

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Scuola di Scienze
Corso di Laurea in Fisica

L'uso degli acceleratori in Medicina Nucleare

Tesi di Laurea in Fisica Applicata

Relatore:
Chiar.mo Prof.
Tiziano Rovelli

Presentata da:
Sonia Sapignoli

II Sessione
Anno Accademico 2014/2015

Sommario

In questo lavoro di tesi si indaga come gli acceleratori di particelle si siano rivelati di fondamentale utilità nel settore medico-sanitario, risolvendo problematiche fisiche ed economiche legate alla produzione di radioisotopi. Per riuscire ad effettuare procedure terapeutiche e diagnostiche di qualità senza ricondursi a tecniche invasive, sta diventando sempre più importante disporre di ciclotroni nelle vicinanze delle strutture ospedaliere. Di fronte alla carenza di radionuclidi e alla necessità di produrre nuovi radiofarmaci, il mondo si sta muovendo per affiancare ai pochi reattori nucleari rimasti operativi, progetti nati dalla collaborazione di diversi centri di ricerca. In particolare in Italia è in corso un progetto, il TECHN-OPS, portato avanti da diverse sezioni INFN (compreso quella di Bologna), che si pone l'obiettivo di supplire al bisogno di ^{99m}Tc sfruttando una rete limitata di ciclotroni (che utilizzano bersagli di molibdeno arricchito) e lo sviluppo di metodi di riciclo di ^{100}Mo e di ottimizzazione delle varie fasi di produzione.

Indice

Introduzione	v
1 La nascita della Medicina Nucleare	1
1.1 Storia del ciclotrone	2
1.2 Ultime tendenze	5
2 Il ciclotrone	7
2.1 Il ciclotrone classico	7
2.1.1 Problematiche	9
2.2 Il ciclotrone AVF o isocrono	10
2.3 Il sincrociclotrone	12
2.4 Il sincrotrone	12
2.5 Il ciclotrone superconduttore	13
2.6 Sistema di iniezione	14
2.7 Sistema di estrazione	15
2.7.1 Estrazione mediante deflettori elettrostatici	15
2.7.2 Estrazione per stripping	16
3 Le esigenze della medicina nucleare - i radionuclidi	18
3.1 Nuclei instabili e metastabili	19
3.2 Attività ed emivita di un elemento instabile	21
3.3 Decadimenti	22
3.4 Modalità di ionizzazione	23
3.4.1 Azione delle radiazioni direttamente ionizzanti	23

3.4.2	Azione delle radiazioni indirettamente ionizzanti	24
3.5	Attenuazione e assorbimento delle radiazioni	27
4	Produzione dei radionuclidi per la medicina nucleare	28
4.1	Produzione di radionuclidi emettitori di fotoni singoli	28
4.2	Produzione di radionuclidi emettitori di positroni	29
4.3	Bersagli	30
4.4	L'automazione	31
4.5	Il problema della carenza di ^{99}Tc	31
4.5.1	Tecnezio-99 metastabile	31
4.5.2	La carenza di reattori nucleari per la produzione del Tecnezio metastabile	33
5	Impieghi ed applicazioni dei radionuclidi in medicina nuclea- re.	41
5.1	Radionuclidi impiegati in medicina nucleare	42
5.2	Proprietà dei radiofarmaci-traccianti	45
5.3	Caratteristiche e classificazione dei radiofarmaci-traccianti . .	46
5.4	Le indagini medico nucleari	47
5.4.1	SPET: tomografia a emissione di fotone singolo	48
5.4.2	PET: tomografia a emissione di positroni	49
	Conclusioni	51
	Bibliografia	53

Elenco delle figure

1.1	Il Ciclotrone-30	2
1.2	Il Ciclotrone PETTRACE	3
1.3	Il ciclotrone ABT Molecular Imaging	6
2.1	Forza di Lorentz	8
2.2	Il Ciclotrone AVF	11
2.3	Schema di un sincrotrone	13
2.4	Schema della deflessione elettrostatica	16
2.5	Schema dell'estrazione per stripping	17
3.1	interazioni radiazioni elettromagnetiche - materia	26
4.1	I più comuni radioisotopi prodotti per uso medico	32
4.2	Attività di un generatore Mo/Tc	33
4.3	Schema del progetto di reti limitate dei centri selezionati	35
4.4	Schema del progetto di reti limitate dei centri selezionati	36
4.5	Budget richiesto per il 2015	39
4.6	Purezza radionuclidica	40

Introduzione

La nascita della Medicina Nucleare si può datare nel 1930 con l'invenzione del ciclotrone. Da allora ci sono stati numerosi progressi sia dal punto di vista tecnologico che dal punto di vista delle applicazioni medico-sanitarie. Oggi, i suoi campi di applicabilità, spaziano da una diagnostica per immagini, l' "imaging molecolare", ad una diagnostica integrata, la PET-CT, fino ad una terapia radiometabolica (una forma di terapia mirata sul bersaglio tumorale in base a meccanismi di selettività biologica).

Questa tesi ha l'obbiettivo di indagare come chi studia e finanzia la ricerca nel settore della Fisica Applicata alla Medicina sia andato a rispondere alle esigenze della Medicina Nucleare cercando di risolvere le problematiche fisiche ed economiche legate alla produzione e all'utilizzo in loco dei radioisotopi attraverso la realizzazione di nuove macchine acceleratrici. Nel primo capitolo si illustreranno le tappe fondamentali della storia del ciclotrone, mentre, nel secondo, verranno descritte le macchine acceleratrici e le innovazioni fisiche introdotte per raggiungere più alte energie ed ottimizzare i costi di realizzazione. Nel terzo capitolo si andrà a specificare che la forma di energia utilizzata in Medicina Nucleare è quella emessa dai nuclei di atomi instabili (radioattivi) nel corso del loro decadimento a stati più stabili. Seguirà una rapida esposizione delle proprietà fisiche e dei decadimenti radioattivi dei radioisotopi e dei processi di interazione, ionizzazione, attenuazione e assorbimento dei diversi tipi di radiazioni nella materia. Per far fronte alla richiesta di radionuclidi utilizzati a scopo terapeutico, nasce la necessità di una produzione artificiale. Nel quarto capitolo si discuterà di come l'esigenza

di tale produzione sia risolta tramite l'utilizzo dei ciclotroni a basse energie e si andrà ad esaminare, a tal proposito, l'esempio del Tecnezio-99. Si parlerà del progetto TECHN-OSP, portato avanti da diverse sezioni INFN (compreso quella di Bologna), che si pone l'obiettivo di supplire al bisogno giornaliero di ^{99m}Tc attraverso una rete limitata di ciclotroni.

Nel quinto capitolo, si elencheranno gli impieghi e le applicazioni dei radiofarmaci in Medicina Nucleare, andando ad elencare i principali radionuclidi-traccianti e le loro caratteristiche, per poi arrivare alle principali metodiche diagnostiche introducendo brevemente la necessità di passare da tecniche di tipo planare ad un'acquisizione di molteplici proiezioni (tecniche tomoscintigrafiche).

Capitolo 1

La nascita della Medicina Nucleare

La Medicina Nucleare è una branca della Medicina Interna che utilizza radioisotopi artificiali somministrati direttamente al paziente per via orale, endovenosa o intracavitaria a scopo diagnostico o terapeutico.

La nascita della Medicina Nucleare è fatta risalire a circa 90 anni fa, con l'invenzione del ciclotrone e la produzione dei primi radioisotopi artificiali presso l'Università di Berkeley. I primi ciclotroni avevano dimensioni ridotte. Poi, per ottenere energie sempre maggiori, sono diventati via via sempre più grandi, fino ad essere sostituiti con i sincrotroni che hanno contribuito enormemente alla ricerca in fisica nucleare. Tuttavia, la necessità utilizzare questi acceleratori in attività diagnostica e terapeutica in qualsiasi struttura ospedaliera, ha fatto sì che si tornasse alle piccole dimensioni di partenza e se ne limitasse l'energia. In questo capitolo, vedremo più in dettaglio le tappe fondamentali di questa evoluzione.

1.1 Storia del ciclotrone

Il primo ciclotrone, costruito nel 1930 da Ernest Lawrence e Stanley Livingston aveva 11 cm di diametro e poteva accelerare protoni fino all'energia di 80 keV; fu però nel 1936 che John Lawrence, il fratello di Ernest, utilizzò per la prima volta il ciclotrone (di 91 cm di diametro) a scopo biomedico, ovvero per produrre ^{32}P per trattare la leucemia. Da quel momento si susseguirono numerose varianti con l'introduzione di gradienti alternati, il focalizzatore, l'iniezione da fonte esterna di ioni, fonti di elettroni in risonanza ciclotronica, accelerazione di ioni negativi e uso di semiconduttori magnetici. Altre tipologie di acceleratori nacquero velocemente con la costruzione del sincrociclotrone, del sincrotrone e degli acceleratori lineari di particelle-proiettile, capaci di generare energie estremamente alte necessarie alla fisica delle particelle.



Figura 1.1: *Il Ciclotrone-30, produttore di isotopi di 2.7 m di diametro e 2.8 m di altezza.*

Foto di: IBA

L'utilità del ciclotrone sembrò via via diminuire, finché nel 1972 il laboratorio TRIUMF, in Canada, costruì il più grande ciclotrone del mondo dell'epoca, di 2000 tonnellate, con un fascio di diametro orbitale di 18 metri e accelerazione di ioni negativi che, rispetto agli acceleratori di ioni+, ha una maggiore efficienza sia di accelerazione che di estrazione. Due anni dopo, in

Svizzera, il PSI commissionò un ciclotrone per protoni a 590 MeV. Entrambe queste macchine hanno contribuito ai programmi di produzione di isotopi. Più recentemente un ciclotrone ad anello superconduttore, che produce un fascio di protoni di 2400 MeV, è stato costruito in Giappone all'istituto di ricerca Riken. SPring 8, al centro di Riken, è ora il più grande Sincrotrone al mondo.

Il valore del ciclotrone come metodo di produzione di isotopi medici si è sviluppato maggiormente tra il 1950 e il 1960 grazie alla disponibilità di numerosi reattori nucleari con un alto flusso di neutroni e una notevole flessibilità di produzione: queste caratteristiche permisero la generazione di importanti radioisotopi come ^{99}Mo , ^{131}I , ^{35}S e ^{32}P .

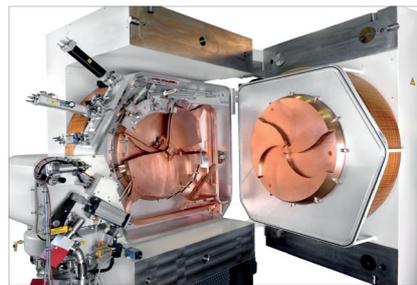


Figura 1.2: *Il Ciclotrone PETTRACE, 1.2 m x 1.3 m 17 MeV.*

Foto di: General Electric Healthcare.

Ciò nonostante, rimangono dei radionuclidi con nuclei carenti di neutroni, come il ^{123}I e ^{201}Tl utilizzati per la cardiologia nucleare (per l'Imaging), che possono essere prodotti solamente tramite l'urto con pochi neutroni, ovvero sfruttando un'energia di accelerazione non superiore ai 30 MeV. Per questo motivo fu ripristinato l'uso del ciclotrone a media energia. Il primo ciclotrone riservato ad isotopi per la medicina è stato progettato e costruito all'Hammersmith Hospital a Londra nel 1955.

L'uso comune di radioisotopi medici e la domanda di iniezioni di radiofarmaci per i pazienti hanno condotto alla creazione di un nuovo settore dell'industria: quella adibita a fornire ai ciclotroni dei sistemi capaci di produrre

isotopi medici. Le prime generazioni di questi ciclotroni industriali è stata resa possibile dalle compagnie quali la Philips in Olanda e The Cyclotron Corporation (TCC) negli USA, ma queste macchine erano solitamente strumenti complicati che richiedevano considerevole competenze per operazioni e manutenzione.

I ciclotroni di seconda generazione con design più compatto, ingegneria migliorata e diminuzione della dose di radiazioni agli operatori, sono stati sviluppati successivamente da Scanditronix in Svezia, Thompson CSF in Francia e Sumitomo e JSW in Giappone. Nel 1988 si ebbe un grande passo in avanti grazie a Yves Jongen, dal Belgio, con lo sviluppo del Cyclone-30. Questo ciclotrone industriale specializzato per la produzione di isotopi medici, ha un'intensità adattabile alle diverse esigenze, un sistema di controllo user-friendly, la possibilità di produrre contemporaneamente 2 isotopi con il bombardamento simultaneo di 2 targhette.

La maggior parte di questi ciclotroni riservati alla produzione di isotopi erano nel range dei 20-40 *MeV*. Solo in seguito, fu creato un range di emettitori di positroni, i radionuclidi carenti di neutroni, particolarmente efficienti per l'imaging biomedico tramite Positron-Emission Tomography) (^{18}F , ^{11}C , ^{15}O e ^{13}N) che necessita ad energie minori (5-20 *Mev*). La PET è stata una tecnica di imaging utilizzata per lungo tempo nella ricerca, ma, dal 1998, il regolatore medico negli USA -il Food and Drug Administration- ne ha approvato l'uso per diverse indicazioni cliniche. Molte compagnie industriali progettaronο anche ciclotroni più piccoli a circa 17 *MeV* per la produzione di ^{18}F ad alto output, o a 11 *MeV* per la produzione di ^{18}F ad output più basso su cui si basa l'utilizzo ospedaliero. Il problema principale era che questo isotopo, il più comunemente utilizzato, ha un tempo di vita medio di sole due ore, che ne limitava l'utilizzo a piccole aree geografiche vicine al luogo di produzione. Ciò ha portato alla costruzione di numerose strutture di produzione per ciclotroni a bassa energia per la PET. E' stato stimato che dal 2010 il mercato mondiale di piccoli ciclotroni per la PET fu tra i 50 e 60 per anno.

Sebbene il ^{18}F , nella forma di fluorodesossiglucosio o FDG, è rimasto il radionuclide più usato, c'è la crescente preoccupazione che la sua potenziale realizzazione in campo medico non sia stata sfruttata totalmente. Esistono anche numerosi altri traccianti che forniscono buone immagini del corpo umano, molti dei quali utilizzano il ^{11}C come radiomarcatura. Il ^{11}C ha un tempo di vita medio estremamente breve (circa 20 minuti) e perciò deve essere prodotto direttamente dentro le strutture ospedaliere che lo utilizzano. La spinta verso i piccoli ciclotroni utilizzati in ospedale dedicati alla produzione di piccole quantità di radioisotopi iniziò nel 1989 quando l'IBA, seguendo il successo del Ciclotrone-30, ideò il Ciclotrone 3D- un ciclotrone a deutrone di 3 MeV per la produzione di ^{15}O . L' ^{15}O è rimasto uno strumento di ricerca utilizzato principalmente per studi sul flusso del sangue e solo poche macchine sono state vendute.

1.2 Ultime tendenze

Il concetto di produrre quantità di radionuclidi per la PET utilizzabili per una dose su un singolo paziente non è stato incanalato fino al 2009, quando Ron Nutt dell'ABT Molecular Imaging Inc ha sviluppato un piccolo ciclotrone di 7.5 MeV di energia, con accelerazione di ioni positivi e target interni, per la produzione di dosi unitarie di ^{18}F . Questo ciclotrone è stato ideato come un componente di un sistema di produzione integrato che include anche altri target, un sistema chimico, un sistema di controllo online di qualità chimica e una metodologia per il rilascio del prodotto radiofarmaceutico. La fisica di questo ciclotrone riconduce a metodologie più tradizionali di accelerazione di protoni e target interni per ridurre il carico di radiazione associato a ciclotroni che contengono ioni negativi. Inoltre, questo sistema ciclotronico ha stabilito una nuova strategia per produrre dosi unitarie per il paziente di radionuclidi a breve vita media. In aggiunta la produzione può essere localizzata in piccole strutture cliniche.

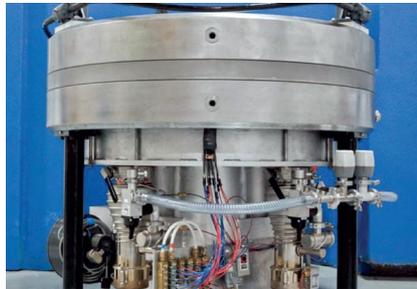


Figura 1.3: *Il ciclotrone ABT Molecular Imaging per dosi per pazienti singoli è 1.2 m di diametro and 1 m d'altezza.*

Foto di: ABT Molecular Imaging Inc

L'uso di acceleratori di ioni negativi, la facilità di estrazione di particelle cariche e la convenienza di avere bersagli esterni sono state preferite da altri sviluppatori. La General Electric Healthcare ha recentemente riportato successo nello sviluppo di un piccolo ciclotrone verticale con energia dei protoni attorno a 8 MeV. In Spagna, un consorzio privato-pubblico ha annunciato lo sviluppo di un progetto chiamato AMIT, che è stato fondato dal Centro Spagnolo per lo Sviluppo della Tecnologia Industriale. All'interno di questo consorzio, l'istituto di acceleratori CIEMAT di Madrid consegnerà un ciclotrone con un fascio di protoni a bassa energia. E' stata creata una collaborazione tra CINEMAT e CERN per progettare e costruire un ciclotrone, il più piccolo possibile, usando tecnologia superconduttiva con protoni di energia di circa 8 MeV, avendo come obiettivo quello di produrre dosi per i singoli pazienti di ^{18}F e ^{11}C in particolare. Questa collaborazione con il CERN includerà l'uso di alcune delle tecnologie e dell'esperienza riguardanti gli acceleratori usata nella costruzione dell'LHC [1].

Capitolo 2

Il ciclotrone

Si è visto come il ciclotrone risolve problematiche funzionali ed economiche legate alla produzione di determinati radionuclidi. In questo capitolo si descriverà invece la struttura e il funzionamento del ciclotrone, partendo da quello classico, analizzandone i punti deboli e le successive innovazioni che tentano di rispondere selettivamente alle differenti richieste di miglioramento e di applicabilità.

2.1 Il ciclotrone classico

Il ciclotrone è un acceleratore circolare che sfrutta il fatto che una particella carica in presenza di un campo magnetico è soggetta alla forza di Lorentz e descrive una traiettoria circolare con una frequenza di rivoluzione che dipende solo dalla massa e dalla carica della particella stessa e dall'intensità del campo magnetico. Vedendolo più in dettaglio, la forza di Lorentz alla quale è sottoposta una particella di massa m e carica q in presenza del solo campo magnetico \vec{B} è data dal prodotto vettoriale:

$$\vec{F} = q\vec{v} \times \vec{B}$$

Poiché la forza è perpendicolare alla velocità e quindi allo spostamento, il lavoro compiuto dalla forza sulla particella è nullo: la particella non varia la sua energia cinetica e si muove su un piano ortogonale alla direzione del

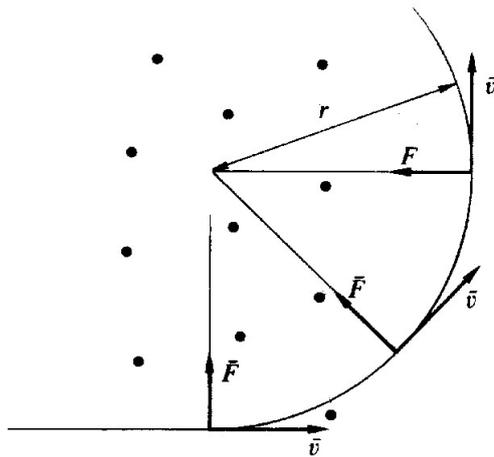


Figura 2.1: Forza di Lorentz

campo magnetico, descrivendo, dunque, una traiettoria circolare. Vale quindi l'uguaglianza fra la forza magnetica e la forza centripeta e si può ricavare il raggio r della circonferenza descritta dalla particella e il relativo periodo di rivoluzione:

$$r = \frac{mv}{qB}; \quad T = \frac{2\pi r}{v} = \frac{2\pi m}{qB}$$

Fino a quando gli effetti relativistici possono essere trascurati, si può considerare la frequenza di rivoluzione indipendente dall'impulso della particella. Dalle precedenti relazioni si può notare che per accelerare particelle pesanti (alta massa m) ad energie elevate (alta velocità v) servono ciclotroni di grandi dimensioni (alto raggio r); quindi per mantenere sufficientemente limitate

le dimensioni spaziali, è necessario applicare un elevato – e costoso! – campo magnetico.

La fisica classica suggerisce che sottoponendo, a questo punto, la particella ad un'accelerazione mediante l'azione di sistemi a radiofrequenza (RF), la variazione dell'impulso (classicamente, il vettore quantità di moto $\vec{p} = m\vec{v}$) implica l'aumento del raggio di curvatura della traiettoria della particella: così non si avrà più un percorso circolare, ma a spirale. In pratica ciò è realizzato tramite un gap centrale delimitato da due elettrodi (detti Dee, perché nei primi ciclotroni avevano una forma simile alla lettera D) ai quali è applicata una differenza di potenziale alternata, regolata in modo che si inverte ogni mezzo periodo. La fase della tensione è regolata in modo che, in prossimità del gap, la particella positiva incontri l'elettrodo carico negativamente, che l'attrae e l'accelera; superato il gap, la particella accelerata continua a muoversi nel dee sottoposta solo all'azione del campo magnetico e percorre una semicirconferenza con un raggio maggiore. Ciò si ripete ogni $\frac{T}{2}$: l'aumento della velocità causa l'aumento del raggio della traiettoria e la particella descrive all'interno della macchina una spirale. La massima velocità si raggiunge per il valore massimo del raggio R:

$$v_{max} = \frac{qBR}{m}$$

da cui

$$\frac{1}{2}mv_{max}^2 = \frac{q^2B^2R^2}{2m}$$

Si noti che il voltaggio dei D non ha influenza sull'energia finale della particella (riduce solamente il numero delle orbite), mentre sarebbe molto utile costruire ciclotroni con grande raggio e un alto campo magnetico [2].

2.1.1 Problematiche

Occorre osservare che alla base del corretto funzionamento dell'acceleratore vi è la sincronizzazione tra campo elettrico e campo magnetico. Nei ciclotroni classici, l'aumento dell'energia della particella è limitato dal verificarsi degli effetti relativistici: la crescita dell'energia in una particella con

una velocità prossima a quella della luce induce un aumento relativistico della massa. Ciò rende il ciclotrone non utilizzabile per gli elettroni, infatti la massa relativistica dell'elettrone a 10 keV di energia aumenta del 2%; per i protoni, lo stesso aumento avviene a 18 MeV. Inoltre, l'aumento di m con la velocità implica una variazione della frequenza di ciclotrone, secondo la formula:

$$\omega = \frac{qB_0}{2\pi m}$$

Per questo motivo si perde la sincronia tra l'oscillazione del campo elettrico e la traiettoria delle particelle. Questo inconveniente è risolvibile variando col tempo la frequenza dell'oscillatore, come nel sincrotrone, oppure applicando un campo magnetico costante nel tempo e dipendente dal raggio dell'orbita della particella, come nei ciclotroni isocroni più moderni.

2.2 Il ciclotrone AVF o isocrono

I ciclotroni AVF (Azimuthally Varing Field) hanno una frequenza di accelerazione costante e l'isocronismo è ottenuto variando il campo magnetico in funzione del raggio della traiettoria della particella con un'opportuna forma dei magneti. In particolare, il campo magnetico aumenta radialmente:

$$B(r) = B_0\gamma(r) = \frac{B_0}{\sqrt{1 - \frac{qB_0r}{m_0c^2}}}$$

Ciò riduce l'effetto di focalizzazione verticale, ovvero provoca una deflessione delle linee di campo che spingono le particelle che si muovono fuori dal piano mediano ad allontanarsi maggiormente dal piano stesso. Questo fenomeno si può contrastare variando l'intensità del campo anche azimutalmente, in modo da alternare zone focalizzanti e defocalizzanti, cioè introducendo la focalizzazione a settori o di Thomas. Questo metodo sfrutta il rapporto tra i valori medi assunti dal campo magnetico nei diversi settori: le regioni dove l'intensità del campo è più elevata si dicono creste (hills), quelle dove invece è minore si chiamano valli. A seconda di come si realizza la suddivisione in creste e valli del magnete, si distinguono due tipi di ciclotroni AVF.

- Ciclotroni AVF a settori separati (Separated Sector Cyclotrons, SSC): la struttura magnetica è formata da tanti magneti indipendenti quanti sono i settori previsti; in questa approssimazione, il campo nelle valli si considera nullo;
- Ciclotroni AVF compatti: la struttura magnetica è unica (non è suddivisa in più parti) e il campo nelle valli è diverso da zero.

Con questi acceleratori si producono fasci energetici più intensi, perché l'orbita stabile delle particelle, mantenuta dal campo medio sull'orbita, mantiene costante la frequenza di rotazione delle particelle stesse anche quando la loro massa aumenta per effetto relativistico.

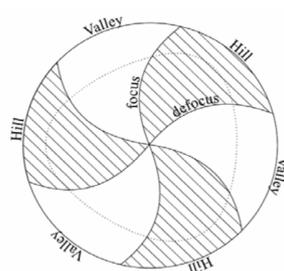
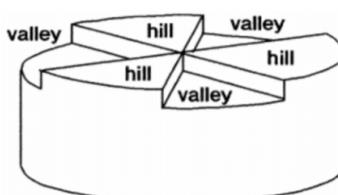


Figura 2.2: *In alto schema di ciclotrone AVF a settori separati, in basso quello di un ciclotrone AVF compatto*

2.3 Il sincrociclotrone

Nel sincrociclotrone, il limite di energia presente nel ciclotrone classico è superato variando la frequenza di accelerazione e modulandola in funzione dell'aumento di energia della particella. Le particelle sono accelerate in pacchetti (bunches) e la frequenza varia da un valore massimo (traiettorie con raggio piccolo) ad un valore minimo (massima energia delle particelle). In particolare, le particelle del bunch arrivano nel gap tra i D a tempi diversi, ma c'è un effetto time-focusing. Lo svantaggio maggiore di questo acceleratore è che l'intensità della corrente prodotta è bassa. Infatti, i ciclotroni forniscono un fascio pulsato con una frequenza dell'ordine dei 5-70 MHz e con un duty (rapporto fra l'intervallo di tempo in cui il fascio è accettato ed accelerato ed il periodo della frequenza di accelerazione) dell'ordine di 0,1-0,4; invece, nel sincrociclotrone il fascio è frazionato sia a causa della frequenza di accelerazione, sia a causa del tempo impiegato per accelerare ogni pacchetto all'energia voluta, di 10 secondi e il duty factor si riduce così a 0.001, con una notevole riduzione dell'intensità del fascio.

2.4 Il sincrotrone

Approssimativamente, la massa di ferro necessaria per creare il campo magnetico all'interno dell'acceleratore cresce con il cubo del diametro del polo, quindi, sapendo che per ottenere grandi energie dovremmo costruire grandi ciclotroni, si avrebbe un costo di realizzazione proporzionale al cubo dell'energia. Così, per la produzione di fasci di alta energia, si utilizzano i sincrotroni, ovvero acceleratori costituiti da un insieme di magneti disposti su una circonferenza di raggio opportuno: risulta evidente il risparmio economico, in quanto non è necessario applicare un campo magnetico nell'intera area della circonferenza. In queste macchine, le particelle non hanno una traiettoria a spirale, ma ruotano in orbite di raggio costante in presenza di un campo magnetico variabile, che aumenta nel tempo con la loro velocità ($r = \frac{mv}{qB}$). In particolare, il fascio del sincrotrone è un fascio pulsato, ovvero

si accelerano pacchetti di particelle: dopo l'accelerazione di un pacchetto è necessario riportare il campo magnetico e la frequenza ai valori iniziali prima di poter accelerare un nuovo pacchetto. Come già visto nei sincrociclotroni, queste sono operazioni che richiedono tempi relativamente lunghi, che incidono sull'intensità dei fasci prodotti e che richiedono sistemi di controllo più complicati [3].

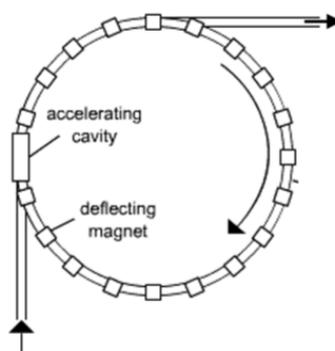


Figura 2.3: *Schema di un sincrotrone*

2.5 Il ciclotrone superconduttore

Nella maggior parte dei ciclotroni, il campo magnetico è prodotto da magneti e bobine a temperatura ambiente e può raggiungere un'intensità massima di 2 Tesla; è quindi necessario disporre di una macchina con raggio tanto più grande quanto più è elevata l'energia del fascio da produrre. Nei ciclotroni superconduttori, il campo magnetico è alimentato con bobine su-

perconduttrici: si producono campi con un'intensità di 4-5 Tesla riducendo le dimensioni del magnete di un fattore 4-5.

	Ciclotrone con frequenza fissa	Ciclotrone con frequenza modulata	Sincrotrone
Campo magnetico nel tempo	Costante	Costante	Aumenta
Raggio dell'orbita	Aumenta	Aumenta	Costante
Frequenza dell'oscillatore	Costante	Diminuisce	Aumenta

Tabella 2.1: *Similitudini e differenze tra i vari ciclotroni*

2.6 Sistema di iniezione

Il sistema di iniezione dipende essenzialmente dal tipo di sorgente adoperata per la creazione del fascio. Nei primi ciclotroni si utilizzavano delle sorgenti interne, poste al centro della macchina, ma ciò limitava enormemente le capacità delle macchine e le energie raggiungibili. Negli acceleratori moderni, il fascio è prodotto esternamente e spesso, quando è iniettato nella macchina, è già stato accelerato da altri dispositivi. L'iniezione dipende anche dalle caratteristiche delle particelle utilizzate: particelle cariche richiedono accorgimenti differenti da quelle neutre ed anche il rapporto carica-massa influisce sulla dinamica dell'iniezione. I sistemi di iniezione si possono distinguere in:

1. Sistemi di iniezione di fasci neutri (si utilizza una sorgente polarizzata posta sul piano mediano del ciclotrone produce degli atomi neutri che vengono polarizzati per bombardamento elettronico; in questo modo si ottengono dei fasci di bassa energia, detti thermal velocity beam);

2. Sistemi di iniezione radiale (l'iniezione avviene con dei deflettori elettrostatici);
3. Sistemi di iniezione assiale (mediante linee di iniezione verticali provenienti sia dall'alto che dal basso; in prossimità del piano mediano la traiettoria deve curvare di 90° C, in modo da raggiungere la posizione di inizio della fase di accelerazione)

2.7 Sistema di estrazione

L'estrazione del fascio è una delle fasi più complesse del processo di accelerazione e dipende soprattutto dalle caratteristiche del fascio estratto. I metodi di estrazione più utilizzati sono:

- estrazione mediante deflettori elettrostatici;
- estrazione per stripping.

2.7.1 Estrazione mediante deflettori elettrostatici

Storicamente, è questo il primo metodo di estrazione messo a punto e sfrutta l'azione di deflettori elettrostatici che guidano il fascio fuori dal ciclotrone. Quando le particelle raggiungono l'energia finale, si trovano in orbita nella regione più esterna della macchina: qui viene posto un deflettore elettrostatico, che produce un campo elettrico radiale diretto verso l'interno; il deflettore è costituito da due elettrodi incurvati ed ha una struttura simile ad un condensatore cilindrico (l'elettrodo interno è a massa, quello esterno è invece ad una tensione opportuna). La forza dovuta alla presenza del campo elettrico spinge le particelle cariche positivamente verso l'esterno: pertanto il raggio di curvatura aumenta e le particelle sono deflesse fuori dall'acceleratore. Il maggior inconveniente di questo sistema è che parte del fascio colpisce l'elettrodo interno: ciò riduce l'efficienza di estrazione e causa l'attivazione dell'elettrodo e di altre componenti del sistema. Affinché l'efficienza di estrazione sia migliore (con conseguente riduzione del fenomeno di attivazione),

è necessario che le orbite siano ben separate facendo in modo che il raggio di estrazione del ciclotrone sia grande ed il guadagno di energia per ogni giro sia alto. Nel caso in cui la separazione delle orbite non sia abbastanza grande, si interviene sulla dinamica del fascio con perturbazioni magnetiche (risonanze): questo permette di aumentare leggermente il gap fra le orbite.

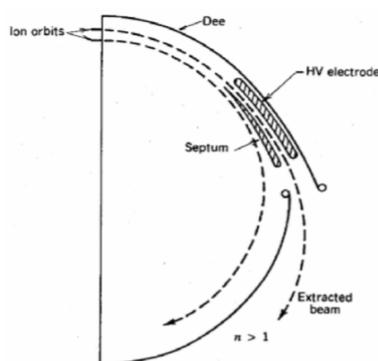


Figura 2.4: *Schema della deflessione elettrostatica.*

2.7.2 Estrazione per stripping

Questo metodo è utilizzabile solo per le particelle accelerate che hanno ancora qualche elettrone legato: pertanto non è possibile applicarlo per estrarre protoni e ioni positivi completamente ionizzati, come ad es. $^{12}\text{C}^{6+}$. La tecnica consiste nel posizionare in prossimità del raggio di estrazione un foglio di carbonio di spessore $50\text{--}200\mu\text{g}/\text{cm}^2$: quando il fascio attraversa il foglio, le particelle accelerate perdono gli elettroni: cambia così il rapporto carica/massa degli ioni e di conseguenza il raggio di curvatura della traietto-

ria, che esce dall'acceleratore. L'efficienza di questo sistema di estrazione è molto alta, talvolta si avvicina al 100%, anche per fasci di intensità elevata; l'attivazione dei componenti è piccola e quindi è possibile modificare le diverse parti dell'acceleratore in poco tempo. Inoltre, si può variare l'energia del fascio in uscita semplicemente variando la posizione del foglio di carbonio o anche ottenere due fasci di energie diverse contemporaneamente. I vantaggi di questo sistema fanno sì che sia il metodo più utilizzato nei ciclotroni che accelerano ioni H^- per applicazioni medicali e per la produzione di radioisotopi [4].

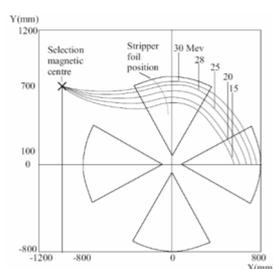


Figura 2.5: Schema dell'estrazione per stripping di un fascio di ioni H^- .

Capitolo 3

Le esigenze della medicina nucleare - i radionuclidi

La Medicina Nucleare è una disciplina basata su tecniche in vivo e in vitro, per diagnosi e terapia mediante radionuclidi. La forma di energia utilizzata in medicina nucleare è quella emessa dai nuclei di atomi instabili (radioattivi) nel corso della loro trasformazione (decadimento) a forme stabili.

Le indagini di medicina nucleare permettono di rilevare i processi patologici al loro esordio (elevata sensibilità) anche prima che il danno morfologico sia evidente e di caratterizzare la natura delle lesioni sulla base di aspetti biochimici (elevata specificità) senza che sia necessario ricorrere in molti casi a tecniche invasive (biottiche e/o endoscopiche).

Le immagini di medicina nucleare sono ottenute a seguito della somministrazione in vivo di composti marcati con atomi radioattivi: derivano quindi dall'esame della distribuzione nello spazio e nel tempo (sulla base di processi fisiologici e reazioni biochimiche normali e patologiche) di un radiofarmaco costituito da un vettore e dalla rivelazione di una sorgente di energia interna al soggetto sottoposto all'esame.

I radionuclidi utilizzati a scopo diagnostico in vivo devono decadere con l'emissione di radiazioni elettromagnetiche (X , γ), caratterizzata da bassa energia lineare trasferita (LET), deve essere esclusiva o largamente prevalen-

te sull'emissione di radiazioni corpuscolari (α, β^-) poiché queste ultime non sono utili per la formazione delle immagini diagnostiche e possono produrre effetti biologici indesiderati se presenti in quantità elevata. Mediante l'uso di farmaci radiomarcanti, le tecniche medico-nucleari permettono il trattamento di malattie, inclusi i tumori e altri processi degenerativi. I radionuclidi utilizzati a scopo terapeutico devono decadere con la emissione di radiazioni corpuscolari non rilevabili dall'esterno perché poco penetranti, ma ad alto LET (in grado cioè di danneggiare il tessuto irradiato, solo in prossimità della loro localizzazione).

3.1 Nuclei instabili e metastabili

Gli atomi, come è noto, sono costituiti da un nucleo centrale, a sua volta composto di protoni e neutroni, e da elettroni orbitanti attorno al nucleo. Ogni nucleo possiede una carica positiva uguale al numero dei protoni che lo costituiscono; tante cariche positive confinate in uno spazio così ristretto risentono di una forte repulsione elettrostatica, che viene bilanciata solo tramite l'interazione nucleare forte fra protoni e neutroni: più è elevato il numero atomico Z , più aumenta il rapporto neutroni/protoni necessario per il bilanciamento energetico.

I vari elementi presentano diversi isotopi, cioè nuclei con uguale numero di protoni ma diverso numero di neutroni; molti di questi isotopi sono instabili, possiedono cioè un numero di neutroni o troppo elevato o troppo basso rispetto a quello necessario per raggiungere il minimo energetico che caratterizza i nuclei della fascia di stabilità. Un nuclide instabile, soggetto a trasformazioni nucleari (decadimenti) con emissione di radioattività, è detto radionuclide. I radionuclidi con uguali A e Z , ma che si trovano in differenti stati di eccitazione del nucleo, sono detti isomeri. Se si considera il numero di elettroni o di protoni di un atomo, esistono 106 elementi diversi. Tuttavia se si considera la struttura del nucleo, esistono 274 nuclidi stabili (con un rapporto equilibrato tra numero di protoni e di neutroni), 51 nuclidi instabili naturali e oltre 1000

nuclidi instabili artificiali (per un eccesso di nucleoni, di neutroni, di protoni o di energia).

Gli elementi radioattivi naturali si possono suddividere in due classi, in base alla loro origine:

1. Radionuclidi primordiali: elementi con emivita sufficientemente lunga da essere tuttora presenti nella crosta terrestre, compresi tutti i radionuclidi da essi discendenti: ^{238}U , ^{40}K , ^{232}Th ; radionuclidi con emivita molto lunga, come ^{222}Rn , ^{214}Bi ; radionuclidi a breve vita, ma generati continuamente dal decadimento dell'elemento capostipite (ad esempio ^{238}U). Un elemento capostipite, assieme ai suoi discendenti fino all'elemento stabile, costituisce una famiglia radioattiva, ed esistono tre famiglie radioattive naturali.
2. radionuclidi cosmogenici: radioisotopi generati da reazioni nucleari fra la radiazione cosmica, costituita da particelle nucleari con elevata energia e provenienti dallo spazio extraterrestre, e gli elementi stabili; esempio il ^{14}C , generato nella reazione fra un neutrone e un nucleo di ^{14}N , il ^7Be , ^3H , ^{22}Na .

In laboratorio possono essere prodotti elementi radioattivi artificiali: sono quegli elementi prodotti attraverso reazioni nucleari, in cui un nucleo bersaglio viene esposto ad un fascio di particelle che possono essere neutroni, protoni, particelle alfa ecc., o reazioni di fissione, in cui un nucleo pesante, ^{235}U ad esempio, si rompe in frammenti più piccoli. Le principali fonti di radionuclidi sono i reattori nucleari (reazioni di fissione e cattura neutronica) e gli acceleratori di particelle, che hanno consentito la produzione di radioisotopi a basso costo.

La definizione di nuclide metastabile è collegata all'intervallo di tempo tra l'emissione di particelle e l'emissione d'energia fotonica dal nucleo eccitato. Nella maggioranza dei casi, questo intervallo di tempo è brevissimo (dell'ordine di 10^{-8} secondi), poiché le transizioni isomeriche (senza variazione di Z

o A), avvengono quasi contemporaneamente al decadimento. In taluni casi questo intervallo di tempo è maggiore ed il nucleo viene detto metastabile. Di norma vengono definiti metastabili gli isomeri eccitati con una emivita superiore al millisecondo, ma, nel campo dei radiofarmaci (per ragioni di ordine pratico), si considera sufficientemente lunga una emivita dell'ordine delle decine di secondi almeno.

3.2 Attività ed emivita di un elemento instabile

Ogni radioelemento ha delle caratteristiche proprie che variano da isotopo a isotopo quali attività ed emivita. L'attività delle sorgenti radioattive è rappresentata dal numero di disintegrazioni per unità di tempo e la sua unità di misura è, nel Sistema Internazionale, Becquerel (Bq), corrispondente ad una disintegrazione per secondo.

Ciascun radioelemento è caratterizzato da una propria costante di decadimento λ , che esprime la probabilità che si verifichino delle disintegrazioni.

$$N(t) = N(0)e^{-\lambda t}$$

Quando il numero degli atomi ad un tempo t è uguale alla metà del numero di atomi iniziali ($N(t) = \frac{1}{2}N(0)$) si ha:

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{\lambda}$$

Si può dunque andare a definire

- il periodo fisico o Emivita di un radioisotopo: è il tempo necessario affinché l'attività di un radioisotopo si dimezzi per decadimento radioattivo ($T_{\frac{1}{2}fis}$);
- Emivita "effettiva" di un radioisotopo ($T_{\frac{1}{2}eff}$): è il tempo necessario per l'eliminazione del radioisotopo attraverso meccanismi strettamente biologici di secrezione ed escrezione. Dipende sia dal periodo fisico ($T_{\frac{1}{2}fis}$) che dall'emivita biologica ($T_{\frac{1}{2}bio}$)

3.3 Decadimenti

I radionuclidi tendono al raggiungimento di una composizione nucleare stabile attraverso il processo di disintegrazione. Il tipo di decadimento dipende dall'eccesso di protoni o di neutroni nel nucleo e comporta comunque l'emissione di energia sotto forma di radiazioni elettromagnetiche (γ) e/o corpuscolari (α, β_-, β_+). Gli atomi radioattivi possono decadere in tre modi:

1. Decadimento alfa: Si verifica spontaneamente per disintegrazione degli atomi pesanti con un numero atomico superiore a 82 e che contengono un eccesso di nucleoni. L'elemento figlio che si forma nel processo di decadimento α contiene 4 nucleoni in meno rispetto all'elemento genitore: 2 protoni e 2 neutroni (Es.: *Uranio* - 238 \rightarrow *Torio* - 234).
2. Trasformazione isobarica : Consiste nell'emissione di particelle della massa di un elettrone, e comporta quindi una variazione del numero atomico (Z) e non del numero di massa (A). Può avvenire per decadimento β_-, β_+ , e cattura elettronica. Il decadimento β_- si verifica nei radionuclidi che possiedono un eccesso di neutroni. Un neutrone del nucleo si trasforma in protone e si ha contemporaneamente la liberazione di radiazioni sotto forma di una particella β_- , con formazione di un antineutrino. (e.g.: *Iodio* - 131 \rightarrow *Xenon* - 131). Il decadimento β_+ si verifica nei radionuclidi che possiedono un eccesso di protoni. Un protone del nucleo si trasforma in neutrone e si ha contemporaneamente la liberazione di radiazioni sotto forma di una particella β_+ , con formazione di un neutrino. (e.g.: *Azoto* - 12 \rightarrow *Carbonio* - 12) Nei radionuclidi che possiedono un eccesso di protoni si verifica anche il fenomeno della cattura elettronica. Un protone del nucleo si trasforma in neutrone mediante la cattura di un elettrone degli orbitali periferici ed emissione di un neutrino. Si determina così un riaggiustamento degli elettroni orbitali con emissione di una radiazione caratteristica X (e.g.: *Germanio* - 68 \rightarrow *Gallio* - 68).

3. Transizione isomerica: consiste nella emissione di energia sotto forma di radiazione elettromagnetica, ma senza emissione di particelle, ovvero senza variazione del numero atomico né di quello di massa. Questo tipo di decadimento comporta il raggiungimento di una condizione di maggiore stabilità del nucleo eccitato.
4. Conversione interna: nel corso della transizione isomerica il fotone emesso dal nucleo, può allontanarsi completamente dall'atomo di origine o trasferire la propria energia ad un elettrone dello stesso atomo. In questo secondo caso si ha la conversione interna. L'occupazione dello spazio lasciato dall'elettrone espulso da parte di un elettrone degli orbitali esterni si accompagna alla emissione di radiazioni dagli orbitali.

3.4 Modalità di ionizzazione

A seconda delle modalità con cui le radiazioni producono ionizzazioni, si distinguono radiazioni direttamente e indirettamente ionizzanti.

3.4.1 Azione delle radiazioni direttamente ionizzanti

Le particelle cariche (α , β_+ , β_- , protoni, deutoni, ioni pesanti) agiscono a seguito di:

- Collisione della particella incidente con gli elettroni:
si determina la espulsione dell'elettrone colpito, e quindi formazione di ioni, nonché deviazione della particella incidente che ha ceduto parte della propria energia cinetica;
- Deviazione della particella incidente da parte del nucleo:
si determina una modificazione della traiettoria della particella incidente e un suo frenamento (Bremsstrahlung); la perdita di energia cinetica da parte della particella incidente si traduce in una emissione di una quantità equivalente di energia elettromagnetica.

3.4.2 Azione delle radiazioni indirettamente ionizzanti

Le radiazioni elettromagnetiche (raggi γ e X) e le particelle prive di carica, liberano dall'atomo delle particelle che sono secondariamente ionizzanti, ovvero elettroni e protoni di rimbalzo, o determinano delle trasformazioni del nucleo.

Fotoni

I fotoni non determinano direttamente ionizzazioni, ma cedono una parte o tutta la propria energia agli elettroni i quali determinano a loro volta delle ionizzazioni. Esistono tre tipi principali di interazione: effetto fotoelettrico, effetto Compton, effetto coppia.

- Effetto fotoelettrico:
spiega l'emissione di elettroni da parte di un metallo colpito da radiazione elettromagnetica. Un fotone di energia medio-bassa (inferiore a 25 keV) interagisce con un elettrone delle orbite più interne (in genere quelle dello strato K) e viene completamente assorbito; la sua energia è quindi trasferita al elettrone orbitale che raggiunge un'eccitazione sufficiente per essere espulso dall'atomo con un'energia cinetica espressa dalla relazione:

$$T = h\nu - E_b$$

dove $h\nu$ è l'energia del fotone incidente, E_b è l'energia di legame dell'elettrone espulso.

L'energia della radiazione viene trasferita interamente al mezzo assorbente, quindi, in un rivelatore ideale, il numero di fotoelettroni raccolti risulterà strettamente proporzionale all'energia depositata. Questo effetto è sfruttato in prevalenza in radiodiagnostica e nella diagnostica con tecniche di medicina nucleare.

- Effetto Compton:
avviene a seguito dell'interazione tra un fotone di energia compresa

tra 0.1 e 5 MeV ed un elettrone libero (o degli orbitali più esterni): il risultato è l'espulsione dell'elettrone (con energia E_e), deflesso di un angolo Φ e la diffusione del fotone incidente (di energia $h\nu'$) ad un angolo Θ . Applicando la legge di conservazione dell'energia e della quantità di moto si avrà:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \frac{h\nu}{m_e c^2} (1 - \cos \Theta)}$$

Tale relazione dipende dall'angolo Θ e prende valori compresi fra 0, per $\Theta=0$, ed un valore massimo per $\Theta = 180^\circ$.

- Produzione di coppia e decadimento positronico:
processo di assorbimento in cui un fotone scompare con la contemporanea creazione di due particelle: un elettrone e un positrone. Si tratta di un processo a soglia perché può verificarsi solo se l'energia del fotone incidente è almeno doppia di quella del valore energetico di un elettrone a riposo ($E = m_e c^2 = 511 \text{ keV}$). Tutta l'energia oltre la soglia di 1,022 MeV è distribuita in egual misura tra le due particelle sotto forma di energia cinetica:

$$T_{e^-} + T_{e^+} = h\nu - 2m_e c^2$$

Mentre l'elettrone determina ionizzazioni, il positrone può combinarsi con un elettrone della materia e, per annichilazione, si ha la formazione di due raggi γ ciascuno con un'energia di 511 keV.

L'importanza relativa dell'effetto fotoelettrico, Compton e produzione di coppie, responsabili del trasferimento di energia agli elettroni del mezzo attraversato, dipende sia dall'energia del fotone incidente, sia dal numero atomico Z del mezzo assorbente.

Neutroni

I neutroni non possiedono carica elettrica e possono quindi giungere direttamente al nucleo senza essere deviati sotto l'azione della carica elettrica

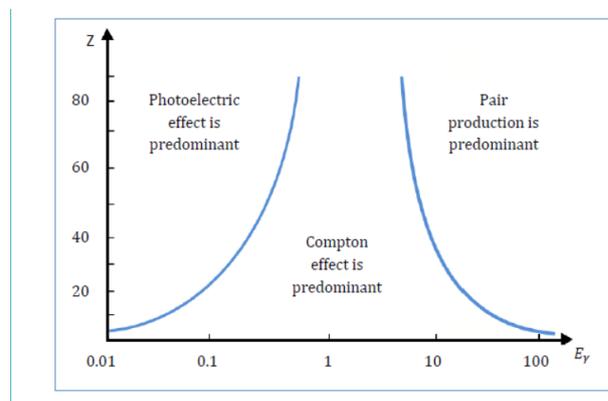


Figura 3.1: *Interazioni radiazioni elettromagnetiche - materia in funzione del numero atomico e dell'energia del fotone incidente: l'effetto fotoelettrico è dominante per basse energie, l'effetto Compton predomina nella regione centrale, la creazione di coppie diventa preponderante ad energie più alte.*

del nucleo stesso. Per quanto concerne l'interazione dei neutroni con i tessuti biologici, la collisione dei neutroni con il nucleo bersaglio può essere principalmente di due tipi: elastica e anelastica.

- Urto elastico

Il neutrone perde tutta la propria energia cinetica cedendola al nucleo; ne segue l'emissione di un protone di rimbalzo il quale determina ionizzazioni lungo la sua traiettoria. Si verifica per prevalente interazione con i nuclei di idrogeno dei tessuti biologici.

- Urto anelastico

Il neutrone perde la propria energia che è tuttavia insufficiente a determinare l'espulsione di un protone; ne segue la emissione di un neutrone poco energetico e di un fotone. Si verifica per prevalente interazione con i nuclei di carbonio, azoto e ossigeno dei tessuti biologici.

3.5 Attenuazione e assorbimento delle radiazioni

Le radiazioni, in base alla loro energia e lunghezza d'onda, possono essere attenuate o arrestate a seguito delle interazioni con diversi materiali. Le interazioni precedentemente descritte si verificano durante l'attività diagnostica sia nei tessuti attraversati dalle radiazioni, sia nei sistemi di rivelazione. Mentre l'interazione tra radiazioni e tessuti è un effetto indesiderato (in quanto porta ad effetti biologici e una degradazione dell'informazione), ma inevitabile, l'interazione tra la radiazione ed il sistema di rivelazione è una condizione necessaria per la rivelazione della radiazione stessa. La radiazione può giungere al sistema di rilevazione inalterata (in caso in cui non abbia avuto alcuna interazione con i tessuti attraversati), ma modificata per traiettoria (se deviata nell'interazione con gli atomi dei tessuti attraversati) e con un'energia più bassa (se parte dell'energia viene assorbita nell'interazione con i tessuti attraversati): si forma quindi uno spettro di radiazioni diverse per energia. Tale spettro, derivante dalla presenza di radiazioni inalterate o variamente modificate, per effetto compton e fotoelettrico, è caratteristico dei diversi radionuclidi per ciascun tipo di rivelatore [5].

Capitolo 4

Produzione dei radionuclidi per la medicina nucleare

I radionuclidi naturali (uranio, attinio, radio, radon e torio) non sono utilizzati in medicina a causa della loro lunga emivita e perché decadono con l'emissione di grandi quantità di radiazioni. Pertanto per scopi medici devono essere utilizzati radionuclidi prodotti artificialmente mediante reazioni nucleari. A questo scopo sono utilizzati reattori nucleari e acceleratori di particelle, tra cui principalmente i ciclotroni, che vanno a risolvere il problema della carenza di radionuclidi. In questo capitolo vedremo quindi metodi di produzione dei radionuclidi e come l'esigenza di tale produzione sia risolta tramite l'utilizzo dei ciclotroni. Si andrà ad esaminare, a tal proposito, un importante esempio, quello del ^{99}Tc .

4.1 Produzione di radionuclidi emettitori di fotoni singoli

Per la produzione con ciclotrone di radionuclidi che decadono con l'emissione di singoli fotoni sono necessarie macchine a media energia, che permettono di accelerare particelle fino a 35-40 MeV. Data la loro emivita di alcune ore tali radionuclidi possono essere trasportati in una sede d'uso distante dal

luogo di produzione. I principali isotopi emittenti fotoni singoli prodotti con il ciclotrone e utilizzati a scopo diagnostico sono: il Gallio-67 ($T_{\frac{1}{2}} = 78ore$); il Krypton-81 metastabile ($T_{\frac{1}{2}} = 13secondi$); l'Indio-111 ($T_{\frac{1}{2}} = 67ore$); lo Iodio-123 ($T_{\frac{1}{2}} = 13ore$); lo Xenon-127 ($T_{\frac{1}{2}} = 36giorni$); il Tallo-201 ($T_{\frac{1}{2}} = 73ore$). Questi radionuclidi sono utilizzati come tali o per la marcatura di radiofarmaci impiegati nella rivelazione di processi neoplastici e infezioni, nell'esame della ventilazione polmonare e della perfusione cardiaca.

4.2 Produzione di radionuclidi emettitori di positroni

Per la produzione dei radionuclidi emittenti positroni sono sufficienti ciclotroni a bassa energia che permettono di accelerare particelle a 11-17 MeV. Questi radionuclidi, a causa della loro breve emivita, devono essere prodotti nell'ambito della stessa sede d'uso o nelle sue vicinanze, con una parziale eccezione per il Fluoro-18 che con circa due ore di emivita può essere trasportato ed usato anche ad una certa distanza dalla sede di produzione. I principali radionuclidi emittenti positroni prodotti dal ciclotrone a scopo medico per la diagnostica in vivo sono: Ossigeno-15 ($T_{\frac{1}{2}} = 2minuti$), Azoto-13 ($T_{\frac{1}{2}} = 10minuti$); Carbonio-11 ($T_{\frac{1}{2}} = 20minuti$); Fluoro-18 ($T_{\frac{1}{2}} = 110minuti$). Questi sono isotopi radioattivi di elementi fondamentali costituenti la materia biologica (ossigeno, carbonio, azoto), mentre il fluoro può sostituire in molte molecole l'idrogeno e i gruppi ossidrilici. Sono usati per la marcatura di radiofarmaci quali aminoacidi (metionina, leucina), enzimi, substrati energetici (glucosio e suoi analoghi), molecole contenenti ossigeno (acqua, monossido di carbonio, anidride carbonica) e impiegati per l'esame di processi biochimici [6].

4.3 Bersagli

La scelta del materiale con cui costruire il bersaglio dipende dallo specifico processo di produzione del nucleotide (le unità costitutive degli acidi nucleici, il DNA e l'RNA); benché una regola generale non esista, vi sono alcuni aspetti comuni che devono essere considerati riguardanti il bersaglio: l'attivazione, la contaminazione, la corrosione ed il raffreddamento. Questi parametri dipendono dal tipo di particelle incidenti, dall'energia del fascio, dalla corrente del fascio e dal materiale di cui è costituito. Si dovrebbe utilizzare i seguenti criteri generali:

- spessore compreso fra 1-200 μm ;
- alta resistenza meccanica;
- buona conducibilità termica;
- alto punto di fusione;
- resistenza chimica all'ossidazione;

Dopo l'irraggiamento l'isotopo prodotto si trova ancora nella matrice bersaglio (solido) o all'interno del recipiente bersaglio (gas o liquido). In entrambi i casi l'attività deve essere trasferita dalla stazione di irraggiamento in una camera calda per ulteriori processi. Questo trasferimento deve avvenire in completa sicurezza, in maniera affidabile, spesso velocemente e può essere fatto sia manualmente che automaticamente. Per motivi legati alla radioprotezione e per la sicurezza dei lavoratori si predilige un trasferimento automatico. I sistemi di trasporto più comunemente usati sono dispositivi trasportatori (se si utilizzano dei bersagli solidi) e tubazioni (se si utilizzano dei bersagli liquidi o gassosi).

4.4 L'automazione

Per la produzione di routine (spesso giornaliera), un sistema computerizzato controllato da un microprocessore è assolutamente necessario e la possibilità di poter lavorare sia in modalità automatica che semi-automatica garantisce un'elevata affidabilità del processo produttivo insieme ad un costante controllo della qualità. Inoltre l'utilizzo di comandi a distanza per maneggiare il bersaglio, permette di evitare un assorbimento troppo elevato di dose da parte del personale. Per quanto riguarda i radioisotopi prodotti dai ciclotroni per utilizzo medico si possono individuare delle caratteristiche comuni per la produzione di questo tipo di radionuclidi:

- energia dei protoni compresa fra i 10 ed i 30 MeV;
- isotopi arricchiti per il materiale bersaglio;
- recupero del materiale bersaglio;
- utilizzabilità commerciale;

4.5 Il problema della carenza di ^{99}Tc .

4.5.1 Tecnezio-99 metastabile

Il T-99 metastabile è il radionuclide più utilizzato in medicina nucleare ed è impiegato solo a scopo diagnostico: è un emettitore di radiazioni γ monoenergetiche con energia di 140 keV, ha una emivita di 6 ore. Esso è prodotto dal decadimento del Molibdeno-99 ($T_{\frac{1}{2}} = 67\text{ore}$). Esiste una relazione matematica che correla le attività presenti all'interno di un generatore, in funzione dei tempi di emivita del radionuclide genitore e quello figlio:

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

dove $A(t)$ è l'attività al tempo t , $A(0)$ è l'attività al tempo 0 (quando ancora non c'è il figlio, perciò $A_f(0) = 0$), λ è la costante di decadimento.

Radioisotopo	Tempo di Emivita (ore)	Reazione nucleare	Energia di Bombardamento (MeV)
Gallio-67	78.3	Zn-68→67Ga	25
Brominio-77	57	Kr-78→Br-77	30
Rubidio-81	4.6	Kr-82→Rb-81	30
Indio-111	67.2	Cd-112→In111	22
Iodio-123	13.2	Xe-124→123I	30
Tallio-201	73.1	Tl-203→Tl-201	20
Fluoro-18	1.8	O-18→F-18	18
Azoto-13	0.2	O-16→13N	18

Figura 4.1: *I più comuni radioisotopi prodotti per uso medico*

Nel caso del generatore Molibdeno-99/Tecnezio-99m, si instaura un equilibrio transitorio dovuto al fatto che l'emivita del molibdeno è di 67 ore e quella del tecnezio di circa sei ore; questo rapporto tra emivita del Molibdeno-99 e Tecnezio-99m comporta un bilanciamento tra velocità di generazione del tecnezio (legata al tempo di decadimento del radionuclide padre) e il suo decadimento (tempo di decadimento del radionuclide figlio). E' possibile all'equazione:

$$\frac{A_f}{A_g} = \frac{T_g}{T_g - T_f}$$

Nel generatore di Tecnezio-99 metastabile si trovano contemporaneamente tre radionuclidi: il radionuclide genitore (Molibdeno-99), il radionuclide figlio (Tecnezio-99 metastabile), ed il prodotto di decadimento di quest'ultimo (Tecnezio-99). La massima attività dovuta al Tecnezio-99 metastabile, e quindi la massima resa del generatore, è raggiunta in circa 23 ore dalla eluizione precedente. Contemporaneamente alla formazione di Tecnezio-99 metastabile si ha il suo decadimento con formazione di Tecnezio-99 ($T_{\frac{1}{2}} = 2.1 \cdot 10^5 \text{anni}$), il quale ha caratteristiche chimiche identiche a quelle del

Tecnezio-99 metastabile. Il Tecnezio-99 costituisce pertanto un elemento indesiderato di contaminazione, ed è presente in quantità maggiore nelle dosi eluite dopo un periodo prolungato senza eluizioni.

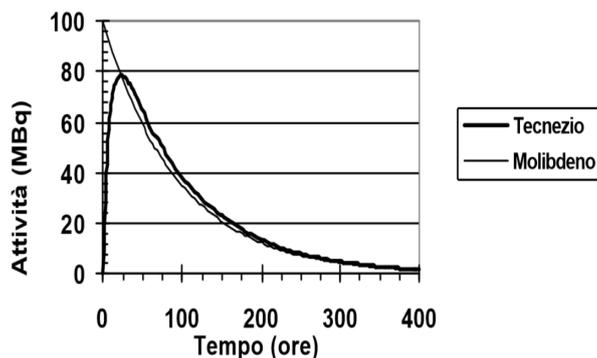


Figura 4.2: *Andamento delle attività all'interno di un generatore Mo/Tc*

La figura mostra l'andamento delle attività del molibdeno e del tecnezio all'interno di un generatore a partire dal momento dell'eluizione del tecnezio, quando la sua attività è pressoché zero. All'interno della colonna ci sarà un rapido accumulo di tecnezio, che raggiungerà il massimo dopo 23 ore, quando sarà 1.1 volte l'attività del molibdeno presente nella colonna; dopo di che tenderà a diminuire, secondo il tempo di decadimento del molibdeno.

4.5.2 La carenza di reattori nucleari per la produzione del Tecnezio metastabile

Il ^{99}Mo è prodotto da reattori nucleari. Al mondo ci sono solamente tre centrali nucleari che permettono la fissione dell' Uranio-235 in quantità ammesse dalla legge. Fino al 2009 le centrali erano cinque, ma due di queste sono state chiuse poiché piuttosto datate e da tempo sottoposte a frequenti fermi per manutenzione. Il problema principale fu che i due impianti chiusi,

uno in Olanda (in funzione dal 1961) e l'altro in Canada (in funzione dal '57), fornivano da soli quasi l'80% del fabbisogno mondiale di molibdeno-99 per uso farmaceutico e addirittura la quasi totalità della richiesta dagli Usa - che è più o meno il 50% di quella mondiale. Un fattore mitigatore nel mantenimento della fornitura del ^{99}Mo è la grande cooperazione tra fornitori di isotopi-medici e consumatori da tutto il mondo, principalmente attuata con trattative tra numerose associazioni industriali e l' Atomic Energy Agency (IAEA) .

Le reazioni dal mondo

Di fronte alla carenza di forniture il Canada ha rilasciato la sua risposta relativa all'autunno 2009; il report sottolinea due principali alternative alla manifattura dell'isotopo ^{99}Mo che è attualmente così richiesto: ciclotroni (con nuovi materiali-target) e acceleratori lineari(usando i processi del fotoneutrone sul ^{100}Mo o di fotofissione sul ^{238}U) [7].

I ciclotroni sono stati usati in tutto il mondo per quattro decenni per produrre isotopi utili all'imaging medico che spaziavano dall' ^{11}C e ^{18}F al ^{82}Sr . Il primo metodo di produzione di ^{99m}Tc ad essere esplorato dai ciclotroni utilizza la reazione $^{100}\text{Mo}(p,n2)^{99m}\text{Tc}$: il ^{99m}Tc è prodotto bombardando un foglio di ^{100}Mo con un fascio energetico di protoni. Alti campi di ^{99m}Tc dipendono da tre cose: ciclotroni ad alta energia, fasci molto intensi e alta efficienza dei target di ^{100}Mo .

Nel mondo, ad ogni modo, nuovi reattori sono in procinto di produrre 99-Mo: FRM II a Monaco è in fase di modifica, ma si stanno muovendo anche Belgio, Polonia, Repubblica Ceca, Asia centrale, Romania e Paesi Bassi [8, 9].

Le reazioni dell'Italia: il progetto THECN-OPS

Mentre l'AIEA suggerisce di associare i nuovi reattori a quelli già esistenti per abbattere i costi di produzione, in Italia si sta facendo strada l'idea di ottenere l'indipendenza dal mercato estero, realizzando una facility per uso nazionale, che produca 99-Mo, o direttamente ^{99m}Tc . La concorrenza a

livello mondiale è alta e il prezzo del prodotto è basso (basti pensare che in Europa il costo medio di un'applicazione di $^{99}\text{m-Tc}$ è circa 637 Euro, di cui solo 22 dovuti alla produzione di isotopi: la materia prima incide solo sul 3% del prezzo totale). Il progetto APOTEMA (Accelerator - driven Production Of Technetium / Molybdenum for medical Applications) ha già dimostrato la fattibilità per la produzione diretta di $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{m-Tc}$ utilizzando il ciclotrone di Pavia. L'idea di ampliare questo progetto coinvolgendo tutto il territorio nazionale ha portato alla luce un nuovo progetto, il TECHN-OSP. In Italia il bisogno giornaliero di $^{99}\text{m-Tc}$ per procedure diagnostiche di routine è stimato essere circa 7400 GBq/giorno.

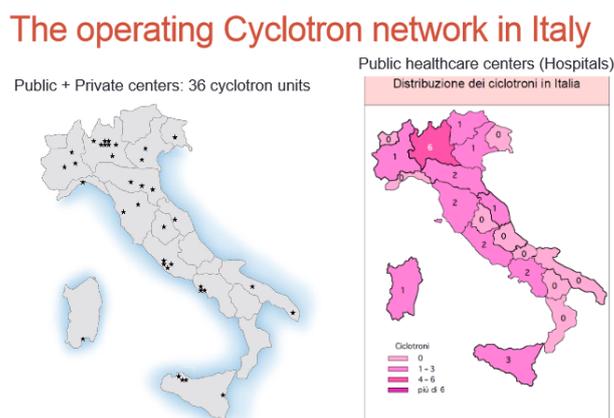


Figura 4.3: *Schema del progetto di reti limitate dei centri selezionati*

Come si può osservare in Figura 4.3, in tutta la nazione esistono 35 ciclotroni attivi per la produzione di radioisotopi, la maggior parte dei quali è localizzata nelle vicinanze dei centri ospedalieri, mentre i restanti appartengono a centri di ricerca o a compagnie private. Mediamente, questi ciclotroni ad alta prestazione, per ogni $100\ \mu\text{A}$, ogni 3 ore con bersagli di molibdeno arricchito con ^{100}Mo , producono in media 74 GBq; se venissero utilizzati 3 volte al giorno, quindi, si ricoprirebbe l'intera fornitura giornaliera nazionale. Questo implicherebbe la produzione di 650-700 target di molibdeno arricchiti-

to di ^{100}Mo (il cui costo è circa 800 Euro/grammo) a settimana. Per questo motivo c'è la necessità di una produzione, ma soprattutto riciclo e recupero di ^{100}Mo .

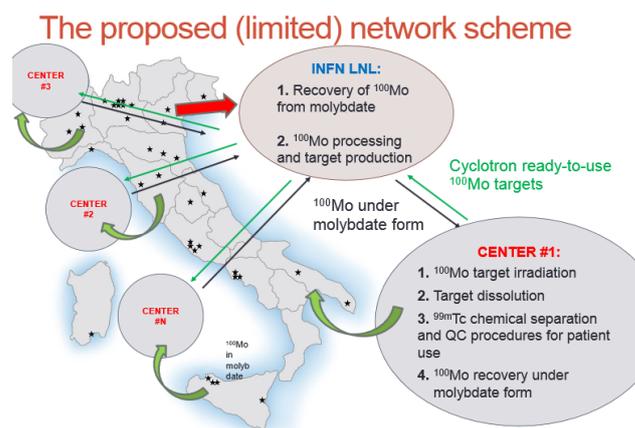


Figura 4.4: Schema del progetto di reti limitate dei centri selezionati

E' difficile pensare ad una rete estesa di ciclotroni che supplisca al bisogno di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in tutta la nazione, ma è possibile sviluppare un ciclo chiuso che comprenda un numero di centri selezionati che può supplire in caso di mancanza di ^{99}Mo nei centri ospedalieri vicini.

Il THECN-OPS ha i seguenti obiettivi:

- lo sviluppo dei primi step di ricerca che selezionino la miglior tecnologia per un programma di produzione di $^{99\text{m}}\text{Tc}$ chiuso (incluso lo step di recupero di ^{100}Mo);
- settare una rete limitata di ciclotroni che provvedano sia alle tecnologie che alle procedure di produzione del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ anche per i centri ospedalieri più vicini che ne necessitano (Figura 4.4).

Esso presenta quattro step di ricerca, svolti nei diversi centri INFN di Legnano, Pavia, Milano, Ferrara, Padova e Bologna:

1. sviluppo del metodo di recupero del ^{100}Mo :
consiste nell'analisi di metodi preesistenti, quali i metodi di recupero per l'ossido e il metallo di ^{100}Mo . Per l'elevato costo del ^{100}Mo risulta indispensabile studiare una tecnica per recuperare e riciclare il ^{100}Mo dopo l'estrazione del ^{99m}Tc . Un metodo per recuperare il ^{100}Mo è la purificazione ammonio molibdato basata sulla selezione accurata degli ioni introdotti durante la dissoluzione del target e basificazione. Dopo il recupero è necessaria la conversione a ^{100}Mo metallico mediante la riduzione a idrogeno dell'ammonio molibdato ad alta temperatura. Con questa tecnica è possibile recuperare l'87% del ^{100}Mo e nel campione finale non vi è traccia di prodotti intermedi della riduzione.

2. ottimizzazione dei target per la produzione di ^{99m}Tc mediante ciclotroni: consiste nell'ottimizzazione del processo di deposito di Molibdeno su film spessi, nell'avviare processi di deposito da polveri e nella costruzione di target ad alta conducibilità tramite sistema di raffreddamento con un metallo liquido o con attivazione dei neutroni di liquidi refrigeranti.
I target in ossido di molibdeno sono stati sostituiti da target metallici in quanto, la bassa conducibilità termica dell'ossido limita l'intensità di corrente applicabile al target mentre per target metallici è necessario un'elevata potenza di irraggiamento per la produzione in larga scala di ^{99m}Tc . Inoltre l'uso di target metallici diminuisce la possibilità di perdite di materiale per fusione o evaporazione.

3. sviluppo del metodo di separazione del ^{99m}Tc dal ^{100}Mo :
implica la necessità di test e la progettazione di una procedura di separazione. Per separare i due radionuclidi si possono usare più tecniche:
 - distillazione:
consente di separare i componenti di una soluzione sfruttando la loro diversa volatilità;

- estrazione con un solvente organico:
permette di separare sostanze con diversa solubilità. Quando una sostanza è posta a contatto con due solventi non miscibili tra loro, si ripartisce in misura tale che, per una data temperatura, il rapporto tra le concentrazioni nelle due soluzioni - quella del liquido estrattore e quella da cui si effettua l'estrazione - sia costante;
 - cromatografia su scambiatori inorganici:
E' la più diffusa, con supporti scambiatori in zirconio, silicio e soprattutto allumina . L'eluizione della colonna cromatografica per mezzo di una soluzione di cloruro di sodio permette l'estrazione del pertecnetato ($^{99m}\text{TcO}_4^-$). Esso viene utilizzato direttamente o legato ad altre molecole per ottenere radiofarmaci differenti.
4. procedure di controllo qualità (QC) sia per produrre ^{99m}Tc che per la preparazione dei target di ^{100}Mo attraverso lo sviluppo di nuove tecniche:
prevedono analisi chimica e composizione isotopica dei target riciclati e produzione di radiofarmaci di ^{99m}Tc derivanti dai target riciclati attraverso attività di imaging.
Per ottenere un'elevata purezza radionuclidica è necessario usare molibdeno altamente arricchito con ^{100}Mo e porre molta attenzione al profilo di impurezze isotopiche di molibdeno del target [10, 11].

Il contributo di Bologna

I ricercatori del Servizio di Fisica Sanitaria del Policlinico S.Orsola - Malpighi di Bologna stanno contribuendo a questo progetto effettuando test di imaging: il grande passo è stato fatto sviluppando un metodo semi-automatico di estrazione del ^{99m}Tc . Lo sviluppo di un modulo automatizzato che possa, indipendentemente dall'operatore, portare a termine il processo è la chiave di volta per lo sviluppo di un metodo di estrazione e separazione competitivo, per aumentare l'accuratezza dell'estrazione, l'affidabilità, la ri-

Summary overall budget request FY2015

Sezioni / Lab	Missioni	Inventariabile	Trasporti	Consumo /altri cons	Servizi / Manutenzione	Tot. per sez/lab	FTE previsto
LNL	1.0	10.0		24 /39	6	80	4.7
Fe	6.0	11.0	4.0	8.5		29.5	6.1
Pd	1.0	18.5				19.5	0.4
Pv	6.0		2.0	10.0		18	2.2
Mi	11.0		6.0	6.0	0 / 4.0	27	4.1
Bo	--	--	--	--	--	--	0.5
TOTALE	25.0	34.0	12.0	48.5 / 39	6 / 4.0	174	18.0

Figura 4.5: *Budget richiesto per il 2015*

producibilità delle operazioni, per rispondere alle norme di radioprotezione indispensabili per la salvaguardia dell'operatore e dell'ambiente e per ottimizzare i tempi del processo.

Dopo aver testato i vari metodi di estrazione già noti, un gruppo di ricercatori dell'INFN hanno deciso di riadattare la metodica di estrazione MEK, applicata principalmente su target di ossido di molibdeno, ai target metallici. E' stato poi sviluppato un modulo semiautomatizzato che consente di riprodurre tale processo in modo semplice e schematico [12].

Il gruppo di ricerca di Bologna ha inoltre realizzato un robusto e affidabile processo di produzione di target resistenti e poco costosi, utilizzati nella produzione di radionuclidi ad interesse medico [13]. La dimensione del bersaglio da irraggiare non è modificabile, ma si possono utilizzare vari tipi di materiali (elettrodepositati, pellettizzati, vetrificati, ecc.). In un target arricchito, dopo circa due ore (tempo di preparazione del radiofarmaco) la purezza radionuclidica, definita come l'attività del ^{99m}Tc sull'attività totale del campione, è dell'ordine del 92%

Il ^{99m}Tc prodotto direttamente dai ciclotroni è limitato ad un uso locale poiché il suo tempo di dimezzamento previene la sua distribuzione in tutto

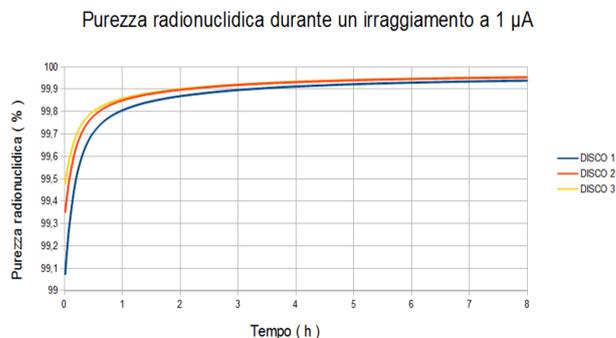


Figura 4.6: *Purezza radionuclidica*

il mondo che viene invece effettuata per il ^{99}Mo (che ha tempo di dimezzamento di 66 ore). In ogni caso, questa tecnologia potrebbe provvedere ad un importante supplemento nella maggior parte dei centri urbani dove esistono ciclotroni per dipartimenti di medicina nucleare. Il ciclotrone – prodotto il ^{99m}Tc - dovrebbe ridurre il bisogno di reattori per il ^{99}Mo . Indipendentemente da questa innovazione i ciclotroni hanno un futuro brillante nella medicina nucleare. I nuovi isotopi e radiofarmaci essendo sviluppati e utilizzati localmente potrebbero anche ribaltare il dominio sul mercato del ^{99}Mo .

Capitolo 5

Impieghi ed applicazioni dei radionuclidi in medicina nucleare.

Contrariamente agli studi con i raggi X dove si possono ottenere solo informazioni statiche, l'utilizzo di metodiche di medicina nucleare permette di avere informazioni sulla funzionalità degli organi ed apparati. I radionuclidi utilizzati in medicina nucleare devono possedere caratteristiche fisico-chimiche diverse secondo lo scopo, diagnostico o terapeutico, per il quale sono impiegati. I radionuclidi devono avere una emivita sufficientemente lunga da consentirne l'impiego per la marcatura dei radiofarmaci, elevata reattività chimica e stabilità dei legami chimici formati con le molecole vettrici, una bassa o preferibilmente nulla tossicità. I radiofarmaci sono radionuclidi o composti chimici contenenti radionuclidi impiegati in medicina nucleare a scopo diagnostico o terapeutico e che hanno tutte le caratteristiche purezza -sia radionuclidica (assenza di radionuclidi diversi da quello utilizzato per la marcatura) e che radiochimica (assenza di sostanze chimiche diverse da quelle specificate)-, atossicità e sterilità. Sono quindi dei prodotti medicinali, che devono essere preparati e somministrati seguendo le normative in vigore per l'uso di qualunque farmaco, e secondo le norme che regolano l'uso di sorgenti

radioattive. Sono definiti prodotti radiochimici i preparati che non hanno le caratteristiche di qualità richieste per l'uso in soggetti umani. Sono definiti radiotraccianti i radiofarmaci che permettono di tracciare processi biochimici o fisiologici. L'uso di un radiofarmaco richiede che si conosca quali sono i parametri fisiologici e biochimici che ne determinano la biodistribuzione, captazione ed eliminazione sistemica e regionale. I radiofarmaci sono somministrati in quantità traccianti, in dosi sufficienti a seguire il processo in esame, ma irrilevanti dal punto di vista biologico e farmacologico. I radionuclidi destinati all'uso diagnostico devono avere inoltre una minima emissione di radiazioni corpuscolate e un elevato flusso di fotoni molto penetranti nei tessuti, quindi con energia rivelabile dalle apparecchiature, compresa tra 50 e 500 keV; Le tecniche scintigrafiche e tomoscintigrafiche consistono essenzialmente nello studio della distribuzione in vivo di radiofarmaci, rappresentati da composti a differente comportamento biologico marcati con isotopi gammaemittenti o da radionuclidi come tali; sono generalmente somministrati per via endovenosa e si comportano come traccianti all'interno dell'organismo in esame. I radionuclidi destinati all'uso terapeutico devono decadere con l'emissione di radiazioni con un'elevata densità di ionizzazione [14].

5.1 Radionuclidi impiegati in medicina nucleare

Iodio

L'elemento 53, lo iodio, in forma stabile, ha numero di massa 127, ma esistono isotopi dello iodio con numero di massa variabile da 117 a 139. Lo I-131 è stato a lungo utilizzato a scopo diagnostico e terapeutico; attualmente è utilizzato quasi esclusivamente per la terapia radiometabolica, ed è stato sostituito dallo I-123 per gli impieghi diagnostici. Lo Iodio-131 è un emettitore di radiazioni β^- ad alta energia e radiazioni γ con energia di 364 keV; ha una emivita di 8,06 giorni ed è prodotto da reattore. Lo Iodio-123

è un emettitore di radiazioni γ con energia di 159 keV; ha una emivita di 13,3 ore ed è prodotto mediante ciclotrone. La produzione e la distribuzione dello Iodio-123 sono costose, anche in relazione alla breve emivita, mentre lo Iodio-131 è relativamente poco costoso. Un terzo isotopo frequentemente utilizzato è lo Iodio-125, che è impiegato per studi in vitro: è emettitore di raggi γ di bassa energia, 35 keV, con una emivita di 59 giorni.

Gallio

Gli isotopi del gallio impiegati in medicina nucleare sono il Gallio-67 ed il Gallio-68. Il Gallio-68 è un emettitore di positroni che può essere prodotto sia da un ciclotrone sia da un generatore Germanio-68/Gallio-68. Solitamente è somministrato come gallio-citrato e veicolato attraverso legame alle proteine plasmatiche, soprattutto alla transferrina, alla lattoferrina e alla ferritina; si localizza principalmente al fegato, milza, midollo osseo e tessuto osseo.

Indio

L'indio è un metallo che presenta proprietà simili al ferro e al gallio. Gli isotopi radioattivi impiegati in medicina nucleare sono l'Indio-111 e l'Indio-113m: il primo ha un'emivita di 67 ore, è prodotto da un ciclotrone ed emette fotoni di 173 e di 247 keV. L'Indio-113m può essere prodotto da un generatore di Sn-113, ha un'emivita di 1.7 ore ed un'emissione energetica di 392 keV. L'indio trova comune impiego per la marcatura di cellule autologhe, soprattutto piastrine e leucociti.

Tallio

Il Tallio-201 è un importante radioisotopo per l'impiego che ne è fatto in medicina nucleare. E' prodotto da un ciclotrone mediante bombardamento di bersagli di Piombo-201. Presenta un'emivita fisica di 73.1 ore; decade a Mercurio-201 per cattura elettronica, con emissione di raggi X di energia compresa tra 68 a 80 keV e con piccole quantità di radiazioni ad alta energia.

E' somministrato come tallio-cloruro ed è captato rapidamente dai muscoli, per il suo comportamento simile al potassio; è impiego soprattutto per l'esame della perfusione miocardica. Un possibile contaminante di questo isotopo è rappresentato dal Tallio-202, che con la sua emissione di 439 keV può degradare la qualità delle immagini scintigrafiche.

Xenon

Lo Xenon è un gas inerte e scarsamente solubile; il suo radioisotopo Xenon-133 è impiegato in medicina nucleare soprattutto per studi di ventilazione polmonare e per studi del flusso ematico cerebrale. Ha un'emivita di 5.3 giorni ed un'emissione principale di 81 keV, oltre ad un'emissione secondaria di particelle β^- di 374 keV.

Fluoro

Il Fluoro-18 è un radioisotopo emettitore di positroni prodotto da ciclotroni. I ciclotroni più comuni utilizzati per la produzione del Fluoro-18 sono quelli a bassa energia (attorno ai 10 MeV), solitamente disponibili presso i centri PET. L'energia dei positroni emessi di 0.64 MeV è sufficientemente bassa da garantire una dosimetria accettabile. L'emivita di 110 minuti permette processi di marcatura e tempi di scansione della durata di alcune ore, consentendo la sua distribuzione a centri distanti che non dispongono di un ciclotrone.

Carbonio

Il Carbonio-11 è un radionuclide che decade con un'emivita di 20.4 minuti, emettendo positroni di 0.96 MeV di energia massima. Con esso sono state marcate centinaia di molecole organiche naturali come zuccheri, aminoacidi, nucleosidi e acidi grassi a catena lunga. Sono anche possibili le marcature di moltissime altre molecole come farmaci e analoghi di substrati. La chimica del Carbonio-11 è così avanzata che in pratica qualunque composto contenente carbonio può essere marcato.

Ossigeno

L'Ossigeno-15, con la sua emivita di 2.04 minuti, rappresenta il radioisotopo con la massima emivita tra gli isotopi dell'ossigeno. E' ottenuto da ciclotrone mediante la reazione nucleare $^{14}\text{N}(d, n)^{15}\text{O}$. Il suo impiego in campo medico è limitato dal fatto che la rapida emivita richiede tempi molto rapidi per la sintesi, purificazione e consegna, consentendo così solamente la marcatura di molecole molto semplici;

Rubidio

Il Rubidio-82 è un radionuclide che emette positroni, prodotto mediante generatore $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$. Con la sua emivita di soli 75 secondi, richiede che la somministrazione al paziente avvenga direttamente dal generatore, rendendo complesso il controllo di qualità. Tuttavia questo radionuclide è impiegato correntemente negli studi di perfusione miocardica con PET.

5.2 Proprietà dei radiofarmaci-traccianti

I radiofarmaci impiegati come traccianti devono possedere tre proprietà ben definite:

- la massa del tracciante non deve essere superiore all'1% della massa del substrato tracciato, perché i processi esaminati non siano perturbati.
- Per essere rivelabili a basse concentrazioni, i traccianti devono avere un'elevata attività specifica, ossia alta concentrazione d'attività per unità di massa del tracciante.
- devono comportarsi in modo identico alle sostanze di cui tracciano il comportamento in vivo, o quanto meno presentare differenze di comportamento prevedibili, affinché dall'esame della loro distribuzione sia possibile ricavare misure dei processi in studio.

5.3 Caratteristiche e classificazione dei radiofarmaci-traccianti

Le caratteristiche ottimali di un radiofarmaco per uso diagnostico sono:

- disponibilità costante;
- facile sintesi;
- breve emivita;
- emissione γ ;
- localizzazione esclusiva nell'organo in esame;
- bassa dosimetria.

I radiofarmaci possono essere preparati in forma solida, liquida o gassosa, per essere somministrati secondo la formulazione per via orale, inalatoria, intravascolare e raramente intratecale o intraperitoneale. Possono essere classificati rispetto ai substrati e ai processi di cui seguono il comportamento in:

- omogenei
Sono considerati radiofarmaci omogenei i radionuclidi che hanno un comportamento sostanzialmente identico a quello di un normale costituente dell'organismo. Tra i radiofarmaci omogenei è compreso lo iodio radioattivo, utilizzato in luogo dello iodio stabile, e tutti i normali costituenti dell'organismo marcati con radionuclidi in modo che non ne sia alterata la struttura;
- ad equivalenza eterogenea
Sono considerati traccianti ad equivalenza eterogenea i radionuclidi che hanno, per analogie chimiche, un comportamento simile ma non identico a quello di una sostanza normalmente presente nell'organismo (es.:

stronzio rispetto al calcio), ovvero analogie di comportamento metabolico pur appartenendo a gruppi chimici diversi (es. desossiglucosio marcato con un atomo di fluoro radioattivo in luogo di un gruppo ossidrile, e che è trasportato ed in parte metabolizzato come il glucosio);

- indicatori

Sono classificati come indicatori i composti che non sono normali costituenti dell'organismo, ma che permettono di tracciare un processo fisiologico o biochimico nell'organismo (traccianti di funzione renale, perfusione cardiaca o cerebrale, escrezione, intravascolari, etc.). Gli indicatori sono a loro volta definiti positivi, se si accumulano in siti patologici (es. il gallio-67 citrato si concentra nei siti d'infezione), o negativi, se elettivamente non si localizzano nei siti patologici (es. il Tecnezio-99 metastabile nei noduli tiroidei maligni).

5.4 Le indagini medico nucleari

Le indagini medico nucleari convenzionali di tipo planare (scintigrafie) forniscono una rappresentazione bidimensionale di quella che è in realtà una distribuzione su tre dimensioni del radiofarmaco impiegato.

I radiofarmaci utilizzati nelle diverse metodiche medico-nucleari assai raramente si distribuiscono esclusivamente nell'organo in esame, ma in percentuale più o meno rilevante sono presenti anche in strutture adiacenti e nel compartimento vascolare, determinando il cosiddetto background. Si comprende pertanto come la sovrapposizione di più piani, tipica della tecnica planare, possa comportare effetti di mascheramento: si fa così ricorso, nel caso di indagini riguardanti organi o strutture di una certa dimensione, all'acquisizione di molteplici proiezioni per meglio valutare i diversi profili ed i piani profondi.

Le tecniche tomoscintigrafiche, di introduzione relativamente recente nella pratica clinica, hanno come scopo fondamentale la creazione di sezioni tran-

sassiali, coronali e sagittali dell'organo in esame, così da eliminare la radioattività sopra e sottostante, e ottenere immagini caratterizzate da maggior risoluzione e contrasto. Le tecniche tomoscintigrafiche, inizialmente indicate con la sigla ECT (Emission Computed Tomography), sono definite di emissione, poiché è il paziente che emette le radiazioni gamma che vengono registrate e trasformate in immagini e si differenziano dalle tecniche tomografiche radiologiche, che sono di trasmissione, poiché è il rivelatore che è anche sorgente del fascio radiante.

In relazione alle caratteristiche fisiche dei radionuclidi impiegati, le tecniche ECT si distinguono in tomografia per emissione di fotone singolo o SPET (Single Photon Emission Tomography), che utilizza radionuclidi γ -emittenti, e tomografia per emissione di positroni o PET (Positron Emission Tomography), in cui sono impiegati radionuclidi β^+ emittenti.

5.4.1 SPET: tomografia a emissione di fotone singolo

SPECT è la sigla di Single Photon Emission Computed Tomography, tomografia computerizzata a emissione di singolo positrone, moderna tecnica di immagine utilizzata per la diagnostica di diversi organi. Essa è particolarmente utile nello studio delle patologie cerebrali. La SPECT sfrutta una gamma camera o rivelatore a scintillazione (si veda un esempio in figura) che trasforma le radiazioni emesse dagli isotopi radioattivi somministrati al paziente in emissioni luminose. I segnali registrati dalla gamma camera vengono elaborati da un computer per la ricostruzione dell'immagine, secondo piani frontali, assiali e coronali con un effetto tomografico paragonabile a quello della TAC. La tomografia per emissione di fotone singolo ha trovato una vasta applicazione per una serie di fattori favorevoli. Essa prevede l'utilizzazione di radionuclidi γ -emittenti normalmente impiegati nelle più comuni tecniche scintigrafiche planari e quindi già disponibili presso i centri di medicina nucleare. Inoltre, negli ultimi anni sono state sintetizzate e commercializzate nuove molecole, marcabili con ^{99m}Tc ed idonee a consentire studi di flusso regionale a livello miocardico e cerebrale, e traccianti immunologici e recetto-

riali marcati con ^{123}I o ^{111}In , che hanno ampliato le possibilità di applicazione della tecnica SPET in campo oncologico. A ciò si deve aggiungere la rapida evoluzione tecnologica della strumentazione, che ha permesso di disporre di gammacamere di efficienza più elevata e soprattutto a più testate, a costi relativamente contenuti.

5.4.2 PET: tomografia a emissione di positroni

PET è la sigla di Positron Emission Tomography, tomografia a emissione di positroni, metodo radiologico che mira all'ottenimento di immagini nitide con l'utilizzo di radioisotopi emettitori di positroni. Nella PET vengono utilizzati radionuclidi emittenti di positroni (particelle β^+), cioè di particelle di massa pari agli elettroni e carica elettrica positiva, che dopo aver percorso un brevissimo tratto nella materia si annichilano, reagendo con un elettrone atomico orbitale, con emissione di due fotoni γ in direzione opposta, con energia ciascuno di 511 keV, fra loro in coincidenza: proprio la rivelazione di tale coincidenza spazio-temporale nell'emissione dei fotoni permette di ottenere informazioni precise e dettagliate sull'avvenuta annichilazione. La PET può essere utilizzata per lo studio del metabolismo delle cellule cerebrali, oltre che in campo cardiologico e oncologico; è un'analisi di tipo funzionale. I radionuclidi più comunemente impiegati (^{11}C , ^{15}O , ^{13}N) hanno un'emivita molto breve, dell'ordine di pochi minuti, e pertanto devono essere prodotti nella sede stessa della loro utilizzazione mediante ciclotroni. Si tratta di radioisotopi di elementi particolarmente abbondanti in natura, che possono marcare pertanto composti organici, i quali, mantenendo invariate le loro caratteristiche stechiometriche, non subiscono variazioni per quanto concerne sia le proprietà biologiche, sia il comportamento metabolico. Le molecole marcate con isotopi β^+ -emittenti consentono pertanto di valutare quantitativamente il flusso distrettuale ed anche diverse funzioni metaboliche tessutali ed in particolare il consumo di ossigeno ed il tasso di utilizzazione di substrati come il glucosio, gli acidi grassi e gli aminoacidi. Poichè la collimazione dei fotoni avviene elettronicamente e quindi non è necessario impiegare col-

limatori, come avviene nella SPET, i tomografi PET sono caratterizzati da un'elevata efficienza di conteggio e risoluzione spaziale, che nei sistemi più moderni raggiunge i 4-5 mm.

Uno dei principali radiofarmaci PET comprendono in particolare è l'ammonia marcata con ^{13}N , radionuclide con emivita di 10 minuti. L'ammonia ^{13}N , dopo iniezione endovenosa, circola sotto forma di ione ammonia nel sangue, da dove viene rapidamente estratto per localizzarsi soprattutto a livello del tessuto cerebrale e miocardico in proporzione al flusso ematico regionale.

Un altro tracciante utilizzato per studi di perfusione miocardica è il ^{82}Rb che, essendo un catione monovalente analogo del potassio, penetra nei miociti attraverso la pompa sodio-potassio e la sua fissazione in corrispondenza del tessuto miocardico è proporzionale al flusso coronarico distrettuale.

Fra i radiocomposti metabolici quello maggiormente impiegato è il fluoro-desossi-glucosio marcato con ^{18}F (^{18}F FDG), che dopo iniezione endovenosa viene fosforilato a FDG-6-fosfato, il quale non va incontro a glicolisi e rimane quindi intrappolato a livello cellulare per diverse ore. Poichè il glucosio rappresenta la principale sorgente di energia per il tessuto miocardico in condizioni di ischemia severa, il ^{18}F FDG è divenuto il tracciante di elezione per lo studio del metabolismo miocardico con PET, allo scopo di valutare la presenza di tessuto vitale in territori miocardici da sottoporre a procedure di rivascularizzazione coronarica. Il ^{18}F FDG è stato utilizzato anche nello studio del metabolismo cerebrale ed in particolare per individuare aree focali di ridotto metabolismo nell'epilessia parziale complessa e zone di ridotto metabolismo corticale nelle demenze di Alzheimer. Nel settore oncologico, infine, gli studi PET con ^{18}F FDG presentano un notevole interesse, poichè la valutazione del metabolismo tissutale è in grado di individuare il grado di malignità di una neoplasia e di migliorare la stadiazione di gran parte dei tumori solidi e dei linfomi maligni rispetto alle tecniche di diagnostica convenzionale (ecografia, TC e RM) [15, 16].

Conclusioni

In questa tesi si è presentata nelle sue linee generali la tecnica di produzione di radioisotopi a utilizzo medico, mediante ciclotrone. Si è visto come la Medicina Nucleare necessiti sempre più di radiofarmaci che, non solo permettono una terapia radiometabolica contro i tumori, ma consentono di rilevare i processi patologici al loro esordio anche prima che il danno morfologico sia evidente, caratterizzando la natura delle lesioni sulla base di aspetti biochimici senza ricorrere in molti casi a tecniche invasive.

I radiofarmaci vengono prodotti artificialmente in reattori nucleari e acceleratori di particelle. I primi, però, sono sempre meno sfruttabili poiché localizzati in poche aree geografiche ed inoltre, datati e spesso fermi per manutenzione. Diventa sempre più importante disporre di ciclotroni nelle vicinanze delle strutture ospedaliere.

Si è ritenuto opportuno soffermarsi in particolare sui metodi di produzione del ^{99m}Tc , osservando le principali reazioni alla carenza di questo radionuclide, fondamentale per le procedure diagnostiche di routine. In Italia è in corso un progetto, il TECHN-OPS, che si pone l'obiettivo di supplire al bisogno giornaliero di ^{99m}Tc attraverso una rete limitata di ciclotroni che provvedano anche alla fornitura di ^{99m}Tc per i centri ospedalieri più vicini. Mediamente, questi ciclotroni ad alta prestazione, per ogni $100\ \mu\text{A}$, ogni 3 ore con bersagli di molibdeno arricchito con ^{100}Mo , producono $74\ \text{GBq}$. Questo progetto potrebbe essere attuabile se venissero utilizzati 3 volte al giorno. I costi di produzione sarebbero però molto elevati poiché implicherebbe la produzione di 650-700 targhette di molibdeno arricchito di ^{100}Mo (il cui

costo è circa 800 Euro/grammo) a settimana, che è stata ottimizzata dai ricercatori del Servizio di Fisica Sanitaria del Policlinico S.Orsola - Malpighi di Bologna. Per questo, si stanno cercando di sviluppare metodi di recupero e riciclo di ^{100}Mo e di ottimizzare le varie fasi di produzione. I Fisici Sanitari di Bologna stanno inoltre contribuendo al progetto effettuando test di imaging: un grande passo è stato fatto sviluppando un metodo semiautomatico di estrazione del $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Questo metodo ha aumentato l'accuratezza dell'estrazione, l'affidabilità, la riproducibilità delle operazioni, la risposta alle norme di radioprotezione indispensabili per la salvaguardia dell'operatore e dell'ambiente e l'ottimizzazione dei tempi del processo.

Bibliografia

- [1] D. M Lewis, U. Zetterberg. *Medical-isotope cyclotron designs go full circle.*2012.
- [2] P. Heikkinen. *Cyclotrons.* University of Jyväskylä, Finlandia.
- [3] A. Bracco. *Acceleratori.*
- [4] P. Heikkinen. *Injection and Extration for cyclotrons.* University of Jyväskylä, Finlandia.
- [5] K. H. Lieser. *Nuclear and Radiochemistry: Fundamentals and Applications.* VCH, New York, 1997.
- [6] F. Helus. *Radionuclides Production Vol I + II.* CRC
- [7] CERN courier. *Canada explores cyclotron solution to isotope shortage.* 2010.
- [8] P. Gould. “*Medical isotope shortage reaches crisis level*”, *Nature* 2009, vol. 460
- [9] B. Guerin et al. “*Cyclotron Production of 99m Tc: An approach to the Medical Isotope Crisis* ”, *The Journal of Nuclear Medicine*, Aprile 2010, vol.51, n.4.
- [10] [http://www.lnl.infn. it/~lnldir/99mTc/PDF/ColauttiP_99mTc.pdf](http://www.lnl.infn.it/~lnldir/99mTc/PDF/ColauttiP_99mTc.pdf)
- [11] <https://agenda.infn.it/getFile.py/access?contribId=49&sessionId=0&resId=0&materialId=s>

-
- [12] P. Martini, A. Boschi, L. Uccelli, M. Pasquali, A. Duatti, G. Pupillo, G. Di Domenico, A. Salvini, L. Strada, M. Giganti, A. Taibi, M. Gambaccini, M. Prata, S. Manenti, F. Groppi, M. Loriggiola, G. Cicoria, M. Marengo, G. Lucconi, M. Bello, N. Uzunov, J. Esposito. *"Development of an Automatic Separation/Extraction Module for the Accelerator ^{99m}Tc Production from ^{100}Mo -Enriched Molybdenum Metal Targets"*
- [13] P. Martini, G. Pupillo, A. Boschi, L. Uccelli, M. Pasquali, A. Duatti, G. Di Domenico, A. Salvini, L. Strada, M. Giganti, A. Taibi, M. Gambaccini, M. Prata, S. Manenti, F. Groppi, M. Loriggiola, G. Cicoria, M. Marengo, G. Lucconi, M. Bello, N. Uzunov, J. Esposito. *"First Accelerator-Based ^{99m}Tc GBq Production Levels and in-vivo Imaging Tests for APOTEMA Experiment"*
- [14] V. Bechtold. *Isotope production with cyclotrons*.
- [15] M. Bonardi. *Acceleratori in farmacia*. 2008.
- [16] H.G. Gemmell, P.F. Sharp, F.W. Smith. *Medicina Nucleare* 2° edizione CIC Edizioni Internazionali, 2000.

Ringraziamenti

Inizio ringraziando il Prof. Tiziano Rovelli, per avermi accompagnato nella stesura di questa tesi con pazienza, entusiasmo e disponibilità.

Ringrazio poi i miei genitori, per avermi trasmesso la forza di combattere ogni avversità, per avermi dato fiducia incondizionatamente, credendo in me anche quando io stessa non sono riuscita a farlo.

Ringrazio i miei amici - sembra banale definirli colleghi - per aver abbattuto insieme ogni scoglio, per esserci sorretti a vicenda e per aver vissuto insieme “depre e lepre”.

Ringrazio il “Che-Depre-Bolo-Team”, per avermi alleggerito la vita facendomi ridere di gusto e per avermi permesso di conoscere quella Bologna incantata e degradata che forse neanche noi ricorderemo.

Ringrazio voi, amici di sempre...anzi, Noi. Noi, che nonostante la distanza, abbiamo ancora la voglia di esserci, gli uni per gli altri; noi che ad ogni ritorno è come se non ci fossimo mai lasciati.

Ringrazio il Gruppo di Amnesty Unibo, per avermi fatto capire che “le nostre vite non appartengono solo a noi stessi ma appartengono anche a coloro che hanno disperatamente bisogno di noi”; per avermi fatto pensare che insieme, possiamo cambiare qualcosa, con tutta la gioia e la convinzione dei giovani che ancora hanno coraggio di credere nel futuro e nella coscienza umana.

Ringrazio il gruppo di nuoto e quello di calcetto, l’omega e l’alfa, un difficile ma dolce punto e a capo di un paragrafo durato una vita.

Ringrazio Lorenzo, per avermi tenuta per mano durante tutto il percorso,

nonostante il mio bisogno di scappare.

Ringrazio Silvia M., per essere sempre stata realtà, cambiamento, futuro, ispirazione.

Ringrazio Ilenia, per essere stata essenzialmente la mia stella binaria.

Ringrazio Valentina, per avermi mostrato fin dove può arrivare l'amicizia.

Ringrazio le mie coinquiline che, in un solo mese, sono diventate semplicemente "la mia casa".

Ringrazio Silvia R., un raggio di luce che si è fatto strada tra i meandri intricati della mia mente, illuminando gli angoli più nascosti del mio passato e costringendomi a perdere anche solo in parte il controllo di una vita costruita sulle giuste scelte, ma non sulle mie necessità.

Infine un ringraziamento particolare va a Chiara, che è stata la mia quotidianità nei momenti di crisi e in quelli felici, nei nostri viaggi (reali o solamente immaginati), nella voglia di crescere e cambiare, nella condivisione di quelli che sappiamo essere soltanto sogni e di quelli che invece possiamo e vogliamo considerare progetti; in un mondo che continua a sgretolarsi e ricostruirsi sulle macerie, tu, con i tuoi gesti impliciti, con la tua riservatezza, con le tue parole, con i tuoi ideali e la tua integrità, tu sei la mia costante, la mia coscienza, la mia memoria.