



RAPPORTI ISTISAN 22|15

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Indicazioni operative per gli utenti del servizio di irraggiamento dell'Istituto Superiore di Sanità con radiazioni gamma da sorgenti di Cs-137

G. Esposito, M.A. Tabocchini, M. Ampollini, P. Anello, F. Giuliani,
M. Lucentini, A.M. Luciani, C. Notaro, E. Petetti, M. Sabatini,
F. Santavenere, A. Spurio



TECNOLOGIE
E SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Indicazioni operative per gli utenti del servizio di irraggiamento dell'Istituto Superiore di Sanità con radiazioni gamma da sorgenti di Cs-137

Giuseppe Esposito (a), Maria Antonella Tabocchini (a)*, Marco Ampollini (b),
Pasqualino Anello (a), Fausto Giuliani (a), Maurizio Lucentini (a),
Anna Maria Luciani (a)*, Carmelo Enrico Notaro (a)*, Erminio Petetti (b),
Marco Sabatini (a), Fabio Santavenere (a), Alessandro Spurio (a)

*(a) Centro nazionale per le tecnologie innovative in sanità pubblica
(b) Centro nazionale per la protezione dalle radiazioni e fisica computazionale*

* in quiescenza dal 2021

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
22/15

Istituto Superiore di Sanità

Indicazioni operative per gli utenti del servizio di irraggiamento dell'Istituto Superiore di Sanità con radiazioni gamma da sorgenti di Cs-137.

Giuseppe Esposito, Maria Antonella Tabocchini, Marco Ampollini, Pasqualino Anello, Fausto Giuliani, Maurizio Lucentini, Anna Maria Luciani, Carmelo Notaro, Erminio Petetti, Marco Sabatini, Fabio Santavenere, Alessandro Spurio 2022, iii, 44 p. Rapporti ISTISAN 22/15

In diversi campi della ricerca scientifica si utilizzano le radiazioni ionizzanti come strumento per indagare il sistema oggetto di studio. I risultati di tali ricerche hanno molteplici ricadute pratiche in particolare nei settori della radioterapia e della radioprotezione. Per poter effettuare questo tipo di studi dalla fine degli anni '90 del secolo scorso è attivo presso l'Istituto Superiore di Sanità un servizio di irraggiamento che fa uso di un irradiatore con radiazioni gamma di Cs-137. L'obiettivo di questo documento è quello di fornire agli utenti di tale irradiatore indicazioni per ottimizzare le loro ricerche e rendere maggiormente fruibile e funzionale l'irradiatore stesso.

Parole chiave: Irradiatore; Radiazioni

Istituto Superiore di Sanità

Operating instructions for users of the irradiation service of the Istituto Superiore di Sanità with gamma radiation from Cs-137 sources.

Giuseppe Esposito, Maria Antonella Tabocchini, Marco Ampollini, Pasqualino Anello, Fausto Giuliani, Maurizio Lucentini, Anna Maria Luciani, Carmelo Notaro, Erminio Petetti, Marco Sabatini, Fabio Santavenere, Alessandro Spurio. 2022, iii, 44 p. Rapporti ISTISAN 22/15 (in Italian)

In different fields of scientific research, ionizing radiation is used as a tool to investigate or perturb the system under study. The results of these researches have multiple practical implications in particular in the fields of radiotherapy and radiation protection. In order to carry out these studies, since the late 1990s an irradiation service has been active at the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) which uses a gamma irradiator with Cs-137 sources. The goal of this document is to provide information to users of this radiator to optimize their searches and make the radiator itself more usable and functional.

Key words: Irradiator; Radiations

Si ringrazia il Dott Romolo Remetti, Esperto di Radioprotezione dell'Istituto Superiore di Sanità, per l'importante contributo della parte inerente alle procedure operative per l'utilizzo dell'irradiatore.

Per informazioni su questo documento scrivere a: giuseppe.esposito@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Esposito G, Tabocchini MA, Ampollini M, Anello P, Giuliani F, Lucentini M, Luciani AM, Notaro C, Petetti E, Sabatini M, Santavenere F, Spurio A. *Indicazioni operative per gli utenti del servizio di irraggiamento dell'Istituto Superiore di Sanità con radiazioni gamma da sorgenti di Cs-137*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. (Rapporti ISTISAN 22/15).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

INDICE

Prefazione	iii
Introduzione	1
1. Radiazioni ionizzanti e loro interazioni con la materia	2
1.1. Aspetti fisici	2
1.2. Aspetti radiobiologici.....	4
2. Irradiatore al Cesio presente in ISS	9
2.1. Cenni storici	9
2.2. Descrizione dell’irradiatore.....	11
2.3. Distribuzione della dose all’interno della camera	15
2.4. Utilizzazione da parte di utenze interne ed esterne	15
2.5. Potenzialità e criticità a seconda della tipologia del campione.....	17
2.6. Fantocci.....	19
3. Esempi di applicazione	20
3.1. Studi radiobiologici	20
3.2. Studi su rivelatori e dosimetri.....	21
3.3. Identificazione degli alimenti irradiati	23
3.4. Studi relativi al danno da radiazione indotto su componenti elettronici.....	25
4. Procedure operative	27
4.1. Sistema di prenotazione.....	27
4.2. Esecuzione dell’irraggiamento	28
4.3. Protezione degli operatori	29
Bibliografia	30
Appendice A	
Irradiatore LIBIS	31
Appendice B	
Verifiche di uniformità	37
Appendice C	
Moduli “Richiesta irraggiamenti”	41

PREFAZIONE

L'irradiazione di campioni, sia biologici che di altra natura, è un approccio utilizzato in diversi campi di ricerca, alcuni tra questi sono: studi radiobiologici sui meccanismi di risposta alle radiazioni ionizzanti, inattivazione di cellule in coltura a scopo *feeder layer*, test dosimetrici, test su materiali, sterilizzazione di alimenti.

A partire dalla fine degli anni '90 del secolo scorso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dispone di un irradiatore con sorgenti di raggi gamma dedicato all'irraggiamento di differenti tipi di campioni, con il quale svolge un Servizio di irraggiamento nei confronti di utenti interni afferenti a diversi Dipartimenti/Centri e, in minor misura, anche di utenti esterni essendo una *facility* non facilmente disponibile sul territorio.

Questo documento ha lo scopo di fornire agli utenti indicazioni per ottimizzare e rendere maggiormente fruibile e funzionale l'irradiazione dei campioni agli specifici scopi di ricerca. Contiene una sintesi dei principi generali dell'interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia e altre informazioni utili per l'impiego consapevole della *facility* di irradiazione. Descrive le caratteristiche della macchina, le sue potenzialità, le caratteristiche delle tipologie di esposizione che si sono avute negli ultimi dieci anni, le procedure da seguire per accedere al Servizio e le procedure per l'esecuzione dell'irraggiamento.

In prospettiva, si prevedono ulteriori aggiornamenti del presente documento per tener conto dei continui sviluppi della ricerca scientifica e di eventuali nuove necessità dell'utenza.

INTRODUZIONE

Per studi in molti campi della scienza – come studi di radiobiologia, fisica medica, dosimetria, radioprotezione – è fondamentale impiegare irradiatori che consentano di irradiare i campioni in modo uniforme e ben controllato. Ad esempio, studi su campioni biologici, come cellule, tessuti e animali irradiati con radiazioni ionizzanti possono dare informazioni molto importanti sui meccanismi di azione delle radiazioni nell’innescare differenti *pathway* di segnale e metabolici all’interno delle cellule. Le ricadute di tali studi sono molteplici. In questo contesto le attività che prevedono l’impiego medico delle radiazioni ionizzanti possono essere migliorate, *in primis* è possibile ottimizzare le tecniche di radioterapia e di medicina nucleare (1). Per esempio, si possono aumentare le conoscenze relativamente agli effetti non desiderati sui tessuti sani circostanti il tumore indotti dalle radiazioni durante queste terapie. Inoltre, è possibile migliorare le conoscenze sugli effetti e/o sul rischio da esposizione a radiazioni ionizzanti in modo da migliorare gli attuali modelli di rischio non solo per i lavoratori esposti a radiazioni ma anche per tutta la popolazione (2).

Altri studi sono quelli dosimetrici con lo scopo di mettere a punto nuovi tipi di dosimetri o di ottimizzare dosimetri già esistenti (3). Inoltre, ci sono attività che riguardano l’irraggiamento degli alimenti allo scopo di ottimizzare e controllare le tecniche di radioconservazione che hanno lo scopo di migliorare la qualità di conservazione e il livello igienico degli alimenti (4). Infine, importanti sono anche gli studi riguardanti il danno da radiazione ionizzante indotto su componenti elettronici che hanno ricadute in molti campi della ricerca, dell’industria e della medicina in cui sono utilizzati dispositivi elettronici (16).

Nell’ottica di mettersi nelle condizioni di poter effettuare questi tipi di studi alla fine degli anni ’90 del secolo scorso fu acquistato dall’allora Laboratorio di Fisica dell’Istituto Superiore di Sanità (ISS) un irradiatore dotato di sorgenti di Cesio. Ogni anno viene eseguita la manutenzione dell’irradiatore per verificare il suo corretto funzionamento e viene controllata l’uniformità di dose. Tale irradiatore è dotato di due sorgenti di Cs-137 e permette di irradiare piccoli campioni in modo uniforme grazie alla presenza di due omogeneizzatori di piombo. Fin dall’inizio, tale irradiatore è stato usato per fornire un servizio di irraggiamento ad utenti sia interni che esterni all’ISS.

Come evidenziato dalle statistiche sull’utilizzo dell’irradiatore (riportate nella sezione 2.4), la stragrande maggioranza degli irraggiamenti sono stati effettuati su campioni biologici (cellule e piccoli animali). Per tale motivo in questo rapporto abbiamo descritto con dettaglio l’interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia biologica sottolineando aspetti peculiari di tale interazione.

Abbiamo anche dato dei suggerimenti pratici su come è possibile irradiare correttamente i campioni stessi. Infine, abbiamo descritto in dettaglio le procedure operative sia per prenotare che per effettuare un irraggiamento presso l’irradiatore.

Ad oggi il personale adibito al servizio presso l’irradiatore al Cesio è costituito da un gruppo di ricercatori e tecnici aperti a qualunque nuova necessità dell’utenza legata a nuove esigenze della ricerca scientifica o del lavoro istituzionale.

In questo contesto, per qualunque problema o dubbio legato alle modalità di irradiazione, si auspica la comunicazione dell’utenza con il responsabile della gestione del servizio. In questo modo sarà possibile trovare le giuste soluzioni ed effettuare l’irradiazione correttamente e in qualità. Per esempio, grazie al gruppo di tecnici specializzati è possibile la progettazione e realizzazione di nuovi portacampioni o di altri accessori necessari per nuovi tipi di irradiazioni.

1. RADIAZIONI IONIZZANTI E LORO INTERAZIONI CON LA MATERIA

1.1. Aspetti fisici

Il termine radiazione è generalmente utilizzato per indicare l'insieme di fenomeni caratterizzato dal trasporto di energia nello spazio: tipici esempi di radiazioni sono la luce e il calore. Sulla base del loro comportamento prevalente le radiazioni si possono distinguere in radiazioni elettromagnetiche (ad esempio raggi X e raggi gamma) e radiazioni corpuscolari (ad esempio elettroni, protoni e neutroni) (Figura 1.1).

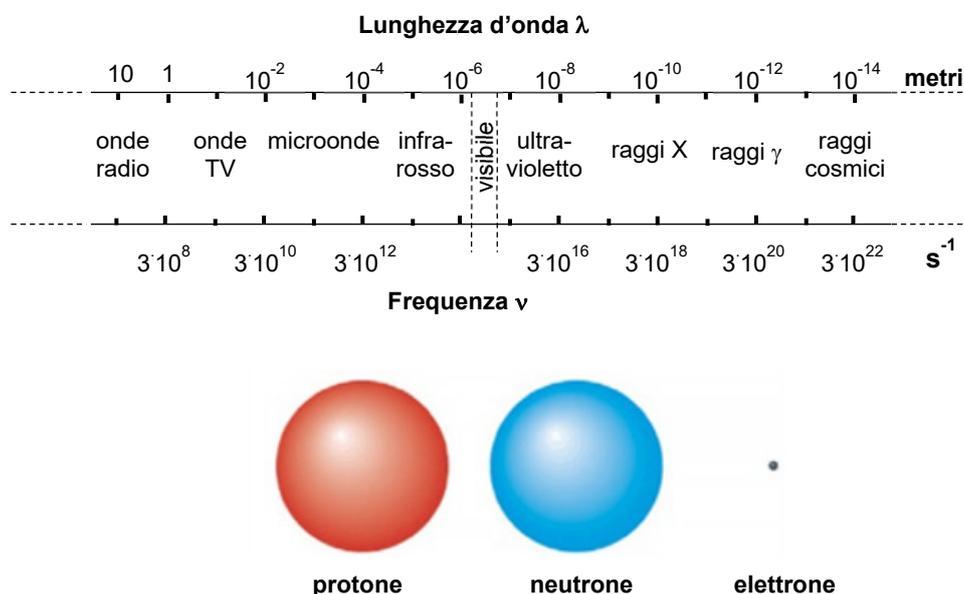


Figura 1.1. Tipiche radiazioni elettromagnetiche e corpuscolari

Raggi X e raggi gamma (di maggiore interesse per questo rapporto) sono radiazioni elettromagnetiche di lunghezza d'onda più breve dei raggi ultravioletti e si comportano in molte delle loro interazioni con la materia come particelle (fotoni).

A seconda della loro energia e della natura del materiale attraversato, essi interagiscono con la materia attraverso tre processi di maggiore rilevanza: l'effetto fotoelettrico, l'effetto Compton, e la creazione di coppie. In tutti i casi vengono messe in moto particelle secondarie (elettroni, positroni). Quando un fascio di fotoni X o gamma penetra in un mezzo, a causa delle interazioni con gli atomi e le molecole del mezzo stesso, la sua intensità decresce esponenzialmente. Tale attenuazione dipende dall'energia dei fotoni e dalla natura del mezzo attraversato. Fissato un certo mezzo attraversato, più è alta l'energia dei fotoni più essi sono penetranti nel mezzo stesso. A parità di energia dei fotoni più è alta la densità del mezzo più è grande l'attenuazione dei fotoni. Ad esempio, se consideriamo l'acqua come mezzo attraversato da un fascio di raggi gamma emessi dal Cs-137, circa il 70% dei fotoni del fascio raggiungono la profondità di 4 cm. Nel caso

del piombo, invece, solo circa l'1% dei fotoni del fascio incidente emergono dopo 4 cm di spessore.

Le radiazioni corpuscolari interagiscono con gli atomi e le molecole del mezzo tramite la forza elettromagnetica, nel caso delle particelle cariche, e la forza nucleare forte nel caso dei neutroni. Le particelle cariche possono essere leggere, come elettroni e positroni, o pesanti, come protoni e ioni. I neutroni sono particelle pesanti neutre.

Tutte le radiazioni cedono energia ai mezzi materiali che attraversano. Le radiazioni ionizzanti sono quelle che, attraversando un mezzo materiale, sono in grado di produrre ionizzazioni dei suoi atomi e molecole. Per fare un esempio, in acqua la minima energia ceduta agli atomi per ottenere una ionizzazione è pari a 12.4 eV (dove $1\text{eV} = 1,60218 \cdot 10^{-19}\text{ J}$).

Le radiazioni ionizzanti si possono inoltre suddividere in due categorie:

- 1) radiazioni direttamente ionizzanti
- 2) radiazioni indirettamente ionizzanti

Le radiazioni direttamente ionizzanti ionizzano in modo diretto gli atomi e le molecole del mezzo attraversato (5). Esse sono rappresentate da tutte le particelle cariche, che interagiscono in modo continuo con gli elettroni e i nuclei del mezzo attraversato (Figura 1.2).

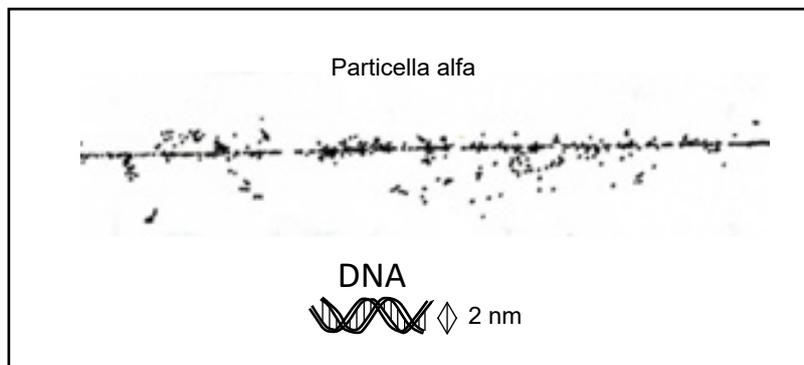


Figura 1.2. Rappresentazione schematica della formazione di ionizzazioni da parte di una particella alfa in acqua. Ogni punto rappresenta la posizione di una ionizzazione o di un'eccitazione; è mostrata anche la dimensione della molecola di DNA (2 nm)

Di maggior interesse per questo rapporto sono le radiazioni indirettamente ionizzanti in particolare raggi X, raggi gamma. Essi possono essere diffusi dagli elettroni atomici o assorbiti dagli atomi e dalle molecole del mezzo attraversato mettendo in moto particelle cariche secondarie (elettroni e positroni) che a loro volta possono produrre ionizzazioni ed eccitazioni. Per questo si parla di radiazioni che ionizzano il mezzo indirettamente attraverso le particelle secondarie da esse generate.

La differenza tra raggi X e gamma è essenzialmente legata al fatto che i primi, di origine atomica, sono generati tipicamente da macchine radiogene (contenenti un tubo a raggi X) e presentano uno spettro di energia costituito dalla sovrapposizione di una componente discreta fatta da picchi caratteristici e di una componente continua (Bremsstrahlung), mentre i secondi sono prodotti da decadimento nucleare e conseguentemente presentano uno o più picchi di energia specifica (Figura 1.3).

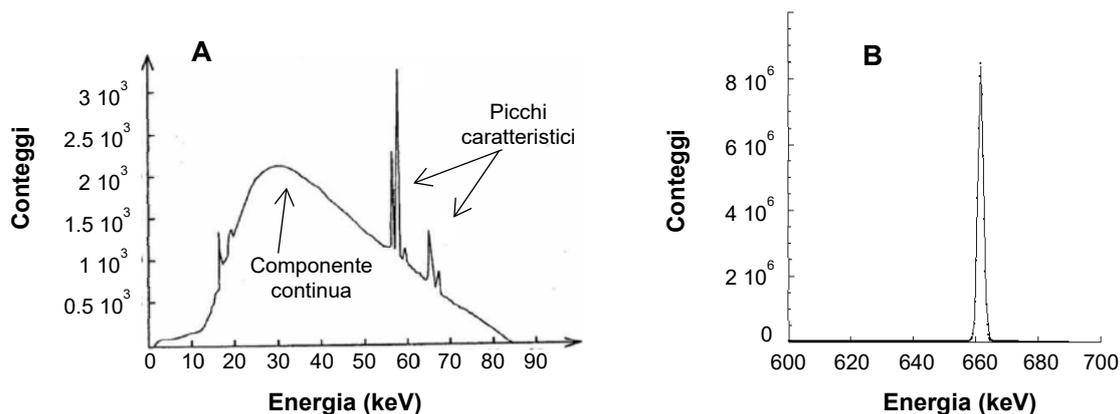


Figura 1.3. A) spettro di raggi X e B) spettro dei raggi gamma emessi dal Cs-137

Per tutti i tipi di radiazione che attraversano un mezzo si può definire la dose assorbita come la quantità di energia assorbita da un mezzo per unità di massa:

$$D = dE/dM$$

La dose assorbita D nel sistema internazionale si misura in Gray (simbolo Gy), dove 1 Gy rappresenta 1 J di radiazione assorbita da 1 kg di massa. Inoltre, si può definire anche il rateo di dose come la dose assorbita per unità di tempo, che nel sistema internazionale si misura in Gy/s.

1.2. Aspetti radiobiologici

Visto che i campioni maggiormente irradiati all'irradiatore al Cs-137 presente in ISS sono campioni biologici (cellule e piccoli animali) in questo paragrafo sono dati cenni riguardanti gli effetti relativi all'interazione radiazione-materia biologica.

La frequenza e la localizzazione spaziale relativa alle ionizzazioni prodotte all'interno di un bersaglio dai fotoni e dalle particelle cariche sono molto diverse tra loro (6). Le particelle cariche (di energia sufficientemente bassa) provocano all'interno del bersaglio ionizzazioni multiple, ravvicinate nello spazio, lungo un percorso più o meno rettilineo e sono denominate "radiazioni densamente ionizzanti".

Raggi X e i raggi gamma provocano, invece, eventi di ionizzazione separati, distribuiti in maniera omogenea all'interno del bersaglio e sono denominate "radiazioni sparsamente ionizzanti". Essi depositano la maggior parte della dose nella parte iniziale del bersaglio che attraversano e depositano gradualmente sempre meno dose all'aumentare della profondità. Questo comportamento è diverso da quello delle particelle cariche che depositano la dose maggiore alla fine del loro percorso nel bersaglio (picco di Bragg) (Figura 1.4).

Il deposito di energia nelle singole cellule avviene in tempi estremamente ridotti.

Possono avvenire due differenti tipi di interazione fra la radiazione e le molecole biologiche all'interno della cellula: l'interazione diretta e l'interazione indiretta.

L'interazione diretta si ha quando le macromolecole della cellula (tipicamente DNA e proteine) vengono colpite direttamente dalla radiazione per cui l'assorbimento dell'energia avviene negli atomi delle stesse macromolecole.

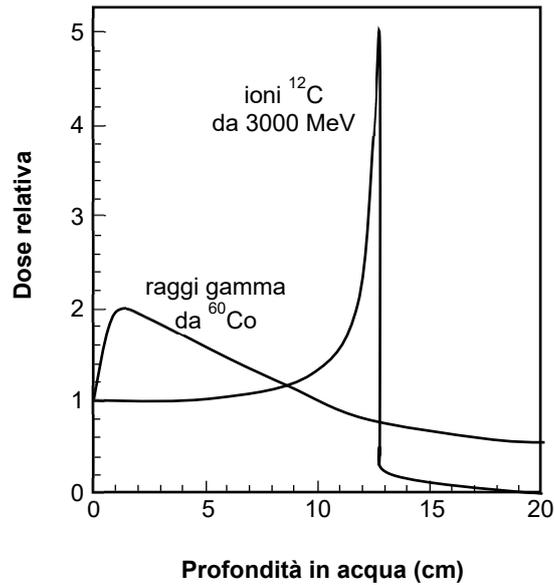


Figura 1.4. Confronto delle distribuzioni di dose relativa con la profondità del mezzo (acqua) per raggi gamma emessi dal Co-60 e ioni carbonio monoenergetici con una energia iniziale di 3000 MeV

L'interazione indiretta si ha quando la radiazione interagisce sostanzialmente con molecole d'acqua (libera o legata) circostanti piuttosto che con le macromolecole cellulari. A seguito di tale interazione si generano all'interno della cellula prodotti altamente reattivi (radicali liberi, ad esempio OH[•]) che a loro volta possono interagire e danneggiare le molecole biologiche d'interesse (Figura 1.5).

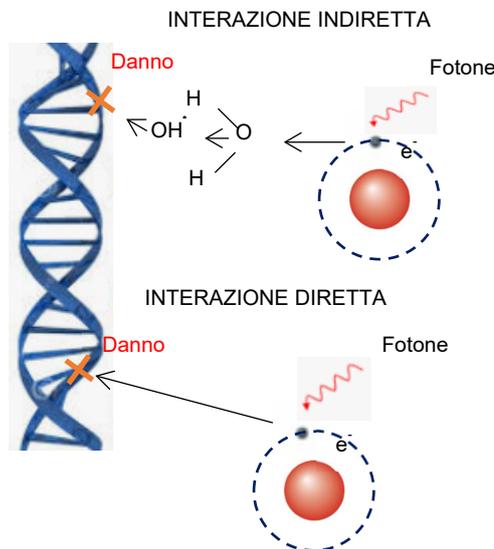


Figura 1.5. Schematizzazione dell'interazione diretta e indiretta della radiazione con la molecola di DNA

A seguito di entrambe le interazioni, diretta e indiretta, possono essere indotti vari tipi di danni. Considerando il DNA quale principale bersaglio, anche se non unico, nella cellula, a seguito di esposizione a radiazioni ionizzanti si possono osservare: rotture di un filamento dell'elica (*Single Strand Breaks*, SSB), rotture di entrambi i filamenti (*Double Strand Breaks*, DSB), danni alle basi (*Base Damage*, BD), formazione di legami crociati (*cross-link*) tra i due filamenti del DNA o tra DNA e proteine (Figura 1.6).

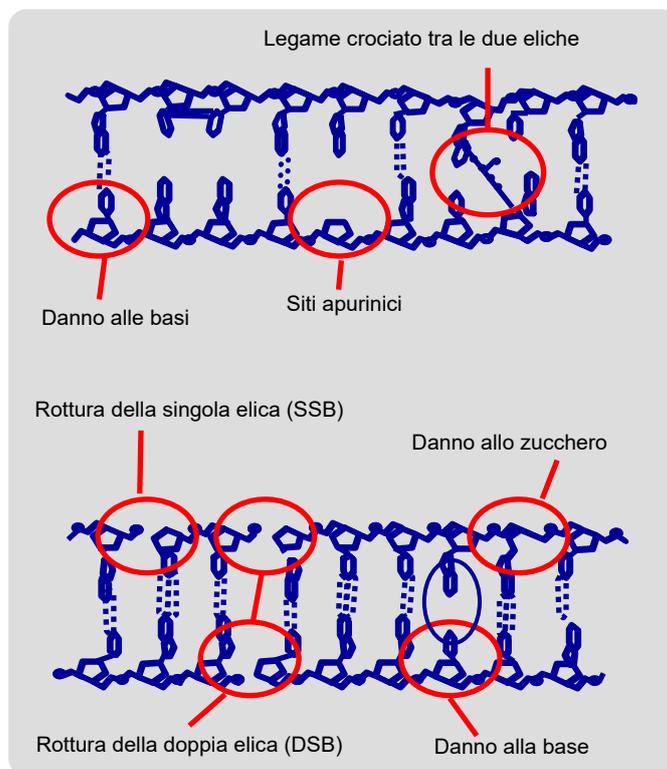


Figura 1.6. Diversi tipi di danno al DNA per esposizione a radiazioni ionizzanti

Tali lesioni iniziali al DNA se non riparate, o riparate in maniera non fedele, possono dar luogo a diversi tipi di aberrazioni cromosomiche, induzione di micronuclei, apoptosi, morte riproduttiva, induzione di mutazioni o trasformazione neoplastica. A seguire, si possono avere danni a livello di tessuto, organo e organismo.

La successione degli eventi che, partendo dall'esposizione delle cellule alla radiazione ionizzante, porta agli effetti biologici finali che si osservano sull'organismo umano, avviene su una scala temporale che si estende su diversi ordini di grandezza. Tali eventi di solito vengono raggruppati in tre stadi o fasi ordinate in modo temporale: la fase fisica completata dopo 10^{-15} s dall'inizio della irradiazione (con cessione e assorbimento di energia da parte delle molecole all'interno della cellula), la fase chimica che va da (10^{-12} s) fino a (10^3 s) dopo l'inizio dell'irradiazione (con formazione di radicali liberi e loro interazione con le macromolecole biologiche) e infine la fase biologica che va dalle decine di minuti agli anni dopo l'esposizione. Durante ciascuna di queste fasi esistono delle criticità che possono portare alla significativa modulazione degli effetti osservati.

A parità di dose, i fattori in grado di modificare la radiosensibilità cellulare sono fisici, chimici e biologici. Tra i fattori fisici ci sono la qualità della radiazione (tipo ed energia) e l'intensità alla quale è somministrata la dose nel tempo che è espressa dal rateo di dose. La radiosensibilità cellulare aumenta con l'energia ceduta dalla radiazione per unità di percorso e diminuisce al diminuire del rateo di dose e all'aumentare del numero di frazioni in cui si eroga una certa dose totale.

Tra i fattori chimici di particolare rilevanza è la presenza di ossigeno all'interno delle cellule. In presenza di ossigeno molecolare (O_2) (condizioni aerobiche) tutti i sistemi biologici sono molto più sensibili ai raggi X o gamma di quanto non avvenga quando essi sono irradiati a livelli di ossigeno molto bassi (ipossia) o in totale assenza di ossigeno (anossia). Si parla di "effetto ossigeno" per indicare la capacità di questa molecola di aumentare la radiosensibilità cellulare. Si definisce *Oxygen Enhancement Ratio* (OER) il rapporto tra la dose in condizioni di ipossia/anossia e la dose in condizioni aerobiche necessarie per ottenere lo stesso effetto per un certo sistema biologico. Per le radiazioni sparsamente ionizzanti tale OER aumenta all'aumentare della concentrazione di ossigeno nelle cellule fino ad un valore massimo di circa 3 (nel caso dell'anossia). L'ossigeno è quindi un potente radiosensibilizzante, in particolare per raggi X e gamma (Figura 1.7).

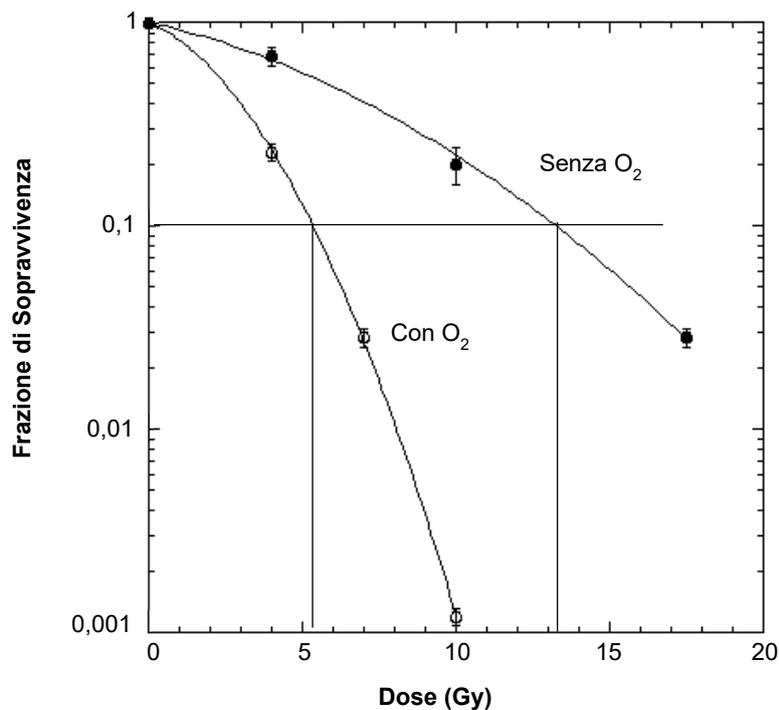


Figura 1.7. Curve di sopravvivenza cellulare per cellule di mammifero (*hamster*) esposte a raggi X in condizioni ipossiche e aerobiche. Considerando lo stesso effetto biologico, ad esempio il livello di sopravvivenza di 0,1, si ottiene un OER di 2,5

Un altro fattore che modula la radiosensibilità cellulare è la presenza di radioprotettori endogeni (es. la quantità di glutazione e di altri composti tiolici endocellulari) in grado di avere un ruolo da *scavenger* dei radicali o di restituire alle biomolecole l'H perso a causa del danneggiamento subito (riparazione chimica).

Infine, sono da considerare i fattori biologici, tra cui il corredo genetico ma anche la posizione nel ciclo cellulare e lo stato proliferativo.

In generale, la maggior parte delle cellule sono più sensibili in tarda fase G2 e in fase M (quindi intorno alla mitosi), mentre sono più resistenti in tarda fase S. Ciò vale per le radiazioni sparsamente ionizzanti, mentre per le radiazioni densamente ionizzanti tali variazioni di radiosensibilità sono meno pronunciate.

Per eventuali approfondimenti si suggerisce il testo “Radiobiology for the radiologist” (7).

2. IRRADIATORE AL CESIO PRESENTE IN ISS

2.1. Cenni storici

Verso la fine del 1987, il Dott. Mauro Belli propose l'acquisto da parte dell'ISS di un moderno irradiatore di raggi gamma "multi-purpose". Tale proposta nacque dalla necessità da parte di alcuni laboratori di poter utilizzare una *facility* per l'irradiazione di campioni biologici che potesse sostituire l'impianto a raggi X del laboratorio di immunologia, ormai obsoleto e soggetto a frequenti e costosissime manutenzioni.

Tale esigenza era motivata dalla diffusione sempre maggiore di metodologie sperimentali che prevedevano l'irradiazione di vari campioni biologici in maniera controllata. Il bacino di utenza che fu individuato era formato da gruppi di quattro diversi laboratori: Fisica, Immunologia, Tossicologia comparata ed ecotossicologia, Virologia. Successivamente ad essi si aggiunsero quelli di Batteriologia, Micologia medica e Fisiopatologia d'organo e sistema.

La tipologia dell'utenza suggeriva di indirizzarsi verso un apparecchio con caratteristiche operative notevolmente versatili sia riguardo al tipo di materiale biologico da irradiare (da cellule coltivate *in vitro* a piccoli animali da esperimento) sia riguardo al range di dose ottenibile.

Furono fatti sondaggi che mostrarono che era possibile reperire sul mercato apparecchiature in grado di soddisfare tali esigenze e, allo stesso tempo, dotate di adeguate caratteristiche di sicurezza.

L'ISS approvò presto la proposta e all'inizio del 1988 fu individuato un tipo di irradiatore con sorgenti di Cs-137 che soddisfaceva le richieste. Furono presi contatti con la ditta venditrice e fu iniziata la procedura per l'acquisto da parte dell'ISS. Tuttavia, i tempi per il perfezionamento della pratica di acquisto furono estremamente lunghi per cui nell'agosto del 1990 la ditta venditrice comunicò all'amministrazione dell'ISS di non poter più eseguire la fornitura. Nonostante vari tentativi da parte di ricercatori dell'ISS per cercare di recuperare la situazione, all'inizio del 1991 il *marketing manager* della ditta venditrice confermò definitivamente che la ditta non era più in grado di fornire l'irradiatore.

L'impianto a raggi X del laboratorio di immunologia si era ulteriormente deteriorato e non poteva essere più usato in condizioni di sicurezza, con gravi conseguenze sull'attività scientifica di vari settori dell'ISS. Infatti, l'irradiatore con sorgente al Co-60, che si mise in condizioni di utilizzazione presso il Laboratorio di Fisica, poteva risolvere solo una piccola parte delle necessità dei vari utenti dell'ISS.

Nel 1992 fu individuato un altro irradiatore con sorgenti di Cs-137 idoneo e fu proposto per l'acquisto. Le dimensioni del locale nel quale alloggiare tale apparecchiatura dovevano consentire anche l'esecuzione di tutte le operazioni di comando. Inoltre, tale locale doveva:

- sopportare un peso di 2994 kg;
- essere dotato di un sistema di ricambio di aria tale da garantire almeno 12 ricambi/ora;
- essere dotato di porte e finestre tali da poter interdire l'accesso ai non addetti.

Fu fatta una ricognizione di locali aventi le seguenti caratteristiche:

- due porte di accesso con le dovute sicurezze;
- pareti con spessore compreso tra 85 cm e 95 cm di muro pieno;
- soffitto con uno spessore di almeno 40 cm di muro pieno;
- terrapieno rinforzato come locale sottostante in modo da evitare possibili cedimenti del terreno.

Successivamente andò a buon fine l'acquisto da parte dell'ISS di tale irradiatore al Cs-137 che fu collocato nella stanza 38 al piano A dell'edificio principale (edificio 1), rispondente a tutti i requisiti suddetti (Figura 2.1).

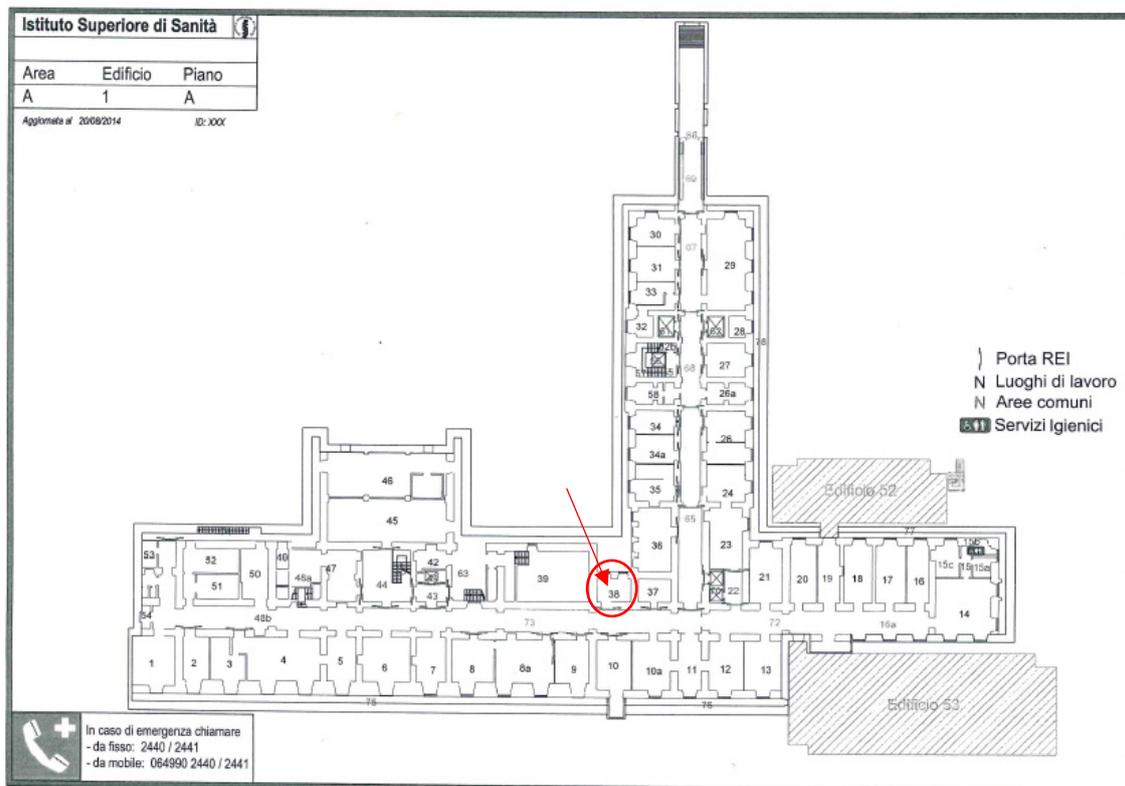


Figura 2.1. Pianta del piano A dell'edificio 1 dell'Istituto Superiore di Sanità con indicazione della stanza in cui è collocato l'irradiatore al Cs-137

I locali vicini alla stanza 38 (37 e 39) erano, e sono a tutt'oggi, adibiti a deposito e la porta-finestra presente nella stanza 38 si apre su un cortile non accessibile ed ha un vetro antisfondamento. L'installazione fu effettuata in modo da lasciare una distanza di almeno 80 cm da ogni parete e dalla porta di ingresso.

Inoltre, la stanza 38 è stata dotata di sistemi di sicurezza e di segnaletica che avverte in caso di eventuali malfunzionamenti dell'irradiatore.

Essendo la struttura dell'irradiatore molto pesante il basamento di tale stanza è stato rinforzato in modo da evitare possibili cedimenti del terreno. Questo ha consentito di poter installare all'interno della stanza 38 anche un secondo irradiatore, complementare al primo, che permette di effettuare irradiazioni croniche o a basse dosi/ratei di dose in un ampio range ($\sim 2 \mu\text{Gy/h} - 20 \text{mGy/h}$) (8). Tale irradiatore, pur facendo parte del servizio di irraggiamento, ha un utilizzo limitato che va concordato sulla base di esperimenti pianificati (informazioni più dettagliate su questo secondo irradiatore, denominato LIBIS, sono riportate nell'Appendice A).

2.2. Descrizione dell'irradiatore

Si tratta di un irradiatore di raggi gamma con cui è possibile esporre uniformemente campioni inerti, campioni biologici di vario tipo compresi piccoli animali o, più in generale, "oggetti" di ridotte dimensioni. È autorizzato ad operare con il suddetto irradiatore esclusivamente personale opportunamente istruito e classificato dal punto di vista radioprotezionistico.

Le caratteristiche principali dell'irradiatore sono illustrate nella Figura 2.2.



Dimensioni:
H = 1496 mm; L = 924 mm; P = 1229 mm

Dimensioni del canestro (interne):
H = 105 mm; diametro = 312 mm; V = 8 dm³

Rateo di dose:
0,7 Gy/min al 01/01/2019

Tipica uniformità di dose:
± 7% su di un diametro di 260 mm
e un'altezza di 100 mm

Attenuatori – Un set di tre attenuatori (A) consente di ridurre il rateo di dose al centro del canestro di circa il 33%, il 60% e l'80%

Irradiatore al Cs-137

Figura 2.2. Principali informazioni relative all'irradiatore al Cs-137 presente in ISS

Accanto all'irradiatore è posizionato un monitor universale di acquisizione grazie al quale è possibile misurare in tempo reale il rateo di dose all'interno della stanza (Figura 2.3). Esso è dotato di un allarme sonoro che si attiva al superamento di una soglia impostata in precedenza ad un valore di rateo di dose appena maggiore di quello normalmente presente quando l'irradiatore è in funzione.

La sorgente sigillata di raggi gamma è costituita da due capsule di acciaio inossidabile a doppio incapsulamento (38 mm x 43 mm) contenenti radioisotopi di Cs-137. Tali capsule sono fissate all'interno di alloggiamenti cilindrici scorrevoli (con diametro 63,5 mm e lunghezza 406,4 mm), posti simmetricamente sopra e sotto la camera di irradiazione, e sono tenute in posizione da un anello di ritenzione.

Tali barrette possono scorrere all'interno di un blocco di piombo permettendo le seguenti posizioni:

- posizione OFF nella quale ogni sorgente si trova all'interno di un blocco di piombo avente raggio di schermatura superiore a 15 cm (posizione di riposo);
- posizione ON nella quale ogni sorgente si trova al vertice di una cavità conica ricavata all'interno del blocco di piombo schermante (posizione di irraggiamento del campione).



Figura 2.3. Foto dell'area monitor utilizzata come sistema di allarme nella stanza dove è presente l'irradiatore ISS

Il Cs-137 è nella forma di cloruro di cesio ed ha una vita media di circa 30 anni. L'attività nominale di ogni sorgente al 7 giugno 1993 (data del certificato consegnato al momento dell'acquisto) era di 67 TBq. I raggi gamma emessi, avendo energia di 0,662 MeV, sono molto penetranti, per cui le sorgenti devono essere circondate da un opportuno materiale di schermaggio per ridurre a livelli accettabili i valori di rateo di dose nell'ambiente circostante.

L'irradiatore è dotato delle seguenti schermature (Figura 2.4):

- 1) le schermature di piombo (dette testa superiore e testa inferiore) che contengono gli alloggiamenti scorrevoli delle sorgenti. Tali teste di piombo sono entrambe totalmente incassate in involucri di acciaio;
- 2) gli alloggiamenti scorrevoli delle sorgenti che sono essi stessi una schermatura essendo cilindri pieni di piombo rivestiti di ottone;
- 3) la schermatura dell'alloggiamento del campione che è costituita dalla porta della camera di irradiazione (cioè la zona dove viene posto il campione da irradiare). Essa è fatta di piombo rivestito di acciaio ed è attaccata al corpo principale dell'irradiatore mediante cerniere;
- 4) la schermatura fissa che è parte del corpo principale dell'irradiatore ed è fatta anche essa di piombo rivestito di acciaio.



Figura 2.4. Foto delle schermature dell'irradiatore presente in ISS

Le teste di piombo (superiore e inferiore) hanno una forma cilindrica, in modo da circondare gli alloggiamenti cilindrici scorrevoli delle sorgenti, e sono dotati di opportune aperture (prive di piombo) poste nella parte centrale in corrispondenza della camera del campione. Quando l'irradiatore è OFF le capsule sorgenti sono nella posizione laterale delle teste circondate ovunque dal piombo schermante. Quando l'irradiatore è ON tali capsule si trovano nella parte centrale delle teste priva di piombo. Esse si spostano dalla posizione schermata alla posizione non schermata con viti a sfera azionate da un motore elettrico.

Grazie a tali schermature i livelli di radiazione nell'ambiente circostante l'irradiatore sono ben al di sotto dei requisiti descritti nel Decreto Legislativo 31 luglio 2020 n. 101.

Precisamente, quando l'irradiatore è ON, a una distanza di 5 cm e 100 cm dalla superficie esterna di esso il rateo di dose è pari a circa 30 $\mu\text{Sv/h}$ e 4 $\mu\text{Sv/h}$ rispettivamente (come misurato ripetute volte dall'esperto di radioprotezione dell'ISS).

Quando l'irradiatore è OFF a una distanza di 5 cm dalla superficie esterna di esso il rateo di dose è pari a circa 0,7 $\mu\text{Sv/h}$.

La camera di irradiazione consiste di un disco di alluminio cavo presente all'interno della porta attaccata al corpo principale dell'irradiatore; tale disco è aperto nelle parti superiore e inferiore ed ha tre fessure nelle quali può essere bloccato il vassoio portacampioni. Quest'ultimo è fatto di plastica ABS resistente alla radiazione ed ha un volume utilizzabile di 7,5 litri, valore calcolato a partire dalle dimensioni interne del vassoio stesso (diametro di 305 mm, altezza 102 mm). La porta dell'irradiatore ruota uscendo fuori dal corpo dell'unità; questo consente un facile e sicuro accesso al vassoio portacampioni (Figura 2.5).

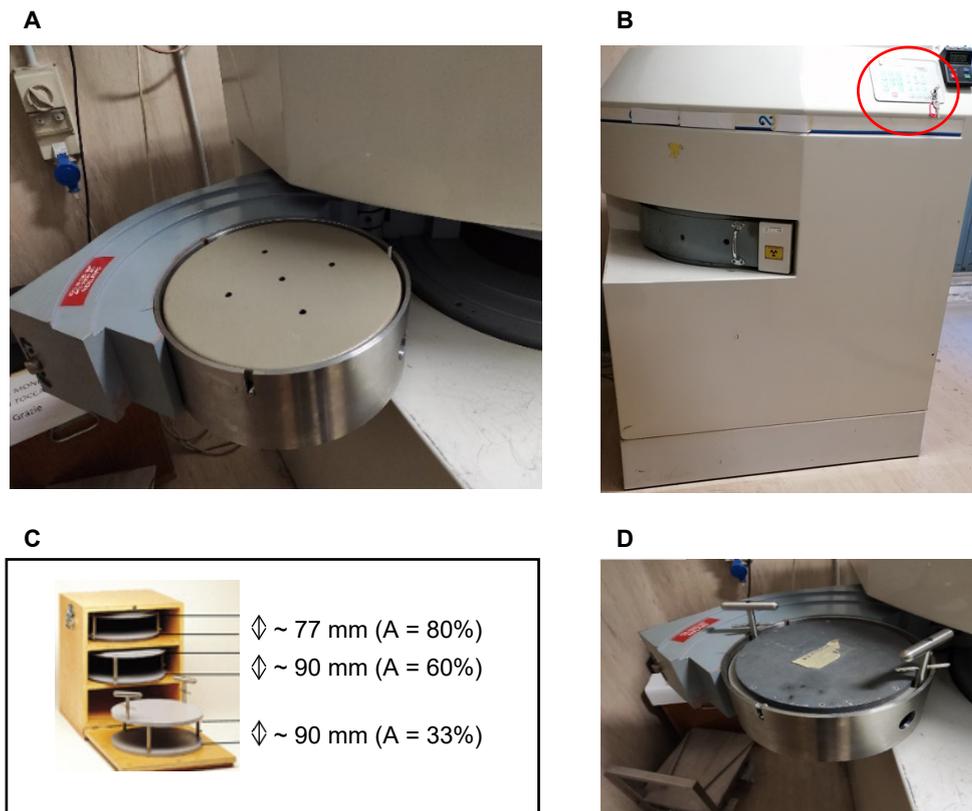


Figura 2.5. Foto dell'irradiatore presente in ISS e dei suoi accessori: (A) accesso al vassoio portacampioni; (B) pannello di controllo; (C) e (D) attenuatori

Una volta riempito, il vassoio portacampioni viene portato con un movimento di rotazione, attraverso il braccio di Fe+Pb della porta, incernierato ad una estremità, nella posizione di irraggiamento che coincide con l'area corrispondente a quella delle basi di due coni contrapposti.

Nella porta sono presenti anche dei fori di accesso per un eventuale collegamento a strumentazione oltre che per consentire la ventilazione nella camera di irradiazione. L'intero dispositivo, compreso il sistema di azionamento del motore elettrico, è montato su una piastra in acciaio racchiusa in un armadio in vetroresina. Il pannello di controllo si trova nell'angolo in alto a destra sulla parte anteriore dell'irradiatore, come indicato in Figura 2.5.

È anche possibile utilizzare tre attenuatori che consentono di ridurre il rateo di dose sul campione rispettivamente di circa il 30%, 60% e 80%. Tali attenuatori sono costituiti da dischi di piombo e di acciaio laminato (Figura 2.5).

In presenza di attenuatori, il volume utile a disposizione del campione è ridotto e di questo si dovrà tener conto al momento della scelta del portacampione. In particolare, l'altezza massima dell'alloggiamento passa da 102 mm a 90 mm e a 77 mm, a seconda della configurazione scelta (vedi Figura 2.5 C). Pertanto il volume utile si riduce al valore di 6,6 litri per gli attenuatori 30% e 60 % e al valore di 5,6 litri per l'attenuatore 80%.

In conclusione, l'irradiatore presente in ISS ha caratteristiche di protezione che assicurano operazioni sicure ed efficienti. Il sistema di controllo contiene interblocchi che impediscono l'avvio dell'irradiazione se non sono seguite procedure corrette. Eventuali guasti che avvengono durante le operazioni di avvio dell'irradiazione comportano automaticamente il ritorno delle sorgenti alla posizione di sicurezza. Il sistema di interblocco prevede blocchi sia meccanici che elettrici.

Gli alloggiamenti delle sorgenti sono meccanicamente bloccati con la porta della camera di irradiazione. Una barra d'acciaio a sezione quadrata è montata sulla parte anteriore dell'alloggiamento di ciascuna sorgente. Tale barra può passare attraverso le fessure presenti nel cardine della porta della camera di irradiazione solo quando la porta stessa è completamente chiusa. Questo assicura che le sorgenti non possano muoversi verso la posizione di irraggiamento a meno che la porta della camera di irradiazione non sia completamente chiusa. Inoltre, tale porta non può essere aperta a meno che gli alloggiamenti delle sorgenti non siano completamente ritornati nella posizione OFF.

Il blocco elettronico è un'ulteriore sicurezza che impedisce di aprire la porta se le sorgenti non sono ritornate in posizione OFF. Inoltre, l'irradiatore è dotato anche di un pulsante per l'interruzione dell'irradiazione posto sul pannello dei comandi. Essendo detenute sempre all'interno di un blocco di piombo le sorgenti devono ritenersi di tipo sigillato per cui non dovrebbero esserci problematiche legate a una possibile contaminazione da parte delle stesse sorgenti all'esterno del contenitore.

Se si verifica una interruzione di corrente durante il funzionamento dell'irradiatore, il ciclo di irradiazione in corso sarà completato e sarà possibile effettuare anche altri tre cicli di irradiazione se richiesto. Questo è reso possibile dalla presenza di una batteria da 12 Volt DC che, connessa ad un sistema di microprocessori, fornisce corrente elettrica supplementare per il posizionamento delle sorgenti nello stato OFF di riposo (non erogazione). Le impostazioni del timer possono essere scelte in incrementi di un secondo fino a 100 ore e il sistema di controllo consente il funzionamento manuale o automatico.

Nel rispetto del Decreto Legislativo 31 luglio 2020 n. 101, le pratiche relative all'irradiatore presente in ISS (sorgente sigillata di alta attività) sono soggette a nulla osta rilasciato dal Prefetto di Roma. È in carica un responsabile della gestione delle sorgenti sigillate ad alta attività contenute nell'irradiatore, fornito di adeguata e documentata competenza tecnica. Inoltre, sono previste prove periodiche e di manutenzione dell'irradiatore e delle apparecchiature necessarie per l'utilizzo della sorgente stessa.

2.3. Distribuzione della dose all'interno della camera

Il valore del rateo di dose al centro del vassoio portacampioni al 3 maggio 2021 è di 0,668 Gy/min.

La distribuzione del rateo di dose in aria, data come percentuale del valore del rateo di dose al centro del vassoio portacampioni, è mostrata in Figura 2.6.

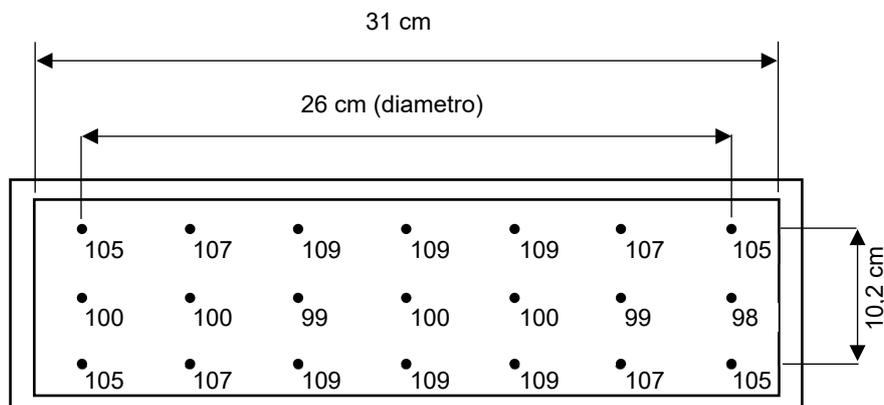


Figura 2.6. Distribuzione del rateo di dose in aria all'interno del vassoio portacampioni come % riferita al valore del rateo di dose al centro del vassoio stesso

L'uniformità di dose è $\pm 7\%$ su un diametro di circa 260 mm e un'altezza di circa 100 mm. Tale uniformità della dose è garantita dalla presenza di due sorgenti di Cs-137 e di due filtri di appiattimento collocati in vicinanza delle due sorgenti. Verifiche di uniformità sono effettuate utilizzando pellicole Gafchromic EBT3; un approfondimento è riportato nell'Appendice B.

2.4. Utilizzazione da parte di utenze interne ed esterne

Fin da quando è stato installato, l'irradiatore al Cesio è stato utilizzato da utenti interni all'ISS, provenienti da diversi Dipartimenti e Centri, e da utenti esterni all'ISS.

Sono stati irradiati differenti tipi di campioni inerti, campioni biologici, piccoli animali e "oggetti" di ridotte dimensioni.

Fino al 2013 la registrazione degli utenti e dei campioni irradiati è avvenuta in modalità cartacea. A partire dal 2013 è stato implementato un software di registrazione con il quale è stato possibile effettuare una precisa catalogazione anno per anno non solo degli utenti dell'irradiatore e delle loro strutture di appartenenza ma anche del tipo di campioni irradiati, delle dosi utilizzate e dell'eventuale utilizzo di attenuatori.

Nelle Tabelle 2.1 e 2.2 sono riportati il totale degli utenti e le percentuali di utilizzo dell'irradiatore per le varie strutture a cui gli utenti appartengono per singolo anno dal 2013 al 2016 e dal 2017 al 2020 rispettivamente.

Complessivamente sino al 2017 le utenze interne ed esterne all'ISS sono state di circa il 90% e il 10% rispettivamente, mentre dal 2018 in poi le utenze esterne sono cresciute rispetto a quelle interne fino ad arrivare a circa il 31% del totale. Negli ultimi anni si è anche riscontrata una diminuzione progressiva del numero di utenti legata in parte anche alla pandemia COVID-19.

Tabella 2.1. Percentuali di utilizzo dell'irradiatore al Cs-137 da utenti esterni ed interni all'ISS dal 2013 al 2016, valutate rispetto al numero totale di utenti per anno

Struttura di appartenenza	% utilizzo degli utenti			
	2013	2014	2015	2016
Numero totale utenti	487	272	290	419
Utenti interni				
Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria	1,0	1,1	4,5	1,7
Dipartimento Biologia cellulare e neuroscienze	2,1	1,1	7,2	14,8
Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare	13,3	7,0	20,0	19,6
Dipartimento Farmaco	2,1	0	3,8	0,5
Dipartimento Malattie infettive, parassitarie e immunomediate	4,5	11,0	6,2	4,1
Dipartimento Tecnologie e salute	64,9	70,2	49,3	49,6
Centro nazionale Malattie rare	1,2	0	0	0
<i>Totale utenti interni</i>	<i>89,1</i>	<i>90,4</i>	<i>91,0</i>	<i>90,3</i>
Utenti esterni				
Policlinico Umberto I	10,7	4,4	8,6	7,6
Università Sapienza	0,2	0,4	0	2,1
Università Tor Vergata	0	4,8	0	0
Istituto Nazionale Malattie Infettive	0	0	0,4	0
<i>Totale utenti esterni</i>	<i>10,9</i>	<i>9,6</i>	<i>9,0</i>	<i>9,7</i>

Tabella 2.2. Frequenza con cui è stata utilizzato l'irradiatore al Cs-137 da utenti esterni ed interni all'ISS (con la nuova riorganizzazione) dal 2017 al 2020

Struttura di appartenenza	% utilizzo degli utenti			
	2017	2018	2019	2020
Numero totale utenti	164	167	156	106
Utenti interni				
Dipartimento Ambiente e Salute	18,3	22,2	8,3	9,4
Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci	6,7	6,0	15,4	3,8
Dipartimento Oncologia e Medicina Molecolare	50,0	30,4	21,2	44,3
Dipartimento Malattie Infettive	3,0	1,2	0,6	0
Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica	5,5	7,2	15,4	4,7
Centro Nazionale Salute Globale	0	4,2	0	0
Servizio Grandi Strumentazioni e Core Facilities	4,9	15,0	18,6	3,8
<i>Totale utenti interni</i>	<i>88,4</i>	<i>86,2</i>	<i>79,5</i>	<i>66,0</i>
Utenti esterni				
Policlinico Umberto I	5,5	1,2	0	0
Università di Napoli Federico II	0	0	0	2,8
Università Sapienza	6,1	12,6	20,5	31,2
<i>Totale utenti esterni</i>	<i>11,6</i>	<i>13,8</i>	<i>20,5</i>	<i>34,0</i>

Per quanto riguarda i campioni irradiati ci sono 25 tipologie differenti, da campioni biologici, come cellule o piccoli animali, a campioni inerti, come alimenti, sali, dosimetri, resistori, unghie, vetro e altri. La percentuale delle diverse tipologie di campioni irradiati anno per anno dal 2013 al 2020 è riportata in Tabella 2.3.

Tabella 2.3. Percentuali di utilizzo dei campioni irradiati presso l'irradiatore al Cs-137 presente in ISS dal 2013 al 2020, valutate rispetto al numero totale di utilizzi per anno

Campione irradiato	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
	%	%	%	%	%	%	%	%
Alimenti	0,4	0,4	1,7	0,7	1,8	3,6	13,5	0,9
Animali	2,7	3,7	1,4	2,4	6,7	12,5	20,5	30,3
Cellule	43,6	34,5	70,0	66,4	85,4	69,5	60,3	63,2
Silicati	19,9	29,4	1,7	12,7	0	1,8	1,3	0,9
Dosimetri	16,9	9,9	1,4	3,6	3,7	0	0	4,7
Unghie	10,9	3,3	18,3	11,2	0	0	0	0
Altro	5,6	18,8	5,5	3,0	2,4	12,6	4,4	0

Sono stati indicati solo i campioni con la maggiore frequenza di utilizzo, mentre gli altri sono stati raggruppati sotto un'unica voce "Altro".

Il campione maggiormente utilizzato è rappresentato da cellule in coltura, ma nel 2019 e nel 2020 è aumentato notevolmente l'utilizzo di piccoli animali.

2.5. Potenzialità e criticità a seconda della tipologia del campione

Facendo riferimento a quanto riportato nella sezione 1.2, nel caso di campioni biologici, in particolare cellule in coltura, è fondamentale il controllo della tensione di ossigeno al momento dell'irradiazione.

Per quanto riguarda le fiasche per colture cellulari, essendo a chiusura ermetica, ci si aspetta che prima di essere irradiate siano state equilibrate per un tempo sufficiente a stabilizzare la tensione di ossigeno.

Particolare attenzione va però posta rispetto al loro posizionamento. Le fiasche devono essere posizionate sulla superficie del piatto in perspex, che permette di mantenere i campioni a livello del piano mediano della camera di irradiazione, senza sovrapposizione con i quattro piedini del piatto stesso. Questo aspetto limita il numero di campioni da poter irraggiare contemporaneamente durante un singolo irraggiamento.

Alcuni esempi con diverse tipologie di fiasche per colture cellulari sono riportati in Figura 2.7.

Si sconsiglia l'uso di capsule di Petri o piastre da microtitolazione a meno che non siano posizionate all'interno di un idoneo contenitore a tenuta di ossigeno da collocare all'interno della camera di irradiazione. Un esempio è riportato in Figura 2.8.



Figura 2.7. Fiasche in posizione corretta di irraggiamento all'irradiatore al Cs-137 presente in ISS



Figura 2.8. Modalità di irradiazione di capsule Petri all'irradiatore al Cs-137 presente in ISS

Per l'irradiazione di sistemi *in vivo* un esempio è rappresentato dalla *Drosophila Melanogaster* che viene irradiata in contenitori cilindrici di plastica. La Figura 2.9 mostra un tipico posizionamento di tali contenitori cilindrici per una corretta irradiazione.



Figura 2.9. Modalità di irradiazione dei contenitori cilindrici usati per campioni di *Drosophila Melanogaster* all'irradiatore al Cs-137 presente in ISS

2.6. Fantocci

In alcuni casi può essere opportuno, se non necessario, utilizzare fantocci dedicati. Un esempio è riportato in Figura 2.10 per il caso di dosimetri a termoluminescenza.

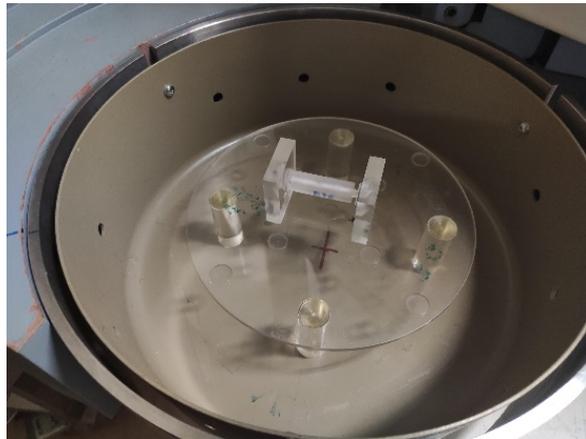


Figura 2.10. Fantoccio usato per irradiare dosimetri a termoluminescenza all'irradiatore al Cs-137

Altri tipi di fantocci possono essere progettati per altre tipologie di campioni. In ogni caso, è sempre opportuno consultarsi in anticipo con il Responsabile/i Tecnici del Servizio irraggiamento per avere indicazioni in proposito.

3. ESEMPI DI APPLICAZIONE

3.1. Studi radiobiologici

Molteplici studi su *colture cellulari* possono essere condotti utilizzando l'irradiatore al Cs-137 presente in ISS per una varietà di linee cellulari con caratteristiche di crescita in monostrato o in sospensione in un ampio range di dosi di radiazione. Curve dose-risposta possono essere ottenute per studiare diversi effetti a livello cellulare. In generale, possono essere condotti studi sull'induzione di:

- danno/riparazione del DNA;
- danno cromosomico;
- stress ossidativo;
- effetti *non-targeted* (instabilità genomica, effetto *bystander*, risposta adattativa) mediati da fattori rilasciati nel mezzo di coltura;
- mutagenesi;
- trasformazione neoplastica;
- cambiamenti epigenetici;
- sopravvivenza cellulare;
- dosimetria biologica.

Anche *piccoli animali* possono essere utilizzati per ottenere informazioni sul comportamento di sistemi *in vivo* esposti ai raggi gamma forniti dall'irradiatore al Cs-137 presente in ISS.

Ad esempio, un interessante sistema modello *in vivo* è costituito dal moscerino della frutta, *Drosophila Melanogaster*. Lo studio di tale organismo può dare informazioni utili per molte malattie umane (disturbi neurologici, cancro, malattie cardiovascolari e metaboliche). Esso ha vari vantaggi sperimentali e statistici, tra cui il rapido ciclo di vita e il gran numero di individui che possono essere generati, che lo rendono ideale per studi genetici sofisticati. Esempi di studi che possono essere condotti su *Drosophila* a seguito di esposizione a raggi gamma riguardano:

- danno/riparazione del DNA;
- danno cromosomico;
- stress ossidativo;
- risposta adattativa;
- instabilità genomica;
- mutagenesi;
- cambiamenti epigenetici;
- rateo di sviluppo;
- longevità;
- fertilità e fecondità;
- dosimetria biologica.

Altri piccoli animali che possono essere esposti ai raggi gamma dell'irradiatore al Cs-137 presente in ISS sono rappresentati da modelli murini di ridotte dimensioni. Più del 50% degli animali usati in laboratorio sono topi in quanto poco costosi, facili da maneggiare e con un breve ciclo di vita. Rispetto a *Drosophila*, il topo è un modello migliore per studiare le malattie umane in quanto mammifero. L'organizzazione del suo DNA e l'espressione genica sono simili a quella dell'uomo (uomo e topo condividono il 98% dei geni). Inoltre, molte malattie umane colpiscono anche i topi (cancro, diabete, ansia). Tuttavia, il sistema murino ha uno svantaggio statistico rispetto alla *Drosophila* in quanto il numero di individui uguali che possono essere considerati in

un esperimento è limitato. La maggior parte degli studi su topi irradiati con raggi gamma emessi da Cs-137 riguardano:

- cancerogenesi;
- reazioni tissutali;
- risposta adattativa;
- instabilità genomica;
- letalità acuta (sindromi ematopoietiche, gastrointestinali e del sistema nervoso centrale);
- effetti ematologici;
- disfunzione respiratoria;
- danni alla pelle;
- fibrosi;
- cataratta;
- suscettibilità genetica;
- studi collegati alla radioterapia con fotoni.

Studi di irradiazione *in vivo* presso l'irradiatore al Cs-137 presente in ISS possono essere condotti anche utilizzando altri sistemi semplici tra i quali nematodi e zebrafish (piccolo pesce tropicale).

3.2. Studi su rivelatori e dosimetri

Dopo opportuna caratterizzazione, l'irradiatore al Cs-137 presente in ISS può essere utilizzato per effettuare studi comparativi di inter-confronto tra differenti tipi di rivelatori e dosimetri. La caratterizzazione accurata del fascio di raggi gamma emessi dalle sorgenti di Cs-137 è indispensabile per tali studi e comprende:

- mappatura della distribuzione di dose all'interno della cavità dove sono posizionati i campioni;
- misure puntuali di rateo di dose;
- calcolo di eventuali correzioni legate all'apertura e alla chiusura delle sorgenti (importanti soprattutto per irradiazioni con durata di pochi minuti);
- correzioni del valore di dose in relazione alla composizione del campione (es. tessuti, aria o altro).

Alcuni rivelatori utilizzati per queste misure sono:

- dosimetri termoluminescenti (*ThermoLuminescent Dosimeter*, TLD);
- piccole camere a ionizzazione;
- pellicole radiocromiche;
- rivelatori a scintillazione;
- rivelatori a semiconduttore.

È previsto che tale caratterizzazione sia effettuata periodicamente come protocollo di garanzia della qualità dell'irradiatore. Generalmente per mappare il rateo di dose nell'area di irraggiamento dei campioni possono essere usate camere a ionizzazione o array di dosimetri termoluminescenti (TLD) in modo da determinare le regioni di isodose attraverso interpolazione dei dati misurati.

Tuttavia, questo metodo è molto laborioso e a volte potrebbe portare ad imprecisioni di posizionamento dei dosimetri.

Un'altra possibilità è quella di utilizzare le pellicole radiocromiche ad alta sensibilità, opportunamente calibrate, con le quali si possono ottenere mappature bidimensionali della curva di isodose ad alta risoluzione in poche ore. Ad esempio, è possibile utilizzare le pellicole EBT3 (con densità circa uguale a quella dell'acqua) in un range di dose da 0,01 a 8 Gy (9, 10). È

necessario esporre le pellicole in modo tale da assicurare che sia soddisfatto l'equilibrio di particelle cariche.

Il valore del rateo di dose viene calcolato dividendo la dose misurata per il tempo di esposizione correggendo per l'errore dovuto all'apertura e alla chiusura delle sorgenti.

Una volta caratterizzato, l'irradiatore al Cs-137 presente in ISS può essere usato anche per testare nuovi rivelatori quali ad esempio:

- *Sensori in fibra ottica piccoli e flessibili per spettroscopia gamma*
usati per discriminare le specie di isotopi radioattivi anche quando gli emettitori di raggi gamma sono mescolati; ciò trova applicazione, ad esempio, in ambienti di centrali nucleari e di medicina nucleare (11);
- *Moderni scintillatori LaBr₃:Ce, CeBr₃ e GAGG:Ce per spettroscopia gamma*
raccomandati per l'uso su grandi impianti di fusione nella spettroscopia a raggi gamma e per misurazioni tomografiche dei profili di emissione dei raggi gamma (12);
- *Nuovi rivelatori a gas, a scintillazione e a stato solido*
usati come componenti delle piattaforme di monitoraggio nelle emergenze nucleari. Tali sistemi possono essere fissi oppure mobili collocando i rivelatori su veicoli o robot mobili e veicoli aerei senza equipaggio. Questo trova applicazione nel monitoraggio delle radiazioni in vicinanza di una centrale nucleare, nel caso di incidenti nucleari o di eventuali attacchi terroristici con materiale radioattivo (inquinamento radioattivo) (13).

Inoltre, tale irradiatore può essere usato anche per studiare la risposta di nuovi tipi di dosimetri di raggi gamma. Esempi di nuovi dosimetri testabili sono i seguenti:

- *Dosimetro colorimetrico in vetro il cui funzionamento si basa su tecniche di colorimetria ottica*
Tutti i materiali ottici trasparenti, in particolare i vetri, interagendo con i raggi gamma subiscono difetti nella loro struttura (detti centri di colore) che inducono variazioni dei colori dei materiali stessi. Queste variazioni sono proporzionali, su determinati intervalli, alle dosi assorbite. La produzione del centro colore è anche influenzata dalla temperatura. Tali dosimetri possono essere utilizzati sia in modalità "offline" che in modalità "online". Essi sono particolarmente raccomandati nel caso di forti campi di raggi gamma, simili a quelli coinvolti negli esperimenti di fisica nucleare (14);
- *Dosimetro chimico basato su soluzioni di una base di Schiff*
Tali soluzioni irradiate con raggi gamma emettono luce di fluorescenza; l'intensità di fluorescenza diminuisce all'aumentare della dose di radiazione. Sono dosimetri semplici ed economici che possono essere utili per misurare le dosi nell'irradiazione alimentare (15);
- *Nuovo dosimetro a termoluminescenza Nano-barium–strontium sulfate*
Ha ottime proprietà dosimetriche, *fading* trascurabile e un'eccellente riutilizzabilità (3).

Questi studi su nuovi dosimetri hanno ricadute in tutti i campi della scienza, dell'industria e della medicina in cui vengono utilizzate radiazioni ionizzanti e che richiedono misurazioni esatte della dose sia per la dosimetria del personale che per la dosimetria ambientale.

3.3. Identificazione degli alimenti irradiati

La contaminazione degli alimenti da pericoli biologici è uno dei problemi di sanità pubblica di maggior rilevanza. Vari sono i fattori che possono contribuire alla contaminazione alimentare residua tra cui:

- allevamento e coltivazione intensivi;
- globalizzazione del commercio delle derrate alimentari;
- complessità della catena distributiva;
- utilizzo di trattamenti tecnologici blandi per assicurare caratteristiche organolettiche migliori.

Particolarmente rilevante, quindi, è il problema della disponibilità di prodotti alimentari sicuri.

L'irradiazione degli alimenti con radiazioni ionizzanti è una tecnologia di conservazione per assicurare la loro qualità igienica e per prolungare la loro data di scadenza, controllando la sopravvivenza e la moltiplicazione dei microrganismi nelle materie prime alimentari.

Tale processo consiste nell'espore l'alimento ad alte dosi di radiazioni ionizzanti in modo da inattivare il materiale genico dei microrganismi. In questo modo viene impedita la divisione cellulare e viene inibita l'attività degli enzimi degradativi responsabili del deterioramento degli alimenti.

In realtà tale tecnica è usata anche per sterilizzare:

- dispositivi medici;
- impianti;
- materiali di confezionamento;
- tappi di sughero;
- cosmetici.

Nel caso degli alimenti questo trattamento viene applicato, ad esempio, per:

- impedire o ritardare la germogliazione dei tuberi e dei bulbi;
- ridurre la carica microbica di batteri saprofiti in carni e pesci freschi;
- prevenire il dischiudersi delle uova di insetti e lo sviluppo delle larve;
- sopprimere gli insetti presenti nell'alimento;
- inattivare i batteri patogeni in prodotti deperibili e in alimenti congelati.

I tipi di radiazione ionizzante che possono essere utilizzati allo scopo sono:

- raggi gamma emessi da radionuclidi Co-60 o Cs-137;
- raggi X emessi da sorgenti artificiali attivate ad un livello energetico nominale pari o inferiore a 5 MeV;
- elettroni emessi da sorgenti artificiali attivate ad un livello energetico nominale pari o inferiore a 10 MeV

La dose di irradiazione deve essere tale da raggiungere i seguenti obiettivi:

- decontaminazione o risanamento biologico da microrganismi patogeni presenti negli alimenti;
- disinfestazione da parassiti;
- prolungamento della conservazione;
- inibizione della germogliazione e ritardo nella senescenza dei vegetali.

L'intervallo di dosi usate, che dipende dal tipo di alimento e dalla finalità prefissata, può variare da qualche decina di Gy a poche decine di kGy.

Esistono direttive a livello europeo (e in Italia il DL.vo 30 gennaio 2001, n. 94) che disciplinano il trattamento degli alimenti con radiazioni ionizzanti. Tra le altre cose, tali direttive obbligano ciascuno stato europeo ad effettuare controlli sui prodotti in fase di commercializzazione. Questo deve essere fatto attraverso l'applicazione di metodi affidabili, praticabili e standardizzabili atti a rilevare l'applicazione del trattamento degli alimenti a radiazioni ionizzanti (16, 17). In altre parole, essi devono offrire la possibilità di verificare inequivocabilmente se un alimento sia stato trattato o meno con radiazioni ionizzanti e devono poter essere applicati sull'alimento in fase di commercializzazione per tutta la durata di conservazione.

In genere questi metodi si suddividono in:

- metodi fisici;
- metodi chimici;
- metodi biologici.

In particolare, il metodo fisico della termoluminescenza si presta sia come metodo qualitativo per verificare se un alimento è stato sottoposto a radiazioni ionizzanti oppure no, sia come metodo quantitativo attraverso il quale è possibile risalire alla dose di trattamento. Esso può essere utilizzato per testare gli alimenti che contengono minerali (silicati) come costituenti. Infatti, questi minerali quando sono irradiati con radiazioni ionizzanti nel trattamento degli alimenti emettono luce, ad esempio dopo essere stati riscaldati ad una certa temperatura che dipende dal tipo di materiale considerato. L'intensità della luce emessa può essere graficata in funzione della temperatura ottenendo la curva di termoluminescenza del campione in esame. Anche un campione non irradiato con radiazione ionizzante (derivante cioè dall'alimento non irradiato) emette luce in quanto è esposto alla radiazione del fondo naturale, ma presenta una curva di termoluminescenza di intensità integrata molto inferiore rispetto a quella di un campione dello stesso lotto irradiato.

Tuttavia, da questa sola misura della curva di termoluminescenza non è possibile identificare senza ambiguità un alimento come irradiato. Questo perché vi è una forte variabilità dell'intensità della curva di termoluminescenza. Per una corretta identificazione, dunque, è necessario avere una stima della sensibilità alle radiazioni ionizzanti del campione in esame. A questo scopo, dopo aver ottenuto una prima curva di termoluminescenza dei silicati estratti, è necessario irradiare tali silicati con una dose nota (1000 Gy). A seguito di tale irraggiamento si ottiene una seconda curva di termoluminescenza. Dall'analisi del rapporto tra gli integrali di queste due curve di termoluminescenza è possibile avere una prima identificazione del campione come irradiato o non irradiato che viene completata dall'analisi della forma della curva di termoluminescenza.

Per poter utilizzare il metodo della termoluminescenza è quindi necessario avere a disposizione una sorgente di radiazione ionizzante adeguata ad alto rateo di dose (non sempre disponibile nei laboratori di analisi).

L'irradiatore al Cs-137 presente in ISS può essere utilizzato per irradiare i silicati con la dose nota scelta (1000 Gy). Per avere tale dose occorre esporre il campione continuamente per qualche decina di ore. Ciò è possibile impostando il timer a tale valore e premendo il tasto "Cycle Start" per dare inizio all'irradiazione. Alla fine del tempo impostato le sorgenti torneranno automaticamente in posizione OFF di riposto e il campione potrà essere ritirato per l'ottenimento della seconda curva di termoluminescenza.

Grazie alla presenza di tale irradiatore, quindi, il personale dell'ISS ha potuto effettuare fin dal 2005 controlli su vari tipi di alimenti. Inoltre, è stato possibile effettuare ricerche finalizzate alla verifica dell'applicabilità del metodo di termoluminescenza per una valutazione quantitativa con cui è possibile risalire alla dose di trattamento dell'alimento esaminato.

3.4. Studi relativi al danno da radiazione indotto su componenti elettronici

Il danno da radiazione ionizzante sui materiali, in particolare sui circuiti elettronici, è un problema molto studiato visto il notevole impiego di componenti elettronici in molti campi della ricerca, dell'industria e della medicina. Il corretto funzionamento dei componenti elettronici determina ad esempio il corretto funzionamento di:

- satelliti e veicoli spaziali;
- strumentazione elettronica utilizzata negli acceleratori di particelle per applicazioni mediche come la radioterapia convenzionale e l'adroterapia;
- elettronica e rivelatori posti presso gli impianti per esperimenti di ricerca di base e applicata di fisica nucleare e delle alte energie;
- elettronica e rivelatori posti presso acceleratori di particelle o reattori nucleari;
- componenti elettronici installati a bordo degli aeromobili e preposti al pilotaggio;
- componenti elettronici sensibili critici in applicazioni di *pacemaker*.

Un circuito elettronico esposto a radiazioni ionizzanti in genere subisce un'alterazione permanente o transitoria delle proprietà elettriche dei suoi componenti attivi. Ciò può portare a diversi effetti indesiderati quali ad esempio:

- rumore elettronico;
- picchi di segnale;
- guasti dei dispositivi elettronici;
- invecchiamento accelerato dei dispositivi e dei materiali.

Gli effetti delle radiazioni sui dispositivi al silicio possono essere classificati in:

- effetti a lungo termine;
- effetti a breve termine;
- effetti casuali.

I meccanismi fondamentali che determinano il danno da radiazione sono:

- ionizzazione;
- dislocamento;
- *Single Event Effects*.

I primi due implicano un progressivo degrado delle prestazioni del dispositivo che può manifestarsi anche a distanza di mesi o anni dall'irradiazione. Il terzo può essere addirittura distruttivo nel peggiore dei casi.

A seguito dell'esposizione di un dispositivo elettronico con radiazione ionizzante si ha una degradazione a lungo termine delle prestazioni del dispositivo a causa della carica cumulativa depositata.

La ionizzazione crea coppie elettrone-ione nel materiale che, in presenza di campi elettrici, diffondono o derivano lontano dal punto di generazione. Essi possono:

- ricombinarsi;
- essere intrappolati in difetti del materiale, generando indesiderate concentrazioni di carica e conseguenti campi elettrici;
- raccolti da un elettrodo.

Questo provoca il malfunzionamento del dispositivo elettronico.

Gli effetti del danno da dislocamento consistono fondamentalmente nella degradazione cumulativa del dispositivo causata dal dislocamento degli atomi dai loro siti originali nel reticolo. L'atomo dislocato, percorrendo un certo tratto, può produrre altre dislocazioni. Ciò provoca una

modificazione locale della struttura del materiale e difetti stabili influenzando le proprietà fondamentali dei semiconduttori di cui è fatto il dispositivo elettronico.

I *Single Event Effects* sono effetti a breve termine causati a seguito della ionizzazione indotta in un dispositivo elettronico da una singola particella carica primaria incidente o dalle particelle secondarie da essa prodotte. L'alta carica generata in un'interazione *Single Event Effects* viene raccolta dal dispositivo elettronico, producendo un segnale di tensione spuria su un nodo sensibile che causa il malfunzionamento del circuito elettronico. I *Single Event Effects* possono produrre:

- *soft errors* non distruttivi (di solito un reset del dispositivo è sufficiente per ripristinare il comportamento normale);
- errori hardware (a seguito dei quali si interrompe il funzionamento del dispositivo o lo si danneggia in modo permanente); in questo caso si producono alte correnti.

Visti i molteplici impieghi dei dispositivi elettronici in vari campi della scienza è necessaria la loro ottimizzazione in termini della loro tolleranza e resistenza alle radiazioni ionizzanti. In altri termini occorre progettare sistemi elettronici tolleranti alle radiazioni. Questo può essere fatto sfruttando:

- evoluzione dei processi microelettronici;
- speciali tecniche di layout;
- speciali architetture circuitali.

Per poter tenere sotto controllo i danni da radiazioni è necessario caratterizzare i componenti elettronici come resistenti alle radiazioni stesse. Con *radiation hardness* si intende essenzialmente l'insieme degli studi relativi ai danni indotti dalle radiazioni su dispositivi elettronici, la valutazione delle dosi di radiazioni a cui sono esposti i dispositivi elettronici e la realizzazione di test con radiazioni in laboratorio per studiare la risposta del dispositivo alle radiazioni. In questo modo è possibile realizzare sistemi elettronici con buone prestazioni fino a dosi assorbite di radiazione ionizzante di molte migliaia di Gy.

I test con radiazioni possono essere effettuati presso *facility* in cui è possibile esporre i circuiti elettronici in prova a campi di radiazioni ionizzanti con caratteristiche ben definite (in termini di tipo, dose energia, ecc.) (18).

L'irradiatore al Cs-137 presente in ISS può essere usato a tale scopo per testare gli effetti indotti dai raggi gamma sui componenti elettronici. Grazie a tali test è possibile prevedere quando si verificherà un guasto per un determinato componente elettronico ben noto e caratterizzato. Per identificare la *facility* opportuna per il test scelto bisogna:

- assicurarsi che la *facility* sia conforme ai requisiti del fascio scelti (energia, flusso, ecc.);
- assicurarsi che il sistema di test sia conforme ai requisiti della *facility* (dimensioni del portacampioni, sicurezza, ecc.);
- assicurarsi che la *facility* sia conforme ai requisiti di tipo di radiazione e dose rate scelti;
- assicurarsi che le condizioni ambientali del test siano soddisfatte presso la *facility*;
- rispettare le istruzioni della *facility* circa il posizionamento e allineamento dei dispositivi elettronici;
- assicurarsi che personale della *facility* effettui una dosimetria accurata (entro il 5-10%).

4. PROCEDURE OPERATIVE

4.1. Sistema di prenotazione

Per prenotare un irraggiamento presso l'irradiatore al Cs-137 presente in ISS bisogna seguire una procedura ben collaudata per utenti sia interni che esterni all'ISS.

Tutti gli utenti devono fare richiesta di irraggiamento inviando una e-mail alla casella di posta irraggiamenti@iss.it alla quale dovranno allegare il modulo di richiesta per irraggiamenti acuti oppure il modulo di richiesta per irraggiamenti cronici opportunamente compilati.

Tali moduli (riportati nell'Appendice C e scaricabili anche dal sito <https://www.iss.it/centro-nazionale-per-le-tecnologie-innovative-in-sanita-pubblica>) contengono tutte le informazioni relative all'irradiazione ossia:

- a) data e ora in cui si richiede di effettuare l'irraggiamento;
- b) dose/i da somministrare e numero di campioni da irradiare;
- c) tipo di campione da irradiare e sua eventuale pericolosità chimico/fisica/biologica;

Salvo casi urgenti che dovranno essere opportunamente motivati, la prenotazione per gli *utenti interni* all'ISS deve essere effettuata entro le 13 del giorno precedente la data richiesta per l'irraggiamento.

Per gli *utenti esterni* all'ISS si richiede che la prenotazione sia effettuata almeno due giorni prima della data in cui si richiede l'irraggiamento.

In seguito alla richiesta di irraggiamento, i gestori del sito di prenotazione:

- a) verificano che l'irradiatore sia libero per tutta la durata dell'irradiazione indicata nel modulo di prenotazione;
- b) aggiungono i dati nel calendario delle prenotazioni di uso interno;
- c) comunicano al tecnico di competenza, tramite e-mail/sms, il giorno, l'ora e la durata dell'irraggiamento, il tipo di campione da irradiare ed eventuali disposizioni tecniche per mitigare eventuali pericoli;
- d) confermano agli utenti la disponibilità del Servizio. Nel caso di utenti esterni, le procedure di check-in previste dall'ISS per consentire l'accesso agli utenti esterni saranno effettuate dal Responsabile del Servizio.

Al momento del loro ingresso in sede, gli utenti esterni dovranno soddisfare tutte le prescrizioni richieste dall'ISS. Saranno inoltre tenuti a presentare una dichiarazione su carta intestata dell'Ente di appartenenza che attesti la natura del campione e la mancanza di nocività/tossicità. Il campione dovrà essere contenuto in opportuni contenitori che prevengano una eventuale fuoriuscita di liquidi o dispersione del campione durante il trasporto.

Il giorno dell'irraggiamento, all'ora stabilita, gli utenti interni dovranno recarsi presso la stanza 38 al piano A dell'edificio 1 con il campione da irradiare. Gli utenti esterni verranno accolti alla portineria dal personale ISS e accompagnati presso la stanza 38.

Nel caso in cui, a causa di problemi al campione o di altra natura, agli utenti sia interni che esterni non sia possibile recarsi presso l'irradiatore è necessario che avvertano i gestori del sito di prenotazione il prima possibile, e comunque almeno 60 minuti prima dell'ora stabilita, inviando una e-mail alla casella di posta irraggiamenti@iss.it.

4.2. Esecuzione dell'irraggiamento

Per l'effettuazione dell'irradiazione il tecnico di turno dovrà:

- a) recarsi presso la stanza 38, piano A dell'edificio 1, alcuni minuti prima dell'orario di irraggiamento;
- b) indossare i dosimetri personali e prendere le chiavi dell'irradiatore;
- c) compilare il database presente sul computer all'interno della stanza 38 con l'indicazione del nome dell'utente, del dipartimento/centro/servizio di appartenenza (o struttura di appartenenza nel caso di utenti esterni) e del tipo di campione che si dovrà irradiare;
- d) scrivere la dose richiesta dall'utente e l'eventuale utilizzo dell'attenuatore 80%-60%-30% nella maschera apposita del programma presente sul computer e visualizzare la corrispondente durata dell'irraggiamento calcolata dal programma stesso;
- e) attendere l'utente fuori dalla stanza 38;
- f) prendere il campione portato dall'utente indossando i guanti, procedere alla sua sanificazione e collocarlo nel portacampione (se previsto) all'interno della camera di irradiazione dell'irradiatore verificando il set-up. Qualora l'utente avesse necessità di entrare nella stanza 38 e collocare personalmente il campione della camera di irradiazione, dovrà essere classificato come esposto in Categoria B dal punto di vista della radioprotezione e della sorveglianza fisica dal proprio datore di lavoro. In questo caso l'utente riceverà un dosimetro a lettura diretta da indossare per tutta la durata di permanenza all'interno della stanza 38.
- g) chiudere lo sportello dell'irradiatore e impostare la durata dell'irradiazione, precedentemente calcolata, sul tastierino alfanumerico dell'irradiatore stessa;
- h) premere il tasto "Cycle Start" dando inizio all'irradiazione e uscire dalla stanza 38 chiudendo la porta a chiave e comunicare all'utente la durata dell'irraggiamento.

Una volta avviato l'irraggiamento, il tecnico dovrà assicurarsi che il semaforo segnaletico presente all'esterno della stanza 38 sia del colore rosso (indicante irraggiamento in corso ossia sorgenti in posizione di irraggiamento).

Durante l'irraggiamento, a seconda del tempo previsto, gli utenti esterni verranno accompagnati all'uscita o in un locale idoneo all'attesa.

Alla fine dell'irraggiamento, sia il tecnico che l'utente dovranno ritornare presso la stanza 38 a ritirare il campione. Nel caso in cui l'utente non potesse andare a riprendere il campione lo dovrà comunicare immediatamente al tecnico e accordarsi su come procedere.

Una volta verificato che il semaforo segnaletico sia di colore verde (indicante irraggiamento terminato ossia sorgenti rientrate in posizione di sicurezza), il solo tecnico dovrà entrare nella stanza 38 verificando che l'area monitor presente all'interno di tale stanza misuri un valore di rateo di dose compatibile con la modalità di sorgenti in posizione di riposo. In questo caso egli dovrà indossare i guanti, aprire lo sportello dell'irradiatore, prelevare il campione irradiato e consegnarlo all'utente che nel frattempo è rimasto all'esterno della stanza 38. Il tecnico dovrà quindi provvedere alla sanificazione della camera di irradiazione.

Nel caso in cui l'area monitor dovesse misurare un valore di rateo di dose superiore al valore relativo alla modalità OFF di sorgenti in posizione di riposo, il tecnico dovrà uscire immediatamente dalla stanza 38, chiudere la porta a chiave e avvertire la sicurezza.

4.3. Protezione degli operatori

Tutti gli operatori devono rispettare le seguenti norme di protezione dalle radiazioni ionizzanti nell'esercizio dell'irradiatore al Cs-137 presente in ISS:

1. non rimuovere né modificare, senza averne ottenuta l'autorizzazione, dispositivi, mezzi di protezione, di segnalazione, di sicurezza e di misura;
2. usare e conservare con cura i mezzi di protezione e segnalarne sollecitamente l'eventuale deterioramento;
3. informare immediatamente il personale addetto alla sorveglianza radioprotezionistica qualora si verificano situazioni anomale o di emergenza;
4. in caso di malfunzionamento con mancato ritorno delle sorgenti nell'alloggiamento di riposo (OFF) attenersi alle specifiche norme operative indicate nel manuale operativo fornito dalla ditta costruttrice;
5. nel caso in cui l'area monitor dovesse misurare un valore di rateo di dose superiore al valore relativo alla modalità OFF di sorgenti in posizione di riposo, uscire immediatamente dalla stanza 38, chiudere la porta a chiave e avvertire la sicurezza;
6. in caso di incendio mettere in salvo le persone coinvolte nel più breve tempo possibile e avvisare immediatamente i vigili del fuoco, i quali dovranno essere informati della presenza e della collocazione delle sorgenti radioattive, nonché della loro attività. Nell'opera di spegnimento dell'incendio occorre seguire i seguenti principi basilari: a) Comandare l'immediata sospensione dell'irradiazione, b) interrompere la corrente e munirsi di sistema antincendio, c) avvisare il personale addetto alla sorveglianza radioprotezionistica;
7. in caso di allagamento avvisare immediatamente i vigili del fuoco, i quali dovranno essere informati della presenza e della collocazione delle sorgenti radioattive, nonché della loro attività;
8. è fatto obbligo alle lavoratrici di notificare al datore di lavoro il proprio stato di gravidanza non appena accertato;
9. operare solo se muniti di dosimetri individuali (uno o più dosimetri secondo le indicazioni dell'esperto di radioprotezione);
10. i dosimetri assegnati ad ogni lavoratore sono strettamente personali ed è responsabilità di ogni singolo operatore sia il suo uso corretto che la sua conservazione;
11. non manomettere i propri dosimetri e conservarli durante le ore di assenza dal servizio lontano sia dalle fonti di radiazioni ionizzanti che di calore, e comunque tenerli sempre a disposizione del personale addetto alla sorveglianza radioprotezionistica;
12. non utilizzare i dosimetri individuali al di fuori dell'ambiente lavorativo dell'ISS né cederli o prestarli ad altre persone;
13. non esporre volontariamente i dosimetri a sorgenti di radiazioni;
14. informare l'esperto di radioprotezione del mancato cambio dei dosimetri.

BIBLIOGRAFIA

1. Hirst DG. The importance of radiobiology to cancer therapy: current practice and future perspectives. *Clin Oncol* 2007;19:367-9.
2. Wojcik A, Harms-Ringdahl M. Radiation protection biology then and now. *Int J Radiat Biol* 2019;95(7):841-50.
3. Aboezez E, Sharaf MA, Hassan GM, El-Khodary A. Nano-barium-strontium sulfate as a new thermoluminescence dosimeter. *J Lumin* 2015;166:156-61.
4. Farkas J. Irradiation for better foods. *Trends Food Sci Tech* 2006;17(4):148-52.
5. Goodhead DT. Track structure considerations in low dose and low dose rate effects of ionizing radiation. *Adv Radiat Biol* 1992;16:7-44.
6. Orecchia R, Zurlo A, Loasses A, Krengli M, Tosi G, Zurrada S, Zucali P, Veronesi U. Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience. *Eur J Cancer* 1998;34(4):459-68.
7. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia, PA: Lipincott William&Wilkin; 2012.
8. Esposito G, Anello P, Pecchia I, Tabocchini MA, Campa A. Facility for gamma irradiations of cultured cells at low dose rates: design, physical characteristics and functioning. *Appl Radiat Isot* 2016;115:227-34.
9. Butson MJ, Cheung T, Yu PK. Absorption spectra variations of EBT radiochromic film from radiation exposure. *Phys Med Biol* 2005; 50:N135-N140.
10. Rink A, Vitkin IA, Jaffray DA. Energy dependence (75 kVp to 18 MV) of radiochromic films assessed using a real-time optical dosimeter. *Med Phys* 2007;34:458-63.
11. Wook JY, Sang HS, Dong EL, Kyoung WJ, Seunghyun C, Bongsoo L. Development of a small-sized, flexible, and insertable fiber-optic radiation sensor for gamma-ray spectroscopy. *Sensors* 2015;15(9):21265-79.
12. Słobczyński P, Brośławski A, Gójska A, Kiptily V, Korolczuk S, Kwiatkowski R, et al. Characterization of some modern scintillators recommended for use on large fusion facilities in γ -ray spectroscopy and tomographic measurements of γ -emission profiles. *Nukleonika* 2017;62(3):223-8.
13. Pradeep Kumar KA, Shanmugha Sundaram GA, Sharma BK, Venkatesh S, Thiruvengadathan R. Advances in gamma radiation detection systems for emergency radiation monitoring. *Nucl Eng Technol* 2020; 52:2151-61.
14. Ioan MR. An innovative idea for developing a new gamma-ray dosimetry system based on optical colorimetry techniques. *Nucl Eng Technol* 2018;50(3):519-25.
15. Ergun E. A new fluorometric dosimetry for low-medium gamma radiation doses. *J Fluoresc* 2021;31(4):941-50.
16. Boniglia C, Onori S, Saporà O. *Trattamento degli alimenti con radiazioni ionizzanti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità 2004. (Rapporti ISTISAN 04/21)
17. Bortolin E, Boniglia C (Ed.). *Metodi analitici per il controllo degli alimenti irradiati*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/43).
18. Ravotti F. Dosimetry techniques and radiation test facilities for total ionizing dose testing. *IEEE Trans Nucl Sci* 2018;65(8):1440-64.

APPENDICE A
Irradiatore LIBIS

LIBIS è un irradiatore con raggi gamma progettato e costruito presso l'Istituto Superiore di Sanità ed è finalizzato al miglioramento delle conoscenze relativamente agli effetti indotti su sistemi biologici da basse dosi e bassi ratei di dose di radiazioni ionizzanti. Esso è costituito da un incubatore per colture cellulari di grande capacità (alto 2000 mm, largo 970 mm e profondo 840 mm) e da tre sorgenti di Cs-137 con differente attività contenute in tre cilindri di piombo cavi chiusi da opportuni tappi di piombo, come mostrato nello schema di Figura A1. Le dimensioni di tali cilindri sono state calcolate effettuando simulazioni Monte Carlo con il codice Geant4 in modo da avere un rateo di dose a contatto inferiore a $31 \mu\text{Gy/h}$.

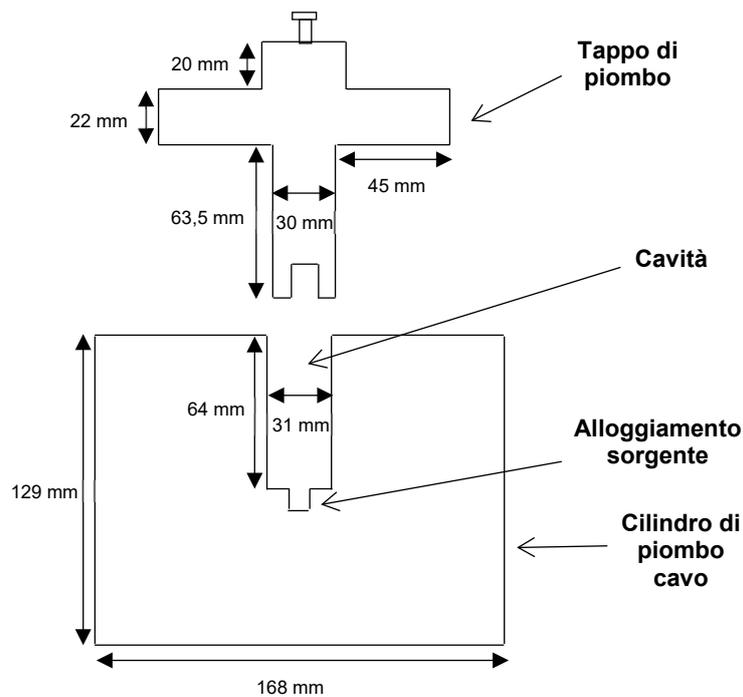


Figura A1. Schema di un cilindro di piombo contenente la sorgenti di Cs-137

Nell'incubatore vengono controllati e mantenuti stabili alcuni parametri quali temperatura, umidità ed atmosfera CO_2 . Questo è particolarmente importante nel caso di irraggiamenti cronici con colture cellulari, in cui ci si aspetta che molti esperimenti richiedano lunghe durate (anche di diversi giorni o diverse settimane). La scelta delle attività delle tre sorgenti è stata fatta in modo da coprire un ampio intervallo di ratei di dose (da pochi $\mu\text{Gy/h}$ fino a qualche decina di mGy/h). In condizioni di non utilizzo i cilindri di piombo che contengono le sorgenti sono posti all'interno di una cassaforte di piombo Figura A2. Tale cassaforte è collocata all'interno della stanza 38 a qualche metro di distanza dall'incubatore cellulare ed è dotata di una doppia chiusura di sicurezza. Essa è in grado di sostenere un peso maggiore di 100 kg per cui può contenere contemporaneamente tutti e tre i cilindri di piombo, ognuno dei quali ha un peso di circa 30 kg.

Per l'effettuazione di un irraggiamento, uno di questi tre cilindri è preso dalla cassaforte grazie ad una asta metallica, è trasportato verso l'incubatore con l'uso di un opportuno carrello ed è alloggiato al suo interno.



Figura A2. Cassaforte di piombo (a) e cilindri di piombo contenenti le sorgenti di Cs-137 (b) all'interno della cassaforte di piombo

Nella Figura A3 è mostrato il carrello e l'asta metallica utilizzata per prendere e manovrare il cilindro di piombo.



Figura A3. Carrello per spostare il cilindro contenente la sorgente in incubatore

Una volta all'interno dell'incubatore per liberare la sorgente è necessario rimuovere il tappo del contenitore cilindrico. Questo viene fatto da remoto attraverso un sistema di movimentazione telecomandato costituito da un braccio mobile posto all'interno dell'incubatore e un quadro di comando posto all'esterno dell'incubatore Figura A4.

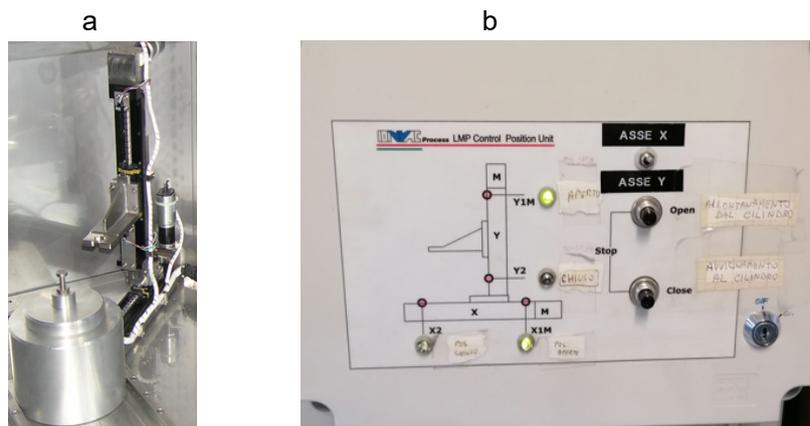


Figura A4. Braccio mobile (a) e quadro di comando (b) del sistema di movimentazione

Inoltre, l'incubatore nel quale avvengono gli irraggiamenti è schermato con opportuni schermi di piombo e pareti in muratura per garantire la sicurezza degli operatori come mostrato nella Figura A5.



Figura A5. Gabbia schermante di piombo e incubatore al suo interno

I campioni biologici possono essere collocati all'interno dell'incubatore su supporti di polistirene posti ad una distanza della sorgente compresa tra 280 mm e 1247 mm. La possibilità di poter scegliere la distanza tra il campione biologico e la sorgente permette di variare in modo fine il rateo di dose sul campione stesso. Il rateo e l'uniformità di dose sul campione sono stati misurati mediante l'uso di un rivelatore Geiger-Müller e di pellicole Gafchromic EBT3. Inoltre i valori di rateo di dose all'interno della stanza quando LIBIS è in funzione sono stati misurati con un rivelatore a scintillazione ad alta sensibilità dall'esperto di radioprotezione dell'Istituto

Superiore di Sanità che ha verificato il rispetto dei livelli di radiazione descritti nel Decreto Legislativo 31 luglio 2020 n. 101.

L'irradiatore LIBIS presenta caratteristiche che lo rendono originale distinguendolo da altri irradiatorii presenti nel resto del mondo dedicati a studi di base dosi/ratei di dose. Esse possono essere riassunte nei seguenti punti:

- durante un esperimento le sorgenti di Cs-137 sono contenute all'interno dell'incubatore cellulare;
- l'intero intervallo di ratei di dose possibili sono ottenuti senza l'uso di filtri;
- è possibile effettuare irradiazioni di campioni anche a ratei di dose molto bassi fino a circa 2 $\mu\text{Gy/h}$ (cioè solo un ordine di grandezza più grandi del fondo di radiazione naturale).

Grazie ai primi due punti è possibile avere un fascio di fotoni incidenti sul campione quasi monoenergetico. Questo è importante per campioni biologici in quanto la variazione dell'energia dei fotoni potrebbe comportare anche una variazione della loro qualità ed efficacia biologica. Il terzo punto è anche esso importante in quanto permette di ottenere dati radiobiologici per valori di ratei di dose fino ad ora poco investigati.

Alcuni esempi di studi che è possibile fare con l'irradiatore LIBIS sono i seguenti:

- studi sugli effetti biologici indotti da irradiazioni croniche a differenti ratei di dose gamma;
- studi sul confronto di effetti biologici, a parità di rateo di dose, indotti da irradiazioni croniche con raggi gamma (a basso LET, *Linear Energy Transfer*) e particelle alfa (ad alto LET) (usando l'irradiatore di particelle alfa presente presso l'ISS)*;
- studi sul confronto di effetti biologici indotti da irradiazioni croniche e acute con raggi gamma (usando LIBIS e l'irradiatore con sorgenti Cs-137 ad alto rateo di dose descritto in questo rapporto).

Gli studi radiobiologici condotti grazie all'irradiatore LIBIS possono essere utili nei settori di radioprotezione e di medicina nucleare.

* per approfondimenti vedi il documento: Esposito G, Antonelli F, Belli M, Campa A, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. *The alpha-particle irradiator set up at the ISS for radiobiological studies on targeted and non-targeted effects*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/29).

APPENDICE B
Verifiche di uniformità

L'uniformità del fascio di fotoni all'interno del vassoio portacampioni viene misurata utilizzando pellicole Gafchromic EBT3 che hanno un'alta risoluzione spaziale (almeno 25 μm) e sono ampiamente utilizzate per la dosimetria di fotoni. Esse sono costituite da fogli con spessore di circa un decimo di millimetro che possono essere ritagliati e posti all'interno del vassoio portacampioni. Abbiamo realizzato un alloggiamento che ospita 9 fogli EBT3 posti a varie altezze come mostrato nello schema in Figura B1.

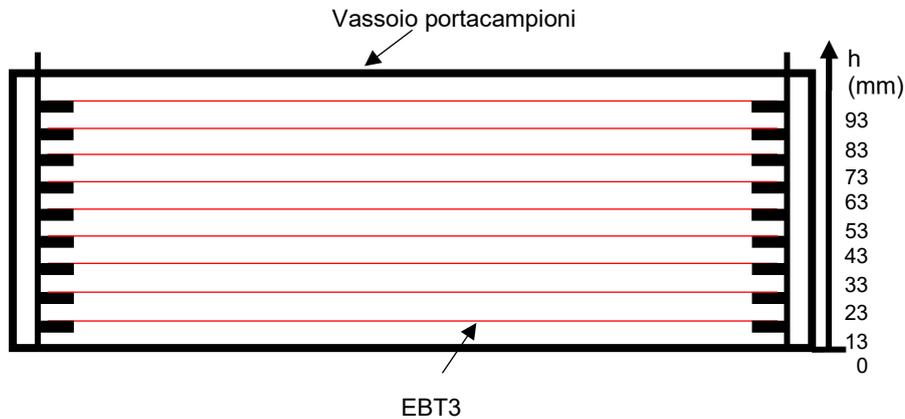


Figura B1. Schema della configurazione di irraggiamento per la verifica di uniformità

Tali fogli sono di colore giallo e hanno uno strato attivo che si scurisce quando esposto a radiazioni ionizzanti. Abbiamo esposto i nove fogli nella configurazione di Figura 1B ad una dose di 2 Gy e abbiamo misurato la densità ottica netta (*net Optical Density*, netOD), lungo gli assi rispetto a fogli di controllo non irraggiati utilizzando uno scanner a colori in modalità di trasmissione. Tale netOD dà una misura di uniformità. Come esempio, nella Figura B2 è mostrata la foto di un foglio di controllo e un foglio irraggiato.

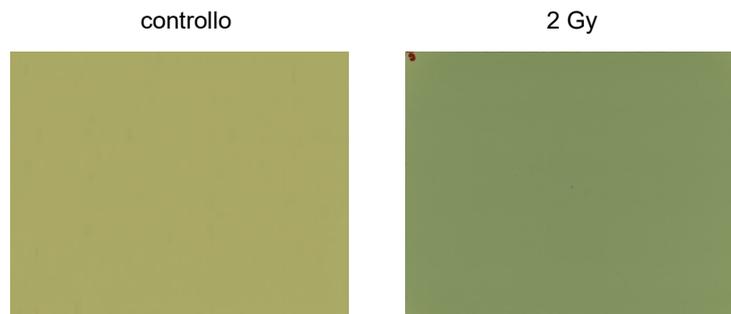


Figura B2. Schema della configurazione di irraggiamento per la verifica di uniformità

Le differenze di netOD su ciascun singolo foglio mostrato in Figura B1 sono al di sotto del 2%. Differenze maggiori sono state trovate confrontando le netOD sui vari fogli misurate al centro per le varie altezze. In Figura B3 è mostrato l'andamento del rapporto percentuale delle netOD alle varie altezze rispetto al valore relativo al foglio centrale posto all'altezza di 53 mm, $(\text{netOD}(h)/\text{netOD}(h=53\text{mm}))*100$.

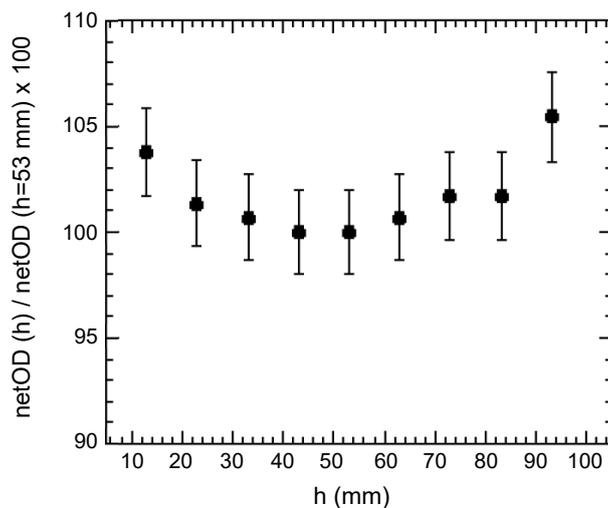


Figura B3. Uniformità del fascio di fotoni valutata determinando il rapporto percentuale tra le netOD alle varie altezze rispetto alla netOD al centro del vassoio portacampioni

Come si evince dalla figura i valori di netOD maggiori si trovano in basso ($h = 13$ mm) e in alto ($h = 93$ mm) del vassoio portacampioni (dove quindi si hanno dosi maggiori) rispetto al valore ottenuto al centro del vassoio stesso ($h = 53$ mm). Tuttavia, la differenza massima è pari a circa 5% confermando quanto atteso rispetto alle specifiche dell'irradiatore.

APPENDICE C
Moduli “Richiesta irraggiamenti”

C1. Modulo di richiesta irraggiamenti acuti



CENTRO NAZIONALE
TECNOLOGIE INNOVATIVE
IN SANITÀ PUBBLICA

SERVIZIO IRRAGGIAMENTI ACUTI (CESIO-137)

MODULO DI RICHIESTA

<p>Per utenti interni all'Istituto Superiore di Sanità Dipartimento/Centro/ Servizio/Reparto</p> <p>➔ 1</p>	
<p>Per utenti esterni* all'Istituto Superiore di Sanità Ente/Istituzione /Ditta / altro</p>	
<p>Tipo di campione es: - Piccoli animali - Cellule - Altro</p> <p>➔ 2</p>	
<p>Eventuale rischio - Fisico - Chimico - Biologico <i>(associato alla tipologia del campione)</i></p> <p>➔ 3</p>	
<p>Data/ora di irraggiamento</p> <p>➔ 4</p>	
<p>Numero campioni e Dose richiesta per campione <i>(verrà comunicato la durata prevista di irraggiamento)</i> <i>rateo di dose (0.65 Gy/min - 06.2022)</i></p> <p>➔ 5</p>	
<p>Nome e cognome della persona di riferimento</p> <p>➔ 6</p>	
<p>Recapito Telefonico</p> <p>➔ 7</p>	
<p>email</p> <p>➔ 8</p>	
<p>eventuali note</p> <p>➔ 9</p>	

* Per gli utenti esterni indicare anche il nome e il cognome della persona che dovrà entrare in Istituto

Salvare e inviare via email a: irraggiamenti@iss.it
Per garantire il servizio la prenotazione deve pervenire
entro le ore 15:00 del giorno precedente

C2. Modulo di richiesta irraggiamenti cronici



SERVIZIO IRRAGGIAMENTI CRONICI (CESIO-137)

MODULO DI RICHIESTA (LIBIS)	
<p>Nome e Cognome della persona proponente → 1</p>	
<p>Per utenti interni all'Istituto Superiore di Sanità Dipartimento/Centro Servizio/Reparto → 2</p> <p>Per utenti esterni* all'Istituto Superiore di Sanità Ente/Istituzione /Ditta / altro</p>	
<p>Breve descrizione degli obiettivi della sperimentazione → 3</p>	
<p>Tipo di campione</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cellule - Piccoli animali - Altro 	
<p>Eventuale rischio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fisico - Chimico - Biologico <p><i>(associato alla tipologia del campione)</i></p> <p><i>intervallo di ratei di dose disponibili: 2 µGy/h – 20 mGy/h</i></p>	
<p>Rateo di dose richiesto → 6</p> <p>Durata dell'irraggiamento richiesta</p>	
<p>Nome e cognome della persona di riferimento → 7</p>	
<p>Recapito Telefonico → 8</p>	
<p>email → 9</p>	
<p>eventuali note → 10</p>	

** Per gli utenti esterni indicare anche il nome e il cognome della persona che dovrà entrare in Istituto*

Salvare e inviare via email a: irraggiamenti@iss.it
Per garantire il servizio la prenotazione deve pervenire entro le ore 15:00 del giorno precedente

La richiesta verrà vagliata e verrà dato riscontro sul primo giorno disponibile per l'inizio di irraggiamento in base alle disponibilità di macchina

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di luglio 2022*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, luglio 2022