

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Scuola di Scienze
Dipartimento di Fisica e Astronomia
Corso di Laurea in Fisica

**ESPERIMENTO FOOT: STUDI DI
IDENTIFICAZIONE DI FRAMMENTI
NUCLEARI**

Relatore:

Prof. Mauro Villa

Presentata da:

Francesca Neri

Correlatore:

Dott. Roberto Spighi

Anno Accademico 2016/2017

AI MIEI CARI SUNDAY BLACKS
E MICHELE

Sommario

L'adroterapia è il trattamento per la cura dei tumori attraverso l'irraggiamento del volume tumorale con un fascio di protoni o di ioni pesanti. Il vantaggio nell'utilizzare questi tipi di particelle consiste nel loro profilo di dose-profondità caratterizzato dal picco di Bragg che permette di massimizzare il danno nella regione tumorale limitando i danni ai tessuti sani limitrofi. Fino ad ora, però, non è ancora stata fatta una stima completa degli effetti nocivi causati dagli eventi di frammentazione nucleare tra le particelle del fascio terapeutico e il materiale biologico del paziente. L'esperimento FOOT, approvato dall'INFN nel settembre 2017, nasce con l'obiettivo di misurare la sezione d'urto differenziale di tutti i prodotti emessi nella frammentazione nucleare tra il fascio e il paziente. È stato effettuato a tal proposito uno studio sull'identificazione dei frammenti nel quale sono stati stimati il numero atomico z e il numero di massa A . La ricostruzione della carica e della massa è stata effettuata analizzando i frammenti prodotti da un fascio ^{16}O avente energia cinetica 200 MeV per nucleone su un bersaglio di C_2H_4 . I dati sono stati ottenuti attraverso una simulazione effettuata con il codice FLUKA, includendo le risoluzioni sperimentali di tutti i sottorivelatori ottenute da test effettuati su fascio. Al fine di valutare le prestazioni raggiungibili dall'apparato, sono stati selezionati gli 8 frammenti più comunemente prodotti nell'interazione nucleare tra il fascio e il bersaglio (^1H , ^4He , ^7Li , ^9Be , ^{11}B , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O). La stima di z è stata ottenuta con una risoluzione percentuale inversamente proporzionale al valore della carica stessa, da un 6% per ^1H a un 2% per ^{16}O . La ricostruzione di A è stata effettuata con metodi diretti e attraverso l'uso di due metodi di fit, minimizzazione di χ^2 e Augmented Lagrangian Method. La migliore risoluzione percentuale di A è risultata del 4% per i frammenti pesanti e del 5% per quelli leggeri. I risultati così ottenuti hanno dimostrato la potenzialità dell'esperimento nell'univoca identificazione dei frammenti considerati.

Indice

Introduzione	i
1 Terapie oncologiche e radiazioni ionizzanti	1
1.1 Patologie tumorali - Terapie oncologiche esistenti	1
1.2 Evoluzione dell'adroterapia dal 1946 ad oggi	4
1.2.1 Centri di Adroterapia in Italia	5
1.3 Parametri fisici ed effetti biologici della radiazione	10
1.3.1 Dose assorbita	13
1.3.2 Sopravvivenza Cellulare	15
1.3.3 Linear Energy Transfer	17
1.3.4 Relative Biological Effectiveness	18
1.3.5 Oxygen Enhancement Ratio	20
1.4 Interazione della radiazione e delle particelle con la materia .	22
1.4.1 La sezione d'urto	23
1.4.2 Interazioni fotoni - materia	24
1.4.3 Interazione particelle cariche - materia	29
1.4.4 Frammentazione nucleare	40
1.5 Terapie oncologiche con radiazioni EM e particelle cariche . .	42
1.5.1 Radioterapia	43
1.5.2 Eletron Beam Therapy	45
1.5.3 Boron Neutron Capture Therapy	46
1.5.4 Adroterapia	49
2 Esperimento Foot	55
2.1 Cinematica inversa	56

2.2	L'apparato sperimentale: setup per frammenti pesanti	59
2.2.1	Start Counter - Drift Chamber - Target	61
2.2.2	Spettrometro magnetico - Vertex Tracker Inner Tracker - Micro Strip Detector	63
2.2.3	Scintillatori plastici - Calorimetro	71
2.3	L'apparato sperimentale: setup a emulsione per frammenti leggeri	73
3	Identificazione dei frammenti	77
3.1	Risoluzioni dei rivelatori	77
3.2	Misura della carica z del frammento	80
3.3	Misura del numero di massa A del frammento	82
3.4	Metodo del minimo χ^2	85
3.5	Augmented Lagrangian Method	87
3.6	Risultati dei metodi di fit	91
	Conclusioni	100
	A DETERMINAZIONE DEL NUMERO DI MASSA A	101
	Bibliografia	105

Introduzione

Le patologie che nell'ultimo secolo hanno avuto il maggior impatto sulla popolazione mondiale, portando anno dopo anno ad un aumento della mortalità, sono le cosiddette neoplasie. Con il termine neoplasia o tumore si indica una mutazione cellulare che prolifera più o meno rapidamente e che persiste in questo stato anche dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo. Oltre all'approccio chirurgico, non applicabile ai casi di tumori troppo prossimi ad organi vitali, esistono diversi tipi di trattamenti clinici tra cui la chemioterapia, l'immunoterapia, la radioterapia e l'adroterapia. Queste ultime due sono tecniche terapeutiche basate sull'irraggiamento del volume tumorale attraverso fasci rispettivamente di fotoni, nel caso della radioterapia "convenzionale", di protoni e ioni più pesanti, nel caso dell'adroterapia. Mentre la radioterapia, per quanto indispensabile alla lotta contro il cancro, risulta inefficace per alcune tipologie di tumori radioresistenti troppo profondi o caratterizzati da una concentrazione di ossigeno bassissima, l'adroterapia non presenta le medesime problematiche e può quindi essere applicata anche ai casi non trattabili con la radioterapia tradizionale.

Nata nel 1946 e sviluppatasi nel corso degli anni fino a diventare nell'ultimo decennio una realtà affermata in campo medico-sanitario, l'adroterapia risulta attualmente una delle tecniche oncologiche più efficaci, sia in termini di eliminazione del tumore, sia per la preservazione dei tessuti sani ed esso limitrofi. La peculiarità del trattamento adroterapico consiste principalmente nell'andamento del rilascio di energia da parte del fascio in funzione della profondità: protoni e ioni pesanti presentano infatti la particolarità di rilasciare poca energia nei primi strati superficiali fino a una certa profondità

dove si arrestano cedendo completamente la loro energia in una regione di spazio limitata (picco di Bragg) e causando ingenti danni alle cellule in essa contenute, portandole a morte riproduttiva.

L'Italia è all'avanguardia in questo tipo di trattamento e dispone di tre centri di adroterapia già operanti, situati a Catania, Trento e Pavia. Mentre i primi due, il CATANA di Catania e il PTC di Trento, trattano i pazienti solo con fasci di protoni, il centro CNAO di Pavia è anche specializzato in trattamenti a base di ioni carbonio, uno dei dieci attivi in tutto il mondo. Seppure gli ioni carbonio siano attualmente le particelle che, grazie al loro profilo di dose, ottimizzano la terapia, il motivo principale per il quale esiste un numero così esiguo di strutture dedicate alla Carbon Therapy (CT) è legato ai costi di realizzazione dei sincrotroni in grado di accelerare il fascio di ioni alle energie necessarie per il trattamento oncologico. Inoltre, benché il principio fisico alla base del trattamento sia stato ben compreso a livello di interazioni elettromagnetiche, non si è fino ad ora stimato l'effetto nocivo che potrebbero causare le meno frequenti interazioni nucleari tra il fascio e il bersaglio. Maggiori informazioni a tal proposito sarebbero sicuramente stimolanti per chi volesse investire in strutture di questo tipo.

Il 18 marzo 2017, in Italia l'adroterapia è entrata ufficialmente a far parte dei Livelli Essenziali di Assistenza, permettendo l'accesso alle cure per dieci tipi di patologie tumorali.

Nonostante questo, al momento l'adroterapia non può garantire un sistema di pianificazione del trattamento (TPS) completo poiché non sono stati misurati in maniera precisa (a livello del 5%) gli effetti nocivi non voluti dovuti all'interazione nucleare tra il fascio terapeutico e il corpo umano.

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target), approvato dall'INFN nel settembre 2017, nasce con l'obiettivo di colmare queste lacune sperimentali misurando le sezioni d'urto di produzione di tutti i frammenti nucleari del fascio e/o del bersaglio, al fine di migliorare i sistemi di pianificazione dei trattamenti. FOOT consiste in una collaborazione internazionale che unisce laboratori giapponesi, tedeschi e italiani al fine di raccogliere dati fondamentali sia per migliorare la conoscenza delle interazioni tra i fasci adronici e il materiale biologico sia per future applicazioni nell'ambito della radioprotezione nello spazio.

L'esperimento è in fase di avanzata simulazione per la progettazione finale dell'apparato sperimentale. Lo scopo principale dell'esperimento è la misura della sezione d'urto differenziale relativa a tutti i prodotti della frammentazione. A tal fine risulta fondamentale la loro univoca identificazione. Tale aspetto costituisce il fulcro del lavoro di tesi. Nello specifico, per l'identificazione dei frammenti è stata svolta un'analisi riguardante la stima del numero atomico z e del numero di massa A dei prodotti della frammentazione a partire dalle quantità cinematiche generate da simulazioni Monte Carlo ottenute con il codice FLUKA. Per simulare l'effetto della risoluzione finita dell'apparato, a queste ultime sono state applicate le risoluzioni dei rivelatori in parte stimate durante alcune prese dati di test effettuate su fascio, in parte ottenute dal programma di ricostruzione delle tracce. In particolare, per la ricostruzione della massa sono stati adoperati sia metodi diretti sia metodi di fit (χ^2 e Augmented Lagrangian Method) che hanno prodotto risultati incoraggianti per l'ottenimento delle misure previste.

La tesi è strutturata in tre capitoli.

Nel Capitolo 1 sono trattate le principali tecniche oncologiche con particolare attenzione all'adroterapia, confrontata con la radioterapia tradizionale. Per una completa trattazione dei due tipi di trattamenti vengono descritte le principali grandezze dosimetriche e le interazioni che avvengono tra i due tipi di radiazioni e la materia.

Il Capitolo 2 verte sull'esperimento FOOT. Viene descritto l'apparato sperimentale completo nei due assetti per la rivelazione dei frammenti nucleari pesanti e leggeri ponendo particolare attenzione ai singoli sottorivelatori costituenti lo stesso.

Il Capitolo 3 è dedicato all'identificazione dei prodotti della frammentazione nucleare, in particolare alla stima del numero atomico z e del numero di massa A . In special modo sono esposti i metodi diretti e con utilizzo dei fit di χ^2 e Augmented Lagrangian Method utilizzati per la stima della massa dei frammenti.

Nelle Conclusioni verranno riportati e discussi i risultati ottenuti attraverso i diversi metodi di analisi.

Capitolo 1

Terapie oncologiche e radiazioni ionizzanti

Con il termine neoplasia o tumore si indica, in patologia, una mutazione cellulare che prolifera più o meno rapidamente e che persiste in questo stato anche dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo. La rilevanza della patologia tumorale è dimostrata dal fatto che solo nel 2008, in tutto il mondo, si sono registrati 14.1 milioni di nuovi casi, di cui 8.2 milioni si sono conclusi con il decesso del paziente [1]. Per questo motivo si tratta di un tema sempre al centro delle ricerche scientifiche; buona parte della ricerca mondiale vi si dedica e porta continuamente a nuove scoperte e miglioramenti alle cure esistenti.

1.1 Patologie tumorali - Terapie oncologiche esistenti

Attualmente sono cinque le terapie oncologiche più affermate: chemioterapia, immunoterapia, chirurgia oncologica, radioterapia e adroterapia. Queste cinque tecniche cliniche vengono utilizzate molto spesso in modo complementare per aumentare l'efficacia del trattamento.

A seconda del tipo di tumore e dello stato in cui si trova (*stadiazione*) si decide il modo più opportuno per intervenire clinicamente. La *stadiazione* è la descrizione schematica della grandezza e dell'estensione del tumore rispetto

alla sede originale di sviluppo. Le cellule tumorali non si comportano come normali cellule sane ma crescono e si moltiplicano in maniera disordinata e non vanno incontro a morte come dovrebbero. Alcune delle cellule che compongono la massa tumorale possono staccarsi e migrare attraverso il sistema linfatico e/o il flusso sanguigno in altre parti del corpo dove formano altri tumori, le metastasi. La *stadiazione* è quindi un aspetto fondamentale della diagnosi poiché da queste caratteristiche dipende la prognosi del tumore e la scelta del tipo di trattamento più appropriato.

Nei casi in cui il tumore si è esteso a formare una metastasi si ricorre a trattamenti sistemici in grado di sortire i loro effetti su tutto il corpo, come la chemioterapia, o l'immunoterapia. La chemioterapia si basa sulla somministrazione non localizzata di specifici farmaci citotossici o antiblastici che distruggono le cellule e interferiscono con la loro crescita, prevenendone la riproduzione. L'immunoterapia oncologica agisce sulle cellule del sistema immunitario, le "istruisce" a riconoscere gli antigeni tumorali, diversi da quelli sani a causa delle mutazioni che hanno portato allo sviluppo del tumore, e ad eliminare le cellule malate che li espongono.

Nei casi di tumore localizzato, ove possibile, si sottopone il paziente a un'operazione chirurgica per l'asportazione del tessuto maligno, alla quale solitamente fanno seguito sedute di chemioterapia o di radioterapia per eliminare le cellule degeneri rimaste e tenerne sotto controllo la proliferazione. Quando però la formazione di neoplasie avviene in zone difficili da raggiungere o circondate da organi delicati, risulta impossibile un approccio chirurgico.

In quest'ultima casistica la scelta del trattamento ricade sulla radioterapia o sull'adroterapia, trattamenti mirati in grado di danneggiare uno specifico volume (target) che deve essere accuratamente determinato all'interno della pianificazione del trattamento (*Treatment Planning*). Quest'ultima deve determinare anche: la dose totale a cui sottoporre il paziente, in quante sessioni suddividerne l'irraggiamento e con quale frequenza. È compito del Fisico medico occuparsi di tali aspetti dosimetrici e della pianificazione

computerizzata dei fasci di radiazione (*Treatment Planning System*, TPS) [2] (vedi Figura 1.1).

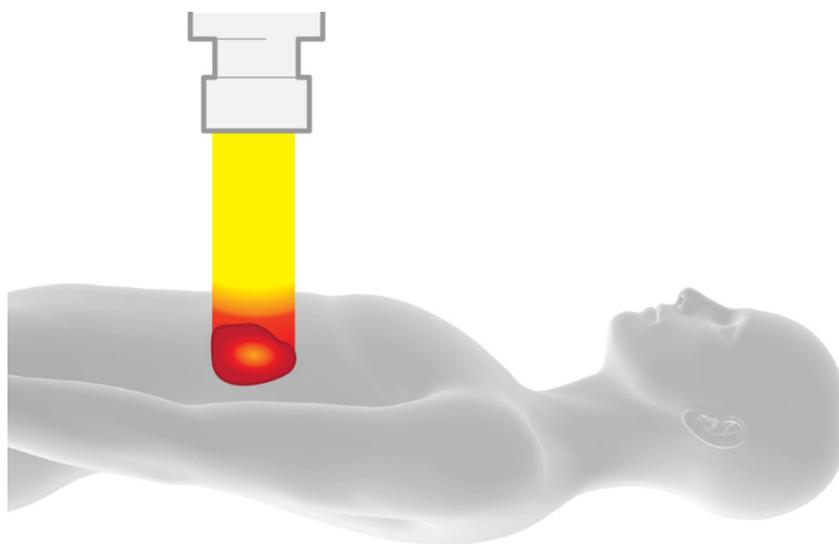


Figura 1.1: Schematizzazione di un trattamento di radio o di adroterapia in cui il volume tumorale viene irraggiato da un fascio terapeutico.

Radio e adroterapia si basano rispettivamente sull'irraggiamento della regione tumorale con fasci di radiazioni elettromagnetiche e di protoni o ioni a energie prefissate allo scopo di indurre le cellule alla morte riproduttiva; queste tipologie di trattamento presentano differenze fondamentali per quanto riguarda molti aspetti fisici e biologici che saranno discussi in dettaglio successivamente. L'adroterapia non è più solo sperimentazione ma è una realtà che si sta diffondendo molto rapidamente in tutto il mondo. Dal 1946 ad oggi sono state molteplici le conferme che tale terapia possa offrire enormi vantaggi alla lotta contro i tumori. Essa presenta molti aspetti che ne fanno il trattamento che attualmente ottimizza sia l'eliminazione delle cellule cancerose localizzate, sia il controllo degli effetti collaterali nelle cellule sane circostanti. Molti aspetti tecnici di grande importanza sono ancora in fase di indagine e vedono collaborare un gran numero di laboratori e di centri di diverse nazioni e continenti. L'esperimento FOOT unisce laboratori giapponesi, tedeschi e italiani al fine di raccogliere dati fondamentali per migliorare la conoscenza delle interazioni tra i fasci adronici e il materiale

biologico di cui è costituito il corpo umano e quindi valutare gli effetti sul paziente.

1.2 Evoluzione dell'adroterapia dal 1946 ad oggi

L'utilizzo di protoni e di ioni pesanti come terapia oncologica fu proposta per la prima volta da Robert Wilson (uno dei fondatori del Fermilab) nel 1946 [3]. Egli studiò in che modo i fasci di protoni rilasciassero energia in funzione dello spessore del bersaglio e si rese conto delle grandi potenzialità cliniche di questa forma di radiazione rispetto a quella convenzionale. Dalla prima intuizione di Wilson a oggi, si è assistito a un ampio progresso dell'adroterapia, sia in termini di sviluppo della tecnica in sé che di trattamento sui pazienti. Il primo trattamento adroterapico su un paziente risale al 1952, quando al Lawrence Berkley Nation Laboratory [4] ebbero inizio le prime sperimentazioni con fasci di deuterio e particelle alpha, ai quali si aggiunsero fasci di ioni neon nel 1979 e di ioni carbonio nel 1994. È in quest'anno, infatti, che entra in funzione il Nation Institute of Radiological Sciences (NIRS, Chiba, Japan), il primo a trattare i pazienti con fasci di ioni carbonio (^{12}C).

Dal giugno 1994 fino ad agosto 2013 al NIRS sono stati trattati più di 8000 pazienti [5] sulla base dei quali nel 2015 è stato redatto un articolo sul *Lancet Oncology* [6] che riporta i dati clinici sul "5-year local control rate" e sul "5-year survival rate" per ogni tipologia di tumore trattata. Seppure la statistica sia ancora bassa, si evince dai dati esposti che l'efficacia dell'adroterapia per quanto riguarda l'eliminazione del tumore, la preservazione del tessuto sano e la qualità di vita post trattamento risulti maggiore rispetto a radio e chemioterapia. In particolare la sopravvivenza dei pazienti con forme avanzate di tumore al pancreas, trattati con adroterapia, è stata doppia rispetto ai migliori risultati ottenuti con la tradizionale radioterapia. Per il tumore alla prostata ad alto rischio il trattamento è risultato efficace nell'80% dei casi, più di ogni altro metodo disponibile. Ciò rappresenta la base di partenza e sono già in programma report futuri sull'analisi di un maggior numero di pazienti trattati non solo al NIRS ma in più centri di Carbon Therapy.

Attualmente solo in America sono in funzione, o al più in costruzione, più di 30 centri di Proton Therapy mentre in tutto il mondo esistono solamente 10 centri di adroterapia che permettono trattamenti di Carbon Therapy (CT) [7]. Il numero così esiguo di strutture che contemplano trattamenti non solo protonici ma anche con ioni pesanti è dovuto agli alti costi di realizzazione. Vi sono però importanti risultati sperimentali che dimostrano i maggiori vantaggi nell'utilizzo di fasci di ioni carbonio rispetto ad uno di protoni (vedi paragrafo 1.5.4). Per la realizzazione di nuovi centri in grado di offrire cure adroterapiche con ioni pesanti, sono necessarie conferme sperimentali che assicurino maggiori sicurezze per futuri investimenti nelle strutture. Un contributo fondamentale in tali ricerche sarà la valutazione degli effetti causati dall'interazione dei fasci terapeutici con i tessuti biologici, specialmente a causa della frammentazione nucleare. È proprio questo il fine che si pone l'esperimento FOOT che ricopre un ruolo importante nella ricerca mondiale nell'ambito dell'adroterapia.

1.2.1 Centri di Adroterapia in Italia

Attualmente in Italia sono presenti tre centri di adroterapia situati a Catania, Trento e Pavia. Mentre i primi due, il CATANA di Catania e il PTC di Trento, trattano i pazienti con fasci di protoni, il centro CNAO di Pavia è il solo specializzato in trattamenti a base di ioni carbonio.

Il CATANA (Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate) è un centro oncologico dedicato alla cura dei tumori localizzati nella regione oculare attivo dal 2002 a Catania presso i Laboratori Nazionali del Sud (LNS) dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN). Il centro è il risultato della collaborazione tra il Policlinico di Catania, il Dipartimento di Fisica e Astronomia dell'Università degli Studi di Catania e i LNS dell'INFN. Presso questi ultimi si trova il ciclotrone in grado di accelerare fasci protonici fino a ~ 62 MeV da usare a scopo clinico per trattamenti fino a ~ 4 cm di profondità. Presso il CATANA sono stati trattati ad oggi più di trecento pazienti affetti da rare patologie tumorali oculari come ad esempio melanomi, tumori dell'iride, retinoblastomi e degenerazioni maculari. La



Figura 1.2: Fotografie scattate presso la sala di trattamento del centro di terapia protonica CATANA (LNS) tratte dall'archivio immagini ufficiale dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare. Il paziente siede su una sedia realizzata in modo che ogni suo più piccolo movimento sia controllabile via computer ed è immobilizzato all'altezza di testa e collo attraverso una maschera di materiale termoplastico trasparente, modellata sul viso del paziente stesso.

sala di trattamento è realizzata in modo che il paziente venga immobilizzato come in Figura 1.2 e irraggiato dal fascio protonico collimato con una tecnica detta “passiva” sulla regione oculare affetta dalla patologia tumorale. La tecnica “passiva” consiste nell'allargamento e nella definizione trasversale del fascio di protoni accelerato per mezzo di diverse combinazioni di diffusori e collimatori di differente forma e materiale.

Il CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) di Pavia, attivo dal 2011, è uno dei 10 centri mondiali di CT attualmente in funzione, l'unico nel mondo occidentale assieme al centro di Heidelberg in Germania e a quello di MedAustron in Austria. Il CNAO è una struttura innovativa e tecnologicamente avanzata nata nel 2001 e voluta dal Ministero della Salute con *Legge n° 388 del 23.12.2000*, per il trattamento di tumori radio resistenti o non operabili, mediante l'uso di ioni carbonio e protoni. Nel 1995, per promuovere l'adroterapia in Europa, Amaldi convinse la Direzione del CERN sull'opportunità di progettare un sincrotrone per ioni carbonio e protoni ottimizzato per la terapia. Lo studio, condotto da un accordo tra il centro austriaco di MedAustron e la fondazione italiana TERA fu chiama-



(a)



(b)

Figura 1.3: Fotografie del centro CNAO di Pavia: (a) una delle sale di trattamento dove il fascio adronico giunge attraverso da un sistema di magneti e collimato sul paziente (b) sincrotrone con un diametro di 25 m collocato in un bunker di 1600 metri quadrati nel cuore della sede del CNAO.

to Proton Ion Medical Machine Study (PIMMS) e fu completato nel 2000. La fondazione TERA successivamente ne studiò una versione più compatta denominata PIMMS/TERA che poi si evolse nella versione CNAO definitivamente realizzata a Pavia (Figura 1.3).

Nell'aprile 2016 a Pavia, il CNAO ha presentato i risultati clinici dei primi 5 anni di attività in cui sono stati trattati 828 pazienti. Sono stati riportati alcuni dati significativi: pur considerando che il periodo di osservazione dei pazienti è ancora breve, l'adroterapia si è rilevata efficace nel contrastare e fermare la malattia in percentuali comprese tra il 70% e il 90% dei casi a seconda delle tipologie di tumori trattati [8]. Ad oggi sono stati 1200 i pazienti sottoposti all'adroterapia presso il centro [9].



(a)



(b)

Figura 1.4: (a) Il centro di Proton Terapia di via Al Desert (Trento). (b) Una delle sale di trattamento del PTC di Trento con fascio protonico orientabile a 360° grazie al sistema rotante posto sulla guida circolare (grigio scuro).

Il PTC (Proton Therapy Center) di Trento è il centro oncologico di adroterapia italiano più recente. Il centro è dotato di due camere di trattamento rotanti con fascio protonico orientabile a 360° (Figura 1.4) e di una sala interamente dedicata alla ricerca. Quest'ultima è messa a disposizione per esperimenti sia italiani che europei a fini clinici ma non solo. Essa viene usata per esempio per testare i materiali che dovranno costituire le navicelle spaziali per le missioni future. L'esperimento FOOT, trattato in dettaglio nel Capitolo 2, si pone tra gli obiettivi quello di studiare l'effetto della frammentazione nucleare causata dall'interazione delle radiazioni nello spazio su un ipotetico astronauta al fine di pianificare la struttura schermante delle

navicelle adibite a missioni spaziali di lunga durata. Il centro è attivo dal 2014 e in tre anni ha trattato più di trecento pazienti (di cui 52 pediatrici o su giovani di età inferiore a 21 anni). L'unità operativa con sede a Trento tratta principalmente tipologie patologiche quali tumori cerebrali, tumori situati alla base cranica, sarcomi dei tessuti molli e dell'osso, tumori della colonna vertebrale e tumori pediatrici. Inoltre, nel mese di giugno di quest'anno è stato trattato presso il centro il primo paziente con radiochirurgia con apparecchiature di nuova generazione (ad erogazione attiva). In precedenza questi trattamenti erano in uso nella pratica clinica quotidiana solo al Centro di Protonterapia del Massachusetts General Hospital di Boston (USA) ma con apparecchiature "di vecchia generazione" (erogazione passiva). Con la tecnica "attiva" il fascio viene distribuito trasversalmente con l'utilizzo di dipoli magnetici e longitudinalmente variando l'energia delle particelle nella fase di accelerazione nel sincrotrone, permettendo così un controllo accurato del rilascio di dose in tutto il volume della massa tumorale.

Nei moderni centri di adroterapia, come quelli sopracitati, prima di ogni trattamento il tumore viene definito e localizzato in relazione all'anatomia del paziente mediante l'impiego di immagini tri-dimensionali morfologiche e funzionali acquisite con apparecchiature TAC, RM e PET. Le immagini vengono spedite ad un sistema di pianificazione del trattamento, che permette l'elaborazione del miglior piano di cura per lo specifico paziente. La caratterizzazione fisico-dosimetrica dei fasci a scansione e il commissioning clinico del sistema TPS vengono effettuati dai fisici medici del centro mediante acquisizioni sperimentali in fantoccio e/o tramite simulazioni Monte Carlo. Una volta pianificato il trattamento per uno specifico paziente, questo viene sottoposto alla terapia all'interno di una delle sale di trattamento.

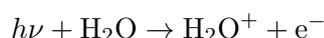
L'ultimo obiettivo raggiunto a livello nazionale nell'ambito clinico adroterapico risale al 18 marzo 2017, data in cui l'adroterapia è ufficialmente entrata a far parte dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), permettendo ai cittadini italiani accesso alle cure per dieci tipi di patologie tumorali [10].

1.3 Parametri fisici ed effetti biologici della radiazione

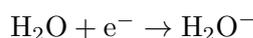
La radioterapia e l'adroterapia consistono nell'irraggiamento dei tessuti cancerosi al fine di portare le cellule maligne che li compongono a morte cellulare. Per morte cellulare si intende la "morte riproduttiva", vale a dire la perdita della capacità di proliferazione. Alla base dell'attivazione del processo di morte cellulare vi è il gene *c-myc* il quale induce la proliferazione nel caso in cui la cellula si trovi in presenza di determinati fattori di sopravvivenza, altrimenti innesca l'apoptosi, quel meccanismo di autodistruzione della cellula che, attraverso processi metabolici preordinati, porta a una specie di dissoluzione cellulare. Un altro gene coinvolto è il *p53*, il quale interrompe l'accrescimento e la divisione cellulare nel caso in cui vengano rilevati dei danni al DNA che la cellula non è in grado di riparare [11].

Il danno genetico alla cellula può essere causato dall'assorbimento diretto di energia da parte del DNA o dall'azione indiretta dei *radicali liberi* provenienti dalla radiolisi dell'acqua [12]. Le radiazioni ionizzanti che interagiscono con le cellule producono ionizzazioni ed eccitazioni sia nelle macromolecole vitali costituenti il DNA sia nell'acqua contenuta all'interno delle cellule. Nel primo caso viene generato un danno direttamente alle macromolecole, nel secondo, invece, attraverso processi di radiolisi vengono prodotti dei radicali liberi che causano danni indiretti alle molecole attraverso perossidazioni lipidiche, danni alle membrane o interazioni con altre molecole organiche all'interno della cellula.

I radicali liberi sono atomi o molecole che posseggono un elettrone spaiato nell'ultimo orbitale che li rende molto reattivi. Sono agenti di varia natura che si dividono in specie ossidanti (accettori) e specie riducenti (donatori) le quali rispettivamente sottraggono e cedono uno o più equivalenti riducenti (elettroni o atomi di idrogeno) a un gran numero di atomi e molecole organiche. Considerata l'esorbitante concentrazione di acqua costituente le cellule del nostro organismo, trattiamo i radicali liberi prodotti dalla radiolisi dell'acqua. Per spiegare tale processo immaginiamo che una radiazione elettromagnetica di frequenza ν abbia un'energia $h\nu$ tale da ionizzare una molecola d'acqua dando luogo alla seguente reazione:



dalla quale seguono la formazione dello ione positivo H_2O^+ e la liberazione di un elettrone e^- . Dopo un certo intervallo di tempo in cui l'elettrone liberato perde molta della sua energia cinetica può avvenire la cattura elettronica da parte di un'altra molecola d'acqua con conseguente formazione dello ione negativo H_2O^- .



Ione positivo e ione negativo così prodotti si dissociano nei seguenti modi:



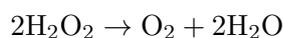
I prodotti finali al termine della radiolisi sono uno ione idrogeno H^+ , uno ione idrossido OH^- e i radicali liberi (identificati con il simbolo \circ) ossidrile $\text{OH}\circ$ e idrogeno $\text{H}\circ$. Se in presenza di molecole di ossigeno O_2 , dalla radiolisi dell'acqua consegue anche la produzione dell'anione superossido $\text{O}_2^-\circ$ che ha un'importante implicazione per quanto riguarda i danni biologici causati dalle radiazioni (vedi sottoparagrafo 1.3.5). A questo punto sono molteplici le reazioni che possono avere luogo, tra cui alcune che possono risultare nocive per la cellula in cui è avvenuta la radiolisi. Una possibile reazione innocua è la ricombinazione di ione idrogeno e ione ossidrile che porta alla formazione di una molecola di acqua:



Un'altra reazione può avvenire tra due radicali ossidrili e portare alla formazione di una molecola di perossido di idrogeno H_2O_2 (acqua ossigenata) che risulta nociva per la cellula:



Quest'ultima è dotata però di sistemi di difesa naturali che promuovono la produzione di enzimi quali ad esempio il "superossido dismutasi" (SOD), in grado di eliminare il radicale superossido ($\text{O}_2^-\circ$), o come la catalasi (CAT) e il glutatione (GSH) che decompongono il perossido di idrogeno. La catalasi ad esempio catalizza la seguente reazione:



dissociando e quindi neutralizzando il perossido di idrogeno. Vi sono anche dei tipi di antiossidanti esogeni, presenti negli alimenti, che sono in grado di attivare altri sistemi di riparazione cellulare (ad esempio: vitamine A, C, E, il selenio, etc.). Gli effetti dei radicali liberi sono quindi sotto il controllo dell'equilibrio tra il loro rateo di produzione e di eliminazione per effetto del sistema di difesa. Sorgenti esogene, come ad esempio un fascio radioterapico, producono un eccesso di radicali liberi nelle zone colpite che sbilancia l'equilibrio del sistema di difesa naturale e va a creare un danno ossidativo al tessuto che porta all'apoptosi cellulare.

Per parlare invece di danni diretti al DNA, trattiamo prima brevemente della sua struttura e della sua funzionalità. L'elemento fondamentale alla base di un qualsiasi organismo vivente è la cellula, all'interno della quale si trova il DNA. Quest'ultimo è un acido ribonucleico contenente il codice genetico essenziale alla sintesi proteica (ma non solo) e quindi al ciclo vitale cellulare. Secondo il modello affermato di Watson, Crick e Franklin, il DNA è composto da due lunghe catene polinucleotidiche disposte ad elica intorno ad un asse comune. Ogni catena è una lunga sequenza di nucleotidi, monomeri formati da una molecola di zucchero, un gruppo fosfato e una base azotata (adenina, timina, guanina o citosina). L'ampiezza e il passo dell'elica sono rispettivamente di ~ 2 nm e ~ 3.4 nm; in un passo vi sono 10 nucleotidi che distano tra loro ~ 0.34 nm. Il codice genetico contenuto all'interno del DNA viene trasmesso e decodificato dall'acido ribonucleico RNA per la sintesi delle proteine. Queste ultime sono formate da catene di amminoacidi, molecole organiche caratterizzate dai gruppi funzionali amminico $-\text{NH}_2$ e carbossilico $-\text{COOH}$. Gli amminoacidi che compaiono nelle proteine di tutti gli organismi viventi sono 20 e l'informazione del tipo e della posizione di un amminoacido in una determinata proteina è contenuta nel DNA. Ogni amminoacido è codificato da una tripletta di basi azotate (le combinazioni possibili sono quindi $4^3 = 64$, più che sufficienti per codificare i 20 amminoacidi). Gli eventuali errori che si possono creare nella codifica genetica a seguito di una esposizione a radiazioni possono dare origine a dei



Figura 1.5: Rappresentazione grafica di Single Strand Break (a sinistra) e di Double Strand Breaks (a destra).

cambiamenti di posizione delle triplette con conseguenze sulla struttura e sulla funzionalità della proteina costruita. Sono svariati gli eventi di alterazione strutturale che possono avvenire ma solitamente si parla di *Single Strand Break* SSB e *Double Strand Breaks* DSB (vedi Figura 1.5). Si ha una Single Strand Break quando in una catena si viene a creare un danno mentre quella complementare permane intatta. Il meccanismo di riparazione cellulare che interviene per questo tipo di danno è piuttosto semplice: il tratto di catena che riporta la rottura viene "asportato", ricostruito a partire dall'informazione intatta nella catene complementare ed infine ricollegato grazie a un enzima denominato ligasi. A differenza delle SSBs, le DSBs sono più difficili da riparare e sono la causa principale di morte cellulare o di mutazione genetica da cui può seguire la formazione di una neoplasia. Ciò è dovuto al fatto che in presenza di Double Strand Breaks entrambe le catene risultano danneggiate nella medesima posizione e quindi l'informazione non è recuperabile.

1.3.1 Dose assorbita

Poiché tutti gli effetti fisici, chimici (e di conseguenza anche biologici) indotti dalle radiazioni si manifestano a seguito di una cessione di energia in una certa porzione di materia, è stata definita una quantità, la *dose*

assorbita, che coincide con l'energia assorbita per unità di massa del mezzo irradiato. La dose assorbita fa parte delle grandezze fisiche “dosimetriche”, definite allo scopo di descrivere le varie fasi di trasferimento di energia dalle radiazioni alla materia.

Nel Sistema Internazionale la dose assorbita D_{as} è misurata in gray (simbolo Gy), dove 1 Gy rappresenta 1 joule di energia E da 1 kg di massa m .

$$D_{as} = \frac{dE}{dm} \quad (1.1)$$

La dose assorbita non tiene conto della diversità degli effetti biologici indotti da radiazioni di qualità differenti. Per questo motivo viene introdotta una seconda grandezza, la *dose equivalente* D_{eq} , che è la dose assorbita moltiplicata per un “fattore di pericolosità” w_R (vedi Tabella 1.1) dipendente dal tipo di radiazione R :

$$D_{eq} = \sum_R w_R \cdot D_{as,R} \quad (1.2)$$

dove la sommatoria è fatta su tutti i tipi di radiazione R e $D_{as,R}$ corrisponde alla dose assorbita da quella determinata radiazione. Quest'ultima dà una descrizione ancora incompleta in quanto non tiene conto della diversa radiosensibilità dei vari organi e tessuti. Si definisce quindi un'ulteriore grandezza, detta *dose efficace* D_{ef} , che è la somma delle dosi equivalenti nei diversi organi e tessuti T , ponderate con dei pesi accuratamente definiti per ogni tipologia di organo/tessuto w_T (vedi Tabella 1.2):

$$D_{ef} = \sum_T w_T \cdot D_{eq,T} \quad (1.3)$$

dove la sommatoria è fatta su tutti i tessuti T e $D_{eq,T}$ corrisponde alla dose equivalente assorbita dal tessuto T . Dosi equivalenti ed efficaci sono misurate in sievert (Sv), un'unità di misura che rappresenta una dose in gray moltiplicata per un fattore di qualità, in modo che gli effetti di un sievert di un certo tipo di radiazione e/o di tessuto siano uguali a quelli di un gray di raggi gamma, assunti come radiazione modello.

Radiazione	w_R
Fotoni	1
Elettroni*	1
Protoni	2
Particelle α	20
Frammenti di fissione	20
Ioni pesanti	20
Neutroni	funzione continua dell'energia del neutrone

Tabella 1.1: Fattori di pericolosità relativi ad alcuni tipi di particelle. *Non è stato considerato il problema specifico degli elettroni Auger [13].

Organi/Tessuti	w_T
Midollo osseo (rosso), colon, polmone, stomaco	0.12
Seno, Gonadi, tessuti rimanenti *	0.08
Vescica, esofago, fegato, tiroide	0.04
Superficie dell'osso, cervello, ghiandole salivari, pelle	0.01

Tabella 1.2: Fattori di ponderazione per alcuni tipi di tessuti e organi. *Tessuti rimanenti: ghiandole surrenali, regione extratoracica, cistifellea, cuore, reni, linfonodi, muscolo, mucosa orale, pancreas, prostata, intestino tenue, milza, timo, utero e cervice [13].

1.3.2 Sopravvivenza Cellulare

A partire dalla Pubblicazione dell'ICRP del 1991 [14], per descrivere la frazione di cellule sopravvivenenti S a una certa dose D si è consolidato l'utilizzo della seguente formula esponenziale (anche detta formula lineare-quadratica LQ [13]):

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.4)$$

dove α e β sono due parametri sperimentali che misurano rispettivamente l'ammontare dei danni letali e sub-letali alla cellula. La componente βD^2 nasce dall'evidenza sperimentale che molte aberrazioni cromosomiche sono

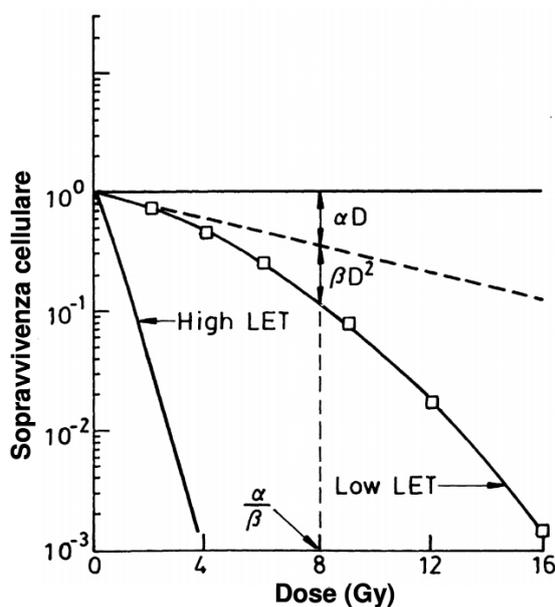


Figura 1.6: Relazione Dose - Sopravvivenza cellulare (vedi eq. 1.4) su scala semilogaritmica per radiazioni ad alto e basso LET in un tessuto *early responder*.

causate da doppie rotture di catena (DSB) [15] e tiene conto dell'esistenza di processi di recupero naturali della cellula.

Il rapporto $\frac{\alpha}{\beta}$ corrisponde alla dose per la quale le componenti lineare (αD) e quadratica (βD^2) della mortalità cellulare sono uguali (vedi Figura 1.6).

Il modello si basa sull'osservazione che esistono 2 diversi tipi di tessuti: *early responders* e tessuti *late responders* caratterizzati rispettivamente da un'elevata e bassa attività replicativa.

In caso di popolazioni cellulari omogenee a lenta proliferazione (tessuti *late responders*, i.e. midollo spinale, cartilagine, osso, polmone), la componente β tende ad essere più grande, e quindi il rapporto $\frac{\alpha}{\beta}$ tende a diminuire (generalmente $0.5 \leq \frac{\alpha}{\beta} \leq 6$ Gy.) e la curva sul grafico semilogaritmico risulta più pronunciata. Il rapporto $\frac{\alpha}{\beta}$ per i tessuti *early responders* (come cute, mucose, epitelio intestinale e midollo osseo per citarne alcuni) assume invece generalmente valori nell'intervallo $7 \leq \frac{\alpha}{\beta} \leq 20$ Gy. I tessuti neoplastici possono essere considerati come tessuti *early responders*.

In generale, l'estensione e la gravità dei danni riportati dalla materia

irradiata dipendono fortemente dalla dose efficace, dalla durata dell'esposizione e dalla sensibilità dei tessuti all'irradiazione. Vi sono però altre tre grandezze dosimetriche essenziali alla descrizione degli effetti delle radiazioni sulla materia: il LET, l'RBE e l'OER.

1.3.3 Linear Energy Transfer

Il *Linear Energy Transfer* (LET) è una quantità definita dall'International Commission on Radiological Units (1962) come il rapporto dE/dx , dove dE è l'energia media localmente trasferita da una particella nell'attraversare una distanza dx , e viene misurata in $\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$.

$$LET = \frac{dE}{dx} \quad (1.5)$$

Il LET dipende dalla velocità e dalla carica delle particelle ionizzanti ed è una quantità media che ha un significato più qualitativo che quantitativo in quanto l'energia per unità di lunghezza varia molto su piccoli intervalli.

I vari tipi di radiazioni si suddividono in prima analisi in due categorie di LET: alto e basso. Questi due gruppi hanno delle caratteristiche distintive molto importanti. A livello macroscopico le radiazioni a basso LET hanno un potere di penetrazione nei tessuti maggiore di quelle ad alto LET in quanto depositano meno energia per unità di percorso lungo la traccia, causando eventi di ionizzazione poco frequenti e isolati ed esaurendo in più tempo tutta la loro energia cinetica. A livello microscopico, invece, la probabilità di danneggiare efficacemente il DNA attraverso eventi di Double Strand Breaks è maggiore per le radiazioni ad alto LET in quanto depositano grandi quantità di energia in piccole distanze (vedi Figura 1.7). Le radiazioni ad alto LET sono quindi più distruttive per il materiale biologico rispetto a quelle a basso LET (vedi Figura 1.6) in quanto i danni localizzati nel DNA a seguito delle ionizzazioni prodotte dal passaggio di una radiazione del primo tipo sono più difficili da riparare rispetto ai danni diffusi dovuti alle ionizzazioni isolate e sparpagliate delle radiazioni del secondo tipo. Irradiazioni ad alto LET causano danni meno riparabili, e quindi il coefficiente β del termine quadratico della formula esponenziale che descrive la sopravvivenza cellulare (vedi eq. 1.4) risulta più piccolo.

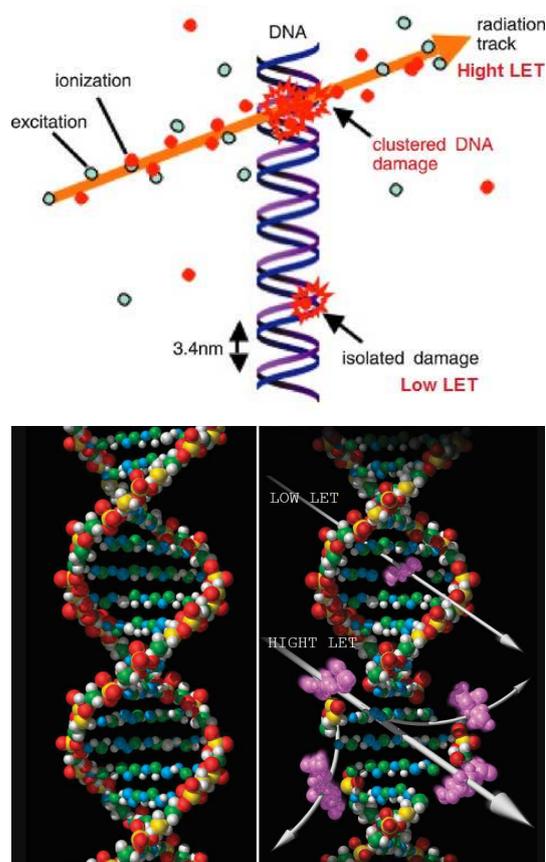


Figura 1.7: Confronto fra i danni al DNA inflitti da radiazioni ad alto e basso LET. Mentre una radiazione a basso LET è responsabile di danni isolati più facilmente riparabili, radiazioni ad alto LET causano con alta probabilità danni multipli in brevi distanze difficilmente risanabili.

1.3.4 Relative Biological Effectiveness

Per tenere conto del fatto che, a parità di dose, un diverso LET conduce ad effetti biologici differenti, il National Bureau of Standards ha introdotto nel 1954 la *Relative Biological Effectiveness* (RBE) come il rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento (D_X) necessaria per produrre un certo effetto biologico e la dose della radiazione in esame (D_R) che produce lo stesso effetto:

$$RBE = \frac{D_X}{D_R} \quad (1.6)$$

Sono molteplici i fattori che determinano l'RBE: il tipo di radiazione, la

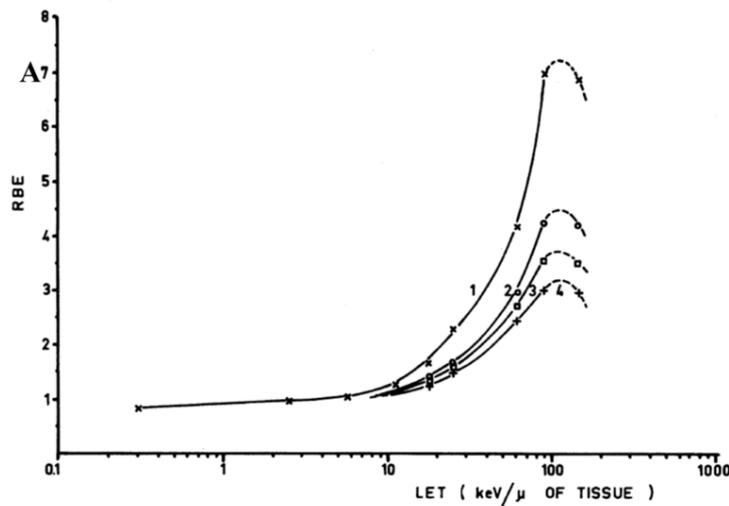


Figura 1.8: *Relative biological effectiveness* (RBE) vs. *Linear Energy Transfer* (LET) per cellule renali T1 (tumore di dimensione ≤ 7 cm) irradiate con quattro fasci monoenergetici di particelle cariche pesanti. Le curve 1, 2 e 3 corrispondono ai valori di RBE corrispondenti a 0.8, 0.1, 0.01 percentuale di sopravvivenza cellulare [16].

dose, il numero di sedute in cui quest'ultima viene frazionata e il sistema biologico bersaglio per citarne i principali. L'RBE di una particella dipende dal numero di ionizzazioni e dalla loro distribuzione lungo il percorso. L'RBE di una radiazione è una funzione del LET, il suo andamento è riportato in Figura 1.8. I primi studi sull'RBE relativo a ioni pesanti a differenti valori di LET risalgono agli anni '60, quando Barendsen et al. effettuarono le prime misurazioni con fasci di particelle α [17][18][19][20][21].

All'aumentare del LET, l'RBE cresce lentamente nel primo tratto, poi sempre più rapidamente fino a un massimo corrispondente a $\sim 100 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$. Dopo il massimo l'RBE cala e questa diminuzione in funzione del LET è dovuta all'overkill cellulare: viene depositata una quantità così elevata di dose in una singola cellula che parte della dose risulta in eccesso e quindi "sprecata".

Si può quindi affermare che il valore corrispondente a $100 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ sia ottimale per produrre gli effetti biologici desiderati. A questa densità di ionizzazione la separazione media tra due eventi di ionizzazione consecutivi coincide con

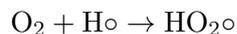
circa il diametro del DNA a doppia elica (2 nm) e ha un'alta probabilità di causare danni biologici col passaggio di una sola particella carica. Nel caso di raggi X, invece, la probabilità di causare danni biologici con una singola radiazione è bassa e richiede quindi un numero maggiore di tracce.

1.3.5 Oxygen Enhancement Ratio

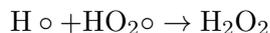
L'*Oxygen Enhancement Ratio* (OER) è stato introdotto per tener conto dei diversi effetti biologici che le radiazioni producono in condizioni di normali concentrazioni di ossigeno, di iperossia (presenza abnorme di ossigeno) e di anossia (assenza di ossigeno). L'OER è definito come il rapporto tra la dose di una certa radiazione somministrata in condizioni di anossia e del medesimo tipo di radiazione in condizioni di normale concentrazione di ossigeno, necessaria per produrre lo stesso effetto biologico:

$$OER = \frac{D_{\text{condizioni di anossia}}}{D_{\text{condizioni normali di ossigenazione}}} \quad (1.7)$$

La presenza di ossigeno amplifica l'azione dei radicali liberi portando alla formazione del radicale idroperossido $\text{HO}_2\circ$ attraverso diverse reazioni, ad esempio:



dove $\text{H}\circ$, come già visto all'inizio del paragrafo 1.3, è il radicale idrogeno formatosi a seguito della radiolisi di una molecola d'acqua. Il radicale $\text{HO}_2\circ$ può interagire a sua volta con un radicale idrogeno producendo una molecola di perossido di idrogeno:



Un'altra reazione in cui è coinvolta la molecola di ossigeno e che porta alla formazione di acqua ossigenata è la cattura di elettronica (ad esempio di un elettrone liberato dalla ionizzazione di una molecola d'acqua):



dove viene prodotto un radicale superossido $\text{O}_2^-\circ$, il quale viene rapidamente trasformato in acqua ossigenata attraverso la seguente reazione:

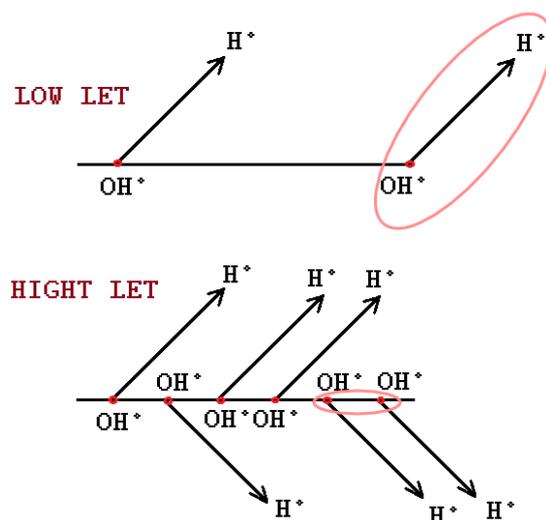


Figura 1.9: Radiazioni a basso e alto LET messe a confronto: causando eventi di ionizzazione distanti tra loro, per le radiazioni a basso LET la reazione favorita è quella tra il radicale ossidrile $\text{OH}\cdot$ (vedi inizio del paragrafo 1.3) e il radicale idrogeno $\text{H}\cdot$ che porta alla formazione di una molecola d'acqua e che quindi non comporta danni biologici. Per eventi di ionizzazione molto più ravvicinati come quelli causati da radiazioni ad alto LET invece, la reazione favorita è quella tra due radicali $\text{OH}\cdot$ che porta alla formazione di una molecola di perossido di idrogeno H_2O_2 .



In un regime di basso LET, le cellule trattate in presenza di una normale concentrazione di ossigeno sono 3 volte più sensibili di quelle irradiate in anossia, in quanto aumenta il rateo di formazione del perossido di idrogeno e quindi aumentano anche i danni indiretti prodotti dalla combinazione degli stessi con altre molecole organiche. Per le radiazioni ionizzanti ad alto LET, invece, l'influenza della concentrazione di ossigeno è minima in quanto la concentrazione di perossido di idrogeno formato dalla radiolisi dell'acqua è di per sé molto elevata. Questo perché mentre per le radiazioni a basso LET, responsabili di eventi di radiolisi isolati, è favorita la reazione:



che porta alla formazione di una molecola d'acqua e che quindi non contribuisce ai danni totali inflitti alla cellula, per radiazioni ad alto LET, che causano eventi di radiolisi molto vicini tra loro, è favorita la ricombinazione di due molecole di $\text{OH}\cdot$ che interagiscono formando una molecola di perossido di idrogeno (vedi Figura 1.9):



In Figura 1.10 è riportata la curva caratteristica dell'OER in funzione del LET.

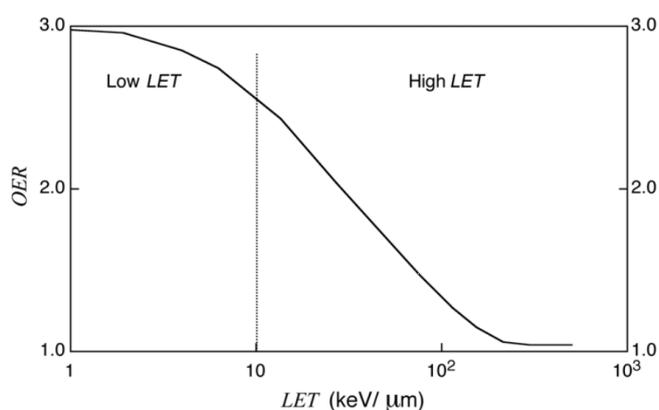


Figura 1.10: *Oxygen enhancement ratio* (OER) vs. *Linear Energy Transfer* (LET). La linea verticale separa la regione di basso LET ($LET \leq 10 \mu\text{m}$) da quella di alto LET [22].

1.4 Interazione della radiazione e delle particelle con la materia

I trattamenti di irraggiamento per le cure oncologiche prevedono l'utilizzo o di radiazione elettromagnetica o di particelle cariche; lo studio della loro interazione con la materia richiede la definizione di alcuni concetti come la sezione d'urto (vedi il paragrafo 1.4.1) che descrive la probabilità di un determinato fenomeno avvenga. Al fine di una completa comprensione

dell'argomento saranno tratti sia l'interazione elettromagnetica che nucleare tra il fascio incidente del trattamento oncologico e il corpo umano (vedi paragrafi 1.4.2, 1.4.3, 1.4.4).

1.4.1 La sezione d'urto

Per studiare l'interazione tra radiazione e materia supponiamo di avere un fascio di densità uniforme composto da N_f particelle di velocità v diretto su un bersaglio fermo avente spessore infinitesimo dx , area S e volume infinitesimo $dV = Sdx$. Il flusso dei proiettili sul bersaglio è definito come $\Phi_f = n_f \cdot v$, dove n_f è il numero di particelle del fascio per unità di volume. Il numero di processi di interazione del tipo considerato dN_f che avvengono nell'intervallo di tempo dt è proporzionale al flusso di particelle incidenti, alla superficie del bersaglio, e alla densità di particelle del bersaglio n_b , formato da nuclei con peso atomico A e densità $\rho[\frac{g}{cm^3}]$; $n_b = \frac{N_A \rho}{A}$ ($N_A = 6,022 \cdot 10^{23} mol^{-1}$ numero di Avogadro).

$$dN_f = \Phi_f n_b d\sigma(dV dt) \quad (1.8)$$

La costante di proporzionalità $d\sigma$, avente le dimensioni di un'area, è la *sezione d'urto* relativa al processo in esame.

Quest'ultima può essere considerata come l'area totale dei bersagli quando il fascio di proiettili investe l'area unitaria; è quindi legata alla probabilità che tale processo si verifichi.

Le particelle emesse dal bersaglio entro un angolo solido infinitesimo $d\Omega$ attorno alla direzione $d\theta, d\varphi$ a seguito della reazione indotta dal fascio sono "contate" da un opportuno rivelatore. Tale rivelatore deve essere in grado di riconoscere il tipo di particelle del fascio e il loro impulso corrispondente. Il numero di particelle "registrate" nell'unità di tempo risulta essere:

$$\frac{dN_f}{dt} = \Phi_f n_b dV \frac{d\sigma}{d\Omega} d\Omega \quad (1.9)$$

dove $\frac{d\sigma}{d\Omega}$ è detta *sezione d'urto differenziale* e non dipende dalle particolari condizioni sperimentali, ma solo dalla maggiore o minore probabilità che il processo abbia luogo (vedi Figura 1.11).

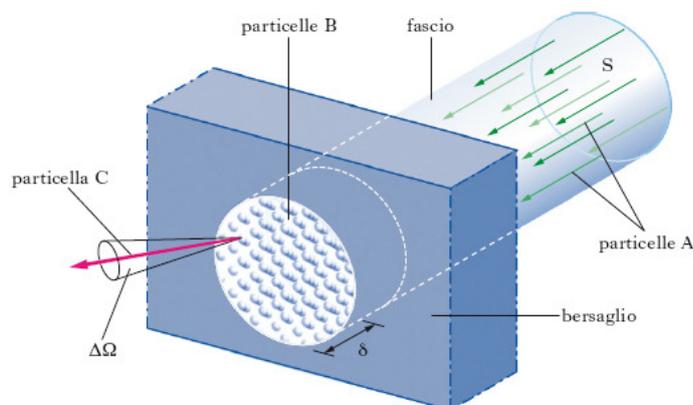


Figura 1.11: Rappresentazione schematica di un fascio incidente di particelle A (sezione S) su un bersaglio fisso (spessore δ) di particelle B. A seguito di una interazione tra una particella A e una particella B viene emessa una particella C con angolo solido $d\Omega$ rispetto alla direzione incidente (Processo $A + B \rightarrow C$) [23].

L'interazione delle particelle cariche e dei fotoni con la materia è essenzialmente di tipo elettromagnetico e il loro passaggio all'interno della stessa è caratterizzato da due effetti: perdita di energia della particella e deflessione dalla direzione di incidenza.

Le particelle accoppiate con il campo nucleare forte, come protoni e neutroni, sono soggette anche all'interazione nucleare che ha, però, una distanza di interazione molto minore di quella relativa all'interazione elettromagnetica. L'interazione nucleare diventa importante solo quando la particella ha energia sufficiente per superare la barriera coulombiana dovuta alla carica elettrica del nucleo e quando lo spessore di materiale attraversato è sufficientemente grande da essere confrontabile con il libero cammino medio nucleare ($60 \frac{g}{cm^2}$) che, per esempio, per il ^{208}Pb con densità $12 \frac{g}{cm^3}$ corrisponde a $5cm$.

1.4.2 Interazioni fotoni - materia

L'attenuazione del fascio di fotoni in funzione dello spessore x attraversato è descritta da un'esponenziale che dipende dalle caratteristiche del materiale:

$$\Phi_f(x) = \Phi_{f0} e^{-\mu x} \quad [\text{Legge di Lambert - Beer}] \quad (1.10)$$

dove μ e Φ_{f0} sono rispettivamente il coefficiente di assorbimento $\mu = \frac{\rho N_A}{A} \sigma$ e il numero iniziale di particelle del fascio incidente prima di interagire con il bersaglio, per unità di superficie e di tempo. L'inverso del coefficiente di assorbimento è chiamato lunghezza di attenuazione e corrisponde allo spessore del materiale necessario per attenuare il fascio di un fattore pari a $1/e$; questo significa che il 63% dell'intensità incidente viene assorbito mentre solo il 37% riesce a passare.

Le radiazioni elettromagnetiche interagiscono con gli atomi bersaglio attraverso quattro diversi fenomeni di ionizzazione: effetto fotoelettrico, effetto Compton, effetto di produzione di coppie, fotodisintegrazione nucleare.

Ciascuno di questi fenomeni ha una propria sezione d'urto e un proprio coefficiente di assorbimento.

Alle energie utilizzate in terapia (5 – 10 MeV) avvengono solo i primi tre meccanismi mentre il quarto risulta trascurabile. L'attenuazione del fascio, tenuto conto dell'effetto complessivo dei 3 meccanismi di interazione risulta:

$$\Phi_f(x) = \Phi_{f0} \cdot e^{-\mu_{\text{fotoel}}x} \cdot e^{-\mu_{\text{compton}}x} \cdot e^{-\mu_{\text{coppie}}x} = \Phi_{f0} \cdot e^{-\mu_{\text{tot}}x} \quad (1.11)$$

$$\mu_{\text{tot}} = \mu_{\text{fotoel}} + \mu_{\text{compton}} + \mu_{\text{coppie}} \quad (1.12)$$

A. Effetto Fotoelettrico

Un fotone avente un'energia almeno uguale a quella di soglia di un certo atomo, interagendo con quest'ultimo, può essere assorbito da un elettrone di core, fortemente legato. Se tale assorbimento ha luogo, l'elettrone in questione ottiene sufficiente energia per liberarsi ed essere espulso dall'orbita con energia cinetica pari alla differenza fra l'energia del fotone incidente e quella di legame dell'elettrone. L'atomo in questione risulta quindi privato di un elettrone e presenta una lacuna che viene occupata da un elettrone di una shell più esterna, se presente. Nel passaggio da un'orbita più esterna a una più interna il sistema atomico raggiunge una configurazione di maggiore equilibrio ma per farlo emette un fotone di energia pari alla differenza energetica di legame tra l'orbita iniziale e quella finale.

Questo passaggio provoca nuovamente una lacuna che può essere occupata da un ulteriore elettrone più esterno.

Si può dire quindi che la ionizzazione provoca il riassetto degli altri elettroni più esterni con emissione di radiazioni X caratteristiche o con l'emissione di un elettrone di Auger (più probabile per elementi a basso Z), vedi Figura 1.12.

La sezione d'urto dell'effetto fotoelettrico diminuisce all'aumentare dell'energia del fotone E_γ e aumenta all'aumentare del numero atomico del materiale Z .

$$\sigma_{foto} \propto \frac{Z^{4\div 5}}{E_\gamma^{7/2}} \quad (1.13)$$

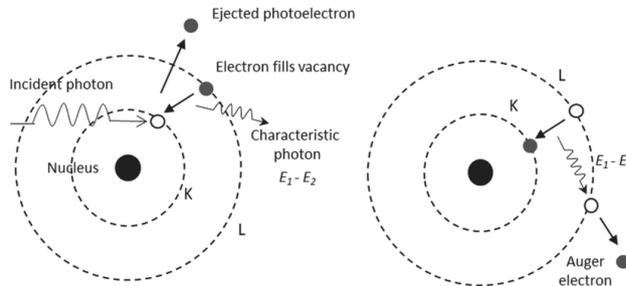


Figura 1.12: Rappresentazione schematica dell'effetto fotoelettrico [25].

B. Effetto Compton

L'effetto Compton consiste in un urto elastico tra un fotone incidente e un elettrone debolmente legato. L'elettrone, inizialmente a riposo, guadagna una certa energia cinetica mentre il fotone, cedendo parte della sua energia, subisce uno scattering, dalla cui angolazione φ dipende la lunghezza d'onda finale (vedi Figura 1.13). La sezione d'urto del processo è data dalla formula di Klein – Nishina [24]:

$$\frac{d\sigma_{Compton}}{d\Omega} = \frac{r_c^2}{2} \left(\frac{h\nu'}{h\nu} \right)^2 \left(\frac{h\nu'}{h\nu} + \frac{h\nu}{h\nu'} - \sin^2 \theta \right) \quad (1.14)$$

dove $r_c = \frac{\alpha \hbar c}{m_e c^2} = 2.8179$ fm corrisponde al raggio classico dell'elettrone, $\alpha = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 \hbar c} \simeq \frac{1}{137}$ costante di struttura fine, $h\nu$ energia del fotone incidente e $h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \frac{h\nu}{m_e c^2} (1 - \cos \theta)}$ energia del fotone diffuso.

Integrando si ottiene una sezione d'urto proporzionale a $\frac{Z}{E}$.

$$\sigma_{Compton} \propto \frac{Z}{E} \quad (1.15)$$

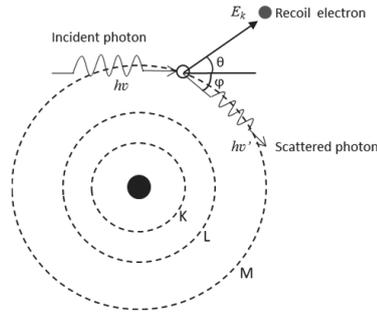


Figura 1.13: Rappresentazione schematica dell'effetto Compton [25].

C. Produzione di coppie

Se un fotone gamma ha un'energia maggiore o uguale di 1.02 MeV può interagire con il campo elettromagnetico del nucleo. In questo caso la sua energia viene convertita nella massa di una coppia elettrone-positrone. L'energia eccedente la massa a riposo delle due particelle ($E_{coppia} = 2m_e c^2 = 1.02$ MeV) si ripartisce come energia cinetica della coppia e del nucleo. L'elettrone così creato perde energia cinetica producendo ionizzazione, mentre il positrone, oltre a produrre ionizzazione, va incontro anche ad annichilazione, con la conseguente produzione di 2 radiazioni gamma di 0.511 MeV dirette in direzioni diametralmente opposte (vedi Figura 1.14).

La sezione d'urto per questo processo risulta:

$$\sigma_{coppie} \propto Z^2 \ln E \quad (\text{per basse energie, fino alla decina di MeV}) \quad (1.16)$$

$$\sigma_{coppie} \propto Z^2 \quad (\text{per energie dell'ordine del centinaio di MeV}) \quad (1.17)$$

Per non essere dipendenti dall'effetto dovuto alla diversa densità dei materiali, si utilizza il coefficiente di attenuazione di massa $\frac{\mu}{\rho}$. In Figura 1.15 è riportato l'andamento in scala doppia logaritmica di $\frac{\mu_{foto}}{\rho}$, $\frac{\mu_{Compton}}{\rho}$ e $\frac{\mu_{coppie}}{\rho}$ per materiali quali alluminio e piombo.

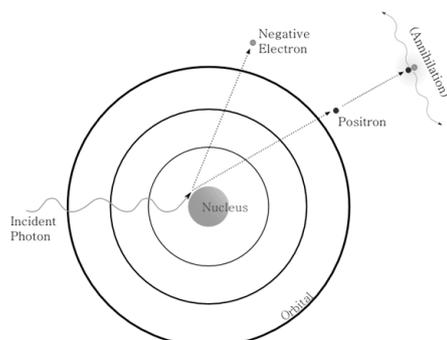


Figura 1.14: Rappresentazione schematica del fenomeno di produzione di coppie [26].

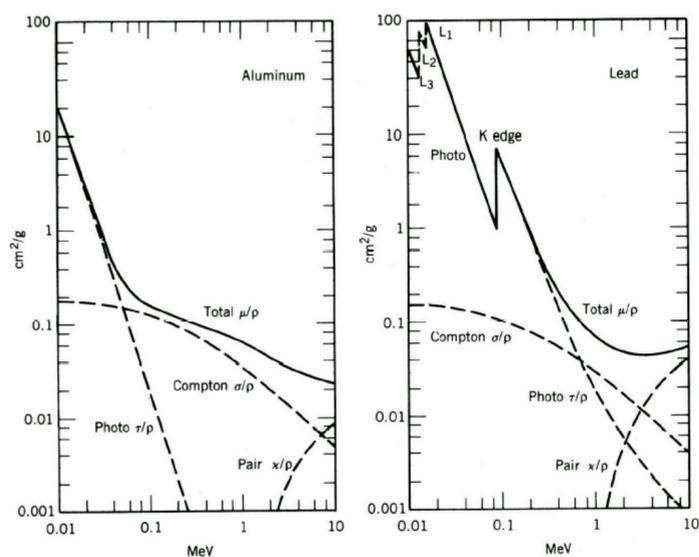


Figura 1.15: Coefficienti di attenuazione di massa in funzione dell'energia dei fotoni incidenti per i tre principali processi di interazione fotoni-materia: τ_{foto}/ρ , $\sigma_{Compton}/\rho$ e χ_{coppie}/ρ , dove τ , σ e χ sono le sezioni d'urto dei rispettivi fenomeni. Sono riportate le curve caratteristiche relative a due diversi target: alluminio e piombo.

1.4.3 Interazione particelle cariche - materia

Tutte le particelle elettricamente cariche che attraversano una porzione di materia subiscono una serie di interazioni elettromagnetiche con gli elettroni e i nuclei del mezzo, perdendo man mano la loro energia cinetica fino ad arrestarsi. Naturalmente il bersaglio nucleare offre una sezione estremamente piccola rispetto al bersaglio atomico: le sezioni vanno come il quadrato dei raggi e quindi $\sigma_{atom} = 10^{10} \sigma_{nucl}$. L'interazione con gli elettroni risulta dunque molto più probabile.

Nelle collisioni con gli atomi del mezzo, le particelle cariche incidenti perdono energia e/o vengono deflesse. I due meccanismi principali attraverso i quali avviene la cessione di energia sono ionizzazione e *Bremsstrahlung* (radiazione di frenamento).

Quest'ultimo è un processo di scattering che ha luogo quando una particella carica risente del campo coulombiano di un centro di carica del mezzo materiale. A causa di ciò la particella viene deflessa e subisce una decelerazione dalla quale consegue l'emissione di un fotone.

La ionizzazione avviene invece a seguito di urti anelastici con gli atomi del mezzo. In queste collisioni, l'energia della particella incidente si trasferisce all'atomo, causandone l'eccitazione (gli elettroni atomici si portano su stati cui compete un'energia superiore a quella dello stato fondamentale) o la ionizzazione (uno o più elettroni acquistano energia sufficiente per essere strappati dall'atomo).

Poiché il numero di interazioni per unità di percorso macroscopico è molto grande, risulta impossibile descrivere singolarmente ogni urto. Una particella α da 1 MeV, per esempio, produce circa 10^5 elettroni di ionizzazione prima di perdere completamente la sua energia cinetica.

Per studiare il processo di interazione radiazione-materia viene quindi introdotta una grandezza definita come la perdita media di energia per unità di percorso $\frac{dE}{dx}$ (*Stopping Power*) assumendo un rallentamento uniforme e continuo della particella. Questa quantità fu inizialmente calcolata classicamente da Bohr nel 1915, migliorata da Bethe con un modello quantistico nel 1930 [27] e successivamente perfezionata da altri fisici come Barkas, Hans

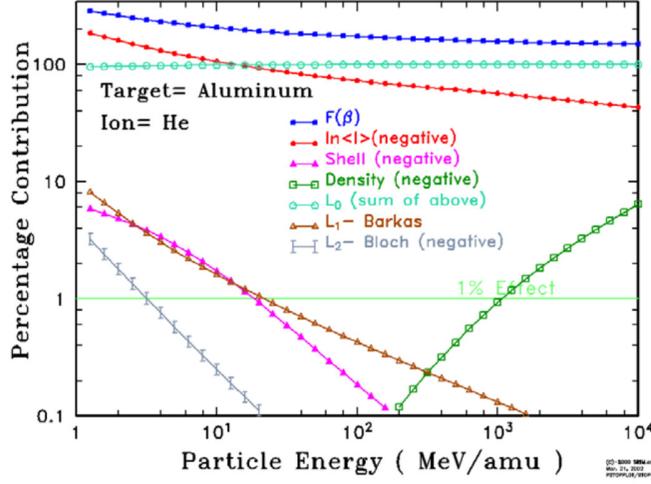


Figura 1.16: Contributo percentuale dei termini dello *Stopping Number* (vedi eq. 1.19 e 1.20) in funzione dell'energia per particelle α dirette su un target di alluminio.

Bloch e Felix Bloch.

La sua espressione è comunemente nota come “la formula di Bethe e Bloch”.

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{Ionizzazione}} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \cdot L(\beta) \quad (1.18)$$

Dove $L(\beta)$ è detto *Stopping Number* e contiene tutte le correzioni che vanno applicate al termine base dello *Stopping Power* per ottenere un buon accordo con i dati sperimentali.

$$L(\beta) = L_0(\beta) + \sum_i L_i(\beta) \quad (1.19)$$

$$L_0(\beta) = \left[\frac{1}{2} \ln \frac{2m_e \gamma^2 \beta^2 W_M}{I^2} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] = \left[F(\beta) - \ln I - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (1.20)$$

dove $F(\beta) = \frac{1}{2} \ln 2m_e \gamma^2 \beta^2 W_M - \beta^2$.

I termini dell'equazione 1.18 e 1.20 sono riportati in Tabella 1.3.

Il primo e il secondo termine della sommatoria $L_1(\beta)$ $L_2(\beta)$ sono detti rispettivamente correzione di Barkas ($\propto z^3$) [28] e correzione di Felix Bloch ($\propto z^4$) [29].

L'effetto Barkas prende il nome da Walter Barkas, che nel 1956 scoprì attraverso emulsioni fotografiche che pioni positivi e negativi della stessa energia percorrevano traiettorie di diversa lunghezza all'interno dell'emulsione; la differenza fra percorsi era piccola, circa 0.36 %. Questa differenza risiede nel fatto che i proiettili positivi tendono ad attirare gli elettroni verso la propria traiettoria, mentre le particelle negative tendono a respingerli, quindi la densità elettronica della materia cambia a seconda del segno della carica del proiettile.

Per dare un'idea del peso di ciascun termine dell'espressione di Bethe-Bloch, in Figura 1.16 è riportato l'andamento di ciascun termine in funzione dell'energia, come percentuale dello *Stopping Number* totale $L(\beta)$.

A causa della natura statistica del processo e dell'enorme numero di coppie di ioni create per ionizzazione (tra le 30.000 e le 70.000 coppie per centimetro nel caso di una particella α in aria), la distribuzione di perdita di energia per spessori sufficientemente grandi è caratterizzata da un andamento in prima approssimazione Gaussiano. Questo risultato discende direttamente dal *Teorema del limite centrale*: date N variabili aleatorie che seguono tutte una qualunque distribuzione, nel limite $N \rightarrow \infty$ la loro somma è comunque distribuita secondo una funzione gaussiana.

Per sottili spessori di materiale, invece, la distribuzione di energia persa per ionizzazione fu descritta da Landau nel 1944 e per questo motivo prende il suo nome [31].

Le fluttuazioni statistiche (*Energy Straggling*) presenti in questa grandezza dipendono da un piccolo numero di collisioni con grande deposito di energia.

Lo *Stopping Power* dipende dalle proprietà del materiale attraversato, dall'energia e dal tipo delle particelle incidenti (in particolare $\frac{dE}{dx} \propto \frac{z^2}{\beta^2}$). Dividendo questa quantità per la densità del materiale assorbente si ottiene il *Mass Stopping Power* $\frac{dE}{d\chi}$ (con $\chi = \rho \cdot x$) dipendente in misura minima dal tipo di materiale.

$4\pi N_A r_e^2 m_e c^2$	$D = 0.3071 \frac{\text{MeV}\cdot\text{cm}^2}{\text{g}}$ costante
N_A	Numero di Avogadro
r_e, m_e	Raggio e massa a riposo dell'elettrone
c	Velocità della luce
ρ	Densità del materiale
z	Carica della particella incidente
Z	Numero atomico del mezzo
A	Peso atomico del mezzo
v	Velocità particella incidente
β	$\frac{v}{c}$
γ	$\frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$ fattore di Lorentz
I	Potenziale di eccitazione medio, vale circa $I = 16Z^{0.9}$ eV per $Z > 1$ (Proprietà del materiale)
W_M	Massima energia trasferibile a un elettrone in una singola collisione
δ	Parametro che descrive la schermatura del campo elettrico della particella incidente dovuta alla polarizzazione del mezzo (effetto densità)
C	Quando la velocità della particella diventa confrontabile o più piccola di quella di rotazione dell'elettrone, il termine base va come $\frac{1}{\beta^2}$ e quindi diverge per $\beta \rightarrow 0$; perciò viene introdotto il termine C/Z detto di correzione di shell

Tabella 1.3: Significato dei termini nella formula di Bethe Bloch

La curva caratteristica di $\frac{dE}{dx}$ in funzione di $\beta\gamma$ (vedi Figura 1.17) ha un andamento come $1/\beta^2$ fino al minimo di ionizzazione (corrispondente a valori di $3 \leq \beta\gamma \leq 3.5$ ovvero a $\beta \sim 0.96$).

Per valori maggiori di β l'andamento diventa logaritmico $\frac{dE}{dx} \propto \ln(\gamma^2)$ (*relativistic rise*) ma risulta smorzato dal termine correttivo di densità fino al così detto "plateau di Fermi" (quando la curva risulta più o meno parallela all'asse delle ascisse).

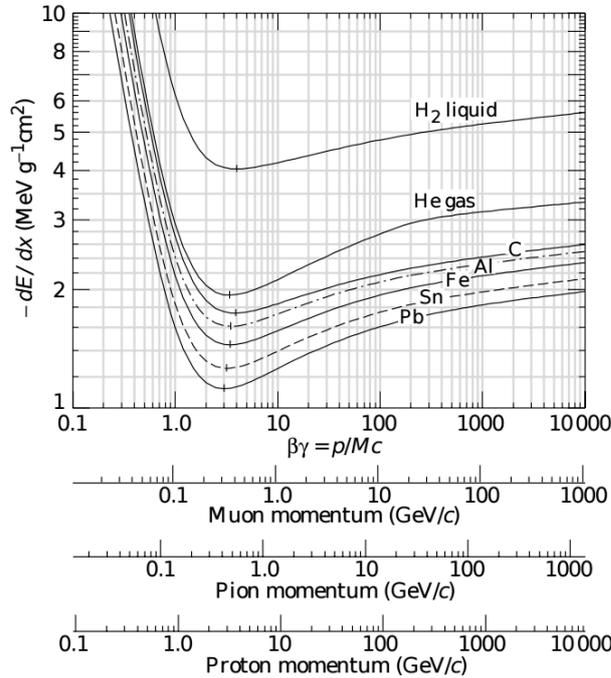


Figura 1.17: *Mass Stopping Power* in funzione di $\beta\gamma$ in diversi mezzi materiali. Sotto la curva che visualizza la perdita di energia di Bethe-Bloch in funzione della velocità sono riportate le scale logaritmiche dei momenti di diverse particelle [30].

Si osserva che il maggior rilascio energetico per unità di lunghezza, a parità di densità del mezzo, avviene per velocità (e quindi energie) molto basse, pertanto a fine percorso.

La quantità che rappresenta la lunghezza media percorsa da una determinata particella all'interno di un mezzo materiale prima di perdere completamente la propria energia cinetica è chiamata *Range*.

Il *Range* è un parametro fondamentale in fisica medica poiché caratterizza il deposito di dose longitudinale.

Ottenere una buona stima di questa grandezza, integrando la formula di Bethe-Bloch su tutta l'energia rilasciata (che può ovviamente essere costituito da diversi composti) non risulta un compito semplice:

$$R(E_{tot,in}) = \int_{m_0c^2}^{E_{tot,in}} \frac{dE}{dE/dx} \quad (1.21)$$

dove $E_{tot,in}$ ($E_{tot} = m_0c^2 + E_{cin} = \sqrt{p^2c^2 + m_0^2c^4}$) e m_0 sono rispettivamente energia totale iniziale e massa a riposo della particella incidente.

Esistono però approssimazioni che permettono di semplificare il calcolo. Una di queste è chiamata *approssimazione di Bragg-Kleeman*, la quale assume che il *Mass Stopping Power* per diversi materiali sia additivo [32]:

$$\left(\frac{dE}{d\chi}\right) = \sum_i W_i \left(\frac{dE}{d\chi}\right)_i \quad (1.22)$$

dove W_i corrisponde alla frazione degli atomi dell'i-esimo materiale costituente il mezzo assorbente.

L'*approssimazione di Bragg-Kleeman* si basa a sua volta sulla *Continuous Slowing Down Approximation* (CSDA), ovvero sull'assunzione che le particelle incidenti perdano energia lentamente e continuamente.

Per ulteriori approfondimenti in merito alle approssimazioni e strategie di calcolo di *Range* e *Stopping Power* si rimanda a [33].

È possibile esprimere il *Range* in funzione del LET: $R = \frac{E_{cin,in}}{LET}$.

Per ricordare alcuni valori tipici, un fascio di particelle α con 5 MeV viene completamente assorbito dopo 3.5 cm d'aria, 0.2 mm di tessuto molle e 21 μm in alluminio.

Le fluttuazioni statistiche dello *Stopping Power* incidono anche sul *Range*, causando un effetto di dispersione attorno al suo valore medio (*Range Straggling*).

Di seguito verranno trattati separatamente elettroni e particelle più pesanti per diverse ragioni, riconducibili essenzialmente all'enorme differenza in massa.

A. Particelle pesanti

Per particelle pesanti si intendono particelle con masse a riposo maggiori rispetto a quella dell'elettrone, come ad esempio protoni e particelle α . Per queste particelle il fenomeno di *Bremsstrahlung* risulta trascurabile in quanto la sezione d'urto della radiazione di frenamento va come $\frac{1}{m^2}$ [34]. La causa principale della loro perdita di energia all'interno della materia è riconducibile alle collisioni anelastiche con gli atomi del mezzo assorbente

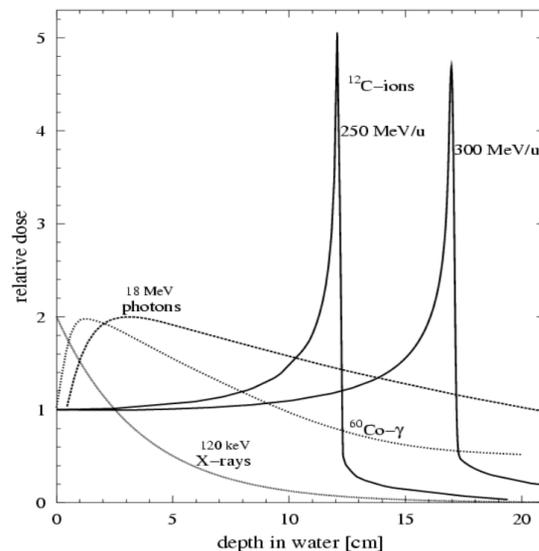


Figura 1.18: Distribuzione di dose in funzione della profondità per fasci di fotoni e ioni carbonio a energie fissate. Nel caso dei fotoni la dose diminuisce esponenzialmente dopo un massimo nel tratto iniziale. Al contrario, per fasci di ioni carbonio presentano un massimo di dose alla fine del tragitto. È possibile apprezzare la differenza di Range per ioni carbonio a diverse energie [35].

che causano la ionizzazione degli stessi. Gli elettroni così espulsi vengono chiamati “secondari” (o raggi δ) e possono ionizzare a loro volta altri atomi e dovranno essere tenuti in considerazione per un’analisi accurata sul deposito di energia nel mezzo.

A seguito di queste considerazioni si può quindi dire che la formula di Bethe-Bloch risulta una prima approssimazione per l’energia media trasferita da una particella carica pesante per unità di percorso.

L’aumento di $\frac{dE}{dx}$ al diminuire della velocità può essere visto come l’incremento della densità di ionizzazione alla fine del percorso dello ione, effetto che permette il deposito di dosi più elevate in corrispondenza di tumori anche piuttosto profondi, a differenza di quanto accade con l’uso di fasci di fotoni. Fu questo il motivo che portò allo studio e all’utilizzo dei fasci di protoni e ioni pesanti in ambito medico-oncologico.

Il maggior rilascio di energia da parte di queste particelle avviene quindi in uno specifico volume alla profondità corrispondente al cosiddetto *picco di*

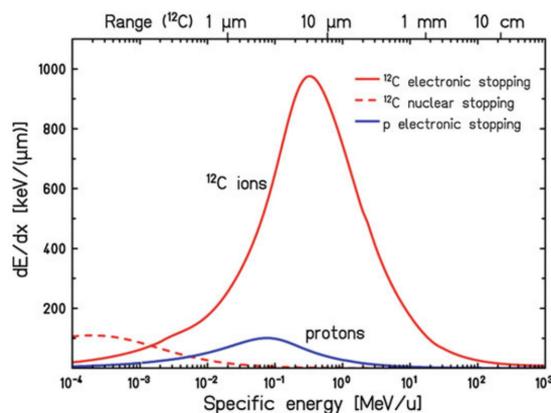


Figura 1.19: *Stopping Power* per protoni e ioni carbonio (in acqua) in funzione dell'energia del fascio, in scala logaritmica. La linea tratteggiata indica il contributo nucleare alla perdita di energia che risulta rilevante solo per $E_f < 10$ keV. In alto sono riportati i valori di Range per gli ioni carbonio [36].

Bragg (visibile in Figura 1.18 per fasci di ioni carbonio a 250 e 300 MeV/u). Il picco si trova in prossimità del *Range* e corrisponde a $\beta \sim \frac{z^{2/3} \cdot v_0}{c}$, con $v_0 = \frac{e^2}{\hbar}$ velocità di Bohr.

La profondità del picco di Bragg è modulata dall'energia del fascio incidente (in Figura 1.18 e Figura 1.19 si può osservare come questa vari in funzione dell'energia per fasci di ioni carbonio con differenti energie) e deve essere accuratamente determinata nel TPS una volta definito il volume da irradiare. Siccome quest'ultimo ha usualmente una grandezza maggiore rispetto alla larghezza del picco relativo alla dose rilasciata da un unico fascio, può risultare necessario l'utilizzo di più fasci a diverse energie. In Figura 1.20 si osserva lo *Spread Out Bragg Peak* (SOBP), ovvero il picco relativo alla curva di dose totale data dalla sovrapposizione degli effetti di ciascun fascio [37].

Superato il picco, vi è una caduta improvvisa in quanto a velocità così basse avvengono processi di cattura elettronica attraverso i quali la particella incidente diventa neutra e non è più in grado di produrre effetti di ionizzazione. Considerando l'effetto complessivo dell'intero fascio, la caduta a zero risulta smorzata e presenta una coda dovuta al fenomeno dell'*Energy Straggling* (vedi Figura 1.21).

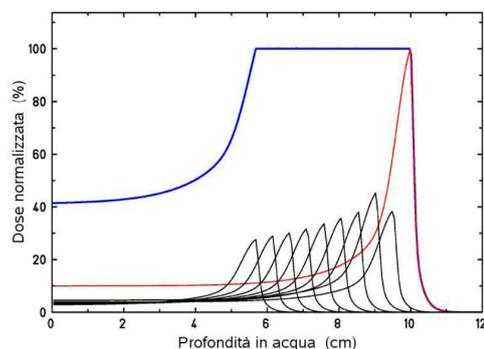


Figura 1.20: Profilo della dose percentuale in funzione della profondità di un fascio di protoni monoenergetico (linea rossa). Dalla sovrapposizione di fasci di protoni di diverse energie (linee nere) risulta la formazione del SOBP (linea blu) che provvede a fornire una dose uniforme sopra l'intera regione del target [38].

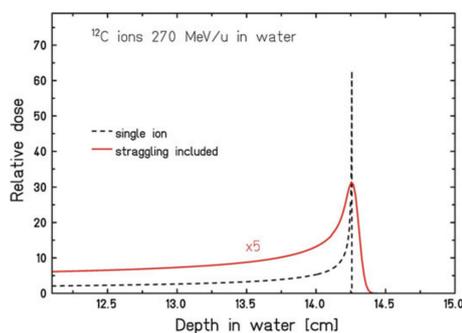


Figura 1.21: Energia depositata (espressa come dose relativa) in acqua dal passaggio di ioni carbonio con energia iniziale di 270 MeV/u ($R = 14.25$ cm per un singolo ione, linea tratteggiata). La curva rossa continua è riferita all'intero fascio [36].

B. Elettroni

A differenza delle particelle cariche pesanti, gli elettroni collidono con gli elettroni degli atomi bersaglio subendo deflessioni rilevanti rispetto alla direzione di volo. Durante l'urto inoltre decelerano maggiormente a parità di forza di interazione, essendo molto leggeri.

A basse energie elettroni e positroni cedono energia al materiale principalmente per ionizzazione, sebbene vi siano anche altri contributi dati dai fenomeni di *Bremsstrahlung*, *Møller* ($e^-e^- \rightarrow e^-e^-$), *Bhabha* ($e^-e^+ \rightarrow e^-e^+$) e annichilazione con positroni ($e^- + e^+ \rightarrow 2\gamma$) come mostrato in Figura 1.22. La perdita di energia per ionizzazione è data dalla formula di Bethe Bloch “modificata” [39] [40].

$$\begin{aligned} \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{Ionizzazione, elettroni}} &= D \frac{Z}{A} \rho \frac{1}{\beta^2} \left(\ln \frac{\gamma m_e c^2 \beta \sqrt{\gamma-1}}{\sqrt{2}I} + f(\gamma) \right) \\ f(\gamma)_{\text{elettroni}} &= \frac{1}{2}(1-\beta^2) - \frac{2\gamma-1}{2\gamma^2} \ln 2 + \frac{1}{16} \left(\frac{\gamma-1}{\gamma} \right)^2 \end{aligned} \quad (1.23)$$

Le modifiche alla formula originale tengono conto degli effetti dovuti alla piccola massa, allo spin e all'identità tra elettroni del fascio proiettile e del bersaglio. La trattazione per positroni è quasi analoga, varia solamente il termine $f(\gamma)$.

Per energie superiori a ~ 10 MeV (per la maggior parte dei materiali) la perdita di energia per *Bremsstrahlung* ($\propto E$) risulta dominante rispetto ai processi di ionizzazione ($\propto \ln E$):

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{Bremsstrahlung}} \simeq 4\alpha N_A \frac{Z^2}{A} r_e^2 \cdot E \cdot \ln \frac{183}{Z^{\frac{1}{3}}} \quad (1.24)$$

Il valore dell'energia sopra il quale domina l'effetto del *Bremsstrahlung* si può calcolare teoricamente e corrisponde alla cosiddetta *energia critica*:

$$\left| \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{ionizzazione}} \right|_{E_C} = \left| \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{Bremsstrahlung}} \right|_{E_C} \quad (1.25)$$

che, in accordo con i dati sperimentali [41], corrisponde approssimativamente a:

$$Ec = \frac{610}{Z + 1.24} \text{ MeV (solidi e liquidi)} \quad Ec = \frac{710}{Z + 0.92} \text{ MeV (gas)} \quad (1.26)$$

In Figura 1.22 l'energia critica corrisponde al valore in ascissa del punto in cui si intersecano le curve relative a ionizzazione e *Bremsstrahlung*.

Una grandezza molto utilizzata nell'ambito delle interazioni radiazioni-materia è la *lunghezza di radiazione* X_0 , definita come la distanza alla quale un elettrone altamente energetico ha ceduto il 63% della sua energia per *Bremsstrahlung* [40]:

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{Bremsstrahlung} = \frac{E}{X_0} \quad (1.27)$$

$$X_0 = \frac{A}{4\alpha N_A Z(Z+1)r_e^2 \ln(183Z^{-1/3})} \frac{\text{g}}{\text{cm}^2}$$

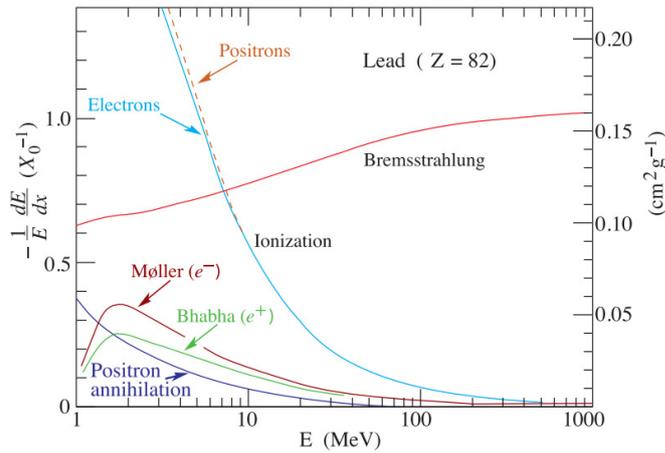


Figura 1.22: Perdita frazionaria di energia per *lunghezza di radiazione* (vedi eq. 1.27). Immagine da [42].

1.4.4 Frammentazione nucleare

Le reazioni nucleari dipendono fortemente dall'energia: a energie inferiori alla barriera elettrostatica predomina la diffusione coulombiana mentre le interazioni forti sono possibili, con probabilità molto ridotte, solo attraverso effetti quantistici di *tunneling* (fusione e trasferimento sotto barriera). Appena al di sopra della barriera coulombiana e a partire da un determinato angolo critico, corrispondente al punto in cui i due nuclei cominciano a toccarsi (angolo di *grazing*), la forza nucleare risulta predominante su quella elettrostatica.

I protoni e gli ioni utilizzati in adroterapia hanno energie $\sim 200 - 400$ MeV/u, superiori alla barriera di Coulomb, e possono quindi interagire fortemente con i nuclei bersagli causandone la frammentazione e/o frammentando loro stessi (fatta eccezione per i protoni). Per questi fasci terapeutici il contributo energetico dei frammenti secondari così prodotti diventa importante, soprattutto per una corretta pianificazione del trattamento (vedi Paragrafo 1.5.4). A seconda del parametro di impatto (distanza della traiettoria del corpo in moto dalla posizione del corpo in quiete, nel punto di massimo avvicinamento tra le due) possono verificarsi collisioni centrali (circa il 10%) o periferiche. Le prime portano alla disintegrazione di entrambi i nuclei, dalla quale consegue un'esplosione di frammenti secondari (processi dissipativi) mentre le seconde coinvolgono solo alcuni nucleoni (processi quasi elastici) e sono descritte dal modello semplificato di Serber [43]. Quest'ultimo separa il fenomeno in due fasi: abrasione e ablazione. (vedi Figura 1.23). La fase iniziale, detta di abrasione, avviene in 10^{-23} s ed è un processo di eccitazione e termalizzazione; i nucleoni nella regione di sovrapposizione dei nuclei raggiungono lo stato di *fireball*. La fase successiva, di ablazione, avviene invece in $10^{-18} - 10^{-16}$ s e consiste nella diseccitazione del frammento del proiettile, del bersaglio e della *fireball* da cui consegue l'emissione di frammenti secondari (in questo caso il fenomeno con cui i frammenti si diseccitano è detto di *evaporazione*) e di fotoni prompt.

I frammenti secondari possono essere nucleoni o ioni, i quali vengono emessi con velocità leggermente inferiori a quella del proiettile iniziale, distribuendosi entro un cono di piccola apertura angolare rispetto alla direzione

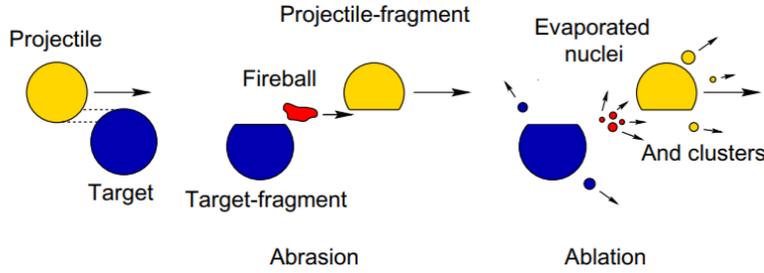


Figura 1.23: Schematizzazione del fenomeno di frammentazione nucleare secondo il modello di abrasione/ablazione di Serber.

d'incidenza (vedi Figure 1.24 1.25). Poiché a parità di energia una particella meno carica percorre un tratto più lungo prima di arrestarsi completamente, questi frammenti sono responsabili dell'effetto di coda, cioè del deposito di dose oltre il picco di Bragg. Inoltre, a causa della distribuzione angolare di emissione attorno alla direzione di incidenza, i frammenti prodotti sono anche responsabili dello spread laterale. Il fenomeno della frammentazione provoca quindi un deterioramento del profilo spaziale di dose, sia longitudinale che laterale. L'impatto di questi effetti aumenta in funzione della profondità di penetrazione e dell'energia del fascio.

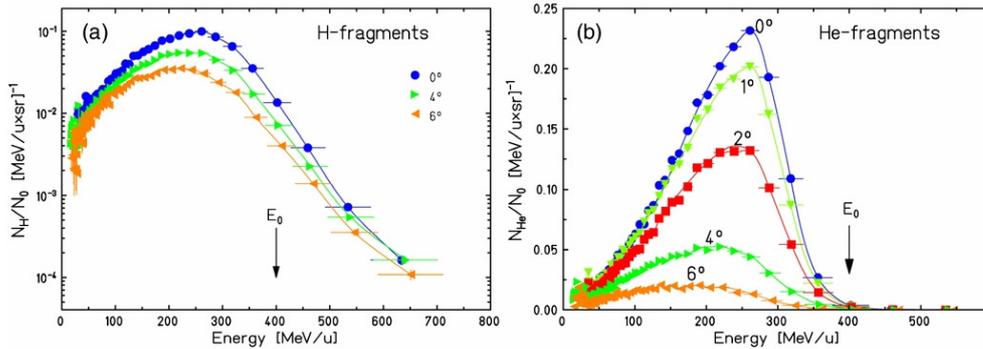


Figura 1.24: Spettro energetico dei frammenti secondari di idrogeno (a) ed elio (b) prodotti da un fascio di ioni carbonio ad 400 MeV/u in un target spesso 27.9 cm di acqua (distanza corrispondente al picco di Bragg). Le tre curve corrispondono a diversi angoli di emissione (0°, 4° e 6° nella figura di sinistra e 0°, 1°, 2°, 4°, 6° nella figura di sinistra) [44].

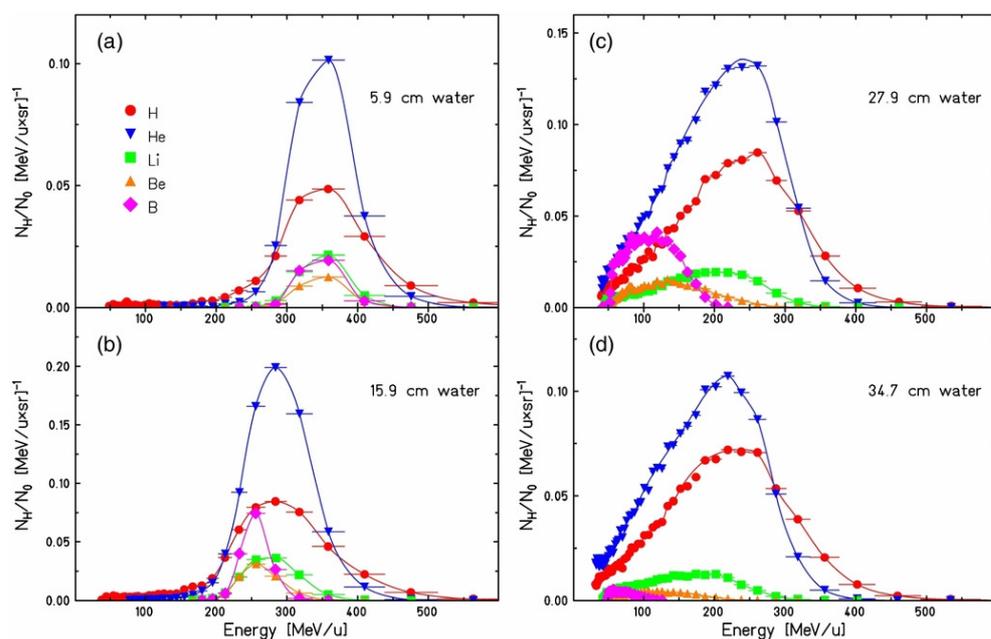


Figura 1.25: Spettro energetico dei frammenti secondari prodotti da un fascio di ioni carbonio a 400 MeV/u in acqua registrati a un'apertura angolare di 2° rispetto alla direzione di incidenza per quattro diverse profondità: (a) canale d'ingresso, (b) plateau, (c) picco di Bragg, (d) coda posteriore, regioni caratteristiche della curva di Bragg. [44]

1.5 Terapie oncologiche con radiazioni EM e particelle cariche

Con i termini *radioterapia* e *adroterapia* si intendono terapie oncologiche che utilizzano rispettivamente radiazioni elettromagnetiche (EM) ad alta energia (fotoni X e γ) e particelle cariche come protoni e ioni. Esiste inoltre un altro tipo di trattamento meno comune che prevede l'utilizzo di fasci elettronici accelerati (*Electron Beam Therapy*) ed uno ancora meno noto che prevede l'uso di fasci di neutroni (*Boron Neutron Capture Therapy*).

1.5.1 Radioterapia

Nel 1896, l'anno seguente alla scoperta dei raggi X da parte di Röntgen, un medico di Chicago (Emil Grubbe) utilizzò per la prima volta le radiazioni per trattare una neoplasia alla mammella [45].

In quello stesso anno venne annunciata la scoperta della radioattività naturale (ad opera di Henri Becquerel durante uno studio sui sali di uranio) e solo due anni più tardi la scoperta degli elementi del radio e del polonio (da parte dei coniugi Pierre e Marie Curie).

Nei primi anni di sperimentazione era ancora poco chiaro come i raggi X agissero sul corpo; le questioni sulle quali si concordava erano essenzialmente due: che diversi tessuti assorbivano in maniera differente la radiazione (concetto alla base delle immagini radiografiche diagnostiche) e che quest'ultima agisse sull'area malata distruggendola. Fu chiaro quasi fin da subito infatti, che queste radiazioni provocassero effetti nocivi sui tessuti organici, effetti che, se sfruttati con criterio, potevano portare grosse novità in ambito medico-oncologico; lo stesso Henri Becquerel si rese conto di tali effetti riportando una grave ustione dopo aver trasportato una provetta di radio nel taschino del gilet.

La *Photon Beam Therapy*, alla quale ci si riferisce comunemente con il termine "radioterapia convenzionale", prevede l'utilizzo di fotoni γ e X .

Dalla fine dell'800 fino a metà del '900 vennero usati i raggi X prodotti con i tubi di Coolidge. La radiazione, però, risultava efficace solo superficialmente e nel momento in cui si andava ad aumentare la dose per tentare di raggiungere tumori in profondità aumentavano i danni al tessuto sano (i pazienti riportavano sulla cute vere e proprie ustioni).

Nel cercare una via alternativa per colpire più efficacemente tumori in profondità, venne utilizzato l'isotopo cobalto 60 (${}^{60}_{27}\text{Co}$) per generare fasci di fotoni da 1.17 – 1.33 MeV (in Figura 1.18 si può apprezzare l'andamento della dose in funzione della profondità per raggi X da ~ 0.1 MeV e fotoni gamma derivati dal diseccitamento dell'isotopo stabile ${}^{60}_{28}\text{Ni}$ ottenuto a sua volta dal decadimento β negativo del cobalto-60).

Questa pratica clinica ebbe inizio nel 1949, quando il dottor Harold E. Johns dell'Università di Saskatchewan (Canada) inviò una richiesta alla National Research Council (NRC) chiedendo di produrre isotopi di Cobalto-60 a scopo terapeutico.



Figura 1.26: “Bomba al cobalto” installata all’ospedale San Lorenzo di Borgo Valsugana nel 1953. *Eldorado A* (macchinario creato dalla società *Eldorado Mining & Refining Ltd.* a partire dal 1951 usato nella cobalto-terapia) fu il primo del suo genere ad approdare in Europa.

Oggi questa metodica è stata quasi completamente soppiantata dalle tecniche avanzate (sopra riportate) che utilizzano acceleratori lineari (LINAC, *LINear ACcelerator*) per accelerare elettroni e produrre in modo controllato raggi X.

Col passare degli anni, imparando a conoscere man mano sempre più in dettaglio le interazioni tra radiazione e materia, le tecniche radioterapiche si sono evolute e tecnologizzate di pari passo con la ricerca fino ai giorni nostri, raggiungendo importanti traguardi:

- La IMRT (radioterapia a intensità modulata, *Intensity Modulated RadioTherapy*) permette di irradiare con buona precisione e con dosi di radiazioni più elevate anche volumi bersaglio di forma complessa e/o localizzati in stretta prossimità di strutture critiche, in grado di tollerare dosi inferiori a quelle richieste per il controllo della neoplasia.

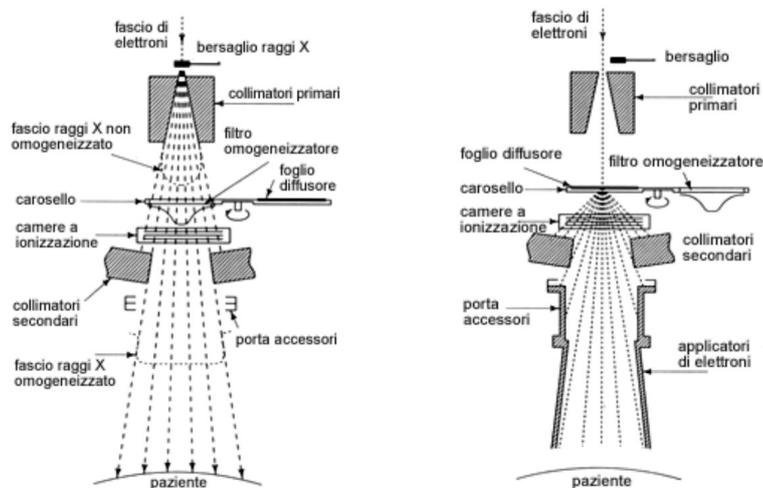
Per l'esecuzione della metodica IG-IMRT (*Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy*) venne ideata negli anni che vanno dal 1988 al 2002 da un gruppo di ricercatori dell'Università del Wisconsin (UW) la *tomoterapia elicoidale*. Questa tecnica si basa sull'emissione della radiazione con movimento elicoidale (la sorgente radiante ruota velocemente mentre il piano sul quale poggia il paziente trasla longitudinalmente in modo sincronizzato) e sul controllo e riposizionamento automatico del paziente stesso. Il punto focale di tale metodica è la sinergia tra l'acceleratore lineare LINAC e il sistema di TC (Tomografia Computerizzata), grazie alla quale il fascio è in grado di irradiare selettivamente il tumore con conseguente risparmio del tessuto sano circostante. Attualmente le tecniche più moderne per la cura di neoplasie sono:

- La TBI (*Total Body Irradiation*), inserita nell'ambito di trattamenti combinati di chemio-radioterapia, invece, viene utilizzata per i pazienti affetti da neoplasie maligne ematologiche che necessitano di trapianto di midollo.
- La IORT (*Intra-Operative RadioTherapy*), comunemente nota come "radioterapia intraoperatoria", è un trattamento che permette di irradiare il tessuto circostante il tumore direttamente in sala operatoria.
- Esiste infine una particolare tecnica di controllo del respiro (*gating respiratorio-4D*, ancora in fase di sviluppo), utilizzata soprattutto per il trattamento di neoplasie polmonari, pancreatiche ed epatiche, che consente di effettuare trattamenti sincronizzati con il ciclo respiratorio del paziente.

1.5.2 Elettron Beam Therapy

La *Electron Beam Therapy* (EBT) prevede l'utilizzo di fasci elettronici accuratamente pre-accelerati all'interno dei LINAC (gli stessi apparati utilizzati per produrre i raggi X).

Mentre per ottenere radiazioni X viene fatto collidere un fascio elettronico accelerato su una placca metallica bersaglio (dove avvengono fenomeni



(a) Photon Beam Therapy

(b) Electron Beam Therapy

Figura 1.27: Schema di funzionamento di una testata finale LINAC, dove gli elettroni accelerati giungono attraverso canali magnetici direzionali e dove colpiscono o un certo bersaglio metallico (producendo raggi X) o direttamente il paziente sottostante.

di *Bremsstrahlung* e di ionizzazione), nella EBT il fascio viene collimato e mandato direttamente sul paziente (vedi Figura 1.27).

Come esposto nel precedente paragrafo, gli elettroni hanno un basso potere penetrativo e per questo motivo vengono utilizzati in radioterapia per trattare focolai superficiali (es. tumori cutanei) per spessori 1-5 cm corrispondenti a valori di energia $4 \leq E \leq 21$ MeV.

In generale, sia gli elettroni che i fotoni sono caratterizzati da un basso LET, che non permette loro di raggiungere efficacemente profondità elevate, e un alto OER, a causa del quale gli effetti di un trattamento potrebbero risultare ridotti per tessuti in ipossia.

1.5.3 Boron Neutron Capture Therapy

La *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT) è una forma di radioterapia sperimentale basata sull'irradiazione di neutroni termali (con energia $E \simeq 0.025$ eV [46]) sulla regione tumorale appositamente arricchita con ^{10}B (vedi

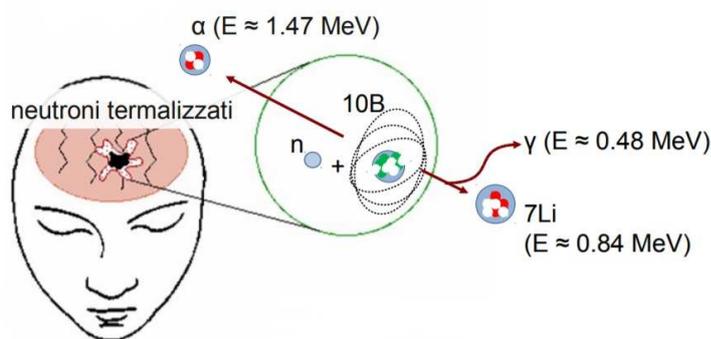
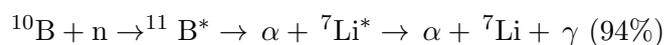


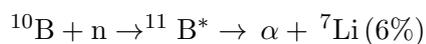
Figura 1.28: Rappresentazione grafica della reazione principale su cui si basa il funzionamento della BNCT.

Figura 1.28). La reazione di cattura neutronica da parte del boro porta alla formazione dell'isotopo $^{11}\text{B}^*$ eccitato che decade quasi istantaneamente in due prodotti ad alto LET molto energetici, una particella α e un nucleo di ^7Li attraverso due possibili reazioni [47]:



dove le energie dei prodotti di reazione risultano:

- $E_\alpha \simeq 1.47 \text{ MeV}$,
- $E_{^7\text{Li}} \simeq 0.84 \text{ MeV}$,
- $E_\gamma \simeq 0.48 \text{ MeV}$.



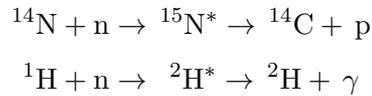
dove le energie dei prodotti di reazione risultano:

- $E_\alpha \simeq 1.78 \text{ MeV}$,
- $E_{^7\text{Li}} \simeq 1.01 \text{ MeV}$,

I prodotti delle due possibili reazioni causano ionizzazioni nella regione limitrofa alla cattura, in un range di $5 \mu\text{m}$ per quanto riguarda la particella α e di $9 \mu\text{m}$ per il nucleo di ^7Li , valori di poco inferiori al diametro di una cellula ($\sim 10 \mu\text{m}$). La scelta di utilizzare il ^{10}B per questo tipo di terapia è dovuta

principalmente a due motivi: innanzitutto perchè si tratta di un isotopo non radioattivo facilmente disponibile la cui chimica è ben conosciuta (e quindi risulta relativamente facile incorporarlo in diversi composti), inoltre perchè i due nuclei prodotti dal decadimento di $^{11}\text{B}^*$ sono nuclei carichi pesanti ad alto LET e basso range (che causano quindi danni ravvicinati ed efficaci all'interno della cellula in cui è avvenuta la cattura del neutrone da parte del ^{10}B).

Nonostante le sezioni d'urto di cattura neutronica degli elementi normalmente presenti nei tessuti siano di ordini di grandezza inferiori rispetto a quelli del ^{10}B ($\sigma_{^{10}\text{B}} \simeq 3.84 \cdot 10^3$ barn), due di questi, idrogeno ed azoto ($\sigma_{^1\text{H}} \simeq 0.33$ barn, $\sigma_{^{14}\text{N}} \simeq 1.75$ barn), sono presenti in concentrazioni tali da contribuire comunque all'assorbimento totale dei neutroni [48]. Questo impone che la concentrazione di boro nelle cellule tumorali sia la più alta possibile al fine di irradiare con neutroni porzioni limitate alla regione neoplastica e ad alta concentrazione di boro in modo da massimizzarne l'effetto letale e allo stesso tempo minimizzare le reazioni con l'azoto e con l'idrogeno che potrebbero portare al danneggiamento di tessuti sani:



dove le energie dei prodotti di reazione risultano:

- $E_p \simeq 0.6$ MeV,
- $E_\gamma \simeq 2.2$ MeV,

Per quanto riguarda la microdistribuzione del boro, per ottenere un effetto letale è stata stimata con metodi probabilistici una quantità ottimale di $\sim 10^9$ atomi di ^{10}B per cellula con una fluensa di neutroni termici di 10^{12} - 10^{13} $\frac{\text{neutroni}}{\text{cm}^2}$ e una concentrazione assoluta di ^{10}B nel tumore di 35-50 $\frac{\mu\text{g}}{\text{g}}$ [49].

Le difficoltà legate alla terapia sono molteplici, tra cui la difficoltà relativa al controllo di distribuzione del boro (somministrato sotto forma di diversi composti/farmaci). Un farmaco ideale dovrebbe accumularsi nel tumore senza superare la barriera emato-encefalica (BEE) nel tessuto cerebrale sano ed avere una bassa concentrazione ematica. Un'altra problematica

riguarda invece il controllo del flusso neutronico che, estratto da appositi reattori nucleari, deve essere focalizzato e contenuto nella regione tumorale.

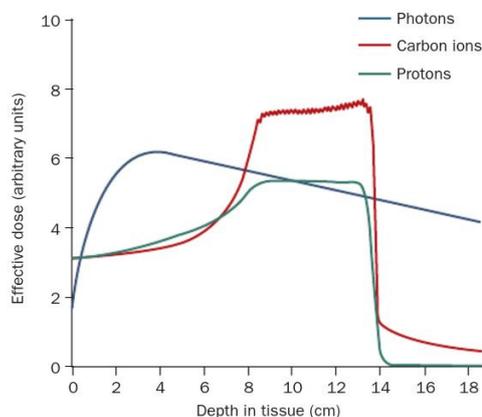


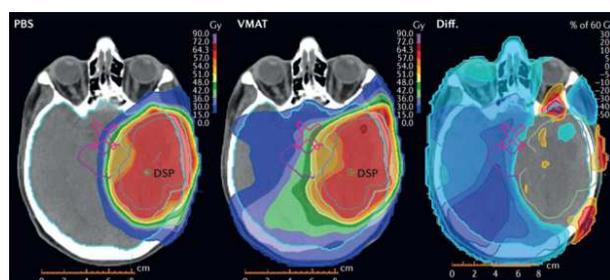
Figura 1.29: Le particelle cariche mostrano un profilo di dose vantaggioso rispetto ai fotoni (linea blu). La linea rossa e la linea verde mostrano il picco di Bragg esteso (SOBP), dovuto alla sovrapposizione di più fasci a diverse energie, per protoni e ioni carbonio [50].

1.5.4 Adroterapia

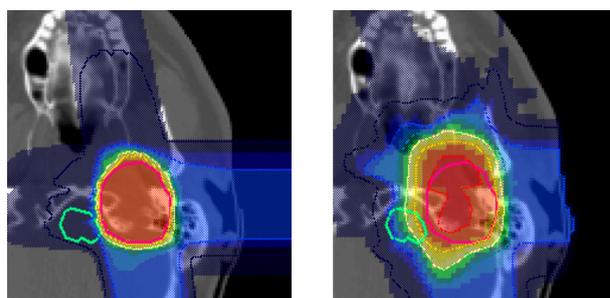
Con l'avvento dell'Adroterapia le problematiche della profondità di trattamento e dell'ossigenazione tissutale sono state risolte.

In fisica subnucleare con il termine adrone (dal greco $\alpha\delta\rho\acute{o}\varsigma$: robusto, pesante) si intende una particella costituita da quark, soggetta a interazione forte. In ambito clinico il termine si riferisce più in generale a particelle cariche pesanti caratterizzate da un alto LET e un basso OER (come protoni e ioni positivi).

Il motivo per cui si pensò di utilizzare queste particelle come strumento di terapia fu principalmente il loro caratteristico profilo di dose (contraddistinto dal picco di Bragg, trattato nel paragrafo precedente), soprattutto per quanto riguarda gli ioni più pesanti. Questi, infatti, risultano più vantaggiosi anche dei protoni in quanto caratterizzati da un RBE più elevato a fine range (ovvero da una maggior efficacia nell'eliminare le cellule cancerose)



(a)



(b)

Figura 1.30: Confronto tra piani di trattamento differenti. (a) Distribuzioni di dose per terapie con protoni (a sinistra) e fotoni (al centro) per un paziente affetto da un glioma di alto grado (HGG); a destra è riportata la differenza fra le due distribuzioni. (b) Confronto fra piani di trattamento con ioni ^{12}C (a sinistra) e protoni (a destra). La zona delimitata dalla linea rossa rappresenta la regione tumorale, mentre quella delimitata in verde coincide con un organo a rischio

e un ridotto scattering laterale, motivi che conducono a un miglioramento della distribuzione di dose nell'area tumorale (vedi Figure 1.29, 1.30).

Come già anticipato, l'RBE cresce all'aumentare del LET fino a un massimo per poi decrescere; quest'ultimo dipende dalla velocità e dalla carica dello ione: più uno ione è lento e pesante, maggiore sarà il suo LET e quindi anche il suo RBE. A un fascio di ioni carbonio in acqua a un'energia di 300 MeV per nucleone, ad esempio, corrisponde un range di ~ 20 cm.

Il LET locale per questi ioni è basso all'ingresso del canale ($\sim 10 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$) e alto nella regione di picco di Bragg ($\sim 50-80 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$) [51]. La stima dell'RBE corrispondente a questi valori di LET ha un'elevata incertezza attribuita al fatto che non viene considerato il contributo della frammentazione che diventa importante per fasci terapeutici di energie dell'ordine delle centinaia di MeV/u.

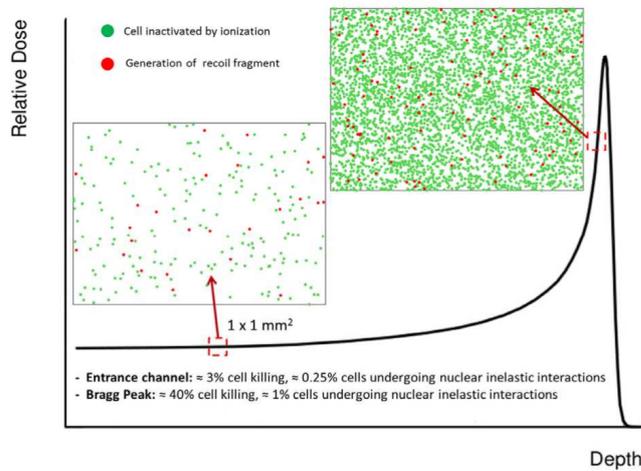


Figura 1.31: Schematizzazione del grado di incidenza sulla morte cellulare in un bersaglio di acqua dei fenomeni di ionizzazione (puntini verdi) e frammentazione (puntini rossi). L'effetto è considerato a due diverse profondità: nel canale di ingresso e sul picco di Bragg. Il contributo della frammentazione atteso nel canale di ingresso risulta circa del 12%, mentre nella regione di picco di Bragg questo valore cala all'1% del totale [52].

Attualmente esistono solo delle stime basate su una parametrizzazione delle simulazioni che indicano per dei protoni da 200 MeV una percentuale di frammentazione del 12% nella zona di ingresso e dell'1% nel picco di Bragg (vedi Figura 1.31). Si è scoperto infatti che per un fascio di ^{12}C a 200 MeV/u in acqua, circa il 30% degli ioni primari è coinvolto nelle reazioni nucleari e non raggiunge il picco di Bragg, mentre a 400 MeV/u tale frazione aumenta fino al 70% (vedi Figura 1.32). Per un fascio di protoni con energia cinetica pari a 150 MeV, solo l'80% del fascio primario raggiunge il picco di Bragg; in questo caso inoltre, i frammenti secondari prodotti sono dovuti solo alla frammentazione del bersaglio e pertanto la loro velocità è molto piccola: il loro range è limitato a pochi μm , e il deposito di energia avviene nella zona limitrofa a dove ha avuto luogo la collisione. Con la produzione di frammenti secondari e la corrispondente attenuazione dell'energia del fascio primario la precisione relativa al profilo di dose, in funzione della profondità nel bersaglio, viene deteriorata. Per poter pianificare trattamenti che pre-

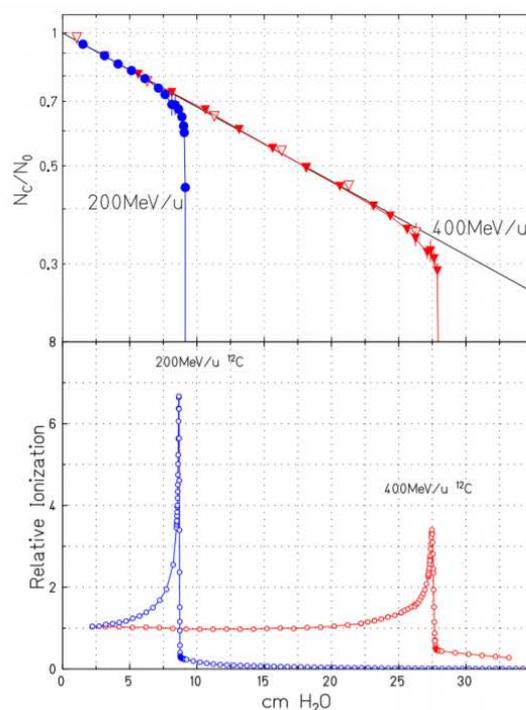


Figura 1.32: Attenuazione di un fascio di ioni carbonio su un bersaglio di acqua (grafico superiore) e le rispettive curve di Bragg (grafico inferiore). Le linee blue e rosse corrispondono rispettivamente ai fasci da 200 e 400 MeV/u [54].

servino il più possibile i tessuti sani, i programmi TPS devono prendere in considerazione gli effetti della frammentazione nucleare. Per fare ciò è necessario conoscere la giusta distribuzione di dose, ovvero il corretto RBE per i diversi fasci, in funzione della profondità e del tipo di tessuto. I trattamenti di protonterapia attuali si basano sull'assunzione che l'RBE protonico abbia un valore costante di 1.1. L'utilizzo nel TPS di un RBE costante sia per tessuti tumorali sia per quelli sani, conduce a un'incertezza sugli effettivi danni provocati dal passaggio del fascio.

I dati sperimentali concordano sul fatto che l'RBE protonico cresca all'aumentare del LET e della profondità in un SOBP da un valore di 1.1 nella regione iniziale, 1.15 al centro, 1.35 nel tratto posteriore, fino a 1.7 in quello finale antecedente il "fall-off" [53].

I risultati fino ad oggi raccolti però non sono soddisfacenti, il problema

riguardante la stima del corretto RBE rimane aperto e necessita di ulteriori misurazioni.

Ioni più pesanti del carbonio risultano difficili da utilizzare in terapia poiché la frammentazione nucleare di questi può alterare il profilo di dose portando a un aumento del LET anche nel canale di ingresso, causando quindi maggiori danni al tessuto sano. Fa eccezione lo ione ossigeno che, essendo un nucleo “doppiamente magico” (formato da 8 protoni e 8 neutroni, dove 8 coincide con il secondo dei “numero magici”), risulta fortemente stabile e quindi più difficilmente frammentabile. Sono gli ioni carbonio, però, le particelle che attualmente ottimizzano il trattamento: garantendo un buon controllo sul tessuto sano e una bassa percentuale di sopravvivenza cellulare nel tessuto canceroso a fine range. L'utilizzo in terapia di fasci di ioni ossigeno (per tessuti molto ipossici [50]) e di ioni elio è ancora in fase di sperimentazione e l'esperimento FOOT (vedi Capitolo 2) ha tra gli obiettivi quello di misurare il contributo della frammentazione nucleare per questi due tipi di fasci.

Capitolo 2

Esperimento Foot

L'esperimento FOOT (*F*ragmentati*O*n *O*f *T*arget) nasce con l'obiettivo di colmare le lacune sperimentali riguardanti gli effetti della frammentazione nucleare dei fasci adroterapici che interagiscono con i nuclei del corpo umano al fine di migliorare i sistemi di pianificazione dei trattamenti (TPS). Negli ultimi anni alcuni esperimenti si sono dedicati alla misurazione della sezione d'urto della frammentazione nucleare per fasci di ioni carbonio [55] [56]. Queste ricerche hanno ottenuto importanti dati sperimentali riguardanti però solamente i frammenti del fascio proiettile e solo per energie in un certo range. L'obiettivo di FOOT è quello di completare le misure di sezione d'urto dei frammenti del fascio primario in un range più ampio di energia (50-250 MeV per i fasci protonici e 50-400 MeV/u per ioni carbonio) e di misurare la sezione d'urto dei frammenti del bersaglio che fino ad ora sono stati quasi completamente trascurati, fatta eccezione per alcune misure relative a frammenti con $Z < 3$.

L'apparato sperimentale adibito a tale compito è stato progettato per essere il più compatto possibile in modo da poter essere facilmente trasportato nei centri forniti di strutture in grado di accelerare alle energie richieste i fasci di adroni (i.e fasci di protoni e ioni ^{12}C) come il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia (CNAO), il Proton Therapy Center di Trento (PTC) e i centri tedeschi di Heidelberg (Heidelberg Ion-beam Therapy center, HIT) e di Darmstadt (Gesellschaft für Schwerionenforschung, GSI).

Inoltre, queste misure possono risultare interessanti anche nell'ambito della radioprotezione nello spazio. Alcune agenzie spaziali, tra cui la NASA, hanno iniziato già da anni a studiare i rischi delle radiazioni causati da una lunga permanenza all'esposizione a raggi cosmici e radiazione solare, come potrebbe essere per gli astronauti di una missione per Marte. Una maggior conoscenza dei danni dovuti alla frammentazione può migliorare i sistemi di protezione delle navicelle spaziali destinate a missioni di questo tipo.

2.1 Cinematica inversa

La causa del numero così esiguo di misurazioni sulla sezione d'urto per i frammenti del bersaglio è il corto range ($\sim \mu\text{m}$) di questi ultimi. In Tabella 2.1 sono mostrati i risultati delle simulazioni Monte Carlo (MC) effettuate con il codice FLUKA [57] per quanto riguarda i range per diversi tipi di frammenti prodotti a basse energie. Arrestandosi in brevissimo spazio, dell'ordine del micron, questi frammenti hanno bassa probabilità di uscire dal target in cui sono stati prodotti e quindi non riescono ad arrivare ai detector per essere registrati.

Per ovviare questa difficoltà l'esperimento FOOT utilizza la tecnica chiamata di *cinematica inversa* (già adottata per gli esperimenti in referenza [55] e [58]) dove si sfrutta l'invarianza relativistica delle sezioni d'urto.. Invece di registrare i frammenti prodotti dall'interazione del fascio protonico accelerato su un target formato dagli elementi principali che compongono il sistema biologico umano (come ^{12}C e ^{16}O), con la cinematica inversa si opera al contrario: viene accelerato il fascio di ^{12}C o ^{16}O e spedito su un bersaglio di "idrogeno", dopo di che si applica il *boost* inverso e si ottengono le misure nel sistema di riferimento in cui i nuclei del fascio originario si trovano a riposo. In realtà non viene utilizzato un bersaglio composto da soli atomi di H, in quanto sarebbe possibile solamente allo stato gassoso e ciò comporterebbe una probabilità di interazione bassissima. Per riprodurre il comportamento dell'idrogeno, vengono utilizzati due bersagli affiancati, uno di carbonio C e l'altro di polietilene C_2H_4 . La sezione d'urto differenziale relativa a un bersaglio di H si ottiene dalla sottrazione dei contributi dei due

Fragment	E (MeV)	LET (keV/μm)	Range (μm)
¹⁵ O	1.0	983	2.3
¹⁵ N	1.0	925	2.5
¹⁴ N	2.0	1137	3.6
¹³ C	3.0	951	5.4
¹² C	3.8	912	6.2
¹¹ C	4.6	878	7.0
¹⁰ B	5.4	643	9.9
⁸ Be	6.4	400	15.7
⁶ Li	6.8	215	26.7
⁴ He	6.0	77	48.5
³ He	4.7	89	38.8
² H	2.5	14	68.9

Tabella 2.1: Valori medi attesi dell'energia cinetica, del LET e del range per frammenti del bersaglio prodotti da un fascio di protoni a 180 MeV in acqua [52]. L'energia media è stata calcolata con l'equazione di Goldhaber [59] $E_F = \frac{A-F}{A-1} \frac{3}{2} \frac{p_F^2}{2m_0}$ MeV, dove A ed F sono rispettivamente la massa del bersaglio e del frammento, m_0 la massa a riposo del protone e p_F impulso di Fermi approssimato a: $p_F = 281(1 - F^{-0.568})$.

bersagli:

$$\frac{d\sigma_{frag}(H)}{dE_{cin}} = \frac{1}{4} \left[\frac{d\sigma_{frag}(C_2H_4)}{dE_{cin}} - 2 \frac{d\sigma_{frag}(C)}{dE_{cin}} \right] \quad (2.1)$$

dove $\frac{d\sigma_{frag}(H)}{dE_{cin}}$, $\frac{d\sigma_{frag}(C_2H_4)}{dE_{cin}}$ e $\frac{d\sigma_{frag}(C)}{dE_{cin}}$ sono rispettivamente la sezione d'urto differenziale rispetto all'energia cinetica del frammento in esame relativa a un bersaglio di idrogeno, polietilene e carbonio. La Figura 2.1, ottenuta da simulazioni con il codice FLUKA, conferma la validità del metodo del doppio bersaglio.

La scelta di operare in cinematica inversa richiede una misura accurata non solo dell'impulso e della direzione dei frammenti prodotti ma anche di quelli del fascio incidente al fine di effettuare il boost. Le simulazioni effettuate con FLUKA hanno dimostrato che l'angolo di emissione per frammenti pesanti ($Z > 2$) risulta attorno alla direzione di incidenza del fascio primario entro un angolo di semiapertura di 10° (vedi Figura 2.2), mentre per quelli più leggeri l'angolazione risulta maggiore. A causa del maggior interesse per

gli ioni pesanti e dei limiti in termini di spazio per l'apparato sperimentale, si è scelto di progettare un apparato con due differenti strutture:

- una a piccolo angolo finalizzato alla misura dei frammenti pesanti (vedi Paragrafo 2.2)
- una ad ampio angolo per la misura della produzione dei prodotti leggeri utilizzando camere al emulsione (vedi Paragrafo 2.3).

Una scelta diversa avrebbe richiesto un apparato molto più grande, in grado di ricoprire grandi angolazioni, ma non adatto al trasporto.

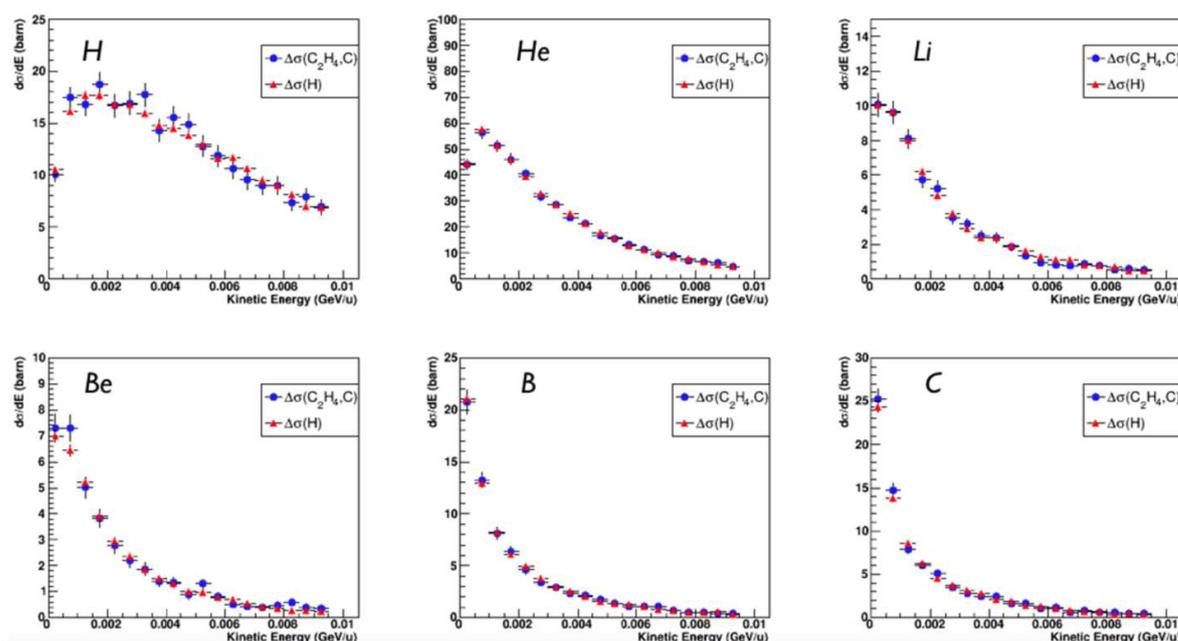


Figura 2.1: Confronto fra gli spettri energetici delle sezioni d'urto ottenuti da simulazioni con il codice FLUKA in cinematica inversa per un target di atomi di idrogeno ottenuto direttamente e per sottrazione di carbonio e polietilene (vedi eq. 2.1).

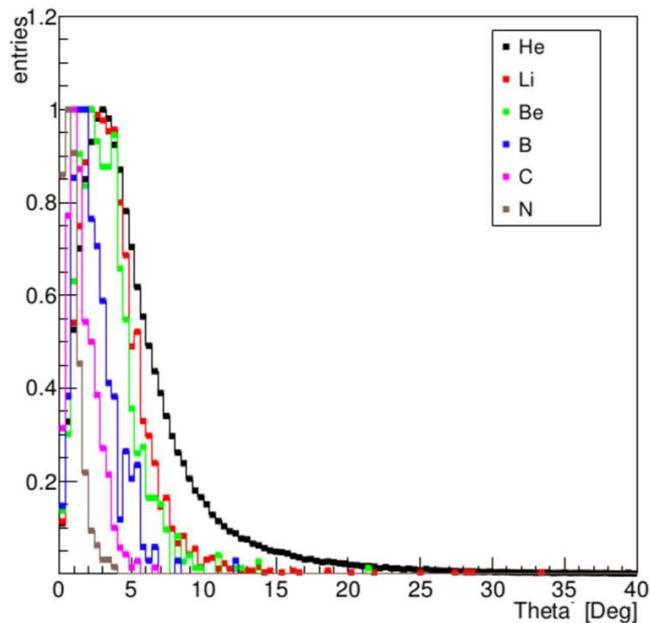


Figura 2.2: Simulazioni Monte Carlo per la distribuzione angolare dei frammenti prodotti da un fascio di ^{16}O a 200 MeV/u su un bersaglio di C_2H_4 [57].

2.2 L'apparato sperimentale: setup per frammenti pesanti

L'apparato sperimentale di FOOT è stato ideato ad hoc sulla base di specifiche richieste: dimensionali, di accuratezza delle misure e di capacità di risoluzione dei frammenti. La scelta delle dimensioni del bersaglio è stata fatta in modo che i fenomeni di scattering al loro interno fossero ridotti al minimo, così da minimizzare il deterioramento delle misure dovuto alla deviazione dalla traiettoria originale degli ioni proiettile e dei frammenti prodotti. Questa condizione limita lo spessore del bersaglio a 2 mm e di conseguenza limita anche la probabilità di frammentazione al loro interno a $\sim 10^{-2}$.

Il possibile design dell'apparato sperimentale è riportato in Figura 2.3.

La struttura complessiva può essere suddivisa in tre regioni: la parte precedente e contenente il bersaglio, la parte dedicata al tracciamento e la

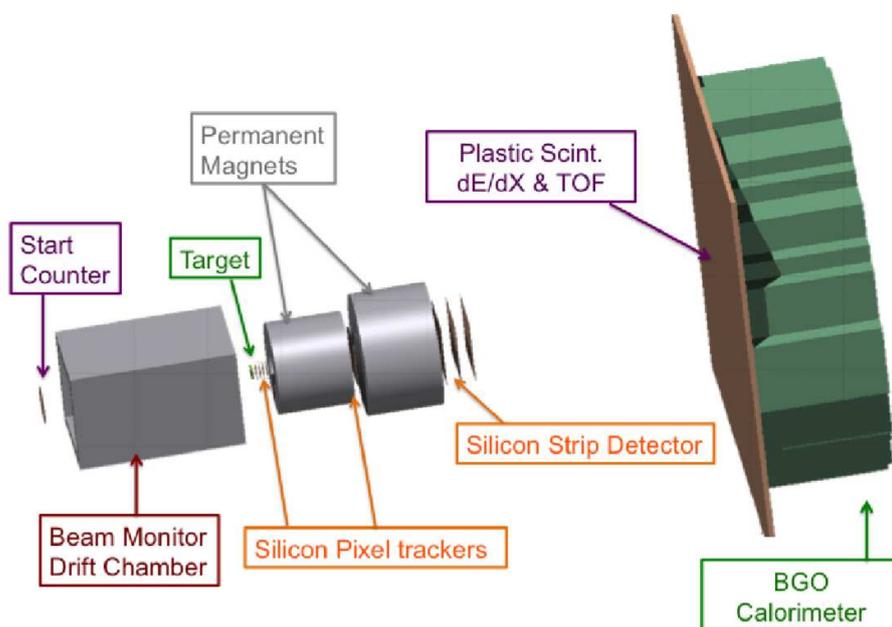


Figura 2.3: Schematizzazione dell'apparato sperimentale di FOOT estratta dal Conceptual Report Design (CDR) dell'esperimento.

parte finale adibita all'identificazione del frammento. Ogni regione è composta da specifici rivelatori adibiti alle misure di traiettoria, energia cinetica (E_k), tempo di volo (*Time Of Flight*, TOF), impulso (p) e Stopping Power (dE/dx) dei frammenti prodotti nel bersaglio. Al fine di ottenere una precisione sulla sezione d'urto di produzione dei vari frammenti dell'ordine del 5% è necessario progettare ogni sottorivelatore con le seguenti risoluzioni sulle misure:

- $\frac{\sigma(E_k)}{E_k} \leq 2\%$ risoluzione sull'energia cinetica,
- $\frac{\sigma(TOF)}{TOF} \leq 1.5\%$ ($\sigma_{(TOF)} \leq 100$ ps) risoluzione sul tempo di volo,
- $\frac{\sigma(p)}{p} \leq 5\%$ risoluzione sull'impulso,
- $\frac{\sigma(dE/dx)}{dE/dx} \leq 2\%$ risoluzione sulla perdita di energia in un materiale sottile.

Il funzionamento dei rivelatori si basa sulla lettura di segnali elettronici derivati dalla ionizzazione o eccitazione degli atomi del materiale attraversato da particelle cariche.

I *rivelatori a ionizzazione* raccolgono direttamente gli elettroni liberati e gli ioni positivi (di solito in un gas) “trasformandoli” in segnali elettronici (i.e. rivelatori a semiconduttore come *Silicon Pixel Detector*, *Microstrip Detector*, *Drift Chamber*).

Nei *contatori a scintillazione* si sfrutta invece la luce emessa nel passaggio da stato eccitato a stato fondamentale degli atomi e delle molecole del materiale scintillatore precedentemente eccitate dal passaggio delle particelle cariche. I fotoni, essendo neutri, per essere rivelati debbono interagire e dar luogo a particelle cariche (sono queste ultime che vengono “registrate”). Di seguito vediamo separatamente ogni regione dell'apparato.

2.2.1 Start Counter - Drift Chamber - Target

La regione precedente il bersaglio è formata da uno *Start Counter* che fornisce l'informazione dell'istante iniziale in cui avviene il passaggio del fascio, fondamentale per la misura del tempo di volo, una *Drift Chamber* che traccia il percorso del fascio prima che questo raggiunga il bersaglio, e a seguito di questo il bersaglio stesso.

Lo **Start Counter** SC (vedi Figura 2.4) consiste in un foglio scintillatore plastico a disco EJ228 (già testato per l'esperimento FIRST [56]) spesso $250\ \mu\text{m}$ e di raggio 26 mm, collegato a 4 fasci da 40 fibre ottiche ciascuno che conducono i fotoni prodotti a tubi fotomoltiplicatori (PMT) Hamamatsu H10721-210 che trasformano le informazioni luminose in segnali elettrici con efficienza quantica (QE) 40%. L'efficienza quantica è definita come la percentuale di energia incidente (luce) che riesce ad essere registrata dal sensore di acquisizione.

Lo spessore è stato scelto in modo tale che i fenomeni di frammentazione pre-bersaglio fossero ridotti a meno del 5% rispetto a quelli sul bersaglio di grafite di spessore 2 mm.



Figura 2.4: Start Counter: disco scintillatore collegato ai quattro rami di 40 fibre ottiche ciascuno.

A valle dello SC è posta una camera di ionizzazione a deriva (**Drift Chamber**, vedi Figura 2.5) che ha la funzione di tracciare il passaggio del fascio e indicare il punto in cui questo colpisce il target. La camera è formata da 12 strati di fili anodici, ognuno dei quali è posizionato tra due piani catodici. I fili, posti a una tensione positiva, individuano delle celle $16 \times 10 \text{ mm}^2$, dove il lato lungo corrisponde a quello perpendicolare alla direzione del fascio. Il passaggio di una particella ionizzante genera nel gas contenuto nella camera (80% aria, 20% CO_2 a pressione atmosferica) ioni positivi ed elettroni. Mentre gli ioni positivi così prodotti migrano verso i due piani catodici, gli elettroni si muovono verso il filo anodico più vicino, nella cui zona limitrofa ha luogo una produzione a valanga di elettroni. Nel filo più vicino (o nei fili più vicini nel caso di incidenza non perpendicolare alla camera) viene generato un impulso positivo, mentre nei fili adiacenti sono generati impulsi negativi. Ogni filo funziona come un contatore proporzionale con una propria elettronica di acquisizione. Ogni strato è sfalsato rispetto a quello successivo di una mezza cella in modo da poter risolvere ambiguità di posizione [56]. La Drift Chamber traccia il passaggio delle particelle del fascio con una risoluzione spaziale dell'ordine di $\sim 140 \mu\text{m}$ per

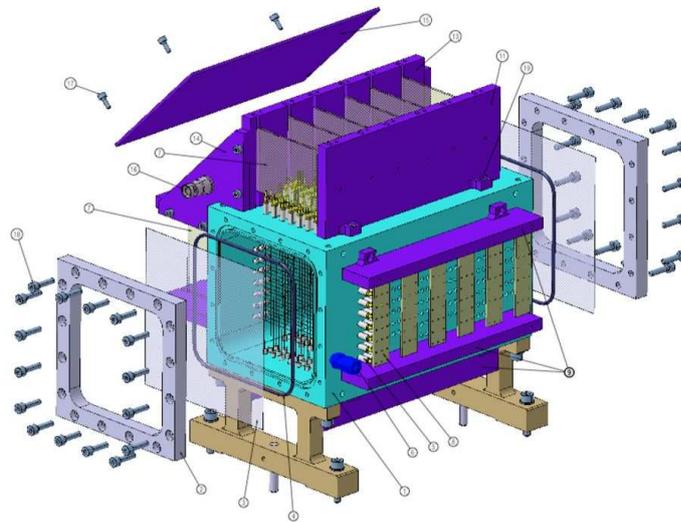


Figura 2.5: Rappresentazione 3D della Drift Chamber.

ioni carbonio [60] [61].

A valle della Drift Chamber, a 20-30 cm dallo SC, sono posti due bersagli consecutivi C e C_2H_4 con spessore totale di 2 mm.

2.2.2 Spettrometro magnetico - Vertex Tracker Inner Tracker - Micro Strip Detector

Il tracciatore consiste in uno *spettrometro magnetico* costituito da un campo magnetico, che curva le traiettorie dei frammenti prodotti, e da tre rivelatori al silicio (*Vertex Tracker*, *Inner Tracker* e *Micro Strip Detector*) che individuano i punti di passaggio di queste traiettorie in determinate posizioni dell'apparato. Tramite i segnali rilevati è possibile ricostruire la traiettoria dei frammenti stessi e dalla loro curvatura è possibile misurare l'impulso delle particelle.

Uno **spettrometro magnetico** è uno strumento dotato di un magnete che produce un campo magnetico \vec{B} e di uno o più rivelatori per la misura della traiettoria della particella carica che lo attraversa. Lo spettrometro

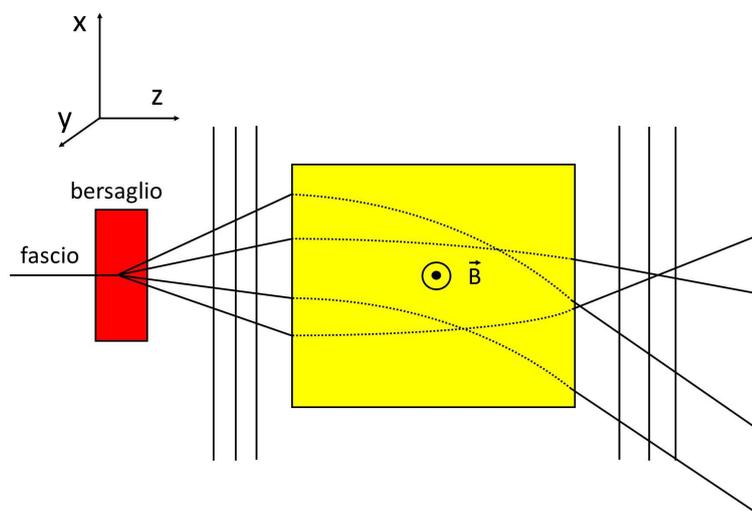


Figura 2.6: Un generico fascio di particelle diretto lungo l'asse z viene fatto collidere su un bersaglio (in rosso) causando emissione di particelle cariche, le quali vengono rivelate da un primo rivelatore che ne traccia il percorso e successivamente deflesse all'interno della zona di campo magnetico uscente dal piano del foglio (in giallo). Una volta fuoriuscite dallo spettrometro magnetico, vengono rivelate da un secondo rivelatore di tracciamento, fondamentale per la misura dell'angolo di deflessione (e quindi dell'impulso).

sfrutta la forza di Lorentz \vec{F}_B per deflettere le particelle di carica q :

$$\vec{F}_B = q\vec{v} \times \vec{B} \quad (2.2)$$

dove \vec{v} è la velocità della particella carica.

Questo dispositivo permette di misurare l'impulso delle particelle cariche a partire dall'angolo θ di deflessione della loro traiettoria; esplicitando l'impulso si può riscrivere l'equazione 2.2 nel seguente modo:

$$\frac{d\vec{p}}{dt} = \frac{q}{m\gamma} \vec{p} \times \vec{B} \quad (2.3)$$

dove m è la massa della particella e γ è il fattore di Lorentz $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\frac{v^2}{c^2}}}$ con \vec{v} diretto lungo z (vedi Figura 2.6). Dall'equazione 2.3 si evince che, essendo $\frac{d\vec{p}}{dt}$ perpendicolare sia a \vec{p} che a \vec{B} , la traiettoria della particella risulta elicoidale con asse lungo z e con raggio e passo dipendenti dall'intensità del

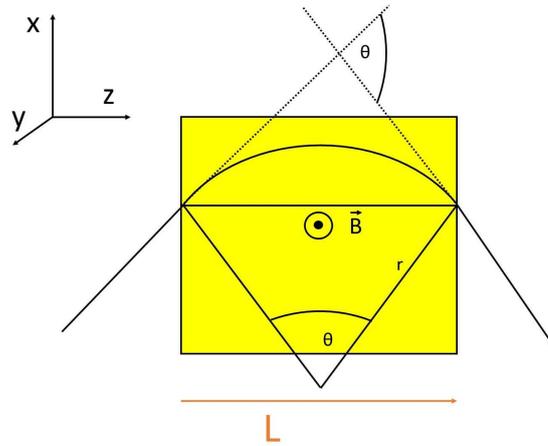


Figura 2.7: Rappresentazione della traiettoria di una particella carica positivamente che viene deflessa di un angolo θ all'interno di una regione di spazio di lunghezza L caratterizzata da un campo magnetico \vec{B} uscente dal piano del foglio.

campo magnetico, dalla carica delle particelle stesse e dalla loro velocità. Eguagliando i moduli della forza di Lorentz F_B e della forza centripeta $\frac{mv^2}{r}$ si ottiene il raggio di curvatura della particella soggetta al campo magnetico:

$$|q\vec{v} \times \vec{B}| = \frac{mv^2}{r} \Rightarrow r = \frac{p}{qB} \quad (2.4)$$

L'angolo di deflessione θ può essere approssimato a:

$$\theta = \frac{L}{r} = L \frac{qB}{p} \quad (2.5)$$

dove L corrisponde all'estensione della regione di campo magnetico attraversata. Tale approssimazione è possibile in quanto, essendo $r \gg L$, $\sin \theta \simeq \theta$ (vedi Figura 2.7).

La precisione sulla misura dell'impulso può essere ricavata dalla seguente equazione 2.5:

$$\begin{aligned} p &= \frac{LqB}{\theta} \\ \left| \frac{dp}{d\theta} \right| &= \frac{LqB}{\theta^2} = \frac{p}{\theta} \\ \frac{dp}{p} &= \frac{d\theta}{\theta} \end{aligned}$$

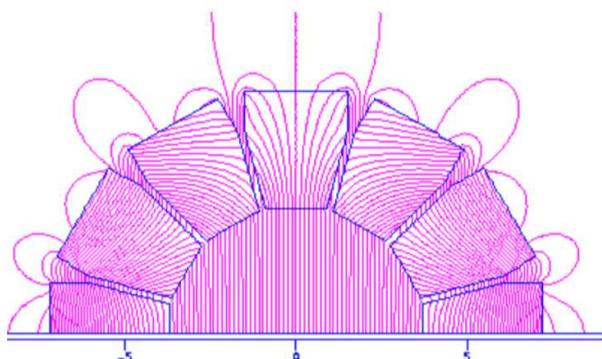


Figura 2.8: Rappresentazione grafica dell'andamento delle linee di campo magnetico all'interno di un magnete cilindrico cavo in assetto Halbach di diametro interno 9 cm e spessore 11 cm. Si può osservare come all'interno della cavità il campo magnetico sia approssimativamente omogeneo mentre all'esterno sia nullo.

Da questa espressione si ottiene il seguente risultato:

$$\frac{\sigma(p)}{p} = \frac{\sigma(\theta)}{\theta} \quad (2.6)$$

Per determinare θ sono necessari almeno 4 punti, due prima e due dopo il magnete.

Lo spettrometro magnetico di FOOT è formato da due magneti permanenti scelti ad hoc sulla base di vincoli riguardanti la portabilità del sistema e la risoluzione dell'impulso. Quest'ultima è definita a sua volta dai vincoli dettati dalla capacità di identificazione dei frammenti (ovvero dalla risoluzione della misura del loro numero di massa A) e di ricostruzione del LET in cinematica inversa. La scelta ottimale è ricaduta sulla *configurazione di Halbach* a geometria cilindrica. Con questa geometria il campo magnetico risulta uniforme all'interno della cavità e nullo al di fuori (vedi Figura 2.8). In particolare FOOT prevede l'utilizzo di due magneti cilindrici cavi di SmCo (Samarium-Cobalto) o NeFeB (Neodimio-Ferro-Boro) composti da 12 segmenti orientati e sagomati secondo la configurazione di Halbach. Sia il materiale dei magneti che il loro spessore incide sul campo magnetico prodotto e per questo motivo sono state effettuate delle simulazioni 2D (con il codice Pandira, sviluppato dai Laboratori di Los Alamos) e 3D (con il codice OPERA versione 16R1) per studiare la configurazione ottimale. In Figura

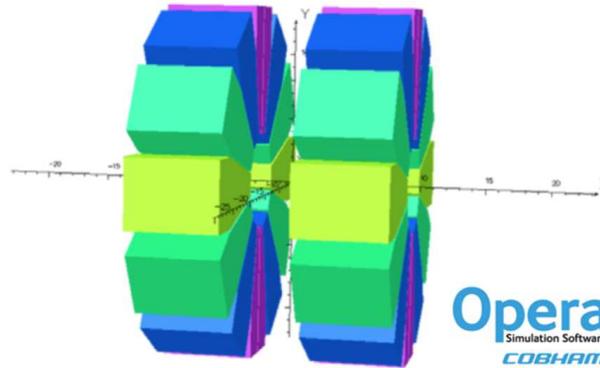


Figura 2.9: Rappresentazione grafica effettuata con il software di simulazione OPERA di due magneti permanenti SmCo in assetto Halbach

2.9 è riportata una simulazione OPERA per due magneti di SmCo. Mettendo insieme i risultati ottenuti dalle simulazioni si è visto che per produrre un campo magnetico uniforme di ~ 0.6 T un magnete di Halbach cilindrico cavo di SmCo, di lunghezza e diametro di 9 cm deve essere spesso 4.5 cm. Se si volesse invece ottenere un campo magnetico di ~ 0.9 T, lo spessore del magnete dovrebbe essere di 11 cm. L'esperimento FOOT ha progettato l'apparato in modo da tracciare il passaggio dei frammenti subito prima, in mezzo e subito dopo i due magneti attraverso un sistema di rivelatori al silicio discussi di seguito.

Il rivelatore più prossimo al vertice di collisione, posto all'ingresso dello spettrometro magnetico, è il **Vertex Tracker** (VTX), formato da quattro strati di 4 sensori al silicio Mimosa28 (M28, vedi Figura 2.10) della famiglia CMOS MAPS (Monolithic Active Pixel Sensor). Ogni chip M28 è una matrice di 928×960 pixel ognuno di area quadrata di lato $20.7 \mu\text{m}$ e area complessiva di di sezione $20.22 \times 22.71 \text{ mm}^2$. I chip di silicio hanno uno spessore ridotto a $50 \mu\text{m}$ per minimizzare lo scattering multiplo. I quattro piani di silicio sono separati in gruppi di due separati tra loro da 10 mm; i due sensori di un sottogruppo sono distanziati di 2 mm. La struttura del Vertex Tracker si ispira a quella utilizzata nell'esperimento FIRST (vedi Figura 2.11) e copre un angolo di rivelazione per i frammenti prodotti di 40° .

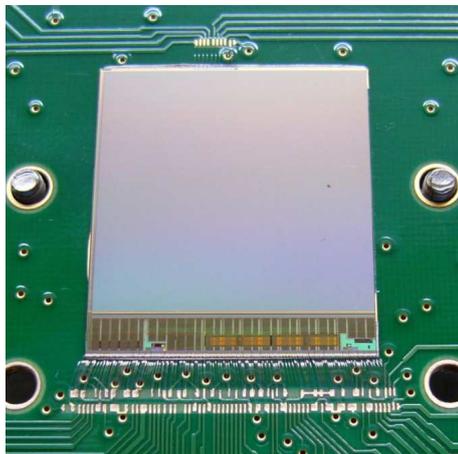


Figura 2.10: Chip Mimosa28 costruito dal Strasbourg CNRS PICSEL group [62].

Altri due piani di pixel al silicio, posti nell'intercapedine tra i due magneti, formano l'**Inner Tracker** (INN). In questa regione di spazio il campo magnetico ha un valore non nullo (circa 0.6 T) ma non incide in modo significativo sul funzionamento dei sensori [63]. La struttura si ispira a quella utilizzata nell'esperimento PLUME [64] e prevede due piani suddivisi in due strutture ciascuno, ognuna formata a sua volta da 2 moduli di 4 sensori $2 \times 2 \text{ cm}^2$ Mimosa28 spessi $50 \mu\text{m}$ posti uno di fronte all'altro e separati da 2mm di una lastra di SiC caratterizzata da una densità atomica molto bassa (vedi Figura 2.12). I quattro sensori M28 di ogni modulo sono posti su due o tre strati di una pellicola di poliammide (Kapton) [65] di circa $\sim 100 \mu\text{m}$ totali che formano un FPC (*Flexible Printed Cable*). I bordi superiori dei sensori sono allineati a quelli delle pellicole mentre quelli inferiori risultano più corti, in modo da lasciare spazio per una fila di *bonding pad* (connettori metallici). Sulla base dei risultati ottenuti dall'esperimento PLUME, per ridurre al minimo la zona morta (*dead area*, area del detector dove il segnale di rivelazione è basso o inesistente) lo spazio tra due sensori consecutivi deve essere al massimo $30 \mu\text{m}$. Inoltre, per evitare che le zone morte tra i sensori dei due piani si sovrappongano, questi ultimi sono sfalsati orizzontalmente di un centinaio di μm .

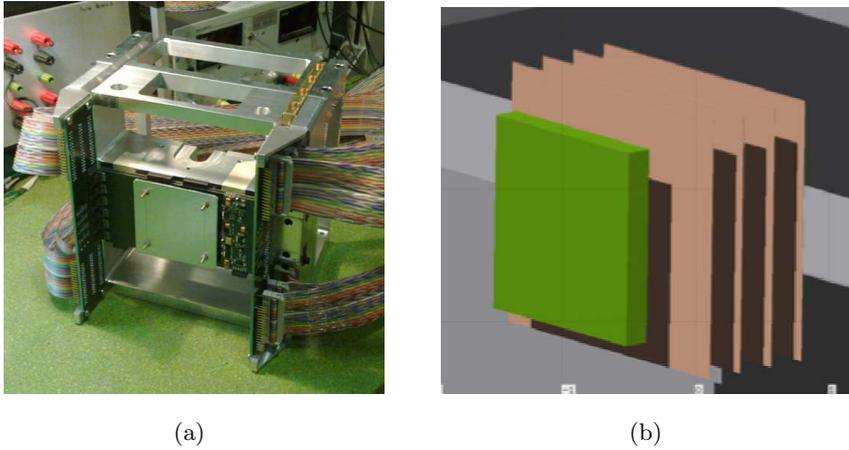


Figura 2.11: Struttura del Vertex Tracker: (a) Foto del Vertex Tracker formato da due strati di M28 dell'esperimento FIRST, (b) Schematizzazione del Vertex Tracker a 4 strati di FOOT.

L'ultimo rivelatore della regione centrale adibito al tracciamento delle traiettorie dei frammenti è il **Microstrip Silicon Detector** (MSD). Un Microstrip Detector è un rivelatore di posizione a giunzione p-n con elettrodo segmentato (vedi Figura 2.13). Una particella carica che attraversa il dispositivo genera coppie elettrone-lacuna che vengono raccolte dagli elettrodi. La corrente indotta dal moto di deriva crea il segnale, che viene amplificato attraverso il meccanismo interno della *Low Gain Avalanche Diode* (LGAD) con un guadagno di ~ 10 [66] [67]. Questo meccanismo di amplificazione permette anche di migliorare il rapporto S/N (segnale-rumore) e quindi la misura di dE/dx , fondamentale poi per l'identificazione dei frammenti. Dal segnale generato si può dedurre la traiettoria dei frammenti all'interno del detector.

In accordo con la richiesta che l'apertura angolare di rivelazione dei frammenti sia di $\sim 10^\circ$, il Microstrip Detector deve ricoprire una superficie di $9 \times 9 \text{ cm}^2$. Il MSD è formato da tre piani $x - y$ distanziati fra loro di 2 cm e formati da due strati di $\sim 70 \mu\text{m}$ di silicio incollati tra loro da un foglio di Kapton biadesivo di $\sim 30 \mu\text{m}$ (per uno spessore equivalente totale di $\sim 155 \mu\text{m}$). Le strips sono lunghe tutto il rivelatore (9 cm) e distano fra loro (dal centro di una al centro dell'altra) $125 \mu\text{m}$, che dovrebbero assicurare una risoluzione sulla posizione di $35 \mu\text{m}$.

Ogni strato del Microstrip Detector sarà incollato a una lastra di carbonio che sarà poi fissato a una struttura di alluminio o acciaio, connessa a sua volta con le altre strutture meccaniche dell'esperimento.

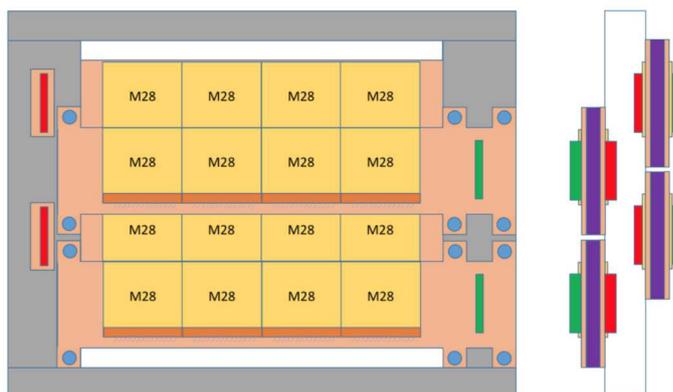


Figura 2.12: Schematizzazione dell'assetto dell'Inner Tracker. Ognuno dei due strati di sensori è formato da due moduli, a loro volta composti da 4 sensori al silicio Mimosas28 (giallo) fissati su due o tre strati di fogli di Kapton. Ogni modulo ha due connettori (verde e rosso) collegati attraverso pad metallici allo strato inferiore di Kapton (arancione).

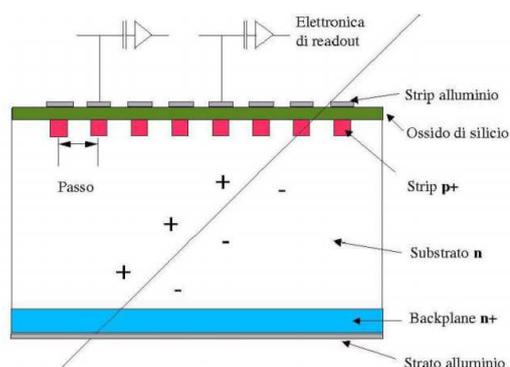


Figura 2.13: Rappresentazione grafica del funzionamento di un MSD.

2.2.3 Scintillatori plastici - Calorimetro

La regione terminale dell'apparato FOOT è composta da due strati di *scintillatori plastici* adibiti alla misura del TOF e dello Stopping Power dei frammenti, seguiti da un *calorimetro* formato da uno scintillatore inorganico di cristalli BGO ($\text{Bi}_4(\text{GeO}_3)_4$, germanato di bismuto) di spessore ancora non definito (in un range tra 10.5 cm e 21 cm), che ha la funzione di misurare l'energia dei frammenti che, all'interno del rivelatore stesso, si arrestano completamente.

Gli **scintillatori plastici** sono due strati ortogonali tra di loro di 20 barre EL-208 di materiale scintillatore spesse 3 mm e di sezione $2 \times 40 \text{ cm}^2$ ciascuna (vedi Figura 2.14). La scelta dello spessore delle barre è ottenuta considerando la probabilità di ri-frammentazione post-target e le risoluzioni del TOF e di dE/dx : uno scintillatore di maggiore spessore porterebbe a una migliore risoluzione nella misura del TOF e dello Stopping Power per il maggior numero di eventi di ionizzazione e quindi di un segnale elettronico migliore, ma causerebbe contemporaneamente anche un maggior numero di fenomeni di ri-frammentazione nucleare, che impedirebbe l'identificazione del frammento originale.

I due strati di scintillatori sono collegati attraverso una colla ottica a fotomoltiplicatori che trasformano il segnale luminoso (fotoni) in un segnale elettronico amplificato. Il processo di amplificazione è importante in quanto questi scintillatori plastici sono caratterizzati da uno spessore molto inferiore alla lunghezza di radiazione X_0 caratteristica ($\sim 40 \text{ cm}$) e dunque da un basso deposito di energia.

L'ultimo detector dell'apparato, all'interno del quale i frammenti perdono completamente la loro energia, è il **calorimetro**. Il calorimetro è costituito da un blocco di materiale scintillatore che raccoglie i fotoni emessi dall'eccitazione prodotta dalla particella che lo attraversa producendo un segnale ad essa proporzionale. Misurare l'energia attraverso un calorimetro è un metodo "distruttivo" in quanto prevede l'assorbimento totale della

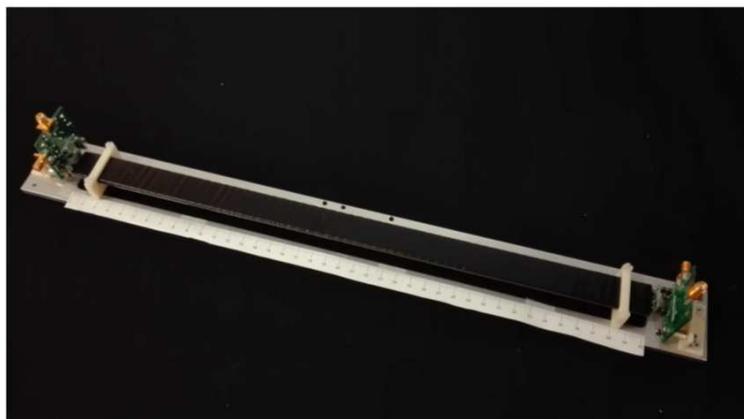


Figura 2.14: Prototipo di una singola barra di materiale scintillatore del detector $2 \times 44 \text{ cm}^2$ adibito alla misura del TOF e dello Stopping Power nella regione terminale dell'apparato sperimentale.

particella “osservata” e per questo motivo è il rivelatore più esterno di tutto l'apparato.

Mentre per gli scintillatori plastici la lunghezza di radiazione X_0 risulta $\sim 40 \text{ cm}$ per uno scintillatore BGO questo valore si riduce a $\sim 1.1 \text{ cm}$. Lo scintillatore a cristalli di BGO è caratterizzato da un'elevata densità atomica, una bassa X_0 , un elevato numero atomico Z e quindi da un alto valore di Stopping Power: motivo per cui, se sufficientemente spesso, causa l'arresto totale dei frammenti.

All'interno del calorimetro i frammenti interagiscono con gli atomi del materiale attraverso interazione elettromagnetica e nucleare forte. I neutroni prodotti possono fuoriuscire dal calorimetro senza interagire nuovamente con il materiale scintillatore: in questo caso la loro energia viene persa e si manifesta in una sottostima dell'energia dei frammenti. Una frazione di questi ri-frammenta e, grazie al tracciamento spaziale e temporale dei frammenti secondari lungo tutto il percorso, il loro contributo energetico può essere recuperato in modo da ridurre la sottostima.

Il calorimetro è stato progettato per ricoprire un angolo di emissione dei frammenti di 10° e quindi deve avere una superficie circolare di raggio $20\text{-}25 \text{ cm}$, corrispondente a un numero di cristalli di BGO di sezione $2 \times 2 \text{ cm}^2$

compreso fra 350 - 500.

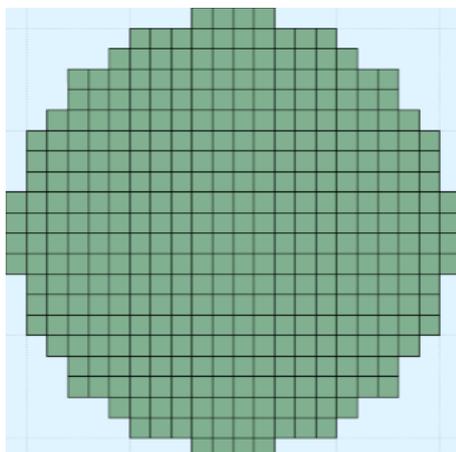


Figura 2.15: Schematizzazione dell'assetto del calorimetro. Ognuna delle 360 celle corrisponde a un cristallo di germanato di bismuto $2 \times 2 \text{ cm}^2$

2.3 L'apparato sperimentale: setup a emulsione per frammenti leggeri

Il setup ideato per misurare i frammenti più leggeri come protoni, deuterio e nuclei di elio, distribuiti con un'apertura angolare più ampia rispetto a quelli più pesanti, ha la seguente struttura (vedi Figura 2.16): la regione pre-target è la medesima del setup elettronico per frammenti pesanti ed è formata dallo Start Counter e dalla Drift Chamber mentre i bersagli, lo spettrometro magnetico, i silicon detectors, le barre scintillatrici e il calorimetro sono sostituiti da una camera ad emulsione (vedi Figura 2.17) che permette di rivelare i frammenti prodotti, emessi fino a 70° rispetto all'asse del fascio incidente. Gli ioni che entrano nella camera ad emulsione attraversano diversi strati di materiale, tra cui delle pellicole ad emulsione nucleare di bromuro di argento (AgBr) che ne registrano il passaggio, e perdono man mano energia fino ad arrestarsi. La camera è formata da tre sezioni, ognuna adibita a una specifica funzionalità:

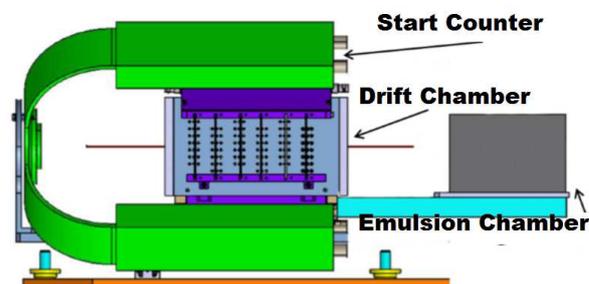


Figura 2.16: Setup a emulsione per frammenti leggeri: l'apparato sperimentale è formato da Start counter, da Drift Chamber ed Emulsion Chamber.

- la prima è formata da tre strati di C o C_2H_4 (che fungono da bersaglio) spessi 1 mm ciascuno alternati da lastre di $300\ \mu\text{m}$ composte da una base plastica ricoperta da due pellicole di emulsione nucleare di microcristalli di AgBr di diametro $0.2\ \mu\text{m}$ dispersi in una gelatina.
- la seconda è formata da una sequenza di sole pellicole adibita all'identificazione della carica dei frammenti prodotti,
- la terza è riservata alla misura dell'impulso ed è formata da tre strati di piombo di 1 mm alternati a strati di emulsione.

La scelta di utilizzare una camera ad emulsione per le misura a grandi angoli è stata fatta sulla base del fatto che per poter ricoprire 70° con un calorimetro quest'ultimo dovrebbe avere dimensioni di diversi metri che ne impedirebbero la realizzazione per questioni economiche e renderebbero impossibile la portabilità dell'apparato.

Il bromuro di argento AgBr delle pellicole ad emulsione nucleare assorbe energia quando eccitato da luce o particelle cariche. L'assorbimento di energia rende sensibili i cristalli di modo che sotto l'azione dello sviluppatore, la trasformazione del bromuro di argento in argento metallico avviene più rapidamente rispetto a quelli che non hanno assorbito energia. In un cristallo di bromuro di argento ciascun atomo di argento cede un elettrone a un atomo di bromo, per cui i primi si caricano positivamente (Ag^+), mentre il bromo si

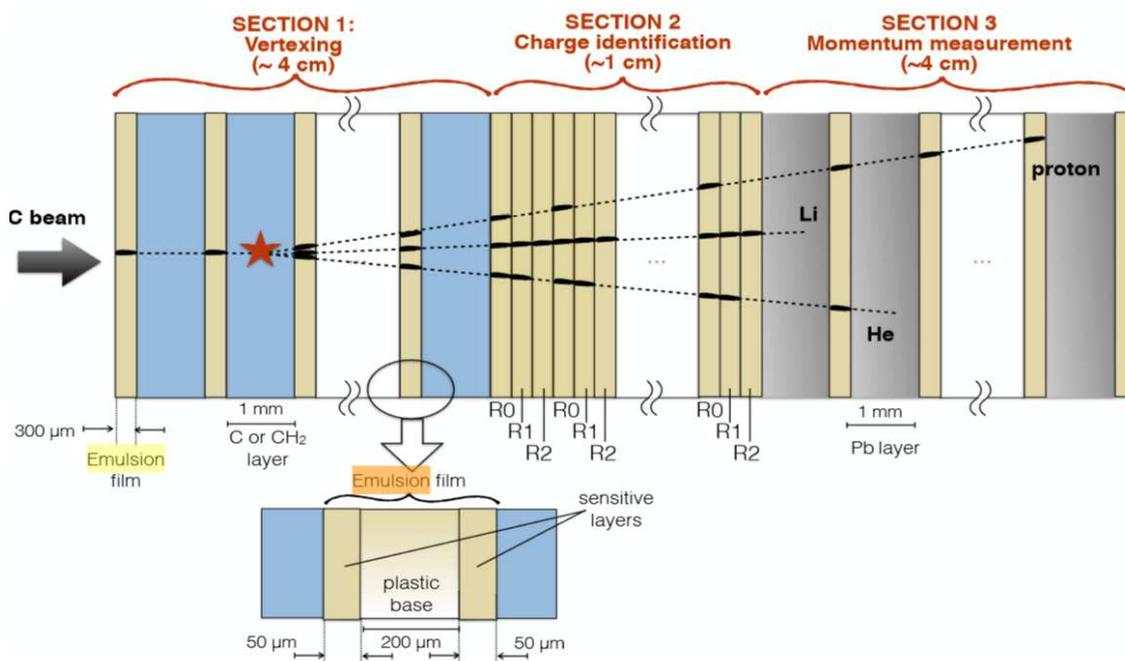


Figura 2.17: Struttura della camera a emulsione.

carica negativamente (Br^-). Quando un fotone di energia maggiore di una certa soglia viene assorbito dal cristallo di bromuro di argento, un elettrone viene rilasciato da uno ione bromo negativo. L'elettrone libero può muoversi all'interno del cristallo dove può incontrare un'imperfezione, chiamata sito di immagine latente, ed essere intrappolato. La trappola, caricata negativamente, può adesso attirare a sé gli ioni argento positivi, neutralizzando la carica e formando così un atomo di argento. Tale processo può ripetersi più volte in una singola trappola. In questo modo l'assorbimento di energia in un cristallo di bromuro di argento porta ad una concentrazione di alcuni atomi in piccoli aggregati (cluster di $\sim 0.6 \mu\text{m}$) che possono essere osservati al microscopio ottico. La densità dei cluster di argento è proporzionale alla ionizzazione delle particelle cariche che attraversano il materiale del rivelatore.

Per poter osservare le tracce impresse sulle pellicole ad emulsione nucleare viene utilizzato un sistema di scanning automatico. Il fascio viene diretto sulla camera a emulsione per un certo tempo durante il quale i frammenti

prodotti che attraversano le pellicole lasciando traccia del loro passaggio. A seguito dell'esposizione a circa 10^6 tracce, le pellicole vengono sviluppate e successivamente scannerizzate da un microscopio ottico dotato di un sistema di scanning automatico attraverso il quale si ottiene l'insieme di misure dei frammenti prodotti in tempi molto rapidi. Ovviamente adoperando un apparato del genere non è possibile risalire alle singole tracce rivelate nella regione pre-target ma si avranno delle informazioni quantitative relative ai diversi tipi di frammenti prodotti.

Per massimizzare i tempi di esposizione, sfruttare al massimo ogni singola pellicola e ridurre i costi la camera ad emulsione è dotata di un sistema che la trasla nel piano perpendicolare alla direzione del fascio. La tecnica di automatizzazione di analisi delle pellicole da parte di un microscopio ottico è stata adottata anche dagli esperimenti FIRST [56] e OPERA [68] [69].

L'emulsione nucleare rimane tuttora la tecnica di rivelazione con la migliore risoluzione spaziale tridimensionale, tipicamente minore di $1 \mu\text{m}$ e con un tempo morto praticamente nullo.

Capitolo 3

Identificazione dei frammenti

Per poter misurare la sezione d'urto relativa alla produzione di frammenti (vedi eq. 2.1) è necessario identificare il più accuratamente possibile il tipo di frammento rivelato. Questa tesi si sofferma su questo aspetto specifico, ovvero sulla stima del numero atomico z e del numero di massa A dei frammenti a partire dalle quantità misurate dai rivelatori: curvatura della traccia (da cui si ricava il momento della quantità di moto p), tempo di volo TOF (da cui la velocità β), energia depositata nelle barre scintillatrici ΔE_{SCN} (da cui il numero atomico z), energia ceduta nel calorimetro ΔE_{CAL} (da cui l'energia cinetica E_k).

3.1 Risoluzioni dei rivelatori

L'analisi è stata effettuata sui dati simulati dal programma FLUKA, opportunamente applicato alla geometria dell'apparato. Le simulazioni sono state fatte per un fascio incidente di ioni ^{16}O a un'energia cinetica di 200 MeV/u diretto su un bersaglio di C_2H_4 ($\sim 2 \cdot 10^7$ particelle incidenti). Per simulare l'effetto della risoluzione finita dell'apparato, alle quantità generate da FLUKA (p , TOF , ΔE_{SCN} , ΔE_{CAL}) è stato applicato uno smearing gaussiano basato sulle risoluzioni dei rivelatori (riportate in Tabella 3.1). Mentre la risoluzione della quantità di moto p è stata valutata essere del 5% sulla base delle informazioni ottenute dal programma di ricostruzione delle tracce, le risoluzioni di TOF , ΔE_{SCN} , ΔE_{CAL} sono state stimate durante

alcune prese dati di test effettuate su fascio.

Nello specifico il TOF corrisponde al tempo di percorrenza del tratto L tra il Vertex e le barre scintillatrici antecedenti il calorimetro e la risoluzione della sua misura varia da 150 ps a 100 ps a seconda della carica del frammento (vedi Figura 3.1(a)). La sua risoluzione percentuale risulta una funzione crescente con la carica del frammento e varia da 1.8% per ^1H a 2.4% per ^{16}O . La risoluzione relativa all'energia depositata negli scintillatori plastici ΔE_{SCN} aumenta al crescere dell'energia ceduta al materiale rivelatore ed è contenuta nel range 3-10% (vedi Figura 3.1(b)) mentre quella relativa all'energia depositata nel calorimetro ΔE_{CAL} è stata fissata all'1.5%, indipendentemente dal valore di ΔE_{CAL} stesso. Dalla somma dei due contributi energetici ΔE_{SCN} e ΔE_{CAL} si ottiene l'energia cinetica E_k .

Grandezza	risoluzione percentuale
p	5%
TOF	1.8-2.4%
ΔE_{SCN}	3-10%
ΔE_{CAL}	1.5%

Tabella 3.1: Risoluzioni percentuali delle quantità p , TOF , ΔE_{SCN} , ΔE_{CAL}

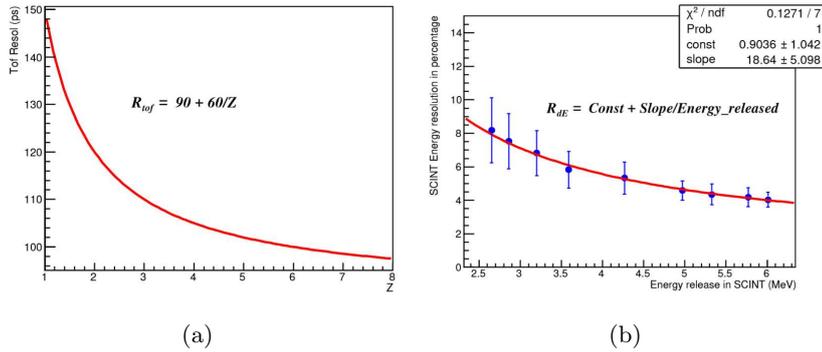


Figura 3.1: Andamento della risoluzione del TOF (a) e della risoluzione percentuale dell'energia rilasciata negli scintillatori plastici ΔE_{SCN} (b), dipendenti rispettivamente dalla carica del frammento z e dall'energia ceduta alle barre scintillatrici ΔE_{SCN}

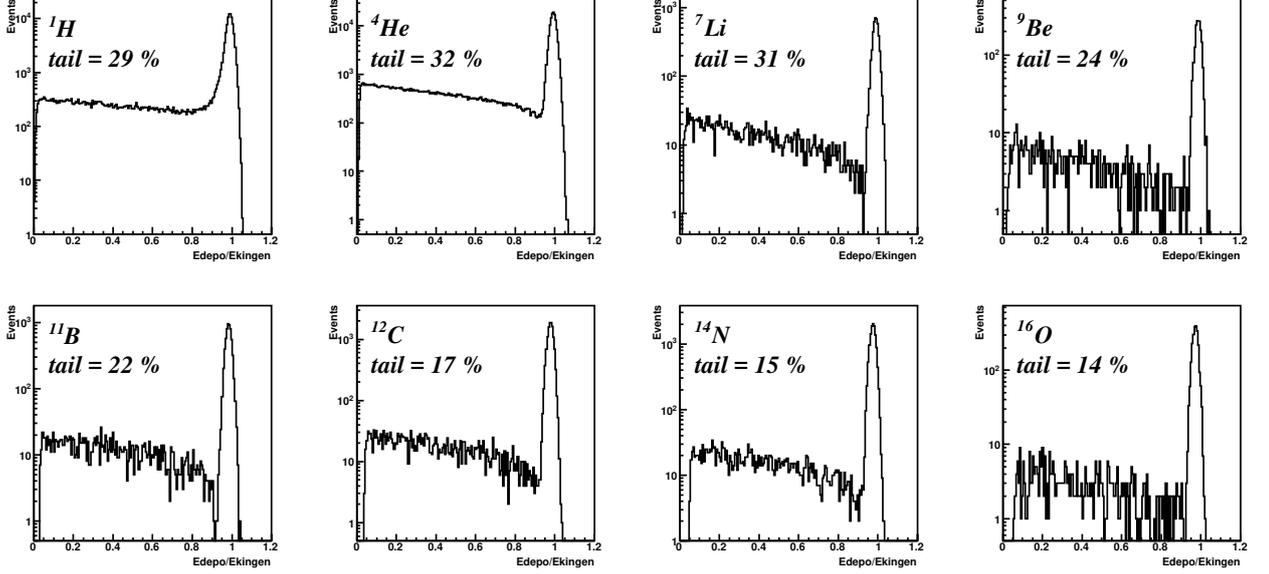


Figura 3.2: $\frac{\Delta E_{CAL} + \Delta E_{SCN}}{E_{k, generato}}$ per ognuno dei frammenti studiati. La frazione di eventi in cui l'energia ricostruita risulta inferiore al 90% di quella generata è riportata per ogni frammento.

Al fine di valutare le prestazioni dell'apparato, la ricostruzione della carica e della massa è stata effettuata selezionando un solo isotopo (quello più frequente) per ogni carica da $z = 1$ a $z = 8$ (^1H , ^4He , ^7Li , ^9Be , ^{11}B , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O). Per l'analisi sono state considerate solamente le tracce di questi 8 frammenti che hanno percorso l'intero apparato.

Oltre alle risoluzioni intrinseche di ogni sottomodulo, le prestazioni dell'apparato sulle misure di z e A dipendono anche dalla produzione di frammenti neutri secondari (tipicamente neutroni) che rilasciano solo una frazione della loro energia.

In Figura 3.2 è riportato il rapporto $\frac{\Delta E_{CAL} + \Delta E_{SCN}}{E_{k, generato}}$ (dove $E_{k, generato}$ corrisponde al valore generato dell'energia cinetica del frammento) di tutti gli eventi analizzati per ogni frammento considerato, grandezza che, in condizioni ottimali, dovrebbe presentare un picco al valore 1. Le distribuzioni presentano, oltre al picco centrato a 1 (con una distribuzione gaussiana dovuta all'applicazione delle risoluzioni dei rivelatori), una "coda" dovuta a eventi in cui una parte dell'energia non è stata rilasciata nell'apparato.

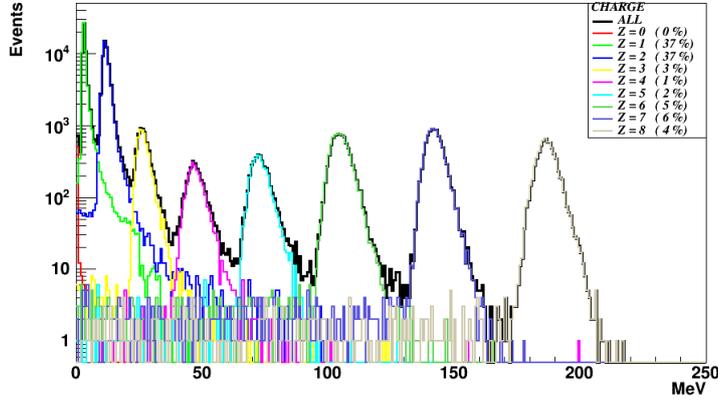


Figura 3.3: Nel grafico sono riportate in scala logaritmica le distribuzioni relative all'energia depositata nelle barre scintillatrici ΔE_{SCN} . Ogni colore corrisponde a un certo valore di z . La somma di tutte le distribuzioni corrisponde alla linea nera.

La coda di ogni grafico è costituita dagli eventi nei quali l'energia ricostruita del frammento risulta inferiore al 90% di quella generata a causa soprattutto dei neutroni prodotti lungo l'apparato.

3.2 Misura della carica z del frammento

L'energia depositata nello scintillatore ΔE_{SCN} è proporzionale alla carica z e alla velocità del frammento, come si evince dalla formula di Bethe-Bloch (vedi eq. 1.18).

Per la misura di z sono necessarie due quantità: l'energia ceduta nell'attraversamento dello spessore Δx (6 mm) dello scintillatore plastico ΔE_{SCN} e β . Quest'ultimo parametro viene calcolato a partire dalla misura della lunghezza della traccia L e dal tempo TOF impiegato per percorrerla nel seguente modo:

$$\beta = \frac{L}{c} \frac{1}{TOF} \quad (3.1)$$

Noti β e l'energia depositata ΔE_{SCN} nello spessore Δx , il calcolo di z risulta

immediato:

$$z = \sqrt{k \frac{\Delta E_{SCN}}{\Delta x} \beta^2 [L_0(\beta)]^{-1}} \quad (3.2)$$

dove $k = \frac{A}{4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho Z^2}$ è un termine dipendente solamente dalle proprietà del mezzo attraversato (vedi Tabella 1.3) ed $L_0(\beta)$ è il primo termine dello *Stopping Number* (vedi eq. 1.20), dipendente solo da β .

In Figura 3.3 è riportata la distribuzione dell'energia depositata nello scintillatore plastico da frammenti di carica elettrica diversa; i picchi sono bene separati permettendo una precisa identificazione della carica dei frammenti.

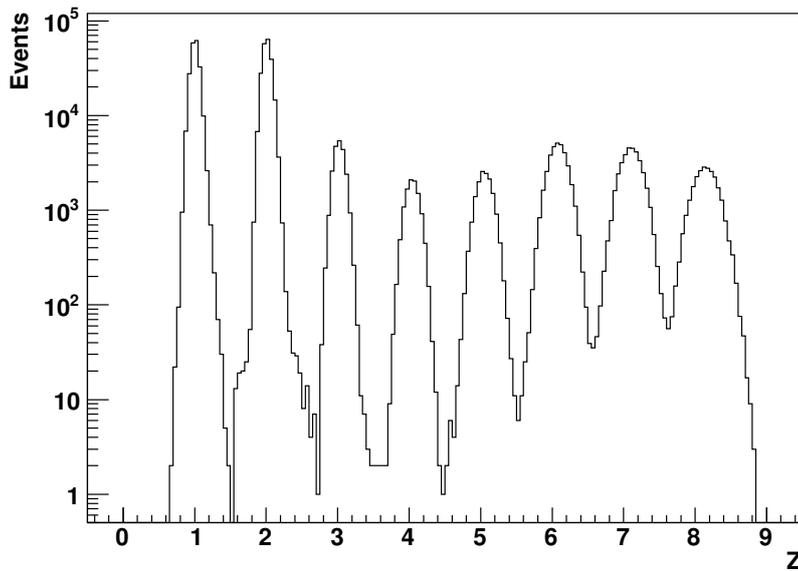


Figura 3.4: Determinazione del numero atomico z .

La determinazione di z è riportata in Figura 3.4 dove i picchi corrispondenti alle cariche degli 8 isotopi selezionati sono ben definiti uno dall'altro, fatto che garantisce un'accurata identificazione della carica del frammento. I valori di z per gli otto tipi di frammenti sono riportati in Tabella 3.2. La risoluzione di z aumenta al crescere della carica del frammento, dal 6% per ^1H al 2% per ^{16}O .

	^1H	^4He	^7Li	^9Be
z	1.01 ± 0.06	2.01 ± 0.07	3.02 ± 0.08	4.05 ± 0.10
	^{11}B	^{12}C	^{14}N	^{16}O
z	5.06 ± 0.12	6.08 ± 0.14	7.11 ± 0.16	8.15 ± 0.18

Tabella 3.2: valor medio di z ed errore associato stimati attraverso un fit gaussiano per tutti gli 8 frammenti selezionati

3.3 Misura del numero di massa A del frammento

Per la stima del numero di massa A l'apparato risulta "ridondante", cioè capace di ricostruire un numero di quantità cinematiche superiore a quello minimo necessario. Il sistema di tracking, il calorimetro e gli scintillatori plastici ci forniscono rispettivamente le misure di p , E_k , TOF quando per la stima di A basterebbero solo due di queste grandezze. È quindi possibile misurare A in tre differenti modi:

$$A_1 = \frac{p}{U c \beta \gamma} \quad (3.3)$$

$$A_2 = \frac{E_k}{U c^2 (\gamma - 1)} \quad (3.4)$$

$$A_3 = \frac{p^2 c^2 - E_k^2}{2 U E_k U c^2} \quad (3.5)$$

La grandezza A_1 è funzione delle quantità β e p ed è dunque ricavata dall'uso combinato del sistema per la misura del TOF e del tracciatore; A_2 è funzione di β e E_k ed è ottenuta dal sistema per la misura del TOF , dagli scintillatori plastici e dal calorimetro; A_3 è funzione di E_k e p ed è ottenuta dagli scintillatori plastici, dal calorimetro e dal tracciatore.

Le tre misure di A sono state ricavate a partire dalla definizione relativistica del quadrivettore energia-impulso (vedi Appendice A) e risultano correlate in quanto a due a due dipendono da una grandezza comune.

Le distribuzioni di A per gli otto frammenti ottenute con i tre metodi A_1 , A_2 e A_3 sono riportate rispettivamente in Figura 3.5, 3.6 e 3.7. Dal confronto dei grafici si evince come i metodi A_2 e A_3 (dipendenti entrambi da E_k)

abbiano in comune una coda di eventi associabile alla perdita dei contributi neutronici (che rispettivamente sottostima e sovrastima il valore di A).

In Tabella 3.3 sono riportati i valori medi μ e le deviazioni standard σ di A_1 , A_2 , A_3 ottenuti operando per ogni frammento un fit gaussiano. I valori di picco risultano in accordo con i valori attesi: per ogni frammento considerato la differenza tra μ (di tutte e tre le misure di A) e il valore di A generato rientra nelle barre di errore della misura.

Mentre le risoluzioni percentuali relative ad A_1 e A_2 si aggirano per tutti i frammenti sul 5%, quella di A_3 risulta circa il 10%.

Il maggiore errore di A_3 rispetto ad A_1 e A_2 deriva dalla dipendenza di A_3 dal quadrato di p che amplifica l'errore relativo di un fattore 2.

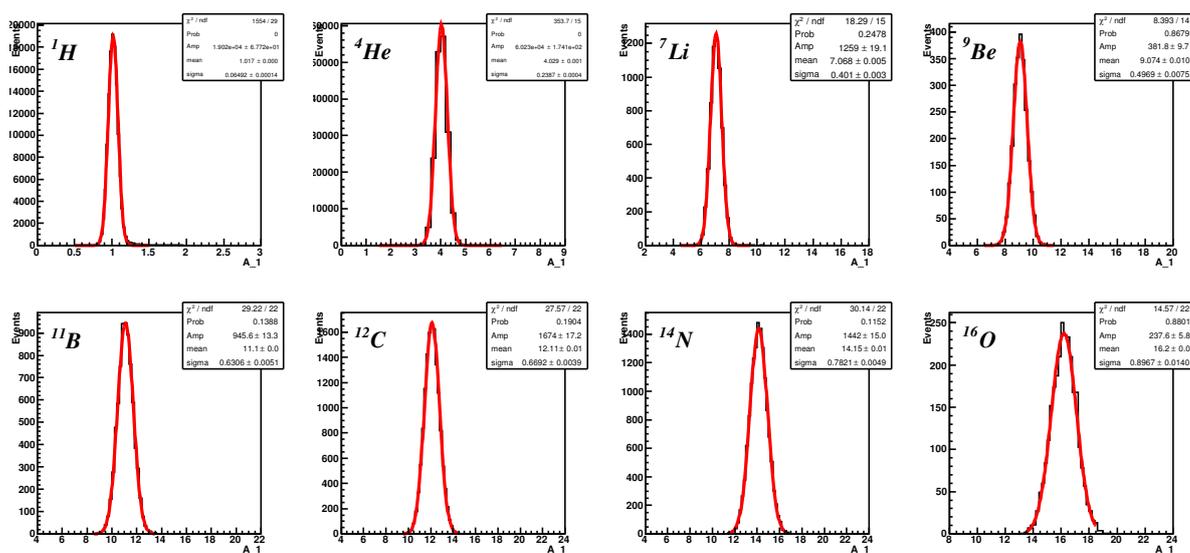


Figura 3.5: Ricostruzione di A a partire dalle quantità p e TOF (vedi eq. 3.3).

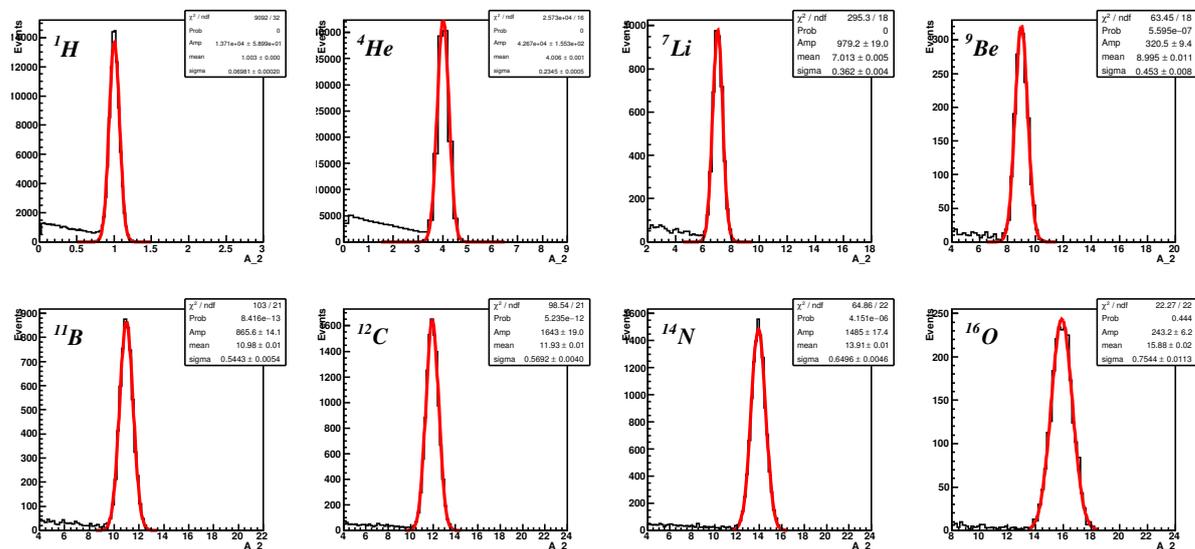


Figura 3.6: Ricostruzione di A a partire dalle quantità E_k e TOF (vedi eq. 3.4).

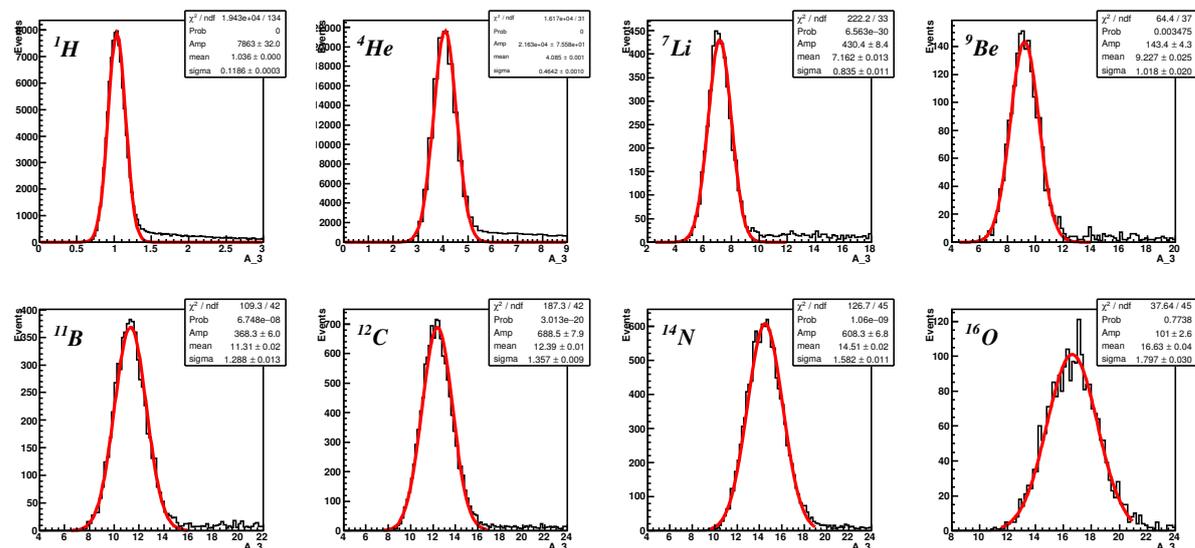


Figura 3.7: Ricostruzione di A a partire dalle quantità E_k e p (vedi eq. 3.5).

	^1H	^4He	^7Li	^9Be
A_1	1.02 ± 0.06	4.03 ± 0.24	7.07 ± 0.40	9.07 ± 0.50
A_2	1.00 ± 0.07	4.01 ± 0.23	7.01 ± 0.36	8.99 ± 0.45
A_3	1.0 ± 0.1	4.1 ± 0.5	7.2 ± 0.8	9.2 ± 1.0
	^{11}B	^{12}C	^{14}N	^{16}O
A_1	11.10 ± 0.63	12.11 ± 0.67	14.15 ± 0.78	16.20 ± 0.90
A_2	10.98 ± 0.54	11.93 ± 0.57	13.91 ± 0.57	15.88 ± 0.75
A_3	11.3 ± 1.3	12.4 ± 1.4	14.5 ± 1.6	16.6 ± 1.8

Tabella 3.3: Posizione di picco e risoluzione delle quantità A_1 , A_2 , A_3 (vedi Figure 3.5, 3.6, 3.7) corrispondenti rispettivamente al valor medio μ e deviazione standard σ ottenuti operando un fit gaussiano alle distribuzioni.

Per ottenere una migliore stima del numero di massa sono state adoperate due diverse strategie di fit: metodo del minimo χ^2 e ALM (*Augmented Lagrangian Method*).

3.4 Metodo del minimo χ^2

Il fit del χ^2 si basa sulla minimizzazione della funzione omonima definita come la somma dei quadrati dei residui pesati Δ_i :

$$f_{\chi^2} = \sum_{i=1}^N \Delta_i^2 = \sum_{i=1}^N \frac{(y_i - f(x_i))^2}{\sigma_i^2} \quad (3.6)$$

dove le quantità y_i costituiscono il set di quantità ricostruite (TOF , p , E_k , A_1 , A_2 , A_3) di deviazione standard σ_i , mentre $f(x_i)$ sono i parametri di output del fit, ovvero i valori attesi del tempo di volo, dell'impulso, dell'energia cinetica e del numero di massa (T , P , K , A). La divisione per la deviazione standard può essere pensata come una conversione della misura della distanza della quantità ricostruita dal valore atteso dal modello in unità di deviazione standard. Esplicitando i termini della funzione del χ^2 otteniamo la seguente espressione:

$$f_{\chi^2} = \left(\frac{TOF - T}{\sigma_{TOF}} \right)^2 + \left(\frac{p - P}{\sigma_p} \right)^2 + \left(\frac{E_k - K}{\sigma_{E_k}} \right)^2 + \quad (3.7)$$

$$+ (A_1 - A, A_2 - A, A_3 - A) (CC^T)^{-1} \begin{pmatrix} A_1 - A \\ A_2 - A \\ A_3 - A \end{pmatrix}$$

dove C rappresenta la matrice di correlazione definita come:

$$C = \begin{pmatrix} \frac{\partial A_1}{\partial T} dT & \frac{\partial A_1}{\partial P} dP & 0 \\ \frac{\partial A_2}{\partial T} dT & 0 & \frac{\partial A_2}{\partial K} dK \\ 0 & \frac{\partial A_3}{\partial P} dP & \frac{\partial A_3}{\partial K} dK \end{pmatrix} \quad (3.8)$$

Per calcolare la correlazione si procede nel modo seguente: si parte dall'idea che una variazione dy_i in una delle misure (ad esempio il TOF) produce nei parametri che ne dipendono (nel nostro esempio A_1, A_2) due variazioni date da:

$$dA_1 = \frac{\partial A_1}{\partial T} dT \quad (3.9)$$

$$dA_2 = \frac{\partial A_2}{\partial T} dT \quad (3.10)$$

Moltiplicando queste due espressioni tra di loro, otteniamo la covarianza dei due parametri (i quali hanno in comune solamente la misura del TOF), che assume la forma:

$$cov(A_1, A_2) = \frac{\partial A_1 \partial A_2}{\partial T^2} dT^2 \quad (3.11)$$

Essendo in presenza di tre parametri che dipendono a due a due da una misura in comune dobbiamo tenere in conto la loro correlazione e quindi, invece di dividere ogni termine per la propria varianza, si procede con la costruzione della matrice di covarianza CC^T :

$$CC^T = \begin{pmatrix} \left(\frac{\partial A_1}{\partial T} dT \right)^2 + \left(\frac{\partial A_1}{\partial P} dP \right)^2 & \frac{\partial A_1 \partial A_2}{\partial T^2} dT^2 & \frac{\partial A_1 \partial A_3}{\partial P^2} dP^2 \\ \frac{\partial A_2 \partial A_1}{\partial T^2} dT^2 & \left(\frac{\partial A_2}{\partial T} dT \right)^2 + \left(\frac{\partial A_2}{\partial K} dK \right)^2 & \frac{\partial A_2 \partial A_3}{\partial K^2} dK^2 \\ \frac{\partial A_3 \partial A_1}{\partial P^2} dP^2 & \frac{\partial A_3 \partial A_2}{\partial K^2} dK^2 & \left(\frac{\partial A_3}{\partial P} dP \right)^2 + \left(\frac{\partial A_3}{\partial K} dK \right)^2 \end{pmatrix}$$

la quale risulta invertibile in quanto prodotto di due matrici (C e C^T) invertibili (la matrice trasposta di una matrice invertibile è anch'essa invertibile).

I 4 parametri di output (T, P, K, A) possono essere visti come coordinate di uno spazio 4-dimensionale. Il valore di χ^2 per i punti dello spazio individuati dal set di parametri di output corrisponde a una misura della correttezza del set di parametri stesso. Il punto dello spazio dove il χ^2 è minimo corrisponde ai valori di output più vicini ai valori attesi. Questo avviene nel punto di minimo globale dello spazio N-dimensionale dei parametri. Ovviamente ci sono possono essere dei minimi locali che potrebbero essere scambiati per il best fit quindi è opportuno accertarsi che il minimo trovato sia accurato. Il metodo che è stato utilizzato per identificare il minimo della funzione è quello del Minuit. Questo approccio prevede di variare sistematicamente la posizione nello spazio 4-dimensionale dei parametri e di calcolare per ogni punto considerato il valore di Chi-Quadro. Ogni minimo così ottenuto deve essere sottoposto a un algoritmo decisionale attraverso il quale viene accettarlo come minimo globale o scartato.

3.5 Augmented Lagrangian Method

L'*Augmented Lagrangian Method* (ALM) rientra nella tipologia di algoritmi di ottimizzazione vincolata con funzione di penalità. Gli algoritmi ALM prevedono l'iterazione del processo di ricerca del set di variabili \vec{x} che minimizza una certa funzione $f(\vec{x})$ stimando di volta in volta, per ogni iterazione, i moltiplicatori di Lagrange. Trattiamo il metodo per un problema di minimizzazione soggetto a n vincoli bilaterali $h_i(\vec{x}) = 0, i = 1, \dots, n$ partendo dal metodo classico dei moltiplicatori di Lagrange.

Sia $\mathcal{L}(\vec{x}, \vec{\mu})$ la funzione lagrangiana tradizionale:

$$\mathcal{L}(\vec{x}, \vec{\mu}) = f(\vec{x}) + \sum_{i=1}^n \mu_i h_i(\vec{x}) \quad (3.12)$$

dove μ_i corrisponde all' i -esimo moltiplicatore di Lagrange associato all' i -esimo vincolo $h_i(\vec{x})$.

Sia $(\vec{x}^*, \vec{\mu}^*)$ punto di minimo, soluzione del problema vincolato, per cui vale la relazione:

$$\vec{\nabla} \mathcal{L}(\vec{x}^*, \vec{\mu}^*) = \vec{\nabla} f(\vec{x}^*) + \sum_{i=1}^n \mu_i^* \vec{\nabla} h_i(\vec{x}^*) = \vec{0} \quad (3.13)$$

dove $\vec{\nabla}$ è il vettore delle derivate parziali rispetto a x_i e μ_i , $i = 1, \dots, n$. Perturbiamo ora il sistema sostituendo i vincoli $h_i(\vec{x}) = 0$ con $h_i(\vec{x}) = \theta_i$, $i = 1, \dots, n$ e consideriamo la seguente funzione di penalità P :

$$P = \sum_{i=1}^n (h_i(\vec{x}) - \theta_i)^2 \quad (3.14)$$

dove i termini θ_i corrispondono a termini perturbativi reali che non modificano la soluzione finale. Il problema di ottimizzazione con funzione di penalità si riduce alla minimizzazione della seguente funzione:

$$F(\vec{x}, c) = f(\vec{x}) + cP \quad , \text{ con } c \text{ coefficiente di penalità fissato} \quad (3.15)$$

$$= f(\vec{x}) + c \sum_{i=1}^n (h_i(\vec{x}) - \theta_i)^2 \quad (3.16)$$

Omettendo i termini costanti $(c\theta_i)^2$, ininfluenti per la risoluzione di un problema di minimizzazione, si ottiene:

$$F(\vec{x}, c) = f(\vec{x}) - 2c \sum_{i=1}^n \theta_i h_i(\vec{x}) + c \sum_{i=1}^n h_i(\vec{x})^2 \quad (3.17)$$

$$(3.18)$$

Riscrivendo i termini $2 - c\theta_i$ come μ_i (moltiplicatori di Lagrange) si ottiene:

$$= f(\vec{x}) + \sum_{i=1}^n \mu_i h_i(\vec{x}) + c \sum_{i=1}^n h_i(\vec{x})^2 \quad (3.19)$$

Così da esplicitare la funzione \mathcal{L} :

$$= \mathcal{L}(\vec{x}, \vec{\mu}) + \sum_{i=1}^n c h_i(\vec{x})^2 \equiv \mathcal{L}_A(\vec{x}, \vec{\mu}, c) \quad (3.20)$$

La funzione così ottenuta (\mathcal{L}_A , *Augmented Lagrangian Method*) risulta identica alla funzione classica \mathcal{L} “aumentata” (da cui il nome) di una funzione di penalità $c \sum_{i=1}^n h_i(\vec{x})^2$.

Inizialmente il metodo di minimizzazione ALM consiste nell’inizializzazione del punto $(\vec{x}^0, \vec{\mu}^0)$ determinato a partire da \vec{x}^0 , soluzione del problema di minimizzazione non vincolato.

Successivamente il metodo procede per iterazione di un processo di ricerca del minimo globale tale per cui ad ogni iterazione viene stimato il set di

parametri \vec{x} che minimizza la funzione $\mathcal{L}_A(\vec{x}, \vec{\mu}, c)$ dove $\vec{\mu}$ corrisponde al set di moltiplicatori di Lagrange, stimati nell'iterazione precedente:

- Alla k -esima iterazione: finché $\mathcal{L}_A(\vec{x}^k, \vec{\mu}^k, c) - f(\vec{x}^k) > \epsilon$, con ϵ e c costanti fissate

$$\vec{x}^{k+1} = \operatorname{argmin}_{\vec{x}} \mathcal{L}_A(\vec{x}, \vec{\mu}^k, c)$$

$$\mu_i^{k+1} = \mu_i^k + 2c h_i(\vec{x}^{k+1}) \quad (\text{vedi eq. 3.21, 3.22, 3.23})$$

- output: $\vec{x}^* = \vec{x}^k$

Durante l'iterazione k -esima dove vengono stimati i valori di $\mu_1^{k+1}, \dots, \mu_n^{k+1}$ a partire dal set di parametri \vec{x}^{k+1} che minimizzano la funzione $\mathcal{L}_A(\vec{x}, \vec{\mu}^k, c)$ costituita dai moltiplicatori di Lagrange μ_1^k, \dots, μ_n^k dell'iterazione precedente attraverso il seguente procedimento.

Essendo \vec{x}^{k+1} minimo di $\mathcal{L}_A(\vec{x}, \vec{\mu}^k, c)$, possiamo stimare $\vec{\mu}^{k+1}$ nel seguente modo:

$$\vec{\nabla}_{\vec{x}} \mathcal{L}_A(\vec{x}^{k+1}, \vec{\mu}^k, c) = \vec{\nabla}_{\vec{x}} f(\vec{x}^{k+1}) + \sum_{i=1}^n \mu_i^k \vec{\nabla}_{\vec{x}} h_i(\vec{x}^{k+1}) + 2c \sum_{i=1}^n h_i(\vec{x}^{k+1}) \vec{\nabla}_{\vec{x}} h_i(\vec{x}^{k+1}) = \vec{0}, \forall c \quad (3.21)$$

Da cui:

$$\vec{\nabla}_{\vec{x}} f(\vec{x}^{k+1}) = - \sum_{i=1}^n \left(\mu_i^k + 2c h_i(\vec{x}^{k+1}) \right) \vec{\nabla}_{\vec{x}} h_i(\vec{x}^{k+1}) \quad (3.22)$$

che risulta identica all'eq. 3.13 se operata la seguente sostituzione:

$$\mu_i^{k+1} = \mu_i^k + 2c h_i(\vec{x}^{k+1}) \quad (3.23)$$

L'intero processo termina quando la condizione $\mathcal{L}_A(\vec{x}^k, \vec{\mu}^k, c) - f(\vec{x}^k) > \epsilon$ (ϵ fissato) non è più rispettata. Terminato il ciclo, l'output finale sarà \vec{x}^k (l'ultimo minimo stimato prima che il processo giungesse al termine) che corrisponderà al minimo \vec{x}^* della funzione $f(\vec{x})$.

La condizione $\forall c$ dell'eq. 3.21 è il motivo per cui spesso si sceglie di utilizzare l'*Augmented Lagrangian Method* piuttosto che un qualsiasi altro metodo di ottimizzazione vincolata con funzione di penalità [70]. Consideriamo il

seguinte problema di minimizzazione vincolata:

$$\begin{aligned} \min f(\vec{x}) \\ \vec{x} \in X \\ X = \{h_i(\vec{x}) = 0; i = 1, \dots, n\} \end{aligned}$$

Utilizzando un qualsiasi metodo di risoluzione con funzione di penalità P :

$$P = \begin{cases} 0 & x \in X \\ \infty & x \notin X \end{cases} \quad (3.24)$$

il problema si riduce alla minimizzazione della funzione $F(\vec{x}, c) = f(\vec{x}) + cP$, per $c \rightarrow \infty$ $F(\vec{x}, c) = f(\vec{x})$. Per semplicità, definiamo X un intervallo tra due valori positivi reali a e b : $X = [a, b]$.

Per scrivere una funzione delimitante un intervallo $[a, b]$ non possiamo ricorrere a una soluzione come in Figura 3.8(a) in quanto non continua e non derivabile (quasi tutti i metodi di ottimizzazione di funzioni richiedono la derivabilità delle funzioni). Possiamo però utilizzare una sequenza di funzioni (vedi Figura 3.8(b)) che approssimi il più possibile la situazione in Figura 3.8(a) aumentando via via il coefficiente c (in questo caso inteso come serie c^k delle pendenze delle rette). La difficoltà di un generico metodo di ottimizzazione con penalità risiede nel far tendere a ∞ tale coefficiente [70].

L'*Augmented Lagrangian Method* è avulso da questo tipo di problema grazie alla condizione $\forall c$ (vedi eq. 3.21).

Per un più rigoroso formalismo si rimanda alla nota [71].

Nel nostro caso specifico la funzione che vogliamo minimizzare con il metodo ALM, per trovare i migliori parametri T, P, K, A , è la seguente:

$$\mathcal{L}_A(T, P, K, A, \vec{\mu}, c) = f(T, P, K) + \sum_{i=1}^3 \mu_i h_i(A) + c \sum_{i=1}^3 h_i(A)^2 \quad (3.25)$$

$$f(T, P, K) = \left(\frac{TOF - T}{\sigma_{TOF}} \right)^2 + \left(\frac{p - P}{\sigma_p} \right)^2 + \left(\frac{E_k - K}{\sigma_{E_k}} \right)^2 \quad (3.26)$$

$$h_i = A_i - A \quad \text{con } i = 1, 2, 3 \quad (3.27)$$

dove il coefficiente di penalità c è fissato a 5.

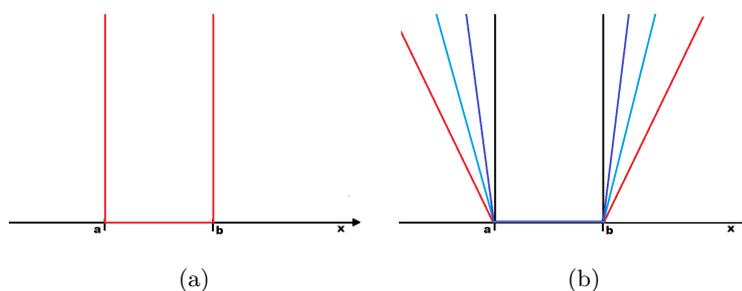


Figura 3.8: (a) Funzione delimitante la regione $X = [a, b]$ in cui è definita una certa funzione $f(x)$ che si vuole minimizzare con l'utilizzo di una funzione di penalità (b) Sequenza di funzioni con pendenze c^k che approssimano la funzione in figura (a).

3.6 Risultati dei metodi di fit

Le Figure 3.9 e 3.10 raffigurano le distribuzioni di A ottenute rispettivamente con il metodo di minimizzazione del χ^2 e con l'*Augmented Lagrangian Method*.

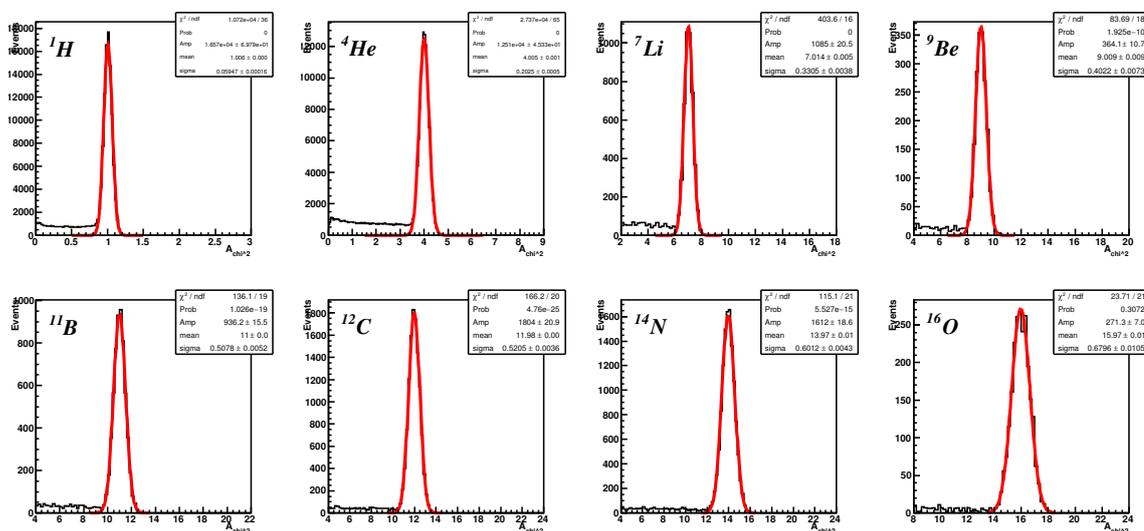
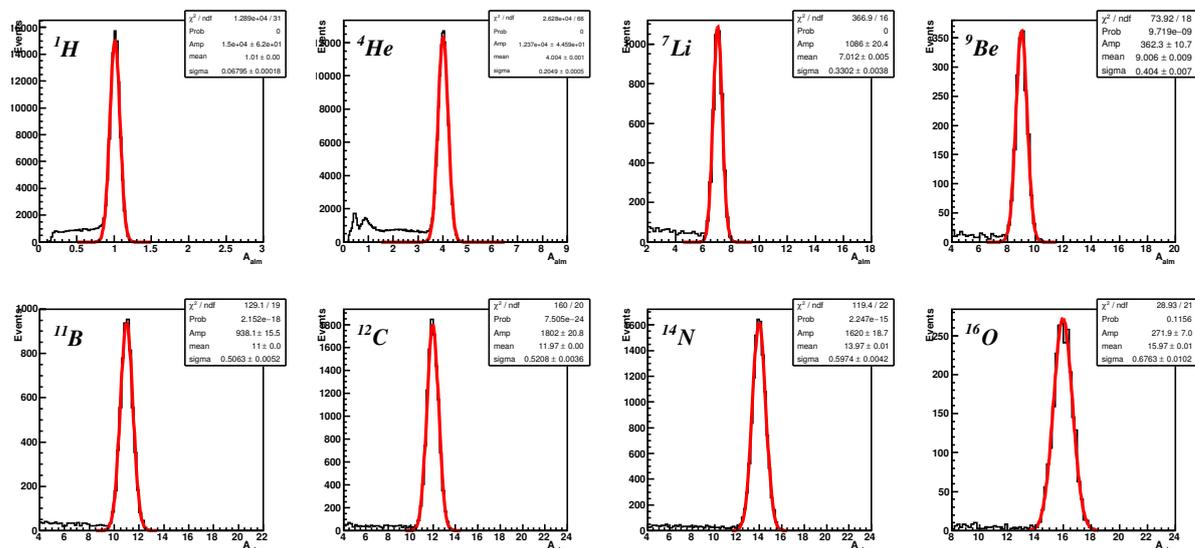


Figura 3.9: Ricostruzione di A con il metodo del χ^2 .

Figura 3.10: Ricostruzione di A con l'ALM.

	^1H	^4He	^7Li	^9Be
A_{χ^2}	1.01 ± 0.06	4.00 ± 0.20	7.01 ± 0.33	9.01 ± 0.40
A_{ALM}	1.01 ± 0.07	4.00 ± 0.20	7.01 ± 0.33	9.01 ± 0.40
	^{11}B	^{12}C	^{14}N	^{16}O
A_{χ^2}	11.00 ± 0.51	11.98 ± 0.52	13.97 ± 0.60	15.97 ± 0.68
A_{ALM}	11.00 ± 0.51	11.97 ± 0.52	13.97 ± 0.60	15.97 ± 0.68

Tabella 3.4: Posizione di picco e risoluzione delle quantità A_{χ^2} e A_{ALM} (vedi Figure 3.9, 3.10), corrispondenti rispettivamente al valor medio μ e deviazione standard σ ottenuti operando un fit gaussiano alle distribuzioni.

In Tabella 3.4 sono riportati i valori medi μ e relativi errori σ ottenuti attraverso un fit gaussiano sulle distribuzioni di A (ricostruita con i due metodi di fit). Dalla Tabella 3.4 si osserva che i risultati dei due metodi di fit sono molto simili tra loro e che la risoluzione percentuale è circa del 4% per i frammenti pesanti, leggermente migliore rispetto ai metodi di ricostruzione A_1 , A_2 , A_3 . È però da notare come nelle Figure 3.9 e 3.10 siano ancora presenti le code delle distribuzioni costituite dagli eventi mal ricostruiti.

Le distribuzioni del χ^2 dei due metodi sono molto simili tra loro e sono riportate in Figura 3.11 (solo per l'ALM) in scala bilogarithmica; la maggior parte degli eventi mostra un basso valore di χ^2 indicando una buona riuscita del metodo di fit. È però presente anche una coda di eventi caratterizzati da un elevato χ^2 , indice di un fallimento del fit stesso.

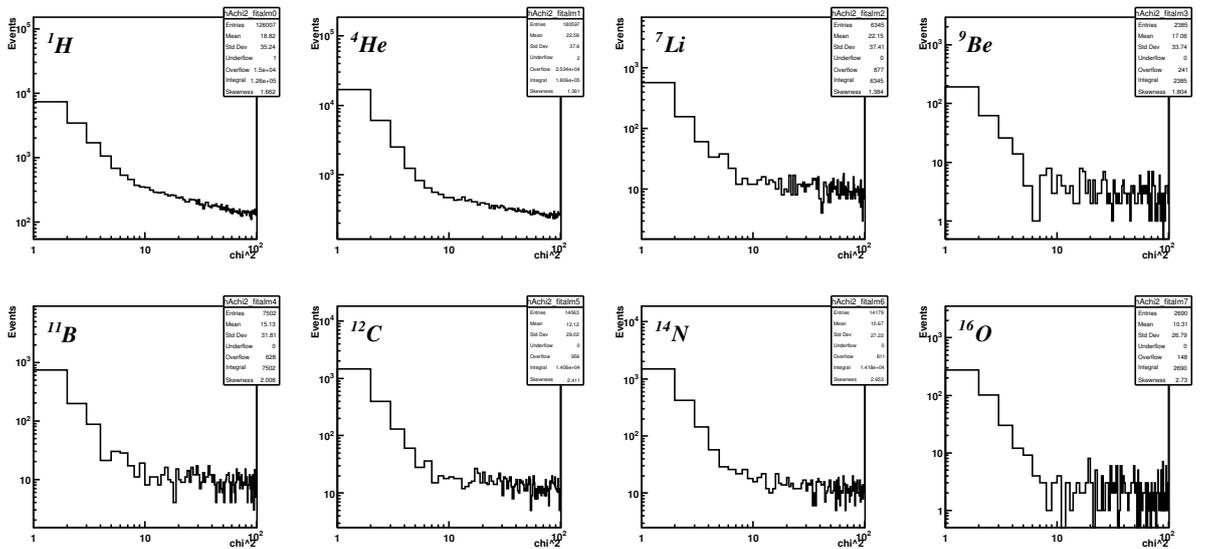


Figura 3.11: Distribuzione del χ^2 per A ricostruita con l'ALM.

La Figura 3.12 mostra l'andamento del χ^2 in funzione del valore di massa determinato dal fit ALM per ogni frammento preso in considerazione; risulta evidente che ad alti valori di χ^2 corrispondano valori di massa diversi da quello atteso. A questo punto risulta evidente che un taglio nella quantità

χ^2 è in grado di selezionare ed eliminare rispettivamente gli eventi ben ricostruiti e mal ricostruiti. Operando un taglio $\chi^2 < 5$ riusciamo a scartare gli eventi mal ricostruiti mantenendo una buona statistica (per i frammenti più pesanti con $z > 3$ la statistica si riduce circa del 20%). In Figura 3.13 e 3.14 sono riportate le distribuzioni di A per tutti i frammenti per i due metodi di fit con un taglio in χ^2 ($\chi^2 < 5$) che permette di eliminare totalmente gli eventi appartenenti alle code.

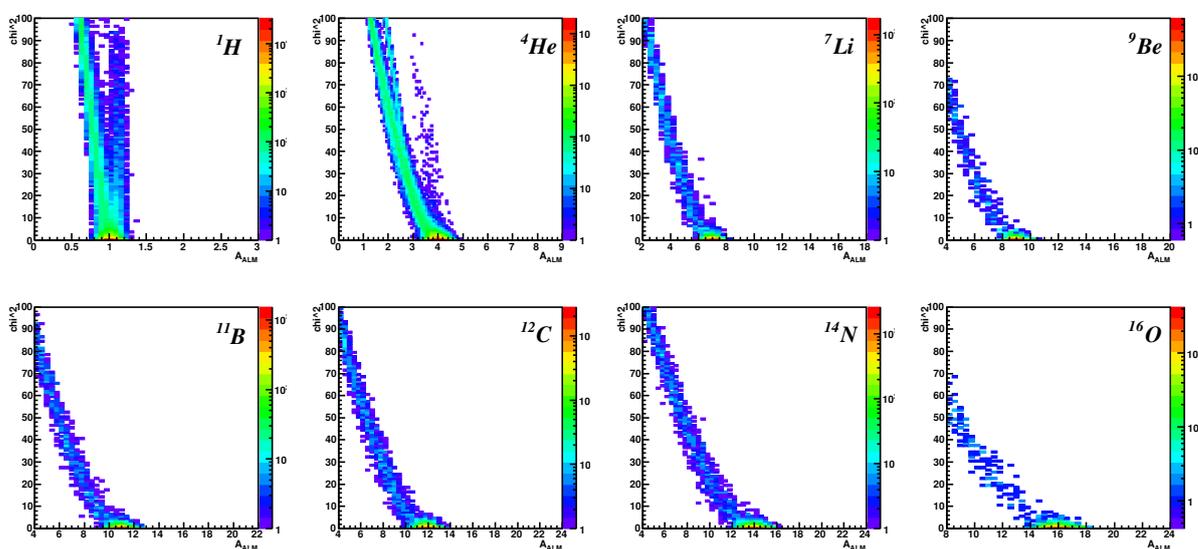


Figura 3.12: Distribuzione di χ^2 in funzione di A (ricostruita con l'ALM).

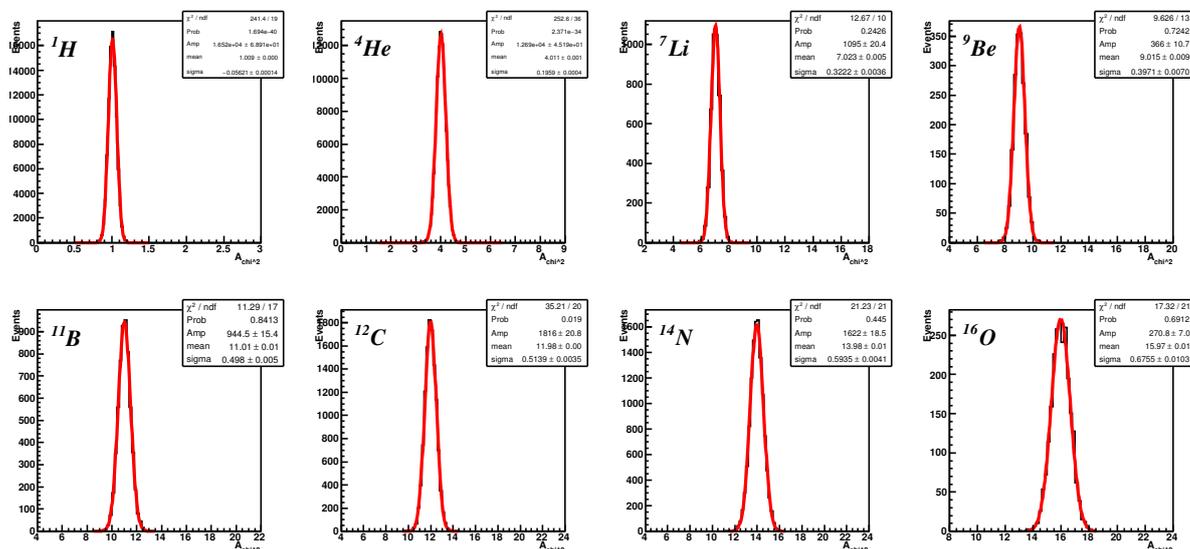


Figura 3.13: Distribuzione di A ricostruita con il metodo di minimizzazione del χ^2 , alla quale è stato applicato un taglio di $\chi^2 < 5$.

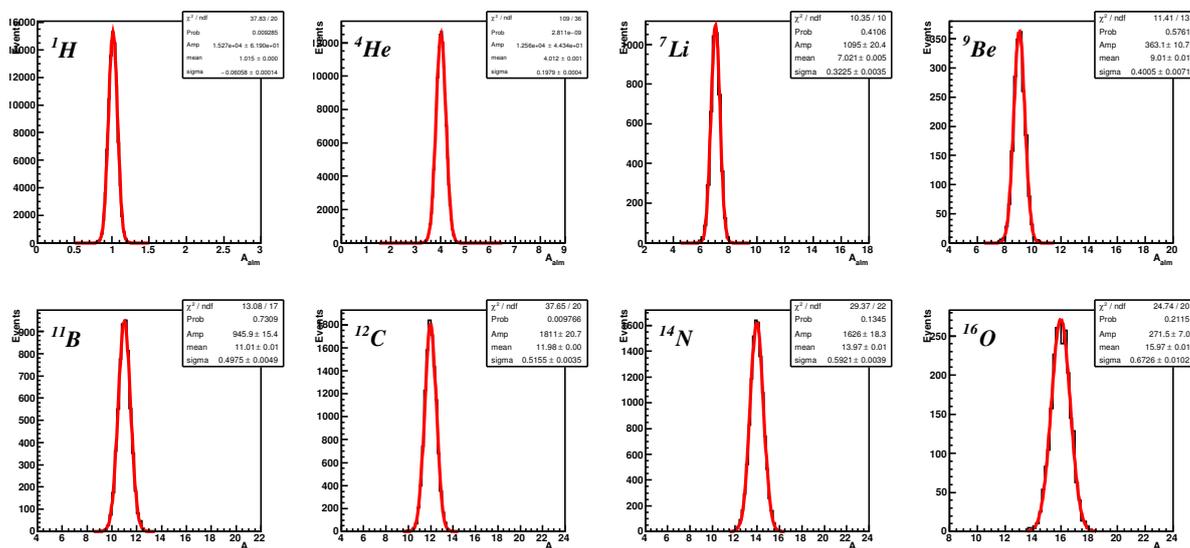


Figura 3.14: Distribuzione di A ricostruita con l'ALM, alla quale è stato applicato un taglio di $\chi^2 < 5$.

In Tabella 3.5 sono riportati i valori medi μ e gli errori σ ottenuti attraverso un fit gaussiano delle distribuzioni di A ottenuto dai due metodi di fit (χ^2 e ALM) ai quali è stato applicato un taglio di $\chi^2 < 5$.

	^1H	^4He	^7Li	^9Be
A_{χ^2}	1.01 ± 0.06	4.01 ± 0.20	7.02 ± 0.32	9.02 ± 0.40
A_{ALM}	1.02 ± 0.06	4.01 ± 0.20	7.02 ± 0.32	9.01 ± 0.40
	^{11}B	^{12}C	^{14}N	^{16}O
A_{χ^2}	11.01 ± 0.50	11.98 ± 0.51	13.98 ± 0.59	15.97 ± 0.68
A_{ALM}	11.01 ± 0.50	11.98 ± 0.52	13.98 ± 0.59	15.97 ± 0.67

Tabella 3.5: Posizione di picco e risoluzione delle quantità A_{χ^2} e A_{ALM} alle quali è stato applicato un taglio di $\chi^2 < 5$ (vedi Figure 3.13, 3.14) corrispondenti rispettivamente al valor medio μ e deviazione standard σ ottenuti operando un fit gaussiano alle distribuzioni.

Come si osserva dalle Figure 3.13, 3.14 il taglio sul χ^2 ha eliminato le code delle distribuzioni costituite dagli eventi mal ricostruiti, caratterizzati dalla perdita in energia di neutroni, mantenendo inalterate le precisioni ottenute.

In Figura 3.15 sono riportate tutte le precisioni ottenute con i vari metodi per la stima della massa in funzione del valore di A stesso. Come si osserva dalla figura, al momento la migliore precisione sulla misura della massa risulta del 4% per i frammenti più pesanti.

I due metodi di fit danno come output non solo A ma anche i parametri P , T , K intesi come le migliori stime dell'impulso p , del TOF e dell'energia cinetica E_k . In Figura 3.16 sono riportate le risoluzioni delle tre quantità ricostruite attraverso i differenti modi descritti in questo capitolo in funzione del valore di massa generato.

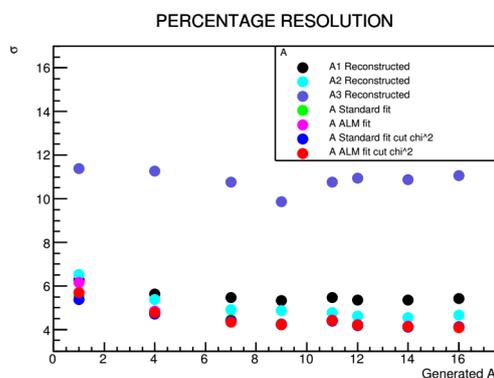


Figura 3.15: Risoluzione percentuale di A per ogni frammento selezionato in funzione del valore di massa generata A . I colori nero, azzurro e viola corrispondono rispettivamente ad A_1 , A_2 , A_3 , mentre gli altri colori fanno riferimento alle quantità ottenute dagli output dei fit di χ^2 e ALM standard e dagli output dei due fit con la richiesta aggiuntiva di taglio $\chi^2 < 5$.

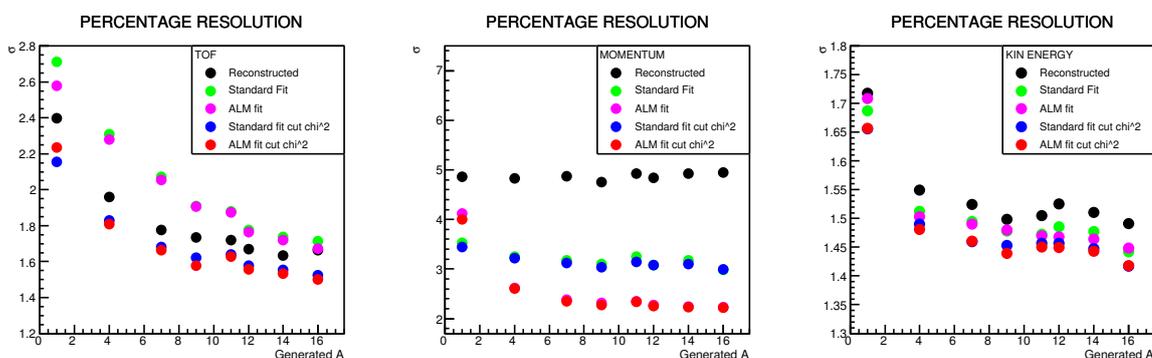


Figura 3.16: Risoluzione percentuale di TOF , p , E_k per ogni frammento selezionato in funzione del valore di massa generata A . Il colore nero corrisponde alle quantità ricostruite, mentre gli altri colori fanno riferimento alle quantità ottenute dagli output dei fit di χ^2 e ALM standard e dagli output dei due fit con la richiesta aggiuntiva di taglio $\chi^2 < 5$.

Dalla Figura 3.16 si osserva come i fit migliorino tutte le risoluzioni delle quantità in ingresso permettendo una migliore definizione cinematica dell'evento, importante per il calcolo delle sezioni d'urto differenziali dei vari frammenti prodotti.

La risoluzione dell'impulso p risulta migliorata circa del 40% per ogni frammento mentre quelle di TOF e di energia cinetica E_k risultano migliori rispettivamente circa del 10% e del 5% per ogni frammento.

Conclusioni

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target) si pone come obiettivo di migliorare la conoscenza dei fenomeni nucleari che avvengono nell'interazione fascio-paziente durante le cure di adroterapia. L'obiettivo di fisica è la misura delle sezioni d'urto di produzione di tutti i frammenti nucleari che si producono quando un nucleo del fascio attraversa il corpo del paziente. Un aspetto fondamentale in tali misure è l'identificazione univoca dei frammenti prodotti negli urti, realizzata attraverso la misura della loro carica elettrica e della loro massa.

Questa tesi si concentra sulle tecniche di analisi che permettono appunto l'identificazione dei frammenti. A tale scopo sono stati simulati con il codice FLUKA eventi di frammentazione di un fascio di ^{16}O , avente energia cinetica di 200 MeV per nucleone, incidente su un bersaglio di polietilene C_2H_4 . I frammenti ottenuti sono stati quindi oggetto di una pseudo-ricostruzione che include aspetti di rivelatore e permette di ottenere grandezze ricostruite aventi le risoluzioni attese nell'apparato finale di FOOT. Su tali eventi è stata fatta una analisi della carica e della massa dei frammenti prodotti. Al fine di valutare le prestazioni raggiungibili dall'apparato, sono stati selezionati gli 8 frammenti più comunemente prodotti nell'interazione nucleare tra il fascio e il bersaglio (^1H , ^4He , ^7Li , ^9Be , ^{11}B , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O).

Il numero atomico z è stato stimato attraverso la formula di Bethe-Bloch per la perdita di energia del frammento nello scintillatore plastico ΔE_{SCN} e il suo tempo di volo TOF (da cui si ricava la velocità). La precisione ottenuta sulla determinazione di z è risultata una funzione decrescente della carica stessa, andando da un valore del 6% per ^1H a un 2% per ^{16}O : le precisioni raggiunte garantiscono una piena identificazione della carica del

frammento con una possibilità di errore intorno all'1%.

Grazie alla “ridondanza” dei sottorivelatori di FOOT è possibile ricostruire la massa dei frammenti in più modi, utilizzando parti diverse dell'apparato: il sistema di tempo di volo, quello di tracciamento e il calorimetro forniscono rispettivamente le misure della velocità, dell'impulso e dell'energia cinetica del frammento, permettendo la ricostruzione della massa in tre modi diversi correlati tra loro. Per migliorare la precisione sulla ricostruzione della massa, sono state inoltre sviluppate due diverse strategie di fit: un metodo standard sulla minimizzazione di χ^2 e uno con l'utilizzo di algoritmi di ottimizzazione vincolata con funzione di penalità (*Augmented Lagrangian Method*). Le prestazioni dei due metodi di fit sono risultate molto simili, si è raggiunta una precisione percentuale sul valore della massa del 4% per i frammenti pesanti e del 5% per quelli più leggeri, migliorando quella ottenuta con la ricostruzione diretta (intorno al 5-6%).

I metodi di fit hanno permesso inoltre di poter eliminare tutti gli eventi mal ricostruiti a causa della perdita di energia dovuta alla produzione di neutroni, con una semplice richiesta sul χ^2 . Un taglio di questo tipo comporta una perdita di statistica attorno al 20% (per nuclei con $z > 3$), rendendo il contributo di eventi di fondo inferiore al percento.

I risultati così ottenuti hanno dimostrato la potenzialità dell'esperimento nell'univoca identificazione dei frammenti considerati. Nel prossimo futuro gli algoritmi di ricostruzione saranno perfezionati e si studieranno altri metodi indipendenti per l'identificazione dei prodotti di frammentazione.

Appendice A

DETERMINAZIONE DEL NUMERO DI MASSA A

A partire dalle quantità cinematiche (TOF , p , E_k), misurate dai rivelatori dell'apparato FOOT, è possibile stimare la massa dei frammenti in tre diversi modi. Ogni metodo dipende da solo due delle tre quantità cinematiche.

Qui di seguito sono ricavati i tre metodi, partendo dalle definizioni relativistiche di quadrimpulso ed energia.

Sia $p^\mu = [\frac{E}{c}, \vec{p}] = [m_0c\gamma, m_0\vec{v}\gamma]$ il quadrimpulso di un certo frammento, inteso come quadrivettore dello spaziotempo quadrimensionale di Minkowski. m_0 e γ corrispondono rispettivamente alla massa a riposo del frammento e al fattore di Lorentz $\frac{1}{\sqrt{1-\frac{v^2}{c^2}}}$.

La quantità $p^\mu p_\mu$ (dove $p_\mu = \eta_{\mu,\nu} p^\nu$, con $\eta_{\mu,\nu}$ tensore metrico dello spaziotempo di Minkowski), corrispondente alla norma del quadrimpulso, risulta un invariante relativistico:

$$\sqrt{p^\mu p_\mu} = \sqrt{\frac{E^2}{c^2} - |\vec{p}|^2} \quad (\text{A.1})$$

$$= m_0\gamma c \sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}} \quad (\text{A.2})$$

$$= m_0c \quad (\text{A.3})$$

Da cui:

$$\sqrt{\frac{E^2}{c^2} - |\vec{p}|^2} = m_0c \quad (\text{A.4})$$

$$E^2 = |\vec{p}|^2 c^2 + m_0^2 c^4 \quad (\text{A.5})$$

Determinazione di A a partire da TOF e p

Dalla definizione relativistica di impulso:

$$|\vec{p}| = m_0 |\vec{v}| \gamma \quad (\text{A.6})$$

si ottiene la prima espressione di A dipendente dal TOF (da cui si ricava $\beta = \frac{v}{c} = \frac{L}{c} \frac{1}{TOF}$, dove L corrisponde alla lunghezza della traccia) misurato dai rivelatori a scintillazione e dalla quantità di moto p ottenuta a partire dal raggio di curvatura misurato dal sistema di tracking:

$$m_0 = \frac{|\vec{p}|}{v\gamma} \quad (\text{A.7})$$

$$= \frac{|\vec{p}|}{c\beta\gamma} \quad (\text{A.8})$$

In termini di numero atomico A ($A = \frac{m_0}{U}$ dove $U = 931.5 \text{ MeV}/c^2$ corrisponde all'*Unità di Massa Atomica*):

$$A_1 = \frac{|\vec{p}|}{U c \beta \gamma} \quad (\text{A.9})$$

Determinazione di A a partire da p e E_k

Il secondo modo di stimare A dipende dalle misure di TOF ed energia cinetica E_k , intesa come la somma dei contributi energetici ceduti agli scintillatori plastici e al calorimetro ($E_k = \Delta E_{SCN} + \Delta E_{CAL}$). Utilizzando la definizione di energia cinetica relativistica, intesa come la differenza tra l'energia totale e l'energia a riposo del frammento:

$$E_k = E - m_0 c^2 \quad (\text{A.10})$$

$$= (\gamma - 1) m_0 c^2 \quad (\text{A.11})$$

è possibile esprimere la massa a riposo m_0 nel seguente modo:

$$m_0 = \frac{E_k}{c^2(\gamma - 1)} \quad (\text{A.12})$$

Da cui:

$$A_2 = \frac{E_k}{Uc^2(\gamma - 1)} \quad (\text{A.13})$$

Determinazione di A a partire da p e E_k

Per calcolare A a partire dalle quantità E_k e TOF si considera il quadrato dell'energia cinetica E_k (eq. A.10) sostituendo il termine E^2 con l'espressione A.5:

$$E_k^2 = E^2 + m_0^2 c^4 - 2Em_0 c^2 \quad (\text{A.14})$$

$$= p^2 c^2 + 2m_0^2 c^4 - 2Em_0 c^2 \quad (\text{A.15})$$

$$= p^2 c^2 + 2m_0 c^2 (m_0 c^2 - E) \quad (\text{A.16})$$

$$= p^2 c^2 - 2m_0 c^2 E_k \quad (\text{A.17})$$

Da cui:

$$m_0 = \frac{p^2 c^2 - E_k^2}{2E_k c^2} \quad (\text{A.18})$$

$$A_3 = \frac{p^2 c^2 - E_k^2}{2UE_k c^2} \quad (\text{A.19})$$

$$(\text{A.20})$$

Bibliografia

- [1] Lindsey A. Torre, Rebecca L. Siegel, Elizabeth M. Ward, and Ahmedin Jemal, *Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 25 (2016), 16 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578 Published January 2016
- [2] La presenza nella strutture sanitarie del Fisico Medico è prevista dalla legge sulla riforma sanitaria e sulla radioprotezione delle persone esposte alle radiazioni ionizzanti a scopo medico *D.Lgs. 502/1992 e s.m.l e D.Lgs. 187/2000*.
- [3] Wilson R.R. *Radiological use of fast protons*. *Radiology* 47(5):487-91 (1946).
- [4] Tobias CA, Anger HO, Lawrence JH. *Radiological use of high energy deuterons and alpha particles*. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 67:1–27 (1952).
- [5] Martin Jermann. *Particle Therapy Statistics in 2013*. *International Journal of Particle Therapy*: Vol. 1, No. 1, pp. 40-43 (2014).
- [6] *Policy Review Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years of clinical experience*. *The Lancet Oncology* (March 2015).
- [7] *Particle therapy patient statistics (per end 2015)*
https://www.ptcog.ch/archive/patient_statistics/Patientstatistics-updateDec2015.pdf
- [8] Comunicato stampa *L'adroterapia al CNAO: alcuni risultati significativi*, Pavia, 18 aprile 2016.

- [9] Mario Ciocca, Maria Giulia Mazzoni, Francesca Valvo. *Il CNAO, orgoglio italiano*, e-Health n. 56. (giugno 2017)
- [10] Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana *DECRETO DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 12 gennaio 2017*
Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17A02015) (GU Serie Generale n.65 del 18-03-2017 - Suppl. Ordinario n. 15)
- [11] Jenny S. L. Ho, Weili Ma, Daniel Y. L. Mao, and Samuel Benchimol, *p53-Dependent Transcriptional Repression of c-myc Is Required for G₁ Cell Cycle Arrest*, *Molecular and Cellular Biology* 2005 Sep; 25(17): 7423–7431.
- [12] James A. Imlay and Stuart Linn, *DNA Damage and Oxygen Radical Toxicity*, *Science* Vol. 240, No. 4857, Jun. 3, 1988
- [13] ICRP Publication 103 *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection* *Annals of the ICRP* Volume 37/2-4 (2008)
- [14] ICRP Publication 60 *The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection* *Ann. ICRP* 21 (1-3) (1991)
- [15] E. Hall, *Radiobiology for the radiologist*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000
- [16] Robert F. Hobbs, Hong Song, Srinivasan Senthamizhchelvan, and George Sgouros. *Alpha Particle Emitter Radiolabeled Antibody for Metastatic Cancer: What Can We Learn from Heavy Ion Beam Radiobiology?* *Antibodies* 2012, 1(2), 124-148;
doi:10.3390/antib1020124
- [17] Barendsen, G.W.; Beusker, T.L. *Effects of different ionizing radiations on human cells in tissue culture. I. Irradiation techniques and dosimetry.* *Radiat. Res.* 1960, 13, 832–840.

- [18] Barendsen, G.W. *Impairment of the Proliferative Capacity of Human Cells in Culture by Alpha-Particles with Differing Linear-Energy Transfer*. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1964, 8, 453–466.
- [19] Barendsen, G.W.; Beusker, T.L.; Vergroesen, A.J.; Budke, L. *Effects of different radiations on human cells in tissue culture. II. Biological experiments*. Radiat. Res. 1960, 13, 841–849.
- [20] Barendsen, G.W.; Koot, C.J.; Van Kersen, G.R.; Bewley, D.K.; Field, S.B.; Parnell, C.J. *The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET*. Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1966, 10, 317–327.
- [21] Barendsen, G.W.; Walter, H.M. *Effects of Different Ionizing Radiations on Human Cells in Tissue Culture. Iv. Modification of Radiation Damage*. Radiat. Res. 1964, 21, 314–329.
- [22] Nagalingam Suntharalingam Ervin B. Podgorsak Jolyon H. Hendry. *Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students Chapter 14* .
- [23] Enciclopedia Treccani
<http://www.treccani.it/enciclopedia/sezione/>
- [24] Klein, O; Nishina, Y *Über die Streuung von Strahlung durch freie Elektronen nach der neuen relativistischen Quantendynamik von Dirac* Z. Phys. 52 (11-12): 853 and 869. (1929) doi:10.1007/BF01366453
- [25] *Clinical applications of radiophotoluminescence (RPL) dosimetry in evaluation of patient radiation exposure in radiology : determination of absorbed and effective dose*.
<http://urn.fi/urn:isbn:9789526206240>
- [26] <https://www.med-ed.virginia.edu/courses/rad/radbiol/01physics/phys-03-05.html>

- [27] H.A. Bethe. *Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie*, Ann. Physik 5, 325 (1930).
- [28] Walter H. Barkas. *The Range Correction for Electron Pick-Up*, Phys. Rev. 89, 1019 – Published 1 March (1953).
- [29] F. Bloch. *Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie* Ann. Physik 16, 285 (1933).
- [30] <http://pdg.lbl.gov/2000/passagerpp.pdf>
- [31] L. Landau. *On the Energy Loss of Fast Particles by Ionization*, J. Phys. USSR 8 (1944) 201.
- [32] Knoll p. 43 (1989).
- [33] *Theoretical methods for the calculation of Bragg curves and 3D distributions of proton beams* The European Physical Journal Special Topics, Volume 190, Issue 1, pp 1–81 (December 2010).
- [34] H.W. Koch, J. M. Motz. *Bremsstrahlung Cross-Section Formulas and Related Data*, National Bureau of Standards, Washington D.C. , Review of Modern Physics Volume 31, number 4, october 1959.
- [35] Kramer, Durante. *Ion beam transport calculations and treatment plans in particle therapy*, (2010).
- [36] Dieter Scharadt, *Hadrontherapy* © Springer International Publishing Switzerland 2016 J.-E. García-Ramos et al. (eds.), Basic Concepts in Nuclear Physics: Theory, Experiments and Applications, Springer Proceedings in Physics 182.
- [37] Thomas Bortfeld and Wolfgang Schlegel. *An analytical approximation of depth - dose distributions for therapeutic proton beams, On the Characterization of Spread-Out Bragg Peaks and the Definition of ‘Depth’ and ‘Modulation’*, Bernard Gottschalk, Harvard High Energy Physics Laboratory 42 Oxford St., Cambridge, MA 01238, USA (28 Aprile, 2003).

- [38] T. Tomitani, K. Yoshikawa, M. Kanazawa, Y. Wada and T. Kanai, *Preliminary measurements of autoactivation of ^{12}C beams with a commercially available PET*, in T. Kanai and E. Takada (eds), *Proc. of NIRS International Seminar on the Application of Heavy Ion Accelerator to 51 Radiation Therapy of Cancer in connection with XXI PTCOG Meeting*, November 14..16, 1994, NIRS-M-103 / HIMAC-008 (1994) 125.
- [39] St. Katsanevas & P. Morawitz, *SUSYGEN 2.2 – A Monte Carlo Event Generator for MSSM Particle Production at $e+e-$ Colliders* Comp. Phys. Comm. 112 (1998) 227–69, on-line: lpsc-ww.in2p3.fr/d0/generateurs/
- [40] Grupen Particle detectors Cambridge University Press 1996 [http://ajbell.web.cern.ch/ajbell/Documents/eBooks/Particle_Detectors_Grupen.pdf]
- [41] J.S. Hubbell, H. Gimm, and I Øverbø, *J. Phys. Chem. Ref. Data* 9, 1023 (1980).
- [42] <http://pdg.lbl.gov/2010/reviews/rpp2010-rev-passage-particles-matter.pdf>
- [43] Serber R., 1947, *Nuclear reactions at high energies*, *Phys. Rev.*, 72, 1114-5
- [44] E Haettner, H Iwase, M Krämer, G Kraft and D Schardt. *Experimental study of nuclear fragmentation of 200 and 400 MeV/u ^{12}C ions in water for applications in particle therapy* , *Physics in Medicine & Biology*, Volume 58, Number 23, 2013.
- [45] *Pioneer in X-Ray Therapy*. *Science (New Series)* 125 (3236): 18–19. 4 January 1957.
- [46] K.S. Krane. *Introductory Nuclear Physics* Jonh Wiley and sons, 444-456
- [47] M. E Hawthorne, *The Role of Chemistry in the Development of Boron Neutron Capture Therapy of Cancer*, *Angewandte Chemie*, 32,950-984, (1993)

- [48] Barth RF, Soloway AH, Goodman JH, Gahbauer RA, Gupta N, Blue TE, Yang W, Tjarks W. *Boron neutron capture therapy of brain tumors: an emerging therapeutic modality* Neurosurgery 1999; 44:433-51.
- [49] Barth RF, Soloway AH, Fairchild RG, Brugger RM. *Boron neutron capture therapy for cancer*, Cancer 1992; 70:2995-3007
- [50] Marco Durante, Jay S Loeffler. *Charged particles in radiation oncology*. J. S. Nat. Rev. Clin. Oncol. 7, 37–43 (2010); published online 1 December 2009 https://www.researchgate.net/publication/40042532_Charged_particles_in_radiation_oncology.
- [51] Tobias, C. A. et al. *Radiological physics characteristics of the extracted heavy ion beams of the Bevatron*. Science 174, 1131–1134 (1971)
- [52] Tommasino, Durante, *Proton radiobiology*, Cancers, vol. 7, no. 1, pp. 353–381, 2015
- [53] Harald Paganetti. *Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer*. Physics in Medicine & Biology, Volume 59, Number 22, R430 (2014)
- [54] Haettner E. et al., *Experimental fragmentation studies with ^{12}C therapy beams*, Radiat. Prot. Dosim., 122, 485-7, 2006.
- [55] J. Dudouet et al., *Double-differential fragmentation cross-sections measurements of 95 MeV/u ^{12}C beams on thin targets for hadrontherapy*, Phys. Rev. C, vol. 88, no. 2, 2013.
- [56] M. Toppi et al., *Measurement of fragmentation cross sections of ^{12}C ions on a thin gold target with the FIRST apparatus*, Phys. Rev. C, vol. 93, no. 6, 2016
- [57] A. Ferrari et al., CERN 2005-10, INFN/TC.0511, SLAC-R-773L (2005); T. Böhlen et al., *The FLUKA code: developments and challenges for high energy and medical applications*, Nucl. Data Sheets, vol. 120 (2014).

- [58] W. Webber et al., *Total charge and mass changing cross sections of relativistic nuclei in hydrogen, helium, and carbon targets*, Phys. Rev. C, vol. 41, no. 2, 1990.
- [59] Goldhaber, A.S. *Statistical models of fragmentation processes* Phys. Lett. 1974, 53B, 306–308.
- [60] M. Anelli et al., *FIRST experiment upstream detectors performance on GSI 400 MeV/u ^{12}C beam*, in Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, IEEE, 2011
- [61] A. Paoloni et al., *The Upstream Detectors of the FIRST Experiment at GSI*, Physics Proc., vol. 37, 2012.
- [62] <http://www.iphc.cnrs.fr/List-of-MIMOSA-chips.html>
- [63] W. de Boer et al., *Measurements with a CMOS pixel sensor in magnetic fields*, Nucl. Instrum. Meth. A, vol. 487, no. 1, 2002.
- [64] www.iphc.cnrs.fr/PLUME.html.
- [65] <http://www.dupont.com/products-and-services/membranes-films/polyimide-films/brands/kapton-polyimide-film/products/kapton-fpc.html>
- [66] G. Pellegrini et al., *Technology developments and first measurements of Low Gain Avalanche Detectors (LGAD) for high energy physics applications*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 765 (2014)
- [67] *Recent Technological Developments on LGAD and iLGAD Detectors for Tracking and Timing Applications*, DOI: 10.1109/CDE.2015.7087475
- [68] N. Armenise et al., *High-speed particle tracking in nuclear emulsion by last-generation automatic microscopes*, Nucl. Instrum. Meth. A, vol. 551, no. 2, pp. 261–270, 2005.
- [69] L. Arrabito et al., *Hardware performance of a scanning system for high speed analysis of nuclear emulsions*, Nucl. Instrum. Meth. A, vol. 568, no. 2, pp. 578–587, 2006.

- [70] K. Ito, K. Kunisch, *The Augmented Lagrangian Method for equality and inequality constraints in Hilbert Spaces*, Mathematical Programming 46 (1990) 341-360
- [71] R. A. Polyak *Smooth optimization methods for minimax problems*, SIAM J. Control Optim., 26(6), 1988.