

ISTITUTO NAZIONALE DI FISICA NUCLEARE

Laboratori Nazionali di
Legnaro

INFN/TC-84/17
20 Agosto 1984

P. COLAUTTI, M. CUTAIA, G. MOSCHINI e G. TALPO :

**ELEMENTI DI
MICRODOSIMETRIA**

Servizio Documentazione
dei Laboratori Nazionali di Frascati

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m} \quad (1)$$

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare
Laboratori Nazionali di Legnaro

INFN/TC-84/17
20 Agosto 1984

P.Colautti, M.Cutaia, G.Moschini e G.Talpo : ELEMENTI DI MICRODOSIMETRIA

INDICE

| | pag. |
|--|------|
| 1. INTRODUZIONE | 1 |
| 2. CONCETTI E PRINCIPI DI MICRODOSIMETRIA | 12 |
| 2.1. Considerazioni generali | 12 |
| 2.2. Dose assorbita | 13 |
| 2.3. Equilibrio di radiazione ed equilibrio di particelle cariche, concetto di Kerma, relazione fra Kerma e dose assorbita | 17 |
| 2.4. Teoria della cavità | 23 |
| 2.4.1. Cavità piccola rispetto al range delle particelle secondarie cariche | 23 |
| 2.4.2. Cavità grande rispetto al range delle particelle secondarie cariche | 24 |
| 2.4.3. Cavità di dimensioni confrontabili con il range delle particelle secondarie cariche | 24 |
| 2.5. Energia impartita ϵ | 26 |
| 2.5.1. Analisi del concetto di energia impartita | 27 |
| 2.5.2. ϵ come somma di contributi energetici singoli depositati nel volume | 29 |
| 2.5.3. Interazioni con $Q < 0$ | 35 |
| 2.5.4. Interazioni con $Q > 0$ | 36 |
| 2.5.5. Interazioni con $Q = 0$ | 37 |
| 2.6. Definizione di evento | 39 |
| 2.7. Energia lineale y | 41 |
| 2.8. Funzioni di distribuzione $F(y)$ e $D(y)$, funzioni densità di probabilità $f(y)$ e $d(y)$ | 42 |
| 2.9. Energia specifica z , funzioni di distribuzione e densità di probabilità associate | 48 |
| 3. GRANDEZZE MICRODOSIMETRICHE E QUALITA' DI UNA RADIAZIONE | 53 |
| 3.1. Considerazioni generali | 53 |
| 3.2. Teoria dell'azione duale | 55 |
| APPENDICI : | |
| I Revisione del concetto di dose assorbita | 66 |
| II Funzioni di distribuzione e densità di probabilità relative a z , l'energia specifica media per eventi multipli | 67 |
| III Energia specifica media per volume critico | 71 |
| BIBLIOGRAFIA | 72 |

1. INTRODUZIONE

=====

Il problema dell'interazione fra radiazioni e materia vivente e' affascinante e difficile, perche' qualsiasi tentativo di spiegare con il metodo proprio della fisica i fenomeni che insorgono in un mezzo biologico in seguito ad un'irradiazione, deve tener presente la complessita' insita nei meccanismi biologici.

Quando si affronta un nuovo campo di ricerca, molto spesso e' necessario definire grandezze fisiche adeguate, che nella loro evoluzione storica rispecchiano l'approfondimento ed il grado di comprensione dei problemi stessi che si tenta di risolvere. Se tale campo di ricerca poi deve tener presente le esigenze di un'altra scienza, come la biologia, che usa parametri e concetti profondamente diversi, la necessita' di una continua interazione rende la scelta delle grandezze fisiche particolarmente delicata. Ci e' sembrato percio' che un approccio di tipo storico fosse il piu' semplice per dare un'idea delle difficolta' che si incontrano nel trattare l'interazione fra radiazione e materia biologica, ma soprattutto per chiarire come mai la microdosimetria, che e' la risposta moderna al problema, abbia di necessita' un'impostazione di tipo statistico, che di per se' e' piuttosto complessa.

Il centro di ricerca in cui nel 1935 si svilupparono i primi studi, fu il Cavendish Laboratory, proprio dove Sir John Chadwick aveva scoperto il neutrone tre anni prima: Rutherford stesso, dopo la scoperta, si era chiesto se i neutroni non avrebbero potuto essere usati nella cura dei tumori e, sotto la spinta di tale intuizione, L.H.Gray dette inizio alle sue ricerche (ref. 1).

I primi risultati che ottenne, irradiando con neutroni alcuni bersagli biologici, furono incerti e difficilmente riproducibili: cio' lo convinse

che gli studi intrapresi, il cui obiettivo era quello di correlare le proprietà puramente fisiche delle sorgenti di radiazione impiegate, con gli effetti prodotti nei sistemi biologici, andavano affrontati con criteri diversi, sia teorici che sperimentali.

Il problema assunse ben presto la forma di una ricerca di quelle grandezze che fossero importanti e significative per quantificare l'efficacia di una radiazione nella sua interazione con la materia vivente.

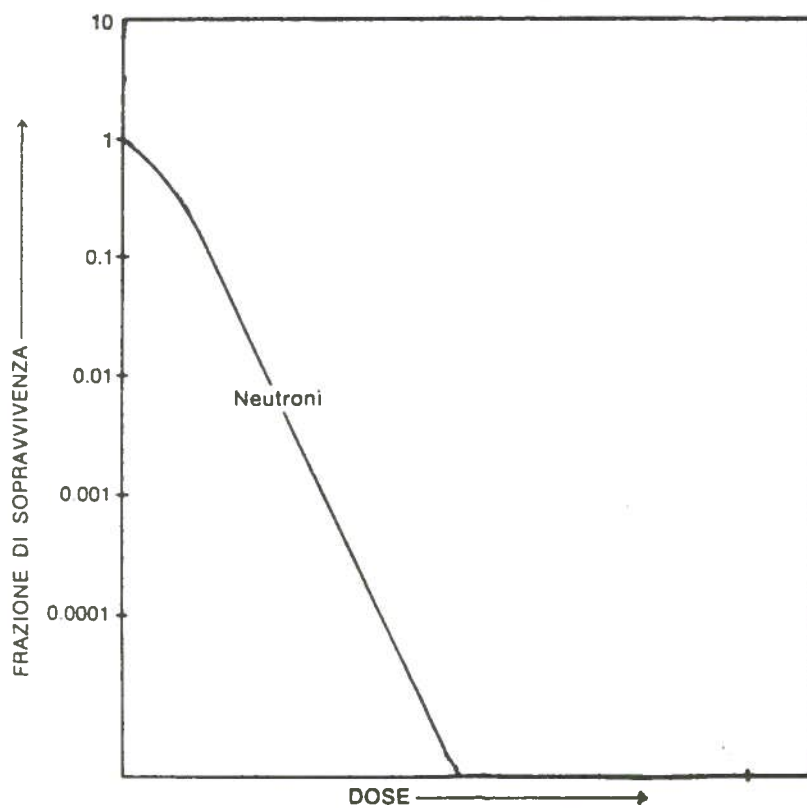


FIG. I Curva di sopravvivenza per neutroni in funzione della dose assorbita (S.B.Field, Radiology, 93, 915, 1969).

Una delle prime quantità che sembrò importante definire fu la densità di energia assorbita nel mezzo; quando nel 1954 l'I.C.R.U. (International Commission on Radiation Units and Measurements) giunse, dopo varie revisioni, alla formulazione definitiva della dose assorbita, si erano accumu-

lati ormai numerosi dati sperimentali che dimostravano come le frazioni di sopravvivenza di colture cellulari irradiate con una data radiazione, dipendessero univocamente dalla quantità di energia assorbita per unità di massa (dose), (Fig. 1).

Il concetto di dose, seppure importante, si dimostrò tuttavia insufficiente quando fu necessario confrontare il danno prodotto da radiazioni diverse: i dati sperimentali dimostravano che, a parità di dose, le frazioni di sopravvivenza non erano uguali (Fig. 2).

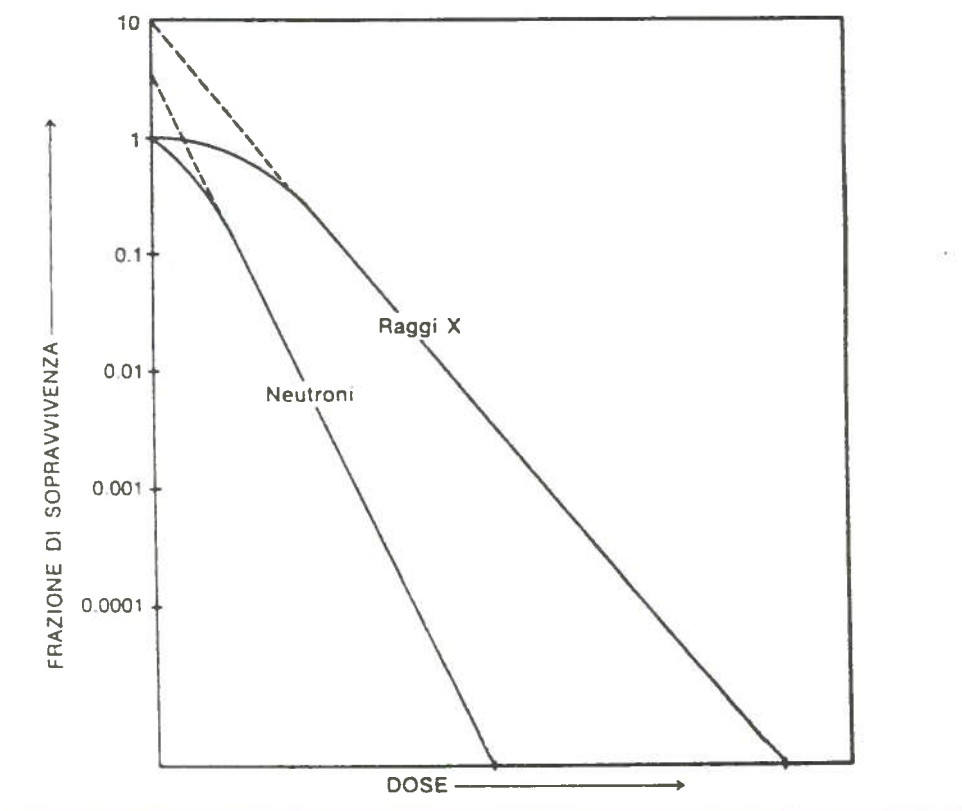


FIG. 2 Confronto fra le curve di sopravvivenza di neutroni e radiazione X in funzione della dose assorbita (S.B.Field, Radiology, 93, 915, 1969).

Da questa constatazione sorse l'idea che, per descrivere l'efficacia di una radiazione è importante non solo la densità di energia assorbita, ma anche il modo in cui essa viene depositata nella materia, e che quindi

una radiazione possiede un altro requisito, definito "qualita'", adatto a spiegare perche' dosi uguali di radiazioni diverse inducano effetti diversi in identiche condizioni sperimentali.

"Qualita'" e' un termine vago, che si e' venuto precisando negli ultimi trent'anni: una moderna definizione di qualita' deve soddisfare essenzialmente tre requisiti (ref. 2):

1) deve essere indipendente da qualsiasi parametro biologico, in modo che sia possibile distinguere il meccanismo fisico, dipendente solo dalla radiazione, dal meccanismo biologico che coinvolge necessariamente il tipo di sistema irradiato ed il particolare "end-point" considerato (morte cellulare, inattivazione di un enzima, mutazioni genetiche, ecc.);

2) due radiazioni diverse di identica qualita' devono produrre gli stessi effetti per qualsiasi "end point" considerato;

3) la definizione di qualita' della radiazione deve essere significativa per l'interpretazione dell'effetto. Ad esempio una descrizione dettagliata di un fascio collimato di una certa radiazione e' fornita dal suo spettro energetico, ma tale informazione non e' tuttavia sufficiente per interpretare l'effetto biologico osservato.

I parametri fisici adottati per rendere conto della qualita' delle radiazioni hanno subito una sostanziale evoluzione. Le prime grandezze misuravano in pratica il potere di penetrazione di alcune radiazioni: lo "spessore di dimezzamento" per i raggi x (ref. 3), oppure il valore (z^2/β^2) per gli ioni di alta energia (ref. 4).

Nel 1947 L.H.Gray suggerì l'uso della densità media lineare di ioni prodotta nel mezzo irradiato dalla radiazione x, β e γ , in seguito all'ipotesi di Lea (1946) secondo cui i diversi effetti osservati potevano esse-

re correlati con la localizzazione piu' o meno accentuata del deposito energetico lungo le tracce delle particelle cariche generate nel mezzo dalle radiazioni ionizzanti (ref. 5).

Le difficolta' insite in questa definizione sono essenzialmente dovute al fatto che il processo di ionizzazione non e' l'unico meccanismo responsabile del danno biologico (il processo di eccitazione, ad esempio e' altrettanto importante), ed inoltre e' difficile misurare, se non addirittura definire, la ionizzazione nei liquidi e nei solidi, che sono proprio i casi piu' interessanti.

Nel 1952 Zirkle propose come grandezza fisica significativa quello che e' tuttora un parametro molto usato, il L.E.T. (linear energy transfer) (ref. 6).

Il L.E.T. di una particella carica di energia E in un mezzo e' il quoziente fra l'energia media impartita localmente al mezzo nell'attraversare una certa distanza (infinitesima) e la distanza stessa.

Per la radiazione primaria non carica (neutroni e fotoni) ci si riferisce al L.E.T. delle particelle cariche secondarie messe in moto nell'interazione.

Come si puo' notare la definizione di L.E.T. e' formalmente analoga a quella di potere di frenamento, ma se ne discosta concettualmente in quanto pone l'accento sull'energia trasferita al mezzo, invece che sull'energia persa dalla particella; inoltre, a differenza di altre quantita' usate in passato, il L.E.T. non si riferisce ad un particolare meccanismo di deposito energetico ed e' applicabile a tutti i tipi di radiazione (carica e non carica), fatto questo che rende possibile confronti diretti.

In questa definizione di L.E.T. si assume che la particella carica primaria o secondaria rallenti nel mezzo in modo continuo, cioe' si adotta il modello c.s.d.a. (continuous slowing down approximation); in realta' la

traccia prodotta dalla particella carica nel mezzo possiede una struttura abbastanza complessa, come si puo' vedere dalla schematizzazione di Fig.3 .

Attorno alla traccia si ha un cilindro ad alta densita' di ionizzazione, da cui emergono elettroni veloci (raggi δ) che depositano a loro volta energia anche a distanze relativamente grandi. Ne consegue che il termine "localmente", usato nella definizione di L.E.T., non ha un significato ben preciso: per eliminare tale ambiguita' sono stati introdotti un L.E.T. limitato nell'energia (L.E.T. ΔE) ed un L.E.T. limitato nel raggio (L.E.T. Δr), che pero', pur essendo utili a precisare il concetto di traccia, non hanno portato a risultati operativi importanti.

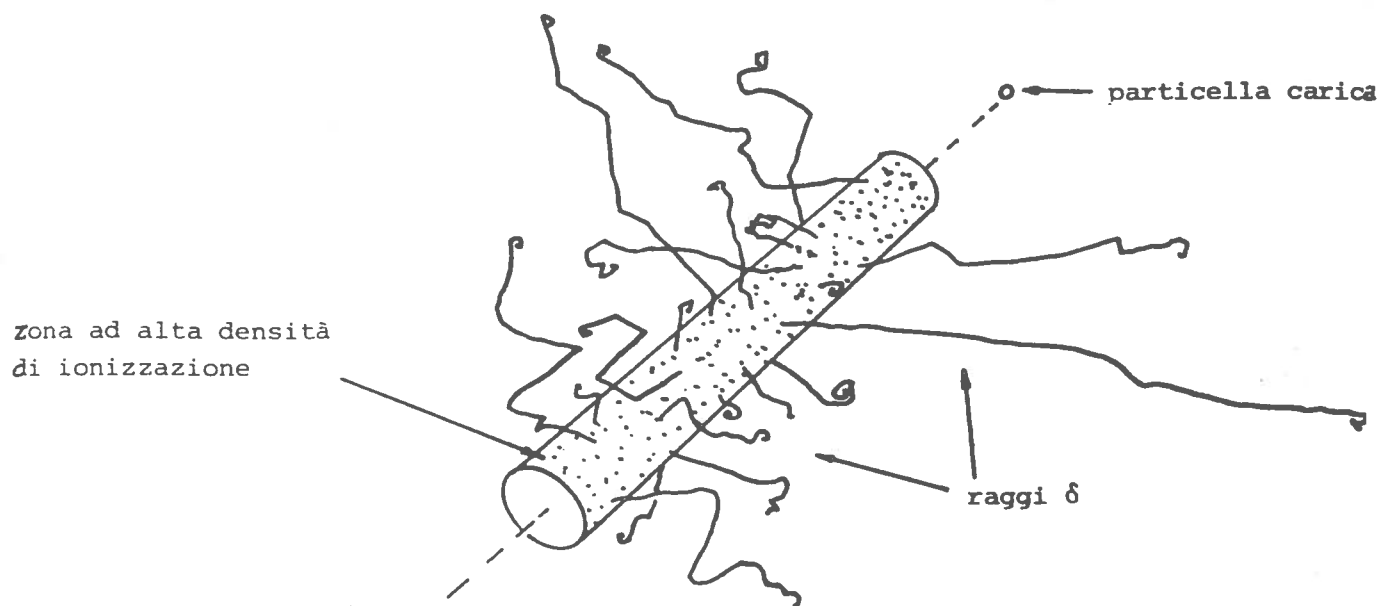


FIG. 3 Schematizzazione della traccia di una particella carica.

Anche il concetto di L.E.T. e' percio' di validita' limitata nel descrivere la "qualita'" di una radiazione: ad esempio si puo' dimostrare che esso e' un buon parametro per neutroni solo fra 2 e 8 Mev (ref. 7).

I dati sperimentali hanno confermato l'inadeguatezza del L.E.T.: come esempio possono essere citati i dati presentati da Neary nel 1969 che dimostrano come due radiazioni di uguale L.E.T. producano effetti diversi (Fig.4), e come perciò il L.E.T. non sia correlato in modo univoco con la qualità (ref. 8).

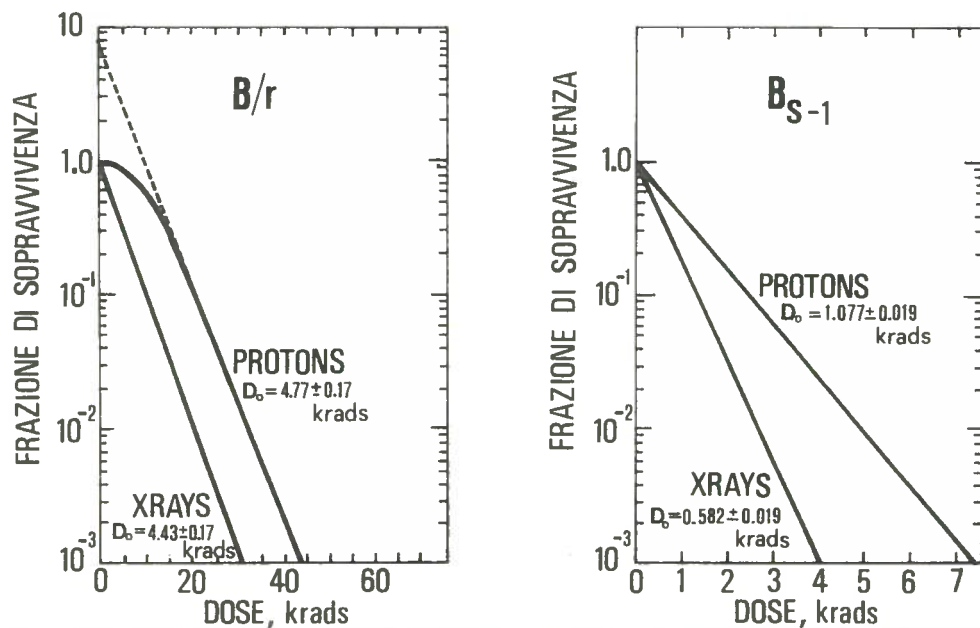


FIG. 4 Curve di sopravvivenza di E. Coli (ceppi B/r (resistente) e B_{S-1} (sensibile)) per protoni e radiazione X di pari L.E.T. (22 KeV/micron). Le curve di sopravvivenza non sono uguali. (G.J.Neary, Proc. II Symp. on Microdos., 5I, EUR 4452 d-e-f, 1969).

In realta' il motivo intrinseco per cui ne' il L.E.T., ne' la dose assorbita sono sufficienti a dare un'interpretazione coerente dei risultati radiobiologici e' la loro natura di grandezze medie. Questa affermazione puo' essere esemplificata dall'analisi del grafico riportato in Fig. 5, dove e' illustrato l'andamento dell' energia assorbita per unita' di massa in funzione del logaritmo della massa, cioe' in funzione delle dimensioni del volume in cui si calcola la densita' di energia,

supposto all'interno di un blocco macroscopico di materiale irradiato da un fascio collimato di radiazione (ref. 3) .

Al di sotto di una certa massa, la dose non e' piu' definita, in quanto la densita' di energia E/m presenta delle fluttuazioni, tanto piu' vistose quanto piu' la massa considerata diventa piccola.

E' evidente che il concetto di dose, in quanto grandezza media, e' poco significativo per descrivere cio' che accade nella zona C, in cui entra in gioco la natura statistica del fenomeno di deposizione di energia; e'

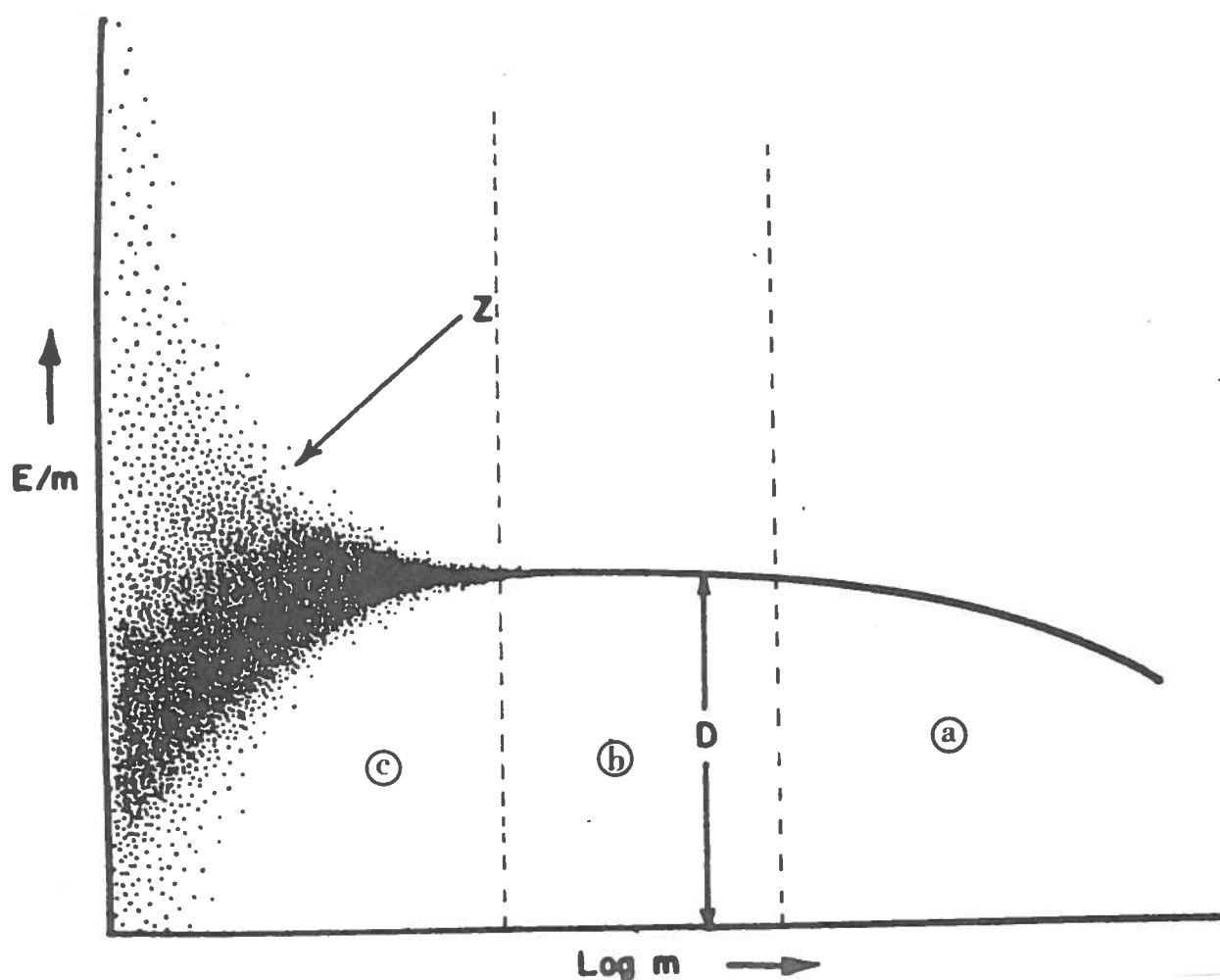


FIG. 5 Densità di energia in funzione del logaritmo della massa.
Zona a: zona in cui sono presenti fenomeni di attenuazione del fascio primario. Zona b: zona in cui é definita la dose assorbita. Zona c: zona in cui diventano evidenti le fluttuazioni del deposito energetico. (Attix, Roesch et al., Vol. I, Cap. II, Academic press ,1968 II Edition).

proprio questa la zona che si e' rivelata critica per gli studi di radiobiologia da quando si ritiene che sia fondamentale valutare il danno da radiazioni in strutture biologiche come il DNA, od il nucleo cellulare, le cui dimensioni sono all'incirca dell'ordine del μm : a questo scopo, per i motivi sopraesposti, la dose assorbita, e analogamente il LET, sono concetti inadeguati.

Una teoria fisica che consenta percio' di interpretare i risultati radiobiologici deve necessariamente studiare il deposito di energia in volumi piccoli, le cui dimensioni siano tali da simulare quelle delle strutture biologiche in cui e' importante valutare il danno (Fig. 6).

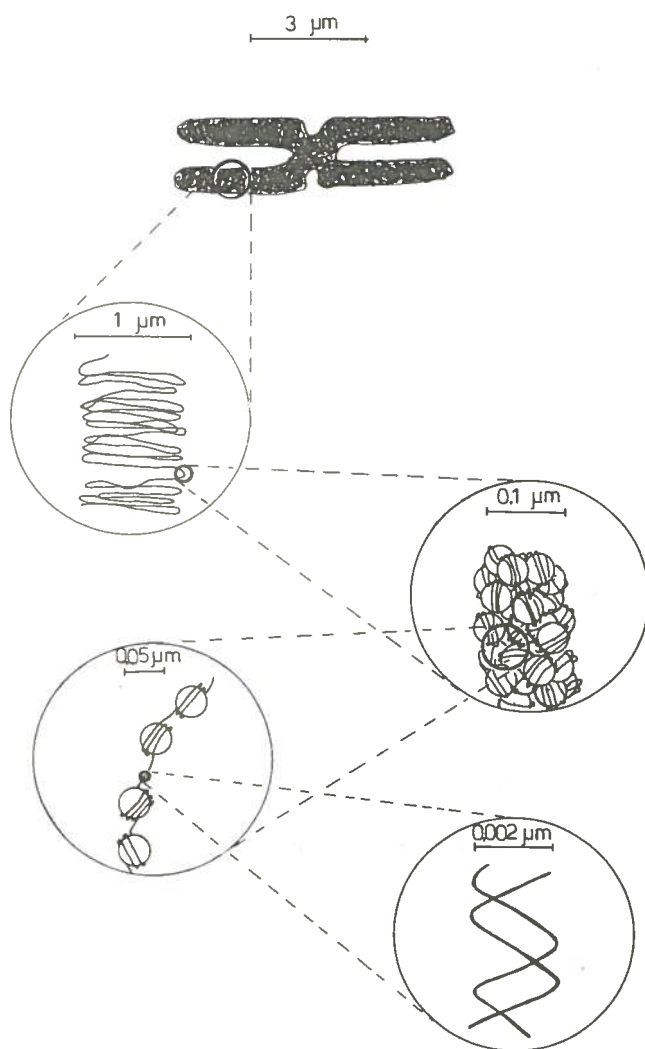


FIG. 6 Schema delle dimensioni caratteristiche delle strutture sub-cromosomiche.

La microdosimetria affronta il problema a partire da questi presupposti e cerca di risolverlo definendo grandezze fisiche trattate matematicamente come variabili aleatorie, cui vengono associate delle particolari funzioni di distribuzione. L'uso di questi "strumenti" permette di descrivere il deposito di energia in microvolumi, che si è rivelato il fattore fisico essenziale per la comprensione dell'effetto biologico.

La verifica di questa impostazione sta nel confronto fra le previsioni teoriche e i risultati ottenuti dalla microdosimetria sperimentale, sviluppatasi dopo la messa a punto da parte di Rossi e Failla (1955) del microdosimetro, sostanzialmente un contatore proporzionale costruito in materiale tessuto equivalente (T.E.) e riempito di un gas, anch'esso tessuto equivalente, a pressione opportuna per simulare le dimensioni desiderate: le caratteristiche del rivelatore sono tali da simulare microvolumi di materiale biologico.

Nella ricerca scientifica accade poi che l'apertura di un nuovo campo di ricerca sotto la spinta di esigenze precise vada al di là degli scopi iniziali: la microdosimetria, dopo essersi rifondata negli ultimi anni su presupposti teorici (ref.9) indipendenti dai problemi da cui era partita, sta offrendo i suoi risultati e la sua impostazione a discipline quali la microelettronica e la fisica dello stato solido (ref. 10), oltre a fornire contributi significativi nei campi ormai classici della radiobiologia, della radioterapia e della radioprotezione.

Particolare importanza ha assunto in questo quadro generale lo studio dei neutroni poiché, in seguito a più accurate ricerche radiobiologiche condotte negli anni '60, ne è stato dimostrato il potenziale vantaggio terapeutico rispetto ad altri tipi di radiazione.

Tali ricerche ebbero come conseguenza l'inizio di nuovi studi clinici con il ciclotrone dell' Hammersmith Hospital di Londra per il Medical Rese-

arch Council.

Il numero di casi trattati (6000 in tutto il mondo fino al 1980 (ref. 11)) non e' sufficiente ancora per valutare appieno le possibilita' attuali e future della radioterapia neutronica. I risultati ottenuti, pur meno risolutivi di quanto si sperasse, sono soddisfacenti per alcuni tipi di patologia neoplastica . L'esiguita' nel numero di pazienti e' dovuta soprattutto alla complessita' delle strutture e delle competenze interdisciplinari necessarie, in primo luogo quelle indispensabili a definire e misurare accuratamente la "qualita'" dei fasci.

In Fig. 7 e' riportata la mappa dei centri di radioterapia neutronica in Europa.

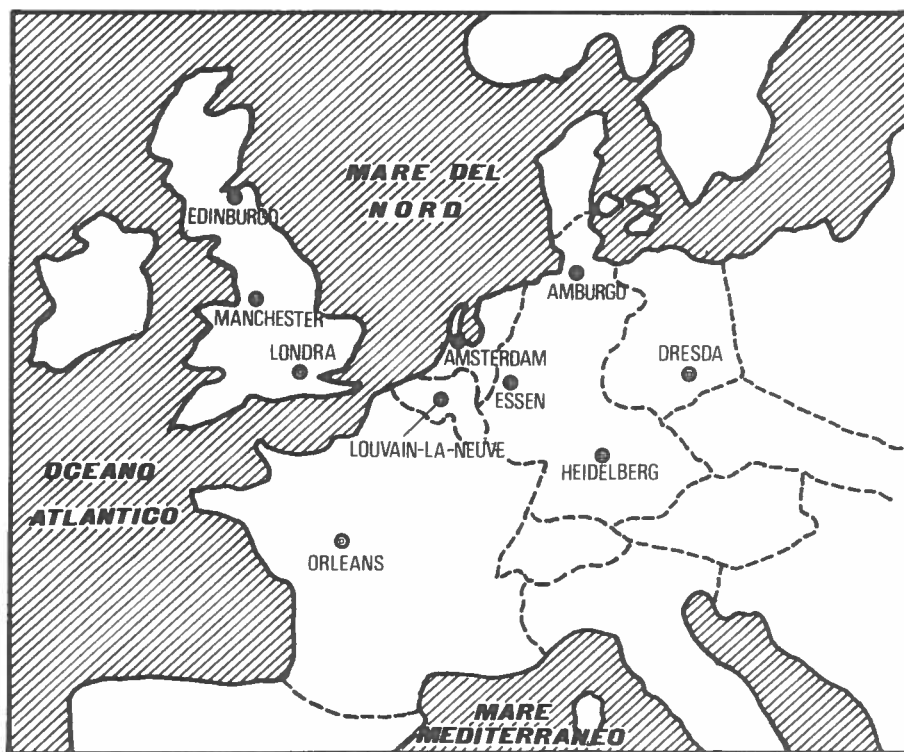


FIG. 7 Mappa dei centri di radioterapia neutronica in Europa.

A parte le prospettive radioterapiche sta crescendo d'importanza il settore applicativo della radioprotezione neutronica, a causa del diffondersi di impianti di ricerca e impianti di potenza (reattori a fissione ed,

in futuro, a fusione), che producono grandi quantità di neutroni, e all'impiego sempre crescente di sorgenti di neutroni a scopi industriali. Tale tematica ha avuto recentemente un grande impulso perché da recenti studi risulta che il rischio di leucemia e cancro cui è esposto il personale impiegato è, alle basse dosi, più alto di quanto si ottiene da un'estrapolazione dei dati raccolti per alte dosi (ref. 11, 12). È perciò indispensabile approfondire gli studi proprio dove i dati sono di più difficile raccolta.

I presupposti teorici e le tecniche sperimentali atte a definire e misurare la qualità di un fascio di neutroni sono complesse ed in fase di evoluzione.

Per questo motivo non esiste ancora un quadro organico delle metodologie teoriche e sperimentali che fino ad oggi sono state impiegate per affrontare il tema. Di seguito sono forniti gli strumenti concettuali necessari alla valutazione critica dei fondamenti su cui si basa la microdosimetria, pesati in modo diverso a seconda della loro rilevanza.

2. CONCETTI E PRINCIPI DI MICRODOSIMETRIA =====

2.1 Considerazioni generali -----

Di seguito sono esaminate le grandezze fisiche necessarie alla definizione di una teoria microdosimetrica ed alla sua verifica sperimentale.

Per prime sono trattate la dose assorbita ed il Kerma, preliminari alla teoria della cavita', il concetto di equilibrio e quello di equivalenza; su di essi si fonda la possibilita' di eseguire misure microdosimetriche.

Successivamente sono introdotte le grandezze energia impartita, energia lineale, energia specifica e le funzioni di distribuzione ad esse associate .

2.2 Dose assorbita

La dose assorbita e' stata definita dall' ICRU nel 1954 (ref. 14) come segue:

"La dose assorbita D e' il quoziente fra ΔE e Δm , dove ΔE e' l'energia media impartita dalla radiazione ionizzante alla materia in un elemento di volume, e Δm e' la massa della materia contenuta in quell'elemento di volume ".

Unita' di dose assorbita e' il Gray (Gy) = 1 Joule/Kg . Il Gray, come altre grandezze che intervengono in radiobiologia, e' di recente introduzione (Bureau International des poids et mesures, 1979). La piu' nota unita' di dose e' il Rad: 1 Gy = 100 Rad .

Poiche' l'obiettivo e' definire la dose assorbita in un punto P , il rapporto $\frac{\Delta E}{\Delta m}$ deve essere pensato come risultato di un limite quando il volume tende a zero. Il significato del processo al limite va inteso come segue: il volume contenente la massa Δm deve essere abbastanza piccolo da non modificare apprezzabilmente il flusso di radiazione inciden-

te ma abbastanza grande perche' non diventi evidente la natura stocastica del deposito energetico (Fig.8).

Analizziamo ora in particolare alcuni concetti contenuti nella definizione di dose assorbita (ref. 15).

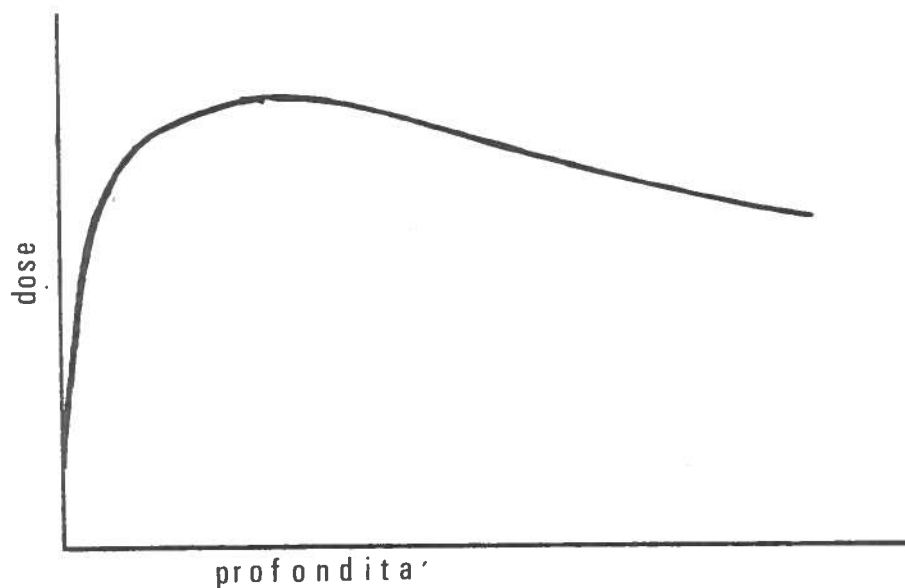


FIG. 8 Dose assorbita in funzione della profondità. Le scale sono lineari in unità arbitrarie. La dose si può ritenere costante solo in un intervallo molto piccolo di profondità nel campione: tale intervallo dipende dal tipo di radiazione incidente e dal materiale irradiato.

- Radiazione ionizzante

a) Particelle direttamente ionizzanti sono le particelle cariche (elettroni, protoni, particelle α , ecc.) che hanno energia sufficiente per produrre ionizzazione, o possono iniziare trasformazioni nucleari.

b) Particelle indirettamente ionizzanti sono le particelle neutre (neutroni, fotoni, ecc.) che sono in grado di mettere in moto particelle direttamente ionizzanti o possono dare inizio a trasformazioni nucleari.

Per "radiazione ionizzante" si intende una radiazione qualsiasi costituita da particelle direttamente o indirettamente ionizzanti o da una miscela di entrambe.

- Energia media impartita

Consideriamo un volumetto centrato in un punto P in cui si vuol conoscere la dose assorbita, contenente la massa Δm . Indichiamo con:

1) ΔE_e la somma delle energie, escluse le energie a riposo, delle radiazioni ionizzanti che sono entrate nel volume durante il tempo di osservazione.

2) ΔE_L la somma di tutte quelle che l'hanno lasciato.

3) ΔE_r l'energia equivalente all'aumento di massa a riposo dovuto a reazioni nucleari o interazioni di particelle elementari entro il volume.

Si definisce come energia media impartita alla materia la quantita':

$$\Delta E = \Delta E_e - \Delta E_L - \Delta E_r \quad (2)$$

In linea di principio, la dose rilasciata da una radiazione ionizzante puo' essere calcolata conoscendo lo spettro energetico $\Phi(T)$ delle particelle cariche messe in moto ed i loro poteri di frenamento massici $S(T)$. La derivazione seguente (ref. 3) della dose rilasciata conduce ad un risultato che e' valido anche per campi di radiazione multidirezionali.

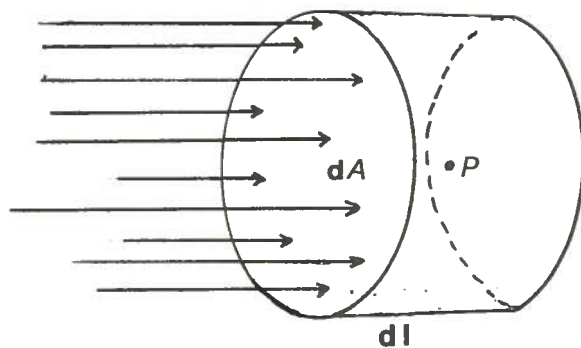


FIG. 9

Consideriamo un fascio di particelle cariche, messo in moto dalla radiazione ionizzante incidente, che investe perpendicolarmente un volume cilindrico di dimensioni $dV = dA \times dl$, centrato in P e contenente la massa dm (Fig. 9). Facciamo le seguenti semplificazioni:

- 1) $S(T)$ varia con continuita';
- 2) l'energia persa dalle particelle di energia T rimanga nel punto dove e' stata rilasciata;
- 3) dl sia cosi' piccolo che $S(T)$ non vari in modo apprezzabile mentre le particelle attraversano il volume;
- 4) le particelle non deviano in modo sensibile dalla direzione originaria.

Nell'attraversare il volume ogni particella perde l'energia $\rho \cdot S(T)dl$ ove ρ e' la densita' (massa/volume): il numero di particelle con energia compresa fra T e $T + dT$ che entrano nell'area dA sara' $\Phi(T) \cdot dAdT$ dove $\Phi(T)dT$ e' il numero di particelle per $cm.^2$ con energia compresa fra T e $T + dT$. Allora la dose D si puo' scrivere nel modo seguente:

$$D = \frac{\int_0^{T_m} S(T) \cdot dl \cdot \Phi(T) \cdot dT \cdot dA}{dA \cdot dl} = \int_0^{T_m} S(T) \cdot \Phi(T) \cdot dT \quad (3)$$

ove T_m e' l'energia massima del fascio di particelle considerato.

In pratica l'ipotesi 2) e' troppo restrittiva: puo' accadere infatti che elettroni secondari prodotti dall'interazione delle particelle cariche con gli atomi contenuti nel volumetto dV , abbiano energia sufficiente per produrre a loro volta ulteriore ionizzazione (raggi δ) ed escano dal volume stesso. In tal modo $\rho \cdot S(T)dl$, che rappresenta l'energia persa dalla particella primaria, non e' piu' uguale all'energia assorbita nel volume, fatto questo che rende complesso il calcolo della dose. Se pero' il volumetto dV e' immerso in una regione ad esso omogenea, da cui possano partire dei raggi δ che riportino, attraversandolo, l'energia che ne era uscita,

allora l'equazione (3) riacquista la sua validita'.

Nel prossimo paragrafo esamineremo piu' in dettaglio questa situazione che ci permettera' di stabilire un'utile relazione fra dose assorbita ed una grandezza che definiremo, il Kerma.

2.3 Equilibrio di radiazione ed equilibrio di particelle cariche,

concetto di Kerma, relazione fra Kerma e dose assorbita

Consideriamo un punto P in una regione omogenea V (Fig. 10).

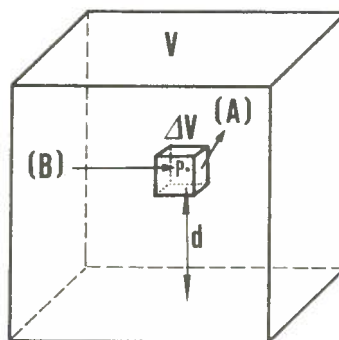


FIG. 10

Sia ΔV un volumetto centrato in P contenente una massa Δm . La distanza minima fra i contorni di V e di ΔV sia grande almeno quanto il range della componente piu' penetrante della radiazione.

In questa situazione se in V esiste una sorgente di radiazione distribuita in modo uniforme, l'energia (A) che lascia ΔV , e' compensata da quella (B) che entra. Si dice allora che in P esiste equilibrio di radiazione.

Per le radiazioni primarie indirettamente ionizzanti, e quindi in particolare per i neutroni, la dose assorbita e' principalmente dovuta all'energia depositata dalle particelle cariche secondarie prodotte nell'interazione con gli atomi contenuti nel volume di riferimento. Percio' e' di particolare interesse specificare le condizioni di equilibrio per le particelle cariche (CPE), che si ha quando, con riferimento alla Fig. 10, B ed A sono due particelle cariche uguali di pari energia.

Riscriviamo a questo fine la relazione (2), mettendo in evidenza i contributi all'energia impartita dovuti a particelle cariche (C) e non cariche (U), entranti (E) e uscenti (L).

$$\begin{aligned}\Delta E &= (\Delta E_e)_C - (\Delta E_L)_C + (\Delta E_e)_U - (\Delta E_L)_U - (\Delta E_r)_U \\ &= (\Delta E_e)_C - (\Delta E_L)_C + \Delta E_k\end{aligned}\quad (4)$$

ove $\Delta E_k = (\Delta E_e)_U - (\Delta E_L)_U - (\Delta E_r)_U$ (5)

e' pari alla somma delle energie cinetiche iniziali prodotte dalla radiazione non carica in ΔV (processi di prima collisione). ($(\Delta E_r)_C = 0$ nell'ipotesi, valida nei limiti energetici da noi considerati, che le particelle cariche non producano variazioni della massa a riposo).

Se trascuriamo il processo di bremsstrahlung, cioe' il fatto che l'energia cinetica delle particelle cariche possa essere riconvertita in radiazione elettromagnetica, la condizione di CPE e' definita dall'uguaglianza:

$$(\Delta E_e)_C = (\Delta E_L)_C \quad (6)$$

da cui $\Delta E = \Delta E_k$ e percio' :

$$D = \frac{\Delta E_k}{\Delta m} = K \quad (7)$$

La quantita' K, che solo in condizioni di CPE e' uguale alla dose as-

sorbita, e' detta Kerma (Kinetic Energy Released for Unit of Mass). Dal Kerma, che e' una grandezza definita solo per neutroni, si deriva l'equivalente grandezza per una fluenza unitaria, detta "fattore di Kerma", $k(E)$:

$$k(E) = \frac{K(E)}{\Phi(E)}$$

dove $\Phi(E)$ e' la fluenza dei neutroni.

$k(E)$ ($\text{MeV} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{gr}^{-1}$), si puo' scrivere come segue:

$$k(E) = \frac{1}{\rho} \cdot \sum_i \sum_j \bar{E}_{ij} \cdot N_i \cdot \sigma_{ij} \quad (8)$$

\sum_i = somma sugli elementi presenti

\sum_j = somma sulle reazioni possibili

E_{ij} = energia media trasferita agli ioni i nella reazione j (MeV)

σ_{ij} = sezione d'urto della reazione (cm^2)

ρ = densita' in gr./cm^3 .

N_i = numero di atomi di tipo i per cm^3 .

Come si vede dalla (8), K e' una grandezza calcolabile, se sono note le sezioni d'urto dei processi che hanno luogo nella materia e, in condizioni di CPE permette di valutare teoricamente la dose assorbita. Poiche' questa e' piu' facile misurarla sperimentalmente, il confronto fra K e D , costituisce un valido test dell'attendibilita' di entrambi. K e D descrivono bene il processo di interazione a due stadi di fotoni e neutroni con la materia, nel senso che K rappresenta l'energia da essi rilasciata alle particelle cariche per unita' di massa, mentre D rappresenta quella successivamente assorbita principalmente per processi di ionizzazione ed eccitazione (ref. 3), (Fig. 11).

Analizziamo in breve il diagramma riportato nella Fig. 11, in cui e' rappresentato schematicamente l'andamento del Kerma e della dose al variare della profondita', in un campione omogeneo di spessore grande rispetto al

range dei rinculi e irradiato perpendicolarmente alla sua superficie da un fascio collimato di neutroni.

Il Kerma diminuisce lentamente all'aumentare della profondità, per l'attenuazione del fascio di neutroni conseguente all'interazione col materiale; la dose alla superficie è più bassa del Kerma perché, non essendo CPE, gli elementi di volume più esterni sono investiti da un flusso di particelle cariche meno intenso di quelli più interni. Entro una distanza dell'ordine del range massimo dei nuclei di rinculo, la dose sale fino ad un massimo che indica il raggiungimento del CPE.

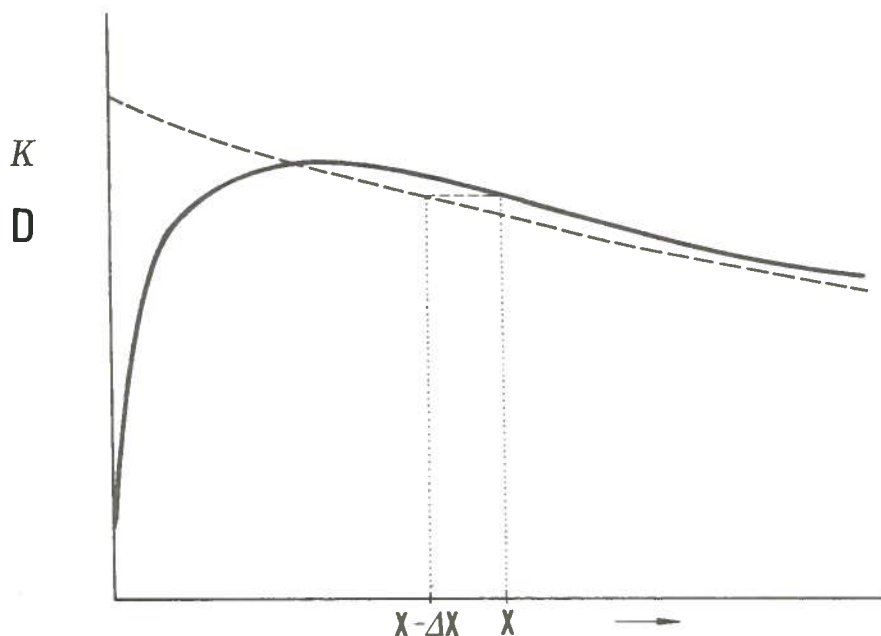


FIG. II Kerma (Kinetic energy released for unit of mass; curva tratteggiata) e dose assorbita (curva continua) in funzione della profondità. La dose assorbita alla profondità X è dovuta al Kerma rilasciato alla profondità $X - \Delta X$. (I.C.R.U., "Neutron Dosimetry for Biology and Medicine", Report N° 26 I.C.R.U., 1976).

La successiva decrescita della dose è dovuta alla diminuzione del numero di neutroni che investono gli spessori più profondi, fatto questo che provoca anche la diminuzione del Kerma.

Il fatto che la curva di dose intersechi quella di Kerma e resti in

seguito leggermente superiore e' dovuto alla combinazione di due effetti: l'attenuazione del fascio primario ed il fatto che l'anisotropia delle reazioni nucleari (con probabilita' maggiore ai piccoli angoli per alte energie dei neutroni) comporta un trasporto privilegiato in avanti dell'energia. Ne consegue, come si puo' vedere dalla Fig. 11, che la dose assorbita alla profondita' X e' dovuta al Kerma rilasciato alla profondita' X - dX, ove dX e' dell'ordine del range medio delle particelle cariche secondarie prodotte.

Questa situazione, in cui a rigore il CPE non e' mai completamente raggiunto per l'attenuazione del fascio primario, viene detta di "equilibrio transiente" in cui la differenza fra Kerma e dose e' in prima approssimazione trascurabile: infatti sotto i 100 MeV il percorso dei protoni di rinculo (e a maggior ragione quello degli elettroni) e' infatti piccolo rispetto al libero cammino medio dei neutroni, e percio' K non varia apprezzabilmente su distanze dell'ordine del range medio dei rinculi.

La tab. 1 consente di avere un'idea delle distanze dalla superficie a cui si raggiunge il CPE nel tessuto, e di quelle a cui Kerma e dose crescono per l'attenuazione del fascio dei neutroni (ref. 16).

T A B E L L A I

| Energia neutronica (MeV) | Cammino libero medio dei neutroni (cm.) | Range massimo dei protoni di rinculo(cm) | Range massimo dei raggi delta (cm.) |
|--------------------------|---|--|-------------------------------------|
| 0.1 | 1.1 | $1.2 \cdot 10^{-4}$ | $8 \cdot 10^{-7}$ |
| 1 | 2.2 | $2.2 \cdot 10^{-3}$ | $1.6 \cdot 10^{-5}$ |
| 10 | 10 | $1.3 \cdot 10^{-1}$ | $8.4 \cdot 10^{-4}$ |

(I.C.R.U., Neutron Dosimetry for Biology and Medicine, I.C.R.U. Report N° 26, 1977)

Riportiamo inoltre dati sui range delle particelle cariche prodotte in materiale tessuto equivalente in funzione della loro energia (Fig. 12) e di

quella dei neutroni che le generano (Fig. 13).

Risulta chiaro dall'esame della Fig. 13 che ad una data energia dei neutroni, il range dei protoni e' circa 20 volte quello delle particelle α , e 200 volte quello del carbonio e dell'ossigeno; questo ci autorizza a considerare il range dei protoni come quello che determina la distanza dalla superficie a cui si ottiene il CPE.

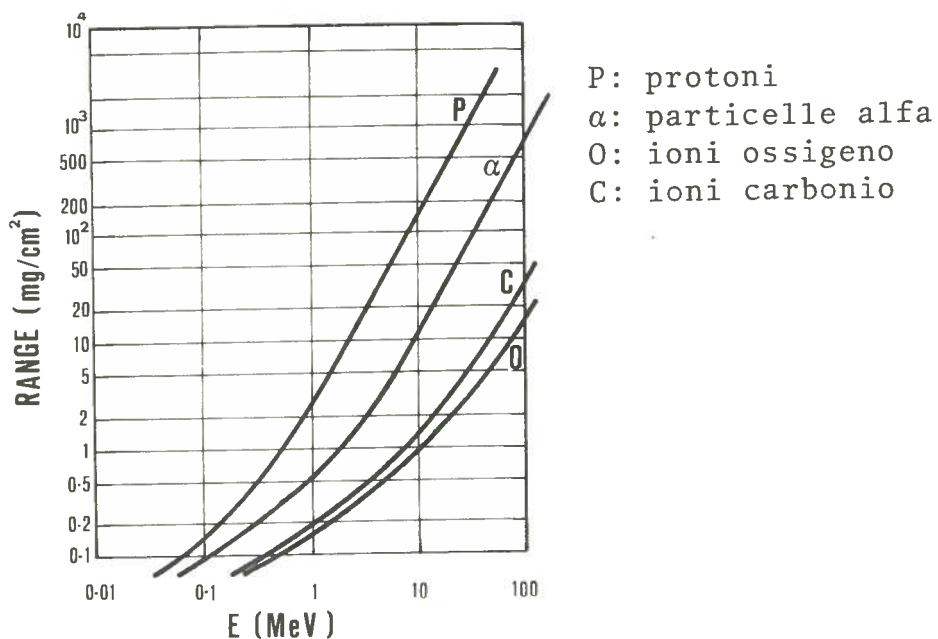


FIG. 12 Range medio in approssimazione c.s.d.a. di particelle secondarie in tessuto, in funzione della loro energia. (I.C.R.U. Rep. N° 26, 1977)

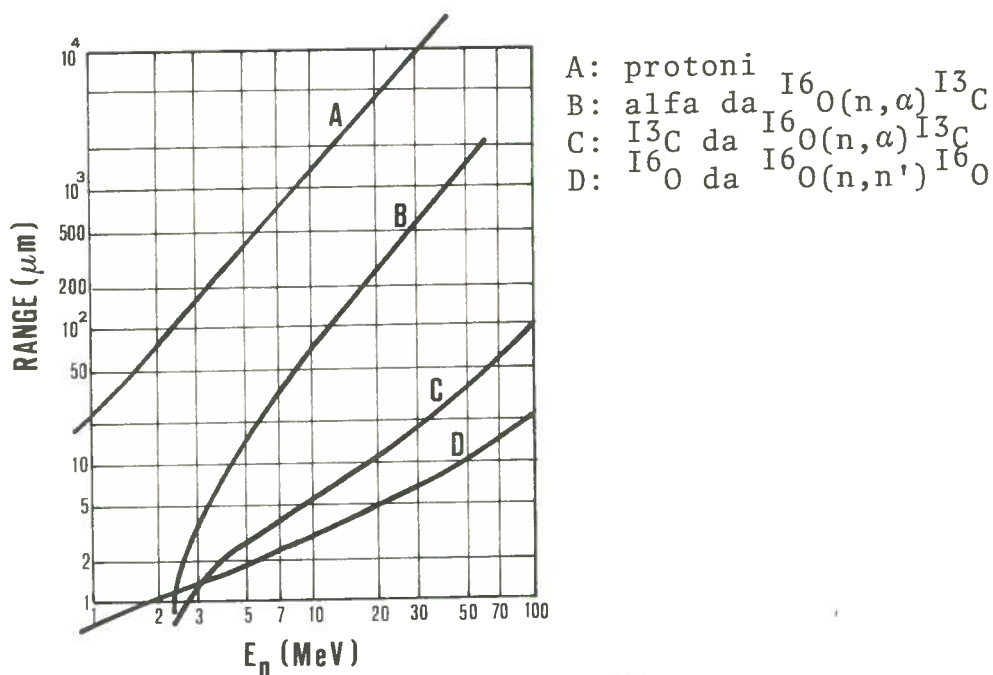


FIG. 13 Massimo range in tessuto delle particelle cariche più abbondanti in funzione dell'energia dei neutroni incidenti (range in micron). (I.C.R.U. Rep. N° 26).

2.4 Teoria della cavita'

Per eseguire misure sperimentali della densita' di energia assorbita in un mezzo, e' necessario inserire in quest'ultimo un rivelatore che deve simulare il piu' esattamente possibile le condizioni del mezzo in esame durante l'irradiazione. In generale un rivelatore si presenta come una discontinuita' in densita' e composizione chimica rispetto al mezzo irradiato: ci riferiremo nel seguito a questa discontinuita' con il termine "cavita'". La teoria della cavita' fornisce relazioni tra la ionizzazione prodotta nel gas del rivelatore e l'energia rilasciata nel mezzo.

Consideriamo un mezzo le cui dimensioni garantiscano le condizioni di CPE. Per particelle indirettamente ionizzanti di data energia e fluena ,la dose assorbita e' data da:

$$D = \phi \cdot k \quad (9)$$

Per valutare la dose nel mezzo in presenza della cavita', si devono distinguere i tre casi in cui le sue dimensioni sono piccole, confrontabili o grandi rispetto al range medio delle particelle cariche secondarie in essa. Nel seguito ci riferiremo ad un mezzo solido ed ad una cavita' gassosa.

2.4.1 Cavita' piccola rispetto al range delle particelle secondarie

cariche

In questa ipotesi si puo' dimostrare che lo spettro delle particelle cariche secondarie non viene modificato dalla presenza della cavita' (prin-

cipio di Gray), (ref. 17); la dose D rilasciata nel mezzo e' correlata pertanto al numero di coppie di ioni J prodotto nella cavita', dalla relazione di Bragg Gray :

$$D = \frac{S \cdot W \cdot J}{m} \quad (10)$$

dove:

S e' il rapporto tra i poteri frenanti massici del mezzo e del gas;
 W e' l'energia media necessaria per produrre una coppia di ioni nel gas;
 m e' la massa del gas.

2.4.2 Cavita' grande rispetto al range delle particelle secondarie cariche

In questo caso tutte le particelle secondarie vengono generate nella cavita', per cui la dose assorbita nel mezzo puo' essere collegata a quella assorbita nella cavita' nel modo seguente (ref. 17):

$$D = \frac{K_m \cdot W \cdot J}{K_g \cdot m} \quad (11)$$

dove K_m e K_g sono rispettivamente i kerma nel mezzo e nel gas.

2.4.3 Cavita' di dimensioni confrontabili con il range delle particelle

secondarie cariche

In questo caso non vale il principio di Gray e il numero totale di coppie di ioni prodotto nella cavita' e' la somma dei contributi J_m e J_g dovuti

alle particelle cariche prodotte nel mezzo e nel gas rispettivamente.

$$J = J_m + J_g \quad (12)$$

$$J = \alpha J + \beta J \quad \alpha + \beta = 1 \quad (13)$$

Poiche' anche i W delle particelle cariche generate in parete e nel gas possono essere diversi (ref. 18), la dose assorbita nel mezzo, e' data da:

$$D = (\alpha W_m S + \beta W_g \frac{K_m}{K_g}) \frac{J}{m} \quad (14)$$

La (14) ha validita' generale, se si introducono opportuni valori medi delle grandezze che in essa compaiono.

Si noti che per $\alpha = 0$ ritroviamo il caso della cavita' grande, per $\beta = 0$ ritroviamo il caso della cavita' piccola.

Un caso particolare della (14) si ha quando il gas contenuto nella cavita' e' di composizione chimica uguale a quella delle pareti. In questo caso vale il teorema di Fano (1954) (ref. 19): " In un mezzo di data composizione esposto ad un flusso uniforme di radiazione primaria, lo spettro energetico all'equilibrio della radiazione secondaria associata e' indipendente dalla densita' del mezzo."

In questo caso il rapporto S fra i poteri di frenamento e quello fra i Kerma, sono uguali ad 1 indipendentemente dalle dimensioni della cavita' e dalla pressione del gas contenuto in essa.

La (14) diventa allora:

$$D = (\alpha W_m + \beta W_g) \frac{J}{m} \quad (15)$$

Il teorema di Fano garantisce inoltre che il CPE non venga turbato.

La (15) si semplifica ulteriormente se trascuriamo inoltre la differenza fra W_m e W_g , che e' piccola per una cavita' omogenea al mezzo (ref. 18);

la (15) diventa allora, per ogni tipo di particella carica:

$$D = \frac{WJ}{m} \quad (16)$$

Sulla validita' di tale relazione semplificata si basa il funzionamento di un microdosimetro, cioe' di un rivelatore a gas atto a simulare microvolumi di tessuto biologico.

Il problema di costruire un rivelatore in cui pareti ("mezzo") e gas abbiano la stessa composizione non e' banale, perche' in generale bisogna tener conto anche di altre esigenze, quali ad esempio il fatto che la parete deve essere conduttrice. Percio' in pratica per "equivalenza" fra gas e parete si intende equivalenza delle dosi assorbite, cioe' equivalenza dei fattori di Kerma e dei poteri massici di frenamento; di conseguenza deve essere precisato l'intervallo di energie dei neutroni per cui questa equivalenza si mantiene.

2.5 Energia impartita ϵ

La definizione di energia impartita fornita dall'ICRU (ref. 15) e' la seguente:

"La variabile aleatoria energia impartita, ϵ , dalla radiazione ionizzante alla materia in un dato volume e' definita come:

$$\epsilon = \sum \epsilon_{in} - \sum \epsilon_{out} + \sum Q \quad (17)$$

dove:

$\sum \epsilon_{in}$ = somma delle energie, escluse le energie a riposo, di tutte le particelle direttamente e indirettamente ionizzanti che sono entrate nel volume;

$\sum \epsilon_{out}$ = somma delle energie, escluse le energie a riposo, di tutte le particelle direttamente e indirettamente ionizzanti che hanno lasciato il volume;

$\sum Q$ = somma di tutte le energie rilasciate meno la somma di tutte le energie spese nelle trasformazioni di nuclei e particelle elementari che sono avvenute all'interno del volume.

Per particelle dotate di massa a riposo e non legate l'esclusione dell'" energia a riposo " equivale a prendere come " somma delle energie " solo quelle cinetiche, T .

Per particelle di massa a riposo nulla (ad esempio fotoni), si individua come cinetica l'energia della particella stessa.

Tenendo conto di tali considerazioni, e' possibile scrivere un'equazione del tutto analoga alla (17):

$$\epsilon = \sum T_{in} - \sum T_{out} + \sum Q \quad (18)$$

L'energia impartita e' una grandezza fondamentale in microdosimetria, da cui ne derivano altre due molto usate: l'energia specifica $z = \epsilon/m$ dove m e' la massa contenuta nel volume in esame, e l'energia lineale $y = \epsilon/\bar{d}$ dove \bar{d} e' la corda media del volume considerato.

Energia specifica ed energia lineale verranno analizzate in seguito.

2.5.1 Analisi del concetto di energia impartita

ϵ e' una quantita' soggetta a fluttuazioni statistiche e quindi ver-

ra' trattata come una variabile aleatoria essendo stocastico il processo di deposizione di energia nella materia.

\mathcal{E} dipende dal volume di definizione e dall'intervallo di tempo durante il quale si fa il bilancio energetico espresso nell'equazione (18).

L'energia impartita \mathcal{E} e' il risultato dei contributi energetici dovuti alle interazioni elementari che hanno luogo nel volume (ref. 20, 21); tuttavia nella definizione (17) dell'ICRU, la dipendenza di \mathcal{E} da tali contributi non risulta esplicitamente, poiche' oltre alla somma dei Q-valori, compaiono soltanto le energie delle particelle ionizzanti entranti e di quelle uscenti. Altrettanto si puo' dire per la dipendenza di \mathcal{E} dal volume e dal tempo.

Di seguito ci proponiamo di rendere esplicita la dipendenza di \mathcal{E} dai contributi energetici dovuti alle varie interazioni possibili allo scopo di evidenziare la loro importanza relativa nell'effetto biologico della radiazione, e cercheremo inoltre di chiarire la dipendenza di \mathcal{E} dal tempo e dal volume di definizione.

A tal fine dimostreremo che \mathcal{E} puo' essere scomposta in una somma di contributi $\Delta \mathcal{E}$, indipendenti dal tempo e dal volume di definizione, ognuno dei quali rappresenta il deposito energetico nella materia in un processo elementare di conversione di energia (interazioni, decadimenti nucleari spontanei, ecc.). $\Delta \mathcal{E}$ rappresenta quindi l'energia rilasciata nel punto di interazione detto punto di trasferimento; si trascurano le indeterminazioni quantomeccaniche e gli effetti collettivi.

Come si e' gia' detto, si usera' il termine "particella ionizzante" per intendere radiazioni sia direttamente che indirettamente ionizzanti.

2.5.2 \mathcal{E} come somma di contributi energetici singoli depositati nel volume

Supponiamo di avere una particella ionizzante di energia T_{in} che entra in un volume V dando luogo ad una sola interazione di dato Q -valore, nella quale vengono prodotte I particelle ionizzanti di energia T_i^p ($i = 1, \dots, I$). L'indice "p" contraddistinguerà nel seguito energie di particelle che emergono da un'interazione, mentre l'indice "a" energie di particelle immediatamente prima di un'interazione.

Indichiamo perciò con " T^a " l'energia della particella immediatamente prima dell'interazione.

Definiamo il contributo $\Delta\mathcal{E}$ come :

$$\Delta\mathcal{E} = T^a - \sum_1^I T_i^p + Q \quad (19)$$

In tale condizione, (una sola interazione), $\Delta\mathcal{E}$ è uguale all'energia impartita \mathcal{E} , in quanto;

$$T^a = T_{in} \quad \sum_1^I T_i^p = \sum T_{out}$$

poiché nessun'altra interazione ha luogo nel volume. Come esempio si veda la Fig. 14.

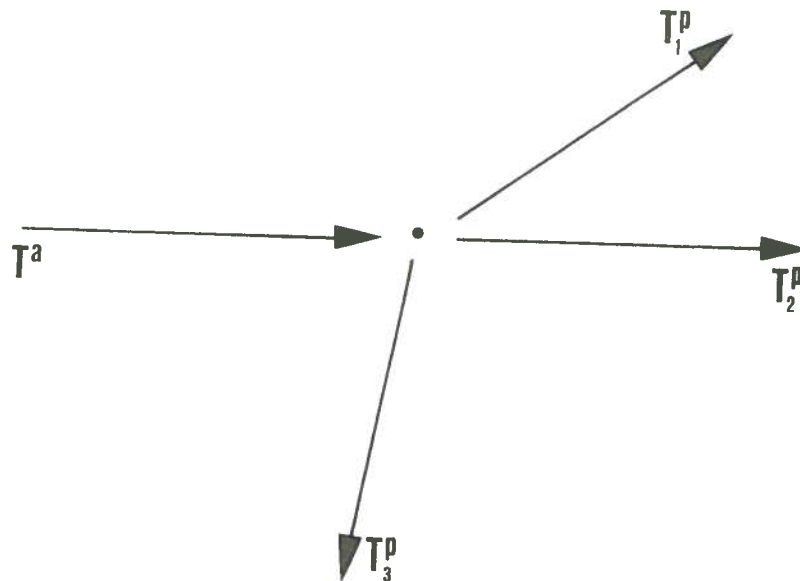


FIG. 14 Una particella che dà origine ad una sola interazione.

Si noti che $\Delta \mathcal{E}$ così definita non dipende né da V , né dal tempo, ma solo dalle caratteristiche della reazione considerata. Nel caso particolare in cui si prenda in considerazione un decadimento radioattivo, si può ancora definire $\Delta \mathcal{E}$ secondo la (19), ponendo $T^a = 0$.

Se nel volume considerato V hanno luogo N interazioni, causate sia dalla particella ionizzante primaria sia dalle secondarie, ad ogni interazione può essere associato il contributo:

$$(J = 1, \dots, N). \quad \Delta \mathcal{E}_j = \left(T^a - \sum_1^I T_i^p + Q \right)_j \quad (20)$$

La somma dei contributi $\Delta \mathcal{E}_j$ sarà:

$$\begin{aligned} \sum_1^N \Delta \mathcal{E}_j &= \sum_1^N \left(T^a - \sum_1^I T_i^p + Q \right)_j = \\ &= \sum_1^N T_j^a - \sum_1^N \sum_1^{I_N} T_{ij}^p + \sum_1^N Q_j \quad (21) \end{aligned}$$

(I^N da' il numero di particelle emergenti dall' N -esima interazione).

Si noti che per un decadimento radioattivo che dia poi origine ad N interazioni nel volume V , si può scrivere la (20) con $T_1^a = 0$.

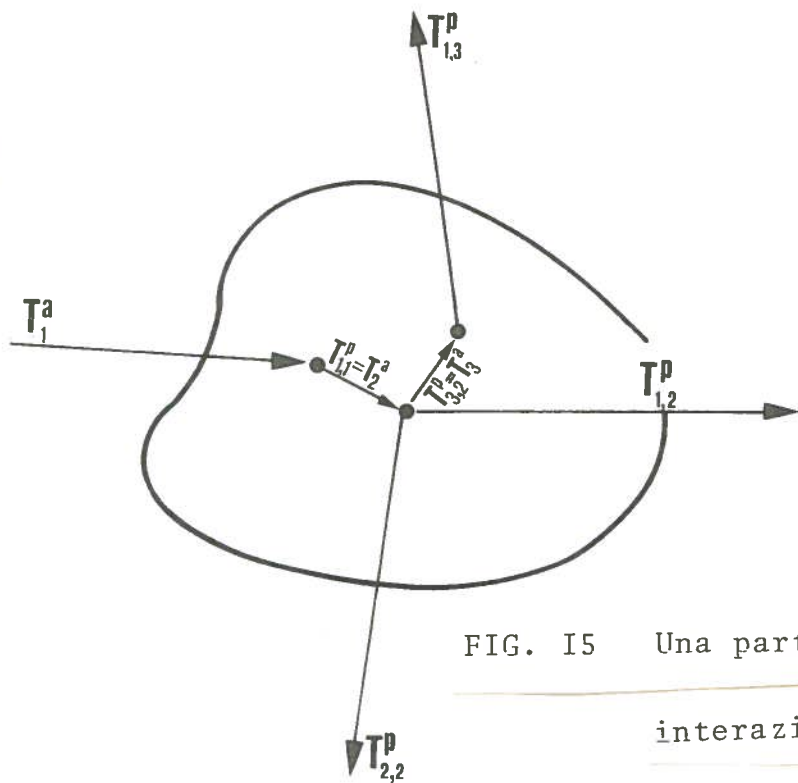


FIG. 15 Una particella che dà origine ad $N=3$ interazioni nel volume.

Osservando la Fig. 15 in cui e' riportato un esempio con tre interazioni che avvengono nel volume V, si puo' notare che a tutti i termini T_j^a eccetto il primo (T_1^a), corrispondono termini identici del tipo T_{ij}^p , che si elidono quindi a vicenda nella (21); la somma dei contributi diventa percio' :

$$\sum_1^N \Delta \epsilon_j = T_1^a - \sum_{ij} T_{ij}^p + \sum_1^N Q_j \quad (22)$$

dove la $\sum_{ij} T_{ij}^p$ rappresenta la somma delle energie cinetiche delle particelle ionizzanti che non subiscono una successiva interazione (avendone pero' subita almeno una), e quindi escono dal volume. Di seguito pertanto attribuiremo tale sommatoria ad un unico indice "m".

Per semplicita' facciamo il seguente cambio di notazione:

$$T_1^a = T^{in} \quad (23)$$

$$T_{ij}^p = T_m^{out} \quad (24)$$

e riscriviamo percio' la (22) come segue:

$$\sum_1^N \Delta \epsilon_j = T^{in} - \sum_m T_m^{out} + \sum_1^N Q_j \quad (25)$$

Mentre T_{in} , che compare nella definizione dell'ICRU, e' l'energia cinetica di una qualsiasi particella ionizzante entrante nel volume, T^{in} e' l'energia cinetica di una particella ionizzante che entra nel volume, dando pero' origine ad almeno un'interazione; analogamente T^{out} differisce dall'equivalente notazione ICRU, poiche' rappresenta l'energia cinetica di una particella ionizzante uscente dal volume dopo aver subito al suo interno almeno un'interazione.

Il caso piu' generale si avra' quando n particelle ionizzanti entrano nel volume V e ciascuna di esse da' origine a N interazioni.

La somma di tutti i contributi energetici sara' allora la somma di n termini analoghi alla (25) e si puo' scrivere come segue:

$$\sum_1^n k \left(\sum_1^{N_n} j \Delta \epsilon_j \right)_k = \sum_1^n k \left(T_k^{in} - \sum_m T_m^{out} + \sum_1^{N_n} j \cdot \alpha_j \right)_k = \sum_1^n k T_k^{in} - \sum_1^n k \sum_m T_{mk}^{out} + \sum_1^n k \sum_1^{N_n} j \alpha_{jk} \quad (26)$$

All' interno della $\sum_1^n k$ sono ovviamente compresi anche i processi di decadimento radioattivo. In corrispondenza al valore di K che individua tale processo, si ha come già visto, $T_k^{in} = 0$.

Si può a questo punto dimostrare facilmente che la quantità espressa nella (26) è uguale all' energia impartita ϵ nel volume V . Infatti:

$$1) \quad \sum_1^n k T_k^{in} = \sum T_{in} - \sum T'_{in} \quad (27)$$

dove $\sum T'_{in}$ è la somma delle energie cinetiche di tutte le particelle ionizzanti che entrano nel volume V e non danno origine ad alcuna interazione;

$$2) \quad \sum_1^n k \sum_m T_{mk}^{out} = \sum T_{out} - \sum T'_{out} \quad (28)$$

ove $\sum T'_{out}$ è la somma delle energie cinetiche di tutte le particelle ionizzanti che escono dal volume V senza aver subito alcuna interazione;

$$3) \quad \sum_1^n k \sum_1^{N_n} j \alpha_{jk} = \sum \alpha \quad (29)$$

Sostituendo tali relazioni nella (26), si ha:

$$\sum_1^n k \sum_1^{N_n} j \Delta \epsilon_{jk} = \sum T_{in} - \sum T'_{in} - \sum T_{out} + \sum T'_{out} + \sum \alpha$$

e poiché evidentemente:

$$\sum T'_{in} = \sum T'_{out}$$

$$\text{si ha: } \sum_1^n k \sum_1^{N_n} j \Delta \epsilon_{jk} = \sum T_{in} - \sum T_{out} + \sum \alpha = \epsilon \quad (30)$$

Quindi ϵ puo' essere scritta come una somma di contributi elementari ciascuno dei quali dipende solo dalle caratteristiche della reazione considerata.

Prima di passare all' analisi dei singoli contributi $\Delta\epsilon$ classificati a secondo del Q-valore della reazione che da' loro origine, esaminiamo in che modo ϵ dipende dal tempo e dal volume di definizione. Preliminare a tale esame e' la definizione di contemporaneita' di due contributi $\Delta\epsilon$.

Poiche' l'obiettivo e' valutare gli effetti biologici delle radiazioni, ricordiamo brevemente come viene degradata l'energia in un campione biologico.

La risposta del mezzo all' irradiazione si manifesta in tre stadi temporalmente successivi e distinti (ref. 22).

1) Stadio fisico

La radiazione produce lungo la sua traccia molecole ionizzate ed eccitate, dette "prodotti primari", caratterizzati da una distribuzione spaziale non uniforme. La durata di questo stadio e' dell'ordine di 10^{-13} secondi (ref. 23).

2) Stadio fisico-chimico.

I prodotti primari, molto instabili, si modificano spontaneamente o danno luogo a reazioni secondarie, con la formazione di specie chimiche molto attive (radicali liberi). Questo stadio si conclude in 10^{-10} , 10^{-11} secondi dal passaggio della radiazione (ref. 24).

3) Stadio chimico.

Raggiunto l'equilibrio termico i prodotti precedentemente formati reagiscono fra di loro o con le molecole circostanti dando origine anche a nuovi tipi di molecole. Alcune di queste sono stabili, altre reagiscono fra di

loro, finche' si raggiunge uno stato di equilibrio chimico. La durata di tale stadio e' dell'ordine di 10^{-8} secondi. Le modificazioni indotte lungo i tre stadi producono il danno biologico.

Possiamo considerare contemporanei due contributi $\Delta \epsilon$ nel volume V quando sono separati da un intervallo di tempo inferiore a 10^{-8} secondi, che e' quello caratteristico dello stadio chimico: infatti le specie chimiche attive create dai due depositi energetici non interagiscono tra di loro prima di 10^{-8} secondi e quindi, all'interno di questo intervallo di tempo, l'evoluzione delle reazioni chimiche (e del danno biologico) non dipende dalla separazione temporale dei contributi energetici stessi. D'altra parte, a meno di situazioni particolari connesse con la creazione di stati instabili, i contributi hanno una separazione temporale certamente inferiore a 10^{-8} secondi; infatti il tempo piu' lungo di attraversamento di un micro-volume ($d \leq 1 \mu\text{m}$) da parte di una particella ionizzante (nel materiale biologico questa situazione corrisponde a ioni ^{16}O di energia $\cong 10$ eV) e' dell'ordine di 10^{-10} sec.

Le stesse considerazioni che ci hanno consentito di distinguere la contemporaneita' o meno dei contributi energetici ci consentono ora di affermare che le sommatorie $\sum_1^N \Delta \epsilon_j$, (relazione (22)), e $\sum_1^{Nn} \Delta \epsilon_j$, (relazione (26)), sono indipendenti dal tempo, mentre dipendono dal volume di definizione. Una dipendenza temporale (oltre che volumetrica) della energia impartita e' introdotta invece dalla sommatoria \sum_1^n sul numero di particelle ionizzanti entranti, il cui numero totale n dipende dall'intervallo di tempo e dal volume presi in considerazione.

Da ultimo si tenga presente che i contributi energetici dovuti a decadimento di stati instabili (vita media maggiore di 10^{-8} sec.) debbono essere considerati come i decadimenti radioattivi, ossia contribuiscono a determinare n e non N . L'analisi fin qui condotta ci servira' per definire

in modo non equivoco il concetto di "evento".

Passiamo ora ad esaminare i singoli contributi $\Delta \mathcal{E}$, legati ad interazioni con $Q < 0$, $Q = 0$, $Q > 0$).

2.5.3 Interazioni con $Q < 0$

In questo caso la massa a riposo totale del sistema viene aumentata nel processo, si tratta cioè di un processo di interazione in cui una parte della energia cinetica della particella primaria viene trasformata in massa a riposo di nuclei o particelle elementari.

Si può allora scrivere:

$$\Delta \mathcal{E} = T^a - \sum_i T^p_i - |Q| \quad (31)$$

$\Delta \mathcal{E}$ è perciò uguale a quella parte di energia della radiazione incidente che è stata convertita in forme diverse da energia cinetica ed energia a riposo di nuclei e particelle elementari; $\Delta \mathcal{E}$ è perciò l'energia di tutte le particelle non ionizzanti che emergono dalla reazione.

Esempio (Fig.16):

Nella creazione di una coppia e^+ , e^- , la massa a riposo subisce un aumento pari a $2m_0 C^2$, se m_0 è la massa dell'elettrone; in questo caso $Q = -2m_0 C^2$ ove C è la velocità della luce nel vuoto.

Se l'energia T_r del nucleo di rinculo non consente processi di ionizzazione (particella non ionizzante) si ha:

$$\Delta \mathcal{E} = h\nu - (T_+ + T_-) - 2m_0 C^2$$

con:

$$T_+ + T_- = h\nu - 2m_0c^2 - T_r$$

da cui:

$$\Delta E = T_r \cong 0$$

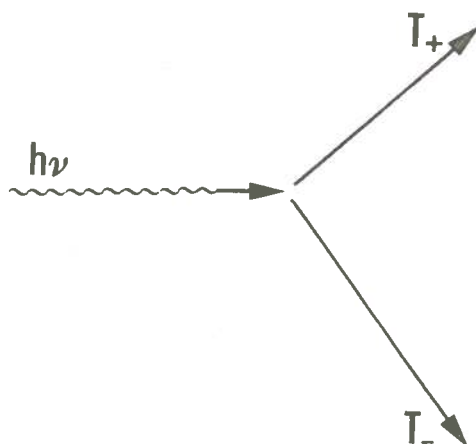


FIG. I6 Esempio di interazione a Q-valore negativo: creazione di una coppia $e^+ e^-$.

2.5.4 Interazioni con $Q > 0$

La massa totale del sistema diminuisce nel processo e si converte in energia, che principalmente compare come energia di particelle ionizzanti.

In questo caso:

$$\Delta E = T^a - \sum_i T_i^p + Q \quad (32)$$

Se tutta l'energia liberata per la variazione della massa a riposo del sistema, che è Q , viene convertita in energia cinetica di particelle ionizzanti, si ha:

$$\sum_i T_i^p = T^a + Q$$

e quindi $\Delta \mathcal{E} = 0$.

In generale $\Delta \mathcal{E}$ e' quella parte di energia a riposo liberata, non convertita in energia cinetica di particelle ionizzanti.

Esempio:

In un decadimento nucleare spontaneo si ha $Q > 0$ e $T^a = 0$:

$$\Delta \mathcal{E} = Q - \sum_i T_i^p$$

$\Delta \mathcal{E}$ e' percio' uguale all'energia T_r del nucleo di rinculo piu' le eventuali variazioni nell'energia di legame degli elettroni.

Se il valore di T_r non consente processi di ionizzazione, esso non contribuisce alla sommatoria e contribuisce percio' a $\Delta \mathcal{E}$.

Se invece il valore di T_r e' tale da poter considerare il nucleo a sua volta particella ionizzante, allora T_r deve essere incluso in $\sum_i T_i^p$ e non contribuisce a $\Delta \mathcal{E}$.

In ogni caso $\Delta \mathcal{E}$ rappresenta un contributo energetico piccolo ($\Delta \mathcal{E} \cong 0$).

2.5.5 Interazioni con $Q = 0$

In questo caso non si hanno variazioni nella massa totale del sistema e:

$$\Delta \mathcal{E} = T^a - \sum_i T_i^p \quad (33)$$

$\Delta \mathcal{E}$ coincide cioe' con quella parte dell'energia della particella che e' stata convertita in forme diverse dall'energia cinetica di particelle ionizzanti. In questa categoria rientrano tutti i processi di interazione diretta con gli elettroni atomici, nei quali non e' piu' trascurabile il contributo a $\Delta \mathcal{E}$ dovuto a: eccitazioni, variazioni di energia di legame mo-

lecolare, calore, luce visibile, ecc.

In Fig. 17 e' esemplificata una tipica interazione con gli orbitali elettronici, in cui una particella carica di energia cinetica T_1^a emerge dall'interazione ionizzante con energia $T_1^p = T_1^a - T$, ove T e' l'energia persa dalla particella; in seguito al processo di ionizzazione vengono prodotti un fotone di energia E_k , un raggio δ ed un elettrone Auger. Si ha:

$$\Delta E = T_1^a - \sum_i^4 T_i^p = T - T_\delta - E_k - T_{auger}$$

Dalla precedente analisi si puo' concludere che i processi di maggior interesse ai fini della valutazione del danno biologico sono quelli con $Q = 0$, dato il loro contributo alla energia impartita \mathcal{E} .

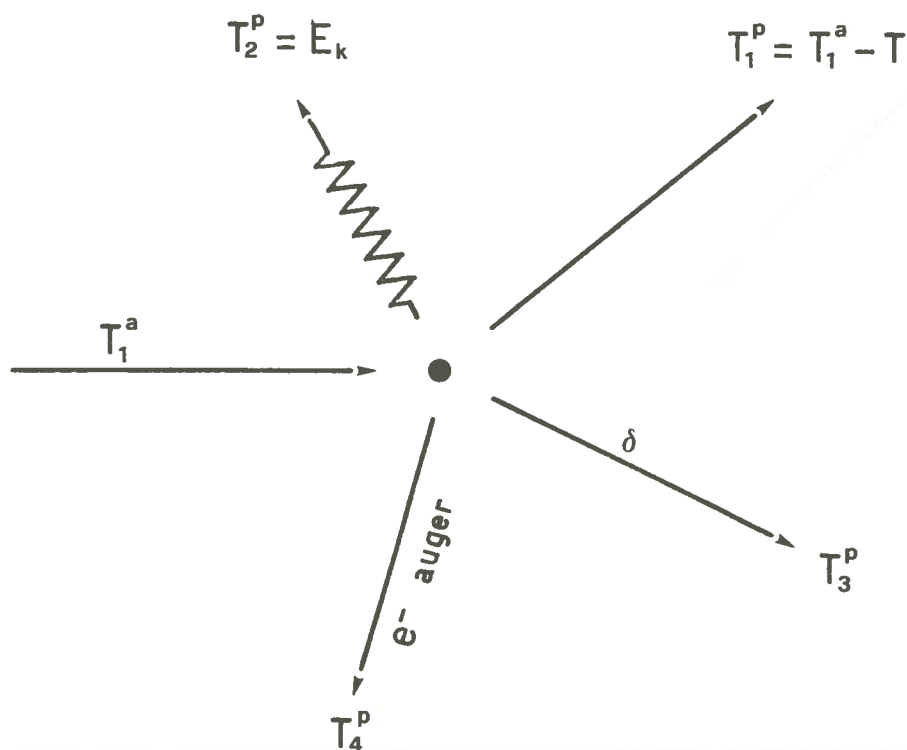


FIG. 17 Esempio di interazione a Q-valore nullo: una particella carica di energia cinetica T_1^a interagisce con gli orbitali elettronici e dà origine ad un fotone di energia E_k , un raggio δ ed un elettrone Auger; la particella carica incidente emerge dall'interazione con energia cinetica $T_1^p = T_1^a - T$.

2.6 Definizione di "evento"

Si e' dimostrato che la grandezza "energia impartita" e' riconducibile ad una somma di contributi elementari $\Delta \epsilon$ indipendenti dal tempo e dal volume di definizione. Nella pratica sperimentale tuttavia, non si ha mai a che fare con i contributi $\Delta \epsilon$, ma sempre con la grandezza ϵ e le sue grandezze derivate; rimane percio' il problema della dipendenza di ϵ dall'intervallo di tempo a cui essa si riferisce e dal volume.

Per eliminare la dipendenza temporale dell'energia impartita, si ricorre alla definizione di "evento".

Secondo H.H.Rossi un "evento di deposizione di energia", o piu' brevemente, un "evento" (ref. 25), e' il "passaggio essenzialmente istantaneo di una particella carica attraverso o vicino ad un volume di riferimento, che dia origine nel volume stesso ad un assorbimento di energia dovuto direttamente alla particella primaria e/o alle sue secondarie" (Fig.18).

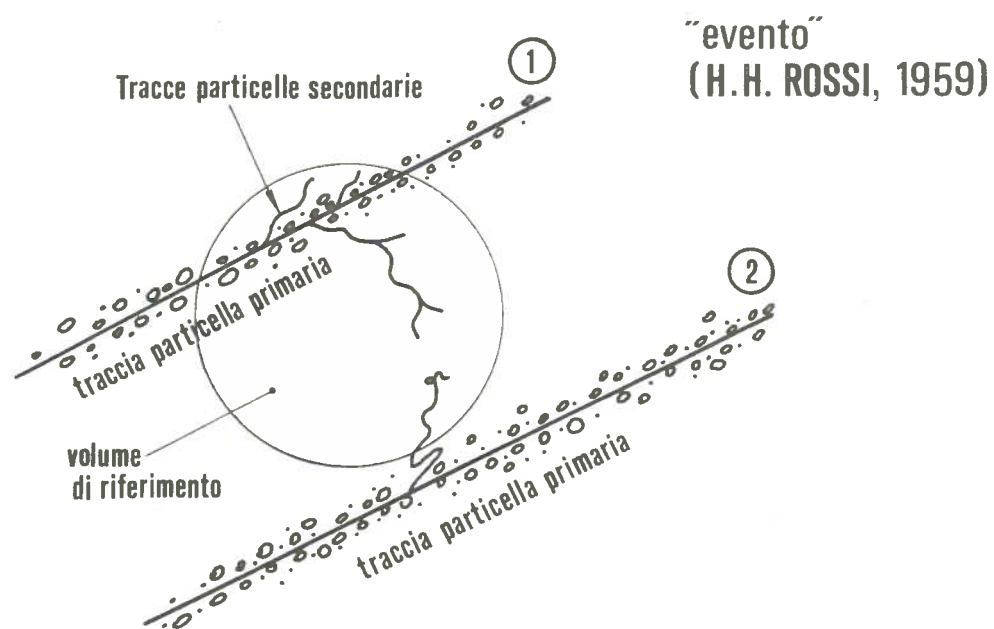


FIG. 18

Tale definizione, che e' ancora alla base delle tecniche di calcolo e sperimentali della microdosimetria, e' per molti versi insoddisfacente, sia perche' si riferisce solo a particelle cariche, sia perche' l'espressione "essenzialmente istantaneo" non e' precisa: dipende ad esempio dalle dimensioni del volume preso in considerazione, dalla velocita' della particella carica, ecc.

L'analisi fin qui condotta sul significato della grandezza \mathcal{E} ci permette pero' di suggerire una piu' chiara definizione di evento:

"Evento e' l'energia impartita al volume di definizione da una particella ionizzante entrante in esso o da un decadimento radioattivo al suo interno".

In tal caso \mathcal{E} e':

$$\mathcal{E} = \sum_1^N j \Delta \mathcal{E}_j = T^{in} - \sum_m T_m^{out} + \sum_1^N j \alpha_j \quad (34)$$

ove i simboli hanno il medesimo significato che nell'equazione (25) ed \mathcal{E} e' indipendente dal tempo. Questa equazione consente il calcolo e la misura di "singoli eventi", ed il risultato e' uno spettro energetico di "singolo evento". Tale spettro una volta normalizzato (vedi par. seguente) e' caratteristico della radiazione incidente, poiche' e' indipendente dalla dose e dalla velocita' di dose. Esso dipende solo dal volume di definizione, che diviene oggetto dello studio teorico e sperimentale della microdosimetria.

In generale \mathcal{E} e' una somma di singoli eventi, ed e' data dall'equazione:

$$\begin{aligned} \mathcal{E} &= \sum_1^n k \left(\sum_1^{N_n} j \Delta \mathcal{E}_j \right)_k = \sum_1^n k \left(T^{in} - \sum_m T_m^{out} + \sum_1^{N_n} j \alpha_j \right)_k = \\ &= \sum_1^n k T_k^{in} - \sum_1^n k \sum_m T_{mk}^{out} + \sum_1^n k \sum_1^{N_n} j \alpha_{jk} \end{aligned} \quad (35)$$

In seguito alla definizione di ϵ , l'I.C.R.U nel 1963 modifico' anche la definizione di dose assorbita D , come e' illustrato nell'appendice I.

2.7 Energia lineale y

Si definisce come energia lineale y , detta anche "dimensione dell'evento", il rapporto fra il singolo evento (34) e la corda media \bar{d} del volume di definizione, ove per corda media si intende la media di tutte le possibili corde che attraversano il volume stesso.

Per volumi convessi $\bar{d} = 4V/S$, ove V e' il volume ed S l'area della superficie del volume.

$$y = \frac{\epsilon}{\bar{d}} = \frac{\epsilon S}{4V} \quad (36)$$

Nel caso di un volume sferico, che e' il piu' importante perche' le sue proprieta' di isotropia semplificano il calcolo degli spettri microdosimetrici (ref. 26), $\bar{d} = 2d/3$, ove d e' il diametro della sfera.

y , dimensionalmente analogo al potere di frenamento, e' una grandezza stocastica, poiche' lo e' ϵ .

Percio' per essa si possono definire funzioni di distribuzione e densita' di probabilita'.

2.8 Funzioni di distribuzione $F(y)$ e $D(y)$

Funzioni densita' di probabilita' $f(y)$ e $d(y)$

Indichiamo con $F(y)$ la probabilita' che un evento abbia dimensioni minori od uguali ad y :

$$F(y) = P(y' \leq y) \quad (37)$$

da essa deriviamo la funzione densita' di probabilita':

$$f(y) = \frac{dF(y)}{dy} \quad (38)$$

cosicche' $f(y)dy$ e' uguale alla frazione di eventi con dimensioni comprese fra y e $y + dy$.

Per definizione:

$$\int_0^{\infty} f(y) dy = 1 \quad (39)$$

La dimensione media dell'evento e' il primo momento della funzione densita' di probabilita' $f(y)$:

$$\bar{y}_F = \int_0^{\infty} y f(y) dy \quad (40)$$

Come vedremo, \bar{y}_F e' un parametro importante per definire la qualita' di una radiazione.

Oltre ad $f(y)$, che descrive come si distribuiscono le dimensioni dei depositi di energia rilasciati all'interno del volume irradiato, ha particolare importanza in microdosimetria ed in radiobiologia, conoscere in che modo viene rilasciata la dose D nel volume, o meglio in che modo in esso la dose D viene ripartita fra gli eventi di diverse dimensioni.

Si definisce allora la funzione di distribuzione:

$$D(y) = P_D(y' \leq y) \quad (41)$$

ove $P(y' \leq y)$ e' la probabilita' che la dose sia rilasciata da eventi di dimensione y' minore o uguale ad y , e la sua derivata:

$$d(y) = \frac{dD(y)}{dy} \quad (42)$$

in modo che $d(y)dy$ rappresenti la frazione di dose rilasciata nel volume da eventi la cui dimensione sia compresa fra y e $y + dy$. Anche per $d(y)$ si ha:

$$\int_0^{\infty} d(y) \cdot dy = 1 \quad (43)$$

La funzione densita' di probabilita' $d(y)$ e' naturalmente collegata con la $f(y)$; si puo' scrivere infatti :

$$d(y)dy \propto y f(y)dy \quad (44)$$

cioe' la frazione di dose rilasciata da eventi le cui dimensioni sono comprese fra y e $y + dy$ e' proporzionale alla frazione di eventi le cui dimensioni cadono in quell'intervallo, moltiplicata per la dimensione dell'evento.

La costante di proporzionalita' si ricava imponendo le condizioni di normalizzazione:

$$K \int_0^{\infty} f(y) \cdot y \cdot dy = 1 \quad (45)$$

da cui:

$$K = \frac{1}{\bar{y}_F} \quad (46)$$

e percio':

$$d(y) = \bar{y}_F^{-1} \cdot y f(y) \quad (47)$$

Possiamo ricavare un altro valor medio significativo per definire la qualita' della radiazione, \bar{y}_D :

$$\bar{y}_D = \int_0^{\infty} y d(y) dy = \frac{1}{\bar{y}_F} \int_0^{\infty} y^2 f(y) dy \quad (48)$$

\bar{y}_D ci dice qual'e' il valor medio della y a cui viene rilasciata la dose D .

E' importante specificare la varianza delle distribuzioni, che ci permette di capire quanto buone siano le stime date dai valori medi.

Allora per $f(y)$:

$$\begin{aligned}\sigma_F^2 &= (\bar{y}_F^2) - (\bar{y}_F)^2 = \int_0^\infty y^2 f(y) dy - (\bar{y}_F)^2 = \\ &= \int_0^\infty \bar{y}_F y d(y) dy - (\bar{y}_F)^2 = \bar{y}_F \cdot \bar{y}_D - (\bar{y}_F)^2 = \quad (49) \\ &= (\bar{y}_F)^2 \left(\frac{\bar{y}_D}{\bar{y}_F} - 1 \right)\end{aligned}$$

da cui:

$$\frac{\sigma_F^2}{\bar{y}_F^2} = \frac{\bar{y}_D}{\bar{y}_F} - 1 \quad (50)$$

e per $d(y)$:

$$\begin{aligned}\sigma_D^2 &= (\bar{y}_D^2) - (\bar{y}_D)^2 = \\ &= \int_0^\infty y^2 d(y) dy - (\bar{y}_D)^2\end{aligned} \quad (51)$$

dove l'integrale nella (51) e' proporzionale al terzo momento della $f(y)$.

Si ottiene:

$$\frac{\sigma_D^2}{(\bar{y}_D)^2} = \frac{\int_0^\infty y^2 d(y) dy}{(\bar{y}_D)^2} - 1 \quad (52)$$

Come si vede σ_D^2 non e' riconducibile ad un'espressione semplice del tipo della (49); da un esame della (50) si vede che \bar{y}_D caratterizza d'altra parte la varianza della distribuzione $f(y)$.

Si vedra' in seguito che la coppia di valori \bar{y}_F e \bar{y}_D rappresenta una possibile specificazione biparametrica della qualita' di una radiazione; per il momento ricordiamo solo che le due medie sono definibili per qualsiasi tipo di radiazione.

In Fig. 19 e 20 sono riportati due grafici che mettono in evidenza la dipendenza energetica di \bar{y}_F ed \bar{y}_D nel caso di neutroni che incidano su cavita' di diametri diversi e di composizione analoga al tessuto umano mol-

le (ref. 16). I calcoli sono stati eseguiti in approssimazione c.s.d.a. (linea continua), ed usando il metodo Monte Carlo (linea punteggiata).

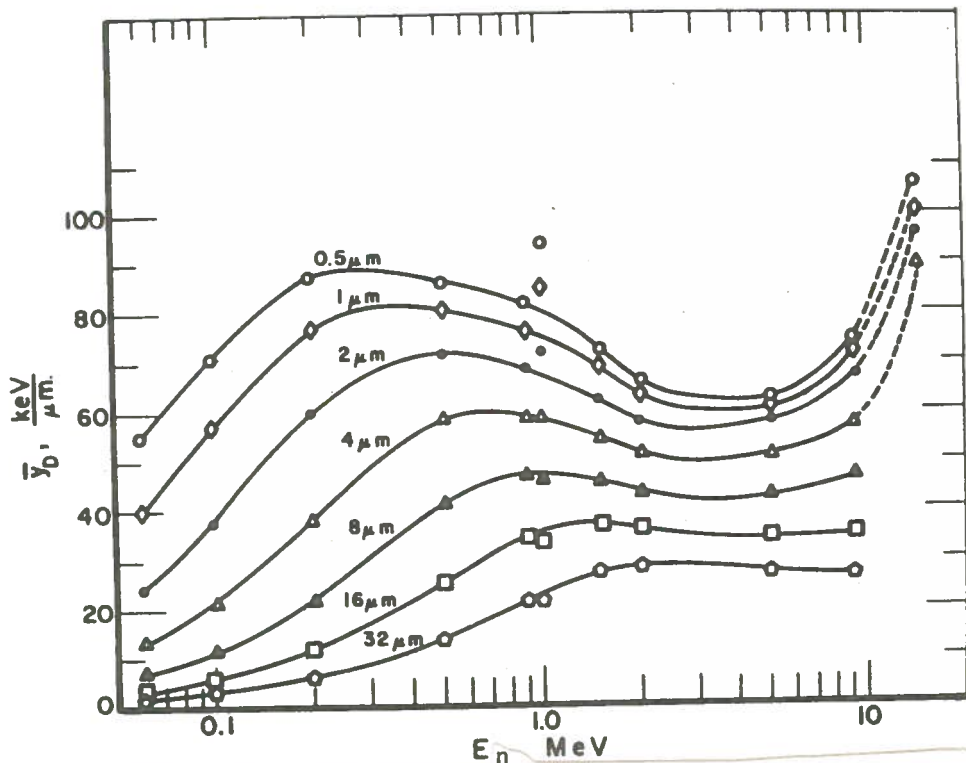


FIG. 19 \bar{y}_D in funzione dell'energia dei neutroni incidenti su materiale T.E. per vari diametri della cavità. (Caswell & Coyne, Proc. V Symp. on Microdos., p. 97, EUR-5452).

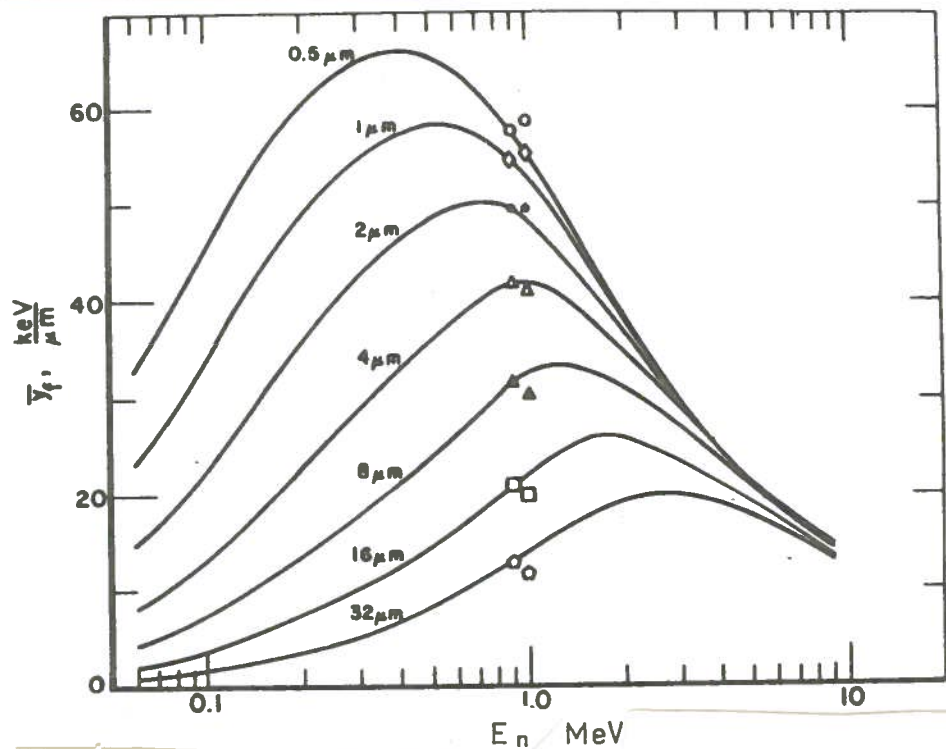


FIG. 20 \bar{y}_F in funzione dell'energia dei neutroni incidenti su materiale T.E. per vari diametri della cavità. (Caswell & Coyne, Proc. V Symp. on Microdos., p. 97, EUR-5452).

Gli andamenti delle curve ed in particolare la presenza di massimi e minimi, non sono di facile spiegazione essendo il risultato di una somma complessa di contributi energetici dovuti ai diversi ioni generati dai neutroni nel tessuto. Per mettere in evidenza questo aspetto, sono riportati in Fig. 21 a titolo di esempio gli spettri energetici di rallentamento degli ioni prodotti in tessuto da neutroni di 1 MeV. Come si può vedere pur

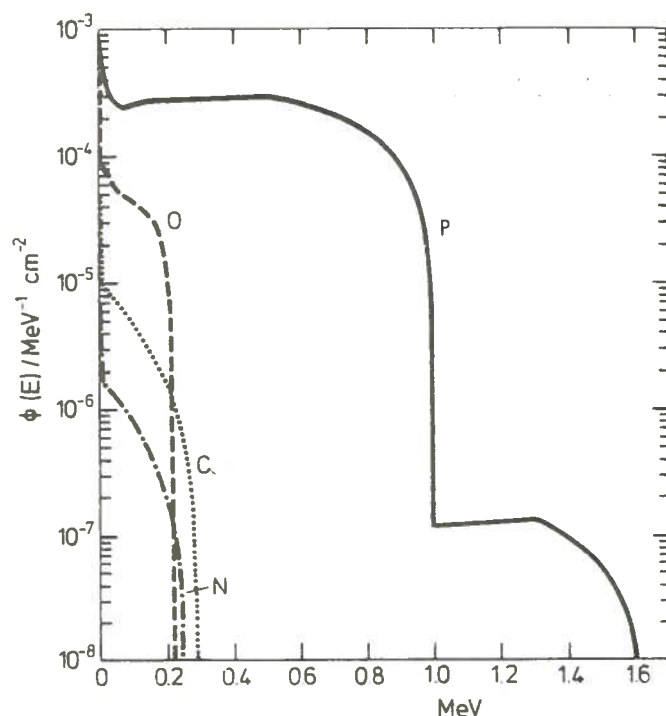


FIG. 21 Spettro di rallentamento di particelle cariche secondarie per una fluensa di 1 neutrone/cm² e per neutroni da 1 MeV incidenti su materiale T.E. (Caswell & Coyne, Rad. Res., 52, 448, 1972) essendo dominante il contributo dei protoni, gli ioni pesanti (C, N, O,) giocano un ruolo non trascurabile. Esso cresce all'aumentare dell'energia dei neutroni, come risulta evidente dalla Fig. 22.

Come si vede ad energie superiori a 5 MeV di neutroni, la frazione di dose rilasciata dagli ioni pesanti è rilevante al punto da causare un nuovo incremento di \bar{y}_D (Fig. 19). Le curve che descrivono l'andamento di \bar{y}_D in funzione dell'energia dei neutroni (Fig. 20) subiscono invece solo una attenuazione della pendenza per energie dei neutroni superiori a 5 MeV:

cio' e' intuibile poiche' \bar{y}_F e' proporzionale al primo momento della funzione di distribuzione $f(y)$ e percio' gli alti valori di y (dovuti agli eventi rilasciati dagli ioni pesanti) hanno un peso minore in esso che nel secondo momento (proporzionale ad \bar{y}_D). Dall'analisi della figura (23) inoltre possiamo dire che per qualsiasi energia dei neutroni, \bar{y}_D decresce allo

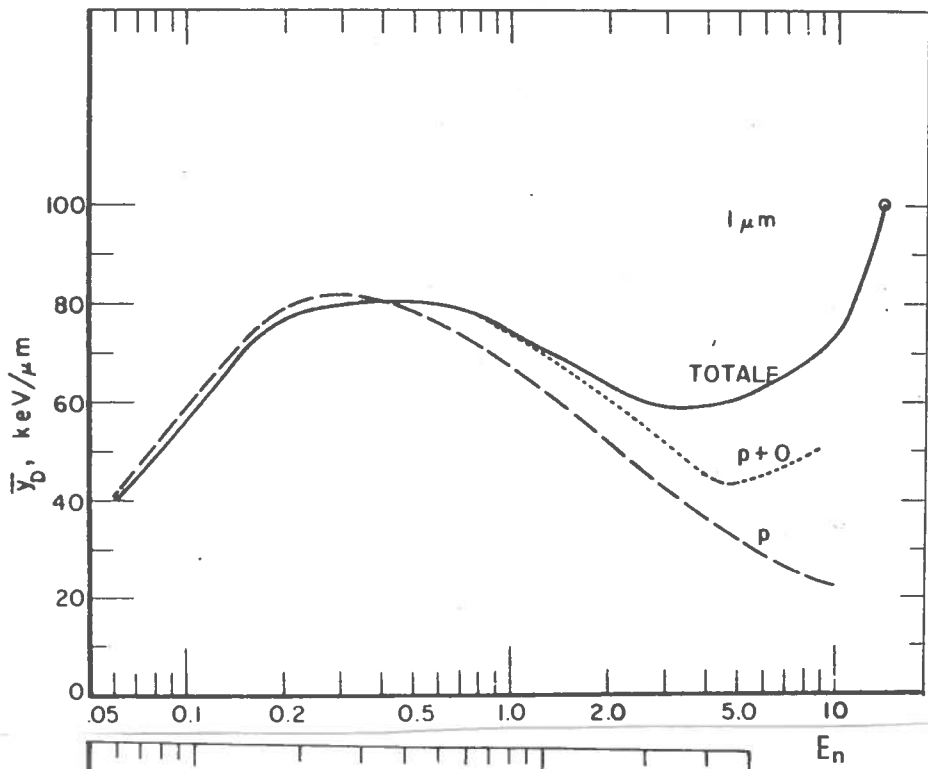


FIG. 22 \bar{y}_D per una cavità di 1 micron di diametro in funzione della energia dei neutroni incidenti su materiale T.E. \bar{y}_D é ricavato per protoni, protoni+ioni O, e per tutte le particelle secondarie. (Caswell & Coyne, Proc. V Symp. on Microdos., p. 97, EUR-5452). L'energia dei neutroni é espressa in MeV.

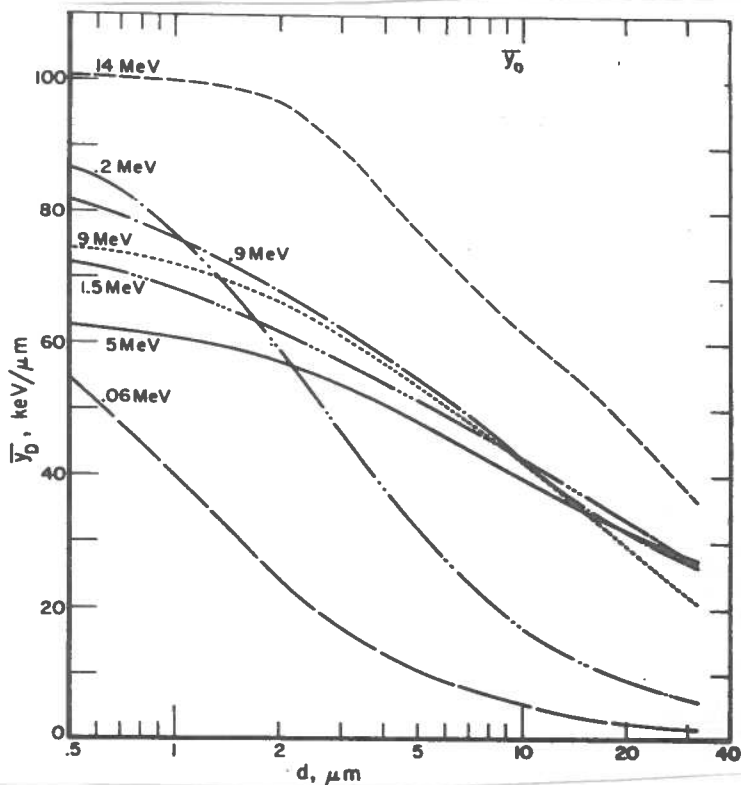


FIG. 23 \bar{y}_D per neutroni di varie energie incidenti su materiale T.E. in funzione del diametro della cavità. La curva tratteggiata trascura lo straggling. (Caswell & Coyne, Proc. V Symp. on Microdos., p. 97, EUR-5452).

aumentare del diametro. Questo punto e' particolarmente interessante perche' consente di avere un'idea di quale puo' essere l'energia lineale media a cui viene depositata la dose D, in vari tipi di strutture biologiche sensibili alle radiazioni.

2.9 Energia specifica z

Funzioni di distribuzione e densita' di probabilita' associate

L'energia specifica z e' definita come il rapporto fra l'energia impartita (vedi eq. 35) e la massa m contenuta nel volume di riferimento.

$$z = \frac{E}{m} \quad (53)$$

z e' percio' una densita' di energia ed e' dimensionalmente analoga alla dose D.

Riprendiamo in considerazione la figura (5).

Si puo' dire che z descrive la zona del grafico in cui sono evidenti le fluttuazioni del deposito di energia. z e' percio' una grandezza stocastica.

A differenza di y definita per un singolo evento e percio' indipendente dalla dose assorbita, z si puo' definire anche nel caso in cui l'energia impartita ϵ sia dovuta ad n eventi, con $n > 1$. In questa situazione z e' percio' funzione della dose assorbita.

Consideriamo infatti un volume macroscopico irradiato, diviso in tanti volumetti di dimensioni dell'ordine del μm^3 . A basse dosi pochi volumi saranno coinvolti da un evento, e la maggioranza da nessuno (ref. 2): in tal

caso ϵ e' dovuta ad eventi singoli e percio' anche z , che in tal caso verra' indicata con z_1 .

All'aumentare della dose sempre nuovi volumi saranno interessati da almeno un evento e comincera' a presentarsi il caso, sempre piu' frequente al crescere della dose, di volumi colpiti piu' di una volta (Fig. 24).

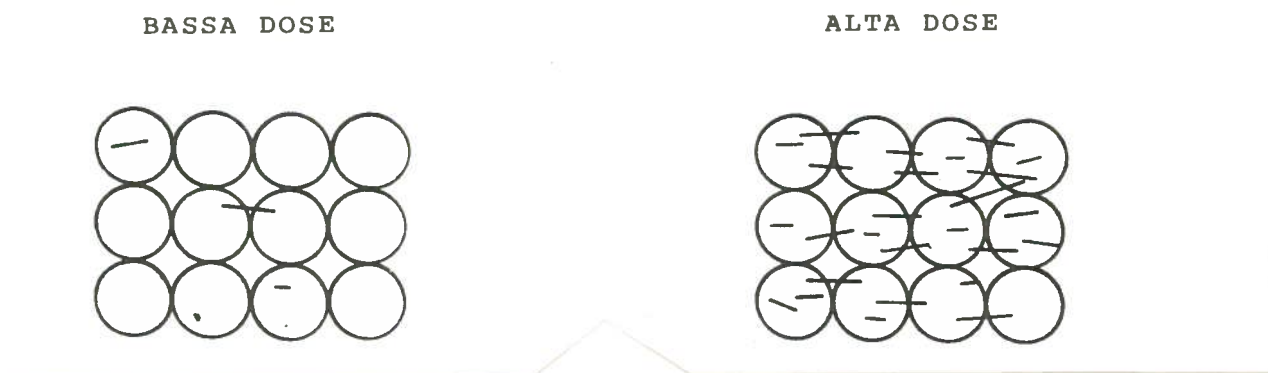


FIG. 24

In questa seconda eventualita', piu' complessa, sara' necessario tenere conto del fatto che z e' dovuta anche ad eventi multipli.

Definiamo a questo punto la funzione di distribuzione per z_1 , energia specifica di singolo evento:

$$F(z_1) = P(z'_1 \leq z_1) \quad (54)$$

che da' la probabilita' che z'_1 sia minore o uguale a z_1 , e la funzione densita' di probabilita' $f(z_1)$:

$$f(z_1) = \frac{dF(z_1)}{dz_1} \quad (55)$$

in modo tale che $f(z_1)dz_1$ rappresenti la frazione di eventi con energia specifica compresa fra z_1 e $z_1 + dz_1$. Per definizione:

$$\int_0^{\infty} f(z_1) dz_1 = 1 \quad (56)$$

L'energia specifica media e' data da:

$$\bar{z}_{1F} = \int_0^{\infty} z_1 f(z_1) dz_1 \quad (57)$$

Definiamo inoltre la funzione di distribuzione:

$$D(z_1) = P_0(z'_1 \leq z_1) \quad (58)$$

che da' la probabilita' che la dose sia rilasciata da eventi con $z'_1 \leq z_1$, e la sua derivata, la funzione densita' di probabilita':

$$d(z_1) = \frac{dD(z_1)}{dz_1} \quad (59)$$

sicche' $d(z_1)dz_1$ e' la frazione di dose rilasciata da eventi con z_1 compreso fra z_1 e $z_1 + dz_1$ con:

$$\int_0^{\infty} d(z_1)dz_1 = 1 \quad (60)$$

Anche dalla funzione $d(z_1)$ e' possibile ricavare una media significativa, \bar{z}_{1D} , che ci informa su qual'e' in media l'energia specifica a cui viene rilasciata la dose D :

$$\bar{z}_{1D} = \int_0^{\infty} z_1 d(z_1) dz_1 \quad (61)$$

La funzione $d(z_1)$ e' in relazione con $f(z_1)$ analogamente a quanto visto nel caso dell'energia lineale, nel modo seguente:

$$d(z_1)dz_1 \propto z_1 f(z_1) dz_1 \quad (62)$$

ovvero:

$$d(z_1) = k z_1 f(z_1) \quad (63)$$

Applicando le condizioni di normalizzazione si ottiene:

$$k = \frac{\int_0^{\infty} d(z_1) dz_1}{\int_0^{\infty} z_1 f(z_1) dz_1} = \frac{1}{\bar{z}_{1F}} \quad (64)$$

e perciò:

$$d(z_1) = \frac{1}{\bar{z}_{1F}} z_1 f(z_1) \quad (65)$$

da cui:

$$\bar{z}_{1D} = \frac{1}{\bar{z}_{1F}} \int_0^{\infty} z_1^2 f(z_1) dz_1 \quad (66)$$

La varianza della funzione di distribuzione in frequenza $f(z_1)$, si ricava come segue:

$$\sigma_{1F}^2 = (\bar{z}_{1F}^2) - (\bar{z}_{1F})^2 = \int_0^{\infty} z_1^2 f(z_1) dz_1 - (\bar{z}_{1F})^2 \quad (67)$$

che per la (66) diventa:

$$\bar{z}_{1F} \int_0^{\infty} z_1 d(z_1) dz_1 - (\bar{z}_{1F})^2 = \bar{z}_{1F} \cdot \bar{z}_{1D} - (\bar{z}_{1F})^2 \quad (68)$$

da cui:

$$\frac{\sigma_{1F}^2}{(\bar{z}_{1F})^2} = \frac{\bar{z}_{1D}}{\bar{z}_{1F}} - 1 \quad (69)$$

z_1 ed y sono per definizione legate da una relazione di proporzionalità, che per un volume sferico, diviene:

$$z_1 = y \frac{\bar{d}}{m} = y \frac{4}{\pi d^2 \rho} \quad (70)$$

Inoltre se la densità ρ è unitaria (in gr./cm^3), y è espresso in KeV/micron, il diametro d è espresso in micron, z_1 è espresso in Gray, si ha:

$$z_1 = 0.204 \frac{y}{d^2} \quad (71)$$

Analogamente a quanto fatto per z_1 , si possono definire le funzioni di distribuzione $f(z,D)$ e $d(z,D)$ anche per l'energia specifica z dovuta ad

eventi multipli. Tali distribuzioni, come preannunciato, dipendono dalla dose assorbita D .

Per il calcolo di $f(z,D)$ a partire dalla distribuzione $f(z_1)$ di singolo evento, rimandiamo all'appendice II.

Cio' che e' di fondamentale interesse sapere su $f(z,D)$ e $d(z,D)$, e' che esistono alcune semplici relazioni che legano i valori medi, la varianza della distribuzione in frequenza e la dose macroscopica D . Le elenchiamo di seguito:

$$\bar{z}_F = \int_0^{\infty} z f(z,D) dz = D \quad (72)$$

$$\bar{z}_D = \int_0^{\infty} z d(z,D) dz = \bar{z}_{1D} + D \quad (73)$$

$$\sigma_F^2 = \bar{z}_{1D} \cdot D \quad (74)$$

$$\bar{z}^2(D) = \int_0^{\infty} z^2 f(z,D) dz = \bar{z}_{1D} \cdot D + D^2 \quad (75)$$

Come si vede \bar{z}_{1D} e' il parametro che caratterizza la varianza della funzione $f(z,D)$.

Le relazioni precedenti sono importanti per la teoria dell'azione duale (ref. 29), un modello per l'interpretazione degli effetti delle radiazioni che verra' illustrato nel paragrafo seguente.

3. Grandezze microdosimetriche e qualita' di una radiazione
=====

3.1 Considerazioni generali

La migliore conferma della validita' dell'approccio della microdosimetria al problema della qualita' di una radiazione, viene dal fatto che le grandezze microdosimetriche, ed in particolare l'energia specifica media z , possono venir usate per l'interpretazione dell'andamento delle curve di sopravvivenza ricavate negli esperimenti di radiobiologia.

E' stato dimostrato (ref. 27) che le curve di sopravvivenza di colture cellulari di diverso tipo, irradiate in condizioni sperimentali anche molto diverse, possono sempre essere interpolate da una espressione analitica del tipo:

$$F(D) = e^{-(aD + bD^2)} = e^{-b\left(\frac{a}{b}D + D^2\right)} \quad (76)$$

ove $F(D)$ e' la frazione di sopravvivenza, D e' la dose assorbita e a e b sono due parametri che variano ampiamente a seconda delle condizioni sperimentali .

In particolare, numerosi esperimenti di radiobiologia (ref. 28), hanno messo in evidenza che le curve di sopravvivenza in funzione della dose relative alle radiazioni cosiddette di "basso LET" (radiazione x , γ , elettroni veloci, ecc.), possono essere interpretate da funzioni esponenziali il cui argomento contiene solo il termine quadratico nella dose D . Viceversa per le radiazioni ad "alto LET" (neutroni, ioni pesanti, ecc.) l'argomento della funzione esponenziale contiene soltanto il termine lineare nel-

la dose D.

Nel caso generale l'argomento e' un' opportuna combinazione lineare del termine lineare e quadratico in D, come nell'equazione (76).

Esiste un modello, che va sotto il nome di teoria dell'azione duale, che interpreta questi risultati sperimentali in base a sole considerazioni di carattere fisico, e da cui si ricava che il parametro a/b presente nell'argomento della funzione esponenziale e' proprio l'energia specifica media di singolo evento \bar{z}_{1D} . L'effetto biologico risulta cosi' collegato in modo semplice con una grandezza microdosimetrica.

Nel seguito la teoria dell'azione duale sara' esposta nelle sue caratteristiche principali trascurando di proposito i suoi aspetti piu' complessi.

Prima di entrare nei dettagli della teoria e' utile, ai fini di una migliore comprensione di quanto verra' detto, soffermarci brevemente su una grandezza di largo uso quale e' l'RBE, che consente di confrontare dati radiobiologici relativi ad esperimenti diversi.

A questo scopo si usa una radiazione di riferimento (radiazione x prodotta da un tubo a 250 KV o radiazione gamma del ^{60}Co) la cui dose assorbita D deve produrre gli stessi effetti biologici (end-point) della dose D dovuta alla radiazione in esame:

$$\text{RBE} = \frac{D_x}{D} \quad (77)$$

Come diretta conseguenza della forma delle curve di sopravvivenza, il rapporto D_x/D dipende dal valore di F a cui esso e' stato calcolato.

Percio' l'RBE e' funzione non solo del tipo di radiazione impiegata e dell'end-point biologico considerato, ma anche della dose D a cui viene calcolato.

3.2 Teoria dell'azione duale

In Fig.25 sono riportati i valori sperimentali di RBE in funzione della dose D per neutroni e diversi "end-point".

I coefficienti angolari delle rette riportate sono tutti compresi fra 0 e $-1/2$, valore quest'ultimo che si presenta per la maggioranza dei casi.

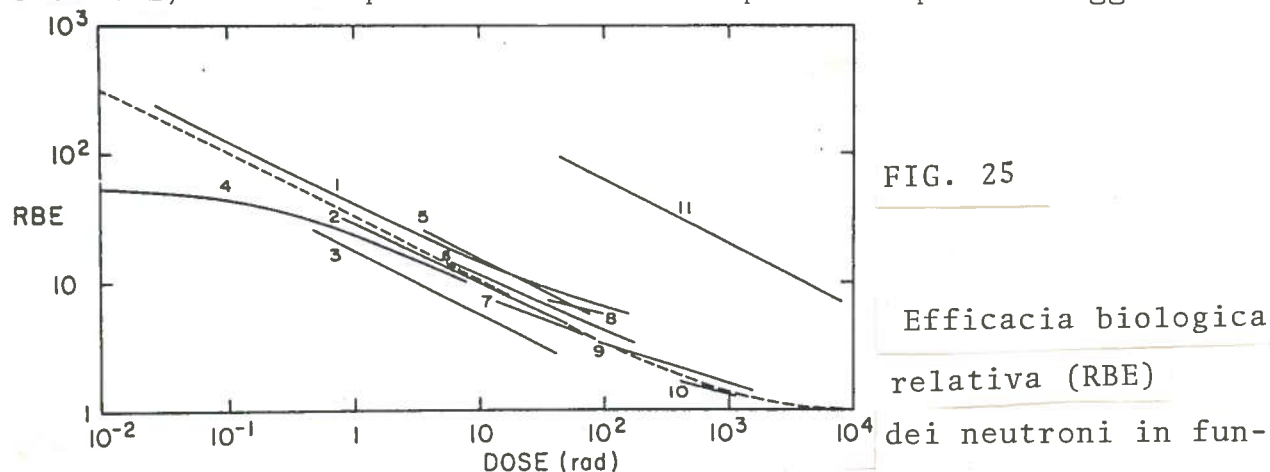


FIG. 25

Efficacia biologica
relativa (RBE)

dei neutroni in fun-

zione della dose neutronica assorbita per vari "end points" biologici. (A.M.Kellerer & H.H.Rossi, Current topics in Rad. Research Quarterly 8, 85, 1972):

- I : opacizzazione del cristallino di topo (430 KeV);
- 2 : opacizzazione del cristallino di topo (1.8 MeV);
- 3 : opacizzazione del cristallino di topo (14 MeV); (Batemann et al., 1972)./4 : Mutazioni del pelo di Tradescantia Stamen (da blu a rosa), (430 KeV); Sparrow et al./
- 5 : neoplasia mammaria nel ratto (neutroni di fissione); Vogel, 1969./6 : Aberrazioni cromosomiche in linfociti umani (neutroni di fissione); Biola et al./7 : Riduzione della crescita della radice di Vicia Faba in aerobiosi, (3.7 MeV); 8 : Riduzione della crescita della radice di Vicia Faba in aerobiosi, (3.7 MeV); Hall 1971./
- 9 : lesioni cutanee (uomo, ratto, maiale), (6 MeV); Field 1979./10 : Inattivazione delle cellule ghiandolari delle cripte intestinali nel topo (14 MeV); Withers et al., 1970./
- II : vari effetti sui semi di Zea Mais (neutroni di fissione) Smith et al., 1968.

Cio' sta ad indicare approssimativamente una dipendenza dell'RBE dei neutroni dall'inverso della radice quadrata della dose. Si puo' scrivere per-
cio', indipendentemente dal bersaglio biologico irradiato e dall'"end-point
considerato:

$$\text{RBE (neutroni)} = \sqrt{\frac{\lambda}{D_n}} \quad (78)$$

dove λ e' una costante e D la dose .

Risulta inoltre, da considerazioni microdosimetriche (vedi ref. 2)
che sotto i 1000 rad di neutroni, la probabilita' che una cellula sia
interessata da piu' di un evento di deposito energetico e' estremamente
bassa . Allora si puo' assumere che gli effetti a livello cellula-
re, siano prodotti da eventi singoli; per tale intervallo di dose e' giu-
stificato porre:

$$\omega = k_n D_n \quad (79)$$

ove ω e' il numero di lesioni elementari prodotte nella coltura cellulare
quando venga assorbita la dose D_n , e k_n una costante di proporzionalita'.

Tenendo conto della (77) e della (78) possiamo scrivere:

$$\frac{D_x}{D_n} = \sqrt{\frac{\lambda}{D_n}} \quad (80)$$

e quindi:

$$D_n = \frac{1}{\lambda} D_x^2 \quad (81)$$

sostituendo la (81) nella (79) otteniamo:

$$\omega = k_n \frac{1}{\lambda} D_x^2 \quad (82)$$

posto:

$$k = k_n / \lambda \quad (83)$$

si puo' scrivere una relazione che da' il numero di lesioni in funzione della dose sia per la radiazione neutronica sia per la radiazione di riferimento:

$$\omega = k \lambda D_n \quad (84)$$

per neutroni,

$$\omega = k D_x^2 \quad (85)$$

per radiazione x o gamma.

Si puo' concludere che dove abbiamo a che fare con eventi singoli nella cellula, il numero di lesioni elementari e' proporzionale al quadrato della dose per le radiazioni X e gamma, e semplicemente alla dose per i neutroni. Si assume allora che la (84) e la (85) siano casi particolari di una relazione piu' generale:

$$\omega(D) = k(\lambda D + D^2) \quad (86)$$

ove λ e' tanto piccolo per le radiazioni X e gamma da poter trascurare il termine lineare in D, mentre e' molto grande per i neutroni al punto da coprire la dipendenza quadratica di $\omega(D)$ dalla dose.

La teoria dell'azione duale si fonda su tre ipotesi:

- 1) L'effetto biologico dipende dal danno prodotto in strutture sensibili il cui diametro medio ha dimensioni dell'ordine di grandezza del micron. Cio' implica che bisogna tener conto della natura statistica del deposito di energia.
- 2) La deposizione di energia produce nella cellula delle "sublesioni", il cui numero ω_{sub} e' proporzionale all'energia specifica z:

$$\omega_{sub} \propto z \quad (87)$$

Le sublesioni possono essere riparate e percio' non essere direttamente responsabili dell'effetto biologico.

3) Due sublesioni possono accumularsi e dare origine ad una lesione elementare non riparabile, e percio' connessa con il danno biologico. Il numero di lesioni elementari e' percio' proporzionale al quadrato dell'energia specifica z :

$$\omega(z) = K z^2 \quad (88)$$

Cio' che si vuole calcolare e' il numero medio di lesioni elementari prodotte nel volume di riferimento in funzione della dose. Per ottenerlo e' sufficiente ricordare che alla dose D gli eventi di energia specifica z si distribuiscono secondo la funzione densita' di probabilita' $f(z,D)$. Percio' il numero medio di lesioni $\omega(D)$ alla dose D sara' dato dall'integrale della funzione $\omega(z)$, (vedi eq. (88)), su tutti i valori possibili di z , pesata con la funzione $f(z,D)$. Poiche' per definizione la $f(z,D)$ e' normalizzata, $\omega(D)$ sara':

$$\omega(D) = \int_0^{\infty} \omega(z) \cdot f(z,D) dz \quad (89)$$

Sostituendo la (88) nella (89) otteniamo:

$$\omega(D) = K \int_0^{\infty} z^2 \cdot f(z,D) dz = K \cdot \bar{z}^2(D) \quad (90)$$

cioe' $\omega(D)$ e' proporzionale al secondo momento della funzione densita' $f(z,D)$. Ma poiche' :

$$\bar{z}^2(D) = \bar{z}_{10} \cdot D + D^2 \quad (91)$$

(vedi eq. (75)), allora:

$$\omega(D) = K (\bar{z}_{10} \cdot D + D^2) \quad (92)$$

ove \bar{z}_{10} e' l'energia specifica media in dose per l'evento singolo.

In radiobiologia il processo di produzione di un danno (morte cellulare, aberrazione cromosomica, ecc.) e' un fenomeno statistico che puo' essere descritto da una distribuzione binomiale in quanto l'esperimento ha due possibili esiti: cellula danneggiata o no. Dato l'alto numero di particelle necessario a produrre un effetto misurabile e la bassa probabilita' di produrre lesioni, la distribuzione binomiale e' approssimabile con una distribuzione di Poisson, che definisce la probabilita' $P(n)$ di avere n lesioni:

$$P(n) = \frac{\mu^n}{n!} \cdot e^{-\mu} \quad (93)$$

ove μ e' il numero medio di lesioni.

L'espressione analitica che descrive l'andamento delle curve di sopravvivenza puo' allora essere ricavato a partire dalle seguenti considerazioni. Poiche' si e' supposto che una lesione elementare sia causa diretta del danno biologico osservabile, la frazione di cellule non danneggiate, sara' pari alla probabilita' di non essere sede di lesioni elementari.

Ricordando che il numero medio di lesioni elementari alla dose D e' $\omega(D)$, possiamo scrivere percio':

$$F(D) = P(0) = \frac{(\omega(D))^0}{0!} \cdot e^{-\omega(D)} = e^{-\omega(D)} \quad (94)$$

e sostituendo la (92) nella (94), otteniamo:

$$F(D) = \exp(-K(\bar{z}_{1D} \cdot D + D^2)) \quad (95)$$

La (95) ha una forma analitica perfettamente analoga alla (76) se poniamo $b = k$ e $a/b = \bar{z}_{1D}$.

Come si e' gia' sottolineato, l'energia specifica media \bar{z}_{1D} non e' definita univocamente dato un campo di radiazione, ma e' funzione del volume di riferimento, di diametro d (Fig. 26).

La determinazione del rapporto a/b dalla curva di sopravvivenza ottenuta irradiando il bersaglio biologico in esame, fornisce direttamente un valore di \bar{z}_{1D} per la radiazione impiegata e di conseguenza un valore del diametro d. Se la teoria e' consistente, d deve essere invariante rispetto

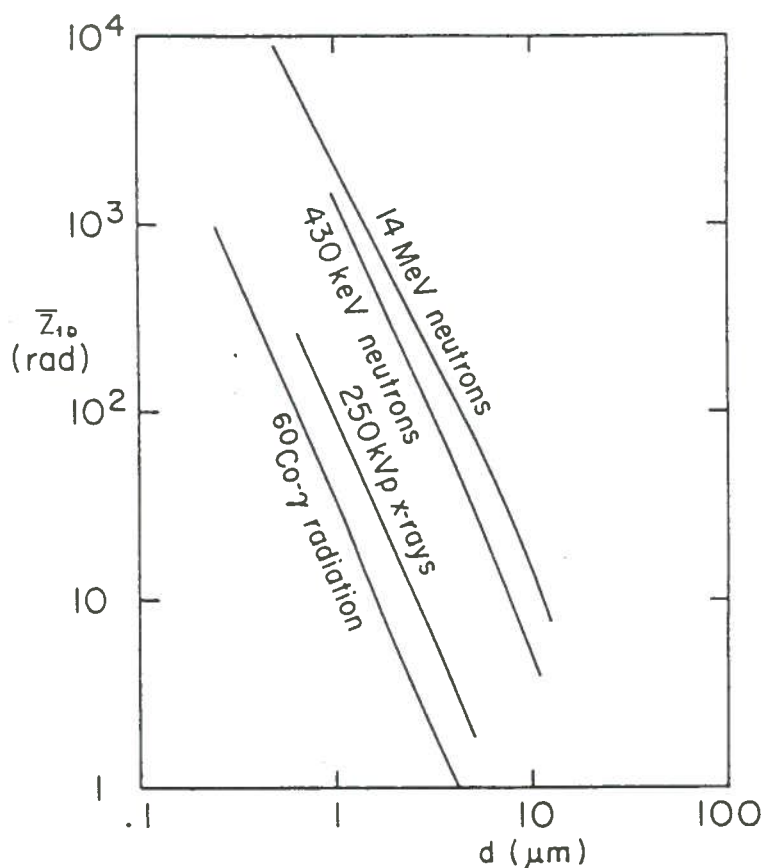


FIG. 26 \bar{z}_{1D} per vari tipi di radiazione al variare del diametro del sito sensibile. (A.M.Kellerer & H.H.Rossi, Current Topics in Radiation Research Quarterly 8, 85, 1972)

alla radiazione impiegata, poiche', nella impostazione microdosimetrica esso e' caratteristico solo del bersaglio irradiato.

I dati sperimentali confermano che il diametro d risulta essere sempre dello stesso ordine di grandezza.

Come esempio si riportano risultati relativi all'induzione di mutazioni, ottenute con neutroni su cellule di cavia ,(tabella 1).

Nella tabella 2 sono riportati altri dati esemplificativi ottenuti irradiando un'alga verde unicellulare particolarmente adatta a studi sul danno

letale, la *Chlorella pyrenoidosa*, con protoni di diverse energie.

Da questi ed altri risultati (ref. 30, 31) si puo' concludere che, tenuto conto delle incertezze sperimentali delle misure biologiche, d e' un parametro sostanzialmente dipendente solo dal bersaglio biologico e puo'

TAB. 1

| Reazione | Energia del fascio incidente (MeV) | \bar{z}_{1D} (rad) | diametro del sito (μm) |
|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--|
| p,T | 2,5 | 2150 | 0,83 |
| d,Be | 1,8 | 3420 | 0,68 |
| d,D | 2,5 | 4300 | 0,54 |
| d,Be | 11 | 2680 | 0,71 |
| d,T | 0,4 | 3800 | 0,75 |
| γ del ^{60}Co | | 16 | 0,29 |

TAB. 2

| Energia dei protoni (MeV) | \bar{z}_{1D} (rad) | d (μm) |
|------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 5,12 | $6,12 \times 10^4$ | 0,060 |
| 5,50 | $3,8 \times 10^4$ | 0,078 |
| 5,50 | $3,2 \times 10^4$ | 0,083 |
| 9,68 | $3,7 \times 10^4$ | 0,075 |
| 9,70 | $7,9 \times 10^4$ | 0,052 |
| 10,43 | $14,8 \times 10^4$ | 0,035 |
| 17,85 | $3,2 \times 10^4$ | 0,048 |

essere quindi determinato sperimentalmente con il tipo di radiazione piu' conveniente.

Nella teoria d e' stato oggetto di due diverse interpretazioni, che risultano poi, dal punto di vista operativo, completamente equivalenti. Si puo' immaginare che d sia il diametro di una regione all'interno della quale sono presenti numerose zone sensibili in cui vengono prodotte le sublesioni, che possono poi interagire in qualche modo per dare origine ad una lesione elementare. Oppure si puo' pensare ad un modello, che prescindendo da caratteristiche geometriche, secondo il quale d e' una distanza caratteristica entro la quale due sublesioni possono dare origine alla lesione elementare. Nel primo caso si parla di "site model", nel secondo di "distance model" (Fig. 27).

La teoria duale assume che anche il parametro K (eq. 95), dipende solo dal bersaglio.

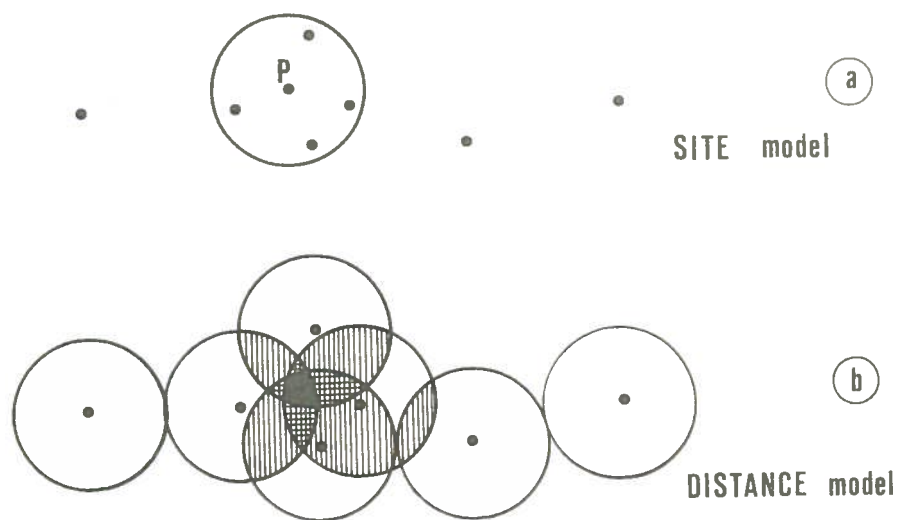


FIG.27 " Site model " e " Distance Model " .

Si puo' verificare la bonta' di tale ipotesi confrontando gli RBE calcolati secondo la teoria duale e quelli misurati in esperimenti radiobiologici (Fig. 28) ; si noti che l'accordo e' soddisfacente.

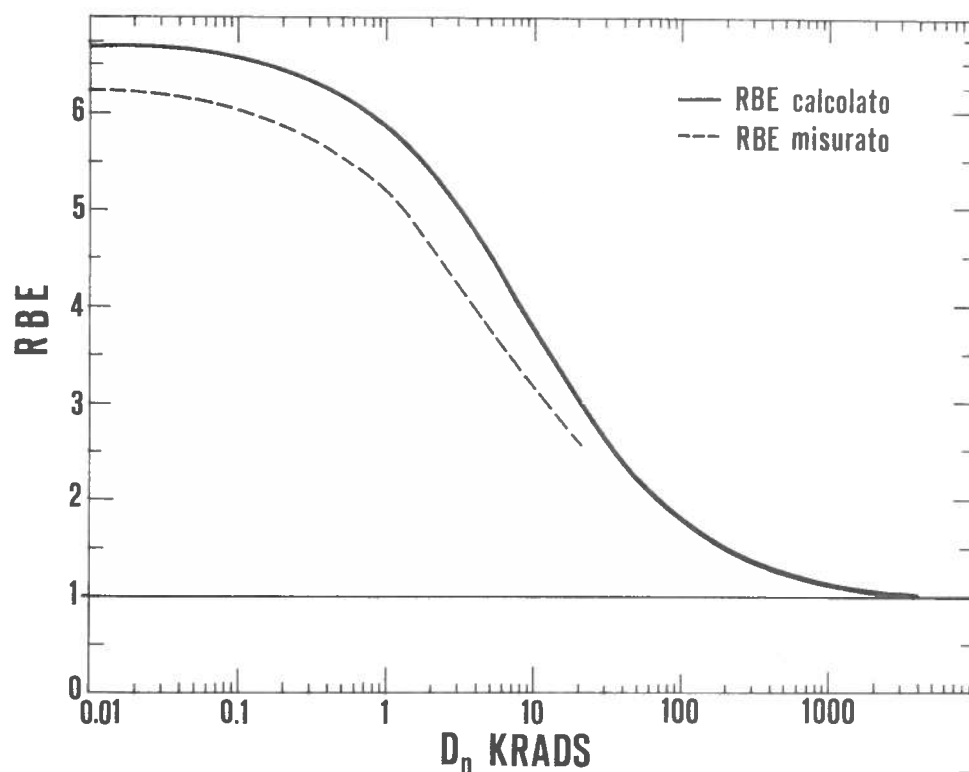


FIG. 28 — : RBE calcolato - - - - : RBE misurato
(H. de Choudens, R.Gilet et al., Proc. V Symp. on Microd.
p. 443, EUR 5452)

Quanto e' stato discusso finora permette di concludere che, essendo K e d caratteristici del bersaglio, la teoria dell'azione duale permette di prevedere il comportamento di un sistema biologico irradiato con la radiazione di interesse, in base ad una misura microdosimetrica di \bar{z}_{1D} , una volta che siano stati determinati i valori di K e d caratteristici.

In questa visione \bar{z}_{1D} e' il parametro che identifica la "qualita'" della radiazione impiegata.

Ricordiamo a questo punto l'equazione (74) che esprime la varianza della funzione di distribuzione $f(z,D)$:

$$\sigma_F^2 = D \cdot \bar{z}_{1D} \quad (96)$$

Invertita rispetto a \bar{z}_{1D} da':

$$\bar{z}_{1D} = \frac{\sigma_F^2}{D} \quad (97)$$

Si puo' dire percio' che la qualita' di una radiazione e' inversamente proporzionale alla dose D e direttamente proporzionale alla varianza della funzione $f(z,D)$.

Studi piu' recenti avanzano l'ipotesi che per interpretare alcuni tipi di effetto osservato su organismi semplici (batteri, spore) non sia sufficiente conoscere la fluttuazione del deposito energetico, ma anche il suo valor medio, \bar{z}_{1F} : secondo questa ipotesi una specificazione piu' adeguata della qualita' e' costituita dalla coppia $(\bar{z}_{1F}, \bar{z}_{1D})$.

Non esiste ancora allo stato attuale delle ricerche una teoria che individui una dipendenza analitica semplice fra l'effetto biologico e la coppia di grandezze $(\bar{z}_{1F}, \bar{z}_{1D})$. Si puo' usare per ora quella che viene detta una "mappa della qualita'", che riporta in un piano cartesiano di coordinate \bar{y}_F , \bar{y}_D , legate a \bar{z}_{1F} e \bar{z}_{1D} da una semplice proporzionalita', i punti relativi alle varie radiazioni, (Fig. 29).

Nella mappa le radiazioni che si situano in alto a destra hanno "qualita'" maggiore di quelle che si trovano in basso a sinistra. Confronti lungo una coordinata non sono ancora chiaramente interpretabili.

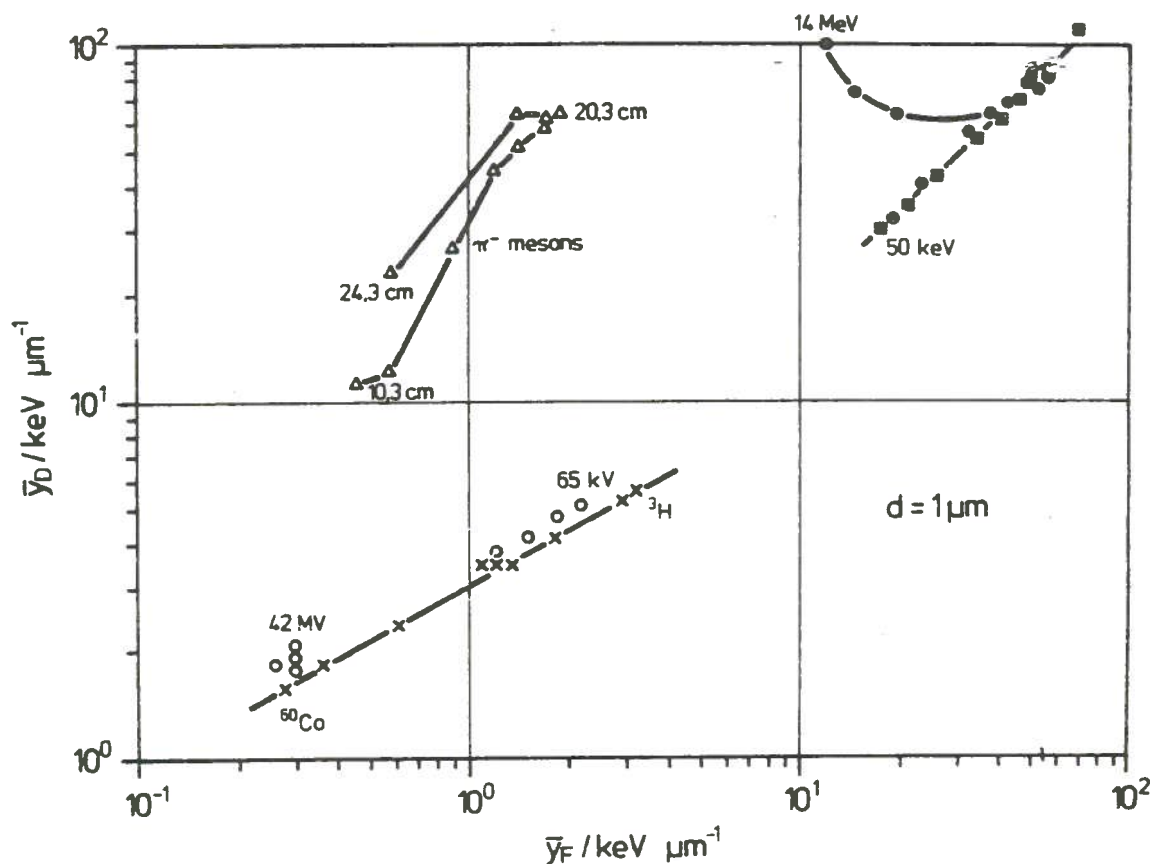


FIG. 29 Mappa biparametrica della qualità di una radiazione per un diametro simulato di 1 micron:
 +: fotoni monoenergetici (Dvorak, 1975) e trizio (Braby ed Ellet, 1971). \circ : raggi X(Booz, 1978; Eickel e Booz, 1976; Lindborg, 1976). \bullet : neutroni veloci (Caswell e Coyne, 1976; Booz e Coppola, 1974). Δ : mesoni p a differenti profondità in un fantoccio (Menzel, 1976).
 (J.Booz, Proc. III Symp. on Neutr. Biol. Med., EUR 5848 DE/EN/FR , p. 499, 1977)

APPENDICE I

=====

Revisione del concetto di dose assorbita

Alla luce della definizione di energia impartita, l'ICRU nel 1963 ri-
defini' la dose assorbita come:

$$D = \lim_{m \rightarrow 0} \frac{\bar{\epsilon}}{m} = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (98)$$

ove $\bar{\epsilon}$ e' il valore di aspettazione di ϵ ed m e' la massa contenuta nel vo-
lume di riferimento V .

APPENDICE II

=====

Funzioni di distribuzione e densita' di probabilita' relative a z,
=====

l'energia specifica media per eventi multipli
=====

Supponiamo che il volume microscopico in cui vogliamo valutare l'energia impartita, sia interessato da due eventi. Per definizione i due eventi sono statisticamente indipendenti e la densita' di probabilita' associata a ciascuno e' proprio $f(z)$. La densita' di probabilita' associata a

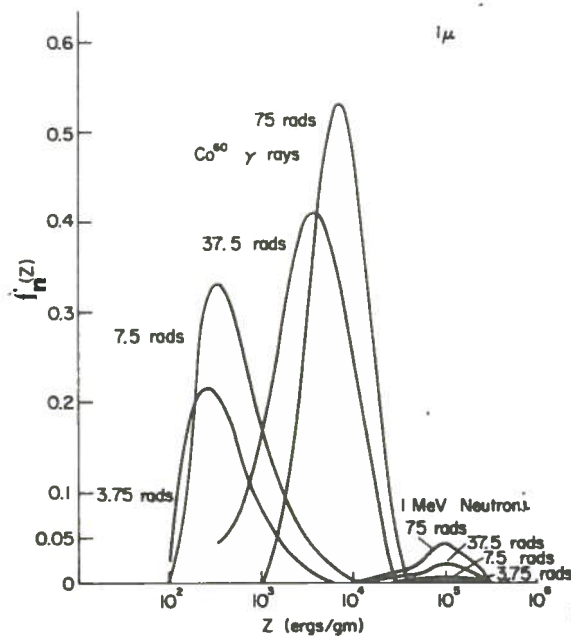


FIG. 30 Funzione $f_n(z)$ in funzione di z per radiazione gamma da ⁶⁰Co e neutroni da 1 MeV per un diametro simulato di 1 micron. (Attix, Roesch et al., "Radiation dosimetry", Vol. I, Cap. II, Academic Press, 1968, II Edition)

z_2 , energia specifica relativa all'evento somma, sarà la convoluzione delle due densità di probabilità di singolo evento (ref. 32):

$$f_2(z) = \int_0^z f_1(z'-z) f_1(z') dz' \quad (99)$$

Analogamente avremo per z_n , con una formula ricorrente :

$$f_n(z) = \int_0^z f_{n-1}(z'-z) f_1(z') dz' \quad (100)$$

E' istruttivo osservare (Fig. 30) come si modifica $f_n(z)$ all'aumentare di n , cioè in seguito all'accumulo di un sempre maggior numero di eventi nel microvolume, quindi all'aumentare della dose macroscopica D ; per semplicità abbiamo sostituito le notazioni $f(z_1)$, $f(z_2)$, ecc. con le notazioni $f_1(z)$, $f_2(z)$, ecc. .

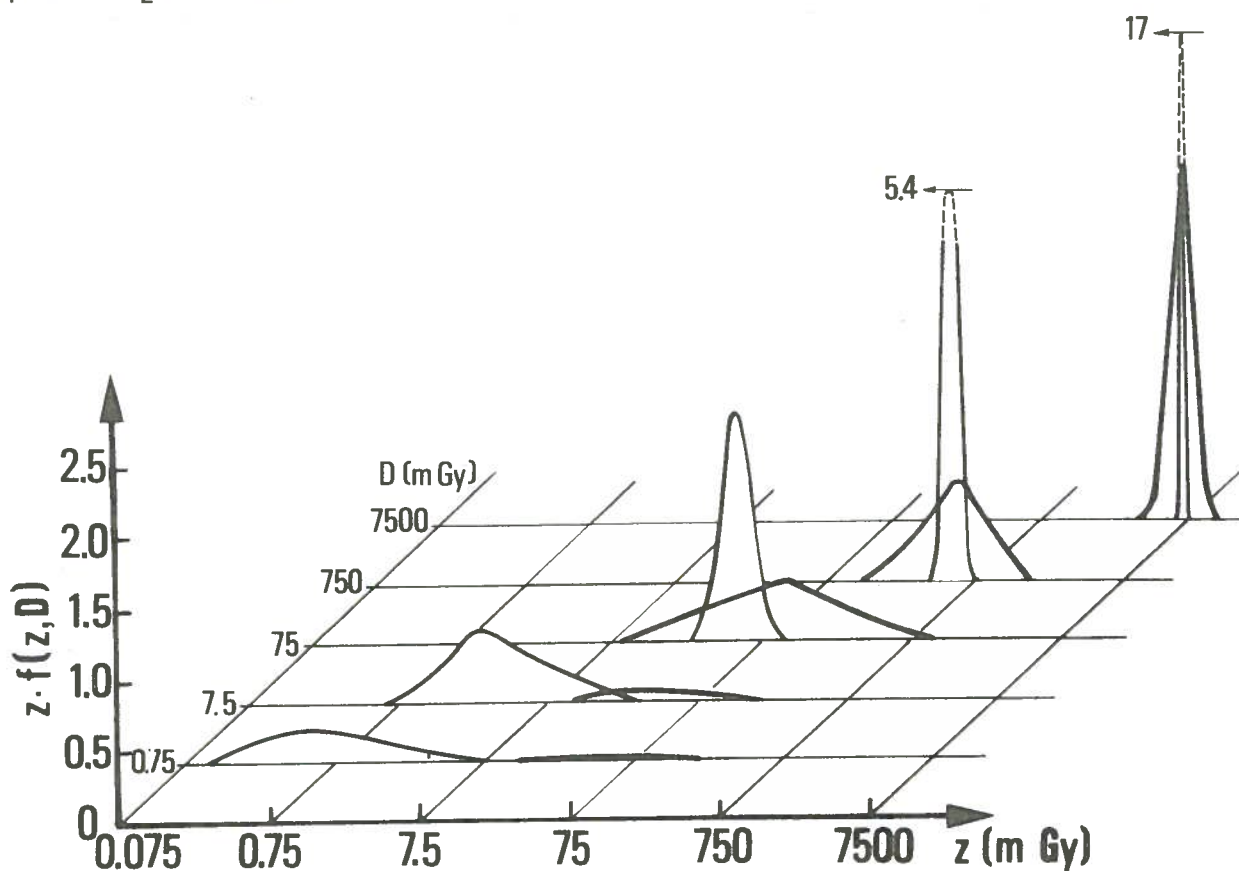


FIG. 3I Funzione $z \cdot f(z, D)$ in funzione di z per radiazione gamma da ^{60}Co (linea sottile) e neutroni da 14 MeV (linea spessa), per un diametro simulato di 1 micron. (Rossi, Biavati, Gross, 1961).

Come si vede al crescere di D , cioè al crescere di n , la distribuzione per la radiazione gamma tende a restringersi ed a diventare una gaussiana centrata intorno a D , mentre per i neutroni ciò non accade, in quanto le dimensioni degli eventi cui essi danno origine variano entro un intervallo molto più ampio di energie lineari.

La (100) è particolarmente interessante perché ci permette di ricavare una funzione $f(z, D)$ tale che $f(z, D)dz$ sia uguale alla frazione di eventi di energia specifica compresa fra z e $z + dz$ che interessano il volume microscopico quando viene assorbita la dose D e indipendentemente dal modo in cui viene raggiunta l'energia specifica z . Com'è ovvio infatti una certa energia specifica z può essere ottenuta in molti modi a seconda di qual'è il numero n e la dimensione degli eventi singoli che le danno origine sommandosi: possiamo dire che la probabilità di avere un'energia specifica z è la probabilità di avere in esso n eventi e di avere n eventi di dimensioni tali che la loro somma dia esattamente z .

La probabilità di avere n eventi, è data dalla statistica di Poisson, supponendo che il numero medio di eventi, \bar{n} , sia dato dal rapporto fra la dose totale e l'energia specifica media di singolo evento \bar{z}_{1F} :

$$\bar{n} = \frac{D}{\bar{z}_{1F}} \quad (101)$$

$$P(n) = \frac{\left(\frac{D}{\bar{z}_{1F}}\right)^n}{n!} e^{-\frac{D}{\bar{z}_{1F}}} \quad (102)$$

D'altra parte la probabilità, per unità di intervallo di z , di avere una densità di energia z nel volume dovuta al sommarsi di n eventi indipendenti, è proprio $f_n(z)$. Allora $f(z, D)$, che deve tener conto di tutti i possibili modi in cui otteniamo un'energia specifica z , e quindi è una probabilità composta, sarà data da:

$$f(z, D) = \sum_0^{\infty} \frac{\left(\frac{D}{\bar{z}_{1F}}\right)^n}{n!} \exp\left(-\frac{D}{\bar{z}_{1F}}\right) f_n(z) \quad (103)$$

per definizione d'altra parte:

$$\int_0^{\infty} z f(z, D) dz = D \quad (104)$$

Nella Fig. 31 sono poste a confronto la distribuzione dell'energia specifica per radiazione gamma del ^{60}Co e neutroni da 14 Mev incidenti su un microvolume simulato di un micron di tessuto, in funzione della dose D. La ordinata e' $f(z, D)$ moltiplicata per z, per conservare alle aree sottese dalle curve il significato di frazioni di dose.

Il valor medio di $f(z, D)$ e' D, ma la distribuzione e' centrata intorno a D solo per un valore di dose assorbita sufficientemente alto: come si vede esso e' piu' alto per neutroni rispetto alla radiazione gamma, fatto questo dovuto alla maggior varieta' dei meccanismi di deposizione di energia cui i neutroni danno origine in materiale tessuto equivalente.

APPENDICE III
=====

Energia specifica media per volume critico

Consideriamo un volume macroscopico suddiviso in tanti volumetti di dimensioni dell'ordine del μm^3 .

In seguito al rilascio di una dose macroscopica D, parte di essi verra' interessata da almeno un evento di deposito energetico, parte da nessuno. L'energia specifica media alla dose D, calcolata su tutti i volumetti, e' proprio la dose D (vedi eq. 72.); e' possibile pero' introdurre una grandezza piu' significativa, "l'energia specifica media per sito critico" (ref. 2), ottenuta mediando l'energia specifica z sui siti critici, ossia i volumetti colpiti.

L'energia specifica media per sito critico, \bar{z}^* , si ricava dalla convoluzione dello spettro di singolo evento (vedi appendice II) ponendo il termine inferiore della sommatoria eguale ad uno, eliminando cioe' da essa la probabilita' di avere un evento di dimensione nulla nel volume considerato.

Si ha allora:

$$\bar{z}^* = \frac{\int_0^{\infty} z \sum_1^{\infty} P_n f_n(z) dz}{\sum_1^{\infty} P_n} = \frac{\int_0^{\infty} z f(z, D) dz}{1 - P_0} = \frac{D}{1 - \exp(-D/\bar{z}_{1F})} \quad (105)$$

- (21) G.A.Carlsson, Radiation Res. 75, 462, (1978)
- (22) M.S.Matheson, Radiation Res. Suppl. I, 23, (1964)
- (23) R.L.Platzman, Radiation Res. 17, 419, (1962)
- (24) A.Kupperman, G.Belford, J. Chem. Phys. 36, 6-1412, (1962)
- (25) H.H.Rossi, Radiation Res. 10, 522 (1959)
- (26) R.S.Caswell, Radiation Res. 27, 92, (1966)
- (27) IAEA "Radiobiological Application of Neutron Irradiation", IAEA Vienna (1972)
- (28) C.Martinenghi, " Radiobiologia ", Ed. Laterza Cortina Milano (1979)
- (29) A.M.Kellerer, H.H.Rossi, Current Topics in Radiation Research Quarterly, 8, 85 (1975)
- (30) P.D.Holt, Proc. V Symp. on Microdos., EUR 5452 d-e-f, p. 249 (1975)
- (31) S.R.Bull et al., Proc. V Symp. on Microdos., EUR 5452 d-e-f, p. 249 (1975)
- (32) H.H.Rossi, "Radiation Dosimetry", Vol. I, Cap. II, Academic Press (1968, II Edition)

BIBLIOGRAFIA

- (1) J.F.Fowler et al., " The neutron and its applications ", Schofield Ed., p. 469, (1982)
- (2) J. Booz, Proc. III Symp. on Neutr. Dos. Biol. Med., EUR 5848 DE/EN/FR p. 499,(1977)
- (3) Attix, Roesch et al., " Radiation Dosimetry ", Vol. I, Cap. I, Academic Press (1968, II Edition)
- (4) J.J.Butts et al., Radiation Res. 30, 855, (1967)
- (5) D.E.Lea, "Action of radiations on living cells", Cambridge University Press, London and Macmillan, New York (1947)
- (6) R.E.Zirkle, J. Cell. Comp. Physiol. 39, Suppl. I, 75, (1952)
- (7) A.Kellerer, D.Chmelevsky, Radiation Res. 63, 226, (1975)
- (8) G.J.Neary, Proc. II Symp. on Microd., p. 5I, EUR 4452 d-f-e, (1969)
- (9) A.Kellerer, D.Chmelevsky, Rad. and Environm. Biophys. 12, 6I, (1975); ibidem, p. 75
- (10) P.J.McNulty, Proc. VIII Symp. on Microdos., J.Booz and H.G.Ebert Ed. ; p. 92I; J.N.Bradford, ibidem, p. 935; (1982)
- (11) G.Burger et al., " Treatment planning for external beam therapy with neutrons ", G.Burger et al. Ed., (1981)
- (12) H.H.Rossi, Rad. and environm. Biophys., 14, 275 ,(1977)
- (13) W.Jacobi, Proc. IV Symp. on Dosim., p. 5 ,(1981)
- (14) I.C.R.U., " Reccomendations of the International Commission on Radiological Units ", Report N° 7 ,I.C.R.U. (1954)
- (15) I.C.R.U., "Radiation Quantities and Units", Report N° 19, I.C.R.U. (1971)
- (16) I.C.R.U., " Neutron Dosimetry for Biology and Medicine ", Report N° 26, I.C.R.U. (1976)
- (17) T.E.Burlin, " Radiation Dosimetry , Vol. I, Fundamentals", Cap. 8, Academic Press (1968, II Edition)
- (18) M.Coppola, Proc. III Symp. on Neutr. Dosimetry in Biol. and Medic., p. 5I5,(1977)
- (19) U.Fano, Radiation Res. I ,237, (1954)
- (20) G.A.Carlsson, Radiation Res. 77, 209, (1979)