] 1076 irradiato con 1 Gy di fotoni da 6 MV. Dalla figura emerge che variare il numero di accumulazioni riduce la rumorosità

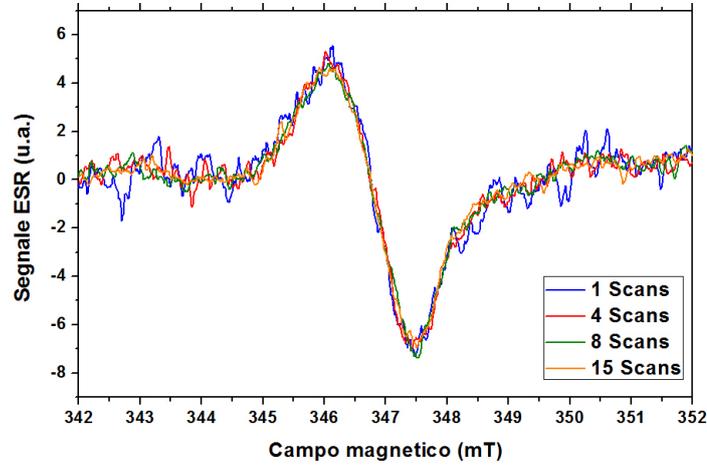


Figura 6.3: Spettri ESR di un fenolo irradiato con 1 Gy a Fotoni da 6 MV letto con 1, 4, 8 e 15 accumulazioni.

dello spettro ma aumenta il tempo necessario per l'acquisizione dello spettro. Appare pertanto ragionevole utilizzare un criterio per la scelta del numero di accumulazioni da effettuare tenendo presente quanto appena detto. Seguendo quanto esposto in [117] è stato valutato il rapporto segnale-rumore utilizzando le seguente espressione:

$$\frac{S}{N} = \frac{I_{Irradiato} - I_0}{I_0} \quad (6.2)$$

dove $I_{Irradiato}$ è il valor medio dell'ampiezza picco-picco di 3 campioni irradiati nella medesima configurazione, mentre I_0 è il valore medio dell'ampiezza picco-picco dovuto alla lettura di 3 campioni non irradiati. In Figura 6.4 è mostrato l'andamento del rapporto segnale rumore calcolato tramite l'equazione 6.2 per dei dosimetri irradiati con fotoni da 6 MV ed elettroni da 7 MeV ed impartendo una dose di 1 e 2 Gy.

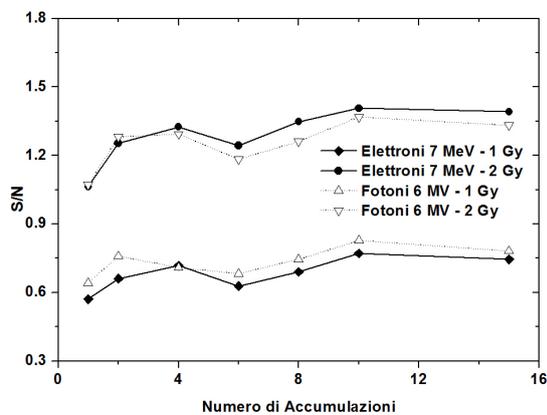


Figura 6.4: Andamento del rapporto segnale-rumore per campioni irradiati con 1 e 2 Gy a Fotoni da 6 MV ed elettroni da 7 MeV al variare del numero di accumulazioni.

Appare pertanto ragionevole scegliere 4 come numero di accumulazioni per ogni misura. Tenendo presente che è stato scelto in precedenza 42 secondi come tempo di spazzata, la durata totale di ogni singola misura risulta essere inferiore ai tre minuti.

6.4 Dipendenza del segnale ESR dall'Ampiezza di Modulazione

In questa sezione è mostrato lo studio del segnale ESR dei dosimetri a base di fenoli al variare dell'ampiezza del campo di modulazione che viene inviato solitamente durante le misure ESR in onda continua. Lo studio è stato effettuato su campioni di fenoli irradiati con fotoni da 6 MV ed impartendo una dose di 13 Gy (valore massimo di dose considerato in questa fase e ben oltre superiore i valori erogati durante le singole sedute radioterapiche). Le letture sono state condotte fissando un'orientazione del campione rispetto ai magneti del campo magnetico principale (**B**) e fissando a 6 il numero di accumulazioni.

La potenza delle microonde è stata inizialmente scelta pari al valore di 2 mW e successivamente l'andamento del segnale ESR è stato studiato per valori di 1.00, 4.00 e 6.32 mW. Le misure sono state realizzate variando il valore dell'ampiezza del campo magnetico modulante A_{MOD} e nello specifico da 0.5 a 16 Gauss. In Figura 6.5 sono riportati alcuni spettri ESR di un campione a base di IRGANOX® 1076 irradiato con 13 Gy di fotoni da 6 MV acquisiti a diversi valori di ampiezza di modulazione. Dalla Figura

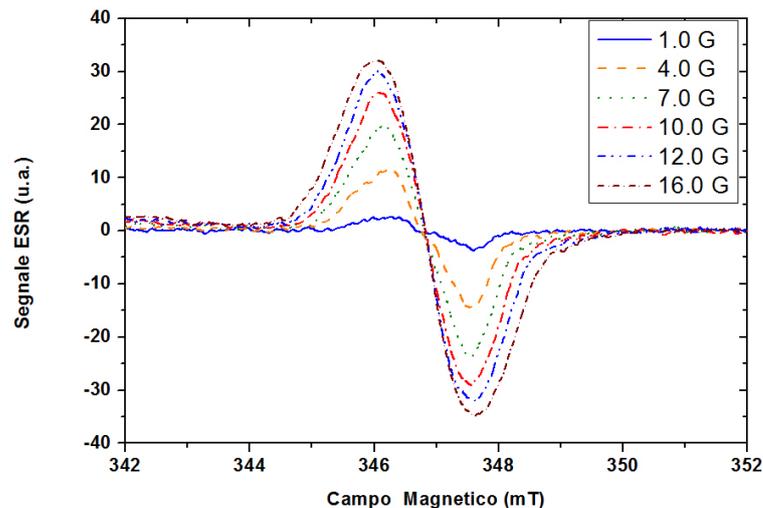


Figura 6.5: Spettri ESR di un fenolo irradiato con 13 Gy a Fotoni da 6 MV letto fissando la potenza della microonde incidenti a 2.00 mW e variando il valore dell'ampiezza del campo magnetico secondario modulante. I grafici sono realizzati con valori crescenti di A_{MOD} nello specifico 1.00, 4.00, 7.00, 10.00, 12.00 e 16.00 Gauss.

6.5 emerge che al crescere del valore dell'ampiezza di modulazione (A_{MOD}) si riduce la rumorosità dello spettro, aumenta l'intensità del picco centrale anche se lo spettro inizia a deformarsi. In Figura 6.6 è mostrato l'andamento dell'ampiezza picco-picco per un dosimetro di IRGANOX® 1076 irradiato con fotoni da 6 MV impartendo una dose di 13 Gy variando il valore dell'ampiezza modulante e per diverse potenze inviate. La Figura 6.6 mette in evidenza che un aumento eccessivo del valore del campo magnetico di modulazione non sempre arreca vantaggi per le misure ESR. Si osservi che l'ampiezza del segnale cresce

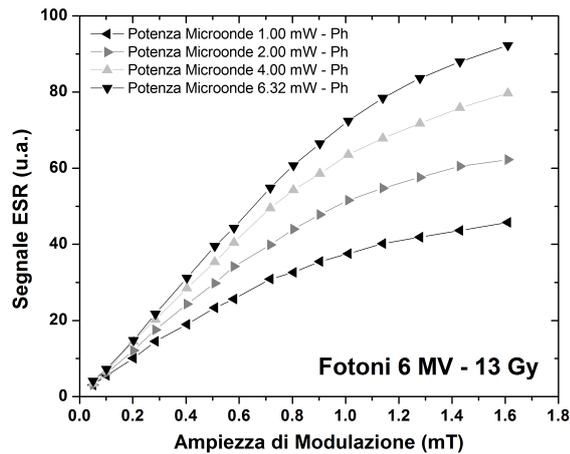


Figura 6.6: Andamento dell'ampiezza picco-picco per un dosimetro di IRGANOX® 1076 irradiato con fotoni da 6 MV impartendo una dose di 13 Gy variando il valore dell'ampiezza di modulazione da 0.5 a 16 Gauss utilizzando diverse potenze a microonde: 1.00, 2.00, 4.00 e 6.32 mW.

con l'ampiezza di modulazione in maniera lineare sino a 10 Gauss e con una tendenza alla saturazione in prossimità dei 16 Gauss. Questo avviene per le diverse potenze considerate.

Per ottenere un compromesso accettabile tra amplificazione del segnale e una leggera distorsione del segnale abbiamo scelto di fissare l'ampiezza di modulazione A_{MOD} a 8 Gauss come valore ottimale per la successiva caratterizzazione di questi materiali in termini di risposta alla dose impartita.

6.5 Dipendenza del segnale ESR dalla potenza delle microonde

In questa sezione è mostrato lo studio del segnale ESR dei dosimetri a base di fenoli al variare della potenza delle microonde inviate in cavità in fase di misura. Lo studio è stato effettuato sugli stessi dosimetri utilizzati nella precedente sezione (13 Gy con fotoni da 6 MV).

Le letture sono state condotte fissando un'orientazione del campione rispetto ai magneti del campo magnetico principale (\mathbf{B}) e fissando a 6 il numero di accumulazioni. L'ampiezza del campo modulante è stata inizialmente scelta al valore di 5.00 G e successivamente l'andamento del segnale ESR è stato valutato anche per valori di 1.00 e 8.00 G. Le misure sono state realizzate variando il valore della potenza delle microonde inviate in cavità Pot_{MW} e nello specifico da 0.1 a 100 mW. In Figura 6.7 sono riportati alcuni spettri ESR acquisiti a diversi valori di potenza delle microonde. Dalla Figura 6.7 emerge che variare al crescere del valore della potenza inviata (Pot_{MW}) il segnale ESR non ha un comportamento monotono in quanto l'applicazione di un elevato valore di potenza innesca nel campione fenomeni di saturazione di potenza che riducono l'assorbimento ESR. Appare pertanto necessario condurre uno studio più accurato. In Figura 6.8 è mostrato l'andamento dell'ampiezza picco-picco per un dosimetro di IRGANOX® 1076 irradiato con fotoni da 6 MV impartendo una dose di 13 Gy variando il valore delle potenze inviate.

La Figura 6.8 mette in evidenza che un valore eccessivo della potenza a microonde non è vantaggioso per le misure ESR. L'effetto iniziale di crescita del segnale al crescere della potenza appare lineare fino a

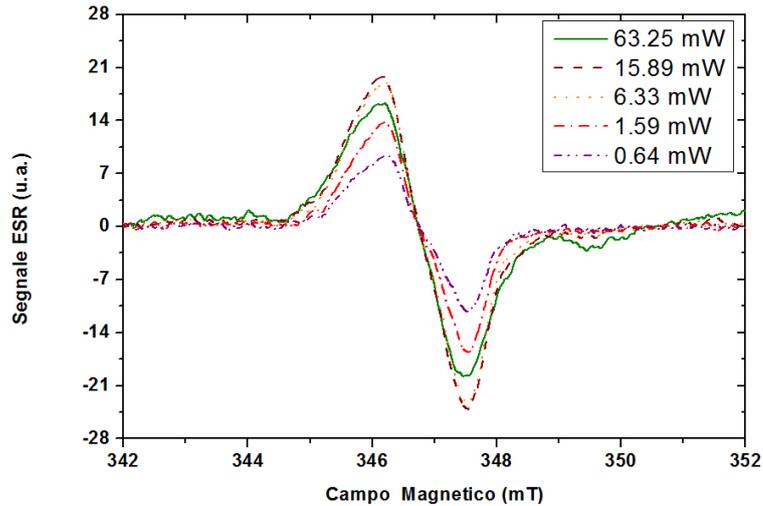


Figura 6.7: Spettri ESR di un fenolo irradiato con 13 Gy a Fotoni da 6 MV letto fissando l'ampiezza del campo magnetico modulante a 5.00 Gauss e variando il valore della potenza delle microonde inviate in cavità. I grafici sono realizzati con valori crescenti di Pot_{MW} nello specifico 0.64, 1.59, 7.00, 6.33, 15.89 e 63.35 mW.

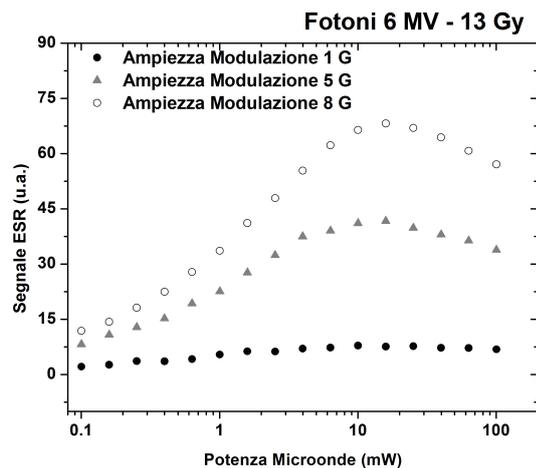


Figura 6.8: Andamento dell'ampiezza picco-picco per un dosimetro di IRGANOX® 1076 irradiato con fotoni da 6 MV irradiato con 13 Gy variando il valore della potenza delle microonde inviate in cavità da 0.1 a 100 mW. Il grafico è realizzato per tre diversi valori di ampiezza di modulazione fissati: 1.00, 5.00 e 8.00 Gauss.

circa 6 mW e successivamente inizia ad avere un andamento di tipo saturativo fino ad una riduzione del segnale per potenze superiori 15 mW e questo avviene per le diverse A_{MOD} considerate. Scopo di questo studio è stata la ricerca di un ottimale valore di potenza da inviare in cavità Pot_{MW} al fine di ottenere un segnale ESR il più grande possibile, ma senza indurre fenomeni saturativi. Appare ragionevole scegliere 4.00 mW come valore ottimale per le successive applicazioni dosimetriche.

6.6 Risposta ESR a vari fasci

Tra i vari obiettivi di questo lavoro vi è anche lo studio della risposta ESR di questi particolari dosimetri sottoposti a diversi fasci di radiazioni in termini di tipologia di particella ed energia. La caratterizzazione di questi materiali é stata effettuata utilizzando irraggiamenti con fotoni da 6 MV da acceleratore lineare utilizzato in ambito clinico ed affiancando irraggiamenti con fasci di elettroni a diverse energie (7, 10 e 14 MeV).

Si ricorda che le curve mostrate nelle Figure 6.6 e 6.8 sono caratteristiche del materiale studiato tramite Spettroscopia ESR. In letteratura sono presenti diversi esempi di questo tipo [51,52] dove é mostrato che le curve dell'ampiezza picco-picco del segnale ESR ottenute variando A_{MOD} e Pot_{MW} sono caratteristiche del radicale studiato. Nel caso di molecole complesse (per esempio l'alanina che ha 3 radicali come é stato mostrato nel Capitolo 2) uno studio di questo tipo permette di individuare, distinguere e caratterizzare i radicali formati a seguito di irraggiamento.

Un analogo studio a quello presentato nelle precedenti sessioni (studio del segnale ESR al variare dell'ampiezza del campo magnetico modulante A_{MOD} e della potenza delle microonde inviate in cavità) é stato condotto su diversi dosimetri a base di Fenoli irradiati con 13 Gy ed utilizzando Fotoni da 6 MV ed Elettroni con energia nominale di 7 MeV, 10 MeV e 14 MeV. I valori ottenuti sono stati normalizzati al valore massimo.

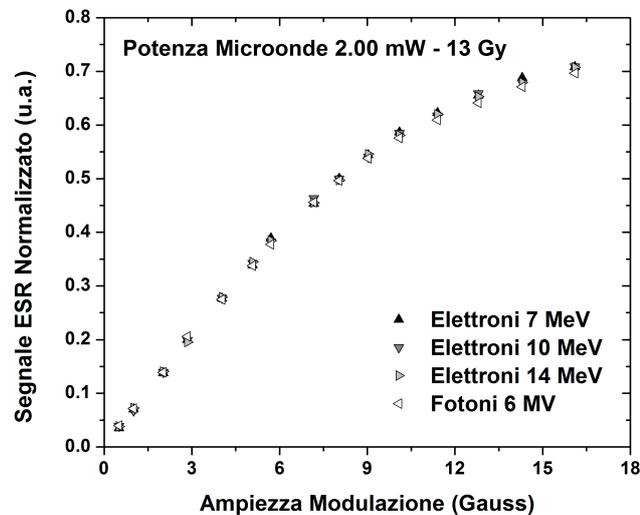


Figura 6.9: Andamento dell'ampiezza picco-picco per i dosimetri di IRGANOX® 1076 irradiati con fotoni da 6 MV ed elettroni da 7, 10 e 14 MeV impartendo ad ogni campione lo stesso valore di dose (13 Gy) variando il valore dell'ampiezza modulante da 0.5 a 16 Gauss ed utilizzando 2.00 mW come potenze delle microonde.

Le Figure 6.9 e 6.10 mostrano che, al variare della tipologia di fascio e dell'energia utilizzato, il comportamento ESR del composto fenolico considerato é del tutto equivalente. Il radicale formato a causa della dose impartita é analogo per ogni tipo di irraggiamento realizzato.

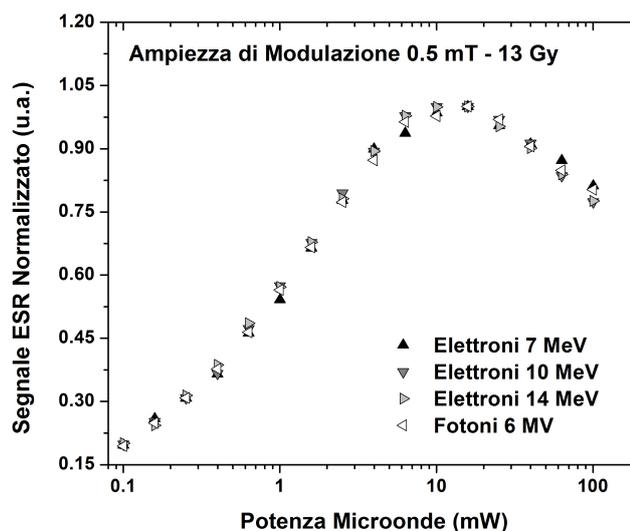


Figura 6.10: Andamento dell'ampiezza picco-picco per i dosimetri di IRGANOX® 1076 irradiati con fotoni da 6 MV ed elettroni da 7, 10 e 14 MeV impartendo ad ogni campione lo stesso valore di dose (13 Gy) variando il valore della potenza delle microonde inviate in cavità da 0.1 a 100 mW ed utilizzando 5.00 Gauss come valore di ampiezza di modulazione.

6.7 Risposta ESR in dose

Il passo successivo é stato quello di realizzare delle curve di calibrazione utilizzando le diverse configurazioni di irraggiamento per poi testare le potenzialità dosimetriche di questi materiali. Le curve di calibrazione sono state realizzate con 8 punti di dose: 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 e 13.0 Gy. Per ogni punto sono stati irradiati 3 differenti dosimetri. I dosimetri sono stati letti utilizzando come parametri di acquisizione quelli trovati precedentemente ovvero:

- la centratura del campo magnetico principale B **347.0 mT**,
- l'ampiezza di scansione del campo B (ΔB_{sweep}) **10.0 mT**,
- la risoluzione N **1024 punti**,
- il numero di scansioni **4**,
- la potenza incidente sulla cavità Pot_{MW} **4.00 mW**,
- l'ampiezza del campo modulante A_{MOD} **0.8 mT**,
- la frequenza del campo modulante **50.0 kHz**,
- il tempo di scansione **42 secondi**,
- la costante di tempo **163 ms**.

All'interno di ciascun campione piccole disomogeneità possono tradursi in una dipendenza dell'intensità del segnale ESR dall'orientazione in cavità. Per compensare questi effetti di anisotropia lo spettro di ciascun campione é stato registrato per quattro differenti orientazioni del campione rispetto alla normale

all'asse del tubo di quarzo inserito in cavità. Tutte le misure sono normalizzate per le masse del dosimetro letto. Ogni punto è pertanto la media di 12 misure e le barre d'errore rappresentano una deviazione standard (SD).

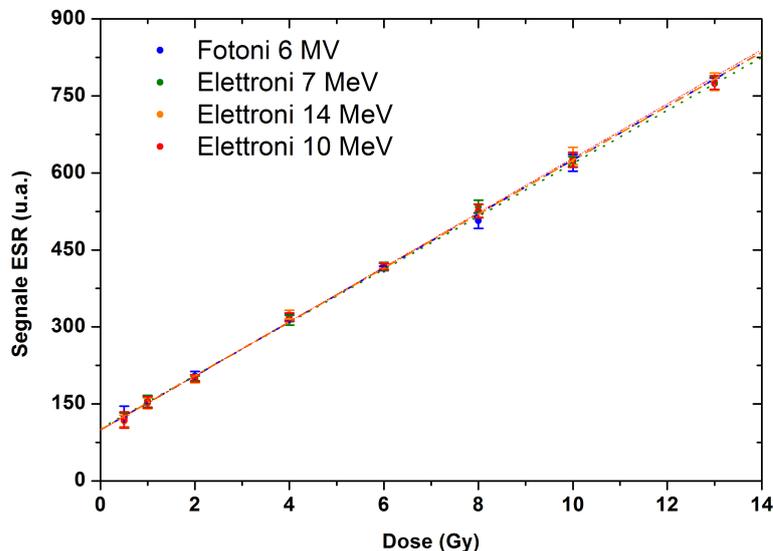


Figura 6.11: Risposta ESR dei dosimetri di IRGANOX® 1076 irradiati con fotoni da 6 MV ed elettroni da 7, 10 e 14 MeV al variare della dose impartita da 0.5 a 13 Gy.

La Figura 6.11 mostra l'andamento della risposta in dose dei dosimetri al variare del tipo di fascio e dell'energia. Le misure sperimentali così ottenute sono state fittate utilizzando una regressione lineare (*fit pesato*) con intercetta non nulla tramite l'equazione 6.3:

$$ESR_{SIGNAL} = m \times dose + q \quad (6.3)$$

dove m e q sono rispettivamente la pendenza e l'intercetta della retta considerata. I parametri dei fit, realizzati con Origin, così ottenuti sono riportati nelle Figure 6.12 e 6.13 riportate di seguito.

Dalle Figure 6.12 e 6.13 è possibile affermare che i dosimetri fenolici hanno una risposta ESR in dose del tutto analoga per i vari fasci di particelle e le energie considerate. Tale risultato era del tutto atteso visto quanto era emerso dalle Figure 6.9 e 6.10.

Abbiamo trovato dunque che le curve di calibrazione sono del tutto confrontabili tra loro entro 1 deviazione standard; ciò suggerisce l'indipendenza della risposta ESR dal tipo di fascio e dall'energia per i fasci utilizzati.

Un'ulteriore analisi può essere effettuata tramite la normalizzazione in termini di dose utilizzando la seguente equazione [117]:

$$I_{Corretta} = \frac{I_{Misurata}}{D} \quad (6.4)$$

dove $I_{Corretta}$ è l'intensità del segnale ESR corretto, $I_{Misurata}$ è l'intensità del segnale ESR misurato come ampiezza picco-picco e D la dose impartita. Un grafico dell'intensità corretta in funzione della dose impartita è mostrato in Figura 6.14.

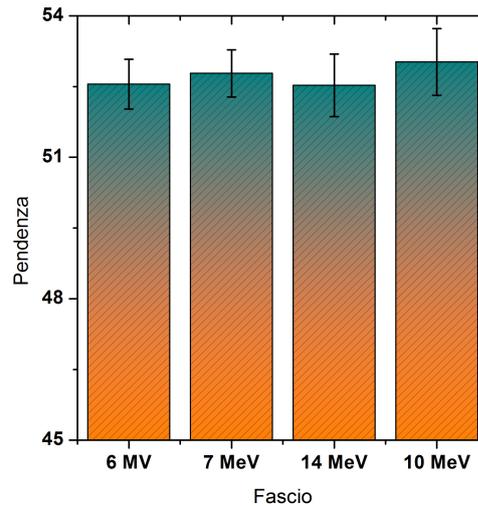


Figura 6.12: Valori della **pendenza** con relativo errore ottenuti dal fit lineare pesato della risposta ESR degli IRGANOX® 1076 irradiati con fotoni da 6 MV ed elettroni da 7, 10 e 14 MeV al variare della dose impartita da 0.5 a 13 Gy.

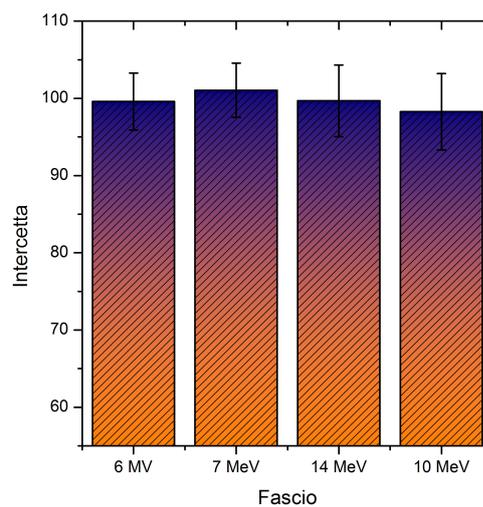


Figura 6.13: Valori dell'**intercetta** con relativo errore ottenuti dal fit lineare pesato della risposta ESR degli IRGANOX® 1076 irradiati con fotoni da 6 MV ed elettroni da 7, 10 e 14 MeV al variare della dose impartita da 0.5 a 13 Gy.

Seguendo quanto esposto in [117], il passo successivo è stato quello di includere durante la normalizzazione anche un fattore correttivo dovuto al *rumore di fondo*. Nello specifico si ricorda che l'intensità del segnale ESR è dovuto ai radicali prodotti dalla dose somministrata e pertanto appare ragionevole che la curva del *fit lineare* abbia valore di intercetta nulla ovvero deve passare per lo zero. Il valore di q 6.3 è legato solo al segnale di fondo totale.

Questo segnale di fondo è dovuto principalmente a tre fattori:

1. radicali creati nei pellets di fenoli durante le fasi di fabbricazione,
2. impurità del tubo quarzo o contaminazioni della cavità,

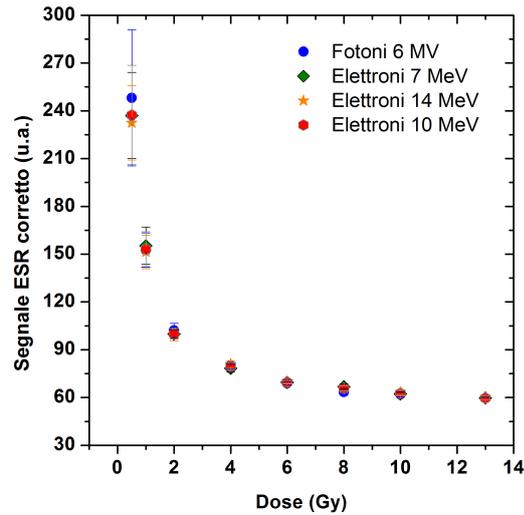


Figura 6.14: Segnale ESR normalizzato per la dose impartita relativo ai dosimetri di IRGANOX® 1076 irradiati con fotoni da 6 MV ed elettroni da 7, 10 e 14 MeV al variare della dose impartita da 0.5 a 13 Gy senza correzione per il rumore di fondo.

3. rumore dovuto all'elettronica del dispositivo.

Una correzione che tiene conto di tutti questi fattori può essere effettuata utilizzando la seguente formula:

$$I_{Corretta} = \frac{I_{Misurata} - q}{D} \quad (6.5)$$

dove q è il valore dell'intercetta ottenuto dalla retta di regressione. Un grafico dell'intensità corretta per il segnale di fondo in funzione della dose impartita è mostrata in Figura 6.15.

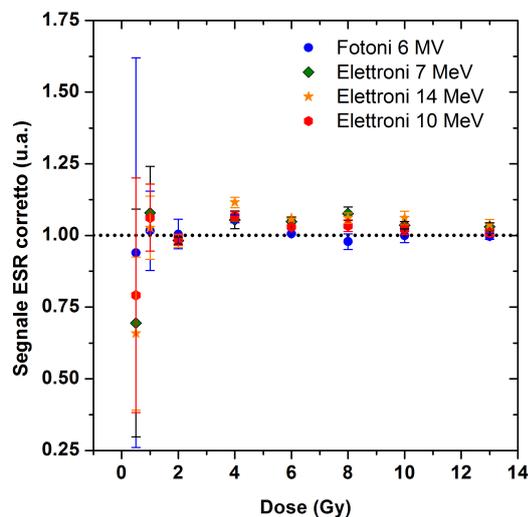


Figura 6.15: Segnale ESR normalizzato per la dose impartita relativo ai dosimetri di IRGANOX® 1076 irradiati con fotoni da 6 MV ed elettroni da 7, 10 e 14 MeV al variare della dose impartita da 0.5 a 13 Gy con correzione per il rumore di fondo.

La Figura 6.15 mostra un risultato del tutto atteso: la deviazione standard diminuisce al crescere della dose somministrata che per le dosi sotto 1 Gy è molto più grande in confronto con quella relativa alle dosi

più elevate. Questa figura mette in evidenza la compatibilità tra i dati e il metodo di correzione.

È anche interessante vedere dalla Figura 6.15 che l'intensità del segnale ESR normalizzato a 0.5 Gy è sempre inferiore alla unità per tutte le quattro curve. Solitamente la curva di calibrazione devia dalla linearità a basse dosi.

Un'ulteriore analisi svolta è stata la misura del **Limite Minimo di Dose Rivelabile LMD** (anche chiamata *Lowest Detectable Dose LDD*) è stata calcolata seguendo il metodo suggerito da Bartolotta *et al.*, (1993) [118]. La procedura seguita è stata caratterizzata dalla misura di 4 differenti campioni non irradiati (*Bianco*) e dalla valutazione del segnale ESR con la relativa deviazione standard. Per la stima della **LMD** si è proceduto alla risoluzione del seguente sistema:

$$\begin{cases} y = I_{Bianco} + 3 \times SD \\ y = m \times LMD + q \end{cases} \rightarrow LMD = \frac{I_{Bianco} + 3 \times SD - q}{m} \quad (6.6)$$

dove I_{Bianco} è il valore medio del segnale ESR misurato sui campioni non irradiati, SD è la Deviazione Standard dovuta alle diverse misure dei campioni non irradiati, m e q sono rispettivamente la pendenza e l'intercetta medie delle regressioni lineari riportate in Figura 6.12 [118].

Utilizzando la 6.6 il valore del **Limite Minimo di Dose Rilevabile** ottenuto è di circa $0.7 Gy$.

Questo risultato era del tutto aspettato in quanto i campioni non irradiati mostrano un'evidente ampiezza picco-picco e il valore della Deviazione Standard è paragonabile con il segnale stesso.

Sono attualmente in atto studi per il miglioramento della tecnica di fabbricazione di questi dosimetri per poter minimizzare la creazione di radicali in fase di preparazione.

6.8 Andamento del segnale nel tempo

L'evoluzione temporale del segnale ESR dei dosimetri di IRGANOX[®] 1076 sottoposti a vari tipi di irraggiamento è stata monitorata al fine di studiare la stabilità degli effetti radio-indotti utilizzati come indicatori dosimetrici.

In particolare è stata analizzata l'ampiezza picco-picco del segnale ESR in funzione del tempo trascorso dall'irraggiamento durante un periodo di quarantacinque giorni ovvero 1100 ore. È stato seguito nel tempo l'andamento del segnale ESR di 4 dosimetri (uno per ogni tipo di irraggiamento) utilizzati per la costruzione delle curve di calibrazione ed irradiati con $13 Gy$. La Figura 6.16 riassume e mostra i risultati dell'analisi condotta.

Il trend trovato è analogo per ogni campione monitorato nel tempo ovvero che il segnale indotto dall'irraggiamento si può considerare stabile nelle prime 500 ore dopo l'irraggiamento, subendo una perdita di circa il 2% che è dello stesso ordine di grandezza dell'incertezza sperimentale. Nelle successive ore, da 500 a 1100, la perdita massima di segnale arriva ad un massimo valore del 4% (valore quasi confrontabile con l'incertezza dello strumento).

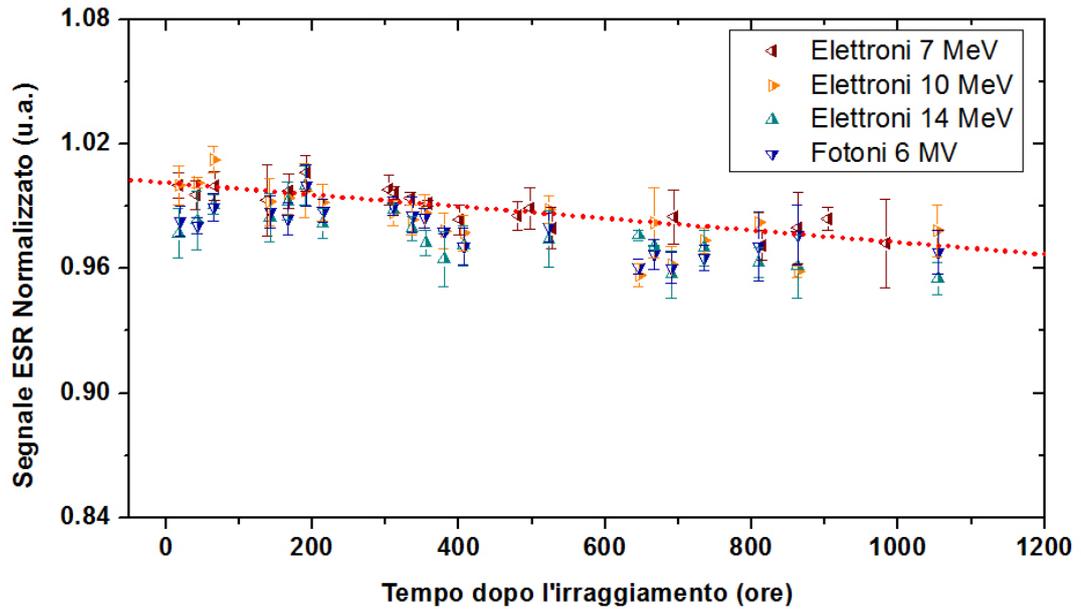


Figura 6.16: Evoluzione temporale, fino a 1100 ore, del segnale ESR per dei dosimetri IRGANOX[®] 1076 irradiati con fotoni da 6 MV ed elettroni da 7, 10 e 14 MeV (Dose impartita 13 Gy).

6.9 Una prima applicazione per uso clinico

Le analisi ESR fino ad ora descritte hanno permesso di valutare il comportamento dei dosimetri a base di fenoli IRGANOX[®] 1076 sottoposti a diversi tipi di irraggiamento. La ricerca dei parametri ottimali per la lettura ESR, l'indipendenza della risposta ESR del picco radio-indotto da diversi fasci di irraggiamento, la stabilità nel tempo dei radicali radio-indotti e la linearità della risposta nel *range* clinico investigato, sembrano indicare questo particolare composto fenolico tra i nuovi materiali utilizzabili per la dosimetria ESR.

In questa sezione verrà mostrato un caso di stima dosimetrica utilizzando i dosimetri fenolici precedentemente caratterizzati. L'idea di base è quella di studiare la risposta in dose e quindi le potenzialità dei dosimetri a base di IRGANOX per un fascio di fotoni da 6 MV da acceleratore lineare utilizzato in ambito radioterapico e determinare l'andamento della dose in profondità.

Per fare questo è stato realizzato un apposito fantoccio costituito da una lastra di plexiglass (dimensioni 20.0 cm, 4.5 cm e 1.2 cm); lungo la dimensione maggiore sono stati realizzati dei fori profondi 1.0 cm e di diametro 4.0 mm. Il primo foro è realizzato ad 1 mm dal bordo e successivamente tutti gli altri a distanza di 5 mm per i primi 15 e a distanza di 9 mm per i successivi: in questo modo si riesce a studiare una profondità di circa 14 cm. L'irraggiamento è stato condotto circondando il fantoccio di plexiglass con cuscini gel di acqua solida e lastre di PMMA in modo tale da non avere aria intorno al fantoccio e garantire

le condizioni di **Equilibrio dei Secondari Carichi** (CPE). È stata impartita una dose di 12 Gy con un campo 15×15 ed SSD 100 cm.

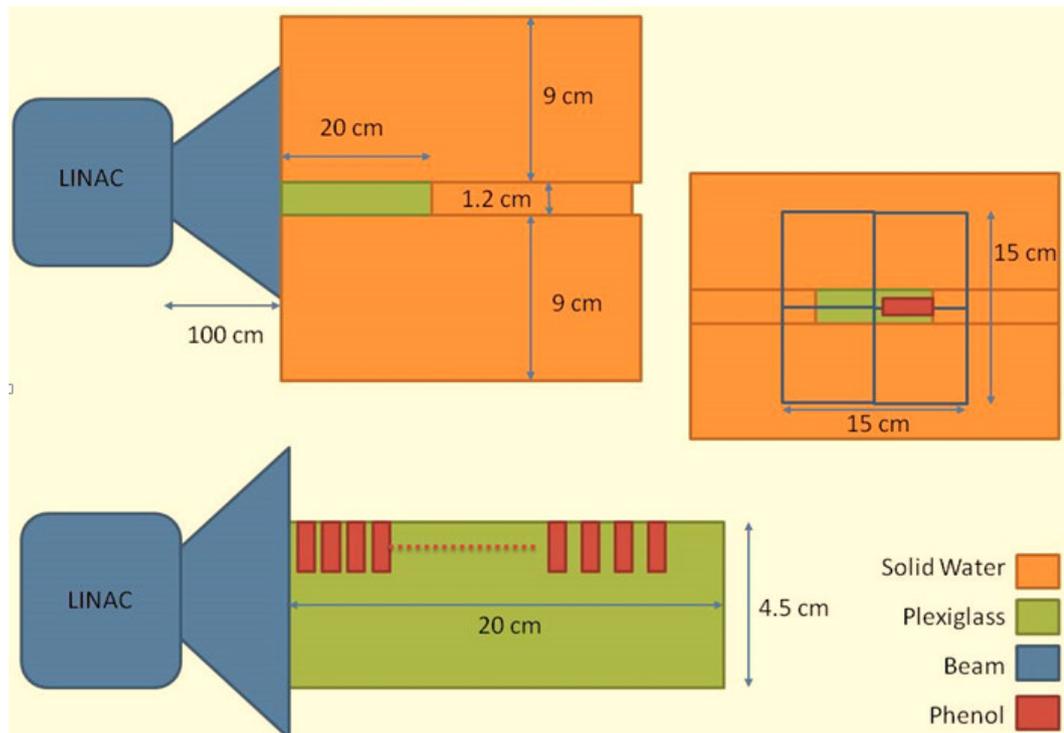


Figura 6.17: Schema del Set-up sperimentale dell'irraggiamento con fotoni da 6 MV per lo studio della dose in profondità.

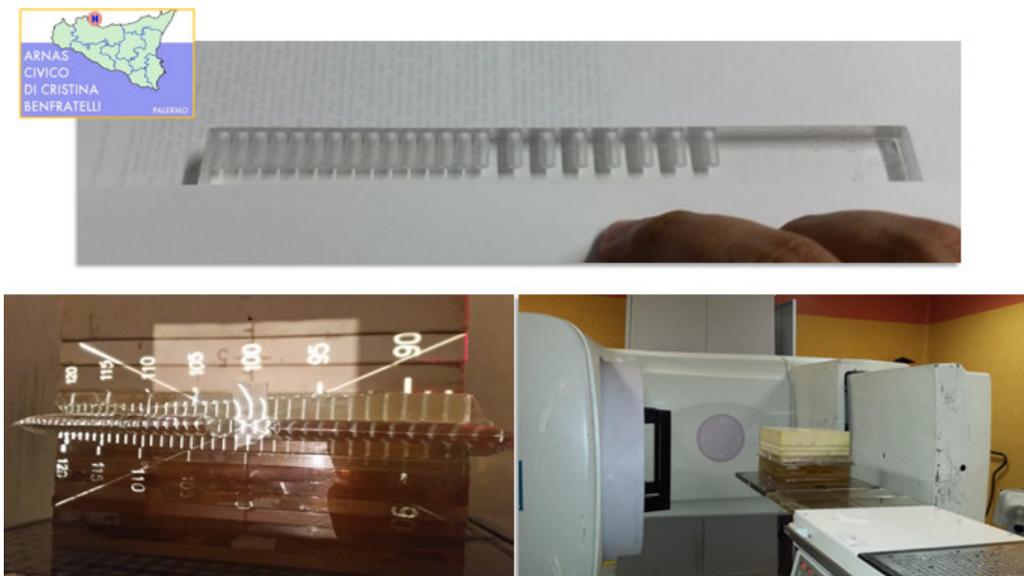


Figura 6.18: Foto del Set-up sperimentale dell'irraggiamento con fotoni da 6 MV per lo studio della dose in profondità.

La direzione di propagazione del fascio è quella di posizione dei dosimetri; uno schema dettagliato è mostrato in Figura 6.17, mentre in Figura 6.18 sono riportate alcune immagini relative alla centratura del campo di irraggiamento e del set-up sperimentale.

Per ogni foro (posizione) é stato utilizzato un dosimetro e per aumentare la statistica, ogni dosimetro é stato letto in 6 posizioni differenti attorno all'asse del tubo di quarzo.

Le letture ESR sono state effettuate utilizzando i parametri ottimali precedentemente indicati.

Per la stima dei valori di dose abbiamo fatto uso della curva di calibrazione ricavata precedentemente.

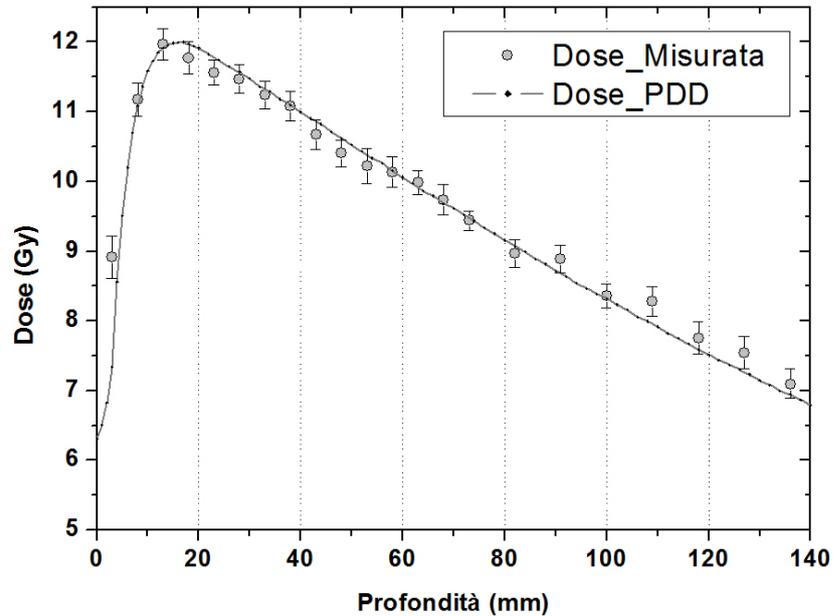


Figura 6.19: Dose in profondità calcolata con i dosimetri a base di IRGANOX[®] 1076 e, per confronto, PDD dell'acceleratore utilizzato relativa al campo di irraggiamento $15 \times 15 \text{ cm}^2$.

Come si può vedere dalla Figura 6.19 i dosimetri a base di IRGANOX[®] 1076 riescono a ricostruire molto bene il profilo di dose in profondità. Il valore misurato si discosta dalla PDD per un massimo del 2.5 % e in media al di sotto del 2 %.

6.10 I Fenoli e la Dosimetria Neutronica

Viste le potenzialità e le caratteristiche che questi materiali hanno mostrato per le applicazioni dosimetriche, sono stati condotti diversi studi dosimetrici in condizioni di irraggiamento non convenzionali e i risultati ottenuti sono già presenti in letteratura [12, 13, 30].

Sono stati studiati dosimetri a base di IRGANOX[®] 1076 sia sotto forma di pellets [12, 13] che sotto forma di film sottili [30] e con questi materiali sono state condotte:

1. stime dosimetriche per un fascio di fotoni da ⁶⁰Co [12] presso l'irradiatore IGS-3 del DEIM dell'Università di Palermo ed il *range* di dose studiato è stato da 0 a 60 *Gy*.
2. stime dosimetriche in un campo misto (neutroni, gamma) composto principalmente da neutroni termici presso reattore nucleare di ricerca del tipo TRIGA Mark II del Laboratorio Energia Nucleare Applicata (L.E.N.A.) dell'Università di Pavia [13, 30].

Vengono ora presentati i principali risultati ottenuti dall'analisi tramite ESR delle proprietà dosimetriche dei campioni dei fenoli IRGANOX[®] 1076 e dei fenoli IRGANOX[®] 1076 con l'aggiunta di Gd₂O₃ (5% in peso della miscela finale). I campioni sono stati esposti ad un campo misto (neutroni, gamma) composto principalmente da neutroni termici e ad un fascio di fotoni da ⁶⁰Co. La scelta del tipo di irraggiamenti è stata dettata dall'esigenza di analizzare la risposta di questi rivelatori a fasci standard di fotoni e a fasci misti complessi di neutroni e fotoni.

La scelta del Gadolinio come additivo è motivata dalla sua elevata sezione d'urto per il fenomeno della cattura di neutroni termici [53, 119].

Un gruppo di dosimetri fenolici preparati con e senza ossido di Gadolinio è stato sottoposto ad irraggiamento a fotoni gamma da ⁶⁰Co, presso l'irradiatore IGS-3 del Dipartimento di Energia, Ingegneria dell'Informazione e Modelli Matematici dell'Università di Palermo. Ai campioni sono state impartite le dosi di 12, 24, 36, 48 e 60 *Gy* con un *dose rate* di 9.43 *Gy* al minuto. Un secondo gruppo di campioni preparati con e senza ossido di Gadolinio è stato sottoposto ad irraggiamento con neutroni termici al reattore Triga Mark II del LENA di Pavia. Per l'irraggiamento i dosimetri sono stati alloggiati tre per volta in contenitori cilindrici di Teflon, preparati ad hoc, di altezza 1.9 *cm* e diametro 2.1 *cm*. Per evitare un reciproco schermaggio dei dosimetri e per garantire che in ogni irraggiamento ciascuno ricevesse la medesima fluena i contenitori sono stati orientati con asse parallelo alla direzione del fascio. I valori delle fluene neutroniche fornite sono state misurate tramite metodi di attivazione e sono compresi tra 10¹¹ *cm*⁻² e 10¹⁴ *cm*⁻². Per ogni tipologia di irraggiamento e per ciascun valore di dose sono stati irradiati tre dosimetri nelle stesse condizioni. Per le letture ESR dei campioni con Gadolinio è stato necessario settare l'ampiezza dell'intervallo di campo magnetico a 20.0 *mT*. Tale variazione è giustificata dal fatto che la presenza del Gadolinio introduce nello spettro ESR una linea di tendenza e per sottrarla allo spettro è necessario avere a disposizione una maggiore ampiezza di scansione di campo magnetico.

6.10.1 Irraggiamenti a Fotoni γ da ^{60}Co

La radiosensibilità dei dosimetri considerati al fascio di fotoni γ del ^{60}Co e al fascio misto di neutroni termici è stata valutata a partire dalle curve di calibrazione costruite come l'ampiezza picco-picco media h_r (3 campioni per punto dose letti con 4 orientazioni differenti rispetto l'asse del campo magnetico statico) del segnale ESR normalizzato alla massa *versus* la dose da fotoni γ o la fluenza neutronica.

In primo luogo è stata valutata la sensibilità a fotoni γ da parte del tipo di fenoli presi in considerazione. Abbiamo quindi confrontato la risposta ESR alla dose di irraggiamento da fotoni γ del ^{60}Co dei dosimetri di IRGANOX[®] 1076 semplici con quella relativa ai dosimetri IRGANOX[®] 1076 con l'aggiunta del Gadolinio nell'intervallo di dose 12-60 Gy (Figura 6.20).

Le barre d'errore presenti in figura corrispondono ad una deviazione standard. I dati mostrati sono stati analizzati tramite fit lineare con la funzione:

$$h_r = a + b_{\text{gamma}} \times D_{\text{gamma}} \quad (6.7)$$

dove a e b , sono i parametri del fit rispettivamente l'intercetta e la pendenza (quest'ultima è legata alla sensibilità della risposta di questi dosimetri alla dose da γ).

In particolare le curve di calibrazione forniscono anche un'informazione sull'effetto che l'additivo ha sulla risposta ESR di questi composti fenolici.

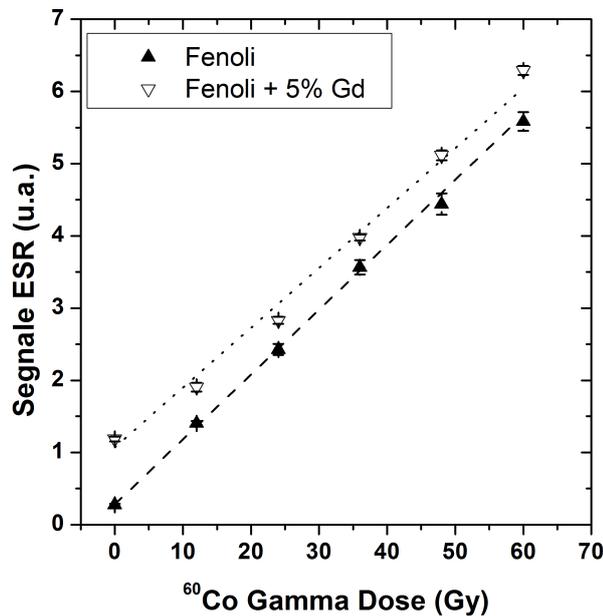


Figura 6.20: Risposta ESR h_r di dosimetri fenolici con e senza aggiunta di ossido di Gadolinio irradiati con fasci di fotoni gamma del ^{60}Co .

Come è visibile dai risultati ottenuti dalla regressione lineare (Figura 6.20 e dalla Tabella 6.1), la risposta dei dosimetri mostra un buon andamento lineare nel range di dose tra 12 e 60 Gy. I coefficienti di correlazione lineare R^2 ottenuti sono 0.9990 e 0.9956 rispettivamente per i campioni senza e con il Gd_2O_3 .

Tipo di Dosimetro	a	b (<i>sens.</i>)	R^2
Fenoli	0.20 ± 0.03	0.0599 ± 0.0010	0.9990
Fenoli-Gd ₂ O ₃	0.41 ± 0.06	0.0560 ± 0.0015	0.9956

Tabella 6.1: Parametri della regressione lineare per il set di dati riportati in Figura 6.20 per IRGANOX[®] 1076 con e senza ossido di Gadolinio irradiati con fasci di fotoni da ⁶⁰Co.

Inoltre i dosimetri IRGANOX[®] 1076 semplici e IRGANOX[®] 1076 con l'aggiunta del Gadolinio hanno sensibilità confrontabili entro tre deviazioni standard. Dunque la presenza del Gadolinio non comporta significative variazioni nella risposta a fotoni γ . Ciò vuol dire che l'aggiunta di una bassa percentuale (5% in peso) di ossido di Gadolinio non ha modificato la sezione d'urto per interazione con i fotoni γ del ⁶⁰Co.

6.10.2 Irraggiamenti a neutroni termici

Dopo queste analisi abbiamo effettuato misurazioni con l'obiettivo di studiare la sensibilità di questi composti fenolici con e senza Gadolinio irradiati con fasci di neutroni. La Figura 6.21 mostra le curve di calibrazione di segnale ESR in funzione della fluensa neutronica per i due tipi di dosimetri oggetto di indagine nel campo delle fluense tra 10^{11} to 10^{14} n cm⁻². Le barre di errore corrispondono a una deviazione standard. I dati nell'intervallo considerato sono stati fittati con una funzione lineare del tipo:

$$h_r = a + b_{neutron} \times \Phi_{neutron} \quad (6.8)$$

dove a e b , sono i parametri del fit rispettivamente intercetta e pendenza della risposta lineare ad irraggiamenti con neutroni.

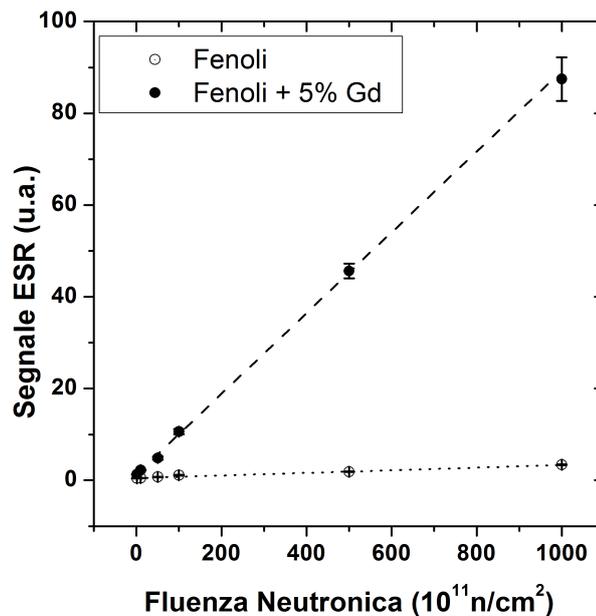


Figura 6.21: Risposta ESR h_r di dosimetri fenolici con e senza aggiunta di ossido di Gadolinio in funzione della fluensa neutronica.

Tipo di Dosimetro	a	b (<i>sens.</i>) ($\times 10^{-14}$)	R^2
Fenoli	0.29 ± 0.03	1.75 ± 0.10	0.9859
Fenoli-Gd ₂ O ₃	0.75 ± 0.05	53 ± 2	0.9999

Tabella 6.2: Parametri della regressione lineare per il set di dati riportati in Figura 6.21 per IRGANOX[®] 1076 con e senza ossido di Gadolinio irradiati con fasci di neutroni.

Anche per questo (vedi Figura 6.21 e Tabella 6.2) campo di irradiazione, i valori dei coefficienti di correlazione R^2 indicano l'elevata correlazione dei dati sperimentali e delle curve di best fit, infatti $R^2=0.9859$ per dosimetri di IRGANOX[®] 1076 e $R^2=0.9999$ per dosimetri di IRGANOX[®] 1076 con Gadolinio. La figura 6.21 mostra che l'aggiunta di ossido di Gadolinio (5% in peso) migliora la sensibilità ai neutroni di un ordine di grandezza. L'aggiunta di questo additivo aumenta quindi la produzione di radicali liberi in dosimetri drogati rispetto ai dosimetri di fenoli semplici.

Il comportamento osservato può essere giustificato considerando sia la sezione d'urto di cattura neutronica degli additivi che le proprietà di rilascio di energia delle particelle secondarie nei campioni. L'ossido di Gadolinio aumenta la sensibilità ai neutroni e ciò è dovuto all'elevata sezione d'urto di cattura per i neutroni termici dei suoi isotopi (valore medio di $\sigma_{th} \sim 50\,000$ barns) e al fatto che gli elettroni di conversione interna e gli elettroni Auger sono in grado di rilasciare la loro energia al di fuori dei micro-cristalli di ossido di Gadolinio, ma ancora all'interno del dosimetro, perché i loro percorsi hanno una lunghezza rispettivamente di alcuni millimetri e di diversi nanometri.

6.10.3 La risposta Dosimetrica dei film sottili

Analogamente a quanto svolto per i pellets di fenoli irradiati con fasci di neutroni, abbiamo studiato la risposta ESR di film sottili a base di fenoli sottoposti ad irraggiamenti neutronici.

Lo scopo principale di questa campagna di misura è testare la dipendenza del segnale ESR e la sensibilità al variare della forma del dosimetro con il fine ultimo di utilizzare questi materiali per effettuare stime dosimetriche in campi di radiazione dove il gradiente di dose può essere elevato. Le analisi sono state condotte irradiando i film nello stesso *range* di fluensa neutronica utilizzata per i pellets e la risposta ESR è stata studiata per film con e senza l'aggiunta di ossido di Gadolinio. Trattandosi di materiali nuovi in forma non convenzionale, come prima analisi è stata confrontata la risposta ESR con quella di films sottili a base di alanina [120].

In Figura 6.22 è mostrato il *setup* di irraggiamento dei film a base di fenoli e dei film di alanina. L'irraggiamento è stato effettuato all'interno di blocchi di grafite per evitare contaminazione di fotoni γ provenienti dall'interazione dei neutroni con gli idrogeni della plastica dei porta-campioni standard.

In modo del tutto analogo a quanto svolto per i pellets (funzioni del fit, parametri di lettura ESR e numero di misure) sono state costruite le curve di calibrazione (segnale ESR *vs* fluensa neutronica) e i risultati ottenuti sono mostrati nelle Figure 6.23 e 6.24 e nella Tabella 6.3 a seguire.

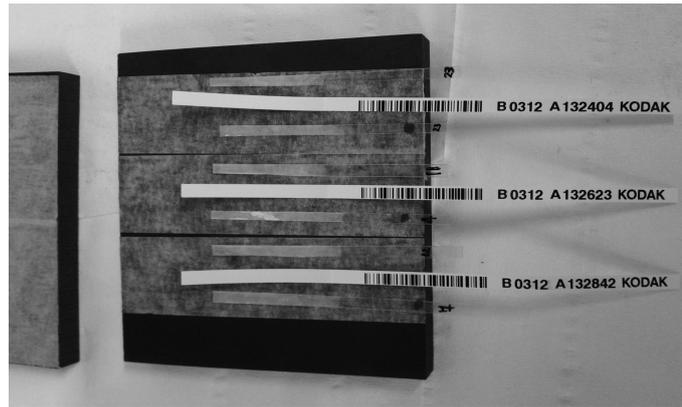


Figura 6.22: Set-up di irraggiamento dei film a base di fenoli e di alanina (film commerciali).

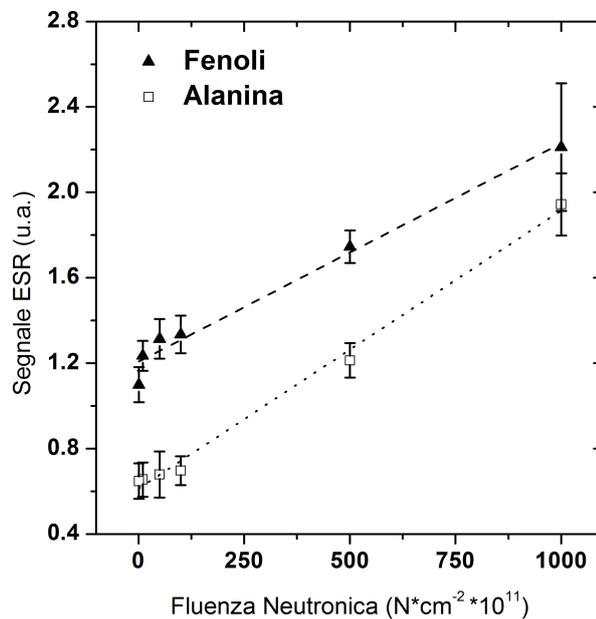


Figura 6.23: Segnale ESR h_r in funzione della fluenza neutronica per dosimetri a base di fenoli semplici e alanina.

Tipo di Dosimetro	q	m (sens.) ($\times 10^{-14}$)
Alanina	0.6 ± 0.2	1.30 ± 0.05
Fenoli	1.2 ± 0.1	1.02 ± 0.07
Fenoli con Gd_2O_3	1.6 ± 0.4	18.6 ± 0.8

Tabella 6.3: Parametri della regressione lineare dei dati per i vari set di dosimetri riportati nelle Figure 6.23 e 6.24.

Gli IRGANOX[®] 1076 sotto forma di film sottili rispondono in modo lineare al crescere della fluenza neutronica come mostrato in Tabella 6.3 dai coefficienti di correlazione lineare $R^2 = 0.9932$ per i films fenolici senza Gd, $R^2 = 0.9911$ per i film fenolici con Gd ed $R^2 = 0.9752$ per i film di alanina.

I valori dell'intercetta q sono differenti da zero in quanto i campioni non irradiati mostrano un segnale iniziale. Questi valori di intercetta sono comparabili entro due deviazioni standard.

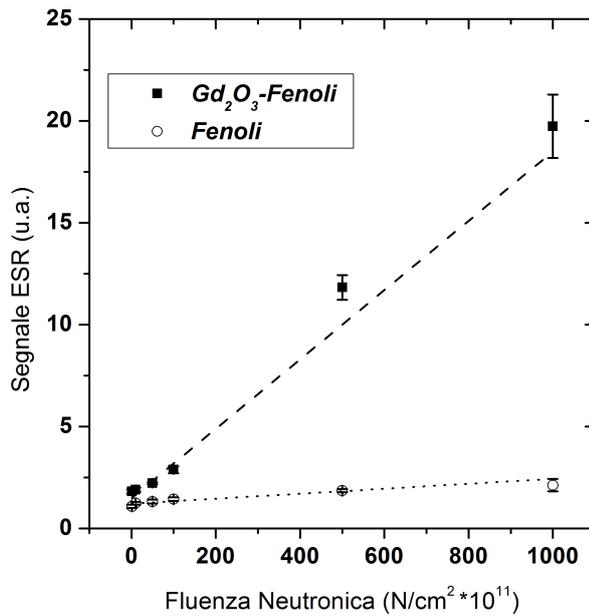


Figura 6.24: Segnale ESR h_r in funzione della fluensa neutronica per dosimetri fenolici con e senza Gadolinio.

L'aggiunta del Gadolinio al 5% in peso aumenta la sensibilità a neutroni di più di un ordine di grandezza. Questo risultato è del tutto analogo a quanto trovato per i pellets.

La sensibilità dei film a base di fenoli con Gd_2O_3 è più grande di 14 volte se confrontata con l'alanina mentre è 18 volte più grande se confrontata con quella del film a base di fenoli senza ossido di Gadolinio. Tale incremento è stato motivato in precedenza.

6.10.4 Analisi della Stabilità temporale

L'evoluzione temporale del segnale ESR dei dosimetri di IRGANOX[®] 1076 semplici e IRGANOX[®] 1076 con l'aggiunta del Gadolinio è stata monitorata al fine di studiare la stabilità degli effetti radio-indotti utilizzati come indicatori dosimetrici. In particolare è stata analizzata l'ampiezza picco-picco del segnale ESR come funzione del tempo trascorso dall'irraggiamento durante un periodo di quaranta giorni.

La Figura 6.25 mostra che nel caso dei campioni di fenoli semplici il segnale indotto dall'irraggiamento a fotoni γ si può considerare stabile nelle prime 1000 ore dopo l'irraggiamento, subendo una perdita di circa il 4% che è confrontabile con l'incertezza sperimentale. Nel caso dei dosimetri fenolici con ossido di Gadolinio il segnale radio-indotto è stabile nei primi tre giorni dall'irraggiamento e si riduce di non più del 3% nelle prime 500 ore dall'irraggiamento. A 800 ore dall'irraggiamento il segnale si è ridotto del 6%.

Nel caso dei dosimetri esposti a neutroni poiché i campioni sono stati irradiati a Pavia, le letture del segnale ESR sono state possibili solo qualche giorno dopo l'irraggiamento, per cui non è stato possibile seguirne l'evoluzione temporale del segnale ESR subito dopo l'irraggiamento.

Il segnale ESR è stato monitorato in questo caso per tempi compresi tra 170 ore e 800 ore dopo l'irraggiamento. La Figura 6.26 mostra che sino a 350 ore dall'irraggiamento sia per i dosimetri di

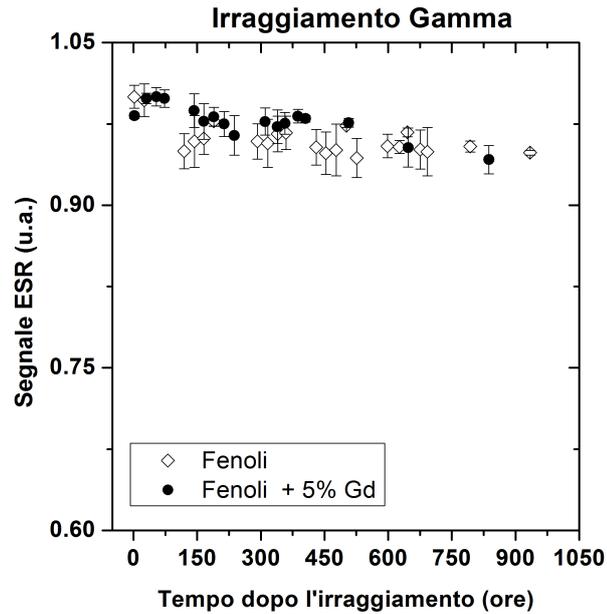


Figura 6.25: Evoluzione temporale dei dosimetri di fenoli con e senza aggiunta di ossido di Gadolinio dopo irraggiamento con fotoni gamma.

IRGANOX[®] 1076 che per i dosimetri di IRGANOX[®] 1076 con Gd₂O₃ il segnale ESR si riduce in maniera non significativa (il fading é minore del 3%).

Nel caso dei dosimetri addizionati con Gadolinio si osserva un fading continuo di circa il 4% a 500 ore dopo l'irraggiamento e dell'8% dopo 700 ore dall'irraggiamento.

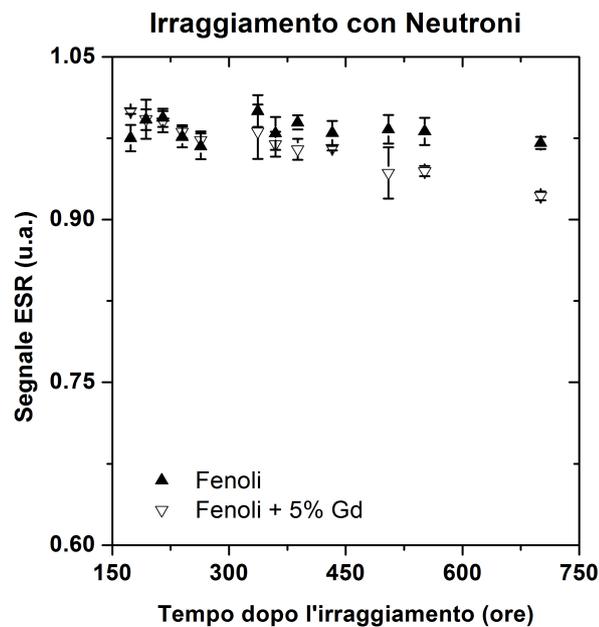


Figura 6.26: Evoluzione temporale dei dosimetri fenolici con e senza aggiunta di ossido di Gadolinio dopo irraggiamento con neutroni termici.

Questo comportamento é attribuibile alla presenza dell'additivo e un simile comportamento é stato trovato per i dosimetri a base di alanina e di tartrato di ammonio drogati con Gd_2O_3 . Una possibile causa di questo incremento del fading può essere giustificata dall'interazione del radicale fenolico con l'ossigeno del Gd_2O_3 riducendo la stabilità dei radicali radio-indotti.

Per completezza dello studio é stata seguita la stabilità nel tempo del segnale radio-indotto da neutroni sui film a base di fenoli con e senza Gadolinio e i risultati ottenuti sono mostrati nella Figura 6.27 di seguito.

Considerando che i campioni sono stati irradiati a Pavia, non é stato possibile misurare il segnale nelle prime ore dall'irraggiamento. Abbiamo pertanto seguito l'andamento del segnale ESR da 170 a 800 ore dopo l'irraggiamento.

In Figura 6.27 sono mostrati i *trend* temporali del segnale ESR dei film a base di IRGANOX[®] 1076 e IRGANOX[®] 1076 arricchiti con Gd_2O_3 nei trenta giorni successivi all'irraggiamento con neutroni.

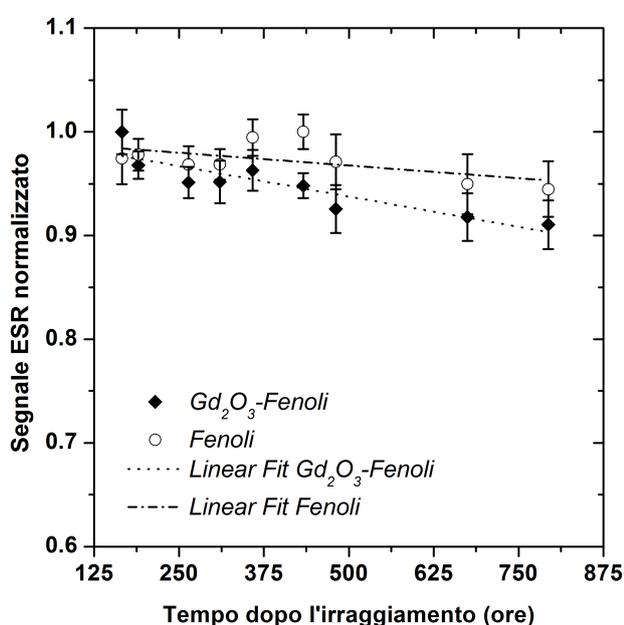


Figura 6.27: Evoluzione temporale del segnale ESR dopo l'irraggiamento con neutroni alla fluensa di $1.00 \times 10^{14} N/cm^2$ per film a base di fenoli con e senza l'aggiunta di ossido di Gadolinio.

Il segnale dei dosimetri senza ossido di Gadolinio esposti a neutroni mostra una piccola variabilità nel tempo: minore del 3.0% e comparabile con le incertezze strumentali tra 170 e 350 ore dall'irraggiamento e quindi può considerarsi stabile in questo intervallo temporale. Per questo composto la perdita massima del segnale dopo 800 ore dell'irraggiamento neutronico si assesta intorno al 5.0%.

Nel caso dei composti con l'ossido di Gadolinio, il segnale ESR mostra una perdita del 4.0% nelle prime 350 ore dopo l'irraggiamento (perdita confrontabile con l'incertezza strumentale) mentre si ha una perdita di circa 8.0% dopo le 700 ore.

Le attività di ricerca condotte durante il Triennio di Dottorato sono inserite all'interno dei progetti “*Neutron dosimetry and Radiation quality Measurements by ESR and TL (NORMET)*” (Project Leader: Prof. Maurizio Marrale), finanziato dal Gruppo V dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) e Progetto di Rilevante Interesse Nazionale (PRIN) 2011 dal titolo “*Sviluppo e applicazione di nuovi materiali per la dosimetria delle radiazioni ionizzanti*” (Project Leader: Prof. Francesco d'Errico) finanziato dal **Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca (MIUR)**. Quest'ultimo é una collaborazione tra le Università di Palermo, Pavia, Pisa, Cagliari, Milano e l'Istituto Nazionale di Metrologia di Torino che vede coinvolte diverse figure professionali (Fisici Applicati, Fisici Strutturisti, Chimici delle Radiazioni, Ingegneri Chimici, Ingegneri Nucleari ed Ingegneri Elettronici) e che ha come punto di forza la sinergia tra queste.

In modo coerente con le finalità dei due progetti, l'attività di ricerca condotta durante il Triennio di Dottorato é stata incentrata sullo sviluppo di nuovi materiali per la dosimetria delle radiazioni ionizzanti analizzati tramite metodologie fisiche avanzate. Tema principale della ricerca svolta é stato lo studio tramite Spettrofotometria UV-Vis, Rilassometria NMR e Imaging di Risonanza Magnetica Nucleare (MRI) di Dosimetri Gel di tipo Fricke arricchiti con l'indicatore di ioni metallici *Xylenol Orange* (FriXy Gel dosimeters-FXG).

Nel corso del Triennio, inoltre, sono stati studiati tramite Spettroscopia con Risonanza Paramagnetica Elettronica (EPR), materiali (convenzionali e non) per la dosimetria a stato solido.

Vengono adesso riassunti i risultati sperimentali delle analisi condotte su gel di Fricke mettendo in luce i limiti e le potenzialità di questi materiali per la Dosimetria delle Radiazioni Ionizzanti in ambito clinico e presentate le caratteristiche dosimetriche di particolari composti fenolici per la dosimetria **EPR** a stato solido.

Per quanto riguarda lo studio del gel di tipo Fricke sono state condotte indagini con varie tecniche sperimentali. Inizialmente sono state studiate delle soluzioni di Fricke, in quanto meno dispendiose in termini di costi di realizzazione e tempo di preparazione, e sono state caratterizzate tramite Spettrofotometria in Assorbanza ottica nel range UV-Vis. Per fare questo si é fatto uso di un indicatore ottico di ioni

metallici: nello specifico lo Xylenolo Orange.

Questa prima analisi ha permesso di stimare che la resa chimica del sistema dosimetrico di Fricke è di circa 0.043 ppm di ioni ferrici radio-indotti per Gy somministrato.

L'analisi è stata successivamente proseguita tramite misure in rilassometria NMR su gel di Fricke irradiati con fotoni da ^{60}Co per stimare il range di risposta lineare in dose di questi gel e valutarne la stabilità del segnale nel tempo. Identico studio è stato svolto per confronto su gel irradiati con un fascio di neutroni [4].

Sono stati studiati i comportamenti dei tempi di rilassamento longitudinale (T_1) e trasversale (T_2) della magnetizzazione a seguito di irraggiamento.

Abbiamo visto che il rateo di rilassamento R_2 (inverso di T_2) non è influenzato dalla dose somministrata, mentre il rateo di rilassamento R_1 (inverso di T_1) aumenta linearmente con la dose (sia per fotoni gamma che per neutroni).

Inoltre abbiamo visto che la valutazione dei tempi di rilassamento nucleare deve essere effettuata a tempi fissati dopo l'irraggiamento in quanto la stabilità del segnale non si mantiene nel tempo [4].

Utilizzando come quantità di specie radio-sensibili quella riconosciuta come migliore in letteratura (0.5 mM di Fe^{2+}) [61] è stato trovato il limite massimo di Dose entro il quale questo sistema dosimetrico mostra una risposta lineare: circa 100 Gy. È stato visto che il segnale radio-indotto aumenta rapidamente (circa 30%) entro un giorno a causa di fenomeni spontanei auto-ossidativi [6].

Tenendo presente che il fine ultimo di questi gel è l'uso in ambito radioterapico e che in questo ambito il range clinico di dose utilizzato è inferiore ai 15 Gy, la nostra attenzione si è concentrata sull'ottimizzazione della ricetta e della procedura di realizzazione dei dosimetri gel di Fricke irradiati con fasci di fotoni da acceleratore lineare per uso clinico.

È stato messo a punto un protocollo di preparazione che fa uso delle microonde per la dissoluzione del materiale gelificante in soluzione. Si ricorda che l'effetto delle microonde è quello di mettere in agitazione le molecole della soluzione acquosa: questo determina il riscaldamento della soluzione ed evita di dovere agitare meccanicamente la soluzione inserendo possibili fonti di contaminazione.

È stata valutata la sensibilità dei dosimetri gel di tipo Fricke in funzione del contenuto degli additivi utilizzati (solfato ferroso ed indicatore ottico) tramite due tecniche complementari tra loro e che sfruttano le proprietà magnetiche dei materiali (rilassometria NMR e Imaging con Risonanza Magnetica MRI).

L'analisi effettuata mediante rilassometria NMR ha sottolineato che la sensibilità dei dosimetri di Fricke aumenta (circa l'80%) all'aumentare della concentrazione di Fe^{2+} disciolto in matrice fino a concentrazioni di 2.50 mM. Per concentrazioni superiori a 2.50 mM, la sensibilità appare diminuire sensibilmente. Questo è stato spiegato considerando che elevate quantità di Fe^{2+} oltre ad aumentare la sensibilità a fotoni risentono maggiormente del fenomeno di ossidazione spontanea in ambiente acquoso. Pertanto, un compromesso tra guadagno di sensibilità e auto-ossidazione è necessario al fine di massimizzare la resa dosimetrica di questi sistemi gel per applicazioni di uso clinico.

L'analisi temporale del segnale ha evidenziato che questo non è stabile nelle prime ore dopo l'irradiazione e che è opportuno attendere almeno 2 ore per ottenere una risposta lineare. L'analisi dei gel di

Fricke si é conclusa utilizzando la risonanza magnetica per uso clinico (MRI) come tecnica per effettuare stime dosimetriche sui gel di Fricke [6].

Parallelamente abbiamo studiato il segnale MRI per possibile applicazione dei dosimetri gel di tipo Fricke per la ricostruzione 3D della dose impartita. Per migliorare la sensibilità MRI abbiamo studiato la dipendenza del segnale dai parametri di acquisizione della sequenza **Inversion Recovery**.

Sono state testate ed ottimizzate sequenze che permettono di ottenere immagini pesate in T_1 ed é stato messo a punto un protocollo per la ricerca dei parametri ottimali per le acquisizioni MRI.

É stata realizzata una curva di calibrazione per la stima della dose in profondità su un fantoccio esteso. L'aggiunta dell'indicatore di ioni metallici di Xylenolo Orange, sebbene permetta di effettuare analisi ottiche di tipo dosimetrico, ha lo svantaggio di abbassare notevolmente la sensibilità NMR ed MRI dei dosimetri di tipo Fricke. Questo studio é stato il primo passo per utilizzare questi gel per la mappatura della dose 3D in applicazioni cliniche.

Le immagini MRI pesate in T_1 mostrano la possibilità di discriminare i campioni esposti a diverse dosi facendo rientrare questa particolare tecnica di indagine tra quelle promettenti per la dosimetria 3D.

Per quanto riguarda la dosimetria a stato solido durante il Triennio di Dottorato é stata condotta un'intensa ed estesa attività di ricerca tramite la Risonanza Elettronica di Spin (ESR) per lo studio dosimetrico di particolari composti organici documentata dall'elenco della produttività scientifica riportata a conclusione di questa Tesi. Sebbene l'alanina sia il materiale riconosciuto da diversi enti di ricerca internazionali quali NIST, IAEA e NPL come il materiale di riferimento per la dosimetria ESR, negli ultimi anni sono stati condotti studi dosimetrici su altri nuovi materiali che possano avere buone proprietà dosimetriche.

Tenendo presente le linee guida presenti in letteratura (*Lund et al., 2002* [98]) sono stati esplorati differenti materiali in grado di produrre radicali radio-indotti stabili nel tempo e l'attenzione é stata focalizzata su particolari composti fenolici.

Il composto fenolico (materiale del tutto tessuto-equivalente) *octadecyl-3-(3,5-di-tert.butyl-4-hydroxyphenyl)-propionate* (nome commerciale **IRGANOX® 1076**) che ha mostrato interessanti risultati in termini di applicazioni dosimetriche [12, 13, 30].

Una volta trovati i parametri ottimali di acquisizione, sono state ottenute delle curve di calibrazione irradiando i dosimetri con fasci di fotoni da 6 MV e con elettroni da 7, 10 e 14 MeV. La risposta in dose trovata é del tutto equivalente sia in termini di sensibilità che per andamento delle curve caratteristiche **Segnale ESR vs Ampiezza di modulazione** e **Segnale ESR vs Potenza delle microonde**.

É stata monitorata la stabilità nel tempo dei radicali radio-indotti per i diversi fasci di particelle trovando che questi materiali hanno una perdita massima del 4% in 1100 ore dopo l'irraggiamento.

É stata effettuata la stima della dose in profondità utilizzando dosimetri a base di fenoli letti tramite spettroscopia ESR e il risultato ottenuto é molto soddisfacente: la dose misurata é significativamente consistente con quella pianificata e le differenze percentuali sono al massimo del 2.5%.

Tutti questi studi mostrano che questo nuovo composto sembra essere un promettente ed innovativo materiale per la dosimetria ESR a stato solido.

Si conclude questa Tesi di Dottorato con la considerazione che nuove indagini sono da realizzare

sia per la dosimetria ESR che per quella gel 3D. In particolare tramite dosimetria ESR dovrebbe essere analizzata la risposta dei fenoli ad altri fasci di radiazione quali quelli di protoni o ioni carbonio.

Per quanto riguarda i dosimetri gel è necessaria l'ottimizzazione del sistema dosimetrico di tipo Fricke al fine di effettuare accurate e precise stime di dose in 3D. A tal proposito in sinergia con il colleghi dei gruppi di Pisa e Pavia, sono in corso analisi preliminari su FXG con PVA gelificato tramite GTA ed è stato messo a punto un protocollo che permette di ottenere una matrice che è lavorabile entro 30 minuti dopo l'aggiunta dell'agente attivante, che ha una gelificazione omogenea e costante. L'obiettivo finale è la limitazione dei fenomeni diffusivi e il mantenimento della proprietà di tessuto-equivalenza garantita dall'agarosio.

PRODUZIONE SCIENTIFICA DEL DOTTORANDO DURANTE IL TRIENNIO DI DOTTORATO

Articoli su Riviste ISI

1. M. MARRALE, M. BRAI, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, A. LONGO, L. TRANCHINA, B. ABBATE, G. COLLURA, *ET AL.*, *Correlation between ferrous ammonium sulfate concentration, sensitivity and stability of Fricke gel dosimeters exposed to clinical X-ray beams*. Nuclear Instruments and Methods in physics research B (2014). DOI: **10.1016/j.nimb.2014.05.012**.
2. M. MARRALE, M. BRAI, A. LONGO, **S. GALLO**, E. TOMARCHIO, *ET AL.*, *NMR relaxometry measurements of Fricke gel dosimeters exposed to neutrons*. Radiation Physics and Chemistry (2014). DOI: **10.1016/j.radphyschem.2014.05.049**.
3. M. MARRALE, A. LONGO, S. PANZECA, **S. GALLO**, F. PRINCIPATO, E. TOMARCHIO, A. PARLATO, A. BUTTAFAVA, D. DONDI, A. ZEFFIRO, *ESR response of phenol compounds for dosimetry of gamma photon beams*, Nuclear Instruments and Methods in physics research B (2014). DOI: **10.1016/j.nimb.2014.08.015**.
4. M. MARRALE, **S. GALLO**, A. LONGO, S. PANZECA, A. BUTTAFAVA, D. DONDI, A. ZEFFIRO, *Study of the response of phenol compounds exposed to thermal neutrons beams for Electron Paramagnetic Resonance dosimetry*. Radiation Measurements (2015). DOI: **0.1016/j.radmeas.2015.02.019**.
5. M. MARRALE, A. LONGO, G. RUSSO, C. CASARINO, G. CANDIANO, **S. GALLO**, *ET AL.*, *Alanine ESR dosimetry for electron Intra-Operative RadioTherapy: output factor measurements and Monte Carlo-GEANT4 simulations for IORT mobile dedicate accelerator*. Nuclear Instruments and Methods in physics research B (2015). DOI: **10.1016/j.nimb.2015.05.022**.
6. **S. GALLO**, S. PANZECA, A. LONGO, S. ALTIERI, A. BENTIVOGLIO, D. DONDI, R.P. MARCONI, N. PROTTI, A. ZEFFIRO, M. MARRALE, *Testing and calibration of films of phenol compounds exposed to neutron field for EPR dosimetry*. Applied Radiation and Isotopes (2015). DOI: **10.1016/j.apradiso.2015.07.043**.
7. M. MARRALE, T. SCHMITZ, **S. GALLO**, G. HAMPEL, A. LONGO, S. PANZECA, L. TRANCHINA, *Comparison of ESR response of alanine and Gd₂O₃-alanine dosimeters exposed to TRIGA Mainz reactor*. Applied Radiation and Isotopes (2015). DOI:**10.1016/j.apradiso.2015.08.016**.

8. M. MARRALE, A. CARLINO, **S. GALLO**, A. LONGO, S. PANZECA, A. BOLSI, J. HRBACEK and T. LOMAX, *EPR Alanine for two therapeutic proton beams*. Nuclear Instruments and Methods in physics research B (2015). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nimb.2015.12.0220168-583X>.

Articoli in fase di stesura

1. M. MARRALE, **S. GALLO**, G. IACOVIELLO, S. PANZECA ET AL., *Phenol compounds as new materials for Electron Spin Resonance dosimetry in radiotherapy*. **Manoscritto in preparazione** per la pubblicazione Radiation Research.
2. A. MARINI, C. CORRADI, M.G. CASCONI, F. D'ERRICO, L. LAZZERI, M. MARRALE, **S. GALLO**, L. TRANCHINA, G. COLLURA, C. GAGLIARDO, *Diffusion and sensitivity characteristics of a chemically cross-linked PVA-Fricke gel dosimeter*. **Manoscritto in preparazione** per la pubblicazione su Physics in Medicine and Biology.
3. M. MARRALE, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, A. LONGO, L. TRANCHINA, G. IACOVIELLO and F. D'ERRICO, *MR relaxometric analysis of Fricke Agarose Gel dosimeters with and without xylenol orange*. **Manoscritto in preparazione** per la pubblicazione su Journal of Magnetic Resonance.
4. S. ALTIERI, M. MARRALE, **S. GALLO**, ET AL., *Use of alanine EPR dosimeters for discriminating neutron and photon components in the thermal column of Pavia Triga reactor*. **Manoscritto in preparazione** per la pubblicazione su Physics in Medicine and Biology.

Proceedings su Riviste Nazionali

1. M. MARRALE, A. LONGO, G. RUSSO, C. CASARINO, G. CANDIANO, **S. GALLO**, M. BRAI, *Dosimetria tramite Risonanza Elettronica di Spin (ESR) in Electron Intra-Operative RadioTherapy (IORT): misure di Output Factor e simulazioni Monte Carlo-GEANT4*, XXXVI Convegno Nazionale di Radioprotezione, Matera (Italia) 28-30 ottobre 2015.
2. M. MARRALE, V. SALAMONE, **S. GALLO**, A. LONGO, S. PANZECA, C. STANCAMPIANO, B. ABBATE, V. CAPUTO, M. BRAI, *Alanine EPR dosimetry applied to the validation of a Total Body Irradiation (TBI) protocol and treatment planning dose calculation using a humanoid phantom*, Convegno Nazionale di Radioprotezione, Matera (Italia) 28-30 ottobre 2015.
3. **S. GALLO**, M. MARRALE, T. SCHMITZ, S. PANZECA, ET AL., *EPR analysis of alanine with gadolinium for dosimetry at TRIGA Mark II reactor of Mainz*, Convegno Nazionale di Radioprotezione, Matera (Italia) 28-30 ottobre 2015.
4. **S. GALLO**, M. MARRALE, M. BRAI, A. CARLINO, A. LONGO, S. PANZECA, ET AL., *Dosimetria ESR con alanina per adronterapia con ioni carbonio*, Convegno Nazionale di Radioprotezione, Matera (Italia) 28-30 ottobre 2015.
5. G. COLLURA, M. MARRALE, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, M. MIDIRI, M. BRAI, *Simulazioni numeriche e test di applicabilit  clinica della Diffusion Kurtosis Imaging su tomografi RM da 1.5 Tesla*, Atti del XXXV Convegno Nazionale di Radioprotezione, Aosta (Italia) 15-17 ottobre 2014.
6. **S. GALLO**, M. MARRALE, M. BRAI, C. GAGLIARDO, A. LONGO, L. TRANCHINA, B. ABBATE, G. COLLURA, K.K. GALLIAS, G. IACOVIELLO, F. D'ERRICO, *Sensibilit  e stabilit  dei dosimetri gel di tipo Fricke esposti ai fotoni nel range clinico in funzione della concentrazione di ferro e degli additivi presenti: 3D MRI per applicazioni dosimetriche*. Atti del XXXV Convegno Nazionale di Radioprotezione, Aosta (Italia) 15-17 ottobre 2014.

7. **S. GALLO**, M. MARRALE, M. FERRARI, A. LONGO, S. PANZECA, *et al.*, *Determination of gamma component in thermal column of Pavia TRIGA reactor by using alanine ESR detectors*. Atti del XXXV Convegno Nazionale di Radioprotezione, Aosta (Italia) 15-17 ottobre 2014.
8. M. MARRALE, M. BRAI, A. LONGO, S. PANZECA, **S. GALLO**, E. TOMARCHIO, A. BUTTAFAVA, D. DONDI, A. PARLATO, A. ZEFFIRO, *Caratterizzazione ESR di composti fenolici: nuovi materiali per la dosimetria in campo misto neutroni-gamma*. Atti del XXXV Convegno Nazionale di Radioprotezione, Aosta (Italia) 15-17 ottobre 2014.
9. A.M. GUELI, D. FONTANA, **S. GALLO**, S. PASQUALE, G. STELLA, S.O. TROJA, *Teoria di Itten e caratterizzazione ottica: ruolo della spettrofotometria per il riconoscimento di pigmenti storici in miscela*, Congresso Nazionale Associazione Italiana Colore, Genova 11-12 settembre 2014, Colore e Colorimetria. Contributi Multidisciplinari. (2014).
10. A.M. GUELI, G. BURRAFATO, **S. GALLO**, S. PASQUALE, G. STELLA, S.O. TROJA, *The effect of particle size on pigments color*, Congresso Nazionale Associazione Italiana Colore, Genova 11-12 settembre 2014, Colore e Colorimetria. Contributi Multidisciplinari. (2014).
11. A.M. GUELI, G.R. ASERO, G. BURRAFATO, R. DE VINCOLIS, **S. GALLO**, G. STELLA, S.O. TROJA, *Misure di colore su film radiocromici: nuove frontiere per la dosimetria*, Congresso Nazionale Associazione Italiana Colore, Firenze 19-20 settembre 2013, Colore e Colorimetria. Contributi Multidisciplinari. Vol. IX A, pp. 15-27, ISBN 978-88-387-6241-3 (2013).
12. **S. GALLO**, A. LONGO, M. BRAI, A.M. GUELI, M. MARRALE, A. PARLATO, E. TOMARCHIO, L. TRANCHINA, S.O. TROJA, *ET AL.*, *Studio e calibrazione della risposta ottica ed NMR di dosimetri gel di tipo Fricke in campi misti neutroni-gamma per applicazioni cliniche*, Atti del XXXVI Convegno Nazionale di Radioprotezione, Palermo (Italia), ISBN 978-88-88648-38-5 (2013).
13. A. LONGO, M. BRAI, M. MARRALE, **S. GALLO**, S. PANZECA, A. CARLINO, L. TRANCHINA, E. TOMARCHIO, A. PARLATO, A. BUTTAFAVA, *Dosimetria di fasci neutronici tramite spettroscopia di risonanza paramagnetica elettronica (EPR)*, Atti del XXXVI Convegno Nazionale di Radioprotezione, Palermo (Italia), ISBN 978-88-88648-38-5 (2013).
14. S. PANZECA, A. CARLINO, **S. GALLO**, A. LONGO, A. BOLSI, J. HRBACEK, C. GOMA, A. LOMAX, M. MARRALE, and M. BRAI, *Dosimetria per fasci di protoni tramite spettroscopia di risonanza paramagnetica elettronica*, Convegno AIRP 2013, Palermo (Italia) ISBN 978-88-88648-38-5 (2013).

Presentazioni Orali a Congressi Internazionali

1. F. d'ERRICO, W. S. ALMEIDA, A. V. S. ALVES, M. BRAI, M. G. CASCONI, C. CORRADI, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, *ET AL.*, *PVA gel dosimeters for radiotherapy applications*, 11th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring (IWIRM11), December 2015 Oarai (Giappone).
2. G. COLLURA, M. MARRALE, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, A. LONGO, S. NICI, S. PANZECA, M. MIDIRI, M. BRAI, *Looking into the architecture of the brain with MRI: quantification of non-Gaussian water diffusion by Diffusion Kurtosis Imaging (DKI)*, Conference on Condensed Matter Physics FisMat2015. 28th September-2nd October 2015 Palermo (Italy).
3. **S. GALLO**, S. PANZECA, G. IACOVIELLO, A. LONGO, A. BENTIVOGLIO, M. BRAI, D. DONDI, A.M. GUELI, R.P. MARCONI, M. MARRALE, *Phenol compounds as new materials for Electron Spin Resonance (ESR) dosimetry in*

- clinical photon and electron beams*, Conference on Condensed Matter Physics FisMat2015. 28th September-2nd October 2015 Palermo (Italy).
4. M. FERRARI, S. BORTOLUSSI, N. PROTTI, I. POSTUMA, M. MARRALE, **S. GALLO**, [...] AND S. ALTIERI, *Gamma component dosimetry in the thermal column of the TRIGA reactor in Pavia*, VIII Young Researchers BNCT Meeting, 13th-17th September 2015 Pavia (Italy).
 5. S.PANZECA, A.CARLINO, M.DURANTE, M.KRAMER, C.LATESSA, **S. GALLO**, ET AL., *Alanine EPR pellets for dosimetry of clinical proton and carbon ion beams*, Conference on Condensed Matter Physics FisMat2015. 28th September-2nd October 2015 Palermo (Italy).
 6. S.ALTIERI, M.MARRAL, **S. GALLO**, ET AL., *Use of alanine EPR dosimeters for discriminating neutron and photon components in the thermal column of Pavia Triga reactor*, Conference on Condensed Matter Physics FisMat2015. 28th September-2nd October 2015 Palermo (Italy).
 7. M. MARRALE, M. FERRARI, A. LONGO, **S. GALLO**, S. PANZECA, ET AL., *Determination of gamma component in thermal column of Pavia Triga reactor by using alanine ESR detectors*, 16th International Congress on Neutron Capture Therapy, 14th-29th June 2014, Helsinki, (Finland) (2014).
 8. M. MARRALE, M. BRAI, A. LONGO, S. PANZECA, **S. GALLO**, E. TOMARCHIO, A. PARLATO, A. BUTTAFAVA, D. DONDI, A. ZEFFIRO, *Phenol compounds for Electron Spin Resonance dosimetry of gamma and neutron beam*, 16th International Congress on Neutron Capture Therapy, 14th-29th June 2014, Helsinki, (Finland) (2014).
 9. G. GAMBARINI, M. FELISI, S. AGOSTEO, L. GARLATI, L. BARCAGLIONI, M. BRAI, M. MARRALE, A. LONGO, **S. GALLO**, S. PANZECA ET AL., *Integrated analysis for NCT dosimetry by means of Fricke gel, electron spin resonance and thermoluminescence dosimetry*, Fifteenth International Symposium on Reactor Dosimetry, 18th-23th May 2014, Aix en Provence, (France) (2014).
 10. M. MARRALE, M. BRAI, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, A. LONGO, L. TRANCHINA, ET AL., *Dependence of MRI sensitivity of Fricke gel dosimeters exposed to clinical photons beams on ferrous ammonium sulfate content*, 9th International Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurement Applications 6th-11th July 2014 Valencia (Spain) (2014).
 11. M. MARRALE, M. BRAI, A. LONGO, **S. GALLO**, E. TOMARCHIO, L. TRANCHINA, A. PARLATO, C. GAGLIARDO, M. MIDIRI, and F. D'ERRICO, *Characterization of Fricke gel dosimeters exposed in gamma photons and neutrons*, 9th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring, Oarai (Japan) (2013).
 12. M. MARRALE, M. BRAI, A. LONGO, **S. GALLO**, ET AL., *Testing and calibration of ESR response of Fricke gel dosimeters in mixed neutrongamma fields*, 1st International Conference on Dosimetry and its Applications, 23rd -28th June 2013 Prague, (Czech Republic) (2013).

Presentazioni Orali a Congressi Nazionali

1. **S. GALLO**, M. MARRALE, G. IACOVIELLO, S. PANZECA, ET AL., *Phenol compounds as new materials for Electron Spin Resonance dosimetry in radiotherapy*, 9th Congresso Nazionale Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM), 25-29 Febbraio 2016 Perugia (Italia).
2. A. MARINI, C. CORRADI, M. G. CASCONI, F. d'ERRICO, L.LAZZERI, M. MARRALE, **S. GALLO**, L. TRANCHINA, M. BRAI, C. GAGLIARDO, *Diffusion and sensitivity characteristics of a chemically cross-linked PVA-Fricke gel do-*

- simeter*, 9th Congresso Nazionale Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM), 25-29 Febbraio 2016 Perugia (Italia).
3. A. CARLINO, **S. GALLO**, M. MARRALE, M. BRAI, A. LONGO, S. PANZECA, *ET AL.*, *Dosimetria ESR con alanina per adronterapia con protoni e ioni carbonio*, XVI Convegno SIRR, Pavia (Italia) 07-08 novembre 2014.
 4. M. MARRALE, M. BRAI, **S. GALLO**, A. LONGO, S. PANZECA, A. BUTTAFAVA, D. DONDI, A. ZEFFIRO, *Neutron Electron Spin Resonance dosimetry with phenol compounds*, Physics and medicine. Toward a future of integration 6th-8th November 2014 Trento (Italy).
 5. A.M. GUELI A., G. BURRAFATO G., **S. GALLO**, S. PASQUALE S., G. STELLA G., S.O. TROJA S.O., *Ruolo della granulometria sul colore dei pigmenti*, Atti del Centesimo Congresso Nazionale di Fisica (SIF), Pisa 22-26 settembre 2014.
 6. S. BORTOLUSSI, F. BALLARINI, [...], **S. GALLO**, G. IACOVIELLO, A. LONGO, M. MARRALE, S. PANZECA, S. ALTIERI, *Caratterizzazione del campo misto neutroni gamma nella colonna termica del reattore TRIGA di Pavia tramite attivazione neutronica e rivelatori ad alanina*, Atti del Centesimo Congresso Nazionale di Fisica (SIF), Pisa 22-26 settembre 2014.
 7. M. MARRALE, M. BRAI, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, A. LONGO, L. TRANCHINA, B. ABBATE, G. COLLURA, *ET AL.*, *Gel di Fricke: studio della risposta NMR in funzione della concentrazione di ferro ed utilizzo dosimetrico in ambito clinico (3D MRI)*, Atti del Centesimo Congresso Nazionale di Fisica (SIF), Pisa 22-26 settembre 2014.
 8. M. MARRALE, M. BRAI, A. LONGO, S. PANZECA, **S. GALLO**, *ET AL.*, *I fenoli come nuovi materiali per la dosimetria EPR in campo misto neutroni-gamma*, Atti del Centesimo Congresso Nazionale di Fisica (SIF), Pisa 22-26 settembre 2014.
 9. M. MARRALE, M. BRAI, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, A. LONGO, L. TRANCHINA, B. ABBATE, G. COLLURA, K.K. GALLIAS, G. IACOVIELLO, F. D'ERRICO, *Sensibilità e stabilità dei dosimetri gel di tipo Fricke esposti ai fotoni nel range clinico in funzione della concentrazione di ferro e degli additivi presenti: 3D MRI per applicazioni dosimetriche*. Convegno Nazionale di Radioprotezione, Aosta (Italia) 15-17 ottobre 2014.
 10. **S. GALLO**, M. MARRALE, *ET AL.*, *Determination of gamma component in thermal column of Pavia TRIGA reactor by using alanine ESR detectors*. Atti del XXXV Convegno Nazionale di Radioprotezione, Aosta (Italia) 15-17 ottobre 2014.
 11. A.M. GUELI, G. BURRAFATO, **S. GALLO**, S. PASQUALE, G. STELLA, S.O. TROJA, *The effect of particle size on pigments color*, Congresso Nazionale Associazione Italiana Colore, Genova 11-12 settembre 2014, Colore e Colorimetria. Contributi Multidisciplinari. (2014).
 12. **S. GALLO**, A. CARLINO, A. LONGO, A. BOLSIC, J. HRBACEKC, C. GOMAC, A. LOMAX, M. MARRALE, S. PANZECA, and M. BRAI, *Dosimetria EPR con alanina per fasci di protoni per adroterapia*, Atti del XCIX Congresso Nazionale di Fisica (SIF), Trieste 23-27 settembre 2013, pp. 161, ISBN 978-88-7438-081-7.
 13. S. PANZECA, A. CARLINO, **S. GALLO**, A. LONGO, A. BOLSI, J. HRBACEK, C. GOMA, A. LOMAX, M. MARRALE, and M. BRAI, *Dosimetria per fasci di protoni tramite spettroscopia di risonanza paramagnetica elettronica (EPR)*, Atti del XXXVI Convegno Nazionale di Radioprotezione, Palermo, 18 - 20 settembre 2013, pp. 62, ISBN 978-88-88648-38-5.
 14. A.M. GUELI, G.R. ASERO, G. BURRAFATO, **S. GALLO**, G. STELLA, S.O. TROJA, *Misure di colore su film radiocromici: nuove frontiere per la dosimetria*, Congresso Nazionale Associazione Italiana Colore, Firenze 19-20 settembre 2013.

Poster a Congressi Internazionali

1. S. GALLO, S.PANZECA, A.LONGO, S.ALTIERI, A. BENTIVOGLIO, D. DONDI, R.P. MARCONI, N. PROTTI, A. ZEFFIRO, M.MARRALE, *Phenol compounds for Electron Spin Resonance (ESR) dosimetry in gamma and neutron field*, VIII Young Researchers BNCT Meeting, 13th-17th September 2015 Pavia (Italy).
2. M.MARRALE, T.SCHMITZ, S. GALLO, S.PANZECA, G. HAMPEL, A. LONGO, S. PANZECA, L. TRANCHINA, *Investigation of alanine with gadolinium for ESR dosimetry at TRIGA Mark II reactor of Mainz*, VIII Young Researchers BNCT Meeting, 13th-17th September 2015 Pavia (Italy).
3. M. MARRALE, C. GAGLIARDO, S. GALLO, G. IACOVIELLO, A.LONGO, L. TRANCHINA, G. COLLURA, L. LAZZERI, S. PANZECA, M. BRAI, F. D'ERRICO, *Agarose and PVA Fricke gel dosimeters exposed to clinical photons beams: Nuclear Magnetic Resonance Relaxometry and Imaging*, Conference on Condensed Matter Physics FisMat2015. 28th September-2nd October 2015 Palermo (Italy).
4. S. PANZECA, M. BRAI, G. CANDIANO, G. CIRRONE, G. COLLURA, G. CUTTONE, S. GALLO, G. LAROSA, R. LEANZA, A. LONGO, F. ROMANO, V. SCUDERI, M. MARRALE, *Investigation of applicability of alanine pellets and films for dosimetry of proton clinical beams*, Conference on Condensed Matter Physics FisMat2015. 28th September-2nd October 2015 Palermo (Italy).
5. A. LONGO, M. MARRALE, G. RUSSO, C. CASARINO, G. CANDIANO, S. GALLO, A. CARLINO, M. BRAI, *Alanine ESR dosimetry for electron Intra-Operative RadioTherapy: output factor measurements and Monte Carlo-GEANT4 simulations for IORT mobile dedicate accelerator*, Conference on Condensed Matter Physics FisMat2015. 28th September-2nd October 2015 Palermo (Italy).
6. S. NICI, M. MARRALE, G. COLLURA, S. GALLO, T. PICCOLI, C. GAGLIARDO, M. MIDIRI, M. BRAI, *Functional connectivity modulation induced by transcranial direct current stimulation of the motor network investigated by resting state fMRI*, Conference on Condensed Matter Physics FisMat2015. 28th September-2nd October 2015 Palermo (Italy).
7. A. MARINI, C. CORRADI, S. GALLO, M.G. CASCONI, L. LAZZERI, M. MARRALE, F. D'ERRICO, *Diffusion coefficient of PVA Fricke gel dosimeters*, Conference on Condensed Matter Physics FisMat2015. 28th September-2nd October 2015 Palermo (Italy).
8. S.PANZECA, M.MARRALE, T.SCHMITZ, S. GALLO, G.HAMPEL, A.LONGO, LTRANCHINA, M. BRAI, *Comparison of EPR response of pure alanine and alanine with gadolinium dosimeters exposed to TRIGA Mainz reactor*, Conference on Condensed Matter Physics FisMat2015. 28th September-2nd October 2015 Palermo (Italy).
9. M.MARRALE, A.LONGO, S.PANZECA, S. GALLO, E.TOMARCHIO, D. DONDI, A. ZEFFIRO, M.BRAI, *Dosimetry to Electron Spin Resonance (ESR) using organic compounds (alanine and ammonium tartrate) for mixed neutron-gamma fields*, Italian National Conference on Condensed Matter Physics FisMat2015. 28th September-2nd October 2015 Palermo (Italy).
10. A. CARLINO, M. MARRALE, A. LONGO, S. GALLO, S. PANZECA, ET AL., *Track structure analysis of clinical particle beams by means of alanine Electron Paramagnetic Resonance technique*, Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group, June 8-14 2014, Shangai (China) (2014).
11. M. MARRALE, G. GAMBARINI, M. FELISI, S. AGOSTEO, L. GARLATI, L. BARCAGLIONI, M. MARIANI, F. D'ERRICO, M. BRAI, A. LONGO, S. GALLO, S. PANZECA, J. BURIAN, V. KLUPAK, ET AL., *Fricke gel, electron spin resonance and thermoluminescence for integration and inter-comparison of measurements in NCT dosimetry*, 16th International Congress on Neutron Capture Therapy, 14th-29th June 2014, Helsinki, (Finland) (2014).

12. M. MARRALE, T. SCHMITZ, G. HAMPEL, M. BRAI, A. LONGO, S. PANZECA, **S. GALLO**, L. TRANCHINA, *Dosimetry of Mainz reactors by means of ESR dosimetry with alanine added with gadolinium*, 16th International Congress on Neutron Capture Therapy, 14th-29th June 2014, Helsinki, (Finland) (2014).
13. M. MARRALE, M. BRAI, A. LONGO, S. PANZECA, **S. GALLO**, E. TOMARCHIO, *ET AL.*, *Study of the response of phenol compounds exposed to gamma photons and neutrons for Electron Spin Resonance dosimetry*, 9th International Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurement Applications 6th-11th July 2014 Valencia (Spain) (2014).

Poster a Congressi Nazionali

1. M. MARRALE, S. NICI, G. COLLURA, **S. GALLO**, *ET AL.*, *Resting state fMRI: a tool to investigate functional connectivity modulation induced by transcranial direct current stimulation of the motor network*, 9th Congresso Nazionale Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM), 25-29 Febbraio 2016 Perugia (Italia).
2. M. MARRALE, G. COLLURA, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, G. IACOVIELLO, *ET AL.*, *Nuclear Magnetic Resonance Relaxometry and Imaging for Dosimetry with agarose fricke gel*, 9th Congresso Nazionale Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM), 25-29 Febbraio 2016 Perugia (Italia).
3. M. MARRALE, G. COLLURA, **S. GALLO**, *ET AL.*, *Comparative evaluation of data preprocessing software tools to increase efficiency and accuracy in Diffusion Kurtosis Imaging*, 9th Congresso Nazionale Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM), 25-29 Febbraio 2016 Perugia (Italia).
4. M. MARRALE, V. SALAMONE, **S. GALLO**, *ET AL.*, *Alanine-ESR Dosimetry for Total Body Irradiation using an antropomorphic phantom*, 9th Congresso Nazionale Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM), 25-29 Febbraio 2016 Perugia (Italia).
5. G. COLLURA, M. MARRALE, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, A. LONGO, S. NICI, S. PANZECA, M. MIDIRI, M. BRAI, *Advanced techniques in Magnetic Resonance Imaging: characterization of non-gaussian water diffusion using diffusion kurtosis imaging (DKI)*, Physics and medicine. Toward a future of integration 6th-8th Nov. 2014 Trento (Italy).
6. M. MARRALE, S. NICI, G. COLLURA, **S. GALLO**, A. LONGO, S. PANZECA, T. PICCOLI, C. GAGLIARDO, M. BRAI, *Resting state fMRI as a tool to investigate brain functional connectivity*, Physics and medicine. Toward a future of integration 6th-8th Nov. 2014 Trento (Italy).
7. M. MARRALE, M. BRAI, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, *ET AL.*, *Characterization of Fricke gel dosimeters exposed to clinical photons beams and of MRI dosimetrical applications*, Physics and medicine. Toward a future of integration 6th-8th Nov. 2014 Trento (Italy).
8. M. MARRALE, T. SCHMITZ, G. HAMPEL, M. BRAI, **S. GALLO**, A. LONGO, S. PANZECA, L. TRANCHINA, *ESR dosimetry with alanine added with Gadolinium in TRIGA reactor of Mainz*, Physics and medicine. Toward a future of integration 6th-8th Nov. 2014 Trento (Italy).
9. **S. GALLO**, M. MARRALE, M. BRAI, C. GAGLIARDO, A. LONGO, L. TRANCHINA, F. D'ERRICO, *Sensibilità e stabilità dei dosimetri gel di tipo Fricke esposti ai fotoni nel range clinico in funzione della concentrazione di ferro: 3D MRI*, XVI Convegno SIRR, Pavia (Italia) 07-08 Novembre 2014.
10. M. MARRALE, M. BRAI, A. LONGO, S. PANZECA, **S. GALLO**, E. TOMARCHIO, A. BUTTAFAVA, D. DONDI, A. PARLATO, A. ZEFFIRO, *Dosimetria a risonanza di spin elettronico (ESR) tramite composti organici (alanina e*

- tartrato di ammonio*) per campi misti neutroni-gamma, XVI Convegno SIRR, Pavia (Italia) 07-08 Novembre 2014.
11. M. MARRALE, M. BRAI, A. LONGO, S. PANZECA, **S. GALLO**, *ET AL.*, *Nuovi composti fenolici per dosimetria a risonanza di spin elettronico (ESR) in campo misto neutroni-gamma*, XVI Convegno SIRR, Pavia (Italia) 07-08 Novembre 2014.
 12. G. COLLURA, M. MARRALE, C. GAGLIARDO, **S. GALLO**, *ET AL.*, *Simulazioni numeriche e test di applicabilità clinica della DKI su tomografi RM da 1.5 Tesla*, XXXV Convegno Nazionale di Radioprotezione, Aosta (Italia) 15-17 ottobre 2014.
 13. M. MARRALE, M. BRAI, A. LONGO, S. PANZECA, **S. GALLO**, *ET AL.*, *Caratterizzazione ESR di composti fenolici: nuovi materiali per la dosimetria in campo misto neutroni-gamma*. XXXV Convegno Nazionale di Radioprotezione, Aosta (Italia) 15-17 ottobre 2014.
 14. A.M. GUELI, D. FONTANA, **S. GALLO**, G. STELLA, S.O. TROJA, *Teoria di Itten e caratterizzazione ottica: ruolo della spettrofotometria per il riconoscimento di pigmenti storici in miscela*, Congresso Nazionale Associazione Italiana Colore, Genova 11-12 settembre 2014, Colore e Colorimetria. Contributi Multidisciplinari. (2014).
 15. A. LONGO, M. BRAI, M. MARRALE, **S. GALLO**, S. PANZECA, A. CARLINO, L. TRANCHINA, E. TOMARCHIO, A. PARLATO, A. BUTTAFAVA, *Dosimetria di fasci neutronici tramite spettroscopia di risonanza paramagnetica elettronica (EPR)*, Atti del XXXVI Convegno Nazionale di Radioprotezione, Palermo, 18-20 settembre 2013.
 16. **S. GALLO**, A. LONGO, M. BRAI, M. MARRALE, A. PARLATO, E. TOMARCHIO, L. TRANCHINA et al., *Studio e calibrazione della risposta ottica ed NMR di dosimetri gel di tipo Fricke in campi misti neutroni-gamma per applicazioni cliniche*, Atti del XXXVI Convegno Nazionale di Radioprotezione, Palermo, 18-20 settembre 2013.

- [1] Gad Shani. *Radiation dosimetry instrumentation and methods*. CRC Press, 2000.
- [2] Frank Herbert Attix. *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons, 2008.
- [3] Faiz M Khan. *The physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- [4] M and Marrale. NMR relaxometry measurements of Fricke gel dosimeters exposed to neutrons. *Applied radiation and isotopes*, 65(4):435–439, 2013.
- [5] Gallo S., Longo A, Brai M, Gueli A, Marrale M, Parlato A, Tomarchio E, Tranchina L, Troja S O, Gagliardo C, and D’Errico F. Studio e calibrazione della risposta ottica ed nmr di dosimetri gel di tipo fricke (fxg) in campi misti neutroni-gamma per applicazioni cliniche. In *ATTI DEL CONVEGNO XXVI NAZIONALE AIRP*, pages –, 18-20 settembre 2013.
- [6] M Marrale, M Brai, C Gagliardo, S Gallo, A Longo, L Tranchina, B Abbate, G Collura, K Gallias, V Caputo, A Lo Casto, M Midiri, and F d’Errico. Correlation between ferrous ammonium sulfate concentration, sensitivity and stability of Fricke gel dosimeters exposed to clinical X-ray beams. *Nucl. Instr. Meth. B*, 335:54–60, 2014.
- [7] Gallo S., Marrale M, Brai M, Gagliardo C, Longo A, Tranchina L, Abbate B, Collura G, Gallias K, Iacoviello G, Caputo V, and D’Errico F. Sensibilità e stabilità dei dosimetri gel di tipo fricke esposti ai fotoni nel range clinico in funzione della concentrazione di ferro e degli additivi presenti: 3d mri per applicazioni dosimetriche. In *Radioprotezione. Le radiazioni: valori, conoscenza scientifica e aspetti operativi*, pages –, 15-17 ottobre 2014.
- [8] Gallo S. et al. Determinazione della componente fotonica nella colonna termica del reattore triga mediante letture esr di dosimetri di alanina. In *Radioprotezione. Le radiazioni: valori, conoscenza scientifica e aspetti operativi*, pages –, 15-17 ottobre 2014.
- [9] Maurizio Marrale, Anna Longo, Giorgio Russo, Carlo Casarino, Giuliana Candiano, Salvatore Gallo, Antonio Carlino, and Maria Brai. Dosimetry for electron intra-operative radiotherapy: Comparison

- of output factors obtained through alanine/epr pellets, ionization chamber and monte carlo-geant4 simulations for iort mobile dedicate accelerator. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 358:52–58, 2015.
- [10] M Marrale, T Schmitz, S Gallo, G Hampel, A Longo, S Panzeca, and L Tranchina. Comparison of epr response of alanine and gd 2 o 3-alanine dosimeters exposed to triga mainz reactor. *Applied Radiation and Isotopes*, 106:116–120, 2015.
- [11] Maurizio Marrale, Antonio Carlino, Salvatore Gallo, Anna Longo, Salvatore Panzeca, Alessandra Bolsi, Jan Hrbacek, and Tony Lomax. Epr/alanine dosimetry for two therapeutic proton beams. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 368:96–102, 2016.
- [12] M Marrale, A Longo, S Panzeca, S Gallo, F Principato, E Tomarchio, A Parlato, A Buttafava, D Dondi, and A Zeffiro. .ESR response of phenol compounds for dosimetry of gamma photon beams. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 339:15–19, 2014.
- [13] M Marrale, S Gallo, A Longo, S Panzeca, A Parlato, A Buttafava, D Dondi, and A Zeffiro. Study of the response of phenol compounds exposed to thermaln neutrons beams for Electron Paramagnetic Resonance dosimetry. *Submitted to Radiation Measurements*, 2015.
- [14] Clive Baldock, Yves De Deene, Simon Doran, Geoffrey Ibbott, A Jirasek, M Lepage, KB McAuley, M Oldham, and LJ Schreiner. Polymer gel dosimetry. *Physics in medicine and biology*, 55, 2010.
- [15] LJ Schreiner. Review of Fricke gel dosimeters. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 3, page 9. IOP Publishing, 2004.
- [16] Tomas Kron, Peter Metcalfe, and J Pope. Investigation of the tissue equivalence of gells used for NMR dosimetry. *Physics in medicine and biology*, 38(1):139, 1993.
- [17] S Saur, T Strickert, E Wasboe, and J Frengen. Fricke gel as a tool for dose distribution verification: optimization and characterization. *Physics in medicine and biology*, 50(22):5251, 2005.
- [18] Hugo Fricke and Sterne Morse. XIII. The action of X-rays on ferrous sulphate solutions. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 7(41):129–141, 1929.
- [19] Hugo Fricke and Edwin J Hart. Chemical dosimetry. *Radiation dosimetry*, 2:167–239, 1966.
- [20] LE Olsson, A Appleby, and J Sommer. A new dosimeter based on ferrous sulphate solution and agarose gel. *International journal of radiation applications and instrumentation. Part A. Applied radiation and isotopes*, 42(11):1081–1086, 1991.
- [21] JC Gore and YS Kang. Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. *Physics in medicine and biology*, 29(10):1189, 1984.

- [22] Oswaldo Baffa and Angela Kinoshita. Clinical applications of alanine/electron spin resonance dosimetry. *Radiation and environmental biophysics*, 53(2):233–240, 2014.
- [23] William L Mclaughlin and Marc F Desrosiers. Dosimetry systems for radiation processing. *Radiation Physics and Chemistry*, 46(4):1163–1174, 1995.
- [24] JM Arber and PHG Sharpe. Fading characteristics of irradiated alanine pellets: the importance of pre-irradiation conditioning. *Applied Radiation and Isotopes*, 44(1):19–22, 1993.
- [25] Dolo, JM and Lecerf, N and Mihajlovic, V and Falguères, C and Bahain, JJ. Contribution of ESR dosimetry for irradiation of geological and archaeological samples with Co60 panoramic source. *Applied radiation and isotopes*, 47(11):1419–1421, 1996.
- [26] T Kojima, H Tachibana, Y Haruyama, R Tanaka, and J Okamoto. Recent progress in JAERI alanine ESR dosimetry system. *Radiation Physics and Chemistry*, 42(4):813–816, 1993.
- [27] Kishor Mehta and Reinhard Girzikowsky. Reference dosimeter system of the iaea. *Radiation Physics and Chemistry*, 46(4):1247–1250, 1995.
- [28] Coninckx, F and Schönbacher, H and Bartolotta, A and Onori, S and Rosati, A. Alanine dosimetry as the reference dosimetric system in accelerator radiation environments. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes*, 40(10):977–983, 1989.
- [29] Ikeya M., Hassan G.M., Sasaoka H., Kinoshita Y., Takaki S., and Yamanaka C. Strategy for finding new materials for ESR dosimeters. *Appl. Radiat. Isot.*, 52:1209–1215, 2000.
- [30] S Gallo, S Panzeca, A Longo, S Altieri, A Bentivoglio, D Dondi, RP Marconi, N Protti, A Zeffiro, and M Marrale. Testing and linearity calibration of films of phenol compounds exposed to thermal neutron field for epr dosimetry. *Applied Radiation and Isotopes*, 2015.
- [31] Pelliccioni M. *Fondamenti fisici della radioprotezione*. Pitagora Editrice, Bologna, 1993.
- [32] Burcham W.E. *Nuclear Physics*. Longmans, London, 1963.
- [33] International Commission on Radiation Units and measurements. Fundamental quantities and units for ionizing radiation. Technical report, ICRU reports, 1998.
- [34] Knoll F.G. *Radiation detection and measurement*. John Wiley and Sons, Inc, 2010.
- [35] Segré E. *NUCLEI E PARTICELLE*. Zanichelli, Bologna, 1966.
- [36] Hamilton D. *Neutron Interactions with Matter*. European Commission - Institute for Transuranium Elements, Postfach 2340, 76125 Karlsruhe, Germany, 2006.
- [37] Reilly D., Ensslin N., Smith H. Jr., Kreiner S., and Rinard P. M. (Chapter 12). *Passive Nondestructive Assay of Nuclear Materials*. U.S. Government Printing Office, Washington, 20013-7082, U.S.A., 1991.

- [38] Mario Coriasco, Osvaldo Rampado, and Gianni Boris Bradac. *Elementi di risonanza magnetica: Dal protone alle sequenze per le principali applicazioni diagnostiche*. Springer, 2014.
- [39] Gerson F. and Huber W. *Electron Spin Resonance Spectroscopy of Organic Radicals*. WILEY-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim - Germany, 2003.
- [40] Weissbluth M. *Atoms and molecules*. Accademic Press, New York, 1981.
- [41] Bransden B.H. and Joachain C.J. *Physics of atoms and molecules*. Addison Wesley Longman limited, New York, 1983.
- [42] Laitano R.F. *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*. ENEA, Roma, 2015.
- [43] Hugo Bouchard and Jan Seuntjens. Ionization chamber-based reference dosimetry of intensity modulated radiation beams. *Medical physics*, 31(9):2454–2465, 2004.
- [44] A Triolo, M Brai, M Marrale, G Gennaro, and ANTONIO Bartolotta. Study of the glow curves of tld exposed to thermal neutrons. *Radiation protection dosimetry*, 126(1-4):333–336, 2007.
- [45] Martin J Butson, Peter KN Yu, Tsang Cheung, and Peter Metcalfe. Radiochromic film for medical radiation dosimetry. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 41(3):61–120, 2003.
- [46] Zane W Bell and Arnold Burger. Semiconductor radiation detector, 2010. US Patent 7,687,780.
- [47] M Bucciolini, F Banci Buonamici, S Mazzocchi, C De Angelis, S Onori, and GAP Cirrone. Diamond detector versus silicon diode and ion chamber in photon beams of different energy and field size. *Medical physics*, 30(8):2149–2154, 2003.
- [48] S Vatnitsky and H Jarvinen. Application of a natural diamond detector for the measurement of relative dose distributions in radiotherapy. *Physics in medicine and biology*, 38(1):173, 1993.
- [49] MA Piliero, RP Hugtenburg, SJS Ryde, and K Oliver. Development of CVD diamond detectors for clinical dosimetry. *Radiation Physics and Chemistry*, 2014.
- [50] Geoffrey S Ibbott. Clinical applications of gel dosimeters. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 56, page 108. IOP Publishing, 2006.
- [51] M. Brai, M. Marrale, G. Gennaro, A. Bartolotta, M.C. D'Oca, and Rosi G. Improvement of ESR dosimetry for thermal neutron beams through the addition of gadolinium. *Physics in Medicine and Biology*, 52(17):5219–5230, 2007.
- [52] M. Brai, G Gennaro, M. Marrale, A Bartolotta, and M.C. D'Oca. ESR response to γ -rays of alanine pellets containing B (OH)₃ or Gd₂O₃. *Applied radiation and isotopes*, 65(4):435–439, 2007.
- [53] M. Marrale, M. Brai, G. Gennaro, A. Triolo, A. Bartolotta, M.C. D'Oca, and G. Rosi. Alanine blends for ESR measurements of thermal neutron fluence in a mixed radiation field. *Radiation Protection Dosimetry*, 126(1-4):631–635, 2007.

- [54] Maurizio Marrale, Maria Brai, Alessandro Triolo, Antonio Bartolotta, and Maria Cristina D'Oca. Power saturation of esr signal in ammonium tartrate exposed to ^{60}Co γ -ray photons, electrons and protons. *Radiation research*, 166(5):802–809, 2006.
- [55] Maurizio Marrale, Maria Brai, Antonio Barbon, and Marina Brustolon. Analysis of the spatial distribution of free radicals in ammonium tartrate by pulse epr techniques. *Radiation research*, 171(3):349–359, 2009.
- [56] Anna Maria Gueli, R De Vincolis, A Kacperek, and SO Troja. An approach to 3D dose mapping using gafchromic® film. *Radiation protection dosimetry*, 115(1-4):616–622, 2005.
- [57] Martina Fuss, Eva Sturtewagen, Carlos De Wager, and Dietmar Georg. Dosimetric characterization of GafChromic EBT film and its implication on film dosimetry quality assurance. *Physics in medicine and biology*, 52(14):4211, 2007.
- [58] Anna Maria Gueli, G Mannino, SO Troja, G Asero, G Burrafato, R De Vincolis, C Greco, N Longhitano, A Occhipinti, F Pansini, et al. 3D dosimetry on Ru-106 plaque for ocular melanoma treatments. *Radiation Measurements*, 46(12):2014–2019, 2011.
- [59] Anna Maria Gueli, Nina Cavalli, Renato De Vincolis, Luigi Raffaele, and Sebastiano O Troja. Background fog subtraction methods in Gafchromic® dosimetry. *Radiation Measurements*, 72:44–52, 2015.
- [60] MJ Day and G Stein. Chemical effects of ionizing radiation in some gels. *Nature*, 166:146–147, 1950.
- [61] G Gambarini, S Arrigoni, MC Cantone, N Molho, L Facchielli, and AE Sichirollo. Dose-response curve slope improvement and result reproducibility of ferrous-sulphate-doped gels analysed by NMR imaging. *Physics in medicine and biology*, 39(4):703, 1994.
- [62] CC Cavinato, RK Sakuraba, JC Cruz, and LL Campos. Optical response of the FXG solution to different phantom materials. *Radiation Measurements*, 46(12):1928–1931, 2011.
- [63] AMS Galante, HJ Cervantes, CC Cavinato, LL Campos, and SR Rabbani. MRI study of radiation effect on Fricke gel solutions. *Radiation Measurements*, 43(2):550–553, 2008.
- [64] Stefano Di Capua, Francesco D'Errico, Emmanuel Egger, Laura Guidoni, Anna Maria Luciani, Antonella Rosi, and Vincenza Viti. Dose distribution of proton beams with NMR measurements of Fricke-agarose gels. *Magnetic resonance imaging*, 15(4):489–495, 1997.
- [65] Brendan Hill, Sven Å J Bäck, Martin Lepage, John Simpson, Brendan Healy, and Clive Baldock. Investigation and analysis of ferrous sulfate polyvinyl alcohol (pva) gel dosimeter. *Physics in medicine and biology*, 47(23):4233, 2002.

- [66] JC Gore, M Ranade, MJ Maryanski, and RJ Schulz. Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I. development of an optical scanner. *Physics in medicine and biology*, 41(12):2695, 1996.
- [67] MA Bero, WB Gilboy, and PM Glover. Radiochromic gel dosimeter for three-dimensional dosimetry. *Radiation Physics and Chemistry*, 61(3):433–435, 2001.
- [68] M Hiltz, C Audet, C Duzenli, and A Jirasek. Polymer gel dosimetry using x-ray computed tomography: a feasibility study. *Physics in medicine and biology*, 45(9):2559, 2000.
- [69] Melissa L Mather, Andrew K Whittaker, and Clive Baldock. Ultrasound evaluation of polymer gel dosimeters. *Physics in medicine and biology*, 47(9):1449, 2002.
- [70] Melissa L Mather and Clive Baldock. Ultrasound tomography imaging of radiation dose distributions in polymer gel dosimeters: Preliminary study. *Medical physics*, 30(8):2140–2148, 2003.
- [71] C Baldock, L Rintoul, SF Keevil, JM Pope, and GA George. Fourier transform raman spectroscopy of polyacrylamide gels (pags) for radiation dosimetry. *Physics in medicine and biology*, 43(12):3617, 1998.
- [72] JB Davies and C Baldock. Sensitivity and stability of the Fricke-gelatin-xylene orange gel dosimeter. *Radiation Physics and Chemistry*, 77(6):690–696, 2008.
- [73] G Gambarini, C Birattari, M Mariani, R Marchesini, L Pirola, P Prestini, M Sella, and S Tomatis. Study of light transmittance from layers of Fricke-xylene orange-gel dosimeters. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 213:321–324, 2004.
- [74] Sven Å J Bäck, Joakim Medin, Peter Magnusson, Peter Olsson, Erik Grusell, and Lars E Olsson. Ferrous sulphate gel dosimetry and MRI for proton beam dose measurements. *Physics in medicine and biology*, 44(8):1983, 1999.
- [75] RJ Schulz, DB Nguyen, JC Gore, et al. Dose-response curves for Fricke-infused agarose gels as obtained by nuclear magnetic resonance. *Physics in medicine and biology*, 35(12):1611, 1990.
- [76] Lars E Olsson, S Petersson, Lars Ahlgren, and Soren Mattsson. Ferrous sulphate gels for determination of absorbed dose distributions using MRI technique: basic studies. *Physics in medicine and biology*, 34(1):43, 1989.
- [77] LE Olsson, A Fransson, A Ericsson, and S Mattsson. MR imaging of absorbed dose distributions for radiotherapy using ferrous sulphate gels. *Physics in medicine and biology*, 35(12):1623, 1990.
- [78] MA Bero, WB Gilboy, PM Glover, and HM El-Masri. Tissue-equivalent gel for non-invasive spatial radiation dose measurements. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 166:820–825, 2000.

- [79] JD Hazle, L Hefner, CE Nyerick, L Wilson, and AL Boyer. Dose-response characteristics of a ferrous-sulphate-doped gelatin system for determining radiation absorbed dose distributions by magnetic resonance imaging (Fe MRI). *Physics in medicine and biology*, 36(8):1117, 1991.
- [80] PV Prasad, O Nalcioglu, and B Rabbani. Measurement of three-dimensional radiation dose distributions using MRI. *Radiation research*, 128(1):1–13, 1991.
- [81] Tadashi Tokuhiro, A Appleby, A Leghrouz, Rodney Metcalf, and Robert Tokarz. Proton spin-lattice relaxation of water molecules in ferrous–ferric/agarose gel system. *The Journal of chemical physics*, 105:3761, 1996.
- [82] Marrale M. *Studio del segnale ESR di dosimetri di tartarato di ammonio*. Tesi di Laurea. Corso di laurea in FISICA., Università degli Studi di Palermo., Anno Accademico 2003-2004.
- [83] Marrale M. *New materials and methodologies to improve the ESR response of dosimeters exposed to various radiation beams*. Tesi di Dottorato. Corso di DOTTORATO DI RICERCA in FISICA APPLICATA (XIX CICLO)., Università degli Studi di Palermo., 2007.
- [84] Miyagawa I. and Gordy W. Electron spin resonance of an irradiated single crystal of alanine: Second order effects in free radical resonance. *J. Chem. Phys.*, 32:255–263, 1960.
- [85] Morton J.R. and Horsefield A. Electron spin resonance spectrum and structure of $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})$. *J. Chem. Phys.*, 35:1142–1143, 1961.
- [86] Miyagawa I. and Itoh K. Electron spin resonance of irradiated single crystal of alanine: Hindered rotation of methyl group in a free radical. *J. Chem. Phys.*, 36:2157–2163, 1962.
- [87] Sinclair J. and Hanna M.W. ESR study of L-alanine- $1\text{-}^{13}\text{C}$ irradiated at low temperature. *J. Chem. Phys.*, 50:2125–2129, 1969.
- [88] Friday E. and Miyagawa I. Search for a trapped hole in an irradiated crystal of L-alanine by esr technique. *J. Chem. Phys.*, 55:3589–3594, 1971.
- [89] Kuroda S. and Miyagawa I. ENDOR study of an irradiated crystal of L-alanine: Environment of the stable $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})$ radical. *J. Chem. Phys.*, 76:3933–3944, 1982.
- [90] Sagstuen E., Hole E.O., Huagedal S.R., and Nelson W.H. Alanine radicals: structure determination by EPR and ENDOR of single crystal x-irradiated at 295 K. *J. Phys. Chem.*, 101:9763–9772, 1997.
- [91] Heydari M.Z., Malinen E., Hole E.O., and Sagstuen E. Alanine radicals 2. the composite polycrystalline alanine epr spectrum studied by ENDOR, thermal annealing and spectrum simulations. *J. Phys. Chem.*, 106:8971–8977, 2002.
- [92] Malinen E., Heydari M.Z., Sagstuen E., and Hole E.O. Alanine radicals, part 3: Properties of the components contributing to the EPR spectrum of x-irradiated alanine dosimeters. *Radiation Research*, 159:23–32, 2003.

- [93] Box H.C. and Freund H.G. Paramagnetic resonance shows radiation effects. *Nucleonics*, 17:66–76, 1959.
- [94] Bradshaw W.W., Cadena D.G., Crawford E.W., and Spetzler H.A. The use of alanine as a solid state dosimeter. *Radiat. Res.*, 17:11.21, 1962.
- [95] Rotlab J. and Simmons J.A. Dose-response relationship in the yield of radiation-induced free radicals in amino acids. *Phys. Med. Biol.*, 3(489-497), 1963.
- [96] Regulla D.F. and Deffner U. Dosimetry by ESR spectroscopy fo alanine. *Int J.Appl. Radiat.Isot.*, 33:1101–1114, 1982.
- [97] ALTIERI S, MARRALE M, GALLO S., FERRARI M, BORTOLUSSI S, IACOVIELLO G, LONGO A, PANZECA S, BALLARINI F, CARANTE MP, FATEMI S, POSTUMA I, PROTTI N, and BRAI M. Use of alanine epr dosimeters for discriminating neutron and photon components in the thermal column of pavia triga reactor. In *ATTI FisMat2015*, pages –, 28th September-2nd October 2015.
- [98] Lund A., Olsson S., Bonora M., Lund., and Gustafsson H. New materials for ESR dosimetry. *Spectrochimica acta Part A*, 58:1301–1311, 2002.
- [99] Olsson S., Bagherian S., Lund A., Carlsson G.A., and Lund E. Ammonium tartrate as an ESR dosimeter material. *Appl. Radiat. Isot.*, 50:955–965, 1999.
- [100] Azorin J., Rivera T., and Soli£is J. A new ESR dosimere based on polytetrafluoroethylene. *Appl. Radiat. Isot.*, 52:1243–1245, 2000.
- [101] Yavuz M., , and Köksal F. Electron paramagnetic resonance of gamma irradiated $(\text{CH}_3)_3\text{NHClO}_4$ and $(\text{CH}_3)_3\text{NH}_3\text{ClO}_4$ single crystals. *Radiat. Phys. Chem.*, 54:143–149, 1999.
- [102] Hassan G.M., Ikeya M., and Toyoda S. Lithium lactate as an ESR dosimeter. *Appl. Radiat. Isot.*, 49:823–828, 1998.
- [103] Hassan G.M. and Ikeya M. Metal ion-organic compound for high sensitive ESR dosimetry. *Appl. Radiat. Isot.*, 52:1247–1254, 2000.
- [104] P Chiovaro, PA Di Maio, E Oliveri, E Tomarchio, and G Vella. On the agn-201 costanza research reactor at the department of nuclear engineering of the university of palermo. In *Proceedings of the International Symposium on Research Reactor and Neutron Science, Korea*, 2005.
- [105] A Borio di Tigliole, D Alloni, M Cagnazzo, M Coniglio, F Lana, A Losi, G Magrotti, S Manera, F Marchetti, P Pappalardo, et al. Operational experience with the TRIGA reactor of the University of Pavia. 2008.
- [106] A Tigliole, D Alloni, M Cagnazzo, M Coniglio, F Lana, A Losi, G Magrotti, S Manera, F Marchetti, P Pappalardo, et al. Operational Experience with the TRIGA Mark II Reactor of the University of Pavia. 2011.

- [107] N Protti, S Bortolussi, S Stella, MA Gadan, A De Bari, F Ballarini, P Bruschi, C Ferrari, AM Clerici, C Zonta, et al. Calculations of dose distributions in the lungs of a rat model irradiated in the thermal column of the triga reactor in pavia. *Applied Radiation and Isotopes*, 67(7):S210–S213, 2009.
- [108] Bortolussi S. et al. Caratterizzazione del campo misto neutroni-gamma nella colonna termica del reattore triga di pavia tramite attivazione neutronica e rivelatori ad alanina. In *ATTI SIF 2014*, pages –, 2014.
- [109] PerkinElmer Ltd. *Lambda 25, 35, 45 User's Guide*. PerkinElmer, 2000.
- [110] Nici Stefania. *Tecniche di analisi di connettivita' cerebrale tramite risonanza magnetica funzionale*. Tesi di Laurea. Corso di laurea in FISICA., Università degli Studi di Palermo., A.A. 2013-2014.
- [111] Wertz J.E. and Bolton J.R. *ELECTRON SPIN RESONANCE Elementary Theory and Practical Applications*. McGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
- [112] Poole C.P.Jr. *Electron spin resonance*. John Wiley and Sons, New York, 1967.
- [113] Saverio Altieri. Neutron capture therapy: A highly selective tumor treatment. *Nuclear Physics News*, 23(3):24–28, 2013.
- [114] Wolfgang AG Sauerwein, Andrea Wittig, Raymond Moss, and Yoshinobu Nakagawa. *Neutron Capture Therapy*. Springer, 2012.
- [115] MJ Day. Radiation dosimetry using nuclear magnetic resonance: an introductory review. *Physics in medicine and biology*, 35(12):1605, 1990.
- [116] A. Parlato, E. Calderaro, A. Bartolotta, M.C. D'Oca, M. Brai, M. Marrale, and L. Tranchina. Application of the ESR spectroscopy to estimate the original dose in irradiated chicken bone. *Radiation Physics and Chemistry*, 76(8-9):1466–1469, 2007.
- [117] T Garcia, M Lin, I Pasquié, and V Lourenço. A methodology for choosing parameters for ESR readout of alanine dosimeters for radiotherapy. *Radiation Physics and Chemistry*, 78(9):782–790, 2009.
- [118] Bartolotta A., Fattibene P., Onori S., Pantaloni M., and Petetti E. Sources of uncertainty in therapy level alanine dosimetry. *Applied Radiation and Isotopes*, 44:1/2, 1993.
- [119] RF Martin, G D'Cunha, A Haigh, M Pardee, A Whittaker, DP Kelly, and BJ Allen. Gadolinium neutron capture. 1989.
- [120] Bjørn Helge Østerås, Eli Olaug Hole, Dag Rune Olsen, and Eirik Malinen. EPR dosimetry of radiotherapy photon beams in inhomogeneous media using alanine films. *Physics in medicine and biology*, 51(24):6315, 2006.

É difficile scrivere dei ringraziamenti per molti motivi: il primo, perchè tantissime persone hanno contribuito a formare la persona che oggi sono ed é impossibile elencarli tutti in una paginetta o poco più (ma loro lo sanno). Il secondo perchè, anche con l'enorme gioia di tagliare un traguardo importante come la conclusione del Dottorato di Ricerca, si ha sempre paura di perdere qualcosa, ad esempio gli amici "colleghi" di questi anni trascorsi presso l'Università di Palermo, i professori nel proficuo rapporto di dare-ricevere (in senso lato), l'ambiente stesso di un'esperienza che costituisce una parte di vita fondamentale. Terzo motivo, meno serio, a fisica, si perde un pò la mano nello "scrivere bene".

A conclusione di questo lavoro di Tesi di Dottorato, é doveroso porre i miei più sentiti ringraziamenti alle persone che ho avuto modo di conoscere in questo importante periodo della mia vita e che mi hanno aiutato a crescere sia dal punto di vista intellettuale sia dal punto di vista umano.

*Ringrazio innanzitutto il mio Tutor dell'Università di Palermo, il Prof. **Maurzio Marrale**, perchè é stato un costante punto di confronto e di appoggio, perchè mi ha trasmesso la passione per la Fisica delle Radiazioni, per avermi dato un tema così interessante e ambizioso, nonché per la schiettezza, le opportunità datemi e soprattutto perchè ha creduto in me fin dal primo giorno a Palermo.*

*Ringraziamento doveroso e indispensabile va alla mia Co-Tutor dell'Università di Catania, la Prof.ssa **Anna Maria Gueli**, dapprima per avermi consigliato durante tutto il mio percorso di Dottorato di Ricerca (e di Laurea Magistrale), per la sua semplicità e disponibilità, per l'entusiasmo dimostratomi e le puntuali e precise correzioni, nelle quali oltre alla sua indiscussa preparazione scientifica ha rivelato un'insospettata vena stilistico-letteraria.*

L'entusiasmo e l'impegno che ho mantenuto durante il mio percorso di Dottorato trovano giustificazione nella sapiente direzione profusa da entrambi.

*Ringrazio enormemente i colleghi che hanno condiviso il percorso di ricerca portato avanti in questo Triennio di Dottorato: il dott. **Luigi Tranchina** che con la sua esperienza da chimico mi ha supportato nella preparazione dei gel e non solo; il dott. **Giorgio Collura** con il quale ci siamo sostenuti a vicenda e che è stato da sempre un punto di confronto; i colleghi dottorandi **Andrea** da Pisa e **Giulia** da Milano per la continua sinergia nel lavoro fatto a distanza.*

Ringrazio inoltre il mio Co-Tutor dell'Università di Yale, il Prof. Ing. **Francesco d'Errico**, coordinatore nazionale del PRIN all'interno del quale ho avuto modo di lavorare, che ha avuto costantemente parole di affetto e di stima verso di me concretizzate sempre con i fatti.

Un immenso ringraziamento va alla Prof.ssa **Maria Brai**, che mi ha accolto come un figlio e mi ha aperto le porta di casa e dei suoi laboratori (un ambiente che definirei "friendly"); per i suoi pazienti insegnamenti, le risposte a tutti i miei dubbi e gli aiuti, senza i quali questo Dottorato non avrebbe prodotto tutti questi risultati. Alla Prof.ssa Brai in particolar modo sono debitore, ma anche ai "suoi ragazzi collaboratori" che in un modo o nell'altro sono venuti a contatto con questo lavoro: la dott.ssa **Dorothy Fontana**, il dott. **Salvatore Panzeca**, la dott.ssa **Anna Longo**, la dott.ssa **Stefania Nici** e la dott.ssa **Francesca Alberghina**.

A **Dorothy** va un grazie particolare perchè, in tutto questo mio percorso all'interno dei laboratori Palermitani e Catanesi, è stata il primo volto amico e mi ha dato la forza di essere sempre presente.

Grazie a tutte queste persone perchè mi hanno supportato e principalmente "sopportato" e con i quali ho trascorso momenti indimenticabili, instaurando una sincera amicizia e una profonda collaborazione.

Spero di aver dato delle conferme e di essere stato all'altezza di quanto mi è stato chiesto di fare, di certo l'impegno e la passione da parte mia non sono mancati, in ogni caso ho cercato di puntare al massimo di me stesso.

Spero di non aver disturbato troppo nessuno e spero inoltre di poter continuare in futuro ad applicarmi in tali ambiti, con le stesse persone con le quali ho avuto il piacere e l'onore di lavorare per questa tesi, che magari potrebbe sembrare un tantino avventurosa agli occhi di molti, ma è stata di gran lunga un'enorme soddisfazione che ripeterei fin da ora!

Per ultimo, ma non per ordine di importanza, vorrei ringraziare i **miei genitori e le mie sorelle Lidia e Marianna**: non so se trovo le parole giuste per ringraziarli adeguatamente, però vorrei che questo mio traguardo raggiunto, per quanto possibile, fosse un premio anche per loro, per i sacrifici che hanno fatto in questi anni e per il sostegno mai venuto a mancare da parte loro nei miei confronti.

Palermo, 15 Gennaio 2016

Salvatore Gallo