

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Scuola di Scienze
Corso di Laurea in Fisica

**Valutazione sperimentale della purezza
radionuclidica per diversi lotti di
radiofarmaco "Xofigo" (^{223}Ra -cloruro)**

Relatore:
Prof.ssa Maria Pia Morigi

Presentata da:
Valeria Trojani

Correlatori:
Dott. Mario Marengo
Dott. Federico Zagni
Dott. Andrea Corazza

Sessione II
Anno Accademico 2014/2015

Abstract

Nell'ambito della terapia medico-nucleare si fa uso di radionuclidi legati a molecole di interesse biologico per poter irradiare le cellule cancerogene di un determinato tessuto, al fine di provocarne l'inattivazione e la morte.

Il ^{223}Ra -cloruro è un radiofarmaco di recente introduzione volto al trattamento di metastasi ossee dovute al tumore della prostata. Esso è un emettitore alfa ed è ottenuto tramite un generatore caricato con $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ all'equilibrio. Il radiofarmaco, oltre al breakthrough del progenitore, può contenere anche tracce di ^{226}Ra e ^{228}Th , derivanti dal suo processo produttivo.

In questo lavoro di tesi è stato valutato il valore di purezza radionuclidica del ^{223}Ra -cloruro, ricercando la presenza dei suddetti contaminanti, attraverso l'analisi del radiofarmaco mediante uno spettrometro gamma con rivelatore HPGe. Nonostante in uno dei lotti sia stata effettivamente rilevata la presenza del progenitore ^{227}Ac , le misure eseguite hanno comunque confermato l'alto valore di purezza radionuclidica riportato nel Summary of Product Characteristics (SPC) del radiofarmaco. Ciò conferma che non viene somministrata una dose di radiazione ingiustificata al paziente dovuta alla presenza dei contaminanti e semplifica la relativa gestione dei rifiuti radioattivi e le procedure autorizzative.

Indice

Introduzione.....	7
--------------------------	----------

Capitolo 1

1.1 Interazione radiazione gamma-materia.....	9
1.1.1. Effetto fotoelettrico.....	10
1.1.2. Effetto Compton.....	11
1.1.3. Produzione di coppie.....	12
1.2 Decadimento radioattivo.....	13
1.2.1. La legge del decadimento radioattivo.....	13
1.2.2. Modalità di decadimento radioattivo.....	15
1.3 Catene di decadimenti.....	19

Capitolo 2

2.1 Rivelatori di radiazioni ionizzanti.....	22
2.2 Rivelatori a semiconduttore.....	22
2.2.1. Rivelatori al Germanio iperpuro (HPGe).....	24
2.2.2. Problematiche legate alla fisica del materiale del rivelatore.....	25
2.2.3. Problematiche legate all'elettronica dei sistemi di rivelazione.....	26
2.2.4. Struttura dello spettro gamma.....	28
2.2.5. Calibrazione in energia.....	31
2.2.6. Calibrazione in efficienza.....	32
2.2.7. Minima Attività Rivelabile (MDA).....	34

2.3 Analisi dello spettro gamma.....	35
2.3.1. Ricerca dei picchi con metodo della derivata seconda.....	35
2.3.2. Misura della posizione dei picchi.....	37
2.3.3. Calcolo dell'area netta dei picchi.....	37
2.3.4. Correzione dell'area netta di un picco attraverso la sottrazione dei picchi di fondo.....	39
2.3.5. Identificazione dei radionuclidi e calcolo dell'Attività ad essi associata..	40
2.3.6. Calcolo delle incertezze.....	41

Capitolo 3

3.1 Utilizzo di radioisotopi in Medicina Nucleare.....	43
3.1.1. Radioisotopi usati per fini diagnostici.....	43
Radioisotopi gamma emittenti.....	44
Radiofarmaci marcati con isotopi emettitori di positroni (β^+).....	45
3.1.2. Radioisotopi usati per fini terapeutici.....	46
Radioisotopi emettitori β^+	47
Radioisotopi emettitori α	49
3.1.3. Metodi di produzione dei radionuclidi.....	50
3.1.4. Requisiti di sicurezza e qualità dei radiofarmaci.....	52
3.2 ^{223}Ra-cloruro.....	53

Capitolo 4

4.1 Preparazione dei campioni.....	56
4.2 Acquisizione dei campioni.....	57
4.3 Modalità di analisi degli spettri.....	58
4.4 Valutazione della purezza radionuclidica.....	62

Capitolo 5

5.1 Risultati.....63

5.1.1. Acquisizione dello spettro appartenente al fondo.....63

5.1.2. Acquisizione dello spettro appartenente ai lotti di radiofarmaco.....64

5.1.3. Valori di purezza radionuclidica.....68

Conclusioni.....72

Bibliografia.....74

Introduzione

La Medicina Nucleare è un settore della Medicina che fa uso di radionuclidi, i quali, legati ad una molecola di interesse biologico, si localizzano nell'organo o tessuto di interesse. Questi composti sono chiamati radiofarmaci e vengono somministrati al paziente con finalità diagnostiche o terapeutiche. Nell'ambito della terapia, i radiofarmaci hanno come scopo quello di irraggiare specifiche cellule causa di malattia e di provocarne l'inattivazione e la morte.

Il ^{223}Ra -cloruro è un radiofarmaco di recente introduzione, volto al trattamento di metastasi ossee derivanti dal tumore della prostata. Il Radio è un elemento con determinate caratteristiche chimiche che lo portano ad avere un comportamento simile, dal punto di vista metabolico, al Calcio, il quale, com'è noto, viene fortemente assorbito a livello osseo. L'isotopo ^{223}Ra è radioattivo e decade con tempo di dimezzamento pari a 11,4 giorni, dando origine a una progenie di radionuclidi anch'essi radioattivi. L'energia derivante da questi decadimenti viene rilasciata prevalentemente tramite particelle alfa, le quali hanno un brevissimo range nella materia biologica. Questo aspetto lo rende preferibile rispetto ad altri radionuclidi beta-emettitori tradizionalmente usati nella cura di questa malattia, permettendo di trattare regioni molto localizzate e al tempo stesso di somministrare una dose di radiazione minore ai tessuti sani circostanti.

Come ogni radiofarmaco, anche il ^{223}Ra -cloruro deve soddisfare determinati requisiti di sicurezza e qualità per poter essere utilizzato; questi sono riportati nel Summary of Product Characteristics (SPC), che è un equivalente della monografia usato in caso di prodotti brevettati. Uno di questi parametri di qualità, la purezza radionuclidica, assicura l'assenza, entro certi limiti, di radionuclidi indesiderati che determinerebbero una dose di radiazione ingiustificata al paziente.

In questo lavoro di tesi è stata effettuata una serie di misure utilizzando delle rimanenze di radiofarmaco ^{223}Ra -cloruro, somministrato presso il reparto di Medicina Nucleare del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, al fine di verificarne, per un consistente numero di lotti, il valore di purezza radionuclidica riportato nel suo SPC. E' stata quindi valutata la presenza e l'Attività di eventuali contaminanti, in particolare quelli dovuti al processo di produzione, cioè ^{227}Ac , ^{228}Th e ^{226}Ra . La presenza di questi contaminanti è stata valutata tramite spettrometria gamma mediante un rivelatore a semiconduttore HPGe e analizzatore multicanale, disponibile presso il servizio di Fisica Sanitaria del Policlinico.

La tesi è stata svolta nei seguenti capitoli:

- Nel Capitolo 1 vengono descritte le principali interazioni della radiazione ionizzante con la materia e i principi base del decadimento radioattivo;
- Nel Capitolo 2 vengono descritti brevemente i principi di funzionamento dei rivelatori a semiconduttore; viene inoltre presentata la struttura di uno spettro gamma e vengono illustrate alcune tecniche di elaborazione e analisi tipicamente usate in spettrometria gamma;
- Nel Capitolo 3 vengono descritti i principali radionuclidi usati in Medicina Nucleare e in particolare il radionuclide di interesse per questo lavoro di tesi, il ^{223}Ra ;
- Nel Capitolo 4 sono presentati i metodi di preparazione e acquisizione dei campioni analizzati attraverso la strumentazione disponibile presso il Policlinico Sant'Orsola-Malpighi;
- Nel Capitolo 5 vengono infine presentati i risultati ottenuti dalle prove sperimentali effettuate.

Capitolo 1

1.1 Interazione radiazione gamma-materia

Le radiazioni elettromagnetiche sono costituite da campi elettromagnetici oscillanti ad una certa frequenza ν e aventi, per la legge di Planck, un'energia pari ad $h\nu$; i raggi X e i fotoni gamma fanno parte di questo tipo di radiazioni. Essi sono indicati con nomi differenti a causa della loro diversa origine: i raggi X sono dovuti a cambiamenti e transizioni energetiche a livello degli orbitali atomici, mentre i raggi gamma sono emessi in seguito a transizioni energetiche a livello del nucleo atomico.

Inoltre, questo tipo di radiazione è ionizzante, in quanto ha la capacità di produrre ionizzazione nel mezzo che attraversa, e interagisce con la struttura atomica della materia assorbente tramite diversi processi. La probabilità di avere un determinato processo di interazione a discapito di un altro è determinata essenzialmente dall'energia della radiazione e dalle caratteristiche del mezzo attraversato. Considerato che il range energetico di interesse per questo lavoro di tesi va da qualche keV a pochi MeV, i processi principali che, nelle interazioni fotoni-materia, predominano a queste energie sono tre: l'effetto fotoelettrico, l'effetto Compton e la produzione di coppie elettrone-positrone.

1.1.1 Effetto fotoelettrico

In questo processo il fotone coinvolto cede tutta la sua energia a un elettrone dell'atomo del materiale attraversato; il suddetto elettrone viene espulso con energia E_e pari a:

$$E_e = E_{fotone} - E_0 \quad (1.1.1.1)$$

Dove $E_{fotone} = h\nu$ è l'energia posseduta dal fotone ed E_0 è l'energia di legame dell'elettrone. L'elettrone espulso lascia quindi una vacanza nell'atomo, che viene colmata da uno degli elettroni occupanti gli orbitali a energia maggiore con conseguente emissione di radiazione X caratteristica per ogni atomo o di elettroni Auger.

E' importante notare che esiste un limite inferiore all'energia posseduta dal fotone interagente. La condizione $h\nu \geq E_0$ deve essere soddisfatta, in quanto al di sotto di questa soglia energetica il fotone non interagisce con l'elettrone di energia E_0 e non si ha quindi ionizzazione dell'atomo.

La probabilità che un fotone interagisca con la materia per effetto fotoelettrico può essere espressa come la sezione d'urto τ del processo, la quale non ha una espressione analitica, ma si può esprimere nella forma:

$$\tau \propto \frac{Z^5}{(h\nu)^{3.5}} \quad (1.1.1.2)$$

dove Z è il numero atomico degli atomi dai quali è composto il materiale assorbente. Questa forte dipendenza da Z si riflette in una migliore capacità dei mezzi pesanti di assorbire radiazione tramite questo processo, a parità di energia. L'intervallo in cui predomina questo effetto è ad energie inferiori ai 100-150 keV.

1.1.2 Effetto Compton

Il fenomeno dell'effetto Compton ha luogo quando il fotone incidente E_γ cede solo parzialmente la sua energia all'elettrone con cui collide: quest'ultimo può essere un elettrone libero oppure appartenere a uno degli orbitali più esterni dell'atomo. La parte di energia che non viene trasferita all'elettrone viene emessa sotto forma di fotone secondario avente una traiettoria diversa da quella del fotone incidente originario e energia $E_{\gamma'}$ minore di quella iniziale, come mostrato in Fig. 1.1.

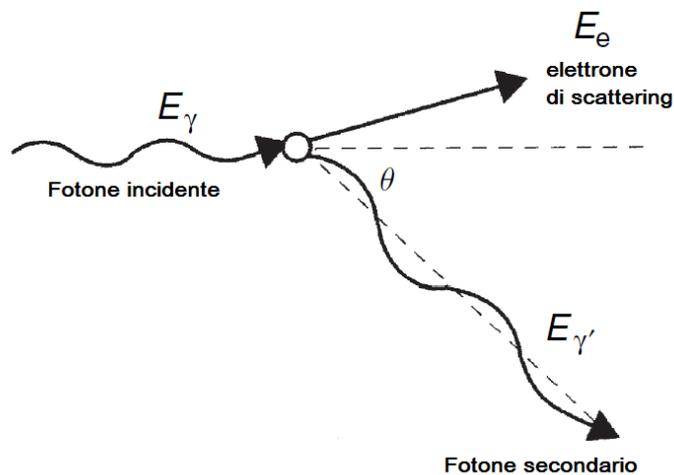


Fig. 1.1. Effetto Compton

L'energia E_e acquistata dall'elettrone di scattering è data dalla seguente espressione:

$$E_e = E_\gamma - E_{\gamma'} = E_\gamma \left(1 - \frac{1}{[1 + E_\gamma(1 - \cos \theta)/m_e c^2]} \right) \quad (1.1.1.3)$$

dove m_e è la massa dell'elettrone e θ è l'angolo tra il fotone incidente e il fotone secondario.

Dalla relazione precedente si nota che:

- se $\theta=0^\circ$, E_e è nullo e quindi non c'è trasferimento di energia all'elettrone;
- il massimo di energia trasferita si ha per $\theta=180^\circ$, cioè quando il fotone secondario viene deviato all'indietro;
- anche per angoli di scattering θ di 180° non si ha mai che l'energia trasferita all'elettrone è uguale a quella del fotone incidente: nell'effetto Compton non c'è mai

un trasferimento totale di energia.

La distribuzione angolare dei fotoni Compton alle varie energie si ottiene attraverso la formula di Klein-Nishina, che descrive la sezione d'urto differenziale del processo; dall'analisi di questa distribuzione si nota che all'aumentare dell'energia si ha una tendenza dei fotoni ad andare sempre più in avanti.

La sezione d'urto del processo si può esprimere nella forma:

$$\sigma \propto \frac{Z}{E_\gamma} \quad (1.1.1.4)$$

dove Z è il numero atomico degli atomi dai quali è composto il materiale assorbente. Questo processo è predominante se i fotoni hanno energia tra poche centinaia di keV e alcuni MeV.

1.1.3 Produzione di coppie

E' la modalità di interazione che predomina alle alte energie. Questo processo può avvenire solo se il fotone ha energia maggiore di 1.022 MeV, che equivale al doppio dell'energia a riposo dell'elettrone ed ha luogo all'interno del campo Coulombiano del nucleo atomico. La presenza del nucleo è necessaria affinché il momento e l'energia del fotone vengano conservati. Infatti, nel sistema di riferimento del centro di massa della coppia elettrone-positrone prodotta, la quantità di moto totale è nulla, essendo la direzione delle due particelle opposta; inizialmente il fotone aveva invece una quantità di moto non nulla, che deve essere trasferita appunto ad un nucleo o a un elettrone nel mezzo circostante. Un fotone gamma cede tutta la sua energia $h\nu$ e scompare, producendo così un elettrone e un positrone, che avranno una determinata energia cinetica, secondo la relazione:

$$h\nu = 2m_e c^2 + T_{p+} + T_{e-} \quad (1.1.1.5)$$

dove m_e è la massa dell'elettrone, T_{p+} e T_{e-} sono rispettivamente le energie cinetiche di positrone e elettrone. La sua sezione d'urto è proporzionale al quadrato del numero atomico Z degli atomi da cui è composto il mezzo assorbente ed ha espressione:

$$\pi \propto Z^2 (h\nu - 2m_e c^2) \text{ per } E \approx 1.022 \text{ MeV} \quad (1.1.1.6)$$

$$\pi \propto Z^2 \ln(h\nu) \text{ per } E \gg 1.022 \text{ MeV} \quad (1.1.1.7)$$

In seguito a un processo del genere, si può avere il processo inverso, nel quale un positrone interagisce con un elettrone della materia e vengono prodotti due fotoni, ciascuno di energia 511 keV.

1.2 Decadimento radioattivo

Il decadimento radioattivo si verifica quando alcuni nuclei instabili decadono, con una certa probabilità, in nuclei aventi una configurazione più stabile, attraverso l'emissione di radiazione ionizzante. Il fenomeno è stato scoperto da A. H. Becquerel nel 1896 studiando la fluorescenza del solfato di uranio e di potassio.

Successivi studi portarono alla formulazione di una legge del decadimento radioattivo. Bisogna notare che questo è un fenomeno stocastico: non è quindi possibile prevedere l'istante esatto in cui un nucleo decade, ma si può prevedere il valor medio di nuclei decaduti, dopo un certo intervallo di tempo, su un campione composto da un numero sufficientemente grande di radioisotopi dello stesso tipo.

1.2.1 La legge del decadimento radioattivo

Considerando un campione composto da N nuclei radioattivi al tempo t , se dall'esterno non vengono introdotti nuovi nuclei, si ha che la velocità media di decadimento è proporzionale al numero iniziale di nuclei e ha la forma:

$$\frac{dN}{dt} = -\lambda N \quad (1.2.1.1)$$

Il segno negativo sta ad indicare una diminuzione del numero di nuclei dall'istante iniziale, mentre λ è chiamata costante di decadimento ed è la probabilità di decadimento di un certo nucleo nell'unità di tempo.

L'assunzione alla base di questa teoria statistica è che λ cambi solo al cambiare del tipo di radionuclide e sia essenzialmente indipendente da altri fattori. Integrando l'equazione differenziale precedente si ottiene la legge del decadimento radioattivo:

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t} \quad (1.2.1.2)$$

dove N_0 è il numero di nuclei presente all'istante $t=0$. Dati l'andamento esponenziale di questa relazione e la costanza di λ , si ha che in tempi uguali decade la stessa frazione di nuclei radioattivi.

Nella pratica, viene comunemente usata un'altra grandezza legata alla costante λ : il tempo di dimezzamento $T_{1/2}$, definito come il tempo necessario affinché il numero iniziale di nuclei si dimezzi. Il suo legame con la costante λ è quindi:

$$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda} \quad (1.2.1.3)$$

Si introduce inoltre un'altra grandezza chiamata Attività che misura il numero di decadimenti nell'unità di tempo.

$$A(t) = -\frac{dN}{dt} = \lambda N(t) = A_0 e^{-\lambda t} \quad (1.2.1.4)$$

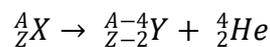
con $A_0 = \lambda N_0$. L'Attività non fornisce informazioni sull'energia della radiazione emessa.

La sua unità di misura nel Sistema Internazionale è il Becquerel (Bq); un'Attività di 1Bq corrisponde a un decadimento per secondo. Un'altra unità di misura solitamente usata è il Curie (Ci): $1Ci = 3.7 \cdot 10^{10} Bq$, rappresentante l'Attività di 1 g di ^{226}Ra .

1.2.2 Modalità di decadimento radioattivo

Decadimento α

È un tipo di processo che ha maggiore probabilità di avvenire nei nuclei radioattivi pesanti con $Z \geq 83$. Difatti, in questo caso, si ha maggiore probabilità che una particella alfa superi la barriera di potenziale dovuta alle forze vincolanti del nucleo, anche grazie alla forza di repulsione Coulombiana, il cui modulo aumenta linearmente con il numero atomico. Nel decadimento alfa si ha l'emissione di ${}^4\text{He}$, vale a dire lo stato legato di due protoni e due neutroni, da parte del nucleo genitore. Per questo motivo, se i numeri atomici e di massa del genitore erano Z e A , il nucleo figlio avrà numero atomico $Z-2$, con conseguente cambiamento di specie chimica, e numero di massa $A-4$. Spesso il nucleo figlio si trova in uno stato eccitato, quindi raggiunge il suo stato fondamentale attraverso l'emissione di raggi gamma; le particelle alfa emesse sono solitamente di energia compresa tra 4 e 8 MeV e hanno spettro discreto. Un'espressione che descrive tale processo è del tipo:



dove X è il nucleo genitore e Y è il nucleo figlio.

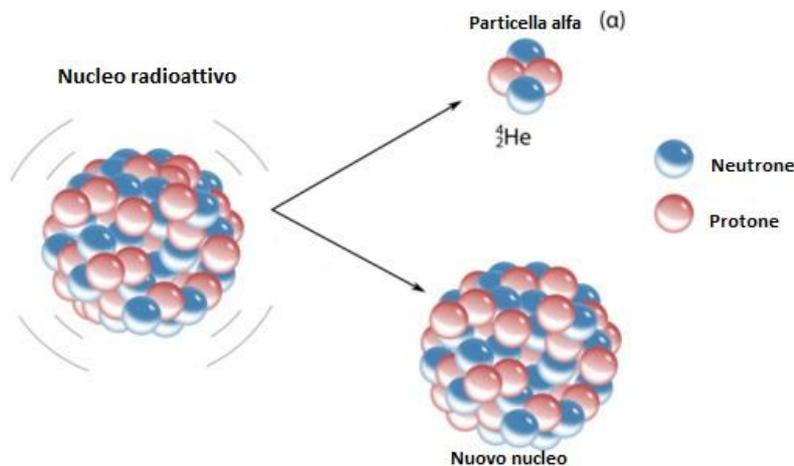


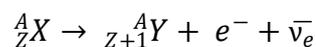
Figura 1.2. Decadimento alfa.

Decadimento β

Il decadimento beta è un processo che coinvolge la forza elettrodebole e si verifica quando in un radionuclide c'è un eccesso di neutroni o protoni rispetto al valore ottimale. Questo tipo di decadimento è una trasformazione isobara, cioè viene mantenuto costante il numero di massa A . In un grafico con in ascissa il numero atomico Z e in ordinata l'energia del radionuclide, per ogni A , c'è almeno una parabola di stabilità che ha, nel suo punto di minimo, un nucleo stabile. Se un radionuclide ha energia e numero Z tali da posizionarsi su tale parabola ma non sul suo punto di minimo sarà quindi soggetto a decadimento beta: questo avverrà attraverso l'emissione di un elettrone, se il radionuclide si trova sul lato sinistro della parabola (decadimento β^-) o attraverso l'emissione di un positrone, se si trova sul lato destro della parabola (decadimento β^+ e cattura elettronica). [1] Da queste considerazioni si evince che catene di diversi tipi di decadimenti beta possono portare alla formazione di uno stesso nuclide stabile. Per i numeri di massa A dispari si ha solo un nuclide stabile per ogni A , mentre, se A è un numero pari, si hanno diversi nuclei stabili, con conseguente presenza di diverse parabole di stabilità per uno stesso A .

Decadimento β^-

In questo processo un nucleo instabile di numero atomico Z emette un elettrone; il nucleo figlio ha numero atomico $Z+1$ (quindi anche in questo caso cambia la specie chimica) e stesso numero di massa del genitore. Questo accade perché un neutrone del nucleo genitore decade in un protone e un elettrone. Se così fosse però, lo spettro energetico avrebbe solamente valori discreti, in quanto l'energia liberata dal processo verrebbe trasferita solo all'elettrone; al contrario, dagli esperimenti se ne ottiene uno continuo. Ciò è spiegabile solo se, oltre all'elettrone, avviene anche l'emissione di un'altra particella, l'antineutrino elettronico $\bar{\nu}_e$, secondo un processo del tipo:

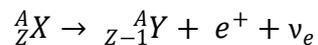


Può accadere che dopo il decadimento il nucleo figlio Y si trovi già nel suo stato fondamentale; questo processo è chiamato decadimento beta "puro", dove non si ha emissione di radiazione gamma e di conseguenza non è possibile studiarlo attraverso la spettrometria gamma. Se invece l'emissione dell'elettrone lascia il nucleo figlio in uno stato eccitato, questi si diseccita emettendo uno o più fotoni gamma, il cui spettro energetico è composto da righe discrete.

Decadimento β^+ e cattura elettronica

Questo processo avviene con l'emissione di un positrone proveniente dalla trasformazione di un protone in una coppia neutrone-positrone. Si ha quindi che il nucleo figlio ha numero atomico minore di un'unità rispetto a quello del genitore, mentre il numero di massa rimane invariato.

Come nel decadimento β^- , si ha che la presenza di uno spettro energetico continuo è spiegata dall'emissione di un neutrino oltre a quella di un positrone, secondo un processo del tipo:



Anche in questo caso, se il nucleo figlio si trova in uno stato eccitato, si può avere l'emissione di fotoni gamma.

La cattura elettronica è invece un processo avente gli stessi risultati del decadimento β^+ : uno degli elettroni occupante gli orbitali più interni dell'atomo, viene catturato dal nucleo con conseguente trasformazione di un protone in neutrone. Questo processo dà luogo all'emissione di raggi X in quanto la vacanza lasciata dall'elettrone catturato viene colmata dagli elettroni degli orbitali a energia maggiore, che emettono il suddetto fotone X, o attraverso l'emissione di elettroni Auger.

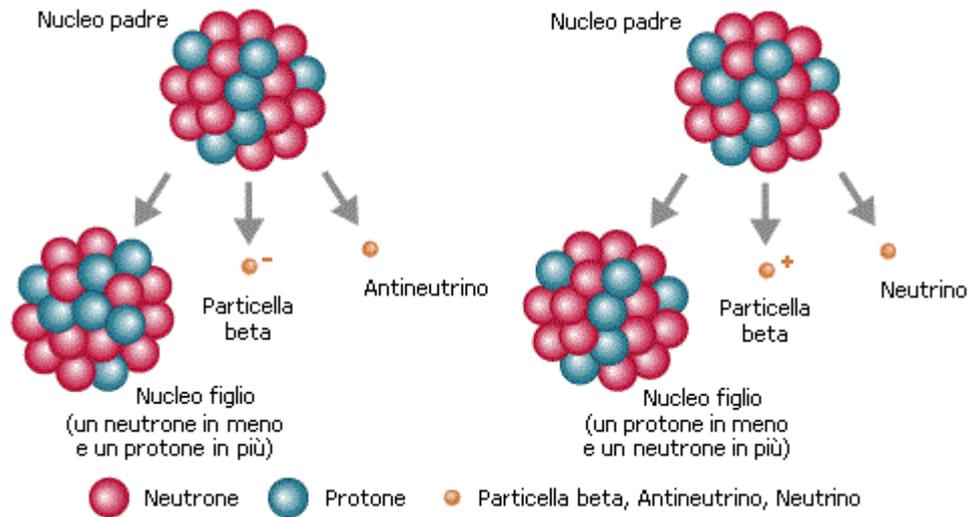


Figura 1.3. Decadimento beta.

Transizioni isomeriche e decadimento gamma

Questa modalità di decadimento, a differenza delle altre, non modifica il numero atomico né il numero di massa del nucleo e di conseguenza nemmeno la sua specie chimica e avviene, di solito, successivamente a uno dei processi descritti in precedenza. Un nucleo che si trova in uno stato eccitato emette uno o più fotoni gamma per raggiungere uno stato a energia minore o il suo stato fondamentale. La probabilità e l'energia di questi fotoni emessi sono grandezze dipendenti dalla struttura dei livelli energetici delle shell nucleari; di conseguenza caratterizzano il nucleo considerato. E' possibile quindi sfruttare questo fenomeno per il riconoscimento di specie nucleari contenute in un campione tramite un'analisi di spettrometria gamma, come verrà descritto in dettaglio nel prossimo capitolo.

Queste transizioni sono chiamate isomeriche. In media il tempo di dimezzamento di uno stato eccitato è dell'ordine dei picosecondi; esistono però determinati elementi che hanno un tempo di dimezzamento dei loro stati eccitati molto maggiore e vengono detti metastabili.

Può succedere che uno dei fotoni emessi dal nucleo interagisca con uno degli elettroni degli orbitali più interni: si ha il processo di conversione interna, che

comporta il trasferimento totale dell'energia del fotone al suddetto elettrone che acquista quindi energia cinetica tale da permettere la sua espulsione dal sistema legato dell'atomo. La differenza sostanziale tra la conversione interna e il decadimento beta è che in questo caso non c'è l'emissione del neutrino (o dell'antineutrino): infatti, lo spettro energetico dell'elettrone emesso è discreto.

1.3 Catene di decadimenti

Può accadere che un radionuclide genitore possa decadere producendo un figlio radioattivo che può decadere a sua volta; questa situazione può ripetersi anche per il radionuclide figlio e per il successivo, producendo così una catena di decadimenti radioattivi. In questo caso, nel campione, sarà presente non solo il radionuclide genitore ma anche tutti i suoi eventuali figli. Si consideri ora il caso in cui il genitore produca un figlio che, a sua volta, decada in un nucleo stabile. L'andamento del numero di radionuclidi all'interno del campione è dato dal seguente sistema di equazioni differenziali:

$$\frac{dN_g}{dt} = -\lambda_g N_g \quad (1.3.1)$$

$$\frac{dN_f}{dt} = -\lambda_f N_f + \lambda_g N_g \quad (1.3.2)$$

dove N_g e N_f sono rispettivamente il numero di nuclei genitore e figlio e λ_g e λ_f sono le costanti di decadimento rispettivamente di genitore e figlio. Risolvendo il sistema precedente, si ottiene che il numero di nuclei del genitore (e quindi anche la sua Attività) decrescono secondo la legge del decadimento radioattivo, mentre per il nucleo figlio si ha che:

$$N_f(t) = N_g(0) \frac{\lambda_g}{\lambda_f - \lambda_g} (e^{-\lambda_g t} - e^{-\lambda_f t}) + N_f(0) e^{-\lambda_f t} \quad (1.3.3)$$

dove $N_g(0)$ e $N_f(0)$ sono rispettivamente il numero di nuclei del genitore e del figlio al tempo $t=0$.

Traducendo la precedente espressione in termini di attività si ottiene la formula di Bateman:

$$A_f(t) = A_g(0) \frac{\lambda_f}{\lambda_f - \lambda_g} (e^{-\lambda_g t} - e^{-\lambda_f t}) + A_f(0) e^{-\lambda_f t} \quad (1.3.4)$$

Questa formula è notevolmente semplificata nel caso che $\lambda_f \gg \lambda_g$, cioè se il tempo di dimezzamento del figlio è molto minore del tempo di dimezzamento del genitore. In questo caso, si ha che la costante di decadimento del genitore diviene trascurabile e, dopo un tempo t adeguato, lo diventa anche l'esponenziale $e^{-\lambda_f t}$. L'equazione di Bateman assume la forma:

$$A_f(t) \approx A_g(0) (1 - e^{-\lambda_f t}) \quad (1.3.5)$$

che essenzialmente significa che, trascorso un numero sufficiente di tempi di dimezzamento del figlio, la sua attività risulta uguale a quella del genitore. Questo comportamento è dato dal fatto che, essendo il tempo di dimezzamento del genitore molto maggiore di quello del figlio, l'attività del primo rimane essenzialmente costante durante il periodo di osservazione. Questa condizione viene chiamata equilibrio secolare.

E' possibile che si verifichino due ulteriori situazioni, a seconda dei tempi di dimezzamento di genitore e figlio. Se il tempo di dimezzamento del primo non supera di molto quello del secondo si ha equilibrio transiente; una situazione del genere si verifica tra il ^{99}Mo ($T_{1/2} = 66 \text{ h}$) e il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6 \text{ h}$). Se invece il tempo di dimezzamento del figlio è maggiore di quello del padre allora si ha una condizione di non equilibrio, come nel caso di $^{131\text{m}}\text{Te}$ ($T_{1/2} = 30 \text{ h}$) e ^{131}I ($T_{1/2} = 8 \text{ giorni}$).

Nel caso di una catena di decadimento composta da più nuclei radioattivi, bisogna utilizzare l'equazione di Bateman nella sua forma più generale, per determinare l'andamento del numero di radionuclidi di tipo n-esimo:

$$N_n(t) = \sum_{i=1}^n [N_i(0) \cdot \prod_{j=i}^{n-1} \lambda_j \cdot \sum_{l=i}^n \frac{e^{-\lambda_l t}}{\prod_{p=i, p \neq l}^n (\lambda_p - \lambda_l)}] \quad (1.3.6)$$

In ogni caso, se il tempo di dimezzamento del capostipite è molto maggiore dei tempi di dimezzamento di tutti i suoi figli, si ha che la condizione di equilibrio secolare risulta vera per tutta la catena.

Un esempio di equilibrio secolare si può trovare nel ^{223}Ra che decade per emissione di una particella alfa nel ^{219}Rn . Il primo ha un tempo di dimezzamento di 11.4 giorni, mentre il secondo ha un tempo di dimezzamento di 4 secondi.

Osservando la Fig. 1.4, si nota che, dopo che sono passati più di 20 secondi (pari a 5 tempi di dimezzamento del ^{219}Rn), l'attività del figlio raggiunge lo stesso valore dell'attività del padre.

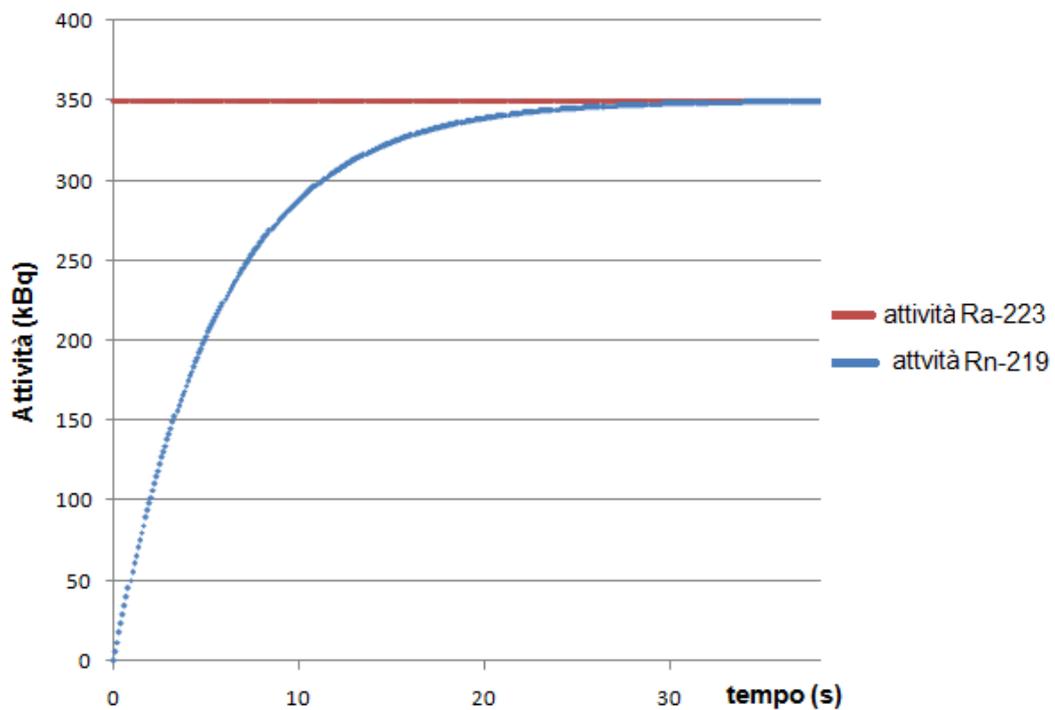


Fig. 1.4 Equilibrio secolare.

Capitolo 2

2.1 Rivelatori di radiazioni ionizzanti

Il funzionamento dei rivelatori di radiazioni ionizzanti ha alla base gli effetti che la radiazione produce quando interagisce con la materia attraverso uno dei processi descritti nel capitolo precedente. Se l'energia del fotone che attraversa la materia ha un valore tale da causare l'espulsione dal sistema legato dell'atomo dell'elettrone colpito, si ha ionizzazione dell'atomo, con conseguente formazione di una coppia elettrone-ione caricato positivamente; quest'ultimo è chiamato anche lacuna. In questo caso, se la ionizzazione è avvenuta in un mezzo adeguato, le cariche liberate possono muoversi sotto l'azione di un campo elettrico; dall'analisi della quantità di carica liberata è possibile risalire all'energia della radiazione ionizzante.

Per questo lavoro di tesi è stato utilizzato un rivelatore di radiazioni a semiconduttore; ne esistono però altri tipi, qui citati solo nominalmente: i rivelatori a gas, ad esempio il contatore Geiger-Muller o la camera a ionizzazione, e i rivelatori a scintillazione.

2.2 Rivelatori a semiconduttore

I rivelatori a semiconduttore sono più sensibili di quelli a gas nella rivelazione di radiazioni X e gamma, a causa della loro maggiore densità che conferisce loro una maggiore sezione d'urto. I semiconduttori sono materiali che, in particolari condizioni, possono comportarsi come dei buoni conduttori di elettricità. Ad esempio, quando

vengono fatti interagire con le radiazioni ionizzanti, a causa del loro gap energetico limitato, la carica elettrica prodotta può essere rivelata attraverso l'applicazione di una differenza di potenziale esterna. L'uso di materiali semiconduttori per questi rivelatori è dovuto proprio alla bassa energia che serve per produrre una coppia elettrone-lacuna in questo tipo di mezzo. Nella tabella seguente sono riportate le principali caratteristiche di due materiali semiconduttori: il Silicio e il Germanio.

	Silicio	Germanio
Numero atomico	14	32
Peso atomico	28.09	72.60
Mobilità elettroni a 77 K ($cm^2/V \cdot s$)	$2.1 \cdot 10^4$	$3.6 \cdot 10^4$
Mobilità lacune a 77 K ($cm^2/V \cdot s$)	$1.1 \cdot 10^4$	$4.2 \cdot 10^4$
Energia per coppia elettrone-lacuna a 77 K (eV)	3.76	2.96
Larghezza banda energie proibite (eV)	1.12	0.67

Caratteristiche principali di due materiali semiconduttori.

Questi rivelatori utilizzano le caratteristiche dei cristalli di materiale semiconduttore a elevata purezza operanti in regime di saturazione. Attraverso l'applicazione di una differenza di potenziale (e quindi di un campo elettrico) entro il rivelatore, le lacune prodotte dalla ionizzazione dell'atomo e gli elettroni passati nella banda di conduzione del cristallo a causa dell'interazione della radiazione incidente con il mezzo assorbente sono attratti dagli elettrodi di segno opportuno. Il segnale in uscita è quindi un impulso di corrente elettrica proporzionale all'energia trasferita al rivelatore da un certo fotone, che non è necessariamente uguale all'energia posseduta inizialmente dal suddetto fotone. In figura 2.1 è riportata una schematizzazione di questa situazione.

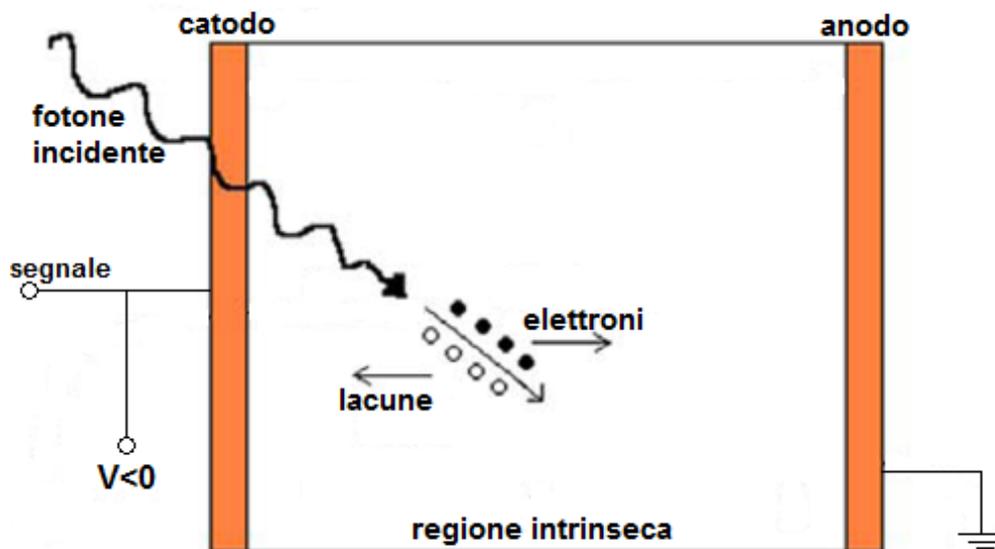


Fig. 2.1. Schema di funzionamento di un rivelatore a semiconduttore.

2.2.1 Rivelatori al Germanio iperpuro (HPGe)

Uno dei migliori candidati per i rivelatori a semiconduttore è quindi il Germanio, in quanto la produzione di una coppia elettrone-lacuna si ha impiegando energie mediamente dell'ordine di 3 eV, decisamente minori dei 30 eV che servono per produrre lo stesso effetto in un rivelatore a gas. Inoltre, in base alle argomentazioni presentate nel capitolo precedente, il suo numero atomico $Z=32$ gli garantisce una maggiore probabilità di assorbimento della radiazione rispetto a Idrogeno ($Z=1$) e Ossigeno ($Z=8$), che sono tipicamente usati nei rivelatori a gas. Il numero atomico del Germanio e la sua energia di produzione di coppie elettrone-lacuna mette quest'ultimo in vantaggio anche rispetto ad un altro buon materiale solido semiconduttore, il Silicio, in base alle caratteristiche descritte nella tabella precedente.

Le precedenti considerazioni si traducono non solo in una maggiore efficienza di rivelazione dovuta al maggior numero atomico del Germanio, ma anche in una maggiore intensità di segnale, che è approssimativamente dieci volte maggiore rispetto ai rivelatori a gas (per unità di energia di radiazione assorbita). Per queste ragioni, la risoluzione dei diversi tipi di rivelatore è proporzionale all'energia di

produzione delle coppie elettrone-lacuna; il ridotto valore di tale energia per il Germanio rende possibili delle risoluzioni migliori rispetto agli altri tipi.

2.2.2 Problematiche legate alla fisica del materiale del rivelatore

Nonostante la presenza di questi vantaggi, per poter usare al meglio i rivelatori al Germanio, ci si trova davanti alla necessità di dover soddisfare certe condizioni. Innanzitutto, bisogna massimizzare il rapporto segnale-rumore; in altre parole, bisogna fare in modo che la produzione di cariche dovuta alla ionizzazione degli atomi del mezzo sia molto maggiore rispetto alla produzione di cariche libere dovuta all'agitazione termica a temperatura ambiente, a causa del bandgap molto ridotto. Quest'ultima, in base alla legge di Boltzmann, è tanto minore quanto minore è la temperatura a cui si trova il mezzo; per questo motivo è necessario mantenere il Germanio a una temperatura sufficientemente bassa mediante l'utilizzo di Azoto liquido.

Un'altra condizione che bisogna soddisfare per ottenere un funzionamento ottimale dei rivelatori al Germanio è la riduzione al minimo del fenomeno di ricombinazione delle cariche, attraverso una separazione rapida delle stesse per mezzo dell'applicazione del campo elettrico. Un altro modo per evitare il suddetto fenomeno di ricombinazione è quello di usare cristalli di materiale con il più elevato grado di purezza possibile: in questo modo, si riduce la presenza di impurità nella struttura del cristallo del Germanio e si evita quindi la riduzione del segnale elettrico in uscita. Al giorno d'oggi, l'evoluzione tecnologica nel trattamento dei materiali allo stato solido rende possibile la produzione di cristalli di Germanio di elevata purezza e di dimensioni sufficientemente grandi.

2.2.3 Problematiche legate all'elettronica dei sistemi di rivelazione

La carica prodotta dalle interazioni dei fotoni con il rivelatore viene opportunamente processata e analizzata da un sistema elettronico di formazione degli impulsi. In seguito, questo impulso è associato all'energia trasferita al rivelatore dai fotoni gamma assorbiti usando un circuito di conversione analogico digitale (analog to digital conversion, ADC), in modo da assegnare l'ampiezza di un impulso ad uno dei diversi canali del rivelatore. Una schematizzazione del processo appena descritto è mostrata nella figura seguente.

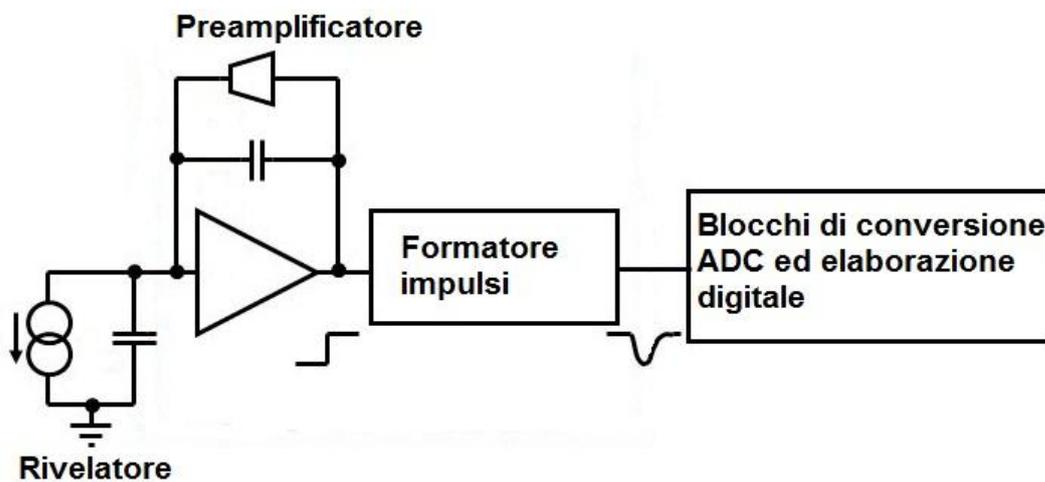


Fig. 2.2. Elettronica di un sistema di rivelazione.

In seguito, sarà necessario assegnare alla posizione di ogni canale un valore di energia: si tratta del procedimento di calibrazione in energia, il quale verrà descritto in dettaglio successivamente.

Un tipo molto recente e efficace di ADC è il cosiddetto ADC ad approssimazioni successive (flash ADC), la cui realizzazione è anche molto economica. In questi ADC la classificazione dell'impulso viene fatta attraverso il confronto con una serie successiva di soglie di riferimento, in maniera analoga agli algoritmi impiegati nei sistemi di calcolo per l'ordinamento dei valori. Questi ADC vengono classificati in base al numero di stadi di confronto, i quali determinano poi il numero di canali nel quale può essere effettuata la classificazione. In un ADC di questo tipo, se esso ha n canali, sono

necessarie un numero di operazioni uguale a $\log_2 n$, contrariamente ad un altro tipo di ADC, il tipo Wilkinson, il cui numero di operazioni risulta proporzionale non solo a n , ma anche all'ampiezza dell'impulso. Questa dipendenza dall'ampiezza dell'impulso è dovuta al fatto che, in questo tipo di ADC, il numero del canale viene assegnato in base al numero di impulsi di clock necessari affinché si scarichi un condensatore caricato dall'impulso da analizzare. In ogni caso, a prescindere dal tipo di ADC usato, ci sarà sempre la presenza di tempi di funzionamento caratteristici impiegati da questi circuiti prima di poter portare a termine il loro compito ed essere di nuovo in grado di analizzare un nuovo impulso. Questo porta ad un'ulteriore problematica legata a questi sistemi di rivelazione: la problematica del tempo morto. Essa, infatti, trova la sua origine nel principio di funzionamento degli analizzatori a multicanale. Il tempo morto di una catena di conteggio è quindi l'intervallo di tempo in cui, dopo la rivelazione di un impulso, il sistema rimane non operativo prima di poterne rivelare uno nuovo. Il tempo morto può essere di tipo non estendibile o estendibile. Nel primo caso, se arriva un impulso nell'intervallo di tempo in cui il sistema non è operativo, l'impulso non viene considerato, senza conseguenze per la catena di conteggio. Nel secondo caso, invece, l'arrivo di un impulso durante il tempo di non operatività fa sì che il conteggio del tempo morto riparta dall'inizio, con conseguente estensione del tempo di non operatività totale. Sistemi di questo genere vengono chiamati paralizzabili, in virtù del fatto che esiste una frequenza di conteggio tale che l'arrivo di nuovi impulsi prolungherà progressivamente il tempo morto fino a rendere il sistema incapace di trattare conteggi successivi alla prima rivelazione. Negli analizzatori multicanale è poi normalmente presente un circuito in grado di calcolare il tempo complessivo in cui il sistema è rimasto operativo nel corso di una misura. Ciò permette di correggere il numero di conteggi rivelati in funzione di tale tempo. In questo lavoro di tesi si ha a che fare con frequenze di conteggio molto basse; questa correzione è quindi sufficiente per la altrimenti complessa problematica del tempo morto.

2.2.4 Struttura dello spettro gamma

La spettrometria gamma, come già anticipato, è una tecnica di analisi che, tramite l'acquisizione dello spettro energetico relativo a una determinata sorgente radioattiva, porta alla determinazione del tipo di radionuclidi che compongono la suddetta sorgente e della loro Attività. Uno spettro gamma è quindi dato dalla registrazione dell'andamento della frequenza di conteggio in funzione dell'energia delle radiazioni assorbite dal rivelatore. Esso è campionato in modo discreto, in quanto sono discrete le dimensioni dei canali in cui è suddiviso l'intervallo delle energie di interesse. In ogni caso, l'apertura di un canale è molto minore di tale intervallo, per cui lo spettro può essere effettivamente considerato continuo.

La struttura di tale spettro dipende, ovviamente, dalle dimensioni del rivelatore e dalla particolare geometria della sorgente in relazione al rivelatore stesso. Ipoteticamente, avendo a disposizione un rivelatore ideale di dimensioni infinite, tale da assorbire completamente l'energia di tutti i fotoni incidenti, le uniche frequenze di conteggio non nulle nello spettro sarebbero quelle corrispondenti alle energie dei fotoni gamma emessi dai radionuclidi componenti la sorgente. Nella realtà, costruire un rivelatore del genere non è possibile e quindi lo spettro di un rivelatore reale presenta delle differenze rispetto allo spettro di un rivelatore ideale. Queste differenze sono dovute essenzialmente al fatto che, a causa delle dimensioni finite del rivelatore, non tutti i fotoni incidenti su di esso vengono completamente assorbiti; questo porta ad avere delle frequenze di conteggio non nulle anche per energie non corrispondenti ai fotoni gamma caratteristici del campione in analisi. In base alle considerazioni precedenti, prendendo in esame una certa porzione di spettro, i conteggi in essa registrati possono essere dati da:

- Segnale effettivo, cioè relativo agli impulsi dovuti all'assorbimento totale dell'energia dei fotoni gamma caratteristici della sorgente dentro il rivelatore;
- Il fondo, definito come la parte di conteggi che si ripete costantemente, entro le fluttuazioni statistiche, in ogni misura e anche in assenza di una sorgente nel rivelatore. Fanno parte del fondo anche i picchi energetici dovuti ai conteggi relativi alla radiazione cosmica di fondo o ai radionuclidi naturali presenti nei materiali del

rivelatore e nelle strutture circostanti, e dal rumore elettronico.

- L'interferenza, cioè i conteggi dovuti alle radiazioni derivanti dal non completo assorbimento del segnale relativo a fotoni di energia superiore a quella dell'intervallo di spettro considerato e dovuta alle dimensioni finite del rivelatore.

Da queste considerazioni si comprende come i fotoni assorbiti per effetto fotoelettrico siano essenzialmente i fotoni utili all'analisi di spettrometria gamma. Questi fotoni, assieme a sequenze di interazioni Compton e a eventuali interazioni per produzione di coppie che portano allo stesso risultato, contribuiscono alla formazione di picchi di assorbimento totale. L'andamento della frequenza di conteggio in funzione dell'energia per questo picco, tenendo conto della finita risoluzione energetica del sistema, è ben descritto da una funzione gaussiana del tipo:

$$y(x) = A_0 e^{-\frac{(x-x_0)^2}{2\sigma^2}} \quad (2.2.1)$$

dove con A_0 si indica il valore del conteggio corrispondente al valore di energia x_0 , che corrisponde al centroide del picco. Esaminando più attentamente la forma di questo picco si nota la presenza di un'asimmetria nella forma della gaussiana, che presenta infatti una coda più pronunciata nella parte di piano delle energie calanti.

Un'altra componente decisamente evidente dello spettro gamma è il continuo Compton, dovuto proprio all'omonimo effetto. Per energie di valore compreso tra zero e il massimo trasferibile per effetto Compton a una determinata energia si ha una distribuzione di conteggi di intensità variabile non nulla, che presenta un flesso seguito da una decrescita rapida dell'intensità di conteggio in corrispondenza dell'estremo destro del suddetto intervallo. Questo punto di flesso è detto spalla Compton e a essa corrispondono quelle interazioni Compton che producono un fotone secondario diffuso a $\theta=180^\circ$, cioè in verso opposto rispetto a quello incidente, in accordo con la (1.1.1.3).

I picchi di assorbimento totale si posizionano al di sopra di una distribuzione di conteggi dovuta al fondo, descritto precedentemente, e dai conteggi dovuti alla rivelazione di fotoni a più alta energia che hanno subito interazione Compton. La conoscenza di un'espressione analitica del fondo permette di ricavare i conteggi netti associati a un determinato picco di assorbimento totale. L'andamento di tale distribuzione al di sotto di un picco è ben descritto da una funzione a scalino il cui

punto di variazione di quota è in corrispondenza del valore di energia del centroide del picco considerato. Ovviamente, la risoluzione finita del sistema di misura reale modifica la funzione a gradino: la sua espressione analitica è data dalla sua convoluzione con una funzione gaussiana. In ogni caso, nella pratica, combinare la forma del fondo sottostante il picco con l'asimmetria di quest'ultimo rende difficile una descrizione analitica della situazione, per cui si preferisce descrivere il fondo attraverso una funzione polinomiale di basso grado, sfruttando la sua bassa variabilità; questo approccio è di impiego più semplice anche a livello di programmazione per strumenti di calcolo dell'area netta del picco e fornisce comunque un'accuratezza sufficiente nella maggior parte delle applicazioni.

Se la sorgente radioattiva emette anche fotoni di energia E_γ superiore a 1.022 MeV e, avendo interagito mediante la produzione di coppie, non si ha completo assorbimento dell'energia rilasciata a elettrone e positrone, si può riscontrare la presenza di picchi di fuga nello spettro. Il positrone derivante dal processo di produzione di coppie può interagire con un elettrone del materiale del rivelatore e annichilire producendo due fotoni da 0.511 MeV ciascuno. Se uno di questi fotoni sfugge dal rivelatore senza essere assorbito, verrà registrato un picco ad energia $E=E_\gamma-0.511$ MeV (picco di fuga singola); se entrambi i fotoni riescono a sfuggire, si avrà un picco a energia $E=E_\gamma-1.022$ MeV (picco di fuga doppia).

Un altro tipo di picco che è possibile incontrare è il cosiddetto picco di somma, centrato in un valore di energia dato dalla somma di energie di picchi già presenti nello spettro. Esso può essere di due tipi:

- picco di somma casuale, dovuto ad alta frequenza di conteggio, la quale può rendere sufficientemente probabile la rivelazione ravvicinata di due fotoni, tali da non essere discriminati ed andando a formare un singolo impulso. Agendo sulla distanza tra sorgente e rivelatore è possibile diminuire in maniera efficiente l'entità di questo effetto, dato che viene diminuito il flusso di fotoni che giunge sul rivelatore secondo la legge del quadrato della distanza;
- picco di somma in coincidenza, causato dall'emissione molto ravvicinata temporalmente di due fotoni gamma, che non vengono quindi, come per la somma casuale, distinti temporalmente. L'entità di questo effetto diviene rilevante per quei

radionuclidi gamma che decadono attraverso emissioni "in cascata". I due fotoni emessi dal medesimo nucleo interagiscono quindi simultaneamente con il rivelatore e vengono trattati come una singola emissione. Questo effetto non si verifica ovviamente nel caso di radionuclidi a singola emissione.

Uno spettro gamma con una struttura simile a quella appena descritta è mostrato in figura 2.2.2.

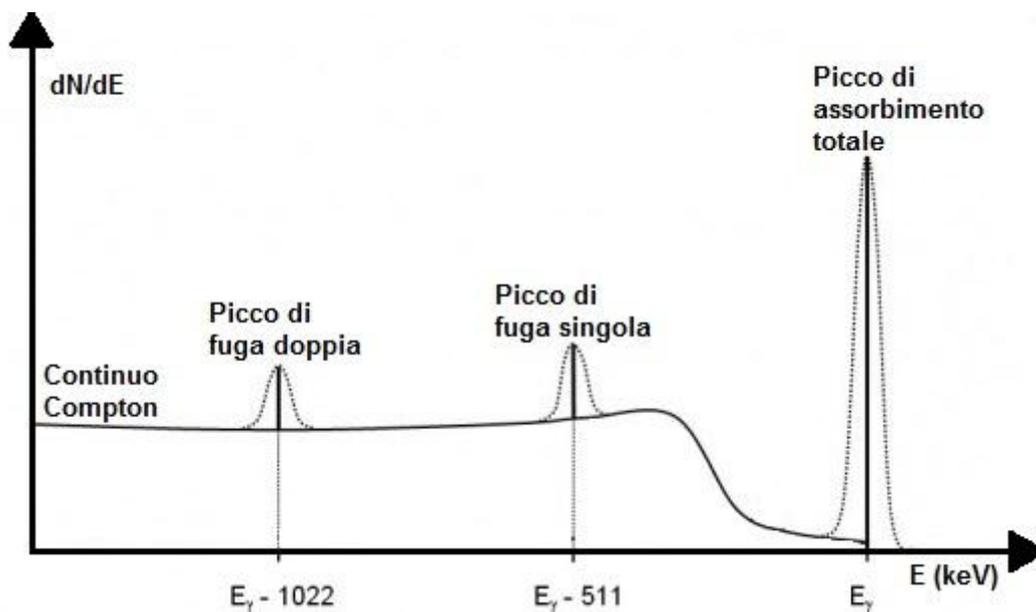


Fig. 2.3. Struttura di uno spettro gamma.

2.2.5 Calibrazione in energia

Al fine di poter interpretare in termini di energia della sorgente gli impulsi di corrente in uscita dal rivelatore, è necessario stabilire una relazione tra il numero di un certo canale e il valore di energia associato ad esso. Questo processo è noto con il nome di calibrazione in energia. Per poter effettuare una tale operazione è necessario avere a disposizione una o più sorgenti radioattive che emettano picchi di energia nota con grande accuratezza e che ricoprano l'intervallo di energie di interesse. In tal modo si otterrà una serie di punti posizione (espressa dal numero del canale interessato)-energia dai quali sarà possibile interpolare una funzione tra queste due grandezze, che consentirà in seguito il calcolo dell'energia di picchi incogniti. Questa funzione, per

energie sotto ai 100 keV può essere considerata essenzialmente lineare, mentre per energie che vanno da 100 keV a 2 MeV l'andamento della funzione è di tipo polinomiale:

$$E = b_0 + b_1x + b_2x^2 + b_3x^3 \quad (2.2.2)$$

dove l'energia E è misurata in keV, x è il numero del canale del rivelatore, b_0 è un offset tipicamente non nullo, mentre b_1 è il rapporto keV/canali e fornisce un'approssimazione dell'ampiezza in energia dei canali, che risulta lievemente variabile in funzione del numero del canale nell'intervallo considerato. Un tipico rapporto keV/canali nella spettrometria con rivelatori HPGe non supera 0.5. I parametri dei termini di grado superiore a uno hanno generalmente un valore molto prossimo a zero. La calibrazione in energia può subire delle fluttuazioni nel corso del tempo ed è quindi necessario che sia un'operazione ripetuta periodicamente attraverso il controllo della posizione di picchi di energia nota.

2.2.6 Calibrazione in efficienza

L'attività del radionuclide presente in un campione è calcolabile attraverso la formula (a meno di eventuali termini correttivi):

$$A = \frac{A_n}{t \cdot \varepsilon(E) \cdot y} \quad (2.2.3)$$

dove A_n è l'area netta del picco, t è il tempo di misura, $\varepsilon(E)$ è l'efficienza del picco associato al valore di energia considerato e y è la frequenza di emissione di un certo picco. L'area netta è data dall'area totale sottostante il picco a cui sono stati sottratti i conteggi relativi al fondo. Dalla precedente espressione si nota quindi che per il calcolo dell'Attività è necessario effettuare la calibrazione in efficienza del rivelatore. L'efficienza di un rivelatore è definita come il rapporto tra il numero di conteggi dell'apparato di misura e i fotoni effettivamente emessi dalla sorgente. L'efficienza è influenzata da diversi fattori, in particolare dall'energia dei fotoni e dalla geometria di misura del rivelatore, vale a dire la disposizione relativa di sorgente e rivelatore. Questa determina la frazione delle radiazioni emesse che incide sul rivelatore. Altri

possibili fattori che possono incidere sul valore dell'efficienza sono la capacità di assorbimento del materiale interposto tra rivelatore e campione. Per le analisi di spettrometria gamma, il tipo di efficienza che ha il ruolo di maggior interesse è l'efficienza di picco $\varepsilon(E)$, definita come:

$$\varepsilon(E) = R(E)\Omega e(E) \quad (2.2.4)$$

dove $R(E)$ è il rapporto tra i fotoni di una fissata energia che hanno prodotto un'interazione registrata nel picco di assorbimento totale e tutti i fotoni che hanno prodotto un'interazione di qualsiasi tipo, mentre $\Omega e(E)$ è la frazione di fotoni incidenti sul rivelatore che producono un'interazione misurabile. La calibrazione in efficienza consiste quindi proprio nel determinare l'andamento di $\varepsilon(E)$ in funzione dell'energia; questo può essere misurato per via sperimentale o stimato per via teorica.

Nel caso dei rivelatori HPGe, la calibrazione in efficienza è effettuata preferibilmente per via sperimentale ed è ricavata attraverso:

$$\varepsilon(E) = \frac{A_n}{r(E)} \quad (2.2.5)$$

dove A_n è l'area netta di un picco di energia E nell'unità di tempo e $r(E)$ è la frequenza di emissione della sorgente all'energia E .

Per poter effettuare questa operazione si utilizzano quindi delle sorgenti che emettono nell'intervallo energetico di lavoro e le cui intensità di emissione si conoscano per altra via. In commercio si trovano delle sorgenti che contengono una miscela di radionuclidi aventi attività nota e certificata da laboratori di standardizzazione, che presentano nel loro spettro dei picchi ben distribuiti nell'intervallo di energia di interesse. I picchi di questi radionuclidi sono infatti localizzati in regioni distanti energeticamente tra di loro e non sono quindi affetti da problemi di interferenza reciproca; avendo un tempo di dimezzamento relativamente lungo possono essere utilizzati per più di una calibrazione e permettono di eseguire contemporaneamente anche la calibrazione in energia per tutto lo spettro considerato.

Sono disponibili diversi modelli per l'interpolazione dei punti sperimentali ottenuti dall'analisi dello spettro della suddetta miscela. Un'approssimazione molto buona si ottiene usando una funzione polinomiale di grado n del tipo:

$$\log(\varepsilon) = \sum_{j=0}^n a_j \cdot \log(E)^j \quad (2.2.6)$$

Nei programmi di elaborazione degli spettri gamma, è prevista la possibilità di interpolare i punti sperimentali con due polinomi logaritmici del tipo precedente. Il primo polinomio è usato per le energie inferiori a 150 keV e il secondo per le energie maggiori; è comunque necessaria l'imposizione di condizioni di continuità tra le due funzioni.

2.2.7 Minima attività rivelabile (MDA)

La presenza di un fondo in questo tipo di misurazioni pone il problema di decidere quando un certo valore misurato sia significativamente diverso dal fondo. In questo processo si può incorrere in due diversi tipi di conclusioni erranee: si può decidere che un valore rivelato non sia significativamente maggiore del fondo e che quindi ne faccia parte quando invece il segnale era presente (caso del falso negativo) oppure si può decidere che un valore rivelato sia superiore al fondo e che quindi faccia effettivamente parte del segnale quando in realtà il segnale non era presente (caso del falso positivo). Dato che entrambi i tipi di errori non possono essere evitati con assoluta certezza, si adotta, al fine di prendere una decisione, un criterio statistico che valuti la probabilità di commettere un certo tipo di errore. Convenzionalmente, si ritiene come accettabile una probabilità di errore del 5% per entrambi i tipi. Il problema è quindi quello di confrontare una misura del fondo indipendente e la misura dove è presente il campione. Un problema del genere, dal punto di vista statistico, si affronta usando la distribuzione T di Student, che fornisce proprio la probabilità che la differenza tra l'andamento di due set di dati sia dovuta solamente alle fluttuazioni statistiche (e non ad una differenza intrinseca tra i due set). In questo modo si può definire un livello critico di rivelazione tale che, se superato da una misura, la probabilità che essa appartenga al fondo è minore del valore 0.05 deciso convenzionalmente in precedenza. Si può dimostrare che l'espressione di questo livello critico è data da:

$$L_d = 2.71 + 4.65\sqrt{B} \quad (2.2.7)$$

dove B è il conteggio del fondo. L'attività minima rivelabile (MDA) rappresenta quindi il limite strumentale di rivelazione, cioè la quantità minima di radioattività rivelabile dal sistema di misurazione per un certo radionuclide. Si può calcolare attraverso la seguente espressione:

$$MDA = \frac{L_d}{t \cdot \varepsilon(E) \cdot y} \quad (2.2.8)$$

dove t è il tempo di misura, $\varepsilon(E)$ è l'efficienza di picco corrispondente al valore di energia considerato e y è la frequenza di emissione del fotone gamma a quel determinato valore di energia. Il conteggio di fondo usato per il calcolo di L_d deve essere quello valutato su un intervallo energetico corrispondente alla porzione di spettro nella quale si trova il picco energetico considerato. Queste considerazioni e la dipendenza dell'MDA dall'energia del picco (contenuta nell'efficienza) fanno sì che, per uno stesso radionuclide che emette fotoni gamma a diverse energie, ci siano diversi valori di MDA associati alle diverse regioni dello spettro nelle quali avvengono le suddette emissioni.

2.3 Analisi dello spettro gamma

I software utilizzati nell'elaborazione degli spettri gamma acquisiti in formato digitale implementano algoritmi atti a svolgere, in modo semiautomatico, i diversi passaggi necessari per l'identificazione e la misura del quantitativo di radionuclidi presenti nei campioni analizzati. Fra i principali algoritmi possiamo ricordare: ricerca dei picchi attraverso il metodo della derivata seconda, calcolo dell'area netta del picco, correzione della suddetta area tramite la sottrazione dell'area dei picchi di fondo, identificazione dei radionuclidi presenti nella sorgente e correzione delle interferenze.

2.3.1 Ricerca dei picchi con metodo della derivata seconda

Questo metodo è un'evoluzione del metodo di ricerca basato sulla derivata prima, qui citato solo nominalmente, molto usato in passato e di grande semplicità di formulazione, ma con diverse necessità di controlli nell'algoritmo di calcolo. Il metodo

di ricerca dei picchi basato sulla derivata seconda mantiene lo stesso grado di semplicità e rapidità di calcolo, fornendo al contempo migliori risultati rispetto al metodo precedente. La derivata seconda relativa a un canale i -esimo nel quale è stato registrato un conteggio C_i può essere calcolata numericamente secondo la formula:

$$C_i'' = (C_{i+1} - 2C_i + C_{i-1}) \quad (2.3.1)$$

Il valore della derivata seconda, nelle zone di spettro al di fuori del picco dovrebbe mantenersi costante; a causa della presenza del fondo questa condizione non è necessariamente rispettata. In ogni caso, ci si può ragionevolmente attendere che tale derivata seconda sia, in valore assoluto, minore della sua deviazione standard, espressa da:

$$dC_i = [dC_{i+1} + 4dC_i + dC_{i-1}]^{1/2} \quad (2.3.2)$$

Data la non effettiva continuità dello spettro, dovuta al numero discreto di canali a disposizione, saranno presenti delle discontinuità locali nella frequenza di conteggio per canale. L'assunzione della continuità dello spettro è alla base dell'uso di un metodo di questo genere; di conseguenza, il numero discreto di canali ne limita le prestazioni. Per evitare di incorrere in falsi riconoscimenti di picchi, è necessaria un'operazione di filtrazione dello spettro, volta ad eliminare le fluttuazioni statistiche casuali fra canale e canale. Uno dei metodi di filtrazione di maggiore efficienza è il cosiddetto smoothing: esso produce un nuovo spettro, dove il conteggio nel canale i -esimo è stato sottoposto a un'operazione di media pesata mobile. Il numero di pesi può essere scelto arbitrariamente; nel caso di uno smoothing a tre punti, il nuovo valore di conteggio del canale i -esimo avrà espressione:

$$C_i = \frac{(C_{i-1}w_1 + C_iw_2 + C_{i+1}w_3)}{\sum_{j=1}^3 w_j} \quad (2.3.3)$$

Notando, dalla formula precedente, che l'espressione della derivata seconda (2.3.1) è essenzialmente uno smoothing con pesi 1,-2,1, il metodo più efficiente dal punto di vista computazionale per calcolare la derivata seconda e filtrarla è quello di eseguire un'unica operazione con pesi appositamente scelti per combinare i due passaggi. Un altro dei vantaggi dell'uso del metodo della derivata seconda è che quest'ultima, in presenza di un picco, presenta un andamento oscillante, che si presta bene ad essere riconosciuto da una procedura di ricerca automatica di picchi.

2.3.2. Misura della posizione dei picchi

Una volta individuata la presenza di un picco, risulta necessario attribuire ad esso uno ed un solo valore di posizione. Il picco, a causa della risoluzione energetica finita, ha una forma esprimibile attraverso una funzione gaussiana, come descritto dettagliatamente nel paragrafo (2.2.4). Uno dei metodi usati per eseguire questa associazione è quello del calcolo del baricentro del picco; esso è molto semplice, ma caratterizzato da grande accuratezza. A seguito del riconoscimento del picco, si esegue una media pesata su un certo numero di canali, centrati attorno al canale corrispondente al valore di conteggio massimo. Dato che la posizione di canale dove è stato registrato il conteggio massimo corrisponde all'intero più vicino alla posizione effettiva del picco, questa operazione di media pesata consente di valutare la frazione di canale in cui si posizionerebbe effettivamente il picco, migliorando l'accuratezza del metodo. I pesi impiegati in questo calcolo corrisponderanno naturalmente al numero di conteggi stessi. Il valore del centroide del picco sarà quindi dato da una formula del genere:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{j=i-m}^{j=i+m} x_j C_j}{\sum_{j=i-m}^{j=i+m} C_j} \quad (2.3.4)$$

dove C_j è il numero di conteggi associati al canale j -esimo, x_j è la posizione del canale j -esimo e m è la semiapertura dell'intervallo attorno al canale i dove è stato registrato il conteggio massimo.

2.3.3. Calcolo dell'area netta dei picchi

Il primo passo necessario per il calcolo dell'area netta sottostante un picco è quello di stabilire l'andamento del fondo al di sotto del picco stesso, in modo da sottrarlo in seguito all'andamento dei conteggi registrati nello spettro originario. Per la stima del fondo al di sotto di un determinato picco si può usare il metodo del campionamento del fondo prima e dopo il picco. La presenza di un picco è caratterizzata da una rapida variazione dei conteggi di fondo tra canali adiacenti, in contrapposizione alla variazione del fondo che è relativamente lenta. I conteggi di fondo hanno in genere un valore ridotto, affetto comunque da un certo errore statistico; la presenza di quest'ultimo

richiede l'integrazione del conteggio di fondo su un certo numero di canali al fine di stimarne il livello medio di conteggi per canale con una sufficiente accuratezza. Questo livello medio di conteggi di fondo è calcolato tramite un'espressione del tipo:

$$B = \frac{\sum_{i=j-n}^j c_i}{n} \quad (2.3.5)$$

dove j è il numero del canale dal quale si comincia ad eseguire questa operazione, c_i è il numero di conteggi registrati al canale i -esimo e n è il numero di canali a cui è estesa questa operazione. Il fondo sottostante un picco è stimato eseguendo l'operazione appena descritta sul fondo antecedente e successivo a un fotopicco di interesse. Considerando che il fondo è lentamente variabile, si può stimare il conteggio di fondo al di sotto del picco come media aritmetica dei valori B_1 e B_2 , calcolati secondo la formula precedente, corrispondenti ai valori medi pesati dei conteggi del fondo antecedente e successivo al picco:

$$B = \frac{(B_1 + B_2)}{2} \quad (2.3.6)$$

A questo punto si può costruire una funzione rappresentante i conteggi di fondo usando, nelle zone sottostanti un picco, il suddetto valore B . In seguito, questo fondo viene sottratto ai conteggi dello spettro originario, producendo così uno spettro netto, del quale è possibile calcolare l'area.

Per calcolare l'area netta del picco è possibile usare un procedimento di tipo analitico, usando proprio lo spettro sul quale è già stata eseguita la sottrazione del conteggio di fondo descritta precedentemente. L'equazione che descrive il picco è la (2.2.1), che può essere scritta anche come:

$$y(x) = \frac{A_n}{FWHM \sqrt{\pi/4 \cdot \ln(2)}} e^{-\frac{(x-x_0)^2}{2\sigma^2}} \quad (2.3.7)$$

dove $y(x)$ corrisponde alla frequenza di conteggio alla posizione x , il valore del centroide del picco x_0 è determinabile con sufficiente accuratezza attraverso il metodo descritto in precedenza, la $FWHM$ (Full Width at Half Maximum) può essere ricavata in fase di calibrazione come funzione dell'energia e la σ è proporzionale alla $FWHM$ secondo la relazione $FWHM = 2.355 \cdot \sigma$. In questo modo l'area netta del picco diventa l'unico parametro libero dell'espressione precedente, in funzione della

posizione del canale x , ed è ottenibile attraverso un fitting, semplificando notevolmente la risoluzione del problema.

2.3.4. Correzione dell'area netta di un picco attraverso la sottrazione dei picchi di fondo

Come detto in precedenza, è possibile che in uno spettro siano presenti dei fotopicchi dovuti a dei radionuclidi non effettivamente presenti nella sorgente. Il fondo è quindi composto da radionuclidi di diversa provenienza:

- radionuclidi primordiali (ad esempio il ^{40}K con un $T_{1/2}$ di $1.277 \cdot 10^9$ anni), che fanno parte della progenie di ^{238}U e ^{232}Th ;
- eventuali radionuclidi cosmogenici;
- radionuclidi artificiali, dovuti al particolare ambiente nel quale si esegue la misura.

I fotopicchi a loro associati sono comunque rilevabili in ogni misura, a prescindere dalla presenza di una sorgente all'interno del rivelatore. Per questo motivo, è necessario sottrarre all'area netta di un picco l'eventuale valore dell'area di un picco appartenente al fondo; ovviamente, questa operazione viene effettuata solo sui picchi presenti nel campione in esame ai quali è associata la stessa energia di un picco di fondo. A questo proposito è necessario effettuare innanzitutto una misura del fondo, indipendentemente dalla misura che si vuole analizzare. Di questa misura di fondo si devono ricercare i picchi presenti e calcolare la loro area seguendo i metodi descritti in precedenza. A questo punto, l'area netta corretta S del picco considerato diventa, dopo la correzione:

$$S = A_n - I \quad (2.3.8)$$

dove A_n è l'area netta del picco considerato e I è l'area ottenuta dai conteggi che si trovano al di sopra del fondo, dati dai radionuclidi presenti nell'ambiente circostante. Il valore di I è calcolabile attraverso la:

$$I = \frac{T_s}{T_b} I_b \quad (2.3.9)$$

dove T_s è la durata della misura del campione in esame, T_b è la durata della misura dello spettro relativo al fondo e I_b è l'area netta del picco presente nella misura del fondo.

2.3.5. Identificazione dei radionuclidi e calcolo dell'Attività a essi associata

A seguito del riconoscimento dei vari picchi entro uno spettro, si pone il problema di riconoscere a quale radionuclide appartengano. A questo proposito, si può ricorrere all'utilizzo di una libreria dove vanno inseriti tutti i radionuclidi che ragionevolmente possono essere presenti nel campione in esame. In ogni caso, la libreria fornita non deve contenere un elenco molto generale di radionuclidi, al fine di evitare false attribuzioni a radionuclidi la cui presenza nel campione è altamente improbabile. Per ogni radionuclide inserito nella libreria è necessario fornire diverse informazioni, quali il suo tempo di dimezzamento e le sue emissioni caratteristiche con le relative yield. L'identificazione dei radionuclidi avviene confrontando i valori delle emissioni dei nuclidi inseriti in libreria con i valori di energia associati ai picchi trovati nello spettro in esame. Una volta identificati i radionuclidi componenti la sorgente si può procedere al calcolo dell'Attività associata a ciascuno dei picchi di questi radionuclidi. Questa attività A viene calcolata in modo simile alla (2.2.3) secondo la:

$$A = \frac{S}{\varepsilon y T k} \quad (2.3.12)$$

dove S è l'area netta corretta del picco in questione, ε è il valore di efficienza associato al valore di energia del picco, T è la durata in secondi della misura in esame e k tiene conto di vari fattori correttivi.

L'Attività media A_{media} di un radionuclide che presenta diversi picchi energetici è calcolata attraverso la:

$$A_{media} = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{A_i}{\sigma_{A_i}}}{\sum_{i=1}^N \left(\frac{1}{\sigma_{A_i}}\right)^2} \quad (2.3.13)$$

dove A_i è l'Attività relativa al picco energetico i -esimo, calcolata attraverso l'espressione precedente, N è il numero di picchi presenti nello spettro associati al radionuclide considerato e σ_i è l'incertezza associata all'Attività A_i .

2.3.6. Calcolo delle incertezze

Per il calcolo dell'errore da associare all'area netta di un determinato picco bisogna innanzitutto definire quale incertezza associare al singolo valore di conteggio relativo a un determinato canale. In presenza di conteggi di eventi, come nel caso dei decadimenti radioattivi che seguono la distribuzione di Poisson, l'incertezza sul conteggio è data dalla deviazione standard dei conteggi stessi. Nel caso della distribuzione di Poisson, la deviazione standard e quindi l'incertezza associata al valore di conteggio è data dalla radice quadrata dello stesso. Per un determinato valore di conteggio C_i , l'incertezza ad esso associata è quindi $\sigma_i = \sqrt{C_i}$. L'incertezza σ_i' associata ai conteggi a cui è stato sottratto il fondo diventa quindi:

$$\sigma_i' = \sqrt{\sigma_i^2 + \sigma_B^2} \quad (2.3.14)$$

dove σ_B è l'incertezza associata al valore di fondo B calcolato secondo il procedimento descritto in precedenza.

L'errore associato alla misura dell'area netta dopo la correzione ulteriore dell'area dei picchi dovuti ai radionuclidi naturali è esprimibile come:

$$\sigma_S = \sqrt{\sigma_{A_n}^2 + \sigma_I^2} \quad (2.3.15)$$

dove σ_{A_n} è l'errore associato all'area netta calcolata attraverso il fitting della (2.3.7) e σ_I è l'incertezza associata al valore I della (2.3.9).

Anche l'incertezza associata all'Attività A relativa a un singolo picco è calcolata attraverso il metodo di propagazione degli errori ed è esprimibile attraverso:

$$\sigma_A = A \cdot \sqrt{\left(\frac{\sigma_S}{S}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_V}{V}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_\varepsilon}{\varepsilon}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_y}{y}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_k}{k}\right)^2} \quad (2.3.16)$$

dove S e σ_S sono rispettivamente il valore di area netta del picco e incertezza ad esso associata, V e σ_V sono il valore della massa del campione e incertezza ad essa associata, ε e σ_ε sono rispettivamente efficienza e relativa incertezza associata a un determinato picco, y e σ_y sono rispettivamente yield del picco considerato e sua incertezza, k e σ_k sono rispettivamente fattore di correzione e incertezza ad esso

associata. Nel calcolo dell'incertezza del fattore di correzione si tiene conto anche dell'incertezza, riportata in libreria, associata al tempo di dimezzamento del radionuclide.

L'incertezza associata all'Attività media nel caso di un radionuclide avente N picchi nello spettro è espressa attraverso la:

$$\sigma_{A_{media}} = \sqrt{\frac{1}{\sum_{i=1}^N \sigma_{A_i}^2}} \quad (2.3.17)$$

Capitolo 3

3.1 Utilizzo di radioisotopi in Medicina Nucleare

La Medicina Nucleare è un settore della Medicina che fa uso di farmaci ai quali sono stati legati dei radionuclidi. Questi composti vengono chiamati radiofarmaci e vengono somministrati al paziente per finalità diagnostiche o terapeutiche.

Radioisotopi usati per fini diagnostici

La diagnostica medico-nucleare comporta la somministrazione nell'organismo umano di radiofarmaci usati come traccianti di un certo fenomeno biologico e che permettono quindi l'osservazione di determinate regioni dell'organismo attraverso la formazione di immagini. Le principali caratteristiche di un radionuclide ideale destinato alla preparazione di un radiofarmaco sono:

- tempo di dimezzamento adeguato per permettere l'acquisizione dell'immagine, ma non troppo lungo in modo da evitare di somministrare al paziente una dose ingiustificata per lo scopo dell'esame;
- attività specifica e purezza radionuclidica alte;
- energia e tipo di radiazione adeguata sia per il sistema di imaging che per la radioprotezione del paziente;
- pronta disponibilità e basso costo di produzione;
- proprietà chimiche che permettano di legarsi facilmente a molecole di interesse biologico.

I radioisotopi usati principalmente in diagnostica sono divisibili in due tipi, in base alla loro modalità di decadimento: radioisotopi emittenti gamma e radioisotopi emittenti β^+ .

Radionuclidi gamma emittenti

Nella pratica clinica, nonostante la quasi totale assenza di isotopi del tecnezio in natura (il più stabile ha un'emivita di 4 milioni di anni) non permetta ad esso di entrare facilmente a far parte della struttura delle molecole biologiche, il radionuclide più utilizzato tra i gamma emittenti è il ^{99m}Tc , che, legato a determinate molecole, viene usato come tracciante per diverse vie metaboliche e quindi per lo studio funzionale o la stadiazione di diverse patologie. Questo radioisotopo ha un tempo di dimezzamento di 6 ore ed, essendo metastabile, emette solo radiazioni gamma. Il ^{99m}Tc e altri tipi di radionuclidi gamma emittenti vengono utilizzati per la produzione di immagini da fotone singolo; la principale applicazione si trova nella Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), che permette l'acquisizione di immagini della biodistribuzione di un radiofarmaco in un volume (al limite il corpo intero) sottoposto ad indagine. Possono essere utilizzate anche delle tecniche di analisi di tipo planare, che prevedono l'acquisizione della proiezione, sul piano del rivelatore, della distribuzione del radionuclide nel paziente solamente da un certo angolo di vista; questo tipo di analisi fornisce informazioni utili, ma gravate dalla interferenza dei tessuti sovrapposti o sottoposti a quelli di interesse, ma è risultata storicamente comunque utile ai fini diagnostici, per esempio nelle scansioni delle ossa. Nella SPECT, invece, vengono acquisite diverse proiezioni planari da diversi angoli ottenendo così una serie di immagini che permettono, tramite opportuni algoritmi di ricostruzione, di ottenere mappe tridimensionali della concentrazione del tracciante. Queste tecniche si differenziano dalle altre tecniche di imaging medico in vivo (come ad esempio la tomografia computerizzata, TC) a causa della loro capacità di fornire accurate informazioni per un'ampia gamma di processi biologici. Mentre le tecniche trasmissive forniscono una valutazione morfologica delle strutture corporee, quelle emissive forniscono immagini prevalentemente di tipo metabolico e funzionale, monitorando il livello di attività biologica degli organi o tessuti considerati. La tecnologia che permette la formazione di questo tipo di immagini ha alla base dei rivelatori che emettono fotoni luminosi se colpiti da radiazione gamma (scintillatori), come lo NaI(Tl). Oltre al già citato ^{99m}Tc , che può essere utilizzato per marcare diversi tipi di farmaci, possono

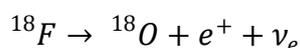
venire utilizzati anche altri tipi di radioisotopi gamma emittenti, in funzione della loro possibilità di marcare determinate molecole, al fine di essere captati dal particolare organo in esame.

Radiofarmaci marcati con isotopi emettitori di positroni (β^+)

Un altro tipo di radionuclidi largamente utilizzati in Medicina Nucleare, a scopo diagnostico, sono gli emettitori β^+ ; essi vengono utilizzati negli esami tomografici segmentari e totali del corpo attraverso la PET (Positron Emission Tomography). Questa tecnica permette di studiare selettivamente la distribuzione regionale e la cinetica di un processo biochimico fornendo immagini di tipo funzionale. Per questo motivo, è usata maggiormente per l'individuazione di possibili cellule tumorali, ma trova anche applicazione negli studi neurologici attraverso l'analisi di immagini funzionali del cervello.

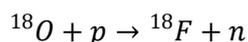
Le immagini vengono ottenute tramite l'uso di opportuni traccianti marcati con isotopi emettitori di positroni; questi ultimi, una volta emessi, percorrono uno spazio proporzionale alla loro energia cinetica prima di annichilare con un elettrone del mezzo attraversato e produrre contemporaneamente due fotoni da 511 keV, emessi a 180° tra di loro. La rivelazione di queste coppie di fotoni in coincidenza permette di ottenere informazioni sulla posizione spaziale nella quale si è verificata l'annichilazione delle particelle. I rivelatori, anche in questo caso scintillatori, come l'Ortosilicato di Lutezio (LSO), vengono disposti ad anello e sono affiancati ad un sistema di fotomoltiplicatori che rivelano gli eventi di scintillazione che si verificano in coincidenza temporale. Attraverso questo processo si ottiene quindi una distribuzione della concentrazione del radiofarmaco nell'organismo, la quale contiene informazioni quantitative e qualitative sulla fisiologia dei tessuti.

I radioisotopi più comunemente usati sono il ^{18}F , con $T_{1/2}=109.8$ min, ^{11}C , con $T_{1/2}=20.3$ min, ^{15}O con $T_{1/2}=2$ min e ^{13}N con $T_{1/2}=10$ min. Il primo emette positroni secondo la reazione:



Il fatto che la maggior parte di questi radionuclidi siano isotopi di elementi presenti nelle molecole organiche naturali fa sì che la loro introduzione al posto del corrispondente nucleo stabile non alteri le proprietà farmacologiche della molecola in cui avviene la sostituzione, che pertanto manterrà inalterato il proprio comportamento in vivo. Un altro vantaggio di questi isotopi è l'elevata attività specifica con cui vengono prodotti; essa permette di limitare la quantità di tracciante iniettato, riducendo così i rischi di tossicità e di alterazione dello studio in corso. Un'altra possibilità offerta, invece, dal breve tempo di dimezzamento di questi radionuclidi è quella di poter eseguire delle indagini consecutive sullo stesso paziente con due traccianti diversi.

Il ^{18}F non è presente in natura, per cui viene prodotto mediante l'utilizzo di un ciclotrone: si bombarda un bersaglio liquido di H_2^{18}O con dei protoni secondo la reazione:



avendo così la produzione del ^{18}F e di un neutrone. Il ^{18}F viene sostituito con un processo chimico a un gruppo OH della molecola di glucosio, andando a formare fluoro-desossiglucosio (FDG), analogo del glucosio e dalle proprietà metaboliche molto simili.

Radioisotopi usati per fini terapeutici

Esistono anche alcuni tipi di radiofarmaci che non hanno un'applicazione di tipo diagnostico, ma vengono utilizzati a scopi terapeutici. Anche in questo caso, il radionuclide viene legato ad alcuni farmaci o molecole biologiche che lo portano a localizzarsi nell'organo o tessuto di interesse, in modo da poter irradiare le cellule malate provocandone l'inattivazione e la morte. I radioisotopi largamente usati nel trattamento terapeutico sono gli emettitori β^- ; ultimamente, sono stati introdotti anche gli emettitori alfa.

Radioisotopi emettitori β^-

Un esempio interessante di questo tipo di radioisotopi è lo ^{131}I , usato per il trattamento di una varietà di patologie della tiroide (ipertiroidismo, adenomi, carcinoma della tiroide). La dose assorbita rilasciata ai tessuti da questo radionuclide, è essenzialmente dovuta alle particelle beta, che hanno un range nei tessuti di pochi millimetri, molto minore rispetto a quello delle radiazioni gamma. Questo perché le radiazioni provenienti dai radiofarmaci emittenti gamma, essendo questi usati in ambito diagnostico, non devono essere fermate dai tessuti dell'organismo umano, dato che, in quel caso, non verrebbero rilevate dagli strumenti di misura. In un contesto terapeutico, invece, l'obiettivo è colpire le cellule tumorali e ridurre al minimo la dose rilasciata ai tessuti sani. Per questo motivo vengono usati dei radioisotopi emettenti un tipo di radiazione con un potere penetrante relativamente basso. Nell'ambito della terapia radiometabolica dei carcinomi tiroidei lo Iodio è un elemento particolarmente indicato perché la tiroide è in grado di metabolizzarlo totalmente. Inoltre, è necessario distinguere due tipi di trattamento: la terapia ablativa con ^{131}I dei residui tiroidei e la terapia radiometabolica del tessuto tiroideo neoplastico recidivo.

La terapia ablativa con ^{131}I viene effettuata a seguito dell'exeresi chirurgica. A seguito della rimozione della neoplasia si intende eliminare, attraverso l'utilizzo dello ^{131}I , eventuali microfocolai neoplastici all'interno dei residui tiroidei, al fine di evitare recidive. La somministrazione di un'attività terapeutica di ^{131}I consente inoltre di eseguire, nei giorni successivi al trattamento, una scintigrafia corporea totale ad alta sensibilità.

Un altro tipo di radiofarmaco beta emettitore usato in campo oncologico è il ^{90}Y , che trova applicazione nel trattamento di alcuni tumori di tipo neuroendocrino ed anche nella Radioterapia Interna Selettiva (SIRT) per il trattamento di tumori epatici localizzati che non possono essere rimossi chirurgicamente.

Questi ultimi possono avere origine nel fegato o possono essere stati diffusi al fegato da altre parti del corpo. Il ^{90}Y emette radiazioni beta (di energia massima di 2.3 MeV) con un range medio di 2,5 mm nel tessuto umano e ha un tempo di dimezzamento di 64 ore; più del 97% della radiazione emessa viene assorbita nel tessuto tumorale, nel corso delle prime due settimane successive al trattamento.

Un'altra importante applicazione dei radiofarmaci emettitori β^- si ha nella terapia palliativa del dolore causato da metastasi ossee. La sintomatologia dolorosa è quasi sempre presente nei pazienti portatori di queste metastasi e richiede spesso impegnativi trattamenti analgesici. Il dolore osseo deriva da diversi fattori e diviene spesso di tipo profondo e difficilmente controllabile. La terapia analgesica rimane l'approccio fondamentale, da graduare secondo le necessità cliniche. Accanto ad essa, si pongono altri tipi di trattamento, di rilevante importanza, atti a ritardare la progressione della malattia e migliorare la qualità della vita.

Nel caso vi sia la presenza di metastasi ossee disseminate, la ricerca si è indirizzata verso la ricerca di molecole osteotrope, nel tentativo di realizzare un'irradiazione periferica dei nidi neoplastici. I radiofarmaci osteotropi, attraverso l'emissione, nel range di qualche millimetro, di radiazioni beta a elevato potere ionizzante, capaci di irradiare per contatto la massa neoplastica, mirano quindi a distruggere o perlomeno bloccare la replicazione cellulare della neoplasia. Nel corso degli anni, sono stati proposti diversi radiofarmaci che potessero avere un ruolo significativo nel trattamento delle metastasi ossee. Alcuni esempi si possono trovare nel ^{32}P -fosfato o nel ^{89}Sr -cloruro. Quest'ultimo, in particolare, è un vero e proprio tracciante del calcio, in quanto appartiene allo stesso gruppo periodico. A differenza del primo il suo accumulo è esclusivamente osseo. Nella tabella seguente sono riportati range ed energia massimi delle particelle beta relative a diversi tipi di radiofarmaci osteotropi per la terapia metabolica.

Radiofarmaco	$E_{\beta_{max}}$ (MeV)	Range max (mm)
^{32}P -fosfato	1.71	7.9
^{89}Sr -cloruro	1.46	6.7
^{186}Re -HEDP	1.07	4.7
^{153}Sm -EDTMP	0.84	2.5

Radioisotopi emettitori α

Un altro tipo di radionuclidi di grande interesse per le applicazioni terapeutiche sono gli emettitori alfa, in quanto la loro caratteristica di emettere particelle di elevata energia, con una profondità di penetrazione molto ridotta nei tessuti, può risultare determinante in diversi tipi di trattamento. In genere, il loro ridotto utilizzo in campo medico-nucleare trova la sua origine nella difficoltà di marcare molecole organiche con atomi pesanti, quali gli emettitori alfa. Il ^{223}Ra -cloruro riesce a sovvertire questo svantaggio in quanto è una molecola che presenta una struttura molto semplice.

I vantaggi di questi radioisotopi derivano essenzialmente dalla loro modalità di decadimento:

- alto trasferimento lineare di energia (LET) e quindi alto tasso di distruzione delle cellule malate;
- il basso range delle particelle alfa nei tessuti permette l'irradiazione quasi esclusiva delle metastasi riducendo la dose di radiazione ai tessuti sani;
- Possibilità di avere a disposizione alte attività specifiche.

Nel campo del trattamento da metastasi ossee, è stato osservato come gli emettitori alfa siano migliori candidati per questa terapia rispetto agli emettitori beta, come confermato dai risultati di esperimenti condotti confrontando le capacità di assorbimento nel tessuto osseo di questi due tipi di emettitori. Sono state infatti analizzate le biodistribuzioni di due tipi di radionuclidi alfa e beta, rispettivamente il ^{223}Ra e lo ^{89}Sr , in topi a cui erano state impiantate delle cellule cancerogene. Si è notato in particolare che la distribuzione del ^{223}Ra era concentrata prevalentemente nella struttura ossea e la sua presenza in altri tessuti era molto ridotta. Inoltre, grazie

al minore range e alla maggiore energia delle particelle alfa rispetto alle particelle beta, è possibile irradiare in maniera più selettiva ed efficace il tessuto malato interessato. Ciò permette il trattamento di metastasi disseminate e di piccole dimensioni. Visto che permettono di irradiare il tessuto in maniera più localizzata e a maggior energia rilasciata per singolo decadimento, tramite l'uso di particelle alfa, si riesce a ottenere lo stesso effetto degli emettitori beta somministrando una dose di radiofarmaco minore.

Metodi di produzione dei radionuclidi

I radionuclidi utilizzati in Medicina Nucleare vengono prodotti artificialmente mediante l'uso di:

- acceleratori di particelle cariche: i ciclotroni. Essi sono usati ad esempio per la produzione del ^{18}F usato nei radiofarmaci per gli esami PET;
- reattori nucleari con processi di cattura neutronica;
- reattori nucleari con processi di fissione;
- generatori.

Il ^{223}Ra , che è il radionuclide di interesse per questo lavoro di tesi, viene prodotto tramite generatore. Questo sistema permette di disporre per un tempo adeguato anche di nuclei radioattivi a tempo di dimezzamento breve. Come discusso nel Capitolo 1, se un radionuclide genitore ha un tempo di dimezzamento molto maggiore di quello del figlio, si riesce a raggiungere uno stato di equilibrio tale per cui l'attività del figlio, trascorso un sufficiente intervallo di tempo, risulta uguale a quella del padre. Pertanto, se le proprietà chimico-fisiche dei due radionuclidi sono tali da permettere di separarli facilmente, è possibile disporre dell'elemento figlio, a breve vita, all'interno del generatore, per un periodo di tempo che dipende dal tempo di dimezzamento più lungo del genitore. Un generatore permette quindi la separazione tra genitore e figlio, effettuata per via chimica se i due appartengono a specie chimiche diverse; è inoltre possibile effettuare la suddetta operazione ciclica ripetuta mantenendo inalterate le qualità farmaceutiche.

Come detto in precedenza, il ^{223}Ra viene ottenuto, come figlio del ^{227}Th , attraverso un generatore caricato con $^{227}Ac/^{227}Th$ all'equilibrio, con un tempo di dimezzamento

di 21.8 anni. La materia prima di produzione è data da ^{227}Ac in una soluzione di acido cloridrico. Trascorso un tempo appropriato per raggiungere la quantità di concentrazione desiderata, viene prelevata la soluzione dall'interno del generatore attraverso un processo di evaporazione dell'HCl e scioglimento del prodotto in una nuova soluzione. Questa contiene quindi una miscela di ^{227}Ac con i suoi figli ^{227}Th e ^{223}Ra . Attraverso un processo di separazione delle specie chimiche coinvolte, si estrae la soluzione di ^{223}Ra da quella dei suoi progenitori, che viene rimessa nel generatore. A questo punto, la soluzione di ^{223}Ra viene ulteriormente purificata e trasferita nel contenitore finale. Nella figura seguente è mostrato uno schema a blocchi che riassume brevemente questo procedimento di produzione.

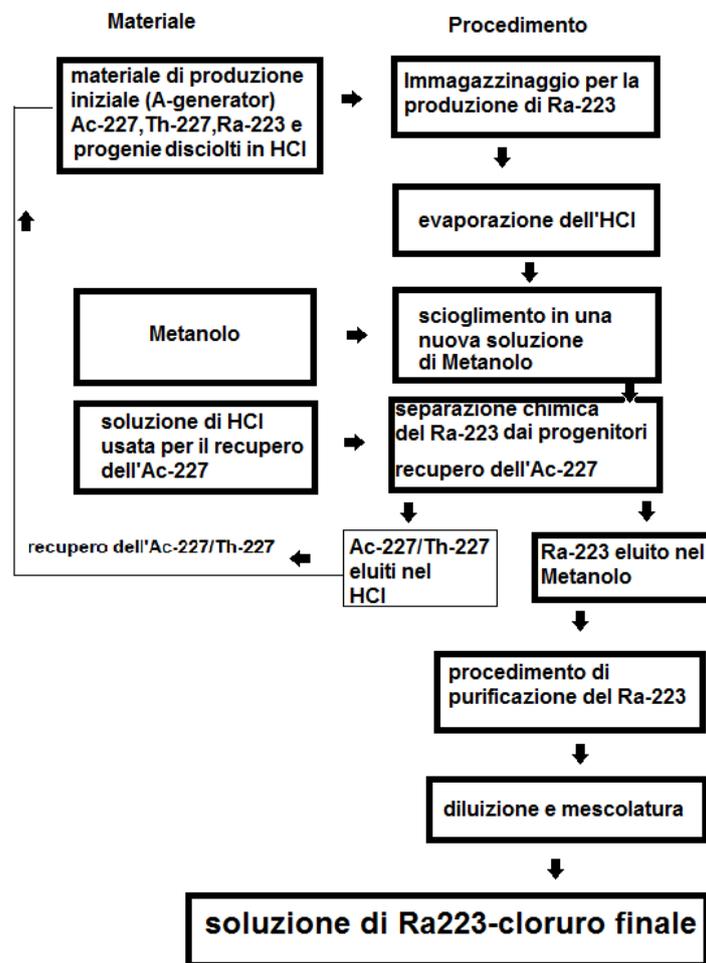


Fig. 3.1. Processo di produzione del ^{223}Ra .

Questo rende la produzione di ^{223}Ra molto più economica rispetto a quella di altri emettitori alfa. I materiali iniziali di produzione sono ottenuti dall'irradiazione con

neutroni del ^{226}Ra ; per questo motivo, è possibile trovare anche tracce di ^{226}Ra o ^{228}Th nel radiofarmaco di ^{223}Ra , dovute proprio al processo di produzione.

Requisiti di sicurezza e qualità dei radiofarmaci

Tutti i prodotti farmaceutici devono rispettare determinati requisiti di sicurezza e qualità. Infatti, i farmaci approvati per l'impiego umano hanno le caratteristiche e le modalità di prova descritte nella farmacopea europea. In particolare, per ogni tipo di farmaco, esiste una sua specifica monografia, che indica nel dettaglio quali devono essere le caratteristiche e i parametri di qualità da rispettare. Per questo motivo, ci sono diversi test che vanno effettuati sui radiofarmaci, quali il test del pH o i test di purezza radionuclidica e radiochimica. In questo lavoro di tesi, è stato effettuato un test di purezza radionuclidica su diversi lotti di radiofarmaco. Questa grandezza è definita come:

$$\text{Purezza} = 100 \cdot \frac{\text{Attività del radionuclide considerato}}{\text{Attività totale}} \quad (3.1.1)$$

La misura di questo valore è quindi volta alla ricerca dei contaminanti, la cui presenza porta alla somministrazione di una dose di radiazione ingiustificata al paziente e complica le procedure relative allo smaltimento dei rifiuti radioattivi.

Nel caso di un radiofarmaco prodotto attraverso generatore, la maggiore impurezza è data dall'eventuale presenza del radionuclide genitore (breakthrough del genitore); nonostante questo, esiste anche la possibilità che il prodotto finale contenga anche tracce di altri contaminanti dovuti al processo di produzione.

3.2 ^{223}Ra -cloruro

Il ^{223}Ra -cloruro è un radiofarmaco di recente introduzione volto al trattamento delle metastasi ossee derivanti dal tumore della prostata.

Il radionuclide usato nella produzione di questo farmaco è il ^{223}Ra : esso è un emettitore alfa con un tempo di dimezzamento di 11,4 giorni, che è sufficientemente lungo da poterne permettere la produzione e la distribuzione. Dalla catena di decadimento del ^{223}Ra si nota che le prime tre particelle alfa hanno emissioni molto ravvicinate temporalmente ed hanno energie tra i 5 e i 7 MeV. La quarta particella alfa è emessa dal ^{211}Bi , prodotto a seguito dal decadimento del beta emettitore ^{211}Pb , che ha un tempo di dimezzamento di 36 minuti. L'isotopo finale stabile di questa catena di decadimento è il ^{207}Pb . Oltre all'emissione di particelle beta e alfa, il ^{223}Ra e alcuni elementi della sua progenie emettono anche delle radiazioni gamma. La catena di decadimento del ^{223}Ra è presentata nella seguente figura, dove sono indicati i tempi di dimezzamento della progenie e le loro rispettive modalità di decadimento.

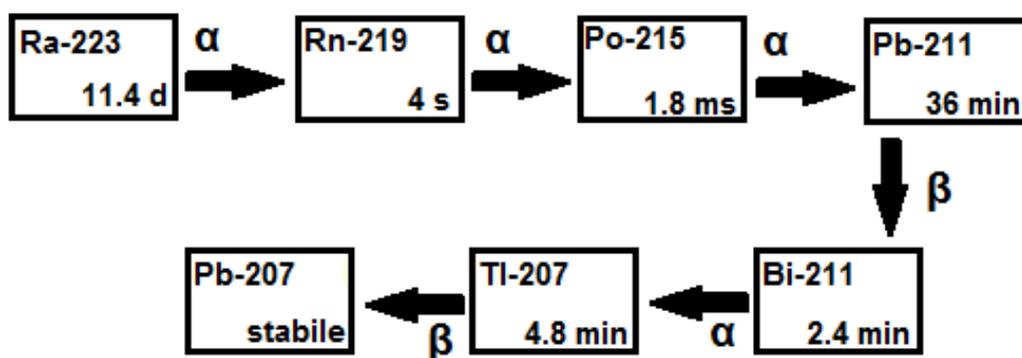


Fig. 3.2. Catena di decadimento del Radio-223.

La sua energia totale di decadimento viene emessa per il 95,3% sottoforma di particelle alfa, per il 3,6% sottoforma di particelle beta e il restante 1,1% viene emesso sottoforma di radiazione X e gamma. Nella tabella sottostante sono indicate le principali emissioni del ^{223}Ra e dei suoi figli:

Radionuclide	Emissione	Yield (%)	Energia (MeV)
Ra-223	particella α	52,6	5,716
		25,7	5,606
		9,20	5,539
		9,20	5,747
		2,27	5,433
		1,00	5,501
		1,00	5,871
		0,32	5,857
		0,15	5,287
	fotone γ	13,70	0,2694
		5,62	0,1542
		3,93	0,3239
		3,22	0,1442
		2,79	0,3383
		1,27	0,4450
		1,192	0,1223
		0,685	0,1586
		0,48	0,3717
		0,219	0,3429
		0,206	0,3284
Rn-219	particella α	80,0	6,4200
		12,00	6,5500
		7,40	6,8200
	fotone γ	10,80	0,2710
		6,37	0,4018
		0,119	0,1306
		0,073	0,2935
Po-215	particella α	100,00	7,3862
Pb-221	particella α beta	91,30	1,3720
	fotone γ	3,78	0,4049
		3,52	0,8320
		1,76	0,4270

		0,617	0,7665
Bi-211	particella	16,23	6,2780
		83,77	6,6220
	fotone γ	12,91	0,3510
Tl-207	particella beta	9,72	1,4230
	fotone γ	0,26	0,8978

Come già detto in precedenza, il ^{223}Ra viene usato nella terapia palliativa del dolore da metastasi ossee. In particolare, esso è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, che sono stati categorizzati come non idonei a ricevere un trattamento di chemioterapia, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note. Il ^{223}Ra sostituisce il Calcio nella formazione della componente minerale dell'osso e si accumula nelle diverse aree ad alta attività metabolica a livello osseo, cioè nelle metastasi. Esso agisce in modo molto localizzato e mirato; a differenza degli altri radiofarmaci beta emittenti, la dose è rilasciata al tessuto quasi totalmente sotto forma di radiazione alfa, che presenta un range dell'ordine dei μm nei tessuti. Per questo motivo, la dose necessaria al trattamento del tessuto considerato viene ottenuta tramite la somministrazione di un'attività di radiofarmaco minore rispetto a quella dei beta emittenti. Tale effetto terapeutico molto mirato del ^{223}Ra ha mostrato una effettiva distruzione delle cellule metastatiche, oltre a un evidente effetto di palliazione del dolore. Esso porta anche ad un significativo aumento della sopravvivenza dei pazienti, come dimostrato da recenti studi clinici.

Capitolo 4

4.1 Preparazione dei campioni

Il radiofarmaco ^{223}Ra -cloruro viene messo in commercio in vial contenenti 6 ml di soluzione e con un'Attività di 6 MBq/vial; l'Attività nominale del ^{223}Ra è quindi di 1 MBq/ml. In questo lavoro di tesi è stata effettuata l'analisi di una serie di campioni di radiofarmaco residuo e disponibile in seguito alle somministrazioni eseguite presso il reparto di Medicina Nucleare del Policlinico S.Orsola-Malpighi di Bologna.

Dalle considerazioni presentate nel capitolo 2, si nota che ogni calibrazione in efficienza è riferita ad una prefissata disposizione geometrica relativa di sorgente e rivelatore. Al Policlinico S.Orsola-Malpighi sono disponibili una serie di geometrie di misura prefissate, adeguate alle tipologie di campioni analizzati, per le quali sono state effettuate sperimentalmente le calibrazioni. Le geometrie disponibili per la misura sono di vario tipo: beaker di Marinelli da 1000 cm^3 , beaker di Marinelli da 450 cm^3 , bicchiere da 50 cm^3 a contatto con il rivelatore, vial da 5 cm^3 a contatto con il rivelatore, vial da 5 cm^3 a 6 cm dal rivelatore, vial da 1 cm^3 a 6 cm dal rivelatore e sorgente di tipo puntiforme a 6 cm dal rivelatore.

Dato che i vial con i quali viene messo in commercio il ^{223}Ra -cloruro sono diversi dai vial usati nelle calibrazioni, è stato necessario decidere quale delle geometrie di misura disponibili usare. La scelta è ricaduta, dato che il ^{223}Ra -cloruro è disponibile nello stato di liquido, sulla geometria del vial contenente un volume di 5 cm^3 di soluzione, posto a 6 cm dal rivelatore. Per questo motivo, il contenuto dei vial originali del radiofarmaco è stato prelevato, pesato attraverso l'uso di una bilancia analitica di precisione e trasferito, tramite l'utilizzo di siringhe, in vial conformi con la geometria scelta. Inizialmente, è stato pesato il vial senza soluzione; questo valore è stato poi sottratto dal peso del vial con all'interno la soluzione di radiofarmaco; il peso del

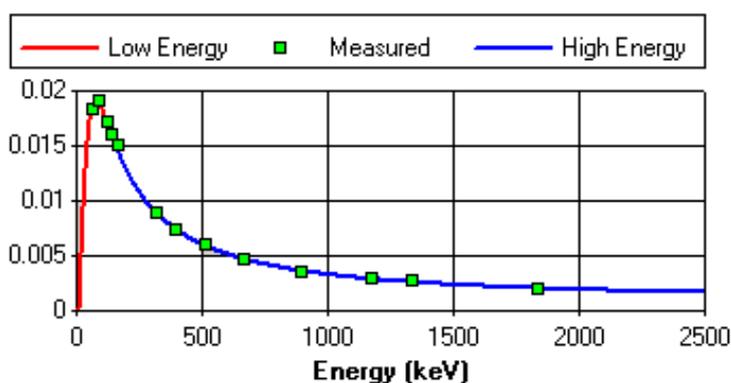
^{223}Ra -cloruro è stato quindi ottenuto per differenza. Nei casi in cui non si disponeva di un lotto contenente abbastanza soluzione di ^{223}Ra -cloruro per raggiungere il valore di 5 cm^3 previsto dalla geometria di misura, si è portata la quantità disponibile a volume diluendola in una opportuna quantità di soluzione acquosa, utilizzando un metodo analogo a quello descritto sopra, ovvero misurando il volume a partire dal peso. La misura è stata effettuata su 18 lotti di radiofarmaco aventi diverse date di riferimento, varianti in un intervallo da 10 a 4 mesi prima della data di misura.

4.2. Acquisizione dei campioni

Ogni campione è stato poi analizzato utilizzando uno spettrometro gamma con rivelatore a semiconduttore HPGe, disponibile presso il servizio di Fisica Sanitaria del Policlinico; esso è provvisto di un analizzatore multicanale digitale (Areva Canberra, distribuito in Italia da TNE, Milano) ed un rivelatore di radiazioni gamma HPGe, di efficienza relativa del 30% e con risoluzione di 1.8 keV a 1332 keV. Le calibrazioni in efficienza di cui al paragrafo precedente, sono state eseguita tra 59 e 1836 keV tramite una sorgente multipicco certificata, prodotta in un laboratorio di standardizzazione (Areva CERCA LEA, Francia). Le calibrazioni sono state eseguite secondo gli standard IEC 61452 (IEC, 1995) utilizzando il software Genie 2000 (Canberra, Meriden, USA), che è lo stesso utilizzato per l'analisi delle misure dei campioni di radiofarmaco. La calibrazione per la geometria di misura usata è stata effettuata precedentemente, a distanza di circa un anno dalle misure del presente lavoro; prima di iniziare le misure sui diversi lotti, è stato quindi necessario eseguire un controllo sulle curve di calibrazione in energia ed efficienza già presenti. Tale controllo è stato eseguito tramite il seguente procedimento. Innanzitutto, è stata acquisita ed elaborata attraverso il già citato software Genie 2000 una misura dello spettro relativo alla sorgente di calibrazione corrispondente alla geometria scelta. In seguito, sono stati confrontati i valori delle Attività dei radionuclidi calcolati dal software con quelli riportati nel certificato di calibrazione. A causa del tempo trascorso dalla data di produzione della sorgente di calibrazione, alcuni radionuclidi presenti nella sorgente di

calibrazione erano già decaduti al momento della misura di controllo e di conseguenza non venivano rivelati dallo strumento. Le Attività di questi radionuclidi non sono state quindi prese in considerazione nella procedura di controllo. La suddetta operazione ha mostrato che i valori di Attività dei radionuclidi forniti dal software e quelli del certificato di calibrazione coincidevano entro le incertezze sperimentali; non è stato quindi necessario procedere con un'operazione di ricalibrazione.

Nella figura seguente è riportata la curva della calibrazione relativa all'efficienza usata nelle misurazioni.



$$\ln(\text{Eff}) = -1.473e+001 + 4.937e+000 \cdot \ln(E) - 5.659e-001 \cdot \ln(E)^2$$

$$\ln(\text{Eff}) = -1.199e+001 + 4.901e+000 \cdot \ln(E) - 8.991e-001 \cdot \ln(E)^2 + 4.638e-002 \cdot \ln(E)^3$$

Fig. 4.1. Curva di calibrazione in efficienza utilizzata.

4.3 Modalità di analisi degli spettri

Per l'analisi e l'elaborazione dello spettro gamma relativo ad ogni campione è stato utilizzato il software Genie 2000, nel quale sono implementati degli algoritmi finalizzati all'elaborazione dello spettro gamma, come descritto nel capitolo 2, e che consentono inoltre la propagazione delle incertezze. La sequenza di analisi utilizzata per i vari campioni prevede diverse operazioni di elaborazione di uno spettro gamma: ricerca dei picchi con metodo della derivata seconda, calcolo dell'area netta di un picco, correzione della suddetta area tramite la sottrazione dell'area dei picchi di fondo, calcolo dell'efficienza relativa a un certo picco, identificazione dei radionuclidi presenti nella sorgente, calcolo della rispettiva Attività e calcolo della MDA. Tutte le Attività

sono state calcolate alla data di riferimento del radiofarmaco.

Negli algoritmi implementati nel software viene fornita la possibilità di impostare valori di parametri relativi agli algoritmi implementati in ogni step, quali livelli di tolleranza e threshold, permettendo una ottimizzazione nel funzionamento dell'intera sequenza di analisi e quindi nell'accuratezza dei risultati finali. Nello step riguardante la ricerca dei picchi, ad esempio, il programma fornisce la possibilità di impostare un valore di threshold per eliminare eventuali falsi negativi, che possono verificarsi a causa di una bassa statistica o dalla particolare forma dei picchi: nell'algoritmo utilizzato è stato impostato un valore ottimale che permettesse di riconoscere i picchi più significativi di ogni radionuclide e al contempo eliminare le false rivelazioni. Inoltre, l'intervallo energetico nel quale è stata effettuata la ricerca dei picchi va da 80 keV fino a 2038 keV.

Per quanto riguarda l'identificazione dei radionuclidi all'interno della sorgente, l'algoritmo usato dal Genie 2000 consiste nel costruire una matrice di possibili identificazioni confrontando i valori delle emissioni di ogni entry nella libreria fornita con i picchi rilevati nello spettro. Inizialmente, vengono considerati i radionuclidi per i quali esiste almeno una corrispondenza con uno dei picchi trovati nello spettro, entro una determinata tolleranza energetica impostata dall'utente. Ad ognuno di questi radionuclidi viene quindi assegnato un parametro, detto indice di confidenza: solamente quelli aventi indice di confidenza maggiore di un certo valore di threshold impostabile anche manualmente verranno poi inclusi nel report presentato all'utente. L'indice di confidenza iniziale assegnato è pari a 1.0. Questo valore viene poi ridotto da tre diverse funzioni di penalizzazione:

-la prima tiene conto dei picchi del radionuclide presenti in libreria che non hanno avuto alcun riscontro con i picchi trovati nello spettro e sottrae all'indice di confidenza un valore proporzionale allo yield di questi picchi non trovati. Per i picchi non trovati aventi un'area netta attesa minore del corrispondente valore di MDA (espressa in unità di area netta di picco) questa correzione non viene applicata;

- la seconda funzione di penalizzazione usata tiene conto sia dell'intervallo di tempo Δt intercorso tra la data di riferimento del campione in esame e l'istante di inizio della

misura con il rivelatore, sia del tempo di dimezzamento del radionuclide $T_{1/2}$. La suddetta funzione ha una forma del tipo:

$$g \propto e^{-\left(\frac{\Delta t}{T_{1/2}}\right)^2} \quad (4.2.10)$$

A causa della presenza di questa funzione gli indici di confidenza ottenuti per i radionuclidi a basso tempo di dimezzamento in questo lavoro sono in genere molto bassi, dato che le misure sono state eseguite diversi mesi dopo la data di riferimento del radiofarmaco;

- la terza funzione di penalizzazione per la quale viene moltiplicato l'indice di confidenza tiene conto della differenza di energia ΔE_i tra il fotopicco i -esimo trovato nello spettro e il suo corrispondente valore riportato in libreria. Essa ha la forma:

$$f(\Delta E_i) = \exp\left(\frac{-\frac{0.16}{(ETOL)^2} (\Delta E_i)^2 y_i}{\sum_i y_i}\right) \quad (4.2.11)$$

dove ETOL è la tolleranza energetica fissata dall'utente e y_i è la yield relativa al picco i -esimo.

I picchi trovati nello spettro che non hanno alcuna corrispondenza con i nuclidi presenti nella libreria, o che hanno corrispondenza con un nuclide al quale è stato assegnato un indice di confidenza minore del threshold impostato, vengono marcati come picchi non identificati. I suddetti parametri di threshold e tolleranza vanno impostati in maniera tale da identificare correttamente tutti i picchi effettivamente presenti nello spettro e al contempo evitare false identificazioni.

Nell'analisi delle misure effettuate per questo lavoro di tesi sono state utilizzate due librerie differenti per il riconoscimento dei radionuclidi presenti nel campione. La prima libreria è stata usata per verificare principalmente che l'Attività del ^{223}Ra alla data di riferimento del radiofarmaco fosse confrontabile con quella nominale; a questo proposito, sono stati impostati i tempi di dimezzamento del ^{223}Ra ($T_{1/2}=11.43$ giorni) per quest'ultimo e per tutta la sua progenie, a causa della loro condizione di equilibrio secolare. Inoltre, al fine di ricercare l'eventuale presenza di ^{227}Ac ($T_{1/2}=21.8$ anni)

attraverso le emissioni gamma del figlio ^{227}Th ($T_{1/2}= 18.68$ giorni), è stato assegnato a quest'ultimo il tempo di dimezzamento del genitore in quanto i due radionuclidi si trovano anch'essi in condizione di equilibrio secolare. Non è stato possibile ricercare direttamente la presenza di ^{227}Ac perché questo radionuclide non ha emissioni gamma con uno yield significativo. La seconda libreria è stata usata per ricercare l'eventuale presenza dei due contaminanti (^{226}Ra di $T_{1/2}=1600$ anni e ^{228}Th di $T_{1/2}=1.912$ anni) derivanti dal processo di produzione e della loro progenie avente delle emissioni gamma con uno yield significativo; i tempi di dimezzamento dei due capostipiti e della loro progenie sono stati assegnati seguendo un ragionamento analogo a quello descritto in precedenza, in quanto anche i componenti di queste due catene di decadimento sono in condizioni di equilibrio secolare tra loro. Inoltre, nei campioni con data di riferimento meno recente, dove l'Attività iniziale del ^{223}Ra dovrebbe essere trascurabile, per aumentarne la rivelabilità, è stata ricercata la presenza di ^{227}Ac non solo attraverso le emissioni del ^{227}Th , ma anche attraverso le emissioni del ^{223}Ra e della sua progenie; questo perché il ^{223}Ra presenta diverse emissioni a yield significativo, come indicato nella relativa tabella presente nel Capitolo 3. Per questo il tempo di dimezzamento assegnato loro in questa seconda libreria è proprio quello del ^{227}Ac . In questo modo, il ^{223}Ra trovato viene considerato come prodotto dal ^{227}Ac , anche in questo caso in condizione di equilibrio secolare, e quindi come testimone della presenza, alla data di riferimento del radiofarmaco, del suo progenitore.

4.4 Valutazione della purezza radionuclidica

La purezza radionuclidica è stata valutata secondo la formula (3.1.1)

$$\text{Purezza \%} = 100 \cdot \frac{\text{Attività } ^{223}\text{Ra}}{\text{Attività totale}} \quad (4.4.1)$$

dove l'Attività totale è data dalla somma dell'Attività del ^{223}Ra e di quella dei contaminanti. Quindi, $\text{Attività totale} = \text{Attività } ^{223}\text{Ra} + \text{Attività } ^{227}\text{Ac} + \text{Attività } ^{226}\text{Ra} + \text{Attività } ^{228}\text{Th}$.

L'Attività di ^{223}Ra è stata presa uguale all'Attività nominale di 1 MBq/g. Per il calcolo dell'Attività totale, si è operato in maniera differente a seconda dei casi:

- Quando l'Attività di un contaminante veniva calcolata dal software ed era significativamente maggiore della sua relativa MDA, si usava il valore fornito dal software per quanto riguarda il contributo del contaminante considerato;
- Se il contaminante non veniva rilevato o la sua Attività risultava minore o dello stesso ordine di grandezza della sua MDA, il valore di Attività relativo a quel contaminante usato nel calcolo della purezza veniva preso uguale al valore della MDA corrispondente calcolata dal software.

Ciò è stato effettuato al fine di fornire un limite superiore per i livelli di attività di contaminante e quindi una stima inferiore per il livello di purezza trovato. Questa operazione è stata eseguita per ognuno dei tre contaminanti ricercati. Nel caso del ^{226}Ra e del ^{228}Th , dato che la loro presenza non è stata rilevata in nessuno dei campioni, è stata presa l'MDA minore tra quelle associate agli elementi delle loro catene di decadimento. Tutte le Attività dei contaminanti così ottenute sono state quindi sommate a quella nominale del Radio per ottenere il valore di Attività totale richiesto dalla (4.4.1).

Capitolo 5

5.1 Risultati

5.1.1. Acquisizione dello spettro appartenente al fondo

Prima di procedere con l'analisi degli spettri prodotti dai singoli campioni, è stata acquisita una misura di fondo durante la notte, in modo da poter effettuare l'operazione di sottrazione dei picchi appartenenti al fondo presente nell'ambiente di misura. La durata di questa misura di fondo è stata impostata a 4 ore; le misure relative ad ogni campione disponibile sono state acquisite per lo stesso intervallo di tempo. In figura (5.1) è mostrato lo spettro del campo di radiazione gamma che ha fatto da fondo a tutte le misurazioni. Nello spettro acquisito è stata trovata la presenza di un picco a 186 keV, appartenente al ^{226}Ra , un picco a 1238 keV appartenente al ^{214}Bi e un picco a 1460 keV appartenente al ^{40}K . La presenza dei primi due radionuclidi viene ricercata anche all'interno delle sorgenti considerate; l'area dei picchi a 186 keV e 1238 keV è stata quindi sottratta all'area dei rispettivi picchi in ogni spettro analizzato. Nello spettro è inoltre presente un ulteriore picco a 511 keV: questo non è dovuto alla presenza di radionuclidi naturali, ma al particolare ambiente di misura. Essa è stata infatti eseguita in un ambiente dove vengono prodotti i radiofarmaci PET usati in Medicina Nucleare, e, nonostante le misure siano state eseguite durante la notte proprio per cercare di evitare interferenze dovute alla presenza di questi radiofarmaci, è stata riscontrata comunque la presenza del suddetto picco. Esso è causato proprio dai due fotoni a 511 keV derivanti dal processo di annichilazione dei positroni emessi dal radiofarmaco PET. Nelle figure seguenti è stato considerato un intervallo di energie comprese tra 0 keV e 1500 keV, in quanto la

maggior parte delle emissioni a yield significativo dei radionuclidi ricercati nelle sorgenti analizzate ricade proprio nel suddetto intervallo energetico.

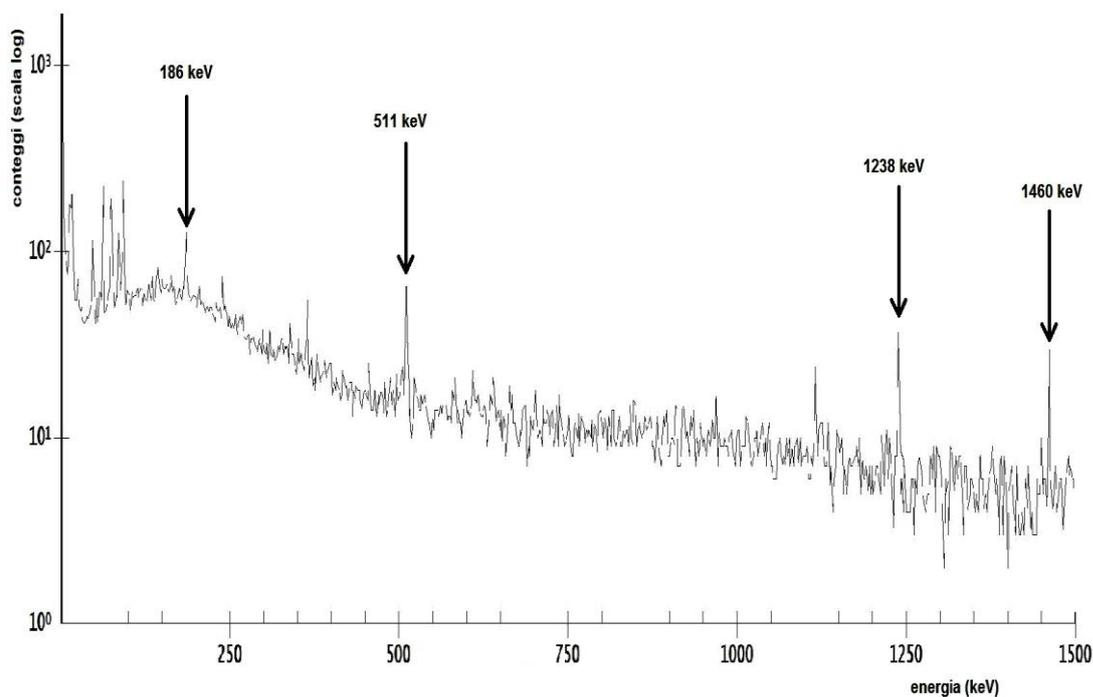


Fig. 5.1. Spettro di fondo nel quale sono stati evidenziati picchi ad energie 186 keV, 511 keV, 1238 keV e 1460 keV.

5.1.2. Acquisizione dello spettro appartenente ai lotti di radiofarmaco

Nella figura (5.2) è invece mostrato lo spettro relativo a una misura eseguita su un campione di radiofarmaco tra i più recenti; l'intervallo di tempo intercorso tra la data di riferimento e la data di misura è di 155 giorni. Per questo motivo, l'Attività del ^{223}Ra originario (circa 90 Bq/g) al momento della misura non è trascurabile, come dimostrato dalla presenza di picchi relativi alle sue emissioni gamma caratteristiche. In questo campione è stato quindi possibile quantificare le Attività relative al ^{223}Ra e alla sua progenie alla data di riferimento del radiofarmaco. Come atteso, le suddette Attività coincidono entro le incertezze sperimentali, come richiesto dalla condizione di equilibrio secolare. Questi valori, inoltre, sono in accordo entro le incertezze sperimentali con il valore nominale di 1 MBq/g. Nella figura sono segnati i picchi a yield

più significativo del ^{223}Ra e degli elementi della sua progenie che hanno emissioni gamma significative. Il picco a 402 keV del ^{219}Rn e il picco a 404 keV del ^{211}Pb sono parzialmente sovrapposti a causa della loro bassa differenza energetica. Il programma di analisi dello spettro riesce ad effettuare con successo un'operazione di deconvoluzione di questo multipletto, calcolando quindi dei valori di Attività relativi a questi due radionuclidi conformi con quelli attesi.

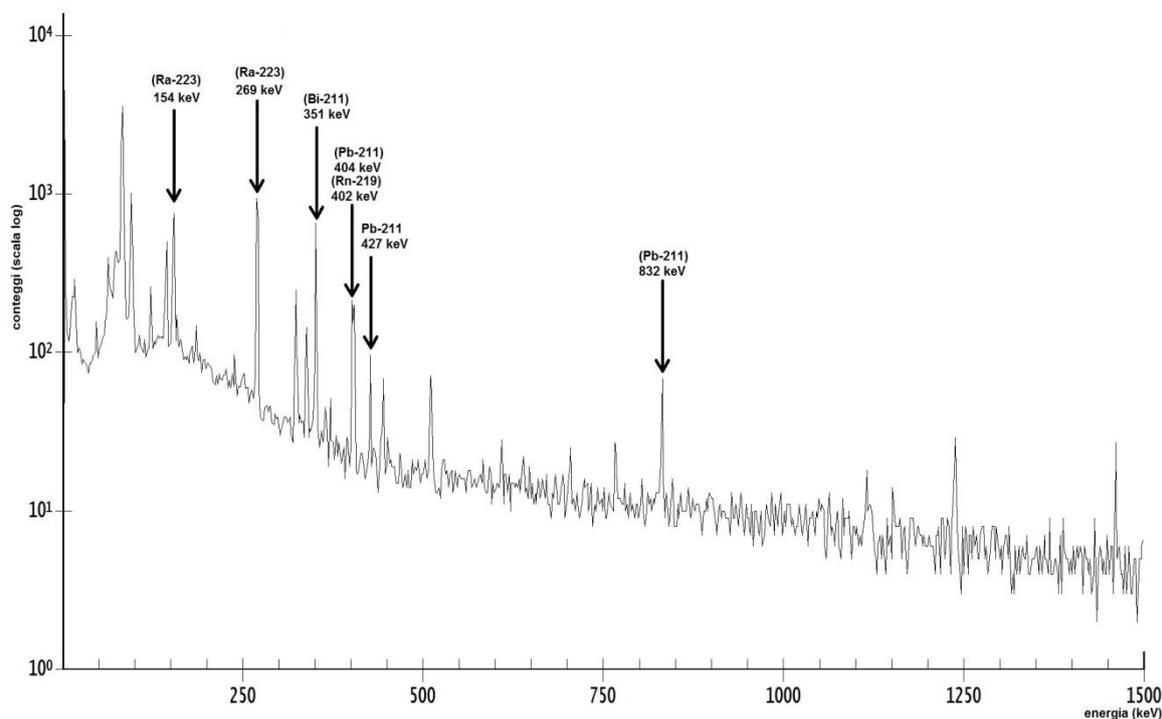


Fig. 5.2. Spettro relativo a un campione di Ra-223, effettuato 155 giorni dopo la data di riferimento.

Nella figura (5.3) è invece mostrato lo spettro relativo a un campione di data meno recente. Il tempo intercorso tra la data di riferimento e la data di acquisizione della misura è di 288 giorni. Dato che l'Attività del ^{223}Ra (circa 0,03 Bq/g) è trascurabile al momento della misura, è possibile rilevare la presenza nello spettro di picchi dovuti a eventuali contaminanti. Nello spettro mostrato in figura, sono stati rivelati solamente picchi energetici appartenenti al fondo mostrato in precedenza. E' stato quindi possibile concludere che l'Attività dei contaminanti è minore o al più uguale, con la probabilità del 5% di errore, al valore delle loro MDA relative.

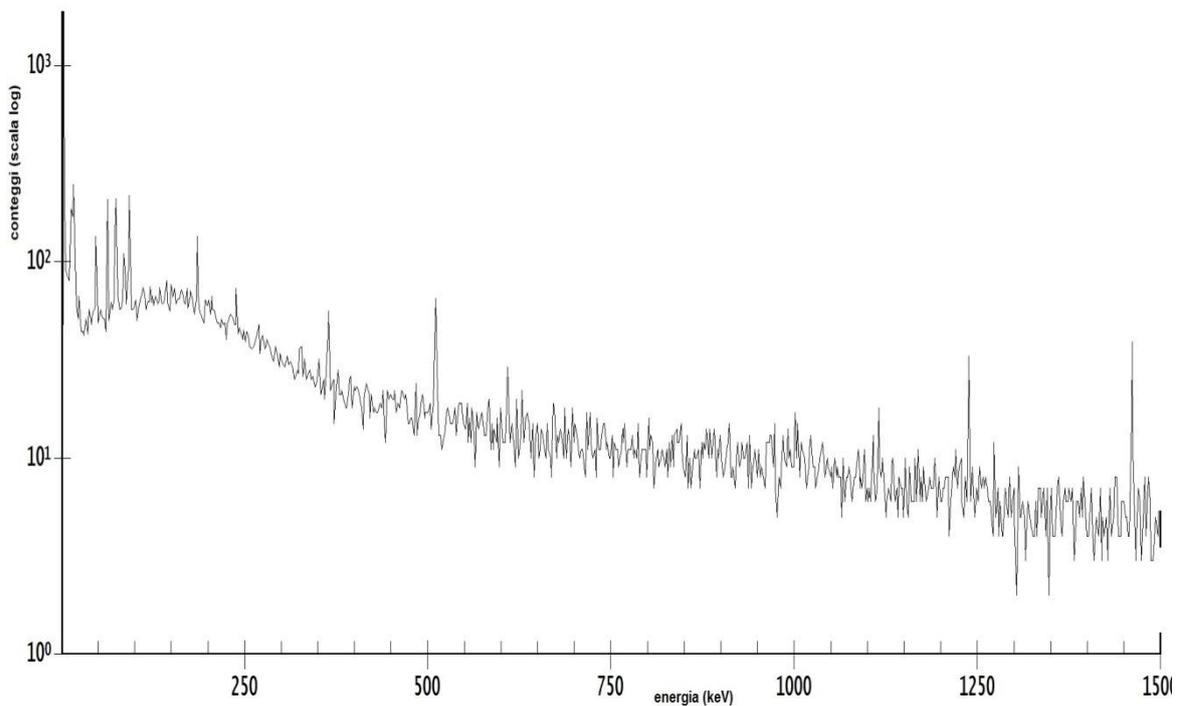


Fig. 5.3. Spettro relativo ad un campione di Ra-223, acquisito a 288 giorni dalla data di riferimento del radiofarmaco.

Dei 18 campioni analizzati, solo in uno di questi è stata rivelata la presenza del ^{227}Th , per il quale è stato calcolato un valore di Attività significativamente maggiore dell'ordine di grandezza della sua MDA. Nella figura (5.4) è mostrato lo spettro relativo al campione appartenente al lotto 10132, acquisito dopo 308 giorni dalla data di riferimento del farmaco; l'Attività del ^{223}Ra originario è quindi circa 0,008 Bq/g. In esso sono evidenti i picchi relativi alle emissioni con yield più significativo del ^{227}Th . Inoltre, sono presenti anche i picchi caratteristici del ^{223}Ra , in quanto figlio del ^{227}Th , e degli elementi della sua progenie. Non sono invece presenti emissioni gamma relative all' ^{227}Ac , dato che esse non hanno uno yield significativo. Per questo motivo, per quantificare l'attività di questo contaminante, viene sfruttato il fatto che tra ^{227}Ac e ^{227}Th sussiste la condizione di equilibrio secolare; la presenza del ^{227}Th trova quindi la sua origine nella presenza del progenitore ^{227}Ac avente Attività, alla data di riferimento del radiofarmaco, pari all'Attività calcolata per il ^{227}Th . Il suddetto valore di Attività è di $(14,9 \pm 0,6)$ Bq/g, con una MDA di 0,9 Bq/g.

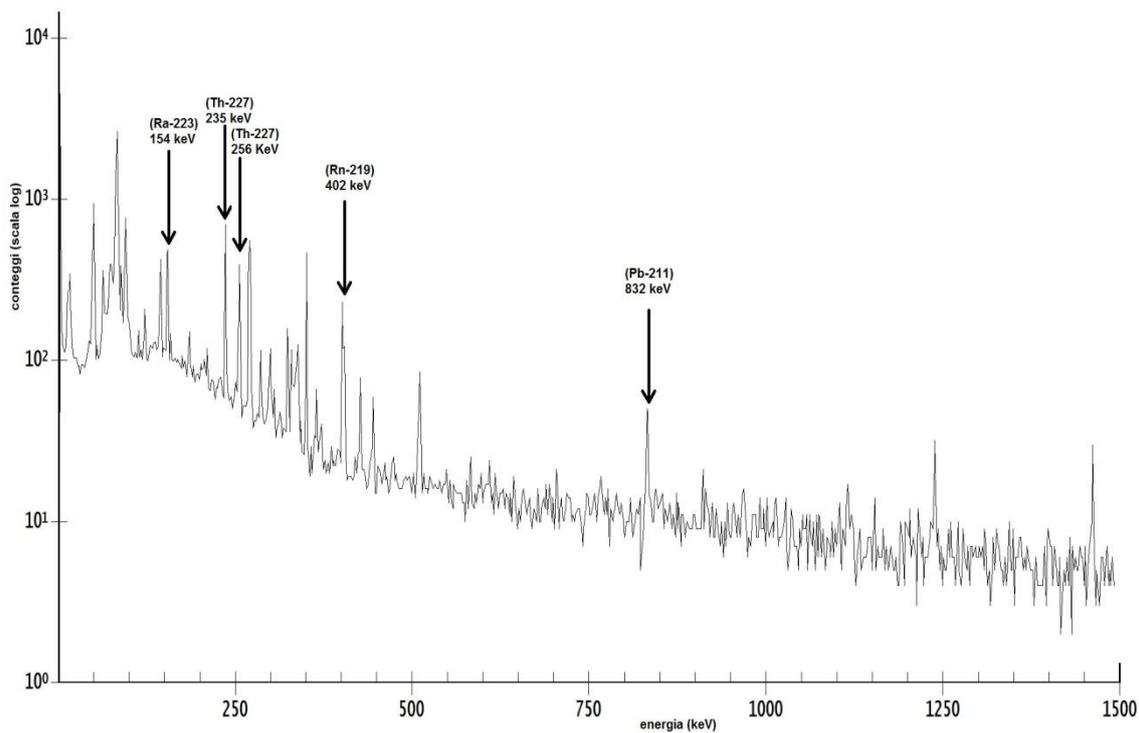


Fig. 5.4. Spettro del campione in cui è stata rilevata la presenza di $Th-227$, acquisito a 308 giorni dalla data di riferimento del radiofarmaco.

Nella figura seguente è mostrato lo spettro relativo sempre allo stesso campione di cui sopra, con la differenza che, in questo caso, l'acquisizione è avvenuta 350 giorni dopo la data di riferimento del radiofarmaco. Le Attività del ^{227}Th ottenute dalle analisi di queste due misure indipendenti coincidono entro le incertezze sperimentali; si può concludere quindi che il radionuclide trovato è effettivamente ^{227}Th , all'equilibrio con il suo progenitore ^{227}Ac .

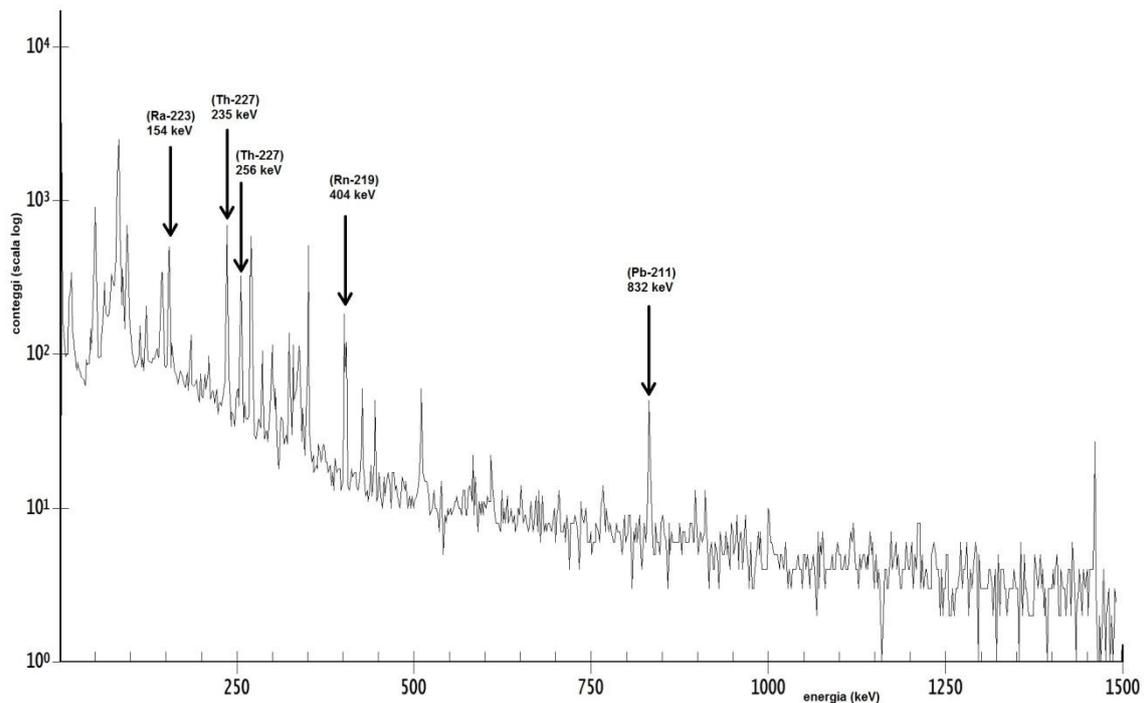


Fig. 5.5. Spettro del campione nel quale è stata rivelata la presenza di Th-227, acquisito a 350 giorni dalla data di riferimento del radiofarmaco.

5.1.3. Valutazione della purezza radionuclidica

Nella tabella seguente sono presentati i risultati finali di questo lavoro di tesi.

- Nella prima colonna della tabella è riportato il numero del lotto di radiofarmaco considerato;
- Nella seconda colonna è riportato, in giorni, il tempo t intercorso tra la data di riferimento del radiofarmaco e la data di misura del campione;
- Nella terza colonna sono riportate le MDA, in Bq/g, relative ai tre contaminanti. Come detto nel capitolo precedente, per il valore dell'MDA dell' ^{227}Ac si è considerata l'MDA del figlio ^{227}Th , per quella del ^{226}Ra e per quella del ^{228}Th sono state considerate quelle dei loro figli aventi emissioni a uno yield maggiore, rispettivamente il ^{214}Bi e il ^{212}Pb ;
- Nella quarta colonna sono riportati i limiti inferiori per i valori di purezza radionuclidica percentuale calcolati secondo il metodo descritto nel Capitolo 4.

Lotto	t (giorni)	Contaminante	MDA (Bq/g)	Purezza radionuclidica superiore a (%)
B404003	505	Ac-227	0,8	99,9998
		Ra-226	0,5	
		Th-228	0,5	
10132	308	Ac-227	0,9	99,998
		Ra-226	0,3	
		Th-228	0,4	
10142	288	Ac-227	15	99,997
		Ra-226	8	
		Th-228	8	
10158	247	Ac-227	2	99,9996
		Ra-226	1,1	
		Th-228	0,9	
10162	248	Ac-227	2	99,9996
		Ra-226	0,9	
		Th-228	0,9	
10166	239	Ac-227	3	99,9994
		Ra-226	1,6	
		Th-228	1,6	
10170	233	Ac-227	3	99,9994
		Ra-226	1,7	
		Th-228	1,6	
10173	225	Ac-227	3	99,9995
		Ra-226	1,3	
		Th-228	1,3	
10184	198	Ac-227	2	99,9996
		Ra-226	1,2	
		Th-228	0,9	
10190	189	Ac-227	4	99,9992
		Ra-226	2	
		Th-228	1,5	
10205	174	Ac-227	1,4	99,9997
		Ra-226	0,5	

		Th-228	0,5	
10215	162	Ac-227	3	99,9994
		Ra-226	1,2	
		Th-228	1,2	
10219	155	Ac-227	5	99,9991
		Ra-226	1,9	
		Th-228	1,8	
10223	190	Ac-227	2	99,9996
		Ra-226	0,8	
		Th-228	0,8	
10226	184	Ac-227	1,03	99,9998
		Ra-226	0,18	
		Th-228	0,3	
10230	182	Ac-227	2	99,9996
		Ra-226	0,8	
		Th-228	0,7	
10239	171	Ac-227	1,3	99,9998
		Ra-226	0,4	
		Th-228	0,4	
10258	141	Ac-227	2	99,9996
		Ra-226	0,6	
		Th-228	0,8	

Il valore di purezza radionuclidica medio risulta quindi superiore al 99,9994%.

Come già descritto nel capitolo 4, il valore dell'MDA di un contaminante fornisce un limite superiore della sua Attività nel campione considerato. Infatti, se il contaminante avesse avuto un'Attività significativamente superiore al valore dell'MDA, sarebbe stato rivelato dallo strumento di misura. Per questo, il valore di purezza radionuclidica indicato in tabella costituisce il limite inferiore della purezza radionuclidica relativa al lotto considerato.

Come già anticipato in precedenza, nel lotto 10132 è stata trovata la presenza di ^{227}Ac con un'Attività di (14.9 ± 0.6) Bq/g alla data di riferimento del radiofarmaco; questo

valore è stato usato nel calcolo della sua purezza radionuclidica per quanto riguarda il contributo di Attività dovuta al ^{227}Ac , in quanto significativamente maggiore della rispettiva MDA. In ogni caso, nonostante il valore di purezza del lotto 10132 sia minore rispetto ai valori di purezza degli altri lotti, esso non si discosta dagli altri in maniera significativa.

Per il lotto 10142 si registrano dei valori di MDA sensibilmente superiori rispetto a quelli degli altri lotti: questo è dovuto al fatto che la massa di soluzione del radiofarmaco presente nel suddetto lotto è minore di quella presente negli altri lotti. Il fatto che i valori di Attività siano stati calcolati in Bq/g si traduce nell'aver valori di MDA maggiori in presenza di masse di radiofarmaco minore. La massa di questo lotto è infatti di 0,2 g, mentre il valore medio di massa di soluzione usata è di 3 g.

Nel Summary of Product Characteristics (SPC) del radiofarmaco, che è un equivalente della monografia in caso di prodotti non brevettati, è riportata l'Attività percentuale del ^{227}Ac , avente un valore dello 0,004%. Nei campioni nei quali non è stata trovata la presenza del progenitore, la sua relativa MDA fornisce un'Attività minore del suddetto valore riportato nell'SPC. Anche nel campione 10132, dove è stata rilevata la presenza di Attinio, la sua Attività percentuale rientra comunque nel valore limite riportato nell'SPC. Per quanto riguarda la presenza dei due contaminanti derivanti dal processo di produzione, il ^{226}Ra e il ^{228}Th , essi non sono stati rivelati in nessuno dei campioni analizzati. La loro Attività percentuale riportata nell'SPC è per entrambi dello 0,5%; le loro relative MDA danno un'Attività percentuale molto minore del suddetto valore.

In definitiva, per il ^{223}Ra -cloruro è stato valutato un alto livello di purezza radionuclidica. Questo è un risultato molto soddisfacente, in quanto permette di evitare di somministrare una dose non giustificata di radiazione al paziente. Inoltre, permette di facilitare la gestione del radiofarmaco, in quanto semplifica lo smaltimento dei relativi rifiuti radioattivi.

Conclusioni

Nell'ambito della terapia medico-nucleare si fa uso di radionuclidi legati a molecole di interesse biologico per irradiare le cellule cancerogene di un determinato tessuto, al fine di provocarne l'inattivazione e la morte.

Il ^{223}Ra -cloruro è un radiofarmaco di recente introduzione volto al trattamento delle metastasi ossee derivanti dal tumore della prostata. Come ogni radiofarmaco, il ^{223}Ra -cloruro deve soddisfare determinati requisiti di sicurezza e qualità per poter essere messo in commercio.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è stato quello di valutare sperimentalmente uno di questi parametri di qualità del ^{223}Ra -cloruro, il valore di purezza radionuclidica, ricercando nel radiofarmaco la presenza di contaminanti derivanti dal processo di produzione. Questa ricerca è stata effettuata analizzando gli spettri gamma dei 18 campioni disponibili, ottenuti tramite il rivelatore HPGe disponibile presso il Policlinico Sant'Orsola-Malpighi.

Dall'analisi degli spettri relativi a campioni di radiofarmaco aventi data di riferimento più recente sono state rilevate le emissioni gamma appartenenti al ^{223}Ra (e alla sua progenie) della soluzione originale. In questo modo, è stata calcolata l'Attività del ^{223}Ra alla data di riferimento, che è stata confermata come coincidente, entro le incertezze sperimentali, con quella nominale di 1 MBq/g.

Dall'analisi degli spettri relativi a campioni di radiofarmaco con data di riferimento meno recente non sono stati rilevati picchi di emissioni gamma significativamente differenti dal fondo. Questo dimostra che nella soluzione originale, alla data di riferimento, non era presente nessun contaminante avente un'Attività maggiore del valore di MDA ad esso associato.

In un solo campione è stata rilevata la presenza di ^{227}Ac con un'Attività, alla data di riferimento del radiofarmaco, pari a $(14,9\pm 0,6)$ Bq/g. In ogni caso, il valore di purezza relativo a questo campione soddisfa comunque i criteri riportati nel Summary of Product Characteristics (SPC).

Inoltre, il valore di purezza radionuclidica medio del radiofarmaco risulta superiore al 99,9994%, in accordo con le specifiche riportate nel suo SPC.

Questo è il primo lavoro che riporta un'analisi sistematica della purezza radionuclidica del ^{223}Ra prodotto per l'impiego clinico di routine. Il lavoro che ho svolto ha permesso quindi di confermare che i valori di purezza ottenibili nella regolare fornitura di routine del prodotto rispettano le caratteristiche previste.

Ciò fornisce una conferma indipendente delle valutazioni fatte dall'Agenzia Europea del Farmaco in fase di concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, valutazioni che erano, del resto, basate solo sui dati forniti dal produttore ed in fase di produzione iniziale del farmaco.

Da punto di vista dell'utilizzatore finale (i Servizi di Medicina Nucleare), questo indica come il prodotto non presenti criticità nel processo produttivo; inoltre garantisce che non si rilascino, con i rifiuti contaminati (flaconi, siringhe, ecc.), radionuclidi a lungo tempo di dimezzamento non attesi; dall'importante punto di vista della protezione dei pazienti, fornisce poi un dato significativo sul livello di ottimizzazione di questa importante modalità di terapia di una patologia dalla rilevante incidenza.

Bibliografia

[1] Gordon Gilmore, *Practical Gamma-ray Spectroscopy*, 2nd edition, Wiley, 2008.

[2] Simon R. Cherry, James A. Sorenson, Michael E. Phelps, *Physics in Nuclear Medicine*, 4th edition, Saunders, 2012.

[3] Marengo Mario, *La Fisica in Medicina Nucleare*, Pàtron Editore Bologna, 2001.

[4] G.F. Knoll, *Radiation detection and measurement*, John Wiley and Sons Inc.

[5] K.S. Krane, *Introductory Nuclear Physics*, John Wiley and Sons, 1987.

[6] K. Debertin, R.G. Helmer, *Gamma and X-ray spectrometry with semiconductors detectors*, North-Holland 1988.

[7] Lloyd A. Currie, *Limits for Qualitative Detection and Quantitative Determination*, Analytical Chemistry-National Bureau of Standards, Washington, Vol. 40 No. 3: 586-593, 1968.

[8] Maurizio Dondi, Raffaele Giubbini, *Medicina Nucleare nella pratica clinica*, Pàtron Editore Bologna, 2003.

- [9] S.Y.F. Chu, L.P. Ekström, R.B. Firestone, WWW Table of Radioactive Isotopes, database version 1999, Sito web: <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/>
- [10] Fisher DR, Sgouros G., *Dosimetry of Radium-223 and progeny*, 1996.
- [11] C. Parker, *Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer*, The new England Journal of Medicine, July 18, 2013, vol. 369 No.3.
- [12] G. Henriksen, *Targeting of Osseous Sites with α -Emitting ^{223}Ra : Comparison with the β -Emitter ^{89}Sr in Mice*, The Journal of Nuclear Medicine, Vol. 44 No. 2, February 2003, pag. 252-259.
- [13] *Genie 2000 3.0 Customization Tools Manual*, Canberra Industries, Inc.