

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA INDUSTRIALE D.I.N.

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA ENERGETICA

TESI DI LAUREA

in

Evoluzione storica e tecnologica dell'energia nucleare

**DOSIMETRIA INTERNA DA INALAZIONE IN MEDICINA
NUCLEARE**

CANDIDATO
Barbara De Massimi

RELATORE:
Prof. Ing. Domiziano Mostacci

CORRELATORE
Dott. David Bianchini

Anno Accademico 2015/16

Sessione I

ALLA MIA FAMIGLIA...

INDICE

Abstract	6
Introduzione	8
1. STATO DELL'ARTE	11
1.1. <i>Dosimetria interna</i>	11
1.2. <i>Norme di riferimento</i>	13
1.2.1. <i>Decreto Legge 230/95</i>	17
1.3. <i>Medicina nucleare</i>	21
1.3.1. <i>I radionuclidi</i>	21
1.3.2. <i>I radiofarmaci</i>	28
2. RIVELATORI DI RADIAZIONI PER SPETTROMETRIA GAMMA	34
2.1. <i>Generalità</i>	34
2.2. <i>Classificazione</i>	39
3. RIVELATORE MP-AIR	47
3.1. <i>Caratteristiche generali</i>	47
3.2. <i>Calibrazione</i>	57
4. CARICO DI LAVORO E FATTORI D'USO	64
4.1. <i>Personale di medicina nucleare</i>	64
4.2. <i>Gestione del paziente all'interno dei locali di medicina nucleare</i>	65
5. RISULTATI	68
5.1. <i>Calibrazione in energia</i>	68
5.2. <i>Calibrazione in FWHM</i>	69
5.3. <i>Calibrazione in efficienza</i>	70
5.4. <i>Dalla concentrazione alla dose</i>	72
Conclusioni	77
Bibliografia	79
Ringraziamenti	81

Indice delle Figure

Figura 1 - Primo fantoccio sviluppato presso l’Oak ridge National Laboratory.....	13
Figura 2 - Regioni anatomiche del tratto respiratorio.....	16
Figura 3 - Scheda tecnica Gallio[68].....	25
Figura 4 - Scheda tecnica Fluoro[18].....	26
Figura 5 - Scheda tecnica Tecnezio[99m].....	27
Figura 6 - Scheda tecnica Ittrio [90].....	28
Figura 7- [18F]-FDG	29
Figura 8 - [18F]-FES	30
Figura 9 - [18F]-NaF.....	30
Figura 10 - [177-Lu] DOTATATE.....	31
Figura 11- [AV-45].....	33
Figura 12 - Rivelatori a scintillazione.....	44
Figura 13 - Schema dei componenti del sistema MP-AIR.....	48
Figura 14 - Piantina U.O. Medicina Nucleare IRST-IRCCS.....	50
Figura 15 - Piantina U.O. Medicina Nucleare IRST-IRCCS.....	51
Figura 16- Layout Marinelli.....	52
Figura 17 - a) Pozzetto schermato in piombo. b) Sistema delle elettrovalvole; c) Rivelatore NDI in geometria Marinelli.....	53
Figura 18 - Spie del quadro elettrico.....	54
Figura 19 - Finestra principale del sistema MAIR-C.....	55
Figura 20 - Spettro relativo al Co-57.....	57
Figura 21 - Spettro relativo al Tc-99m.....	58
Figura 22 - Spettro relativo al F-18.....	58
Figura 23 - Spettro relativo al Cs-137.....	59
Figura 24 - Finestra per l’inserimento dei parametri del picco.....	60
Figura 25 - Finestra di calibrazione in energia, software MAIR-C.....	60
Figura 26 - Caratteristiche picco.....	61
Figura 27 - Curva di calibrazione in energia.....	68
Figura 28 - Curva di calibrazione in FWHM.....	70
Figura 29 - Concentrazione Attesa calda [Bq/litro]	72
Figura 30 - Concentrazione Camere [Bq/litro].....	73
Figura 31 - Concentrazione Corridoio [Bq/litro].....	73
Figura 32 - Concentrazione Laboratorio caldo [Bq/litro].....	74
Figura 33 - Concentrazione Radiofarmacia [Bq/litro].....	74
Figura 34 - Concentrazione media F-18 nei diversi locali.....	75

Indice delle Tabelle

Tabella 1 - Rateo di ventilazione lavoratori caucasici.....	17
Tabella 2 - Limiti di dose Decreto Legge 230/95.....	18
Tabella 3 - Coefficienti di dose efficace per unità d'introduzione per inalazione per i lavoratori ($\text{Sv}\cdot\text{Bq}^{-1}$).	20
Tabella 4 - Principali radionuclidi utilizzati a scopo terapeutico.	22
Tabella 5 - Principali radionuclidi γ emittenti, utilizzati a scopo diagnostico.	23
Tabella 6 - Principali radionuclidi β^+ emittenti utilizzati in PET.	24
Tabella 7 - Principale emissione Sm-153	31
Tabella 8 - Tempi di lavaggio, drenaggio e acquisizione dei locali.	52
Tabella 9 - Principali parametri geometrici del sistema Marinelli.	53
Tabella 10 - Caratteristiche Rivelatore NDI.	54
Tabella 11 - Radionuclidi presenti nelle sorgenti gamma di calibrazione.	57
Tabella 12 - Picchi utilizzati nella calibrazione in energia.....	61
Tabella 13 - Picchi utilizzati nella calibrazione in FWHM.	61
Tabella 14 - Sorgenti utilizzate nella calibrazione in efficienza.	63
Tabella 15 - Turni dei lavoratori in Medicina Nucleare.	65
Tabella 16 - Ratei di respirazione dei lavoratori in Medicina Nucleare.....	65
Tabella 17 - Turni di lavoro.....	67
Tabella 18 - Risoluzione energetica.	70
Tabella 19 - Efficienza Tc-99m e F-18.	71
Tabella 20 - Errore standard [%].	75
Tabella 21 - Dose annuale F-18 per figura professionale e per locale [mSv].	76
Tabella 22 - Dose annuale di F-18 [mSv].....	76

ABSTRACT

Scopo di questo lavoro di tesi è l'individuazione di una metodica di misura che permetta la valutazione dosimetrica interna dei lavoratori nell'Unità Operativa (U.O.) di Medicina Nucleare, dell'Istituto scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori (I.R.S.T.).

I radionuclidi impiegati in tale ambito hanno elevata volatilità e tempi di dimezzamento molto brevi, dell'ordine delle ore. Vista l'impossibilità di eseguire delle misure dirette della dose assorbita, né tanto meno misure dirette sui lavoratori e i loro escreti, diventa di fondamentale importanza la misura della concentrazione in aria.

I principali radioisotopi utilizzati in I.R.S.T. e, concorrenti alla concentrazione in aria, sono Ga-68, F-18, Tc-99m, Y-90; nel presente studio si è, però, posta particolare attenzione al F-18, essendo questo quello principalmente utilizzato nell'imaging biomedico ed in particolare come radiotracciante per la tomografia ad emissione di positroni (PET).

Per la misura della contaminazione in aria è stato utilizzato un sistema progettato, prodotto e commercializzato dall'azienda MecMurphil® , denominato MP-AIR.

L'aria, ciclicamente prelevata dai locali, attraversa un beaker Marinelli, posto in un pozzetto schermato in piombo (5/6 cm di spessore più rivestimento in rame di 3 mm) nel quale è inserito un rivelatore a scintillazione NaI(Tl) a basso fondo in modalità di campionamento continuo.

Il rivelatore, denominato Intelligent Scintillation Detectors (NDI), è dotato di elettronica Multicanale integrata ed è in grado di misurare radiazioni gamma.

Attraverso il software MAIR-C, collegato al rivelatore NDI, è stato possibile calibrare il rivelatore in energia, in FWHM e in efficienza, acquisire gli spettri gamma e identificare i diversi radioisotopi. La calibrazione del rivelatore NDI è stata eseguita mediante quattro sorgenti gamma certificate, contenenti, rispettivamente, i seguenti radionuclidi: Co-57 (122.06 KeV), Tc-99m (140.5 KeV), F-18 (511 KeV) e Cs-137 (661.66 KeV).

I locali analizzati, poiché quotidianamente frequentati dal personale, sono: Laboratorio caldo, Corridoio, Attesa calda, Camere degenza, e Radiofarmacia; data la loro non rilevanza al fine del presente studio, si è deciso di non considerare i punti di prelievo aria denominati: Cella F-18; Tubo 1, Tubo 2, Corridoio filtri, AAA Post. Mediante l'uso di fogli di calcolo appositamente creati, è stata determinata la concentrazione media presente nei diversi locali. I risultati ottenuti hanno mostrato che la concentrazione massima di F-18, com'è del tutto lecito aspettarsi, è nella radiofarmacia; è quindi qui che si potrebbe intervenire aumentando la ventilazione o rivedendo le procedure per la preparazione dei radiofarmaci.

Le persone con accesso ai locali "caldi" sono state classificate, sulla base delle attività da loro svolte nella gestione dei pazienti trattati con radiofarmaci, in quattro classi corrispondenti alle figure professionali dei medici, Tecnici Sanitari di Radiologia Medica (TSRM), infermieri e radiofarmacisti. Per ognuna di queste figure è stato stimato, in termini di percentuale, il tempo di permanenza all'interno dei locali sopra considerati. Sono stati esaminati turni di lavoro di sette ore per i TSRM, infermieri e radiofarmacisti e turni di otto ore per i medici.

Si è proceduto, poi, alla validazione del metodo utilizzato per il calcolo della dose interna per inalazione, applicando quanto riportato nella pubblicazione I.C.R.P. 66 del 1995, che ha come scopo principale quello di determinare i limiti annuali d'introduzione dei radionuclidi per i lavoratori. Particolare attenzione è stata posta ai coefficienti di dose per inalazione (h_{gina}), optando per una valutazione dosimetrica cautelativa che ha portato a considerare:

- Un A.M.A.D. (Activity Median Aerodynamic Diameter) di $5\mu\text{m}$;
- Una clearance polmonare di tipo M (medium).

Le metodiche, applicate al solo radioisotopo F-18, permettono di ricavare una prima stima della dose inalata dagli operatori della U.O. di Medicina Nucleare dell'I.R.S.T., aprendo un'ampia gamma di possibili sviluppi futuri. Allargando, infatti, il campo di applicazione, automatizzando, là dove possibile, le misure e le procedure, è possibile ottenere una metodologia generalizzabile e flessibile in grado di garantire un "prodotto" utilizzabile nei reparti di Medicina Nucleare di diverse strutture ospedaliere.

INTRODUZIONE

Negli ambienti in cui s'impiegano sostanze radioattive non sigillate, come ad esempio in quello medico, è di fondamentale importanza affiancare, ad un programma di monitoraggio ambientale, uno di sorveglianza a livello individuale, per stimare il rischio effettivo del personale che lavora all'interno di quei locali, definiti classificati.

Un programma di sorveglianza individuale deve assicurare il controllo della:

- Irradiazione esterna. Questo viene fatto tramite la misura dell'equivalente di dose di tipo:
 - Individuale al corpo intero, mediante l'impiego di dosimetri personali portati a livello del torace;
 - Personale alle mani, per mezzo di dosimetri TL inseriti in anelli o bracciali.
- Contaminazione cutanea. Viene solitamente fatto con frequenza giornaliera, all'uscita dalla zona classificata, tramite un "monitor mani e piedi" che permette di rilevare una eventuale contaminazione superficiale. Sempre che la misura sia maggiore della minima contaminazione rilevabile, dovuta a un erroneo contatto con sostanze radioattive.
- Contaminazione interna per inalazione e ingestione. Sono varie le tecniche che possono portare a una prima stima della concentrazione interna, tra le principali tipologie di misure ricordiamo quelle:
 - Dirette mediante un whole body counter (WBC): basate sulla rivelazione, mediante contatori affacciati alla superficie corporea, dei fotoni emessi dai radionuclidi comunque distribuiti all'interno dell'organismo.
 - Indirette mediante misure sugli escreti quali urine, feci, sangue e muco nasale. Queste misure permettono di avere una prima stima dell'attività introdotta nell'organismo e quindi di poter poi passare, tramite modelli biocinetici, alla dose efficace impegnata.

Nel caso dell'Unità Operativa di Medicina Nucleare, l'elevata volatilità e i brevi tempi di dimezzamento dei radionuclidi impiegati per scopi diagnostici e terapeutici,

rendono difficile il diretto monitoraggio dell'intake di dose dei lavoratori. Misurare la contaminazione dell'aria diventa, quindi, di fondamentale importanza.

Scopo di questo lavoro di tesi, svolto all'interno dei laboratori del Servizio di Fisica Sanitaria dell'Istituto scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori (I.R.S.T.), è quello di presentare un metodo per la valutazione della dose interna inalata dalle figure professionali che lavorano all'interno dell'U.O. di Medicina Nucleare, tramite l'utilizzo del sistema di campionamento aria (MP-AIR) presente all'interno della struttura.

L'elaborato di tesi è composto dai cinque capitoli di seguito elencati e brevemente descritti:

- Nel capitolo primo viene presentato lo stato dell'arte della dosimetria interna, ponendo particolare attenzione ai principi contenuti all'interno della pubblicazione I.C.R.P. 66 del 1995, che ha come scopo principale quello di determinare i limiti annuali d'introduzione dei radionuclidi per i lavoratori. All'interno del capitolo è presente anche un breve excursus sulle caratteristiche principali dei radionuclidi prevalentemente utilizzati nell'U.O. e i radiofarmaci che vengono prodotti nella radiofarmacia interna dell'I.R.S.T.
- Nel capitolo secondo vengono descritte le caratteristiche generali che deve possedere un rivelatore per spettrometria gamma, in termini di struttura del rivelatore, funzionamento, efficienza e risoluzione energetica. Viene, poi, posto l'accento sui rivelatori a scintillazione a cristalli inorganici (NaI (Tl)).
- Nel capitolo terzo vengono presentate le caratteristiche specifiche del rivelatore MP-AIR che è un sistema di misura della contaminazione in aria progettato, prodotto e commercializzato dall'azienda MecMurphil ®. Successivamente sono descritte le modalità con cui lo strumento è stato calibrato in energia, efficienza e FWHM, specificando le sorgenti di calibrazione utilizzate, le modalità di acquisizione, visualizzazione ed analisi degli spettri ottenuti.
- Nel capitolo quarto, la prima sezione riporta le figure professionali operanti nell'U.O. di Medicina Nucleare dell' I.R.S.T., dettagliandone le attività e i turni di lavoro. Nella seconda sezione sono analizzate le procedure seguite

nella gestione dei pazienti trattati con radiofarmaci, affinché siano rispettate tutte le norme di sicurezza previste.

- Nel quinto e ultimo capitolo sono presentati e commentati i risultati ottenuti.

1. STATO DELL'ARTE

1.1. DOSIMETRIA INTERNA

La nascita della dosimetria interna può essere collocata temporalmente nel primo dopoguerra quando l'evoluzione dell'impiego dei radioisotopi in campo medico portò alla sperimentazione della loro diretta somministrazione al paziente e, di conseguenza, allo studio della dose erogata ai diversi organi.

Il problema dosimetrico è nato già con queste prime applicazioni e ne accompagna tuttora l'esercizio e gli sviluppi. Le difficoltà riscontrate fin da subito, sia di ordine biologico che logistico, hanno portato a trattare il tema della dosimetria interna con approssimazioni e compromessi; solo oggi, a fronte delle moderne tecnologie, è stato possibile compiere ulteriori passi avanti nello sviluppo di questa tematica di importante rilevanza.

Con il termine dosimetria interna s'intende quel settore della dosimetria che si occupa della stima della dose assorbita da un bersaglio biologico a seguito dell'incorporazione di un radioisotopo. La dosimetria interna si basa sugli stessi principi di quella esterna, cioè, sulla definizione generale di dose assorbita come quantità di energia E emessa da una sorgente di radiazioni ionizzanti e depositata per unità di massa m , in una determinata regione:

$$D = \frac{dE}{dm}$$

Nel 1948 Marinelli, Quimby e Hine pubblicarono la formula per valutare la dose a un organo o tessuto dovuta a un radioisotopo beta emettitore (β) in esso contenuto e soggetto al solo decadimento fisico:

$$D_{\beta} = 73,8 C_0 E_{\beta} T$$

dove:

- C_0 è la concentrazione radioattiva iniziale del radioisotopo;
- E_{β} è l'energia della radiazione beta emessa;
- T è il tempo di dimezzamento fisico.

Successivamente fu introdotta da Hine e Brownell la formula per poter valutare la dose anche da sorgenti gamma (γ) contenute in un organo di volume V :

$$D_{\gamma} = 10^{-3} \Gamma C_0 T \int \frac{e^{-\mu r}}{r^2}$$

dove:

- Γ è la costante gamma specifica;
- C_0 è la concentrazione radioattiva iniziale del radioisotopo;
- T è il tempo di dimezzamento del radioisotopo;
- μ è il coefficiente di assorbimento della radiazione gamma emessa.

Successivamente, negli anni '60, nasce il gruppo MIRD (Medical Internal Radiation Dose) il quale si occupa, ancora oggi, di valutare la dose assorbita da pazienti trattati con radiofarmaci. Il metodo MIRD si basa su principi macroscopici per fornire valori di dose media. Una delle equazioni fondamentali da loro utilizzata è data dal prodotto di due fattori, uno che raccoglie le informazioni di tipo fisico (costante di Snyder) e l'altro di tipo biologico (\tilde{A}):

$$D = \tilde{A} * S$$

$$\frac{D}{A_0} = \tau * S$$

dove:

- D/A_0 è la dose assorbita, nella regione bersaglio, per unità di attività accumulata nella regione sorgente;
- \tilde{A} è un parametro che deve essere determinato mediante misure sperimentali in modo specifico per ogni situazione (radio farmaco, paziente, organi, ecc.);
- Il fattore S dipende dall'energia delle radiazioni emesse dal radionuclide e dalla geometria del problema, ovvero dalla dimensione degli organi S e T , dalla loro distanza e dalla composizione dei loro tessuti. Non è individuabile sperimentalmente ma è stato calcolato utilizzando simulazioni Monte Carlo e fantocci matematici;
- $\tau = A/A_0$ è il tempo di residenza e indica la cinetica della sostanza radioattiva nelle regioni sorgente.

Il primo fantoccio antropomorfo (ermafrodita di 70 Kg, descritto in MIRD Pamphlet n°5 del 1969) impiegato, è stato quello ideato da Fisher e Snyder costituito da una

combinazione di forme geometriche, quali sfere, cilindri, cono, ecc.; e è capace di fornire una rappresentazione anatomica del corpo di un uomo “standard”, come riportato nella pubblicazione 23 dell’ICRP. L’utilizzo di questo fantoccio e di simulazioni Monte Carlo, hanno permesso il calcolo dei fattori S per più di 100 radionuclidi e per circa 20 regioni sorgente e bersaglio. In seguito sono stati sviluppati altri sei fantocci che rappresentavano individui di età e massa differenti. Nonostante l’evoluzione dei fantocci abbia portato ad un netto miglioramento delle stime dosimetriche, resta il problema di valutare la distribuzione di dose e di includere le caratteristiche individuali dei pazienti.

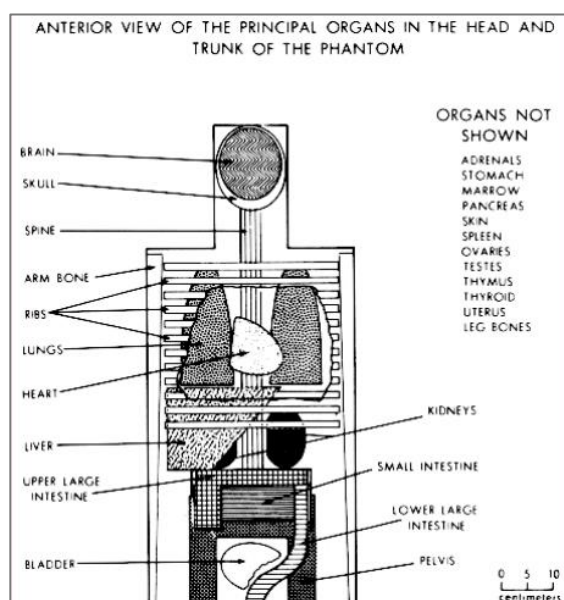


Figura 1 - Primo fantoccio sviluppato presso l’Oak ridge National Laboratory.

Il formalismo MIRD, successivamente, è stato adottato dalla ICRP (International Commission on Radiological Protection) con integrazioni finalizzate a renderlo valido per il maggior numero possibile di situazioni di contaminazione interna.

Pur avendo entrambi la stessa base scientifica, il metodo MIRD è orientato maggiormente al paziente e agli aspetti clinici mentre l’ICRP focalizza l’attenzione prevalentemente sulla valutazione del rischio della popolazione, dei lavoratori e dei pazienti. [1]

1.2. NORME DI RIFERIMENTO

Il quadro normativo inerente alla radioprotezione, cioè a quella disciplina che si occupa della protezione delle persone rispetto ai rischi potenzialmente derivanti

dall'esposizione a sorgenti di radiazioni ionizzanti, è caratterizzato dall'emanazione di una notevole quantità di Leggi e Decreti in continuo aggiornamento con le evoluzioni della scienza e della tecnologia, oltre che della conoscenza.

L'organismo di riferimento, come introdotto in precedenza, in merito alle radiazioni ionizzanti è l'ICRP, istituito nel 1928 dal Secondo Congresso Internazionale di Radiologia e la cui organizzazione e denominazione attuale risalgono agli anni 50 del secolo scorso. Sebbene l'ICRP non sia un'istituzione governativa, negli anni ha assunto un ruolo chiave come organismo scientifico atto a emanare direttive in ambito di protezione sanitaria, sviluppando i principi base e i limiti di dose annuali che i lavoratori esposti devono rispettare.

L'ICRP ha formulato, per la prima volta nella pubblicazione n. 26 del 1977 e in seguito ridefiniti nella pubblicazione n. 60 del 1990, i tre principi fondamentali sui quali si basa il sistema di protezione radiologica. Principio di:

- Giustificazione. Tutte le esposizioni mediche individuali devono essere giustificate preliminarmente e devono essere approvate solo se producono un beneficio netto e dimostrabile agli individui esposti e/o alla società;
- Ottimizzazione. Tutte le esposizioni alle radiazioni ionizzanti, fatta eccezione delle procedure radioterapeutiche, devono essere mantenute al livello più basso ragionevolmente ottenibile e compatibile con il raggiungimento dell'informazione diagnostica richiesta, tenendo conto di fattori economici e sociali;
- Limitazione della dose. La dose ai singoli individui, fatto salvo quella dovuta a esposizioni mediche, non deve superare i limiti annuali prescritti dalla ICRP.

I principi sopra descritti, vanno sempre applicati in sequenza; si passa al successivo se e solo se quelli precedenti sono rispettati.

Nel presente documento, come pubblicazione di riferimento, è stata presa in esame l'I.C.R.P. 66 del 1995 che è un aggiornamento della precedente pubblicazione n°30 del 1966. In quest'ultima, infatti, lo scopo principale è quello di determinare i limiti annuali d'introduzione dei radionuclidi per i lavoratori, mentre la successiva trova

esplicita applicazione anche per tutti i membri della popolazione quali i bambini di 3 mesi, 1,5, 10, 15 anni e gli adulti (maschi e femmine distinti).

All'interno del documento troviamo che, dal punto di vista morfologico, il tratto respiratorio è diviso in due regioni anatomiche principali:

- Extra toracica (ET): si assume che l'aria venga inspirata attraverso il naso, a meno che non sia richiesto un quantitativo di aria superiore da rendere necessario l'utilizzo della bocca. A sua volta viene suddivisa in due sotto regioni:
 - Porzione nasale anteriore (ET1);
 - Porzione nasale e orale posteriore con faringe e laringe (ET2).

- Toracica (TH): a sua volta suddivisa in tre sotto regioni:
 - Bronchiale (BB): ha il compito di condurre l'aria ed è il luogo di deposizione delle particelle inalate per impatto, sedimentazione e/o diffusione.
 - Bronchiolare (bb): costituisce il secondo tratto che conduce l'aria all'interno del torace e anche in questo caso può esserci deposizione per sedimentazione e diffusione.
 - Alveolare-interstiziale (Al): il principale compito è quello di scambiare gas oltre che avere funzione endocrina e di difesa.

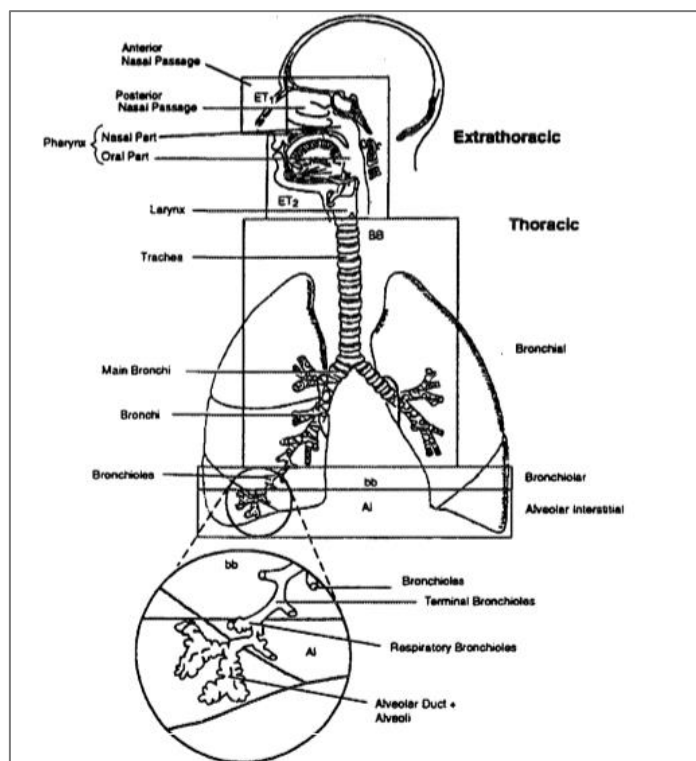


Figura 2 - Regioni anatomiche del tratto respiratorio.

Le vie linfatiche sono associate sia alle regioni extra toraciche che a quelle toraciche, rispettivamente LN_{ET} e LN_{TH} .

Dal punto di vista fisiologico sono due i parametri che determinano la quantità di radionuclidi inspirati e la loro penetrazione all'interno del tratto respiratorio, quelli:

- Dell'interfaccia ambiente-persona (inalabilità): indica il rapporto tra la concentrazione delle particelle nell'aria entrante nel tratto respiratorio e quella presente in ambiente;
- Ventilatori (rateo di respirazione): definisce il prodotto del volume corrente con la frequenza di respirazione (è funzione dell'età, del tipo di esercizio che si sta svolgendo e della inalazione tramite bocca o naso).

Per quanto riguarda i valori assunti dai lavoratori (maschi e femmine), si prenderà in esame la Tabella 1, dove i valori si riferiscono a persone caucasiche.[1]

Stato	Rateo di ventilazione	
	\dot{V} (L min ⁻¹)	B (m ³ h ⁻¹)
Addormentato	7.5	0.45
Seduto	9.0	0.54
Esercizio lieve	25	1.5
Esercizio pesante	50	3.0

Tabella 1 - Rateo di ventilazione lavoratori caucasici.

1.2.1. DECRETO LEGGE 230/95

Per quanto riguarda la normativa italiana, il testo a cui ad oggi si fa riferimento è il decreto legge (D.Lgs) 230/95 del 17 marzo 1995 che abroga parte delle precedenti norme e rappresenta l'attuazione di diverse direttive della Comunità Europea dell'Energia Atomica (Euratom) sviluppate ed emanate nel corso degli anni. Il Decreto è di fondamentale importanza nell'ambito della radioprotezione in quanto si applica alla:

- Costruzione, esercizio e disattivazione degli impianti nucleari;
- Produzione, importazione, esportazione, manipolazione, trattamento, impiego, commercio, detenzione, deposito, trasporto, cessazione della detenzione, raccolta e smaltimento di materie radioattive e a qualsiasi altra attività o situazione che comporti un rischio significativo derivante dalle radiazioni ionizzanti, ivi comprese le attività con macchine radiogene, le attività minerarie e le esposizioni a sorgenti naturali di radiazioni, quando ricorrano determinate condizioni.

Di seguito una breve sintesi degli allegati I e IV del D.Lgs 230/95, di interesse per il presente studio. [4,5,6]

1.2.1.1. Criteri di non rilevanza radiologica

Un'azione può essere considerata priva di rilevanza radiologica, purché i seguenti criteri siano congiuntamente soddisfatti in tutte le possibili situazioni. La dose:

- Efficace, cui si prevede sia esposto un individuo della popolazione senza l'esecuzione dell'azione, è pari o inferiore a 10 μ Sv all'anno;
- Collettiva Efficace impegnata nell'arco di un anno di esecuzione dell'attività, non è superiore a circa 1 Sv*persona; oppure una valutazione relativa all'ottimizzazione della protezione mostra che l'esenzione è l'opzione ottimale. [4]

Al fine di assicurare il rispetto dei criteri sopra esposti, la radioattività e la concentrazione non possono essere trascurate allorché si verificano congiuntamente, per i radionuclidi costituenti le materie radioattive che dette pratiche hanno per oggetto, le condizioni seguenti:

- La quantità totale di radioattività del radionuclide è uguale o superiore ai valori riportati nella Tabella I-1 del D.Lgs. 230/95 s.m.i;
- La concentrazione media del radionuclide, intesa come rapporto tra la quantità di radioattività del radionuclide e la massa della matrice in cui essa è contenuta, è uguale o superiore a 1 Bq/g.

1.2.1.2. Limiti di dose

I limiti di dose per i lavoratori e le persone del pubblico, ai sensi dell'articolo 96, sono riportati in Tabella 2.

Dose [mSv/anno]	Lavoratori	Popolazione
Efficace	20	1
Equivalente	<ul style="list-style-type: none"> • Cristallino: 150 • Cute: 500 • Mani-piedi: 500 	<ul style="list-style-type: none"> • Cristallino: 15 • Cute: 50 • -

Tabella 2 - Limiti di dose Decreto Legge 230/95.

Per la valutazione della dose efficace dei lavoratori operanti in Medicina Nucleare, si è deciso di seguire i criteri e le modalità presentate nel punto 4.4 dell'allegato IV del

D.lgs. 230/95 che mette in atto quanto stabilito dalla I.C.R.P. nella pubblicazione numero 68. [2]

Con Dose Efficace (E) s'intende il quantitativo di dose totale derivante da esposizione esterna e interna (inalazione e ingestione), ovvero:

$$E = E_{est} + \sum_j h(g)_{j,ing} J_{j,ing} + \sum_j h(g)_{j,ina} J_{j,ina}$$

dove:

- E_{est} = dose efficace derivante da esposizione esterna;
- $h(g)_{j,ing}$ e $h(g)_{j,ina}$ = dose efficace impegnata per unità d'introduzione del radionuclide j [Sv/Bq], per ingestione e inalazione, da un individuo appartenente al gruppo di età "g";
- $J_{j,ing}$ e $J_{j,ina}$ = attività introdotta tramite ingestione e inalazione del radionuclide j [Bq].

Particolare attenzione è posta sulla modalità di irraggiamento interno, per inalazione, alla quale sono esposti i lavoratori che manipolano radioisotopi sotto forma non sigillata.

Ipotizzando che 1/1000 dell'attività manipolata, per ogni radionuclide, venga risospesa in aria, è possibile calcolare la dose efficace inalata come:

$$D_{eff}(ina) = \frac{A * F * TR * N * h(g)_{ina}}{V * R}$$

dove:

A = attività manipolata [Bq];

F = frazione di riconversione [h^{-1}];

TR = tasso di respirazione [$m^3 \cdot h^{-1}$];

N = numero ore di attività annue con il radioisotopo [$h \cdot y^{-1}$];

$h(g)_{ina}$ = fattore di conversione tra attività introdotta e dose efficace impegnata [$Sv \cdot Bq^{-1}$];

V = volume dell'ambiente in cui si manipola il radioisotopo [m^3];

R = numero di ricambi aria/ora [h^{-1}]; salvo indicazioni specifiche questo parametro viene posto, per cautela, uguale a 1;

$(A \cdot F) / (V \cdot R)$ = concentrazione in aria [$Bq \cdot m^{-3}$].

Nella Tabella 3 sono riportati i valori dei coefficienti $h(g)_{ina}$, inerenti ai radioisotopi prevalentemente utilizzati all'IRST. Vista l'impossibilità di compiere delle misure dirette sui diametri delle particelle di aerosol in gioco, si è deciso di considerare l'A.M.A.D. (Activity Median Aerodynamic Diameter) di $5\mu m$. Questa dimensione risulta cautelativa rispetto alla più realistica per particolato contaminato in ambito ospedaliero pari a $1\mu m$. Tale approssimazione è comunque cautelativa dal punto di vista dosimetrico e tiene in considerazione l'impossibilità di misurare la dimensione reale degli aerosol presenti negli ambienti monitorati.

Come si evince dalla tabella, esistono, per lo stesso nuclide, più tipologie di clearance polmonare:

- V (very fast): eliminazione molto rapida;
- F (fast): eliminazione rapida;
- M (medium): eliminazione moderata;
- S (slow): eliminazione lenta.

Con riferimento ai radionuclidi di Tabella 3, si è scelto di considerare una clearance di tipo M, come ipotesi di lavoro. [3]

Inalazione						
Nuclide	Simbolo	$T_{1/2}$	Tipo	f_1	$h(g)_{1\mu m}$	$h(g)_{5\mu m}$
Fluoro 18	^{18}F	1,83 h	F	$1,0 \cdot 10^0$	$3,0 \cdot 10^{11}$	$5,4 \cdot 10^{11}$
			M	$1,0 \cdot 10^0$	$5,7 \cdot 10^{11}$	$8,9 \cdot 10^{11}$
			S	$1,0 \cdot 10^0$	$6,0 \cdot 10^{11}$	$9,3 \cdot 10^{11}$
Gallio 68	^{68}Ga	1,13 h	F	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$2,8 \cdot 10^{11}$	$4,9 \cdot 10^{11}$
			M	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$5,1 \cdot 10^{11}$	$8,1 \cdot 10^{11}$
Ittrio 90	^{90}Y	2,67 d	M	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$1,4 \cdot 10^{-9}$	$1,6 \cdot 10^{-9}$
			S	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-9}$	$1,7 \cdot 10^{-9}$
Lutezio 177	^{177}Lu	7,81 g	M	$5,0 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-9}$	$1,0 \cdot 10^{-9}$
			S	$5,0 \cdot 10^{-4}$	$1,1 \cdot 10^{-9}$	$1,1 \cdot 10^{-9}$
Radio 223	^{223}Ra	11,4 d	M	$2,0 \cdot 10^{-2}$	$6,9 \cdot 10^{-6}$	$5,7 \cdot 10^{-6}$
Tecnezio 99m	^{99m}Tc	6,01 h	F			$2,0 \cdot 10^{11}$

Tabella 3 - Coefficienti di dose efficace per unità d'introduzione per inalazione per i lavoratori ($Sv \cdot Bq^{-1}$).

1.3. MEDICINA NUCLEARE

In questo paragrafo vengono presentate le principali caratteristiche dei radionuclidi e dei loro rispettivi radiofarmaci.

1.3.1. I RADIONUCLIDI

I radionuclidi trovano un elevato numero di applicazioni in campo medico, dove vengono ampiamente utilizzati per scopi diagnostici e terapeutici. È grazie ai radionuclidi che è possibile visualizzare i radiofarmaci, una volta che questi ultimi sono somministrati nell'organismo.

I radionuclidi sono degli atomi instabili che per raggiungere la condizione di equilibrio spontaneamente decadono, originando nuclei di nuovi elementi e liberando l'energia in eccesso sotto forma di radiazioni ionizzanti, in accordo con il principio di conservazione della massa/energia e della quantità di moto. Questo processo continua fino a che non trasmutano in un nucleo stabile, ponendo quindi fine alla catena di decadimento.

I decadimenti nucleari che possono subire i radionuclidi si dividono in tre classi principali, quello: Alfa (α); Beta (β) e Gamma (γ) a cui si aggiungono il decadimento per emissione di protoni o di neutroni e la fissione spontanea. Le loro principali caratteristiche sono:

- Tempo di dimezzamento ($t_{1/2}$). Rappresenta l'intervallo di tempo necessario affinché il 50% dei nuclei radioattivi decada. Il $t_{1/2}$ è una caratteristica fisica di ciascun radionuclide e la sua misura è uno dei parametri fondamentali usati per la loro identificazione.
- Energia associata alla radiazione emessa. Un radionuclide può decadere secondo diverse modalità che dipendono essenzialmente dalla sua natura. Abbiamo emettitori puri, i quali decadono per il 100% secondo una stessa modalità, oppure parziali.

Quanto detto finora ci suggerisce come, nota la tipologia di decadimento che ci indirizza verso la scelta del corretto rivelatore, sia possibile identificare univocamente un radionuclide incognito semplicemente determinandone il tempo di

dimezzamento e l'energia associata alla radiazione, con l'utilizzo di appositi strumenti chiamati Analizzatori Multicanale. In generale le caratteristiche principali dei radionuclidi destinati alla preparazione dei radiofarmaci sono:

- Emissione monoenergetica di sole radiazioni gamma;
- Breve tempo di dimezzamento;
- Trasformazione in un nuclide stabile;
- Alta attività specifica;
- Alta purezza radionuclidica;
- Pronta disponibilità;
- Basso costo di produzione;
- Proprietà chimiche che permettono di legarsi a molecole biologiche.

Tra i radionuclidi impiegati in medicina nucleare è possibile effettuare una prima distinzione fra quelli utilizzati a scopo terapeutico e quelli impiegati in diagnostica; questi ultimi si dividono a loro volta in γ e β^+ emittenti.

1.3.1.1. Radionuclidi terapeutici

Si tratta generalmente di radionuclidi β^- emittenti puri, ma si usano anche α emittenti e radionuclidi emettitori di elettroni Auger; questi ultimi emettono radiazioni che hanno la capacità di lesionare il DNA delle cellule del tessuto bersaglio. Poiché le cellule tumorali sono in genere scarsamente capaci di riparare i propri danni, esse vanno incontro a morte cellulare; di qui la possibilità terapeutica associata a questi radionuclidi nei confronti di alcune neoplasie. I radionuclidi, maggiormente impiegati a scopo terapeutico sono riportati in Tabella 4.

Nuclide	$T^{1/2}$	Emissione	Emissione E β_{max}	Impiego
^{131}I	8 d	β, γ	192	Ipertiroidismo, carcinoma tiroideo.
^{90}Y	64,10 h	β	2280	Linfoma CD20
^{32}P	14,26 d	β	1710	Cancro ovarico
^{177}Lu	6,73 d	β, γ	489,3	Tumori neuroendocrini
^{60}Co	5,24 y	β, γ	318	Radioterapia esterna
^{153}Sm	46,23 h	β, γ	808	Osteosarcomi maligni
^{192}Ir	73,82 d	β, γ	191	Brachiterapia

Tabella 4 - Principali radionuclidi utilizzati a scopo terapeutico.

1.3.1.2. Radionuclidi diagnostici γ emittenti

Sono radionuclidi che decadono emettendo fotoni γ e sono pertanto sfruttati a scopo diagnostico nella medicina nucleare convenzionale grazie all'utilizzo delle gamma camere, della SPECT o della più moderna SPECT-TC.

Il più utilizzato è di gran lunga il ^{99m}Tc che nella pratica clinica viene adoperato per più del 90% di tutte le indagini diagnostiche non PET. Questo largo impiego dipende dalle sue caratteristiche fisico-biochimiche favorevoli, quali:

- Emettitore γ puro con energia ottimale per la visualizzazione tramite gamma camera;
- Grazie alla sua bassa emivita e all'assenza di emissioni di particelle β , comporta una bassa esposizione dosimetrica per il paziente;
- Facilità d'incorporazione nelle molecole sonda;
- Possibilità di legarsi ad un elevato numero di farmaci;
- Praticità di utilizzo.

In Tabella 5 è riportato un elenco dei principali radionuclidi a singola emissione di fotone.

Nuclide	$T_{1/2}$ [h]	Emissione	E_{γ} [KeV]	Impiego
^{99m}Tc	6,02	X, γ , e_A	141	Scintigrafie reni, polmoni, tiroide.
^{67}Ga	78,3	X, γ , e_A	175	Scintigrafie polmonari, linfomi.
^{123}I	13,27	X, γ , e_A	158	Scintigrafie tiroide.
^{111}In	67,3	X, γ , e_A	245	Tumori neuroendocrini.
^{203}Tl	72,9	X, γ	153	Scintigrafie cardiache.

Tabella 5 - Principali radionuclidi γ emittenti, utilizzati a scopo diagnostico.

1.3.1.3. Radionuclidi diagnostici β^+ emittenti

Possono essere β^+ emittenti totali o parziali; di solito nei parziali emittitori il decadimento β^+ è accompagnato dal decadimento per cattura elettronica (EC), che porta all'emissione di singoli fotoni γ non utilizzabili per l'imaging. In Tabella 6 sono riportati i principali radionuclidi impiegati per gli esami PET con le loro caratteristiche fisiche e di produzione.

Nuclide	Reazione	Decadimento	T _{1/2} [min]	β ⁺	E _{β⁺max} [MeV]
¹⁸ F	²⁰ Ne(d,a) ¹⁸ F ¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F ¹⁶ O(³ He,p) ¹⁸ F	¹⁸ O	109.8	96.9 %	0.693
¹¹ C	¹⁴ N(p,a) ¹¹ C ¹¹ B(p,n) ¹¹ C ¹⁰ B(d,n) ¹¹ C	¹¹ B	20.38	99.8	0.96
¹³ N	¹² C(d,n) ¹³ N ¹³ C(p,n) ¹³ N ¹⁰ O(p,a) ¹³ N	¹³ C	9.96	100	1.19
¹⁵ O	¹⁴ N(d,n) ¹⁵ O ¹⁵ N(p,n) ¹⁵ O ¹⁶ O(p,pn) ¹⁵ O	¹⁴ N	2.03	99.9	1.72

Tabella 6 - Principali radionuclidi β⁺ emittenti utilizzati in PET.

1.3.1.4. Radionuclidi utilizzati in IRST

Di seguito vengono presentate le schede tecniche dei principali radionuclidi prodotti ed utilizzati in IRST.[7] I colori indicano i cinque diversi gruppi di rischio ai quali può appartenere il radionuclide; gruppo:

- uno: ≤ 10⁴Bq, colore rosso;
- due: = 10⁵Bq, colore arancione;
- tre: =10⁶Bq, colore giallo;
- quattro: =10⁷Bq, colore verde;
- cinque: ≥ 10⁸Bq, colore blu.





Gallio - 68		$^{68}\text{Ga}_{31}$						
Tempo di dimezzamento: 1.13 h Attività Specifica $1.51\text{E}+18$ Bq/g		Gruppo di rischio: 3 Colore di rischio: Giallo						
Emissione (Kev)								
	γ o Raggi x		β (Emax)		Elettroni		α	
	E	%	E	%	E	%	E	%
E1	511	178	822	1				
E2	1077	3	1899	88				
E3	1883	< 1						5E-1
% Omessi		< 1		0				5E-1
Esposizione esterna [mSv/h] dovuta ad una attività di 1 MBq								
Sorgente Puntiforme (30 cm)		Sorgente Infinitamente Estesa		10 ml di Vial	Contatto con un becher di vetro da 50 ml	Contatto con siringa di plastica da 5 ml		
 Beta, Elettroni Dose alla Pelle $1.03\text{E}-1$ γ o Raggi x Profondità dose ai tessuti $1.7\text{E}-3$	10 cm	$1.2\text{E}-01$	Elettrone (Pelle)	 100 cm $1.6\text{E}-04$	 $5.4\text{E}-01$	 $3.14\text{E}+01$		
	1 cm	$4.5\text{E}-02$						
	10 cm	$6.5\text{E}-03$	Fotone (Pelle)					
	1 cm	$4.1\text{E}-03$						
10 cm	$6.2\text{E}-03$	Fotone (dose Profonda)						
1 cm	$3.9\text{E}-3$							
Esposizione Interna per Lavoratori								
		Dose efficace impegnata per unità di intake [Sv/Bq]		1 μm		5 μm		
Ingestione	f1	0.001	$1.0\text{E}-10$	Inalazione	F	$2.8\text{E}-11$	$4.9\text{E}-11$	
					M	$5.1\text{E}-11$	$8.1\text{E}-11$	
				S				
Organo con la più alta dose	Polmone	20 mSv	ALI ingestione	$2.0\text{E}+08$	20 mSv	ALI inalazione	$2.5\text{E}+08$	20 mSv

Figura 3 - Scheda tecnica Gallio[68].





Fluoro - 18				$^{18}\text{F}_g$				
Tempo di dimezzamento: 1.13 h Attività Specifica $1.51 \text{E} + 18 \text{ Bq/g}$				Gruppo di rischio: 3 Colore di rischio: Giallo				
Emissione (Kev)								
	γ o Raggi x		β (E_{max})		Elettroni		α	
	E	%	E	%	E	%	E %	
E1	511	194	634	97	1	3		
E2			1899	88				
E3								
% Omessi		0		0		0		
Esposizione esterna [mSv/h] dovuta ad una attività di 1 MBq								
Sorgente Puntiforme (30 cm)		Sorgente Infinitamente Estesa		10 ml di Vial	Contatto con un beacher di vetro da 50 ml	Contatto con siringa di plastica da 5 ml		
								
Beta, Elettroni	10 cm	9.6E-02	Elettrone (Pelle)	100 cm				
Dose alla Pelle	1 cm	5.3E-04	Fotone (Pelle)					
1.23E-1	10 cm	6.8E-03	Fotone (dose Profonda)					
γ o Raggi x	1 cm	4.3E-03						
Profondità dose ai tessuti	10 cm	6.4E-03						
1.81E-3	1 cm	4.1E-03						
				1.58E-04	5.6E-01	2.88E+0		
Esposizione Interna per Lavoratori								
Dose efficace impegnata per unità di intake [Sv/Bq]				1 μm 5 μm				
Ingestione	f1		Inalazione	F	3.0E-11	4.9E-11		
	1.0	4.9E-11		M	5.7E-11	8.1E-11		
				S	6.0E-11	9.3E-11		
Organo con la più alta dose	Polmone	20 mSv	ALI ingestione	4.1E+08	20 mSv	ALI inalazione	2.2E+08	20 mSv

Figura 4 - Scheda tecnica Fluoro[18].





Tecnezio – 99m				^{99m} Tc ₄₃				
Tempo di dimezzamento: 6.0h Attività Specifica 1.95E+17 Bq/g				Gruppo di rischio: 4 Colore di rischio: Verde				
Emissione (Kev)								
	Y o Raggi x		β (E _{max})		Elettroni		α	
	E	%	E	%	E	%	E %	
E1	18	6			120	9		
E2	21	1			138	1		
E3	141	89						
% Omessi		1				1		
Esposizione esterna [mSv/h] dovuta ad una attività di 1 MBq								
Sorgente Puntiforme (30 cm)		Sorgente Infinitamente Estesa		10 ml di Vial	Contatto con un beacher di vetro da 50 ml	Contatto con siringa di plastica da 5 ml		
 Beta, Elettroni Dose alla Pelle 0.0E+0 Y o Raggi x Profondità dose ai tessuti 2.61E-4	10 cm	2.3E-04	Elettrone (Pelle)	 100 cm	 7.7E-02	 3.54E-1		
	1 cm	0.0E+00						
	10 cm	9.0E-03	Fotone (Pelle)					
	1 cm	5.4E-04						
	10 cm	8.5E-03	Fotone (dose Profonda)					
	1 cm	5.1E-04						
Esposizione Interna per Lavoratori								
Dose efficace impegnata per unità di intake [Sv/Bq]				1 μm		5 μm		
Ingestione	f1		Inalazione	F	1.2E-11	2.0E-11		
	0.800	2.2E-11		M	1.9E-11	2.9E-11		
				S				
Organo con la più alta dose	Tiroide	20 mSv	ALI ingestione	9.1E+08	20 mSv	ALI inalazione	6.9E+08	20 mSv

Figura 5 - Scheda tecnica Tecnezio[99m].





Ittrio- 90				$^{90}\text{Y}_{39}$					
Tempo di dimezzamento: 6.0h Attività Specifica $1.99\text{E}+16$ Bq/g				Gruppo di rischio: 2 Colore di rischio: Arancio					
Emissione (Kev)									
		γ o Raggi x		β (E _{max})		Elettroni		α	
		E	%	E	%	E	%	E	%
E1				523	< 1				
E2				2284	100				
E3									
% Omessi				0					
Esposizione esterna [mSv/h] dovuta ad una attività di 1 MBq									
Sorgente Puntiforme (30 cm)		Sorgente Infinitamente Estesa		10 ml di Vial	Contatto con un becher di vetro da 50 ml	Contatto con siringa di plastica da 5 ml			
 Beta, Elettroni Dose alle Pelle 1.8E-1 γ o Raggi x Profondità dose ai tessuti 1.00E+0	10 cm	1.4E-01	Elettrone (Pelle)	 100 cm 7.11E-05	 1.39E-01	 4.35E+1			
	1 cm	6.1E-2					Fotone (Pelle)		
	10 cm	0.0E+0	Fotone (dose Profonda)						
	1 cm	0.0E+0							
Esposizione Interna per Lavoratori									
Dose efficace impegnata per unità di intake [Sv/Bq]				1 μm	5 μm				
Ingestione	f1			F					
	0.0001	2.7E-09	Inalazione	M	1.4E-09	1.6E-09			
				S	1.5E-09	1.7E-09			
Organo con la più alta dose	Polmone	20 mSv	ALI ingestione	7.4E+06	20 mSv	ALI inalazione	1.2E+07	20 mSv	

Figura 6 - Scheda tecnica Ittrio [90].

1.3.2. I RADIOFARMACI

I radiofarmaci sono composti chimici contenenti radionuclidi impiegati in medicina nucleare a scopo diagnostico o terapeutico. Quelli per:

- Diagnostica: fungono da sonde molecolari in grado di indagare i processi biologici che avvengono all'interno delle cellule bersaglio. Una volta che il radiofarmaco è stato somministrato al paziente, penetra all'interno delle cellule bersaglio e grazie alla sua struttura molecolare ne resta intrappolato. Questo consente all'operatore di poter misurare la sua distribuzione nel tessuto in esame, attraverso la rivelazione della radioattività emessa dal radionuclide presente;
- Terapia: vengono utilizzati per indurre un effetto terapeutico sulle cellule bersaglio; tale effetto non è dovuto alla specie chimica di cui è composto il farmaco, bensì è prodotto dall'emissione di radiazioni che causano la distruzione delle cellule del tessuto in cui è localizzato il radionuclide.

Tutte le preparazioni radiofarmaceutiche devono avere le fondamentali caratteristiche di:

- Purezza radionuclidica: assenza di radionuclidi diversi da quello utilizzato per la marcatura;
- Purezza radiochimica: assenza di sostanze chimiche diverse da quelle specificate;
- Sterilità e apirogenicità: le preparazioni radiofarmaceutiche per somministrazione parenterale devono essere preparate in condizioni tali da escludere ogni contaminazione batterica;
- Atossicità: il danno biologico indotto da una certa sostanza all'organismo deve essere il più basso possibile, preferibilmente nullo.

Per vedere se un radiofarmaco, prodotto tramite procedure certificate, rispecchia le caratteristiche sopra dette, vengono eseguiti dei severi controlli di qualità e, solo allora, può essere somministrato a soggetti umani. [8,9,10]

1.3.2.1. Radiofarmaci prodotti in IRST

I principali radiofarmaci prodotti nella radiofarmacia interna all'IRST sono di seguito elencati e brevemente descritti.

[18F]-FDG. È il radiofarmaco più utilizzato in Medicina Nucleare PET ed è indicato con il nome di Fluorodesossiglucosio. È un analogo del glucosio a cui però è stato sostituito un gruppo ossidrilico (-OH) con il fluoro radioattivo, in grado di emettere positroni rilevabili con la PET.

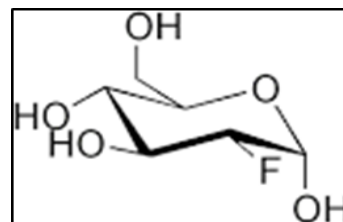


Figura 7- [18F]-FDG

È ottimo per valutare la biodistribuzione del glucosio e la sua fosforilazione nei diversi distretti dell'organismo. Il fluoro radioattivo ha una fosforilazione nei diversi distretti dell'organismo e un'emivita molto breve, circa 109.8 min., il che comporta la sua produzione nei pressi della camere adibite all'iniezione nei pazienti. A seguito della somministrazione per via endovenosa, il tempo di distribuzione è di 1 minuto e il tempo di eliminazione è di circa 12 minuti. La registrazione delle immagini ha inizio in genere da 45 a 60 minuti dopo l'iniezione di FDG. La PET può essere

eseguita fino a due o tre ore dopo la somministrazione, riducendo così l'attività di fondo, purché rimanga un'attività sufficiente per adeguate statistiche di conteggio.

[18F]-FES. Viene comunemente chiamato fluoroestradiolo in quanto è un derivato marcato dell'estradiolo che si lega ai recettori corrispondenti ed è in grado di visualizzarli. Prevalentemente usato in caso di tumori della mammella, dell'utero e carcinomi ovarici. Ha un'emivita molto breve di 109.7 min.

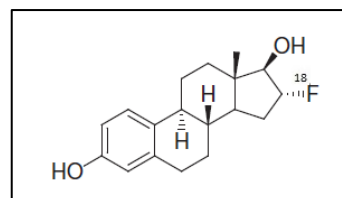


Figura 8 - [18F]-FES

[18F]-NaF. Viene indicato con il nome di fluoride. Ha come caratteristica principale quella di accumularsi preferenzialmente nelle ossa, rendendo perciò possibile l'individuazione delle metastasi ossee e dei tumori osteoblastici primari. Ha un'emivita molto breve di 109.7 min.

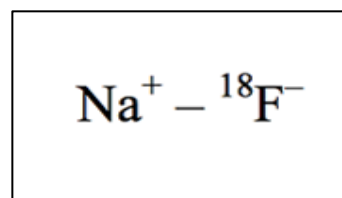


Figura 9 - [18F]-NaF.

[18F]-GLUSCAN. Il medicinale è usato solo su pazienti da sottoporre a procedure diagnostiche oncologiche che individuano funzioni o patologie, nelle quali il bersaglio diagnostico è rappresentato dal maggior apporto di glucosio a organi o tessuti specifici riguardanti la cardiologia e la neurologia.

[18F]-PCOLINA. La sostanza attiva è la fluorocolina (18F) cloruro. 1 mL di soluzione iniettabile contiene 1000 MBq di fluorocolina (18F) cloruro alla data e ora di calibrazione; gli altri ingredienti sono cloruro di sodio ed acqua, per preparazioni iniettabili. Pcolina è impiegato per uso diagnostico nella PET e viene somministrato prima di tale esame. Il principio attivo permette di visualizzare un aumentato afflusso della sostanza naturale colina in determinati organi o tessuti specifici e ciò viene rilevato dalla PET e mostrato sotto forma di immagine.

[153Sm]-QUADRAMET. Ciascun ml di soluzione contiene 1,3 GBq di Samario (153Sm). L'attività specifica del Samario è di circa 16 - 65 MBq/μg di Samario ed emette sia particelle beta di energia media che un fotone gamma. Ha un'emivita fisica di 46,3 ore (1,93 giorni). Quadramet è indicato per l'attenuazione del dolore osseo nei pazienti con metastasi scheletriche osteoblastiche.

Radiazione	Energia (KeV)	yield
β	640	30%
β	710	50%
β	810	20%
γ	103	29%

Tabella 7 - Principale emissione Sm-153

[177Lu]-Lu-DOTATATE. DOTA-TATE, DOTATATE è una sostanza che, collegata a vari radionuclidi, è stata testata per il trattamento e la diagnosi di alcuni tipi di cancro, soprattutto tumori neuroendocrini. DOTA-TATE è un'ammide di acido DOTA, che agisce come chelante per un radionuclide e octreotate (Tyr3), che è un derivato di octreotide.

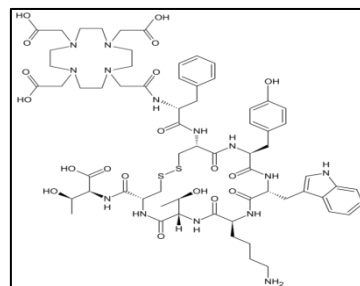


Figura 10 - [177-Lu] DOTATATE.

Quest'ultima si lega ai recettori della somatostatina, che si trovano sulla superficie delle cellule di un certo numero di tumori neuroendocrini e dirige quindi la radioattività nel tumore. I pazienti sono in genere trattati con un'infusione endovenosa di 7,5 GBq di Lu-177 octreotate e dopo circa quattro/sei ore, il tasso di esposizione del paziente è sceso a meno di 25 μSv/h, a un metro di distanza e il paziente può essere dimesso dall'ospedale.

[90Y]-DOTATOC. Per curare i tumori neuroendocrini GEP, malattie considerate relativamente rare, si è pensato di utilizzare isotopi beta-emettitori ad alta energia, quali 90Ittrio, dotati di energia e raggio d'azione più idonei alla terapia radiometabolica recettoriale (energia massima 2.27 MeV, raggio massimo 11 mm e emivita 64 ore). Gli isotopi beta-emettitori si sono dimostrati più vantaggiosi per la

terapia, poiché il tragitto di alcuni millimetri degli elettroni beta dà la possibilità di irradiare non solo le cellule dotate di recettore, ma anche quelle vicine che eventualmente ne fossero sprovviste, con il meccanismo del cosiddetto “fuoco incrociato”. E’ stato pertanto sviluppato un nuovo analogo della somatostatina, Tyr3-octreotide, con affinità recettoriale simile a quella dell’octreotide, dotato di elevata idrofilia, facile marcatura con 90-Y e forte legame con il chelante macrociclico bifunzionale DOTA, formando così 90Y-DOTATOC. È noto che per ottenere la scomparsa delle lesioni tumorali o, quantomeno, una riduzione volumetrica bisogna fornire una dose assorbita di almeno 70-80 Gy; dagli studi dosimetrici, risulta che tale dose può essere erogata somministrando al paziente un’attività cumulativa di almeno 7.4 GBq di 90Y-DOTATOC.

[90Y]-ZEVALIN. Zevalin, radiomarcato con [90Y], è indicato come terapia di consolidamento dopo l’induzione della remissione in pazienti con linfoma follicolare non pretrattati. L’ittrio-90 decade per emissione di particelle beta ad alta energia con un’emivita fisica di 64,1 ore (2,67 giorni) e il suo prodotto di decadimento radioattivo è lo zirconio-90 stabile.

[90Y]-AVIDINA-BIOTINA. In natura esistono una proteina e una vitamina che si attraggono con molta forza, l’avidina e la biotina. La tecnica prevede che durante l’intervento di asportazione del tumore venga iniettata l’avidina che per le sue specifiche caratteristiche, si localizza e rimane nei tessuti appena operati; quindi l’intervento viene terminato secondo le abituali procedure. Il giorno dopo viene somministrata, alla paziente, la biotina (vitamina H) che a sua volta porta con sé un atomo radioattivo, l’ittrio-90, che emette elettroni a bassa energia. Quando la biotina entra in circolo e trova la sua “partner” avidina, già presente nel seno operato, vi si lega stabilmente. Il complesso avidina-biotina, insieme all’atomo radioattivo, permettono di effettuare una radioterapia localizzata nella sede del tumore, efficace e con meno effetti collaterali della radioterapia a fasci esterni: una sola seduta anziché 5-6 settimane e un costo minore sia per la paziente che per il sistema sanitario.

[223Ra]-Cloruro di Radio (XOFIGO). Xofigo è indicato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note. Ogni mL di soluzione contiene 1.000 KBq di Ra-223 dicloruro. Il radio-223 è un emettitore di particelle alfa, ha un'emivita di 11,4 giorni e un'attività specifica di 1,9 MBq/ng. La frazione di energia emessa sotto forma di particelle alfa è del 95,3% (intervallo di energia: 5,0 - 7,5 MeV), quella emessa sotto forma di particelle beta è del 3,6% (energie medie tra 0,445 MeV e 0,492 MeV) e, infine, quella emessa sotto forma di radiazione gamma è dell'1,1% (intervallo di energia: 0,01 - 1,27 MeV).

AV-45. È un marcatore PET per l'imaging in vivo di deposizione di amiloide cerebrale, spesso usato per la differenziazione tra il morbo di Alzheimer (AD) e la demenza frontotemporale (FTD). La scansione dei soggetti viene effettuata per circa 60 minuti dopo l'iniezione e il tracciamento del legame dell' AV45 viene analizzato utilizzando il cervelletto come regione di riferimento, anche se altre regioni di interesse sono quelle neocorticali frontali, temporali e parietali.

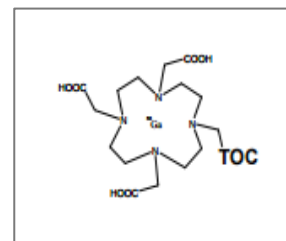


Figura 11- [AV-45]

[68Ga]- 68Ga-DOTATOC. Il TOC è un derivato dell'octreotide, un octapeptide in grado di legarsi ai recettori SST-2 della somatostatina. Utilizzato nell'imaging dei tumori neuroendocrini, in cui si è osservato un'elevata espressione dei recettori per la somatostatina.

2. RIVELATORI DI RADIAZIONI PER SPETTROMETRIA GAMMA

In questo capitolo sono descritte le caratteristiche generali che deve possedere un rivelatore per spettrometria gamma, in termini di struttura del rivelatore, funzionamento, sensibilità, risoluzione energetica ed efficienza. Vengono, poi, dettagliate le peculiarità dei rivelatori a cristalli inorganici.

2.1. GENERALITÀ

Il principio fondamentale sul quale tutti i rivelatori di particelle si basano è che tutta o parte dell'energia posseduta dalla radiazione viene trasferita alla massa sensibile del rivelatore e, successivamente, convertita in forma intercettabile dagli strumenti di misura.

Uno spettrometro gamma è costituito da due parti principali:

- Il sistema di rilevazione, consistente in una sostanza che in qualche modo risponde all'azione delle radiazioni;
- L'apparato di misura, necessario per misurare la risposta del rivelatore.

Nello specifico, il principio di funzionamento di un rivelatore è il seguente:

- La radiazione incidente può interagire con il volume sensibile del rivelatore mediante quattro diversi meccanismi (scattering coerente, assorbimento fotoelettrico, scattering Compton e produzione di coppie);
- Per effetto dell'interazione viene depositata una certa quantità di energia sotto forma di energia cinetica degli elettroni atomici;
- La carica così liberata, proporzionale all'energia della radiazione incidente, viene raccolta tramite l'imposizione di un campo elettrico; il tempo di raccolta varia da un rivelatore all'altro perché dipende dalla mobilità dei portatori di carica e dalla distanza media che questi devono percorrere.

Occorre tuttavia sottolineare che il processo d'interazione ideale per le operazioni di rivelazione è l'assorbimento fotoelettrico in quanto è l'unico che prevede la cessione di tutta l'energia del fotone incidente agli elettroni atomici, permettendo il trasporto delle informazioni di interesse ai fini delle analisi spettrometriche. L'impulso

elettrico così generato sarà successivamente elaborato dalla catena di lettura. L'ampiezza del segnale in uscita è direttamente proporzionale alla carica che lo ha generato; è così possibile risalire all'energia della radiazione incidente.

Un rivelatore utilizzato in spettrometria gamma deve, quindi:

- Consentire una buona conversione media, ovvero i fotoni devono avere una ragionevole probabilità d'interazione in modo da produrre uno o più elettroni veloci;
- Fungere da rivelatore convenzionale per gli elettroni secondari.

Gli impulsi elettrici in uscita dal rivelatore, inizialmente deboli, devono essere opportunamente amplificati da una catena elettronica (preamplificatore e amplificatore) in modo da renderli adatti alla successiva analisi, conservando però la proporzionalità tra la loro ampiezza e l'energia ceduta dal fotone al rivelatore. Gli impulsi amplificati vengono quindi inviati ad un Analizzatore Multicanale (MCA), che li classifica in predeterminati intervalli di energia in funzione della loro ampiezza. Il circuito fondamentale dell'MCA è il Convertitore Analogico - Digitale (ADC), che converte un segnale analogico (l'ampiezza dell'impulso) in un numero ad esso proporzionale. Associata all'ADC vi è una memoria costituita da un certo numero di canali. I dati immagazzinati nell'unità di memoria sono poi trasmessi ad un calcolatore, in genere dotato di un software in grado di fornire una interfaccia grafica dello spettro, permettendone così un'analisi immediata.

Indipendentemente dal tipo di rivelatore, che cambierà a seconda delle esigenze richieste, sono tre le proprietà che bisogna tenere in considerazione quando si vogliono confrontare tra loro diverse tipologie di strumenti di rilevazione:

- Sensibilità;
- Risoluzione in energia;
- Efficienza.

2.1.1. Sensibilità

La sensibilità' di un rivelatore è "la capacità" di produrre un segnale in uscita, utilizzabile per una data radiazione e per un dato intervallo di energia. Allo stato attuale non esistono rivelatori in grado di essere sensibili a tutte le radiazioni e a tutte

le energie. In generale quindi si può dire che la sensibilità, relativamente ad una particolare radiazione e in un determinato intervallo di energia, dipende dalla:

- Sezione d'urto di ionizzazione per quella radiazione nella massa sensibile del rivelatore;
- Massa totale attiva;
- Protezione offerta dal materiale che circonda il volume attivo.

La sezione d'urto e la massa determinano la probabilità che la particella incidente converta tutta o parte della sua energia sotto forma di ionizzazione. Se essa è altamente ionizzante sono sufficienti anche materiali con bassa densità e volumi relativamente modesti come nei rivelatori a gas. Per le particelle neutre, poiché la ionizzazione è prodotta come processo secondario, è invece necessario, in genere, avere alta densità oppure grandi volumi.

Due sono i limiti principali nella rilevazione dell'energia:

- Il rumore intrinseco: il segnale conseguente alla ionizzazione prodotta deve essere superiore al livello di rumore sempre presente in qualsiasi rivelatore;
- Lo spessore del materiale: la radiazione incidente deve essere in grado di penetrare all'interno della massa sensibile.

2.1.2. Risoluzione in energia

La risoluzione energetica indica la minima differenza di energia necessaria affinché il rivelatore riesca a discriminare due eventi di energia diversa. Per valutare questa importante proprietà dei rivelatori è necessario osservare la risposta dello strumento a una sorgente monoenergetica di radiazione. Se il rivelatore avesse una risposta alla radiazione incidente simile ad una delta di Dirac, qualsiasi differenza di energia sarebbe rivelabile (condizione ideale). Purtroppo non è questo il caso reale; infatti, a causa delle fluttuazioni sul numero medio di eventi di ionizzazione ed eccitazione, prodotti per una data energia incidente, la risposta avrà una larghezza finita e sarà approssimabile tramite una gaussiana. La risoluzione è data dalla larghezza a metà altezza del picco, detta FWHM (Full Width At Half Maximum). Solitamente, però, si trova anche espressa in percentuale, calcolata come:

$$R = \frac{FWHM}{H_0} \times 100$$

dove H_0 rappresenta l'ampiezza del centro del picco. Due picchi le cui energie siano tra loro separate da meno di una FWHM, creano interferenza.

I fattori che portano la funzione di risposta del segnale, alla tipica forma gaussiana, sono diversi:

- Rumore Statistico. È legato alla natura discreta del segnale e per questo rappresenta una fonte irriducibile di fluttuazione e un limite ineliminabile alla risoluzione. La carica generata nel rivelatore non è una variabile continua, ma al contrario è determinata da un numero discreto di portatori di carica, soggetto a variazioni casuali da evento a evento. Una stima dell'ammontare delle fluttuazioni può essere fatta assumendo una distribuzione poissoniana per la formazione di ogni portatore di carica. Se in media vengono prodotte N ionizzazioni, ci si aspetta una deviazione standard σ pari a \sqrt{N} , che costituisce il rumore statistico.
- Rumore Elettronico: è legato alle fluttuazioni di corrente che si manifestano nei circuiti elettronici che costituiscono l'apparato di misura: maggiore è il numero di componenti la catena elettronica, maggiore è la probabilità che si origini questo tipo di disturbo. Esso dipende dalle correnti di fuga del rivelatore e dal rumore intrinseco degli elementi che costituiscono la catena elettronica; presenta uno spettro di frequenze molto ampio e si manifesta tramite fluttuazioni casuali in uscita dall'amplificatore.
- Fluttuazione nella raccolta di carica: è legata all'eventuale perdita o alla raccolta incompleta di portatori di carica e dipende dalle caratteristiche del rivelatore. Nei semiconduttori una possibile causa della perdita di portatori è l'intrappolamento da parte d'impurezze residue indesiderate.

2.1.3. Efficienza

L'efficienza è un parametro fondamentale che esprime il rapporto tra gli impulsi contati dall'apparato e il numero effettivo di fotoni emessi dalla sorgente in esame.

Si capisce, perciò, che non tutta la radiazione dà origine a un impulso di risposta nel rivelatore e le cause di ciò sono da imputare a vari fattori come:

- La geometria di acquisizione: la disposizione relativa tra sorgente e rivelatore che permette di definire l'effettivo angolo solido (Ω) e quindi la frazione delle radiazioni emesse da una sorgente incidente sul rivelatore;
- L'assorbimento da parte di materiali: la radiazione può essere soggetta all'attenuazione da parte di materiali interposti tra sorgente e volume attivo del rivelatore, nonché a fenomeni di auto assorbimento nel caso di sorgente estesa;
- La capacità del rivelatore di attenuare le radiazioni senza lasciarle sfuggire, assorbendone interamente l'energia;
- Il tempo di risposta: tempo che il rivelatore impiega a formare un segnale di uscita in conseguenza del passaggio di una particella. Quello che si richiede è un tempo di risposta breve e una velocità di crescita o formazione del segnale quanto più alta possibile, in modo da fornire in uscita un segnale ripido e di breve durata. Un nuovo evento, infatti, non potrà essere accettato fino a che il rivelatore non finisce di elaborare il precedente; quando l'evento successivo si sovrappone al precedente (effetto Pile-up) si ha distorsione nel segnale di uscita e fluttuazioni nel tempo di risposta. Il tempo che impiega il rivelatore a processare un evento è detto tempo morto ed è naturalmente correlato con quello di risposta. Il tempo morto rappresenta, quindi, la distanza temporale minima che deve intercorrere tra due eventi, affinché questi siano registrati separatamente. Poiché i processi di decadimento sono governati da leggi di natura stocastica, vi è sempre una certa probabilità che un evento reale sia perso. Conoscendo il tempo morto è dunque possibile apportare le dovute correzioni.

È importante definire i principali termini cui si fa ricorso quando si parla di efficienza. Si definisce efficienza:

- Intrinseca totale $\epsilon_T(E)$: la frazione dei fotoni emessi dalla sorgente che interagisce nel rivelatore producendo un evento rilevabile, ovvero un qualsiasi evento di cessione dell'energia;
- Intrinseca della sorgente $\Omega\epsilon_T(E)$: il prodotto tra la geometria di conteggio e l'efficienza intrinseca totale, ovvero la frazione dei fotoni che incide sul rivelatore producendo un'interazione misurabile;
- Di picco, che tiene conto dell'insieme di tutti i fattori in gioco, definita come:

$$e_p(E) = R(E)\Omega\varepsilon T(E)$$

dove $R(E)$ è il rapporto picco su totale e rappresenta la frazione dei fotoni di una fissata energia che hanno prodotto un'interazione registrata nel picco di assorbimento totale, rispetto al totale dei fotoni che hanno prodotto un'interazione di qualsiasi tipo. È quest'ultima che riveste il ruolo principale nelle analisi di spettrometria gamma. [11,12,13]

2.2. CLASSIFICAZIONE

Un rivelatore di radiazione è un dispositivo che produce una risposta intelligibile quando è attraversato o colpito da una radiazione. Quasi tutti i rivelatori oggi utilizzati sono basati sull'interazione elettromagnetica della particella (radiazione) con le molecole o gli atomi del materiale che costituisce il rivelatore (sistema). I differenti processi d'interazione (per lo più la ionizzazione) e i diversi principi di "amplificazione" dell'interazione, distinguono un tipo di rivelatore da un altro. Ad oggi i rivelatori si possono classificare in:

- Attivi: sono strumenti elettronici in grado di misurare istantaneamente il livello e l'entità della radiazione presente. A loro volta si suddividono in rivelatori a:
 - Gas (camera a ionizzazione, contatore proporzionale, contatore Geiger-Muller);
 - Cristallo scintillante (organici e inorganici);
 - Semiconduttori.

- Passivi: sono dispositivi che non necessitano di alimentazione elettrica perché non danno una risposta immediata. Vengono sottoposti a processi chimico- fisici successivi all'esposizione per la determinazione della grandezza fisica media nel periodo di integrazione. A loro volta si suddividono in:
 - Dosimetri a termoluminescenza (TLD);
 - Dosimetri a pellicola fotografica;
 - Rivelatori OSL (Optically Stimulated Luminescence).

2.2.1. Rivelatori a scintillazione

Nel presente documento è posta particolare attenzione sui rivelatori a scintillazione, i quali si basano sul principio di luminescenza, cioè la proprietà di alcuni materiali di emettere parte dell'energia ad essi impartita per ionizzazione o eccitazione, sotto forma di luce.

Il primo rivelatore a scintillazione fu costruito da Crookes nel 1903 e consisteva in uno schermo di ZnS che lanciava deboli impulsi di luce quando era urtato da particelle α che potevano essere osservati a vista tramite un microscopio. Questo strumento fu utilizzato da Geiger e Marsden nel 1909 quando diedero la prima prova sperimentale dell'esistenza del nucleo atomico.

Le principali caratteristiche che fanno dello scintillatore un buon rivelatore sono le seguenti:

- Sensibilità: molti scintillatori si comportano in maniera pressoché lineare rispetto all'energia depositata, quindi la luce emessa dallo scintillatore è direttamente proporzionale all'energia di eccitazione e l'ampiezza del segnale elettrico in uscita sarà proporzionale a questa energia. Questa qualità rende lo scintillatore sfruttabile perfino come spettrometro di energia, anche se non è lo strumento ideale per questo scopo.
- Veloci tempi di risposta: gli scintillatori sono strumenti veloci nel senso che il tempo di risposta e di recupero è breve rispetto ad altre tipologie di rivelatori, quindi la differenza temporale tra due eventi è ottenuta con grande precisione e lo strumento è in grado di contare anche con un tasso di eventi elevato, riducendo al minimo il punto di saturazione.
- Distinzione dell'impulso di luce: con alcuni scintillatori è possibile distinguere il diverso tipo di particella in relazione alla forma dell'impulso emesso.

I meccanismi secondo i quali può avvenire la luminescenza sono diversi e variano a seconda della tipologia di cristallo utilizzato. Solitamente, come scintillatori sono usati sei tipi di materiale: cristalli organici, liquidi organici, materiali plastici, cristalli inorganici, gas e vetrosi. Ciascuno di questi ha le proprie peculiarità (tempi di risposta, lunghezze d'onda d'assorbimento e di emissione, risposta in luce, proprietà meccaniche in genere) che, in base all'applicazione, fanno sì che una tipologia sia

preferita rispetto a un'altra. Dopo aver brevemente introdotto le caratteristiche delle varie tipologie di scintillatore, sarà dettagliato il principio di funzionamento degli scintillatori inorganici.

Vediamo, dunque, le applicazioni per le quali sono utilizzati i vari tipi di scintillatore:

- Cristalli organici: i più comuni sono l'antracene, $C_{14}H_{10}$, e lo stilbene, $C_{14}H_{12}$. Hanno un basso numero atomico Z che li rende inefficaci per rivelare i γ a causa dell'alta probabilità di avere effetto Compton, ma hanno invece un'alta efficienza nella rivelazione dei neutroni in quanto per queste particelle il momento trasferito è tanto più grande quanto più l'atomo bersaglio ha una massa paragonabile al proiettile.
- Liquidi organici: sono utilizzati in tutte quelle applicazioni per le quali è richiesto uno scintillatore di volume molto grande, essendo l'unica soluzione praticabile dal punto di vista economico. Per molti liquidi, l'ossigeno disciolto nella soluzione rappresenta un forte agente di diseccitamento, senza che sia accompagnato da emissione di radiazione, perciò questi scintillatori sono tenuti in contenitori di vetro sigillati dai quali è stato rimosso l'ossigeno. I tempi di risposta sono tipicamente di 3-4ns ed hanno un'efficienza di conteggio che può rasentare il 100%, qualora sia possibile disciogliere il materiale radioattivo, di cui interessa studiare il decadimento, nella stessa soluzione dello scintillatore.
- Plastici: sono prodotti sciogliendo uno scintillatore organico in un solvente plastico. Le possibilità costruttive di questi scintillatori sono numerose, sia per quanto riguarda la loro geometria sia per quanto riguarda la composizione. Tipicamente i plastici emettono luce con lunghezza d'onda λ con un massimo intorno ai 400 nm e con tempi di decadimento nell'ordine del nanosecondo; questa caratteristica li rende gli scintillatori più adatti per ogni applicazione che richieda misure di tempo veloci sui segnali rivelati.
- Cristalli inorganici: tipicamente composti da un alogenuro alcalino drogato affinché le impurità ne aumentino l'efficienza di scintillazione. In genere sono 2-3 ordini di grandezza più lenti degli organici, avendo tempi di risposta di circa 500 ns, ma hanno la più alta risoluzione energetica, a parità di energia depositata dalla radiazione incidente. Insieme al NaI(Tl), sono molto diffusi, specialmente

per la fisica delle alte energie, i $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ e i BaF_2 ; questi ultimi due, a differenza del primo, non sono igroscopici.

- Scintillatori a gas: composti principalmente da gas nobili come Xe, Kr, Ar, He. Gli atomi sono eccitati individualmente e ritornano al loro stato fondamentale in un tempo dell'ordine dei nanosecondi, sono quindi estremamente rapidi. Lo svantaggio principale è che emettono tipicamente nell'ultravioletto (UV), regione nella quale molti tubi fotomoltiplicatori sono inefficienti; per ovviare al problema si è soliti rivestire le pareti dei loro contenitori con materiali che hanno la capacità di assorbire l'UV e riemettere luce visibile.
- Vetrosi: principalmente costituiti da silicati, con aggiunta di altri materiali. Usati per rivelare i neutroni, sebbene siano sensibili anche alle radiazioni β e γ . Grazie al loro elevato punto di fusione sono estremamente resistenti e possono essere utilizzati quando si lavora con solventi corrosivi o ad elevate temperature. La loro velocità di risposta è intermedia tra quella degli scintillatori plastici e quella dei cristalli organici, essendo di poche decine di ns.

Analizzando nel dettaglio il caso di cristalli inorganici, il loro principio di funzionamento è legato alla struttura a bande del cristallo e alla presenza d'impurità e di difetti.

I livelli energetici permessi sono raggruppati in bande e rivestono un ruolo chiave: quella di valenza, che risulta completamente piena e quella di conduzione, cioè la banda relativa alle energie permesse immediatamente superiori, che risulta vuota. L'intervallo di energia che le divide è detto banda proibita o gap energetico.

La presenza d'impurità o di difetti cristallini causa l'esistenza di centri carichi detti trappole, con conseguente alterazione della struttura a bande e creazione di stati originariamente proibiti.

Se il cristallo è esposto alle radiazioni, alcuni elettroni passano dalla banda di valenza a quella di conduzione iniziando a vagare nel cristallo. Essi possono dunque essere catturati da una delle trappole, andando ad occupare un livello eccitato nella banda inizialmente proibita. Se le transizioni dal livello eccitato alla banda di valenza sono permesse, l'elettrone potrà cedere rapidamente la sua energia sotto forma di energia luminosa; se invece le transizioni al livello fondamentale sono proibite,

l'elettrone resta intrappolato in un livello eccitato metastabile e può tornare allo stato fondamentale solo passando per la banda di conduzione. Nel primo caso si parla di fluorescenza, nel secondo caso invece di fosforescenza.

Ruolo fondamentale lo rivestono i fotomoltiplicatori (indicati con il nome PMT dall'acronimo inglese Photo Multiplier Tube), dispositivi atti a misurare piccoli flussi luminosi che vengono impiegati per rivelare gli impulsi di luce emessi dagli scintillatori. Consistono, sostanzialmente, in valvole a vuoto spinto in cui sono collocati alcuni elettrodi: il fotocatodo, i dinodi e l'anodo.

Il flusso luminoso da misurare viene fatto incidere sul fotocatodo, che essendo ricoperto da uno strato di una sostanza fotosensibile, emette elettroni secondari per effetto fotoelettrico. Il numero di fotoelettroni, per una data sostanza fotosensibile, dipende dall'intensità e dallo spettro della luce incidente. I fotoelettroni, tramite l'ottica di ingresso formata da opportuni elettrodi, sono accelerati e focalizzati sul primo dinodo ovvero il primo elettrodo (di N) che raccoglie e moltiplica gli elettroni in arrivo per emissione secondaria. Gli elettroni accelerati dall'ottica di ingresso hanno un'energia sufficiente a strappare altri elettroni, in numero maggiore rispetto ai primi. Il flusso di elettroni, che aumenta in cascata ad ogni dinodo, è convogliato su un anodo da cui è possibile estrarre il segnale d'interesse. Il fotocatodo e l'anodo sono mantenuti ad una differenza di potenziale costante. Il processo di moltiplicazione è ripetuto N volte in cascata, in maniera tale che all'anodo arrivi un numero elevato di elettroni che può essere raccolto ed elaborato al fine di ottenere le informazioni d'interesse.

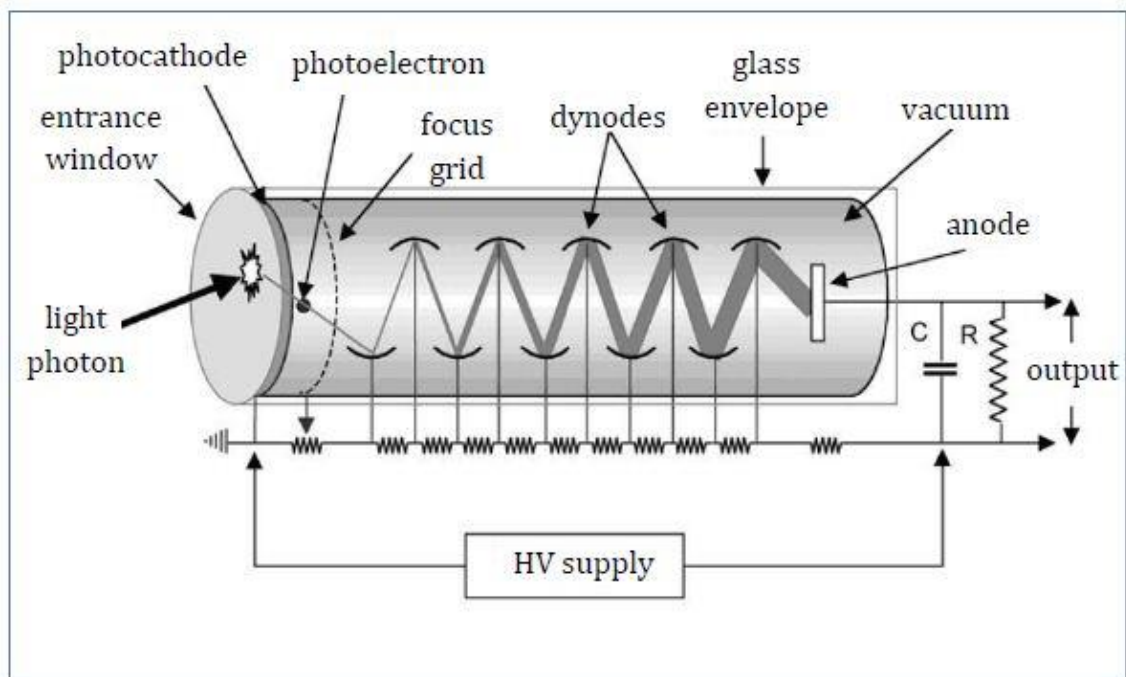


Figura 12 - Rivelatori a scintillazione.

Come in precedenza accennato, questa tipologia di rivelatori comprende quelli a cristallo sia organico, che inorganico. Particolare attenzione è posta su quelli a cristallo inorganico che sono in grado di rivelare diversi tipi di radiazione per le:

- Particelle cariche pesanti (tipicamente particelle alfa): visto il loro breve range di penetrazione, è sufficiente uno scintillatore molto sottile. In questo caso il materiale scintillatore usato è il solfuro di zinco attivato all'argento ZnS (Ag) che tipicamente si trova sotto forma di polvere e con il quale si realizzano sottili schermi scintillanti.
- Radiazione gamma: sono necessari cristalli di elevata densità e numero atomico, così da massimizzare la probabilità d'interazione per effetto fotoelettrico. I due principali rivelatori impiegati sono quelli a:
 - NaI(Tl). Sono basati su cristalli di ioduro di sodio attivato al tallio e sono commercializzati in diverse tipologie, in funzione della loro integrazione, o meno, con il fotomoltiplicatore. La caratterizzazione è basata fondamentalmente su una indicazione dimensionale dell'efficienza e della risoluzione. L'efficienza è espressa con le dimensioni del cristallo; essendo infatti il materiale perfettamente definito e il volume sensibile del rivelatore corrispondente al volume del cristallo, l'indicazione delle dimensioni specifica implicitamente l'efficienza. La descrizione di un rivelatore riporta

sempre il valore della risoluzione energetica, espressa a 662 KeV per i fotoni del Cs137. I cristalli NaI(Tl) maggiormente impiegati per la spettrometria gamma hanno cristalli di 2" x 2" e di 3" x 3"; per questi ultimi si hanno valori di risoluzione energetica dell'ordine di 6-7%.

- CsI(Na). Sono basati su cristalli di ioduro di cesio attivato al sodio. Nonostante non abbiano un'ottima risoluzione energetica, presentano numerosi vantaggi perché non sono eccessivamente costosi, sono duttili per lavorazioni meccaniche, non hanno alcun limite di forma geometrica, non subiscono forti danneggiamenti da radiazioni e il loro alto potere frenante permette di rivelare particelle leggere di elevata energia. [12,13]

Ogni misura di radiazione è effettuata in presenza di fondo, si pone, quindi, il problema di decidere quando un valore rilevato sia significativamente diverso dal fondo. Gli errori che possono essere commessi sono di due diversi tipi:

- Falsa rivelazione: si può decidere che la misura eseguita sia maggiore del fondo e che quindi il segnale sia rilevato, quando in realtà non è presente;
- Falsa non rivelazione: si può decidere che la misura eseguita non sia superiore al fondo e che quindi il segnale non deve essere rilevato, quando in realtà è presente.

Dal punto di vista statistico, tramite la formula di Currie come indicato nel libro di Marengo [1], si definisce il livello critico di rivelazione, tale che se superato si può considerare il segnale significativamente diverso dal fondo, come:

$$L_d = 2.71 + 4.65\sqrt{B}$$

Con B che indica il conteggio di fondo.

Una volta determinato L_d , è possibile calcolare la minima attività rivelabile (MDA) del sistema di misura, riferita al radioisotopo in esame.

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

Dove:

- t : tempo di misura;
- $\varepsilon(E)$: efficienza di picco al valore di energia in questione;
- y : frequenza di emissione del picco gamma (yield).

I dati da noi considerati nei capitoli successivi, ci portano a dire che l'MDA relativo al F-18 è di 2.5 Bq/litro.

3. RIVELATORE MP-AIR

Per meglio dettagliare l'utilizzo dei rivelatori a NaI(Tl) è di seguito presentato il sistema MP-AIR che ricopre un ruolo fondamentale negli studi di fisica nucleare per il monitoraggio dell'aria ambiente, all'interno dei locali della Medicina Nucleare dell'I.R.S.T.

3.1. CARATTERISTICHE GENERALI

MP-AIR è un sistema di misura della contaminazione in aria progettato, prodotto e commercializzato dall'azienda MecMurphil ®.[14] Il sistema è finalizzato al campionamento dell'aria nelle stanze presso le quali sono manipolati radioisotopi, per la misura della concentrazione di radioattività.

L'impianto, come mostrato in Figura 13, è costituito da vari componenti, di seguito elencati:

- Punti di prelievo aria con rispettive elettrovalvole;
- Rivelatore NaI in geometria Marinelli;
- Quadro elettrico;
- Computer di controllo.

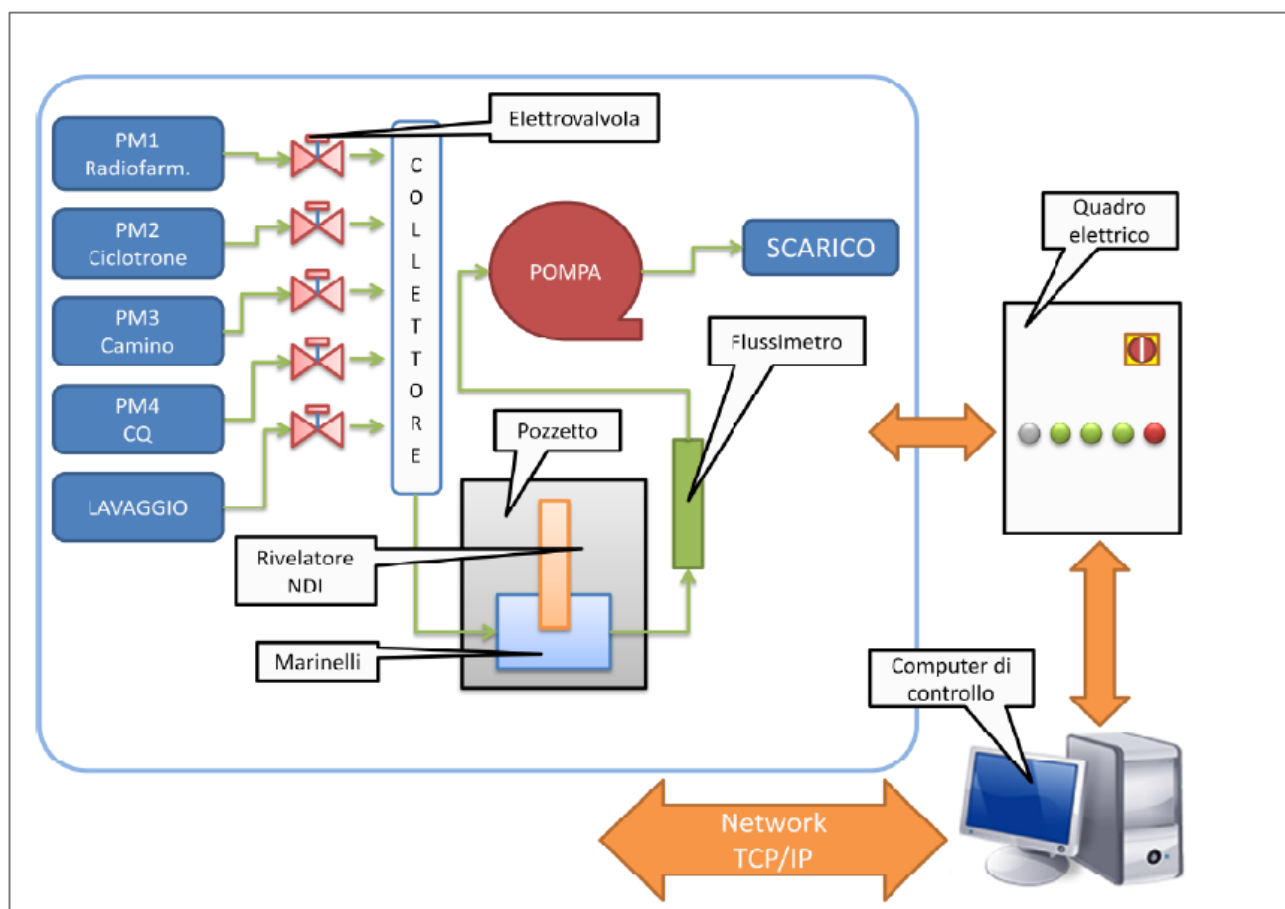


Figura 13 - Schema dei componenti del sistema MP-AIR

3.1.1. Punti di prelievo aria

Prima di procedere al prelievo di aria da una delle stanze in esame, vengono eseguite le fasi di lavaggio e di drenaggio, fondamentali al fine di garantire una successiva misura priva di eventuali contaminazioni.

- La prima fase, quella di lavaggio (washout), consiste nel pulire il Marinelli con aria prelevata da un punto in cui quest'ultima è sicuramente non contaminata; questo passaggio permette di eliminare eventuali tracce di contaminazioni depositatesi sulle pareti interne del rivelatore. Alla fine del processo l'aria di lavaggio viene opportunamente convogliata ed espulsa attraverso il camino di scarico della struttura.
- La seconda fase, quella di drenaggio (drain), consiste nell'avviare l'operazione di prelievo dell'aria dalla stanza e di inibire l'acquisizione dello spettro, così da

evitare di misurare l'aria contenuta nel tubo che collega il Marinelli con il punto di prelievo.

I punti di prelievo dell'aria possono essere molteplici e sono collegati, tramite opportuni condotti a soffitto, a un sistema di elettrovalvole che seleziona ciclicamente le stanze da cui prelevare l'aria. Come si vedrà, attraverso la schermata principale del software, sarà possibile abilitare o disabilitare i vari punti di prelievo aria a seconda delle esigenze del momento.

Nel caso specifico del presente studio i punti di prelievo, all'interno dell'istituto, sono denominati nel seguente modo:

- Laboratorio Caldo (A1);
- Corridoio (B2);
- Attesa calda (C3);
- Radiofarmacia (G7);
- Camere degenza (H8);
- Cella F-18;
- Tubo 1;
- Tubo 2;
- Corridoio filtri;
- AAA POST.

I dati di seguito raccolti, analizzati e discussi sono relativi ai primi cinque punti di prelievo aria, evidenziati in Figura 14 e in Figura 15, in quanto questi corrispondono ai locali abitualmente utilizzati dal personale dell'Unità Operativa di Medicina Nucleare.

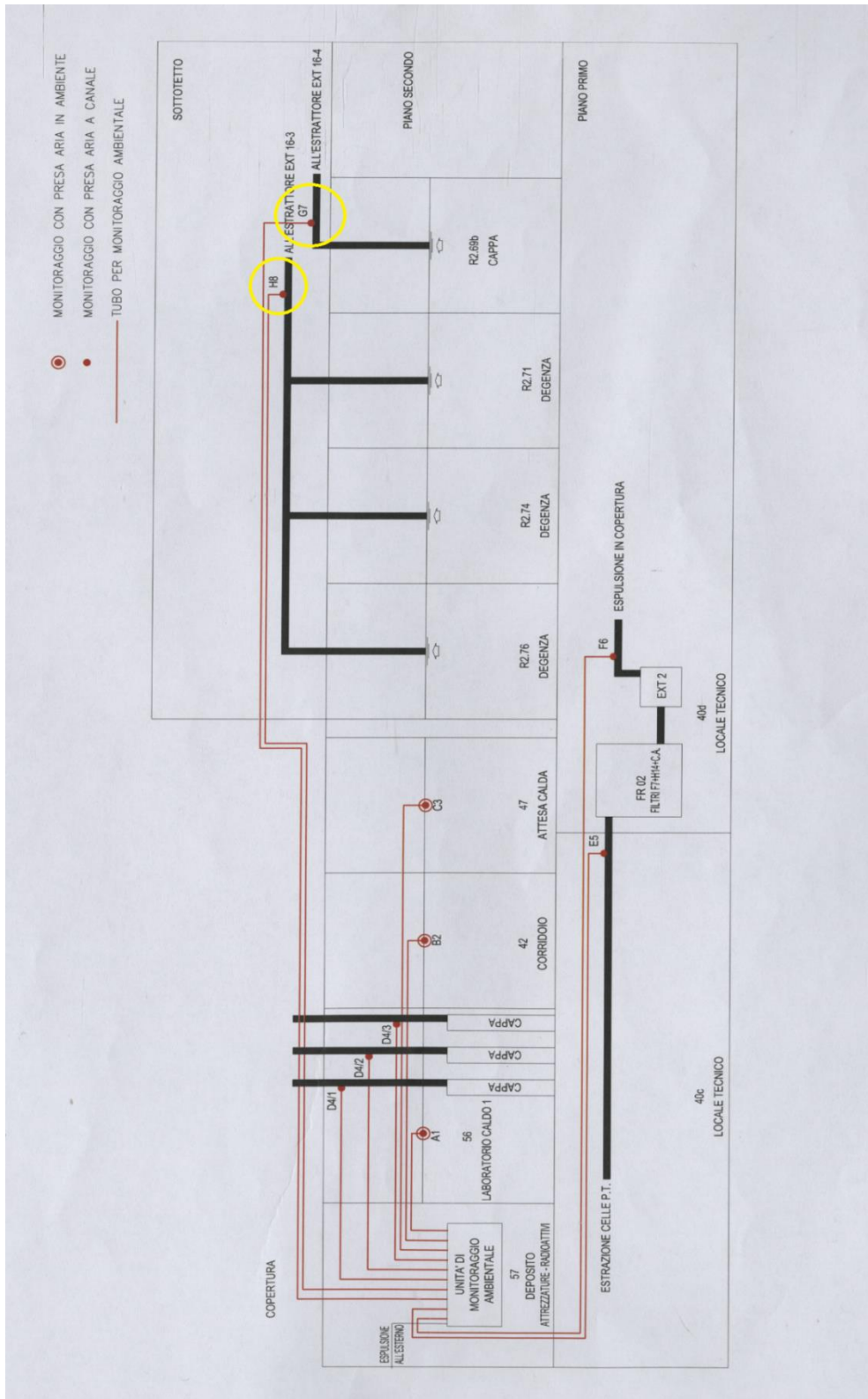


Figura 15 - Piantina U.O. Medicina Nucleare IRST-IRCCS.

Nella Tabella 8 sono mostrati i tempi di drenaggio, lavaggio e acquisizione, relativi ai locali precedentemente considerati: come è lecito aspettarsi, i tempi di drenaggio maggiori si hanno nel locale della radiofarmacia dove vengono marcati i farmaci.

Locali	Tempo di lavaggio [s]	Tempo di drenaggio [s]	Tempo di acquisizione [s]
Lab. Caldo	30	10	600
Corridoio	30	15	600
Attesa calda	30	25	600
Radiofarmacia	30	60	600
Camere degenza	30	10	600

Tabella 8 - Tempi di lavaggio, drenaggio e acquisizione dei locali.

3.1.2. Rivelatore NaI in geometria Marinelli

L'aria, prelevata dalla stanza, attraversa un beaker Marinelli, posto in un pozzetto schermato in piombo (5-6 cm di spessore più rivestimento in rame di 3mm) nel quale è inserito un rivelatore a scintillazione con un cristallo di Ioduro di Sodio (NaI); è quest'ultimo il vero cuore del sistema di monitoraggio.

Il rivelatore, denominato Intelligent Scintillation Detectors (NDI), è dotato di elettronica multicanale integrata ed è in grado di misurare radiazioni gamma. Non richiede nessun dispositivo hardware esterno perché l'alimentazione in alta tensione,

i circuiti analogici, l'analizzatore di spettro ecc., sono tutti integrati nel detector.[16]

Il layout del sistema è presentato in Figura 16 dove sono state messe in evidenza le specifiche che hanno permesso di concludere che il volume del Marinelli è di 3.12 litri. [17]

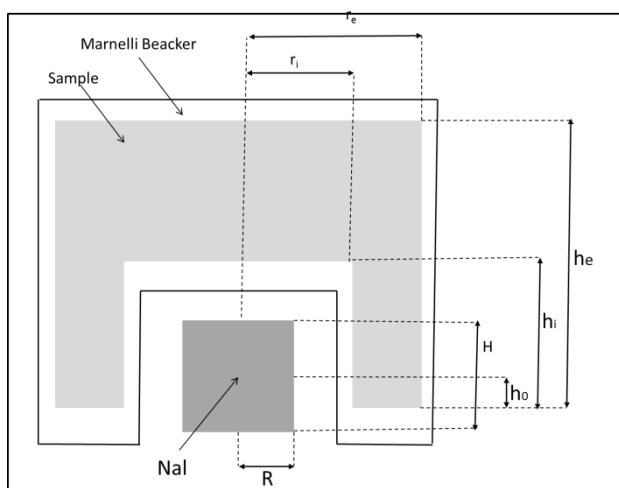


Figura 16- Layout Marinelli.

Geometria	Dimensioni (mm)
h_i	52.5
h_e	119.5
h_o	15.1
H	50.8
r_i	40
r_e	95
R	25.4

Tabella 9 - Principali parametri geometrici del sistema Marinelli.



Figura 17 - a) Pozzetto schermato in piombo. b) Sistema delle elettrovalvole; c) Rivelatore NDI in geometria Marinelli.

Nel caso in esame il cristallo presenta le caratteristiche evidenziate in Tabella 10.

Tipo	Diametro tubo [mm]	Diametro PMT[mm]	Diametro cristallo[mm] [inch]	NaI (Tl)
NDI-40	40	30	25 (1")	S111365
NDI-65	65	52	40	S111465
NDI-65/50	65	52	50 (2")	5S111068
NDI-90	90	76	63 (2.5")	S111569
NDI-110	110	90	76(3")	7S111060
NDI-110/90	110	90	90	9S111071
NDI-160	160	130	100 (4")	S111671

Tabella 10 - Caratteristiche Rivelatore NDI.

Attraverso il software MAIR-C, collegato al rivelatore NDI, è stato possibile calibrare il rivelatore in energia, in FWHM e in efficienza, acquisire gli spettri gamma, identificare i diversi radioisotopi e, infine, determinare la concentrazione nei vari locali.

3.1.3. Quadro Elettrico

Il quadro elettrico, riportato in Figura 18, mostra come il numero e il tipo di spie luminose, consentano un'immediata visualizzazione dello stato di funzionamento dei principali componenti del sistema.[15]

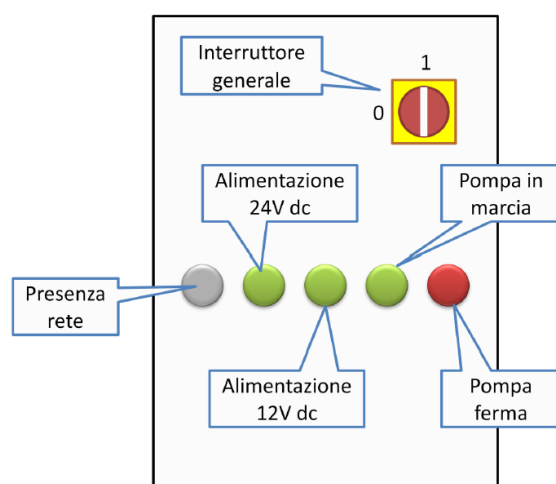


Figura 18 - Spie del quadro elettrico.

3.1.4. Computer di controllo

Una volta che il software MAIR-C è stato correttamente configurato, accedendo tramite il PC di controllo, apparirà la finestra principale del programma, come mostrato in Figura 19.

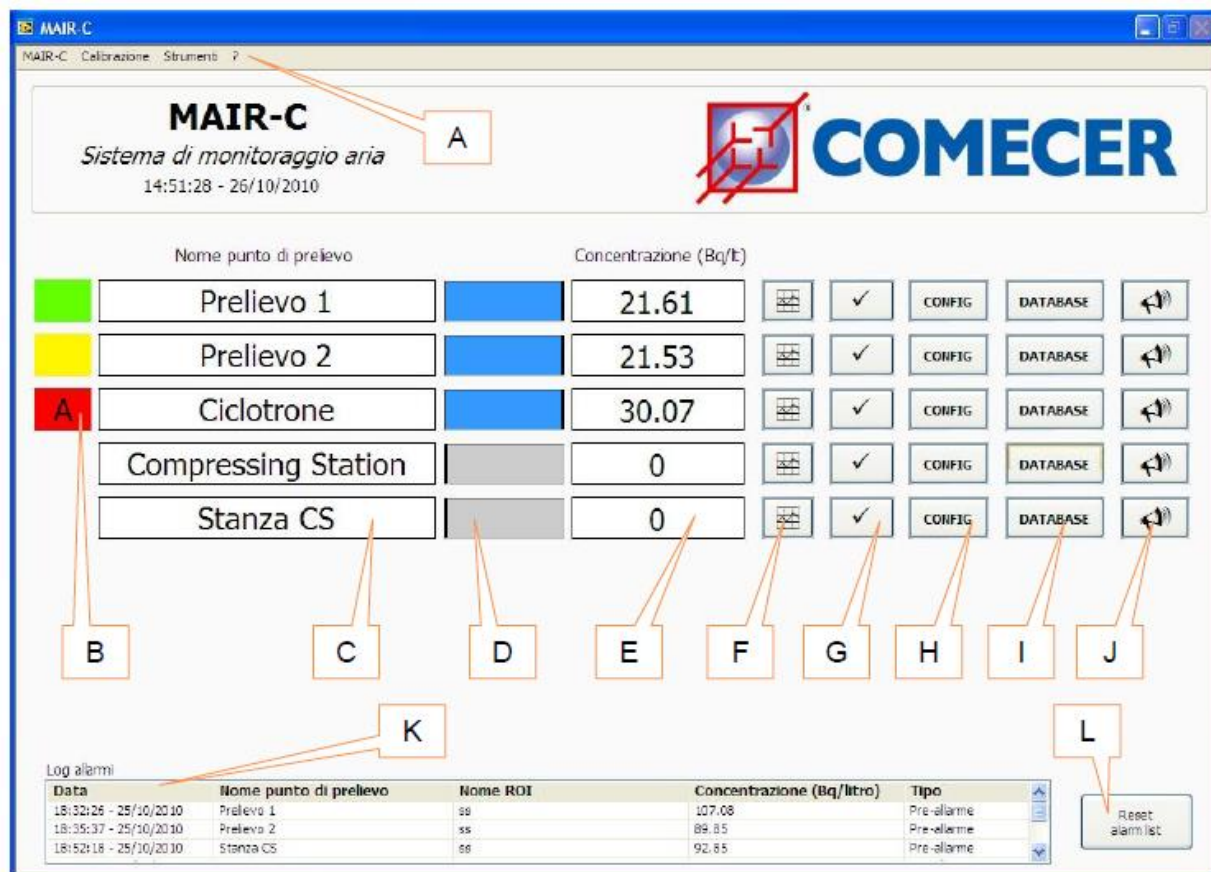


Figura 19 - Finestra principale del sistema MAIR-C.

Nella maschera sono indicate, tramite lettere, le funzioni principali che possono essere svolte dal software:

- A. Menu. Consente di accedere alla configurazione, calibrazioni ed altre funzionalità.
- B. Indicatore della fase del ciclo di misura e allarme. Visualizza la fase corrente del ciclo di misura per ciascun punto di prelievo monitorato e lo stato di superamento della soglia di allarme e/o preallarme in base ad un codice-colore:
 - Verde: nessun allarme;
 - Giallo: concentrazione sopra la soglia di pre-allarme;
 - Rosso: concentrazione sopra la soglia di allarme.

Le fasi del ciclo di misura sono identificate da una lettera:

- W: lavaggio del Marinelli
 - D: drenaggio
 - A: acquisizione dello spettro energetico dal multicanale
- C. Luogo di prelievo . Indica il nome che identifica il punto di prelievo.
- D. Avanzamento. Visualizza, per mezzo di un indicatore grafico, lo stato di avanzamento della fase di misura in corso per il punto di prelievo corrispondente.
- E. Concentrazione misurata. Indica il valore di concentrazione di attività, espressa in Bq/litro, calcolata per il punto di prelievo corrispondente.
- F. Pulsante di visualizzazione dello spettro energetico. Attiva la finestra di visualizzazione dello spettro energetico acquisito per il punto di prelievo corrispondente.
- G. Pulsante di esclusione del punto di prelievo. Permette di disabilitare o abilitare il punto di prelievo corrispondente.
- H. Pulsante di configurazione del punto di prelievo. Attiva la finestra di dialogo per la configurazione del punto di prelievo corrispondente.
- I. Pulsante di accesso al database. Attiva la finestra che permette la consultazione del database contenente i valori misurati e gli allarmi del punto di prelievo corrispondente.
- J. Pulsante di tacitazione della segnalazione acustica di allarme. Permette di disabilitare o abilitare la segnalazione acustica di allarme per il punto di prelievo corrispondente.
- K. Log degli allarmi. Visualizza una lista degli allarmi registrati. Nella lista sono riportati la data e l'ora, il nome del punto di prelievo, il nome della ROI per cui si è verificato l'allarme ed il tipo di allarme (allarme o pre-allarme).
- L. Pulsante di reset del log degli allarmi. Permette di cancellare la lista degli allarmi.[15]

3.2. CALIBRAZIONE

La calibrazione in efficienza, energia e FWHM del rivelatore NDI, è stata eseguita avendo a disposizione quattro sorgenti gamma certificate, contenenti, rispettivamente, i seguenti radionuclidi:

Radionuclidi	Energia [KeV]	Yield	T ^{1/2}
Co-57	122.06	0.8551	271.8 d
Tc-99m	140.5	0.8900	6.01 h
F-18	511	0.9673	110 min
Cs-137	661.66	0.8499	30.05 y

Tabella 11 - Radionuclidi presenti nelle sorgenti gamma di calibrazione.

Il tempo di acquisizione delle sorgenti di calibrazione è stato fissato a 600 secondi in modo da poter ottenere degli spettri confrontabili. In Figura 20, Figura 21, Figura 22, Figura 23 sono riportati gli spettri dei radionuclidi sopra citati, che sono stati utilizzati per la calibrazione del rivelatore.

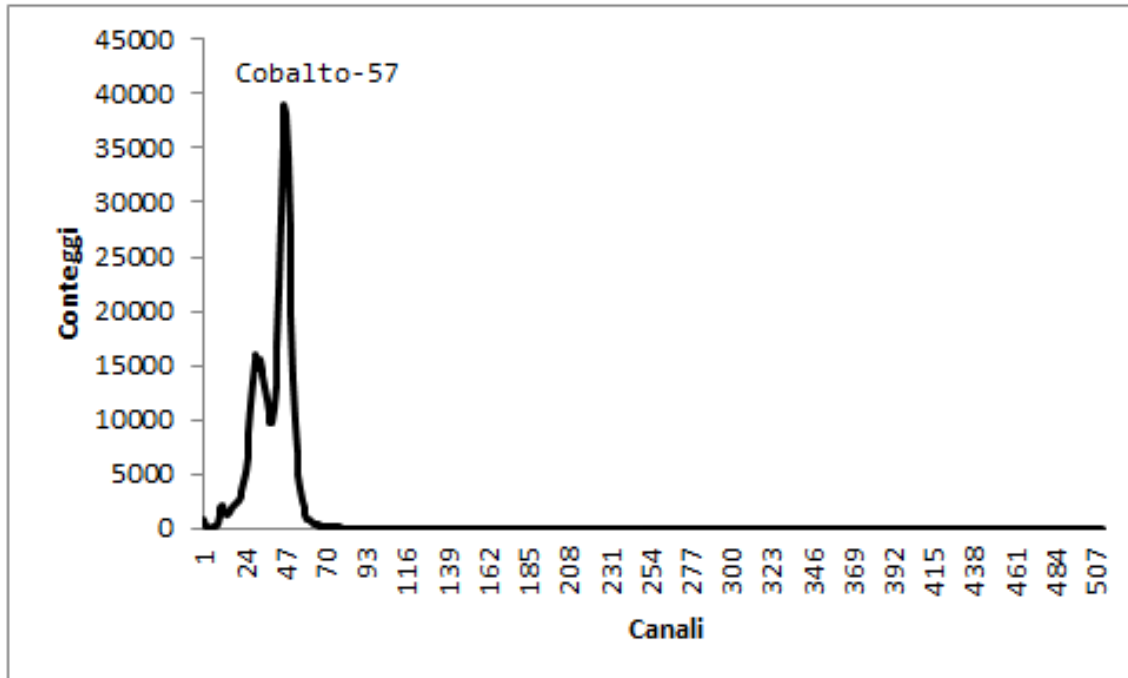


Figura 20 - Spettro relativo al Co-57.

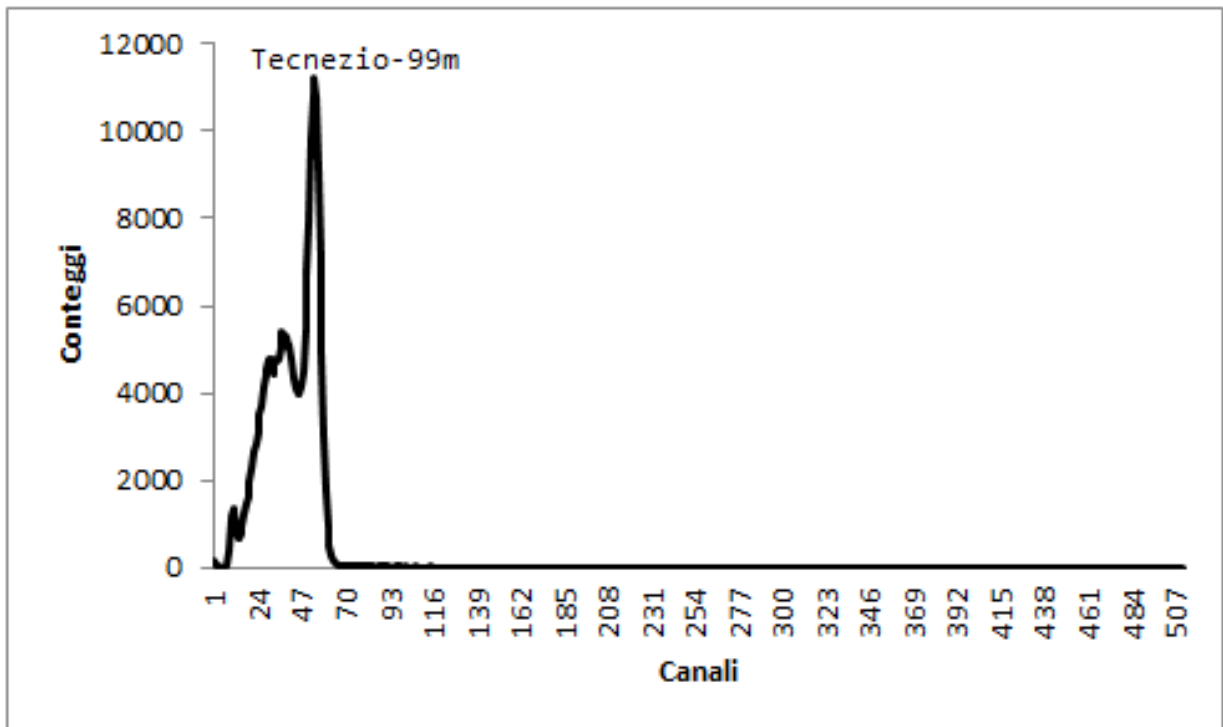


Figura 21 - Spettro relativo al Tc-99m.

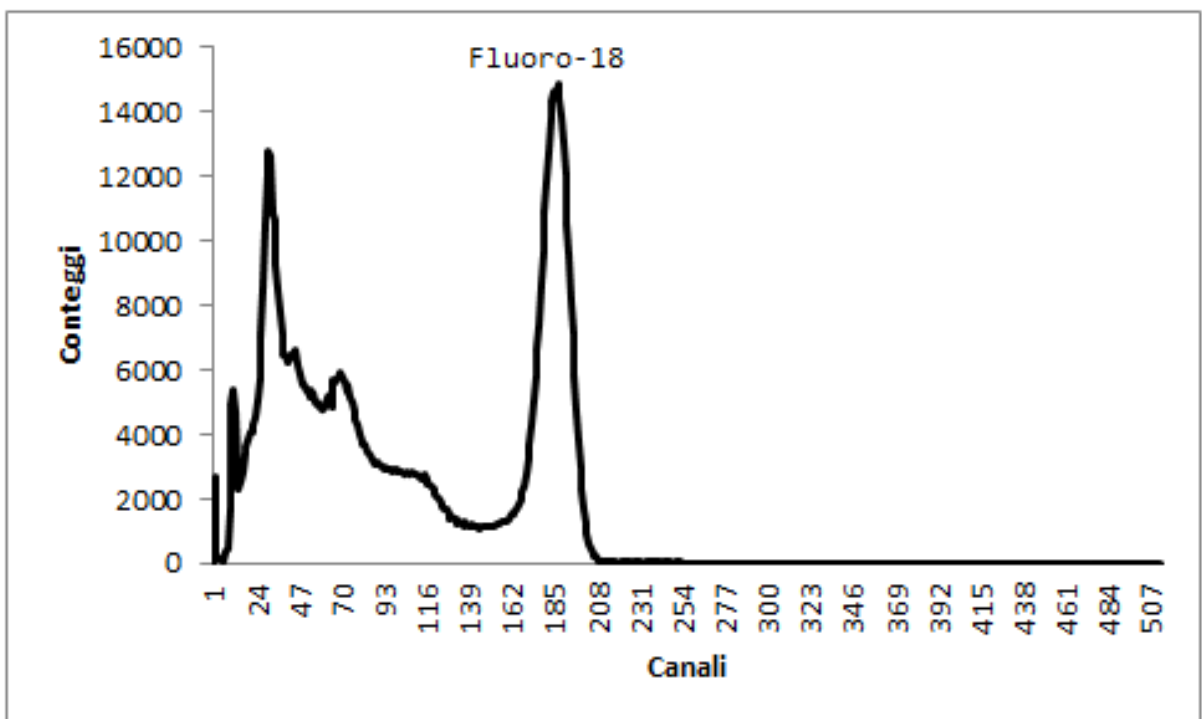


Figura 22 - Spettro relativo al F-18.

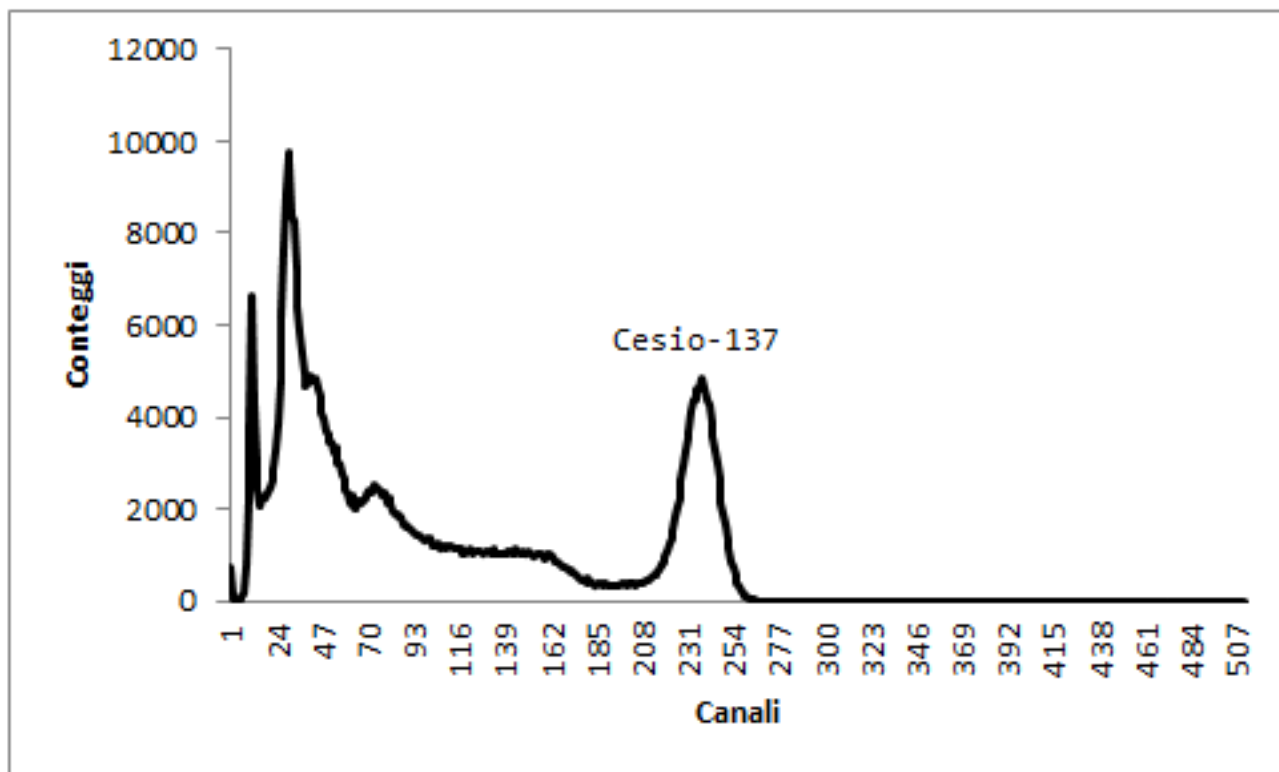


Figura 23 - Spettro relativo al Cs-137.

3.2.1. Calibrazione in Energia

Mediante la calibrazione in energia è possibile definire una corrispondenza tra il numero di canali del rivelatore multicanale e l'energia della radiazione rivelata. Una coppia di valori "energia-canale" viene definita punto di calibrazione e ad essa viene associato il nome del radioisotopo individuato. Per determinare questa relazione è necessario avere a disposizione degli spettri energetici di isotopi con energia gamma nota.

Attraverso l'utilizzo del software MAIR-C è possibile caricare lo spettro energetico delle sorgenti gamma e, successivamente, procedere all'aggiunta dei nuovi picchi di interesse. Per poter far ciò è necessario selezionare la porzione di spettro all'interno della quale cade il picco che si vuole prendere in esame e, come mostrato nella finestra di Figura 24, andare a selezionare l'isotopo, la sua corrispondente energia e il modello di fit che il programma utilizzerà per il calcolo dei parametri del picco.

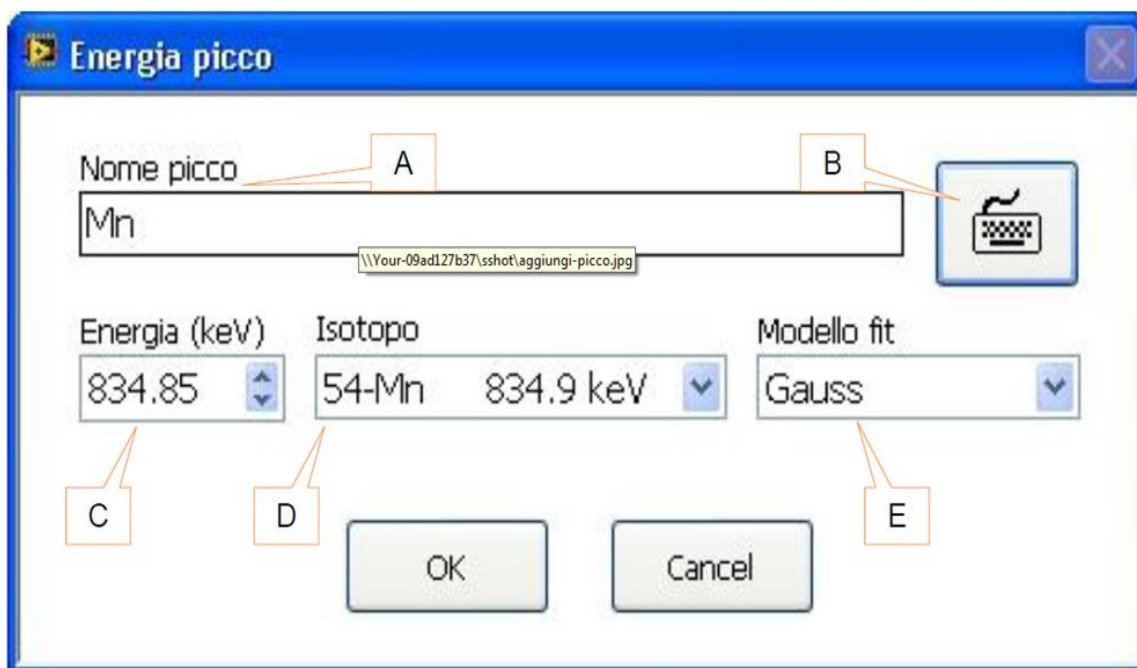


Figura 24 - Finestra per l’inserimento dei parametri del picco

Una volta determinati i vari punti “energia-canale”, tramite la selezione del comando “Energia” dal menu “Calibrazione”, si ottiene il grafico dei punti di calibrazione e la corrispondente curva d’interpolazione.

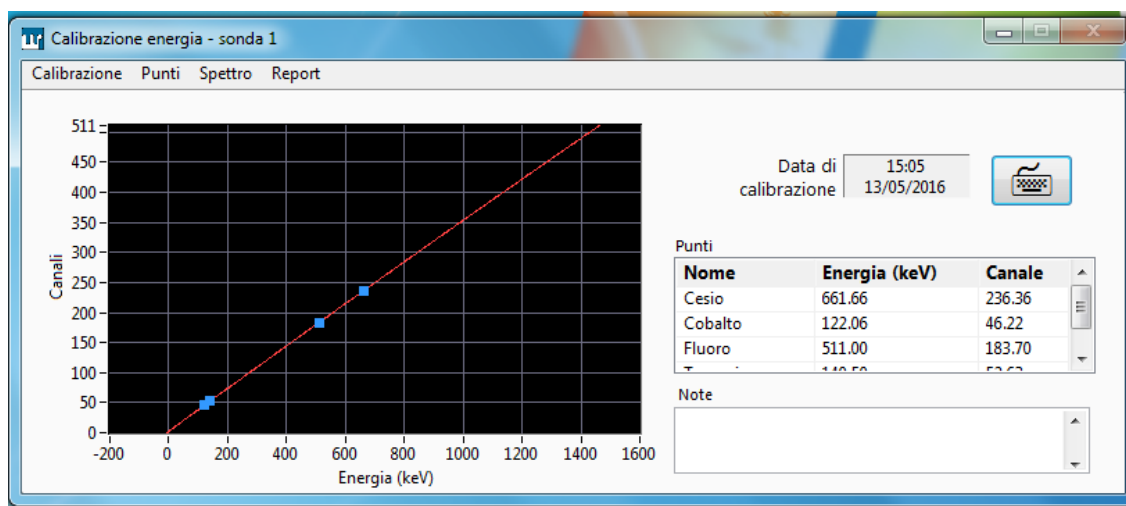


Figura 25 - Finestra di calibrazione in energia, software MAIR-C

Nello specifico la calibrazione è stata effettuata utilizzando le sorgenti gamma, precedentemente presentate, di Co-57, Tc-99m, F-18, Cs-137. La curva di calibrazione è stata ricavata interpolando le coppie di punti (*Canale, Energia*) per un set di 4 picchi noti. Lo studio dello spettro acquisito mediante il fitting gaussiano, ha

permesso di ottenere il valore esatto della posizione di ciascun picco, in modo da poter associare all'energia di emissione di uno specifico radionuclide il canale attribuitogli dallo strumento. In Tabella 12 sono elencati i punti utilizzati per la calibrazione in energia.

Radionuclide	Energia (KeV)	Canale
Cs-137	661.66	236.36
F-18	511	183.7
Tc-99m	140.5	52.7
Co-57	122.06	46.22

Tabella 12 - Picchi utilizzati nella calibrazione in energia.

3.2.2. Calibrazione in FWHM

Per il calcolo della risoluzione energetica del rivelatore in esame, ovvero per l'elaborazione dell'andamento dell'FWHM in funzione dell'energia, sono stati considerati gli stessi picchi utilizzati nella precedente calibrazione. I picchi di forma gaussiana, sono caratterizzati da una media μ e da una deviazione standard σ . L'FWHM di un picco gaussiano è definita come $FWHM = 2\sqrt{2 \ln(2)} \sigma$.

Una volta aperti gli spettri energetici calibrati in energia si trova il valore dell'FWHM (KeV), nella scheda del picco (Figura 26).

Figura 26 - Caratteristiche picco.

In Tabella 13 sono riportati i picchi utilizzati per la calibrazione in FWHM.

Radionuclide	Energia [KeV]	FWHM [KeV]
Cs-137	661.66	20.4
F-18	511	18
Tc-99m	140.5	8.7
Co-57	122.06	8.1

Tabella 13 - Picchi utilizzati nella calibrazione in FWHM.

È stato poi possibile costruire la curva di calibrazione che interpolasse i vari punti (*Energia, FWHM*).

3.2.3. Calibrazione in Efficienza

La finestra di calibrazione in efficienza permette di associare ad un picco presente nello spettro un'attività nota; è importante sottrarre lo spettro di fondo in modo tale da considerare solamente i conteggi netti nel calcolo del fattore di calibrazione.

La procedura è del tutto analoga a quella eseguita per la calibrazione in energia, a meno dell'impostazione dei parametri della sorgente, corrispondente al picco selezionato. È, infatti, necessario inserire la data di calibrazione (esempio 15:45:00 25/05/2016) e l'attività iniziale del radioisotopo in KBq, al fine di ottenere una relazione tra il rateo di conteggi netti nel picco, ovvero l'area netta per unità di tempo del picco considerato e l'attività della sorgente acquisita.

L'efficienza è quindi espressa come:

$$\varepsilon(E) = \frac{A_{netta}}{A_0 e^{-\ln(2)\frac{\Delta t}{T^{1/2}}} f_Y \Delta T_{meas}}$$

Dove:

- A_{netta} : area netta del picco considerato;
- A_0 : attività iniziale in Bq della sorgente utilizzata in calibrazione;
- Δt : intervallo di tempo trascorso tra la data di certificazione della sorgente e il momento della misura;
- f_Y : Yield di disintegrazione per il fotone all'energia per cui si sta calcolando l'efficienza;
- ΔT_{meas} : intervallo di tempo in cui si esegue la misura;
- $T^{1/2}$: tempo di dimezzamento del radionuclide a cui il picco misurato appartiene.

Per ottemperare a esigenze e a limitazioni operative, venutesi a creare in corso d'opera nel laboratorio, la calibrazione in efficienza è stata effettuata con due dei quattro radioisotopi a nostra disposizione e riportati in Tabella 14.

Sorgente	Data di calibrazione	Attività (KBq)
Tc-99m	22/04/2016 ore 14:19:00	3.468
F-18	18/01/2016 ore 17:08:00	7.391

Tabella 14 - Sorgenti utilizzate nella calibrazione in efficienza.

4. CARICO DI LAVORO E FATTORI D'USO

Il capitolo riporta, nella prima sezione, le figure professionali operanti nell'Unità Operativa di Medicina Nucleare dell'I.R.S.T., dettagliandone le attività e i turni di lavoro. Nella seconda sezione, invece, sono analizzate le procedure seguite nella gestione dei pazienti trattati con radiofarmaci affinché siano rispettate tutte le norme di sicurezza previste. [18]

4.1. PERSONALE DI MEDICINA NUCLEARE

In questa sezione vengono presentate le figure professionali che lavorano nell'Unità Operativa di Medicina Nucleare all'interno dell' I.R.S.T., ponendo particolare attenzione ai loro turni di lavoro e alle attività da loro svolte.

Sono quattro le figure professionali prese in esame: Medico Nucleare, Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM), infermiere e radiofarmacista.

- Il Medico Nucleare è il laureato in medicina, in possesso delle competenze professionali necessarie all'impiego, in vivo e in vitro, di sorgenti radioattive o di composti marcati con radionuclidi a fini diagnostici, terapeutici e di prevenzione di malattie (DM 11/5/95). Si assicura che il paziente a lui sottoposto osservi scrupolosamente la normativa vigente di radioprotezione.
- Il TSRM lavora in collaborazione con le altre figure mediche-sanitarie, nell'ambito d'impiego di radiazioni ionizzanti. Si rivolge al paziente per lo svolgimento, su prescrizione medica, degli esami radiologici standard o di quelli che richiedono l'impiego di apparecchiature più sofisticate, per l'esecuzione delle terapie radianti e in tutte quelle attività legate all'impiego di sorgenti radioattive.
- L'infermiere si occupa della gestione del paziente, dal suo arrivo in reparto fino alla sua dimissione, a trattamento avvenuto.
- Il radiofarmacista è in grado di fornire un supporto tecnico-scientifico nella scelta ed acquisto dei radiofarmaci; è, inoltre, il responsabile della qualità di quelli prodotti in loco e deve segnalare eventuali interferenze con altri farmaci somministrati al paziente.

In Tabella 15 vengono riportati i turni che svolgono gli operatori di Medicina Nucleare e che, come si vedrà nei capitoli successivi, verranno presi in considerazione per il calcolo della dose interna da inalazione.

	Turni di lavoro [h]		Durata turno [h]		Tipologia di lavoro svolto
	1° turno	2° turno	1° turno	2° turno	
Medico nucleare	8:00-16.00	11:30-19.30	8 h	8 h	Prevalentemente seduto (4h seduto+ 4h esercizio lieve)
TSRM	7.30-14:30	12:30-19:30	7 h	7 h	Prevalentemente seduto (4h seduto + 3h esercizio lieve)
Infermiere	7.30-14.30	12:30-19:30	7 h	7 h	Prevalentemente in piedi (2h seduto + 5h esercizio lieve)
Radiofarmacista	7.00-14.00	12.00-19.00	7 h	7 h	Prevalentemente seduto (4h seduto + 3h esercizio lieve)

Tabella 15 - Turni dei lavoratori in Medicina Nucleare.

Come descritto in precedenza, utilizzando i valori riportati in Tabella 1 e in Tabella 15, è possibile calcolare i ratei di respirazione per ognuna delle figure professionali sopra elencate.

Figure professionali	Ratei di respirazione [m ³ h ⁻¹]
Medico Nucleare	1
TSRM	0.95
Infermiere	1.2
Radiofarmacista	0.95

Tabella 16 - Ratei di respirazione dei lavoratori in Medicina Nucleare.

4.2. GESTIONE DEL PAZIENTE ALL'INTERNO DEI LOCALI DI MEDICINA NUCLEARE

Il paziente, dopo essere stato trattato con i radiofarmaci, di cui si è parlato nei capitoli precedenti, diviene una sorgente di radiazioni e, per tale motivo, deve obbligatoriamente seguire una procedura prestabilita per mantenere in sicurezza se stesso e il personale. Tale procedura consiste in:

1. Accettazione: il paziente si presenta in segreteria dove gli viene fornita tutta la documentazione che dovrà compilare e consegnare al medico nucleare;
2. Colloquio con il medico nucleare: dopo aver aspettato in sala di attesa, detta FREDDA (esterna alla Zona Controllata), che il medico valuti il quadro clinico, viene spiegato al paziente in cosa consiste l'esame, gli viene fatto compilare il modulo del consenso informato e gli viene consegnata la scheda di preparazione che servirà all'infermiere e al TSRM;
3. Preparazione della dose da somministrare: la dose singola viene preparata in siringa con protezione piombata dal TSRM, all'interno della camera CALDA. Questa deve comunicare direttamente con il locale di somministrazione dove l'infermiere, una volta ricevuta la siringa tramite apposita finestra di passaggio, procederà a somministrare il radiofarmaco prevalentemente per iniezione endovenosa. La collaborazione tra TSRM e infermiere è molto importante in quanto i radiofarmaci decadono con tempi di dimezzamento molto brevi. Il personale deve rispettare norme di sicurezza quali indossare sempre i dispositivi di dosimetria individuali, precauzioni come guanti e contenitori appositi per rifiuti ed evitare esposizioni inutili a sé e agli altri dopo aver iniettato il paziente.
4. Esecuzione dell'esame: viene considerato l'esame PET, in quanto è quello prevalentemente effettuato. In questo caso il paziente viene invitato a rimanere rilassato e ad attendere un'ora nella stanza CALDA; viene poi trasferito in sala PET. Qui il TSRM accoglie il paziente e inserisce nel computer i dati relativi all'esame, in modo tale da procedere con l'acquisizione e la ricostruzione delle immagini.
5. Verifica dell'esame: il TSRM consegna la documentazione al medico che valuterà la buona riuscita o meno delle immagini acquisite; nel frattempo il paziente viene fatto attendere nella stanza CALDA.
6. Allontanamento del paziente dalla struttura: al termine dello studio diagnostico il paziente è invitato a lasciare immediatamente la struttura, seguendo il percorso dedicato di uscita, dopo essere stato informato dal personale circa il comportamento da assumere per la protezione della popolazione. Il percorso del paziente in uscita, infatti, non dovrebbe mai incrociare quello di operatori e pazienti "freddi".

7. Refertazione e consegna dello studio: le immagini acquisite vengono refertate dal medico nucleare e consegnate in copia al paziente e al medico prescrivente.

In base a quanto emerge dalla descrizione della gestione del paziente è stato possibile stimare i tempi di occupazione delle quattro figure professionali coinvolte, all'interno dei locali nei quali sono presenti i punti di prelievo aria, precedentemente elencati.

	Attesa calda (C3)	Camere (H8)	Corridoio (B2)	Lab. Caldo (A1)	Radiofarmacia (G7)
Medico	0	0	10% (48min)	0	0
TSRM	0	0	80% (5h 36min)	20% (1h 24min)	0
Infermiere	5% (21min)	35% (2h 20 min)	60% (4h 12min)	0	0
Radiofarmacista	0	0	0	0	100% (7h)

Tabella 17 - Turni di lavoro.

5. RISULTATI

5.1. CALIBRAZIONE IN ENERGIA

Tramite l'utilizzo del metodo dei minimi quadrati si è visto che la curva di regressione, che meglio interpola i dati sperimentali ottenuti, è una funzione lineare del tipo:

$$Y = a * X + b$$

Dove:

- Y= energia [KeV];
- X= numero del canale;
- a, b= costanti numeriche.

Nello specifico l'equazione da noi ottenuta è:

$$E[KeV] = 2.8354 * X - 9.068$$

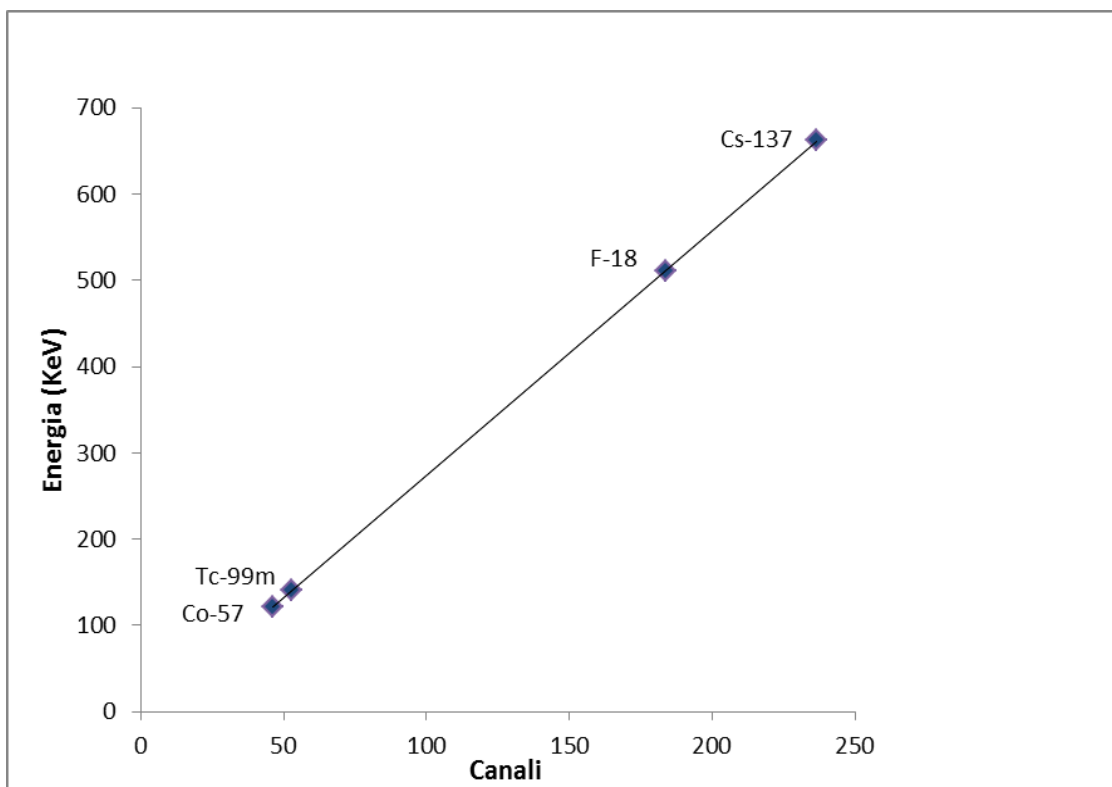


Figura 27 - Curva di calibrazione in energia.

L'errore di calibrazione associato alla retta di Figura 27, è stato assunto, per semplicità, costante e pari al valore dell'errore standard sulla stima della regressione di calibrazione.

$$SEE = \sqrt{\frac{\sum(Y - Y')^2}{N}}$$

Dove con Y è indicato il valore di energia sperimentale corrispondente ad un certo canale, con Y' il valore di energia calcolato mediante la curva di calibrazione sullo stesso canale e con N il numero di coppie (*energia, canale*) considerate.

L'errore trovato è di circa 0.4 KeV, del tutto accettabile per i nostri scopi.

5.2. CALIBRAZIONE IN FWHM

Anche in questo caso si sono analizzate le varie curve di tendenza e si è visto che quella che presenta lo scarto quadratico minore, è una funzione potenza del tipo:

$$Y = a * X^n$$

Dove:

- Y= FWHM [KeV];
- a= costante numerica;
- X= energia [KeV];
- n= esponente positivo.

Nello specifico l'equazione da noi ottenuta è:

$$FWHM[KeV] = 0.5686 * X^{0.55}$$

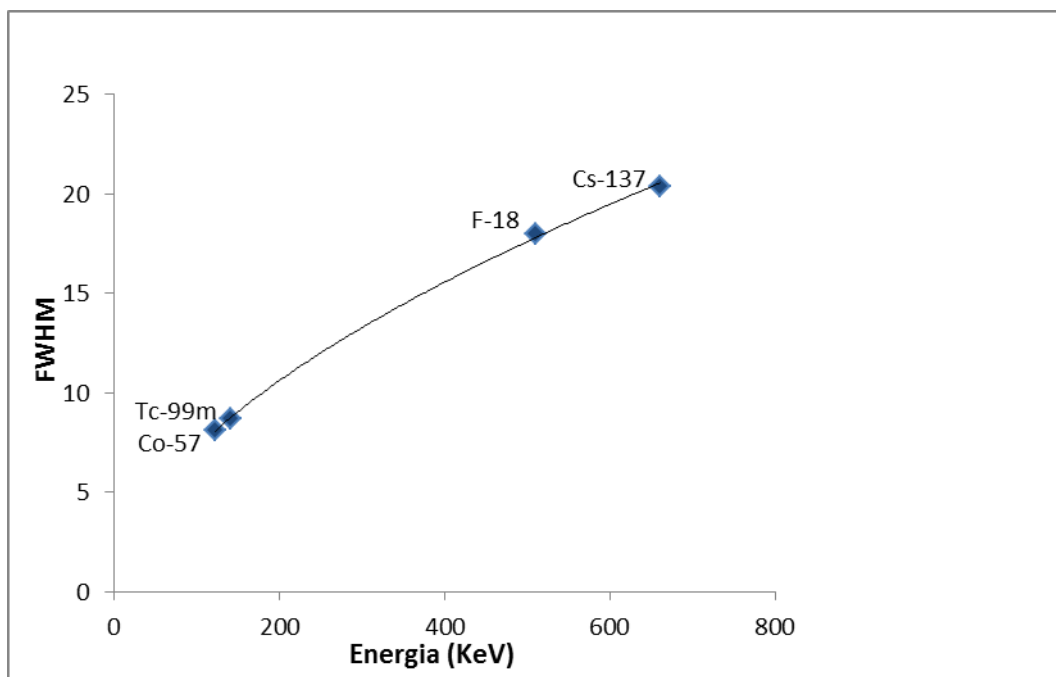


Figura 28 - Curva di calibrazione in FWHM.

La risoluzione energetica ottenuta per ciascun picco evidenziato nella curva di calibrazione è tabulata in Tabella 18.

Radionuclide	Energia [KeV]	Risoluzione	
		KeV	%
Cs-137	661.66	20.4	3.1
F-18	511	18.0	3.5
Tc-99m	140.5	8.7	6.2
Co-57	122.06	8.1	6.6

Tabella 18 - Risoluzione energetica.

Anche in questo caso l'errore è stato calcolato tramite la funzione SEE e il risultato ottenuto è una variazione di 0.1 KeV.

5.3. CALIBRAZIONE IN EFFICIENZA

Le prove sperimentali sono state eseguite sul Tc-99m e sul F-18 con due “real time” differenti, dettati da esigenze operative di laboratorio. È necessario, quindi, tenere in considerazione che, mentre nel caso del Tc-99m, il tempo di acquisizione (600 sec)

coincide con il “real time” del rivelatore, nel secondo caso, invece, il “real time” è di 180 secondi.

	Conteggi	Tempo acquisizione [s]	Real time [s]	Attività [Bq]	Efficienza [%]
Tc-99m	52056.3	600	600	3468	2.50
F-18	26086.2	600	180	7391	1.96

Tabella 19 - Efficienza Tc-99m e F-18.

L'errore associato all'efficienza è stimato, in linea di massima, < 5%, dipendendo dall'errore del calibratore di attività.

Se si volesse fare un calcolo più preciso, bisognerebbe considerare che l'incertezza relativa all'efficienza misurata non dipende esclusivamente dalla propagazione quadratica dell'incertezza sul valore di attività certificato ma anche dall'incertezza nel calcolo dell'aria netta del picco, considerato con buona approssimazione corrispondente alla radice dei conteggi che compongono il picco stesso e dall'incertezza sullo yield.

Come formula analitica si potrebbe utilizzare la seguente:

$$\frac{\sigma_{\varepsilon}}{\varepsilon} = \sqrt{\left(\frac{\sqrt{A_{netta}}}{A_{netta}}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_{f_{\gamma}}}{f_{\gamma}}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_{A_0}}{A_0}\right)^2}$$

Dove:

- σ_{ε} : incertezza sull'efficienza;
- $\sigma_{f_{\gamma}}$: incertezza sullo yield;
- σ_{A_0} : incertezza sul valore dichiarato da certificato;
- A_{netta} : area netta del picco considerato;
- A_0 : attività iniziale in Bq della sorgente utilizzata in calibrazione.

5.4. DALLA CONCENTRAZIONE ALLA DOSE

Per il calcolo della dose efficace inalata dalle quattro figure professionali presentate nei capitoli precedenti, sono stati analizzati i dati relativi a un trimestre e i risultati sono stati assunti come significativi per un intero anno solare.

Il trimestre considerato va dal 1/10/2015 alle ore 00:00:00 al 31/12/2015 alle ore 00:00:00, in quanto in questo arco temporale si è visto che lo spettro presenta un andamento relativamente uniforme e, vista la ripetitività settimanale della attività svolte nel reparto di Medicina Nucleare, il considerare un trimestre è sufficientemente significativo per il calcolo che si vuole svolgere.

I dati raccolti, relativi alla concentrazione del radioisotopo in aria [Bq/litro], sono stati analizzati su un foglio di lavoro Excel ed è stato quindi possibile calcolare la concentrazione media all'interno di ciascun locale.

In Figura 29, Figura 30, Figura 31, Figura 32 e Figura 33 sono riportati i grafici riguardanti l'andamento della concentrazione in funzione del tempo; i picchi mostrati, rappresentano il valore massimo della giornata.

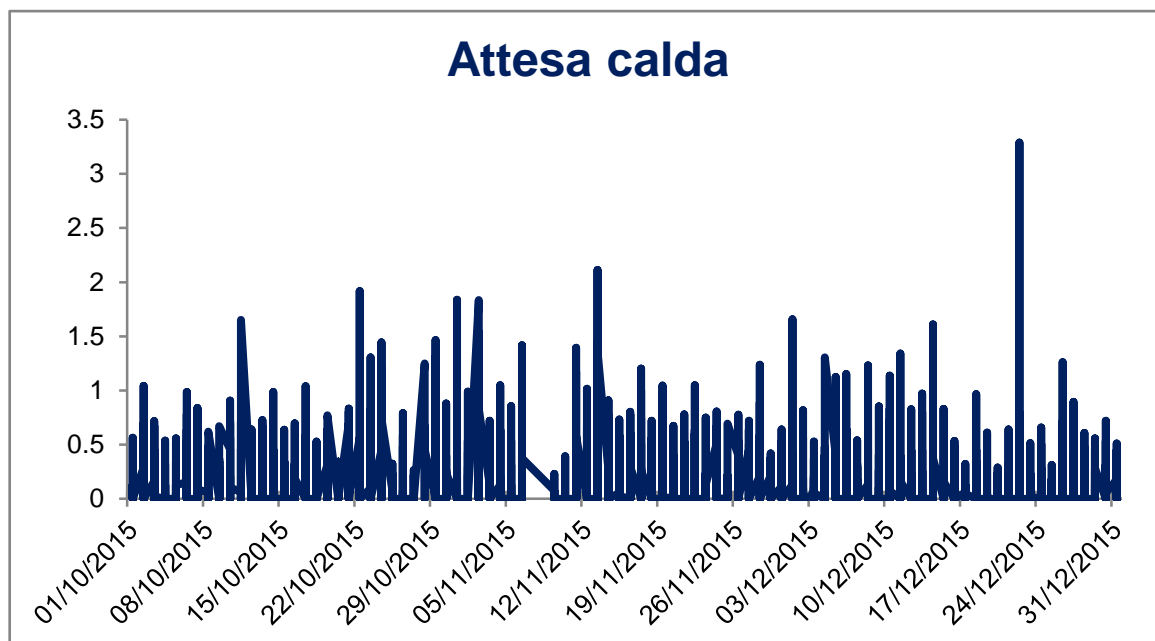


Figura 29 - Concentrazione Attesa calda [Bq/litro]

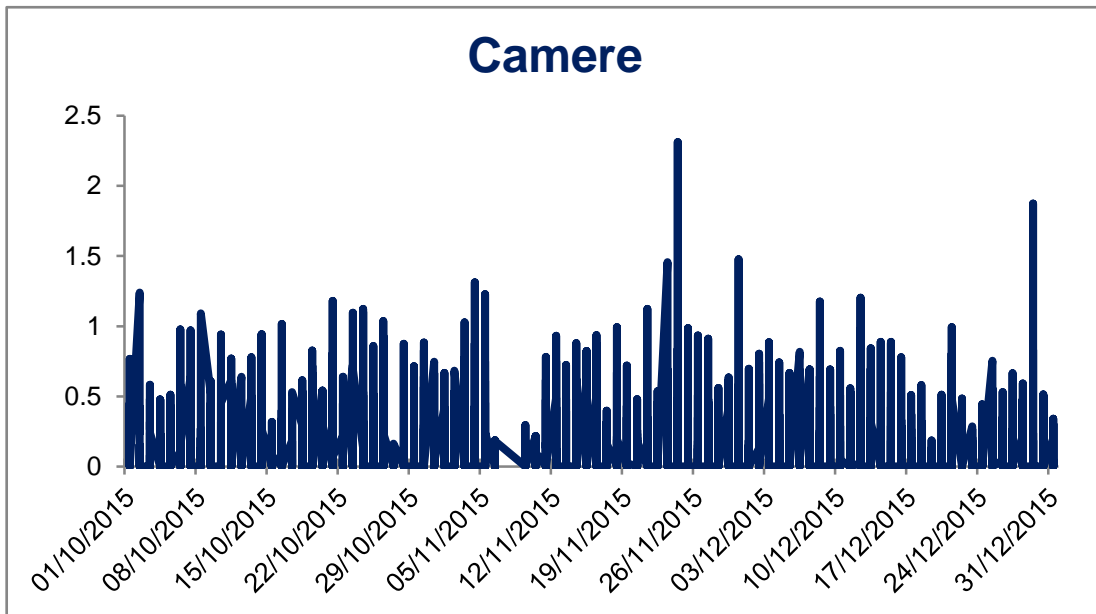


Figura 30 - Concentrazione Camere [Bq/litro].

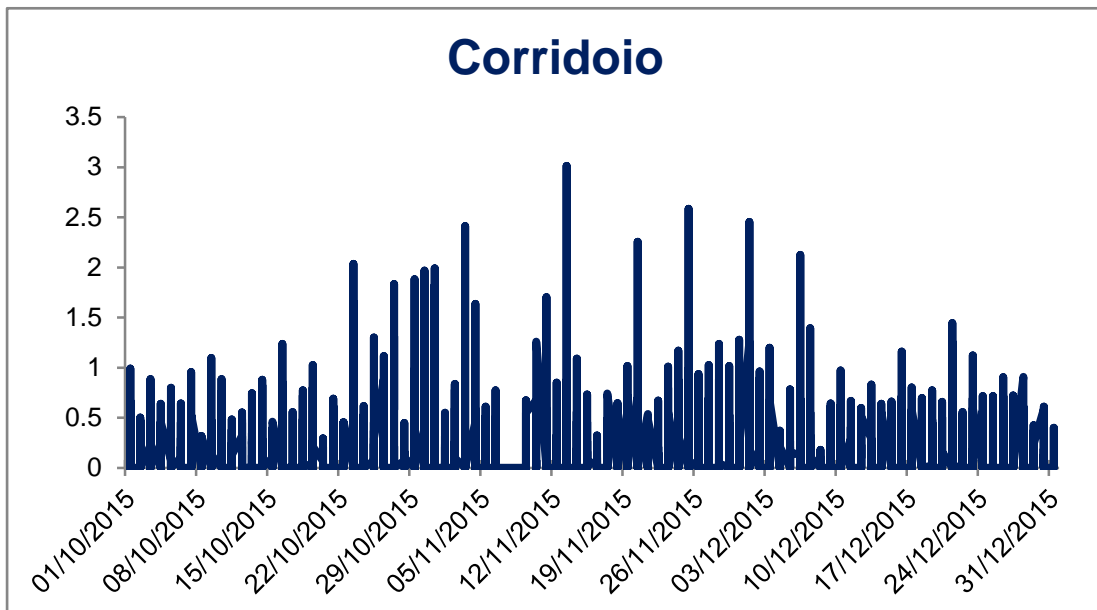


Figura 31 - Concentrazione Corridoio [Bq/litro].

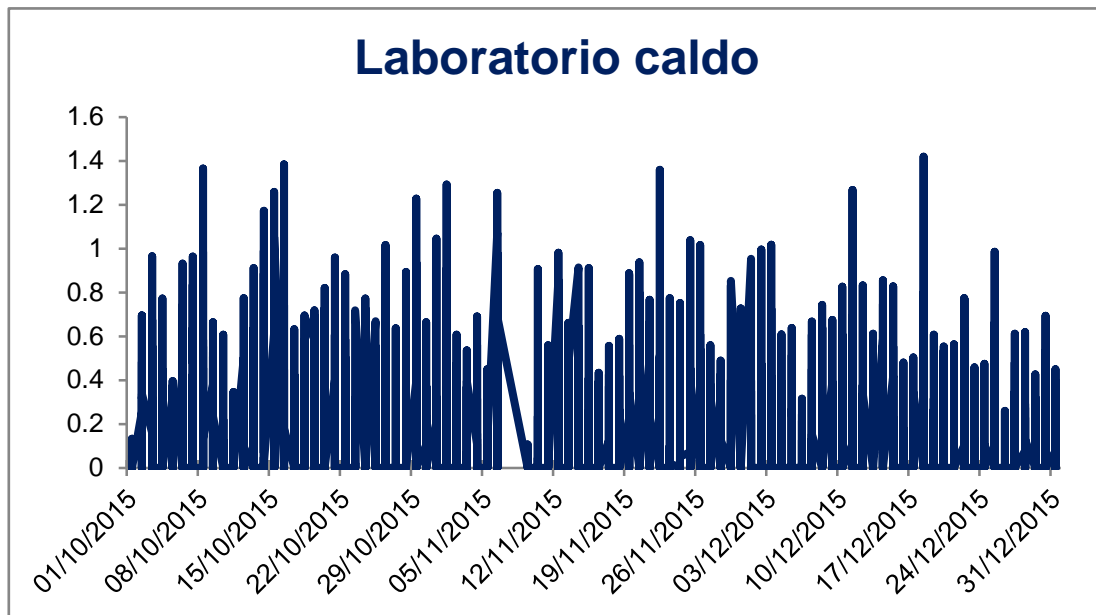


Figura 32 - Concentrazione Laboratorio caldo [Bq/litro].

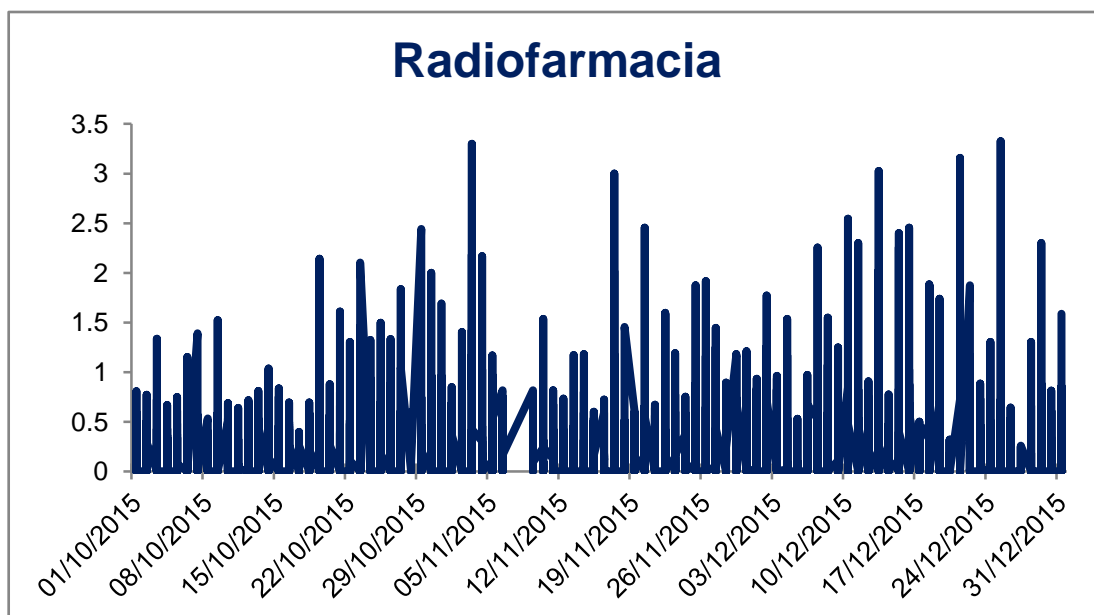


Figura 33 - Concentrazione Radiofarmacia [Bq/litro].

Si è dimostrato che i dati di concentrazione hanno una distribuzione non gaussiana, fortemente asimmetrica e che quindi bisognerebbe utilizzare una statistica non parametrica per valutarne l'errore. Nel caso del presente studio si è deciso, però, di utilizzare un approccio diretto e d'immediata comprensione definendo l'errore standard come errore sulla media, cioè:

$$SE = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Dove:

- σ = deviazione standard delle misure si concentrazione;
- n = numero di misure.

Stanze	N° di misure [n]	Deviazione standard[σ]	Concentrazione media [Bq/litro]	Errore standard [%]
Attesa calda	1853	0.2800	0.137	6.5
Camere	1849	0.2405	0.124	5.6
Corridoio	1853	0.3006	0.141	7.0
Lab. caldo	1853	0.2401	0.129	5.6
Radiofarmacia	1850	0.4029	0.193	9.4

Tabella 20 - Errore standard [%].

In Figura 34 sono riportati i risultati ottenuti, con il loro corrispondente errore standard, considerando come radioisotopo d'interesse il Fluoro 18.

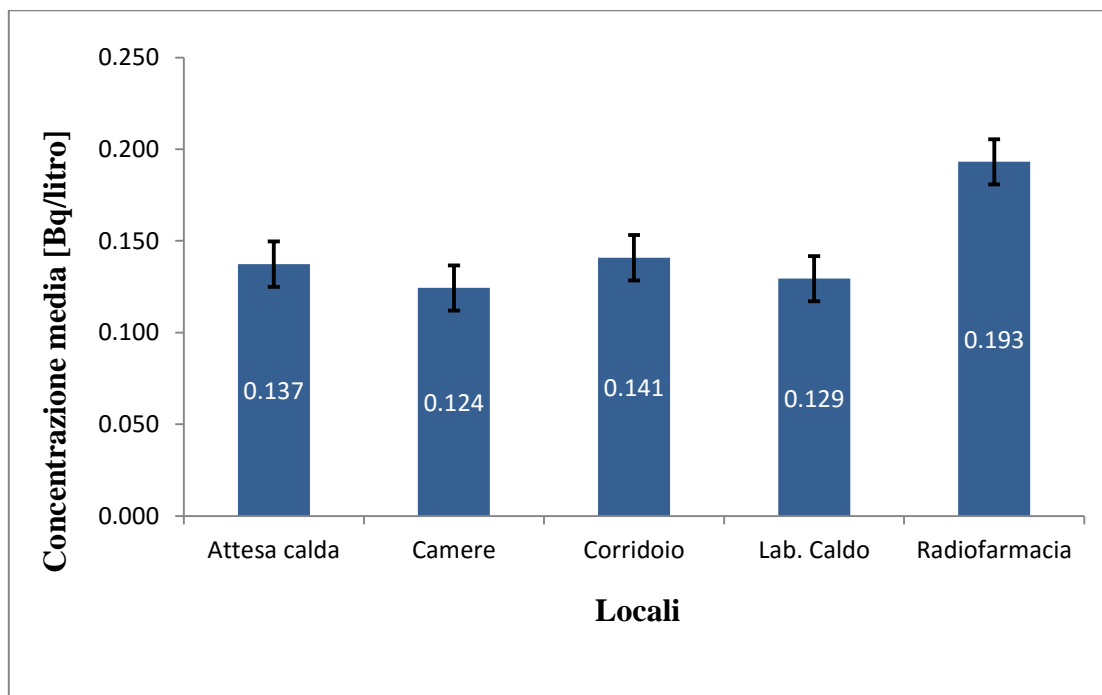


Figura 34 - Concentrazione media F-18 nei diversi locali.

Com'è intuitivo aspettarsi, nel locale di radiofarmacia la concentrazione di F-18 raggiunge il valore più alto, essendo quello il luogo in cui sono prodotti quotidianamente i radiofarmaci. Nel laboratorio caldo il valore di concentrazione è relativamente più basso di quanto ci si potrebbe aspettare, poiché è presente una forte ventilazione che mitiga il valore di concentrazione rilevato nel punto di prelievo aria. Infine, utilizzando i valori sopra trovati relativi alla concentrazione media, i tassi di respirazione del personale, i coefficienti d'inalazione (h_{gina}) definiti come da normativa I.C.R.P. 66 e considerando 252 giorni lavorativi, è stata calcolata la dose interna per inalazione, ripartita per camera e figura professionale.

I valori trovati sono riportati in Tabella 21.

Figura professionale	Attesa calda	Camere	Corridoio	Lab. Caldo	Radiofarmacia
Infermiere	1.29E-03	8.20E-03	1.59E-02	0	0
TSRM	0	0	1.68E-02	3.94E-03	0
Medico	0	0	2.40E-03	0	0
Radiofarmacista	0	0	0	0	2.88E-02

Tabella 21 - Dose annuale F-18 per figura professionale e per locale [mSv].

Per avere una stima di dose annuale bisogna sommare i singoli contributi che ogni figura radio esposta inala nell'arco di un anno lavorativo, in funzione del tempo di permanenza all'interno dei locali.

I valori trovati sono riportati in Tabella 22 e per essi, in modo cautelativo, è stato stimato un errore pari al 30%.

Figura professionale	Dose annuale [mSv]
Infermiere	2.5 E-02 ±30%
TSRM	2.0 E-02 ±30%
Medico	2.4 E-03 ±30%
Radiofarmacista	2.9 E-02±30%

Tabella 22 - Dose annuale di F-18 [mSv].

CONCLUSIONI

I risultati ottenuti, presentati nel paragrafo precedente, hanno dimostrato come le attività svolte, le misure effettuate e le procedure applicate al solo radioisotopo F-18 permettano di ricavare una prima stima della dose inalata dagli operatori della U.O. di Medicina Nucleare dell'I.R.S.T.

Ciò porta a concludere che ampliando il campo di applicazione, automatizzando, là dove possibile, le misure e le procedure, sia possibile ottenere una metodologia generalizzabile e flessibile in grado di garantire un "prodotto" utilizzabile nei reparti di Medicina Nucleare di diverse strutture ospedaliere.

In particolare bisognerà:

- Effettuare le misure su tutti i radioisotopi di interesse. Le misure effettuate nel presente lavoro forniscono una stima della dose inalata riguardante il solo F-18; è evidente che, solo applicando la stessa procedura a tutti gli altri isotopi manipolati, sarà possibile ottenere una stima della dose totale da inalazione comparabile con i limiti imposti dal D.lgs. 230/95.
- Automatizzare le misure. Realizzare, dopo un'attenta progettazione e analisi, un Sw in grado di elaborare in modo automatico gli algoritmi che, nel presente lavoro, sono stati eseguiti manualmente. Il Sw dovrebbe essere:
 - Modulare. Le sezioni dovrebbero essere tra di loro indipendenti, riutilizzabili e separatamente modificabili;
 - Scalabile. In grado di essere di volta in volta parametrizzato secondo le diverse esigenze che possono presentarsi nelle varie realtà operative;
 - Realizzato in Open Source per limitare i costi, permettere la partecipazione di altri sviluppatori e di altri centri di ricerca;
- Completare l'anamnesi dei lavoratori. Avendo a disposizione la stima totale della dose inalata per ogni singolo lavoratore, saremo in grado di completare la loro scheda di radioprotezione individuale e di aumentare la possibilità di individuare con maggior precisione il loro rischio radiologico.
- Dettagliare l'inalazione. Una volta nota la dose inalata, si procederà con il calcolo biocinetico (come da pubblicazione I.C.R.P. 71) in modo tale da individuare la distribuzione di dose cumulativa, all'interno dei vari organi.

Quanto sopra riportato è naturalmente subordinato al principio di ottimizzazione riportato nel decreto legge 230/95 che prevede il rispetto delle norme di buona tecnica nel tempo. Pertanto, in linea di principio, anche il nostro programma di sorveglianza fisica dovrà essere periodicamente sottoposto a verifica al fine di perseguire tale obiettivo. Per fare ciò, occorrerà individuare le corrette priorità in modo tale da fornire maggior attenzione agli elementi che possono beneficiare, più di altri, di un processo di ottimizzazione.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Marengo M., “La fisica in medicina nucleare”, Patron Editore, Bologna 2001.
- [2] <http://www.arpa.veneto.it/temi-ambientali/agenti-fisici/file-allegati/ManualeEmergenzeRadiologiche.pdf>
- [3] ICRP. “Human respiratory tract model for radiological protection”, ICRP publication 66, Ann. ICRP, 24, Nos 1-3, 1994.
- [4] "Attuazione delle direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 92/3/Euratom e 96/29/Euratom in materia di radiazioni ionizzanti.", Decreto Legislativo del Governo 17 marzo 1995 n° 230.
- [5] Determinazione delle condizioni di applicazione delle disposizioni del presente decreto per le materie radioattive e per le macchine radiogene, allegato I DLgs 230/95.
- [6] Determinazione, ai sensi dell'articolo 96, dei limiti di dose per i lavoratori, per gli apprendisti, gli studenti e gli individui della popolazione, nonché dei criteri di computo e di utilizzazione delle grandezze radioprotezionistiche connesse, allegato IV DLgs 230/95.
- [7] D. Delacroix, J. P. Guerre, P. Leblanc, C. Hickman “RADIONUCLIDE AND RADIATION PROTECTION DATA HANDBOOK”, 2nd Edition 2002.
- [8] Marengo M., Lodi F., Magi S., Cicoria G., Pancaldi D., Boschi S., “Assessment of radionuclidic impurities in 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([18F]FDG) routine production”, ARI 66 (2008) 295-302.
- [9] “Gallium (68Ga) chloride solution for radiolabelling” Pharmeuropa Vol. 23, No. 3, July 2011.
- [10] Welch, J.M., et al., Handbook of Radiopharmaceuticals.
- [11] G. F. Knoll, “Radiation Detection and Measurement”, John Wiley & Sons, New York, 1979.
- [12] J. B. Birks, “The Theory and Practice of Scintillation Counting”, Pergamon Press, Oxford, 1964.

- [13] H. J. Moe, S.R. Lasuk, M. C. Schumaker, “radiation safety training course”, Laboratorio Nazionale di Argonne, USA
- [14] <http://www.molimag.eu/mecmurphil.html>
- [15] Sistema monitoraggio ambientale, MAIR-C.
- [16] Gamma technical corporation, “technical description and user’s manual”, NDI.
- [17] Sarnelli A., “Monte Carlo based calibration of an air monitoring system for gamma and beta + radiation”, settembre 2015.
- [18] Radiation Protection 99: Guidance on Medical Exposures in Medical and Biomedical Research, Directorate General Environment, Nuclear Safety and Civil Protection; 1998.

RINGRAZIAMENTI

In questa pagina colgo l'occasione per ringraziare tutte le persone che mi hanno seguito e aiutato durante tutta la tesi.

Vorrei ringraziare prima di tutto il professor Mostacci per avermi inserito all'interno di questo percorso e per la disponibilità totale che riserva sempre ai suoi studenti.

Un grazie speciale va a David, che, oltre ad essere stato il punto di riferimento principale per la stesura della tesi è stato prima di tutto un amico e un dispenser infinito di cioccolatini.

Ringrazio anche Vincenzo che, pur non essendo il mio correlatore, mi ha sempre aiutato nei momenti di difficoltà (come l'utilizzo dello scanner, giusto per citarne uno) e con il quale ho condiviso ottimi pranzi a base di pasta in bianco e mele.

Come potrei non ringraziare i tecnici della Fisica Sanitaria, Alex, Frenci e Giamba, un gruppo migliore non potevo trovarlo. Tra battute, racconti e "insegnamenti di vita", avete reso le pause un momento di vera allegria che sicuramente porterò con me in futuro, anzi, una cosa è certa, il video rimarrà per sempre impresso nella mia mente. Mi sento in dovere di riportare l'insegnamento che più mi ha colpito: "Il modello di sviluppo auspica la puntuale corrispondenza fra obiettivi e risorse al di sopra di interessi e pressioni di parte, potenziando e incrementando quale sua premessa indispensabile e condizionante, l'adozione di una metodologia differenziata". Grazie ragazzi!

Un ringraziamento va anche a tutti gli altri fisici del reparto, Anna, Francesco, Enrico e Emilio.

Colgo l'occasione per ringraziare i miei genitori che hanno sempre creduto in me e nelle mie capacità, spingendomi a puntare in alto e a non arrendermi davanti alle prime difficoltà. Siete sempre stati un esempio e un modello da seguire e, se oggi sono qui, lo devo sicuramente a voi.

Ringrazio Zec e la sua ansia contagiosa che mi ha accompagnato dal primo all'ultimo esame. Con i tuoi programmi di studio super dettagliati, i tuoi disegni, le vignette agghiaccianti che tutti i giorni pubblicavi su facebook e le tue mille paranoie, sei stato il compagno di studi perfetto.

Un grazie va anche agli amici di sempre, Sofia, Mila, Fede, Pillo, Elia e Ilaria che, nonostante le distanze, sono sempre stati presenti quando c'era da fare festa.

Vorrei inoltre ringraziare Manuel, un compagno di vita così non capita di incontrarlo tutti i giorni; sei sempre riuscito a strapparmi un sorriso anche nei miei giorni no e spero di averti al mio fianco in tutte le sfide future.

Concludo ringraziando tutti i parenti, in particolare gli zii, Giulia, Giacomo, Claudia Filippo, Ilaria, Luca e la nonna Dina che mi hanno sempre voluto bene e incoraggiato.