



Radioisotopi e loro applicazioni biomediche

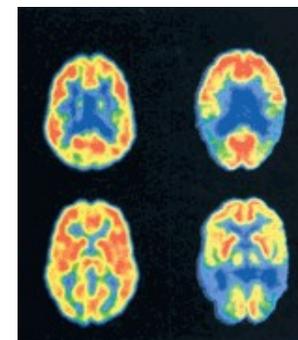
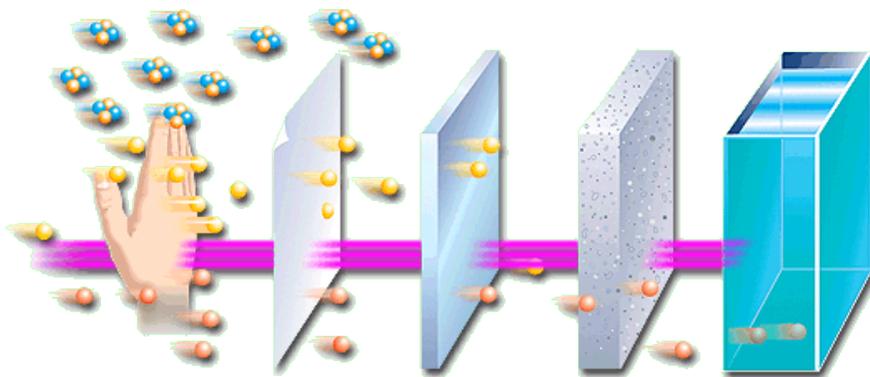
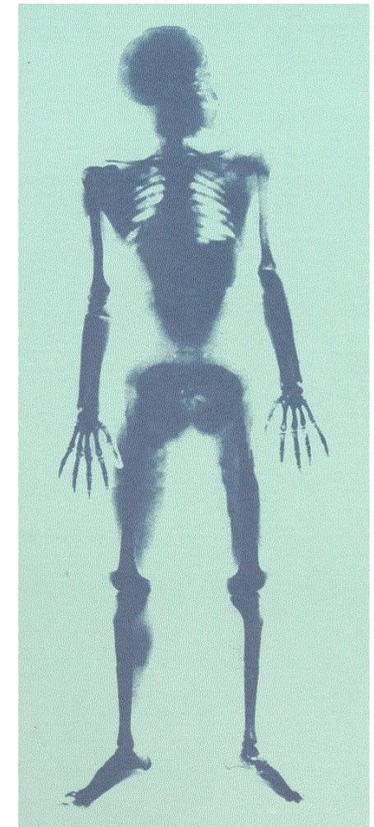
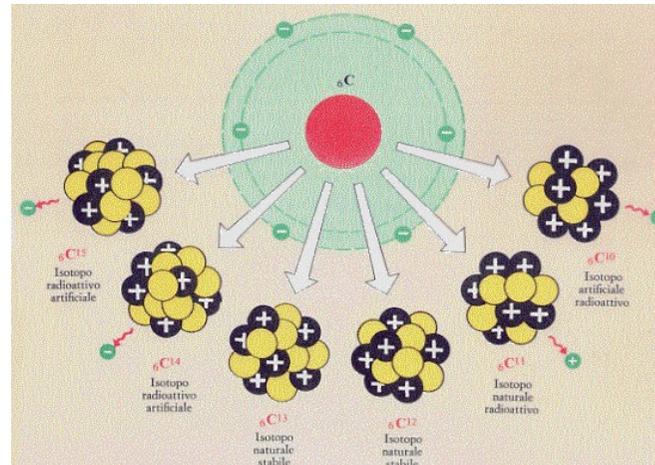
Alessio Sarti

Universita' di Roma "La Sapienza" e INFN Frascati



Percorso

- Gli elementi isotopi:
 - Definizione e caratterizzazione
 - Stabilità
 - Decadimenti
- La radioattività:
 - Tipi di radiazione
 - Rilevazione e misura
- Applicazioni biomediche
 - Raggi X (MOC)
 - Scintigrafia (Tiroide, ossea)
 - PET (Positron Emission Tomography)
 - Radioterapie (Bntc)



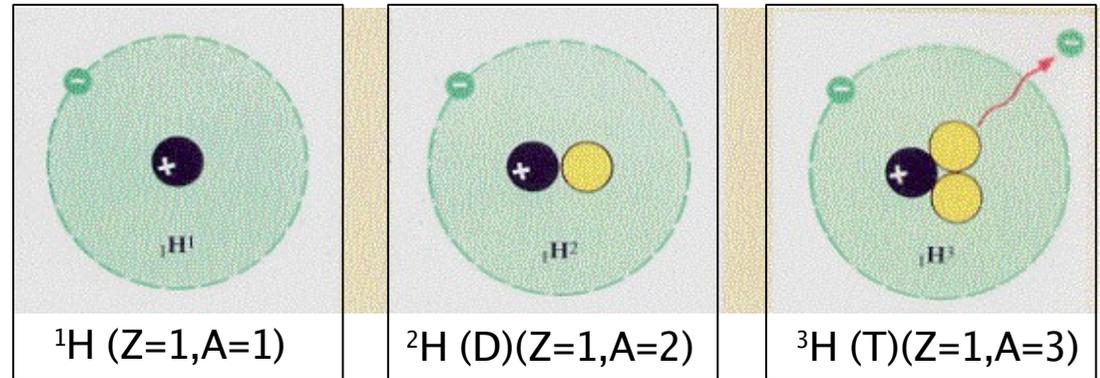
Elementi isotopi: definizione

Isotopi: atomi con uguale **numero atomico (Z)**, ma diverso **numero di massa (A)**

$$Z = \# \text{ protoni}$$

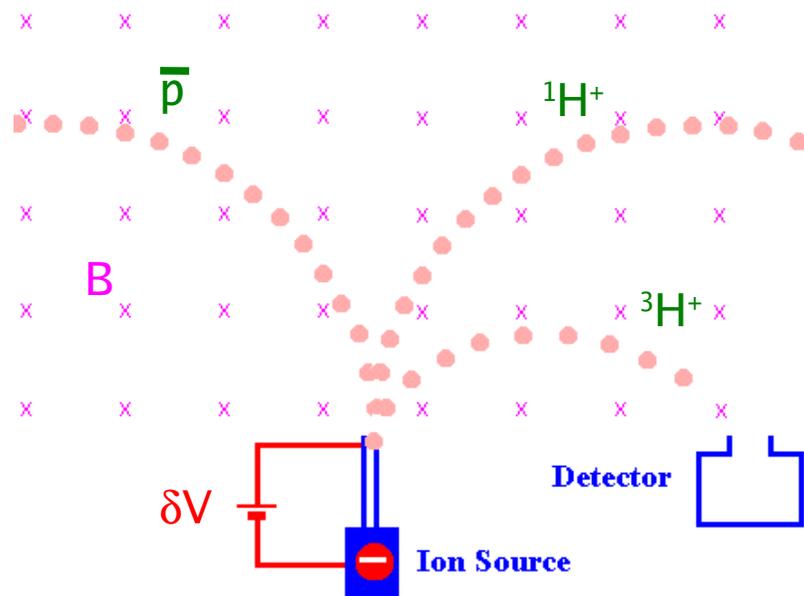
$$A = \# \text{ protoni} + \# \text{ neutroni}$$

Scoperti recentemente (1920) con i primi **spettrometri di massa**.



Una particella carica che si muove in un campo magnetico sperimenta la forza di Lorenz, curvando la sua traiettoria.

Accelero la particella (ione) **applicando δV** uguale per tutti. Ioni leggeri acquistano piu' velocita' (**p maggiore**).



Raggio di curvatura

$$R = \frac{p}{qB}$$

Campo magnetico

Gli elementi naturali sono costituiti da **miscele di atomi isotopi**.

Stabilita' isotopica

Cosa caratterizza la "stabilita'" di un atomo?

Nella formazione del nucleo concorrono forze differenti:

La forza **elettromagnetica [E.M.]** (p^+e^- , p^+p^+)

La forza **forte** (interazione $p-p$ e $p-n$)

La forza **debole** (decadimento β)

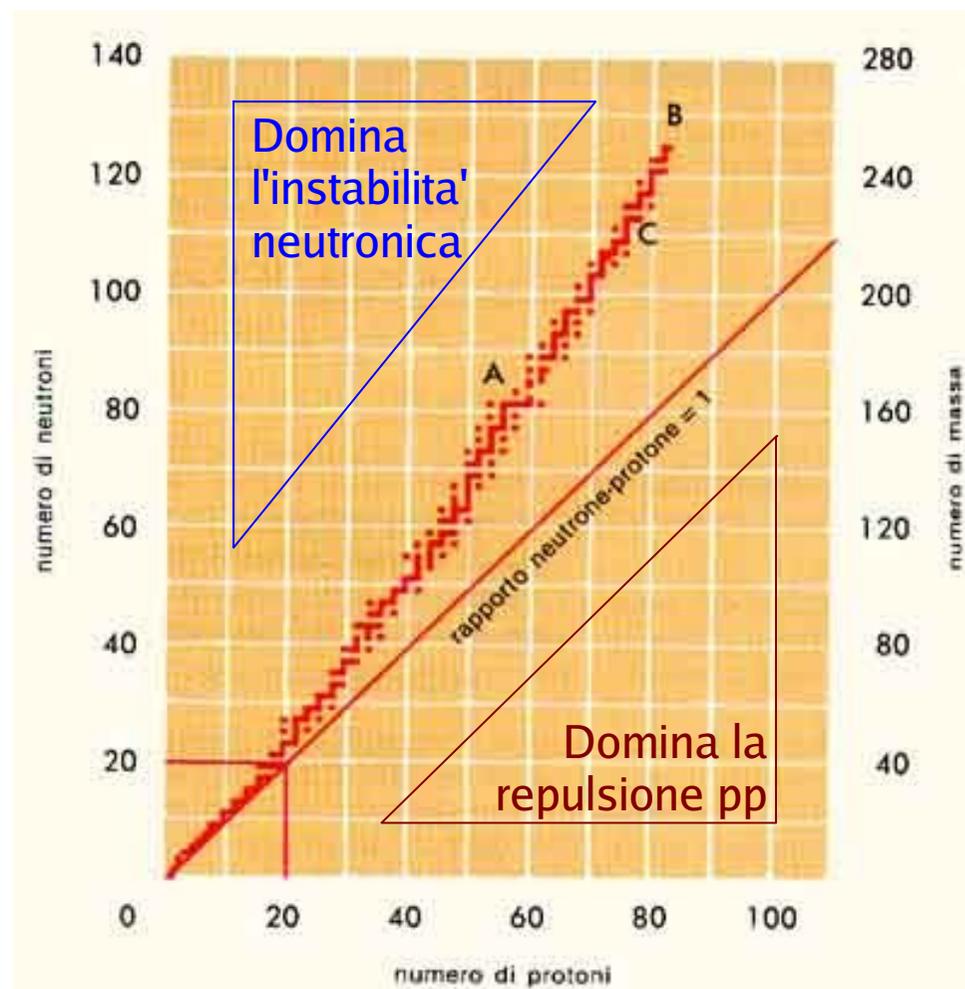
Conoscendo la forza che agisce (F) tra le particelle posso ricostruire il potenziale (V) e l'energia (E) associati ad una certa configurazione del nucleo.

$$\vec{F} = k \frac{q_1 q_2}{r^2}; \vec{F} = -\vec{\nabla}V; E = \int V$$

La configurazione che minimizza il potenziale (l'energia) avra' maggiore stabilita'.

Esempio: l'elio ${}^4\text{He}$ e' costituito da $2p, 2n, 2e^-$ ($m_p = 4.033 \text{ uma}$), $m({}^4\text{He}) = 4.003 \text{ uma}$ e $\delta m = 0.03 \text{ uma}$.

Radioisotopi e loro applicazioni biomediche



A in funzione di Z. La linea rossa e' tracciata per $A=2Z$.

Decadimento nucleare

Gli elementi "instabili" emettono energia per poter raggiungere uno stato "stabile".

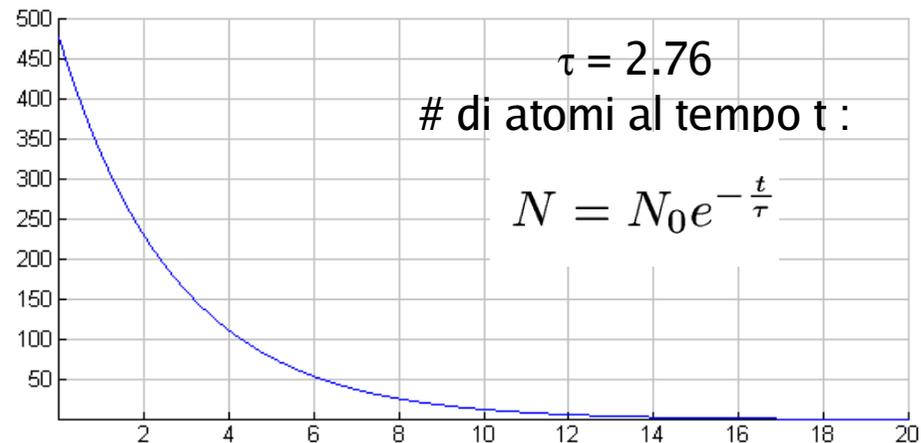
Il meccanismo di emissione di energia varia da caso a caso:

- rottura del nucleo
- emissione di onde elettromagnetiche ($E = h\nu$)
- emissione di elettroni
- emissione di particelle alpha (nuclei di ${}^4\text{He}$)
- emissione di neutroni.

L'emissione della radiazione e' regolata da leggi statistiche: la funzione di distribuzione di probabilita' e' la **distribuzione di Poisson**

$$P(r) = \frac{\mu e^{-\frac{\mu}{r}}}{r!}$$

con μ = numero medio di decadimenti per unita' di tempo



Per trovare il tempo in cui la meta' degli atomi del mio campione hanno effettuato un decadimento (**tempo di dimezzamento**) impongo $N = N_0/2$ ricavando $1/2 = \exp(-t_{\text{semi}}/\tau)$; $t_{\text{semi}} = \tau * \ln(2)$

Scoperta della radioattività



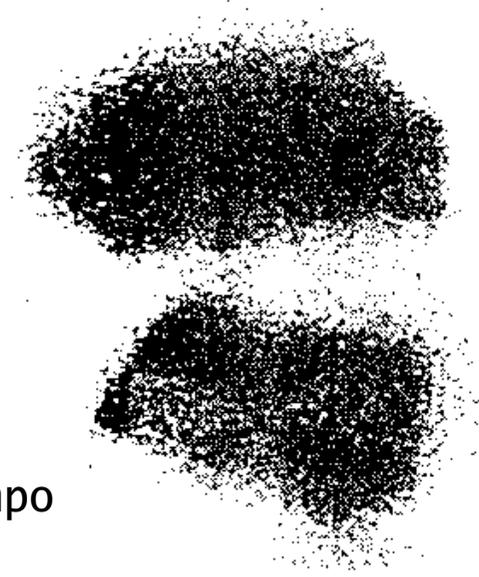
Nel 1896 Henri Becquerel notò che una lastra fotografica s'anneriva se posta nelle vicinanze di un minerale contenente composti dell'uranio.

[emissione spontanea di energia]

Annerimento della lastra fotografica provocata dai sali di uranio che Becquerel vi aveva inavvertitamente poggiato .

*16. 11. 1896. Solfato di Urato di Potassio
Pagine 101. Luigi De Luca in mano.
Esposi in un tubo di Pb. ad un tubo di Pb. in
vicinanza la lastra.*

Nel 1899 Pierre e Marie Curie riuscirono ad estrarre dal minerale la sostanza radioattiva responsabile: il radio.



Lo studio approfondito di elementi "radioattivi" portò in breve tempo ad identificare tre differenti tipi di radiazione:

Emissione di **particelle neutre** leggere (γ) o pesanti (n)

Emissione di **particelle cariche positivamente** leggere (e^+) o pesanti (α)

Emissione di **particelle cariche negativamente** leggere (e^-)

Tipi di radiazione ed unita' di misura

La radiazione emessa da un radioisotopo si caratterizza con:

La carica (Q) della particella

La massa (m) e l'energia (E) della particella

Il tipo (T) di interazioni (forze) che la particella scambia con la materia

Unita' per la misura di massa ed energia:

m: $1g = 6.02 \cdot 10^{23}$ uma; $m(p) \sim m(n) \sim 1$ uma; $m(e) \sim 5 \cdot 10^{-4}$ uma

$E = mc^2$ (particella a riposo: $v = 0$) [$E^2 = m^2c^4 + p^2c^2$], $E = hv$ (onde E.M.)

E: $1 \text{ eV} = 1.60 \cdot 10^{-19} \text{ J}$; $m(p) \sim m(n) \sim 1 \text{ GeV}$; $m(e) \sim 511 \text{ keV}$ [$1 \text{ uma} \sim 1 \text{ GeV} \sim 10^9 \text{ eV}$]

$h = 6.62 \cdot 10^{-34} \text{ J s} = 4.14 \cdot 10^{-15} \text{ eV s}$ (costante di planck)

Radiazione α :	$Q = +2$,	$m = 4\text{GeV}$,	$T = \text{E.M., forte e debole}$
Radiazione β :	$Q = -1(+1)$,	$m = 0.511\text{keV}$,	$T = \text{E.M.}$
Radiazione γ :	$Q = 0$,	$m = 0$ (inerziale),	$T = \text{E.M.}$
Neutroni:	$Q = 0$,	$m = 1\text{GeV}$,	$T = \text{forte,debole}$

Interazione con la materia

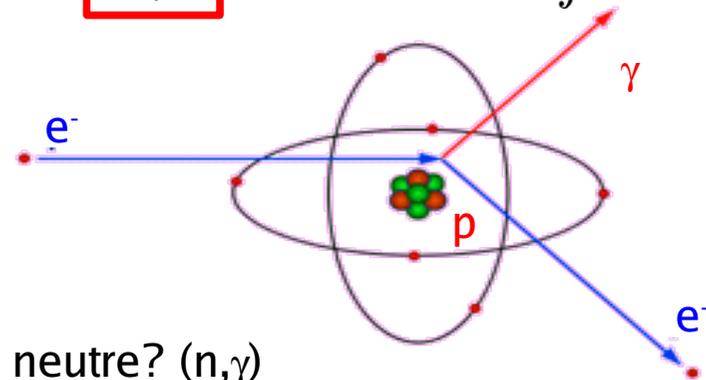
L'interazione delle particelle con la materia dipende da **E**, **m**, **Q** e **T**

Questi parametri regolano quanta energia e' possibile trasferire in una interazione e quante interazioni avvengano in una data quantita' di materiale (tessuto, organo, etc etc).

Le particelle cariche ($Q \neq 0$) hanno interazioni Coulombiane fra di loro.

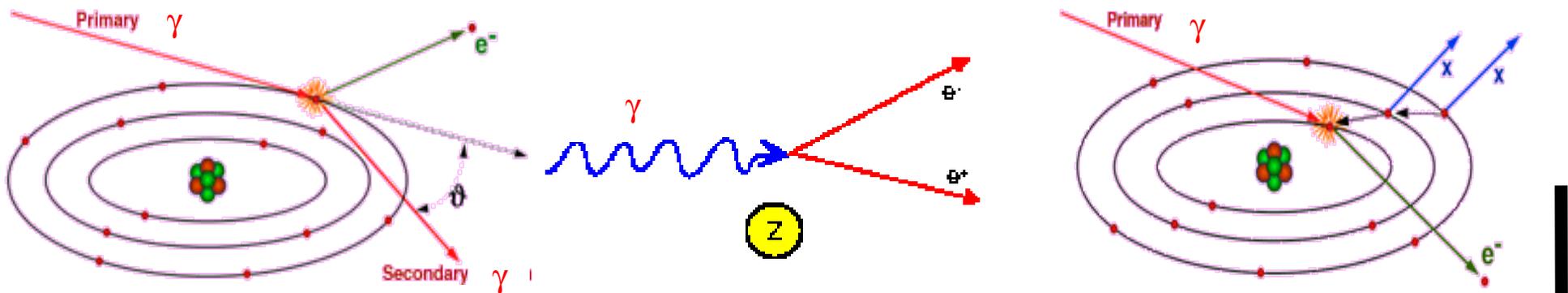
La materia biologica contiene **p**, **e** ed **n**: attraversandola le particelle cariche perdono energia nella materia molto piu' rapidamente delle particelle neutre.

$$\vec{F} = k \frac{q_1 q_2}{r^2}; \vec{F} = -\vec{\nabla}V; E = \int V$$



Sono pericolosi per i tessuti biologici gli urti in cui gli e^- sono estratti dal nucleo o sono prodotti (**ionizzazione**).

Come perdono energia le particelle neutre? (n, γ)



Radiazione di tipo α

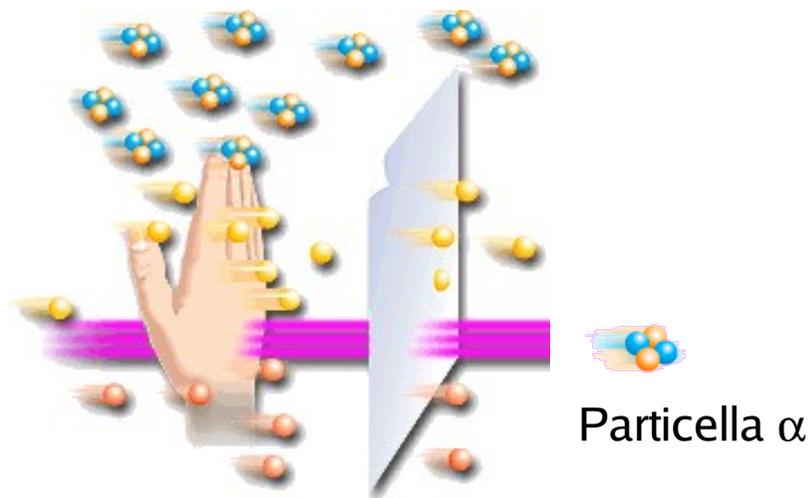
Sorgente: nuclidi radioattivi

Energia: raramente inferiore ai 4 MeV.

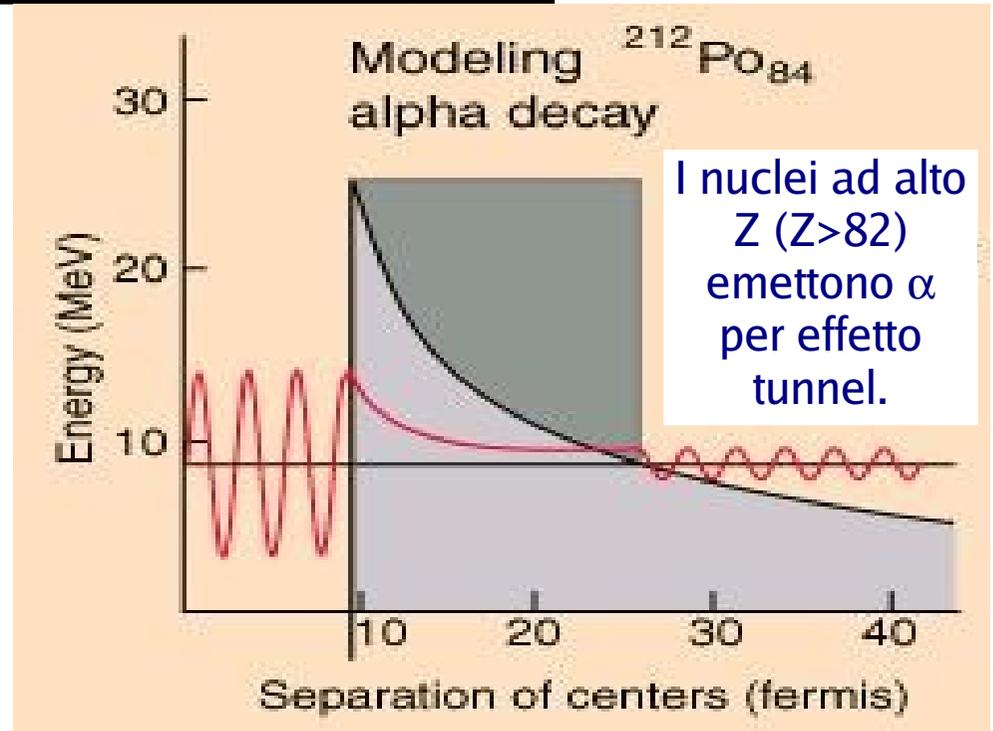
Velocità: da 15.000 a 20.000 km/s

Debole potere penetrante:
non oltrepassano

- un foglio di carta,
- una lamina di alluminio spessa $50 \mu\text{m}$
- lo strato basale dell'epidermide



Radioisotopi e loro applicazioni biomediche



Nell'aria percorrono dai 2 agli 8 centimetri ($E \sim 3$ MeV).
Se $E > 7.5$ MeV possono penetrare nella pelle.

Elevato potere ionizzante: se emesse da
una sorgente interna al corpo umano
possono creare gravi danni

Decadimento $\beta^{(+,-)}$

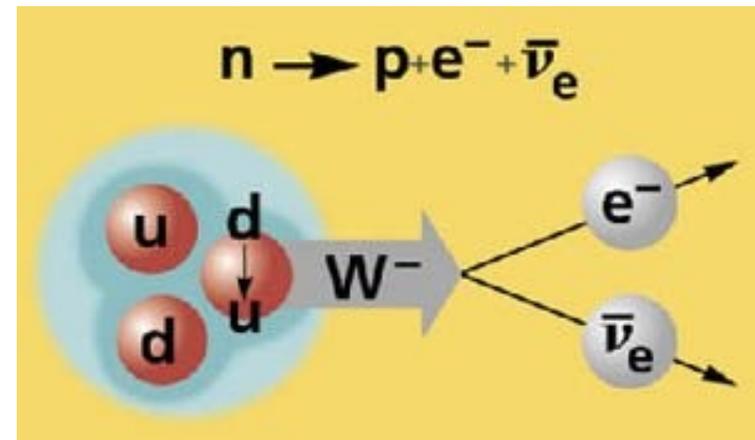
Il decadimento $\beta^- : n \rightarrow p e^- \bar{\nu}_e$ o $\beta^+ : p \rightarrow n e^+ \nu_e$ e' il più comune: tutti gli elementi radioattivi hanno isotopi che decadono in questo modo.

anti-neutrino

neutrino

Il decadimento β avvicina il nucleo alla curva di stabilita': A rimane invariato, ma Z aumenta o diminuisce di un'unita'.

Il decadimento β^- (β^+) produce un p (n) praticamente a riposo ($v_p(n) \sim 0$) ed una coppia e^- (e^+) - $\bar{\nu}_e$ (ν_e) di energia $\sim \Delta m(n-p)$.



Le interazioni deboli (scambio di una particella $W^{(+,-)}$) regolano questo processo.

Le particelle prodotte NON sono monocromatiche: l'energia disponibile nel decadimento viene ripartita fra elettrone e neutrino in modo casuale (differente ogni volta). Non posso sapere in anticipo che energia avra' l'elettrone emesso (solo un massimo ed un minimo).

Radiazione di tipo β

Sorgente: nuclidi radioattivi

Energia: da qualche keV a molti MeV, ma di rado superiore ai 4 MeV.

Velocità: da 150.000 km/s a "c" (velocità della luce).

Le particelle aventi alta velocità interagiscono con la materia, con conseguente emissione di raggi X (naturali).

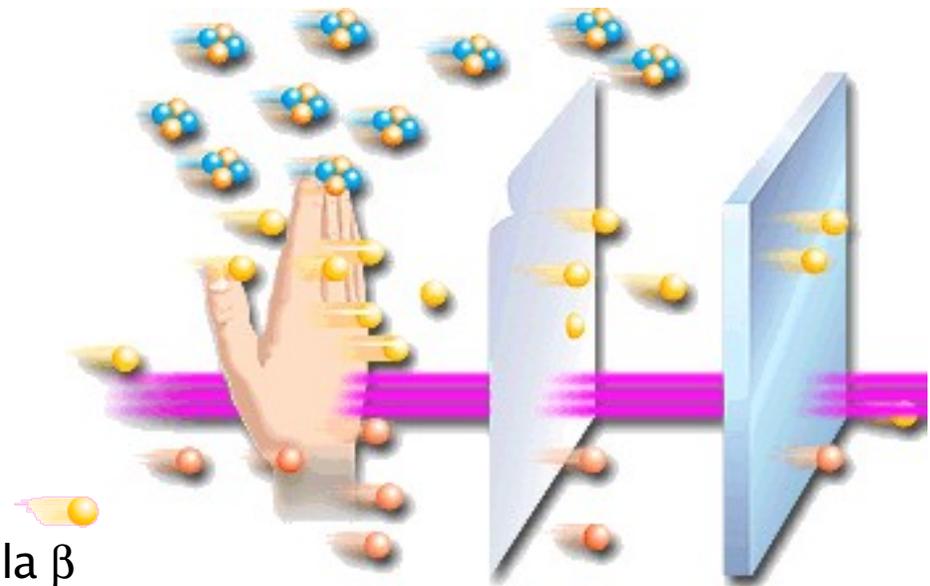
Potere ionizzante molto basso:
4 coppie di ioni per mm se $E=3$ MeV.

Pericolosità limitata se emesse da una sorgente esterna al corpo. Sono dannose se la sorgente è interna.

Debole potere penetrante. Non superano:

- una barriera dello spessore di 5 mm
- d'alluminio o 2,5 cm di legno
- oltre un centimetro nella pelle

Con un'energia di 3 MeV una particella β percorre nell'aria circa un metro.



Particella β

Radiazione di tipo γ

Sorgente: nuclidi radioattivi

Energia: la loro energia è proporzionale alla frequenza e varia da ~10 keV a 10 MeV

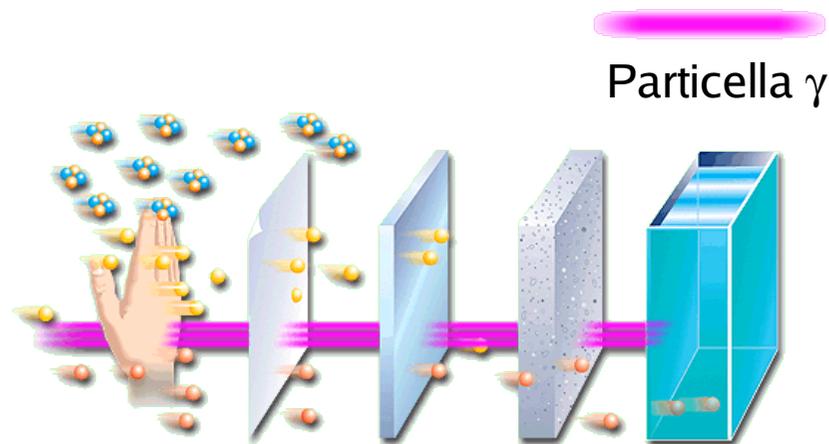
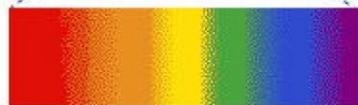
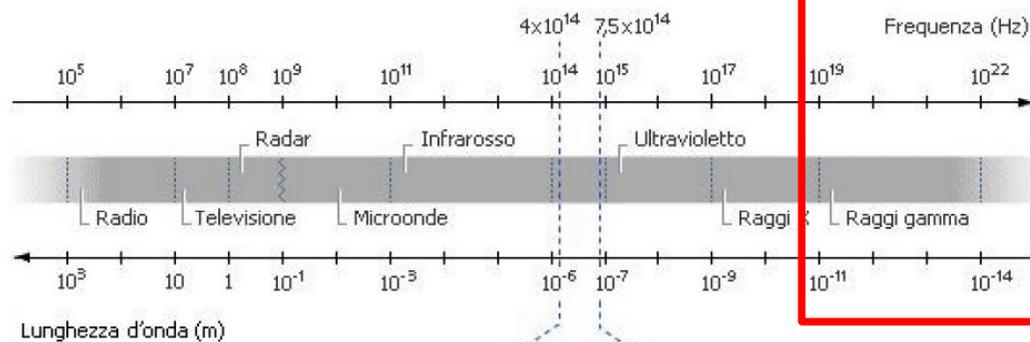
Velocità: "c" (300.000 Km/sec. velocità della luce).

I raggi γ sono onde elettromagnetiche.

La loro lunghezza d'onda (λ) è compresa tra 10^{-11} e 10^{-14} m.

$$E = h\nu ; \nu = c/\lambda$$

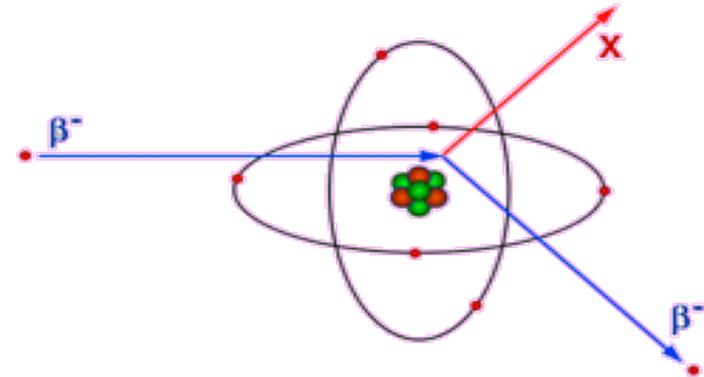
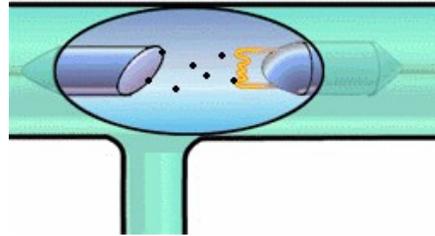
Potere penetrante forte : 100 volte maggiore dei raggi β . Qualche centimetro di piombo ne diminuisce l'intensità di un fattore 2.



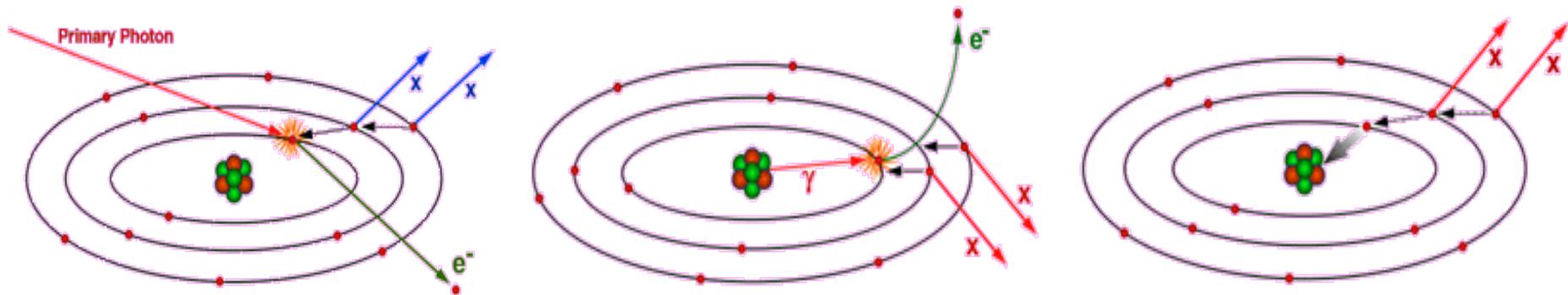
Potere ionizzante: ionizzazione indiretta dell'aria per mezzo di elettroni. Dato il forte potere penetrante sono sempre pericolosi anche se emessi da sorgente esterna al corpo umano.

Spettroscopia a raggi X

Scoperti da Roentgen nel 1895 bombardando un bersaglio metallico con un fascio di elettroni emessi dal catodo di un tubo di scarica contenente gas rarefatto.



Vengono prodotti dalla forte decelerazione degli elettroni nelle collisioni con i nuclei atomici e dalle transizioni degli elettroni nelle orbite più profonde all'interno degli atomi.



A causa della loro lunghezza d'onda essi interagiscono debolmente con la materia. Tale interazione dipende dalla densità del materiale attraversato.

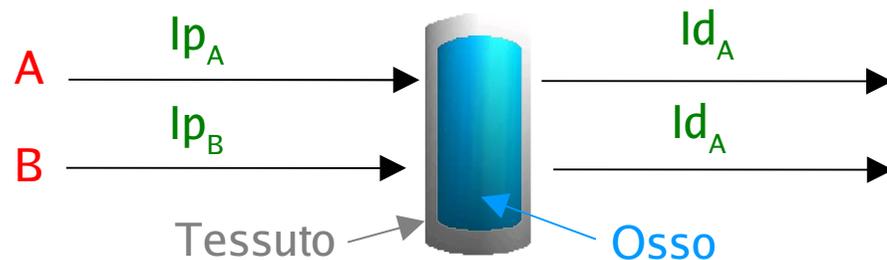
Raggi X : applicazioni

I raggi X vengono assorbiti dal materiale che attraversano in maniera proporzionale alla sua densità nucleare: possono quindi essere utilizzati per visualizzare strutture “dense” interne a strutture meno “dense” (radiografie ossee).

Ad esempio la misurazione del grado di mineralizzazione delle ossa MOC (mineralometria ossea computerizzata) utilizza un apparecchio a raggi X.



E' infatti possibile misurare la densità minerale dell'osso dal grado di attenuazione che un fascio di raggi X subisce nell'attraversarlo. L'utilizzo di due fasci di raggi X ad energia differente (ad esempio 70 e 140 keV) consente di effettuare misure della densità ossea indipendentemente dalla presenza del tessuto circostante.



$E(A) = 70\text{keV}; E(B) = 140\text{ keV}$

$$\text{attenuazione(A): } I_{d_A}/I_{p_A} = A_{\text{tessuto}} * A_{\text{osso}}$$

$$\text{attenuazione(B): } I_{d_B}/I_{p_B} = B_{\text{tessuto}} * B_{\text{osso}}$$

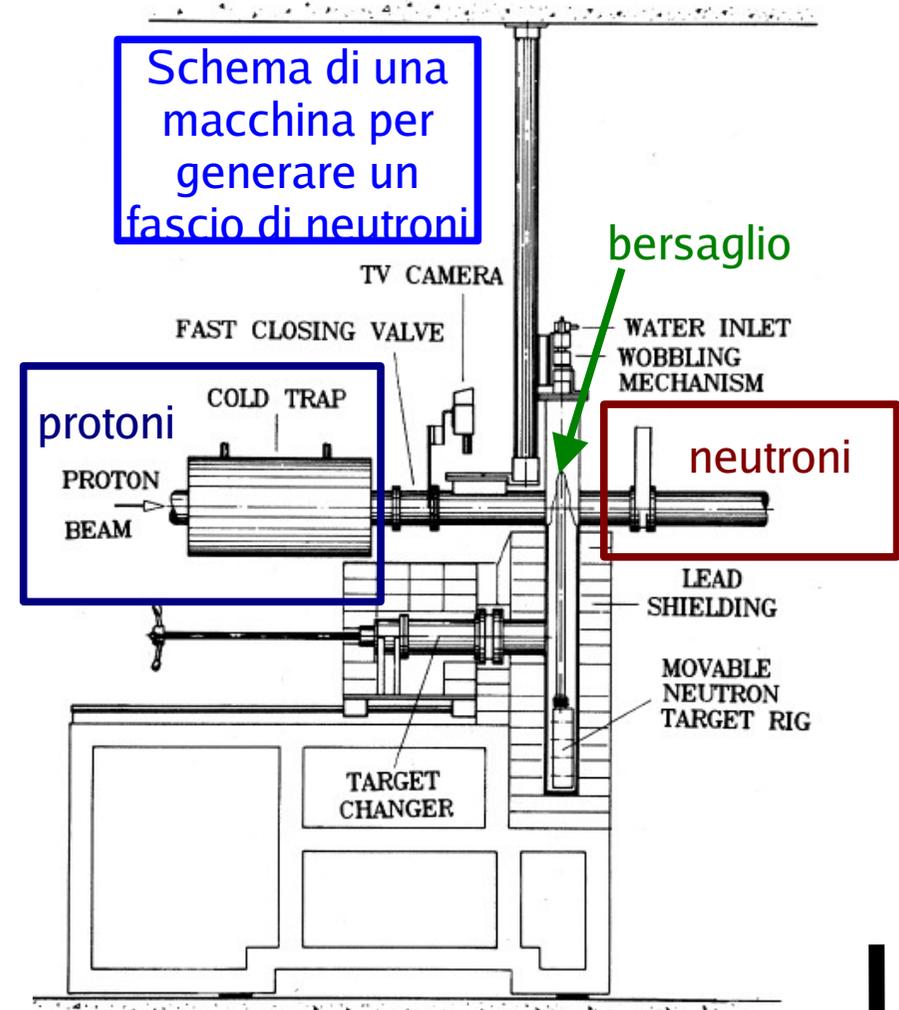
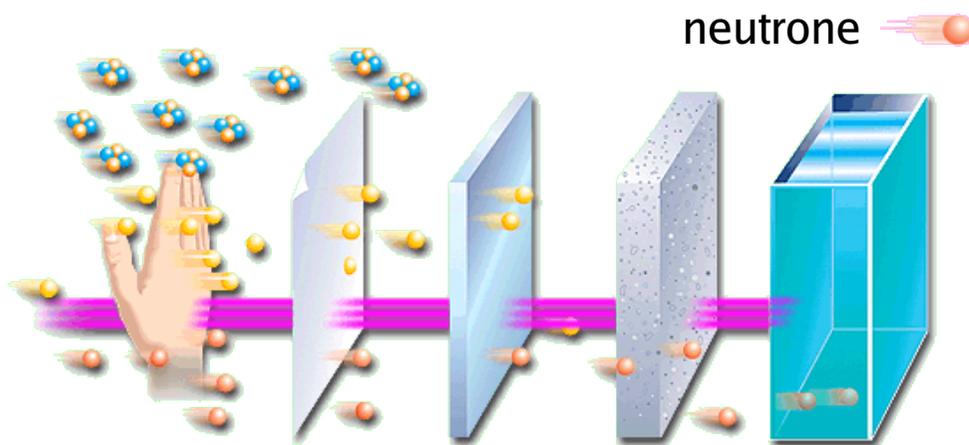
$B_{\text{tessuto}} \sim A_{\text{tessuto}}$: dal rapporto delle attenuazioni ottengo una misura assoluta

Neutroni

Sorgente: nuclidi radioattivi, centrali nucleari
Energia: varia a seconda del processo di produzione (decadimento beta $E \sim m$; fissione $E \gg m$)

Potere penetrante forte : **possono attraversare il piombo**. Materiali ad elevata presenza protonica (ad esempio l' H_2O) riescono a schermarli.

Possono essere prodotti facendo collidere protoni con elementi ad alto Z (decadimento β^+ o estrazione del neutrone dal nucleo)



Decadimento dell'uranio

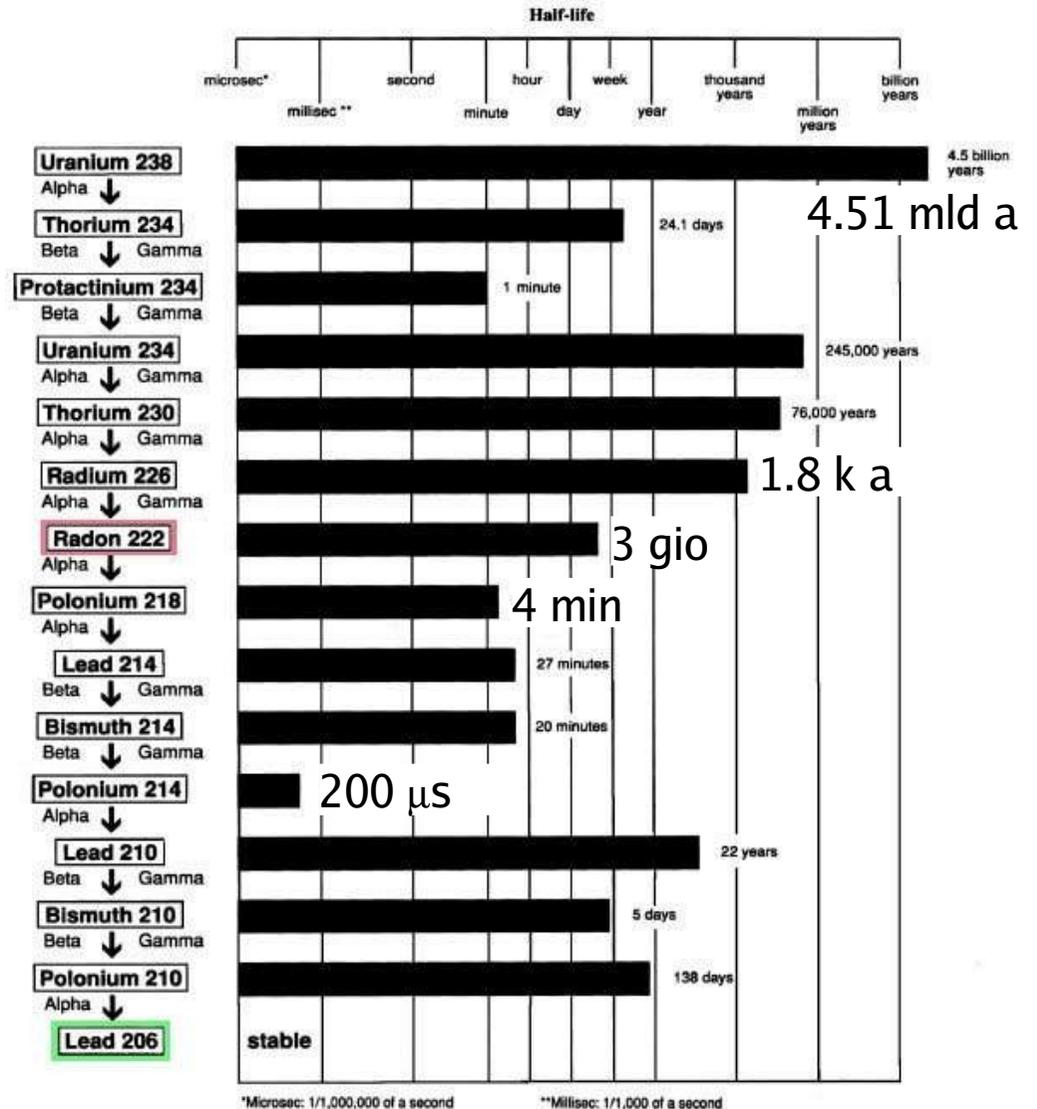
L'uranio naturale è una miscela di tre isotopi, tutti radioattivi: la sua composizione approssimativa, con i relativi tempi di dimezzamento (tutti relativi a emissioni di particelle α) e'

Isotopo	Massa(%)	Tempo di dimezzamento
U-234	0,0054	247 mila anni
U-235	0,7110	710 milioni di anni
U-238	99,2836	4.51 miliardi di anni

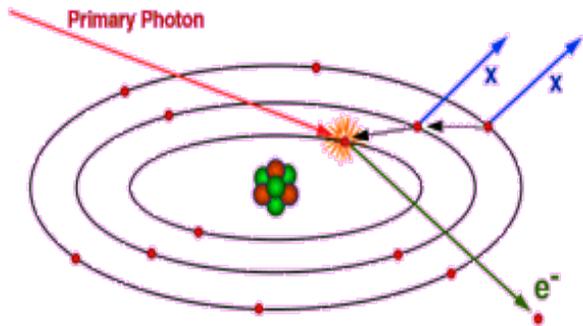
Particolare attenzione merita il **Radon (gas)** prodotto nella catena di decadimento dell'**Uranio e del Radio**: filtra attraverso il sottosuolo e puo' accumularsi in spazi sotterranei (grotte, cantine ...). Se respirato aumenta il rischio di tumori plomonari.

Es. : Per legge la concentrazione di Radon nelle case deve essere minore di **400(200)Bq/m³**

$$\text{Attivita' (A)} = \text{decadimenti/ t (Bq)}$$



Danni da radiazione



La radiazione attraversando la materia può cederle energia: se viene alterata la configurazione energetica/elettronica di un elemento variano anche le sue proprietà: c'è il rischio di distruggere degli elementi o, aumentando l'energia, di compromettere cellule, tessuti, etc etc.

Particolarmente pericolose sono le **radiazioni ionizzanti** (estraggono elettroni dal nucleo e ne alterano le proprietà)

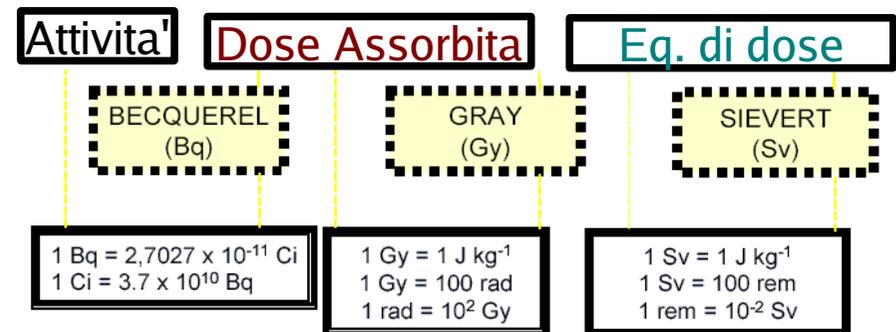
Massimo limite ammesso per la popolazione:
500 mrem/y (fondo naturale + esami medici:
 una radiografia corrisponde a ~ 0,1 rem)

REM	EFFETTI
0-25	nessun effetto osservabile
25-100	piccole modificazioni nel sangue
100-200	moderate modificazioni nel sangue, vomito, completa guarigione in poche settimane
200-600	gravi modificazioni del sangue, vomito, emorragie e infezioni, morte nell'80% dei casi entro 2 mesi
600-1000	gravi modificazioni del sangue, vomito, perdita dell'udito, emorragia e infezioni, morte nell'80-100% dei casi entro 2 mesi

Radioisotopi e loro applicazioni biomediche

La **Dose Assorbita** è la quantità di energia che le radiazioni ionizzanti cedono alla materia per l'unità di massa della sostanza irradiata (**Gy**)

L'**equivalente di dose** misura l'effetto biologico della radiazione assorbita: si ottiene moltiplicando la **D.A.** per un fattore di qualità (**Sv**)



Applicazioni biomediche

I radioisotopi, in campo biomedico, vengono principalmente utilizzati per:

Creazione di immagini (imaging) : ^{131}I , ^{99}Tc , ^{18}F

Diagnosi di laboratorio: Timidina Triziata, ^{125}I

Radioterapia

Le principali caratteristiche degli isotopi utilizzati in campo biomedico sono :

Radionuclide	Utilizzo	Impiego	
Cr-51	Immagine	Globuli rossi	27gg
Se-75	Immagine	Pancreas	
Tcm-99	Immagine	Cervello,scheletro,etc	
Ga-67	Immagine	Tumori	78h
P-32	Immagine	Tumori	
I-131	Immagine	Tiroide	6h
I-125	Laboratorio	Tirodide	60gg

Utilizzo principale: marcare il tessuto da analizzare con un radioisotopo e valutarne la concentrazione in funzione del tempo.

Studio delle cellule tumorali -> Divisione cellulare
-> Sintesi di acidi nucleici -> Presenza delle strutture molecolari di base -> Utilizzo della Timina come veicolatore -> Sostituzione dell' H con il trizio $^3\text{H}(\text{T})$ nella timidina (timina + zucchero).

Ottengo la Timidina Triziata che veicola il Trizio (isotopo radioattivo instabile) all'interno del processo che mi interessa!

Scintigrafia

Come fare ad avere una immagine di un organo interno al corpo umano, di densita' simile a quella degli organi circostanti? **Rendo "radioattivo" per un breve periodo di tempo l'organo che mi interessa e studio le radiazioni emesse!**

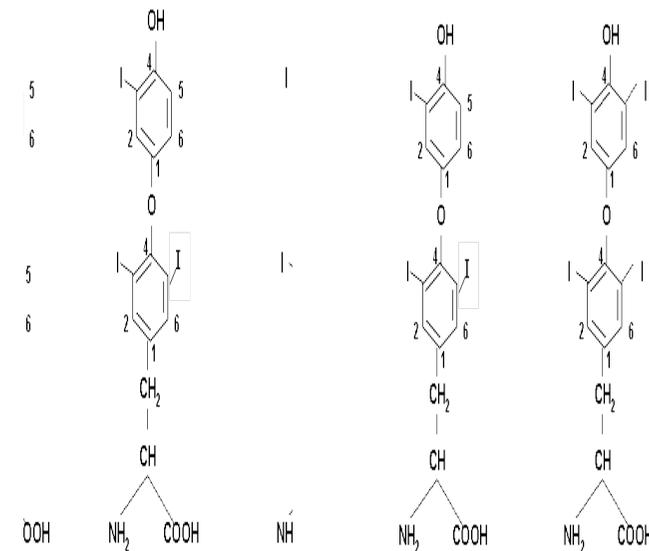
Scintigrafia: somministrazione di una sostanza radioattiva (isotopo o tracciante) e misura della sua concentrazione in un determinato tessuto od organo o apparato. Ogni tracciante possiede **specificità** per uno o pochi degli organi e tessuti del corpo umano (per esempio **il tecnezio per le ossa, lo iodio per la tiroide**).

Studio della Tiroide.

So che la tiroide usa lo iodio per fabbricare l'**ormone tiroideo** (vi sono **3 o 4 moli di iodio** (tri-iodiotironina o tetra-iodiotironina) presenti in ogni mole di ormone).

Si usano lo ^{131}I ($t_{\text{semi}} = 6\text{h}$: creazione di immagini) o lo ^{125}I ($t_{\text{semi}} = 60\text{gg}$: laboratorio) come traccianti.

Lo ^{131}I e' un potente emettitore γ ($E \sim 300\text{keV}$) e β ($E \sim 100\text{keV}$): rilevando i fotoni e gli elettroni emessi posso valutare la concentrazione dell'elemento nella tiroide.

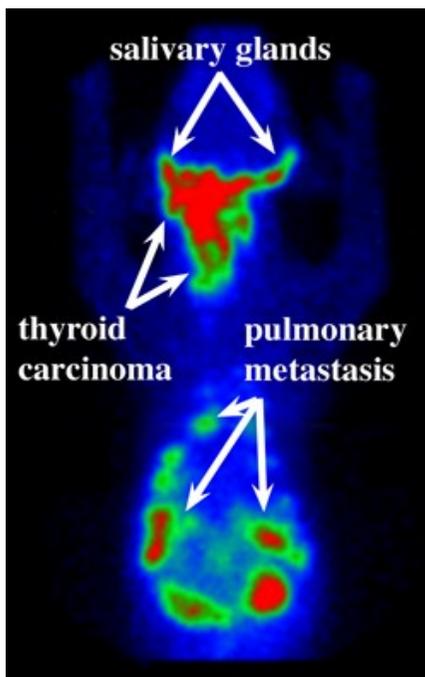
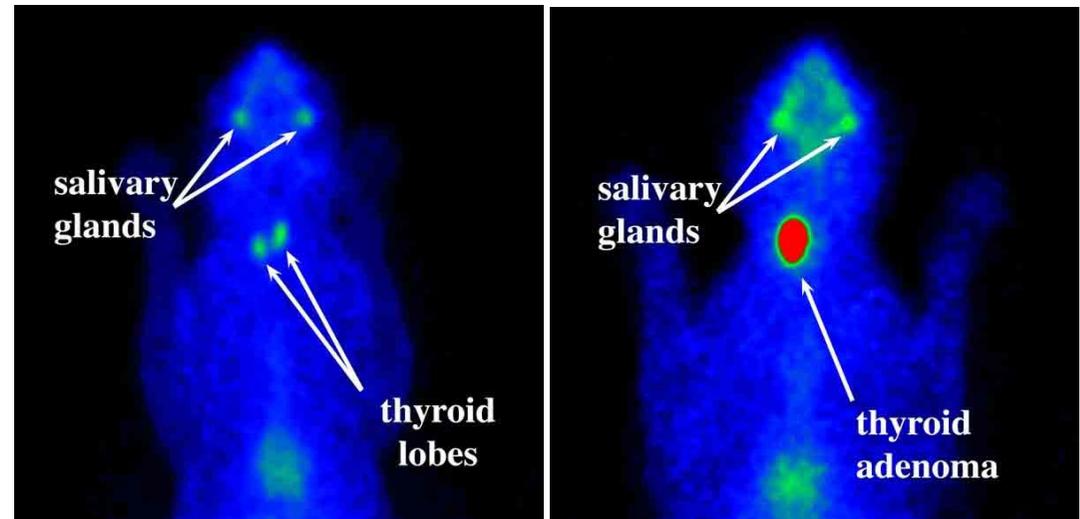


tri-iodiotironina tetra-iodiotironina

Scintigrafia della tiroide

Oltre allo ^{131}I si puo' utilizzare il tecnezio sotto la forma $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$: infatti la carica e la dimensione molecolare dello ione pertecnato sono simili a quelle dell'I.

Il pertecnato si concentra inoltre nelle ghiandole salivari e nella mucosa gastrica.



Lo studio della **concentrazione di tracciante** e' importante nella diagnostica di processi tumorali: in questi casi le **cellule tumorali** risultano **molto piu' attive delle cellule sane** ed accumulano, dunque, maggiori concentrazioni di radioisotopo.

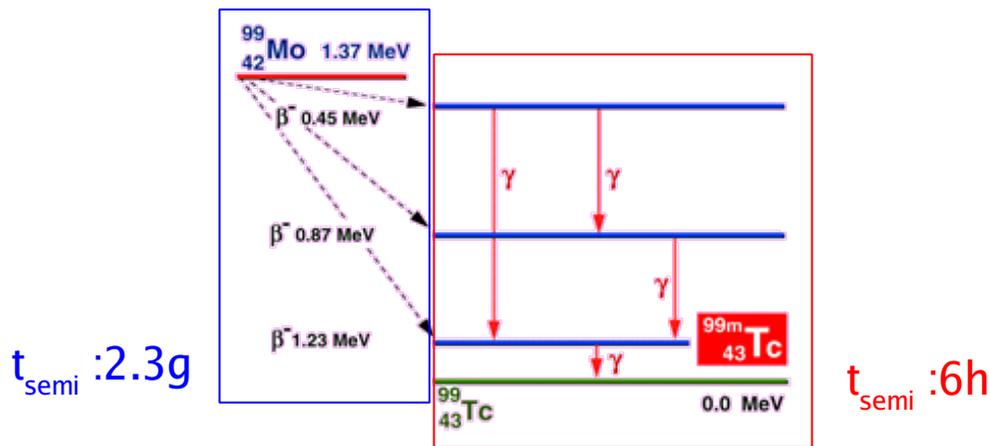
Gli **altri radioisotopi** dello iodio **non vengono utilizzati** per la creazione di immagini, viste le loro **vite medie molto lunghe**, o per colpa di **emissioni energetiche molto elevate** in particolari transizioni.

Tuttavia e' possibile utilizzare, ad esempio, lo ^{125}I ($t_{\text{semi}} = 60\text{gg}$) per analisi di laboratorio su tessuti.

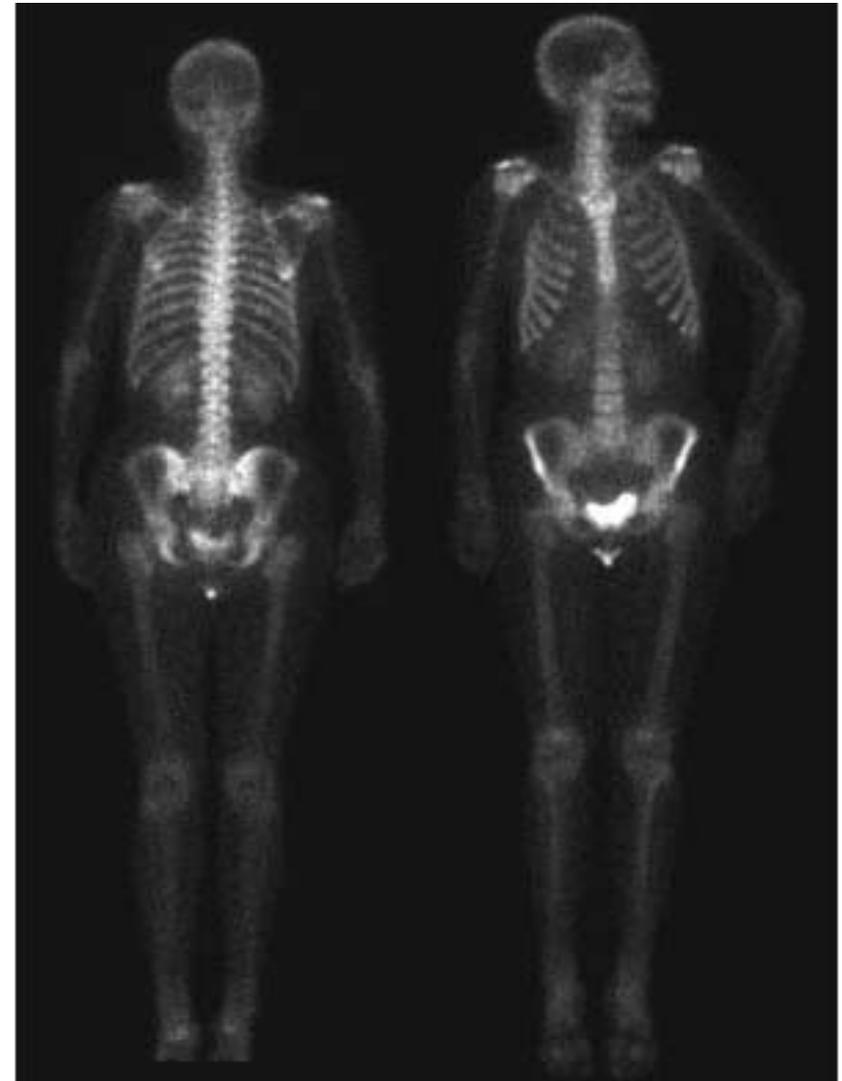
Scintigrafia ossea

Utilizza la caratteristica del tecnezio di concentrarsi nell'osso in modo proporzionale alla vascolarizzazione e alla attività osteoblastica, permettendo di valutare il grado di attività metabolica delle ossa dello scheletro.

L'utilizzo del decadimento γ del tecnezio



permette l'esplorazione contemporanea di tutti i distretti scheletrici, in breve tempo, con bassa irradiazione e con elevata sensibilità diagnostica.



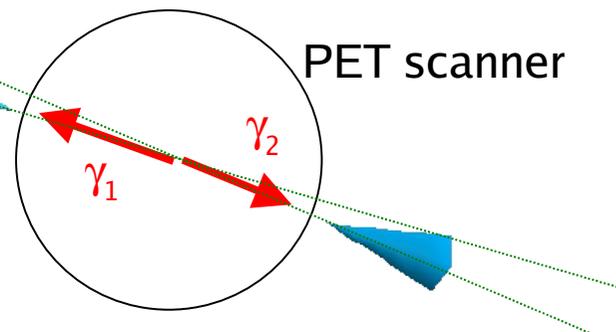
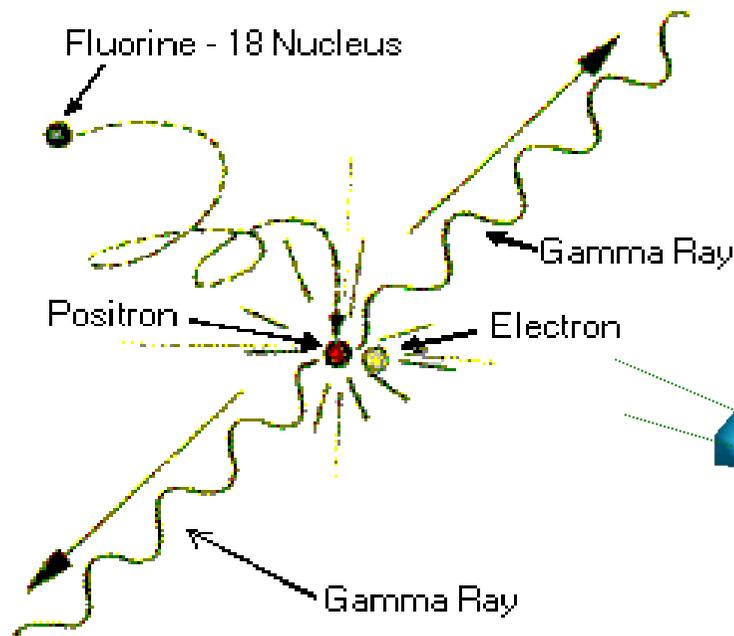
PET : Positron Emission Tomography

E' possibile utilizzare anche gli e^+ per ottenere immagini: la PET, tomografia ad emissione di positroni, sfrutta l'emissione β^+ per creare immagini ad **alta risoluzione** di tessuti.

Il β^+ emesso dal radioisotopo si annichila, in seguito ad un urto con un e^- , **dopo aver viaggiato non piu' di 1 mm**, producendo una coppia di γ di pari energia.

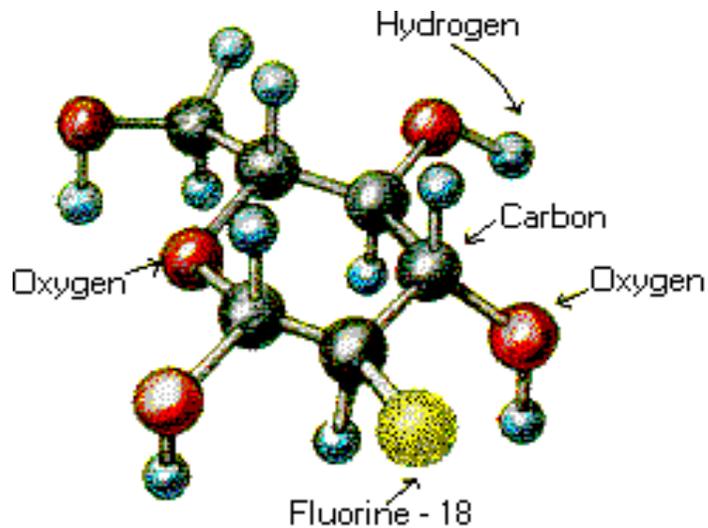


Si ha: $m(e^+) + m(e^-) \sim E(\gamma_1) + E(\gamma_2)$ [$v(e^-) \sim 0$, e l' e^+ ha maggiore probabilita' di annichilarsi tanto minore e' la sua velocita']: quindi $E(\gamma) \sim 511 \text{ keV}$.
I fotoni vengono emessi in direzioni opposte per conservare l'impulso totale del sistema.



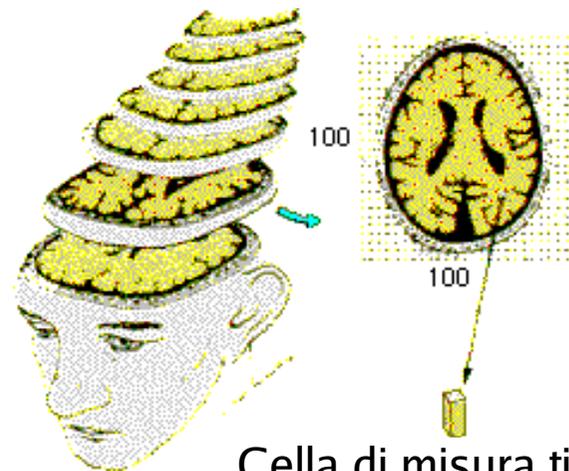
Cruciale la ricostruzione del vertice per una buona risoluzione

PET scan

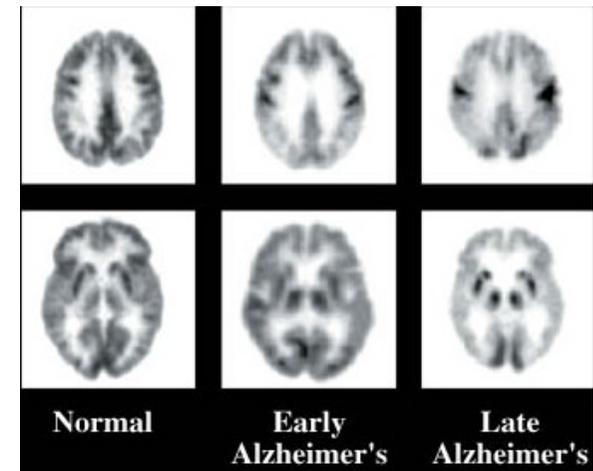


Nello studio delle cellule tumorali (a metabolismo anaerobio) e' stata riscontrata una efficienza glicolitica piu' elevata rispetto alle cellule sane: cerco cosi' un emettitore β^+ che possa essere facilmente veicolato.

Utilizzando il **2[¹⁸F]fluoro-2-deossi-D-glucosio** al posto del 2-deossiglucosio abbiamo un radioisotopo (¹⁸F) che si concentra maggiormente nelle cellule di maggiore attivita' (tumorali) e meno in quelle sane (o danneggiate).



Cella di misura tipica
8mm*8mm*14mm



Radioterapia e Bntc

L'interazione delle radiazioni con le cellule e' distruttiva se si supera una certa soglia di energia: e' dunque possibile **utilizzare le radiazioni per distruggere cellule tumorali** (radioterapia). La tecnica principalmente utilizzata prevede la somministrazione di un radioisotopo utilizzato dalle cellule da trattare (come nel caso della scintigrafia o del PET scan).

La Bntc (Boron neutron capture therapy) utilizza invece un approccio fondato sul Boro (^{10}B) che le cellule neoplastiche assorbono in quantità superiore rispetto a quelle sane.

L'eliminazione delle cellule avviene attraverso un fascio collimato di neutroni di bassa energia emessi da un mini-reattore nucleare che "attiva" il ^{10}B . Il ^{10}B arricchito in neutroni decade in ioni α e ^7Li di alta energia nelle vicinanze dell'area tumorale:



L' α ed il ^7Li depositano la loro energia a breve distanza ($\sim 10\mu\text{m}$, diametro di una cellula).

Potendo iniettare nel tumore un composto contenente ^{10}B (atossico) e' possibile distruggerlo in maniera esclusiva irraggiando il tumore con neutroni di bassa energia.

Conclusioni

I radioisotopi svolgono un ruolo fondamentale in ambito biomedico:

- Nella creazione di immagini.
- Nelle analisi di laboratorio.
- Nelle terapie antitumorali.

L'approccio e' simile nelle varie applicazioni:

- Si definisce il processo che si vuole studiare.
- Si definisce l'analisi che si vuole effettuare (immagine 2D, 3D, analisi di laboratorio o radioterapia)
- Si sceglie il radioisotopo tenendo conto dei due punti precedenti
- Si trova il modo di veicolare/attivare il radioisotopo nella zona di interesse
- Si studiano le radiazioni emesse per ottenere l'informazione sulla concentrazione di radioisotopo nel tessuto/organo/apparato sotto studio

La varieta' delle radiazioni emesse e della loro interazione con la materia permette una vasta gamma di applicazioni