



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

FACOLTÀ DI SCIENZE E TECNOLOGIE

CORSO DI LAUREA IN FISICA

**Studio preliminare
della risposta del calorimetro
di PAPERICA**

Relatore

Dr. Salvatore GALLO

Candidato

Giulia BRUSCHI

Relatore esterno

Dr.ssa Ilaria MATTEI

Matricola

932137

Anno Accademico 2020-2021

Indice

Introduzione	1
1 Principi di adroterapia	3
1.1 Particelle cariche pesanti	5
1.1.1 Range	6
1.1.2 Picco di Bragg	7
1.1.3 Frammentazione nucleare	10
1.2 Radiobiologia	10
1.2.1 LET e danno biologico	10
1.2.2 RBE	12
1.2.3 OER e processi biologici	13
1.3 Il trattamento	14
1.3.1 Produzione del fascio	14
2 Range monitoring	16
2.1 Lo stato dell'arte	17
2.1.1 Fotoni PET	17
2.1.2 Frammenti carichi	19
2.1.3 Fotoni prompt	20
3 PAPRICA	23
3.1 Principio di funzionamento	23
3.1.1 Interazione dei fotoni con la materia	24
3.1.2 Interazione delle particelle leggere con la materia	25
3.2 Struttura del rivelatore	25
3.2.1 Convertitore	26
3.2.2 Tracker	27
3.2.3 Calorimetro	28
4 Analisi: risposta del calorimetro	31
4.1 Prime prese dati ed osservazioni	31
4.1.1 Carica per canale	32
4.1.2 I parametri hardware	36
4.2 Test dei singoli componenti	38
4.2.1 La luce delle barre scintillanti	38
4.2.2 MAPM	40

4.3	Prese dati con sorgente più intensa	41
4.3.1	Spettro totale	41
4.3.2	Spettro con collimatore	45
4.3.3	Osservazioni generali	46
4.4	Prese dati finali ed osservazioni	46
4.4.1	LYSO	46
4.4.2	Matrice 3x5	48
4.4.3	Singola barra	50
4.4.4	Barra con superficie rimpicciolita	52
	Conclusioni	54
	Bibliografia	59

Introduzione

Nel 2020 è stato diagnosticato un tumore a più di 19.2 milioni di persone nel mondo e quasi 10 mila di questi individui sono poi deceduti[1]. Il numero dei casi annuali è in continua crescita e si prevede per il 2025 il raggiungimento di 20 milioni di nuovi casi all'anno [2].

Al momento esistono diversi metodi per trattare questa patologia, i tre più diffusi sono l'asportazione chirurgica, la chemioterapia (tramite l'assunzione di farmaci) e la radioterapia (tramite l'impiego di radiazioni ionizzanti che danneggiano il DNA delle cellule malate). La scelta della terapia avviene in base al tipo di tumore e alla sua posizione.

Una particolare forma di radioterapia a fasci esterni, l'adroterapia o Particle Therapy (PT), vede l'impiego non di fotoni o elettroni come nella radioterapia convenzionale, ma di particelle cariche pesanti come protoni e ioni carbonio. Viene usata per la cura di tumori solidi e la sua efficacia nel trattamento e nel controllo dei tumori è stata riconosciuta in Italia dal momento che la PT è stata inserita tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Al momento esistono al mondo 105 centri che trattano i tumori con fasci di particelle pesanti di cui circa 30 in Europa (3 in Italia) [3].

L'adroterapia sfrutta il diverso modo di distribuzione della dose delle particelle pesanti, a differenza di quello della radioterapia convenzionale, comporta un rilascio minimo nel tratto iniziale dei tessuti sani e consente di massimizzare il rilascio, invece, a fine range, nella zona tumorale. Questa peculiarità è legata al meccanismo di interazione delle particelle cariche pesanti con la materia e, in particolare, con gli elettroni atomici. Conoscere con precisione la profondità (o range) a cui il fascio ionizzante rilascia la maggior parte della sua energia, ovvero il Bragg Peak, è necessario per garantire che la dose venga rilasciata in corrispondenza del tumore e non dei tessuti sani. Il range di un fascio di una determinata energia può essere calcolato ma è soggetto a diversi fattori di errore di cui bisogna tener conto quando si va a ideare un piano di trattamento. Da qui la necessità di considerare dei margini di sicurezza intorno al volume tumorale che verranno irradiati come se facessero parte del tumore. Si tratta però di tessuti sani: si vorrebbe quindi minimizzare il più possibile questi margini per evitare l'insorgenza di effetti collaterali dovuti al deposito elevato di dose. Ciò è possibile valutando l'effettivo range del fascio tramite tecniche di range-monitoring che sfruttano la rivelazione delle particelle secondarie prodotte dall'interazione del fascio con la materia attraversata.

Tra le particelle secondarie prodotte ci sono i Prompt Gamma, fotoni emessi durante la diseccitazione nucleare in seguito all'interazione del fascio con i tessuti. Un nuovo progetto di ricerca per fare range monitoring, il progetto PAPRICA, si sta occupando proprio dello studio della correlazione tra il Bragg Peak e l'emissione dei Prompt Gam-

ma (PG). PAPRICA è l'acronimo per PAir PRoduction Imaging ChAmber, un sistema di rivelazione che sfrutta la produzione di coppie dei fotoni all'interno del rivelatore per ricostruire il profilo d'emissione di PG. Il progetto nasce nel 2019 da una collaborazione tra l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) e l'Università Sapienza di Roma.

L'oggetto di questa tesi è lo studio preliminare della risposta di uno dei componenti del sistema di rivelazione del progetto PAPRICA, il calorimetro.

Nel primo capitolo verranno esposti i principi dell'adroterapia e i concetti fondamentali della radiobiologia necessari per comprendere al meglio le scelte da fare quando si crea un piano di trattamento. Nel capitolo successivo si tratteranno i principali metodi con cui è possibile fare range monitoring con lo studio di diverse particelle secondarie. Nel capitolo 3 si spiegherà invece il principio di funzionamento del rivelatore di PAPRICA e come è composto, ponendo più attenzione al calorimetro. Infine l'ultimo capitolo, il quarto, si concentrerà sullo studio della risposta del calorimetro e dei suoi elementi, in presenza di una sorgente di ^{90}Sr .

Capitolo 1

Principi di adroterapia

La prima scoperta che cambiò il metodo di diagnostica in medicina fu quella dei raggi X da parte di Roentgen nel 1895. Questi raggi, all'epoca sconosciuti, sono infatti in grado di attraversare la materia ed andare ad imprimere un'immagine planare del distretto anatomico interessato grazie alla diversa dose assorbita dai tessuti che lo compongono. La dose assorbita (indicata con il simbolo D) è una grandezza fisica definita come la quantità di energia assorbita da un mezzo a seguito di esposizione a radiazioni per unità di massa:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.1)$$

dove dE è la quantità di energia media rilasciata in una porzione di massa dm . L'unità di misura della dose è il gray (Gy), che corrisponde ad 1 J/kg .

Le radiazioni come i raggi X vengono definite ionizzanti in quanto sono caratterizzate da un'energia superiore a quella necessaria (qualche eV) per strappare un elettrone da un atomo, ovvero a ionizzarlo.

Le radiazioni ionizzanti vengono utilizzate in ambito diagnostico, per la sterilizzazione di prodotti farmaceutici ed alimentari e nella terapia contro i tumori in base alla loro energia, ovvero alla capacità di recare danni alla materia biologica (radioterapia). Nel caso della radioterapia e dell'adroterapia si sfruttano, infatti, fasci di particelle ionizzanti in grado di rilasciare energia per danneggiare ed impedire la proliferazione di cellule tumorali. Ci sono diversi fattori da considerare quando si va a ideare una cura di questo tipo, uno dei primi è tener conto dell'impossibilità di andare ad irraggiare esclusivamente il volume tumorale (Tumor Volume, TV) [4] [5], ma che sicuramente anche i tessuti circostanti riceveranno un certo quantitativo di dose: per evitare l'insorgere di effetti collaterali sui tessuti sani bisogna quindi ottimizzare il piano di trattamento. Ad oggi, la radioterapia convenzionale (a fasci esterni) vede l'impiego di raggi X e gamma ad alto potere penetrante: la dose viene rilasciata per tutto il cammino della radiazione nella materia e maggiormente nei primi centimetri. La forma di radioterapia tutt'oggi utilizzata è la Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) introdotta da *Brahme et al*, 1982 [6]. Il principio di funzionamento di questo tipo di terapia si basa sulla modulazione dell'intensità dei fasci di fotoni in modo da avere una migliore compatibilità spaziale con il TV, sfruttando più fasci ad energie differenti e provenienti da angoli diversi. La distribuzione della dose è data dalla sovrapposizione dei diversi fasci come in figura 1.1.

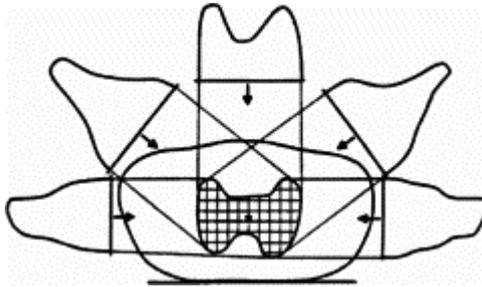


Figura 1.1: Sovrapposizione dei fasci in IMRT [7].

Il punto di svolta per la radioterapia fu quando Robert Wilson nel 1946 propose l'utilizzo di particelle cariche pesanti per i trattamenti tumorali, dando così inizio a quella che oggi viene comunemente chiamata adroterapia o Particle Therapy (PT). Il principale vantaggio di questa tecnica consiste nel fatto che il rilascio della dose delle particelle cariche pesanti è minimo ad inizio percorso e raggiunge un massimo a fine percorso all'interno del paziente. L'adroterapia permette quindi un minore rilascio di dose nei tessuti sani circostanti il tumore (Fig. 1.2).

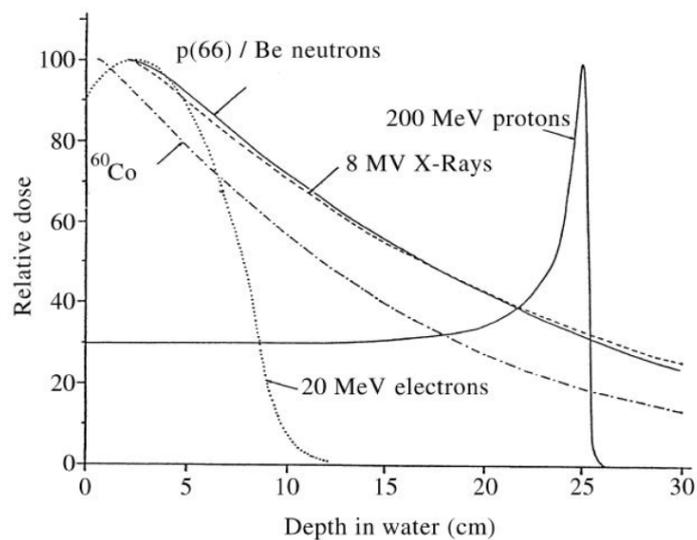


Figura 1.2: Dose rilasciata in funzione della profondità raggiunta per fasci ionizzanti differenti. Si nota il picco intorno ai 25 cm per i protoni di energia 200 MeV [8].

Grazie alle sue peculiarità, l'adroterapia è oggi una tecnica ottimale per la cura dei tumori solidi profondi; vengono utilizzati principalmente protoni con energie tra i 50 e i 200 MeV oppure ioni carbonio con energie tra gli 80 e 400 MeV per nucleone. La sua efficacia è provata dal calo della mortalità a causa di alcune patologie tumorali registrato negli ultimi anni dal WHO (World Health Organization) [9].

1.1 Particelle cariche pesanti

La radiazione interagisce con la materia diversamente in base alla natura, carica e massa, della particella ionizzante. Per l'adroterapia vengono usate particelle cariche pesanti come protoni e ioni leggeri, al di sotto di $A=16$ [8]. Le caratteristiche di queste radiazioni, come il libero cammino medio (Mean Free Path, MFP) e la sezione d'urto, differiscono di molto da quelle per i fotoni: basti pensare che ad 1 MeV i protoni abbiano un MFP di 10^{-5} cm circa su target di carbonio, mentre per i fotoni si aggira intorno a qualche centimetro. Questo perché i protoni interagiscono con tutti gli atomi che incontrano perdendo energia ad ogni scontro; la loro perdita d'energia viene approssimata come continua: parliamo quindi di Continuous Slowing Down Approximation (CSDA). Al contrario, i fotoni, interagiscono discretamente, percorrendo un tragitto molto maggiore prima di esser assorbiti completamente.

Bisogna ricordare che alle energie necessarie per la PT non è possibile trascurare completamente gli effetti relativistici in quanto, valutando β come

$$\beta \equiv \frac{v}{c} = \frac{pc}{E_{tot}} = \frac{\sqrt{E_{tot}^2 - m_0^2 c^4}}{E_{kin} + m_0 c^4} \quad (1.2)$$

ricaviamo che per i protoni a $E_{kin} = 250 \text{ MeV}$ $\beta=0.6$, mentre per gli ioni carbonio a $E_{kin} = 450 \text{ MeV}/u$ $\beta=0.7$. [10]

Per poter quantificare la perdita di energia si utilizza lo *stopping power* S definito come

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (1.3)$$

il cui valore varia in base alla particella incidente (carica, massa ed energia), alla natura del target e al tipo di interazione che avviene. Possiamo infatti distinguere 4 diversi modi di interagire che sono in competizione:

- *hard collision*: interazione con elettroni atomici di shell interne, alto trasferimento d'energia, parametro d'impatto piccolo
- *soft collision*: interazione con elettroni atomici esterni, basso trasferimento d'energia e parametro d'impatto maggiore
- *nuclear collision*: collisioni elastiche con il nucleo del target, non c'è energia trasferita, parametro d'impatto piccolo
- *radiative loss*: interazione elettromagnetica (inelastica) col campo generato dal nucleo del target, la particella incidente devia la sua traiettoria perdendo energia per effetto bremsstrahlung ed emette fotoni nello spettro dei raggi X.

Lo studio dello *stopping power* inizia nel 1913 con Bohr, che lo valuta in maniera classica; con l'avvento della meccanica quantistica e dalle relatività, Bethe e Bloch riescono a dare una stima molto più accurata nel 1931 partendo da alcune supposizioni di base:

- le particelle incidenti hanno una velocità β molto maggiore degli elettroni atomici, questi ultimi si possono quindi considerare fermi
- le particelle incidenti hanno massa molto maggiore degli elettroni atomici

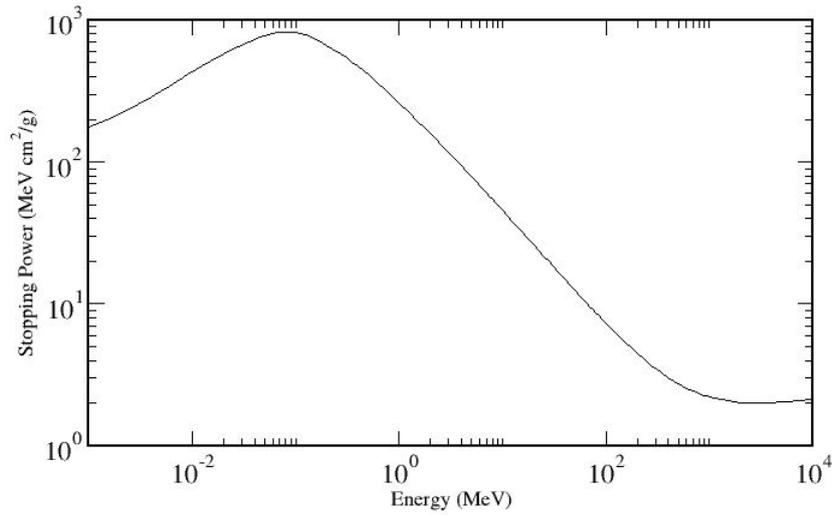


Figura 1.3: *Stopping power* massico per protoni in acqua in funzione dell'energia cinetica [11].

- le interazioni sono solamente di natura elettromagnetica
- la perdita d'energia è dominata dalle hard e soft collisions

La formula che ricavano, comunemente conosciuta come *formula di Bethe-Bloch* è la seguente:

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z_p^2}{\beta^2} \frac{Z_t}{A_t} \left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{max}}{I^2} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z_t} \right] \quad (1.4)$$

con Z_p la carica della particella incidente, Z_t il numero atomico del target e A_t la sua massa molare, γ il fattore di Lorentz e δ un fattore correttivo di densità, rilevante ad energie ultrarelativistiche [10]. I è invece l'energia media di ionizzazione del target che, insieme a ρ (densità del materiale), rappresenta la maggiore dipendenza di S dalla natura del bersaglio. Il parametro C è invece una correzione per basse energie, dove non è possibile trascurare la velocità degli elettroni atomici e la Z della particella incidente diminuisce a causa della cattura elettronica. Infine T_{max} rappresenta la massima energia cinetica trasferibile ad un elettrone durante l'interazione ed equivale a:

$$T_{max} = \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{1 + 2\gamma \frac{m_e}{M} + \left(\frac{m_e}{M}\right)^2}. \quad (1.5)$$

Per la dipendenza da β , all'aumentare dell'energia cinetica della particella incidente, lo *stopping power* diminuisce fino a raggiungere un valore minimo per poi aumentare nuovamente per il fattore logaritmico. Normalmente si visualizza lo *stopping power* massico, ovvero $\frac{S}{\rho}$ (fig 1.3).

1.1.1 Range

La particella carica cammina nella materia fino ad una certa profondità in base a tutti i fattori citati precedentemente nello *stopping power*; la profondità che raggiunge data

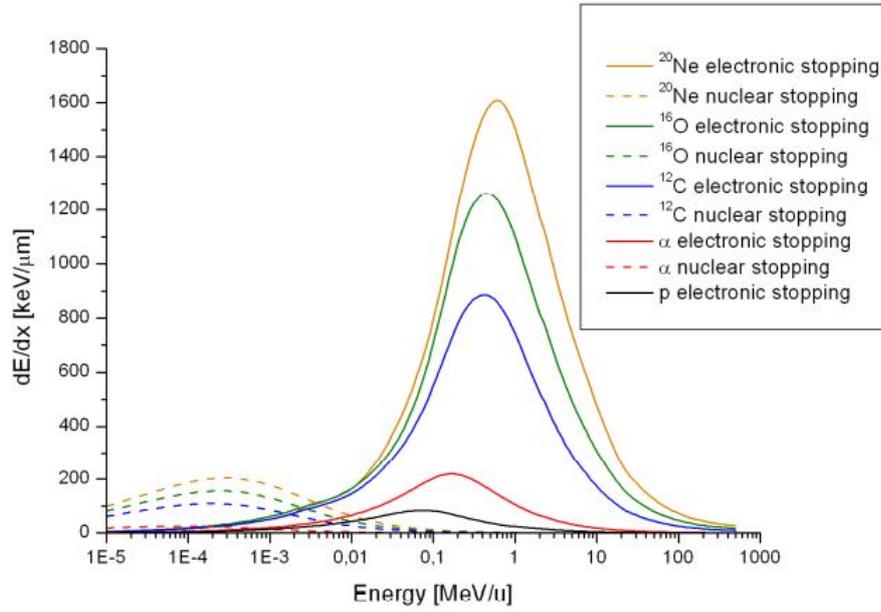


Figura 1.4: Confronto tra *stopping power* di differenti particelle in acqua; tratteggiato il contributo delle interazioni nucleari [12].

l'energia iniziale E_0 viene definita range e dipende dall'energia persa per unità di lunghezza che, nel caso in cui è valida la CSDA, è esattamente data dalla formula 1.4. Il range si definisce come:

$$R(E) = \int_{E_0}^0 \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE. \quad (1.6)$$

Sperimentalmente è possibile valutare il range tramite un fascio monoenergetico di intensità nota che incide su un target del materiale da studiare. Nella figura 1.5 si nota che, poichè la perdita d'energia è un processo puramente stocastico, non è possibile definire la profondità a cui tutte le particelle si fermano. Si definisce quindi un range medio come in figura o, più correttamente, si estrapola il range dalla tangente della curva di trasmissione al valore 0.5 per poter tener conto dello *straggling*. Lo *straggling* per particelle più leggere è maggiore a causa dello scattering multiplo che provoca più incertezza nel range: è questo il caso soprattutto degli elettroni ma anche dei protoni. La curva dello *straggling* che si nota in figura 1.5 tratteggiata può essere approssimata ad una gaussiana [13] con deviazione standard [14]:

$$\frac{\sigma_R}{R} = \frac{1}{\sqrt{M}} f \left(\frac{E_0}{Mc^2} \right) \quad (1.7)$$

La dipendenza dalla massa della particella incidente è evidenziata dall'andamento $\frac{1}{\sqrt{M}}$.

1.1.2 Picco di Bragg

La particella carica, quando incide sul target, rilascia dose uniforme fin tanto che la sua velocità è elevata, ma, al diminuire di β , aumenta l'energia persa per unità di lunghezza come si può vedere dalla figura 1.3. Ciò comporta che il massimo rilascio energetico si

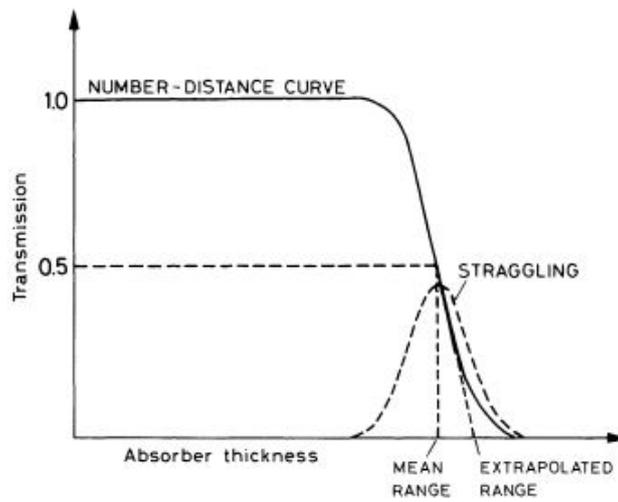


Figura 1.5: Frazione delle particelle trasmesse in funzione dello spessore del bersaglio[13].

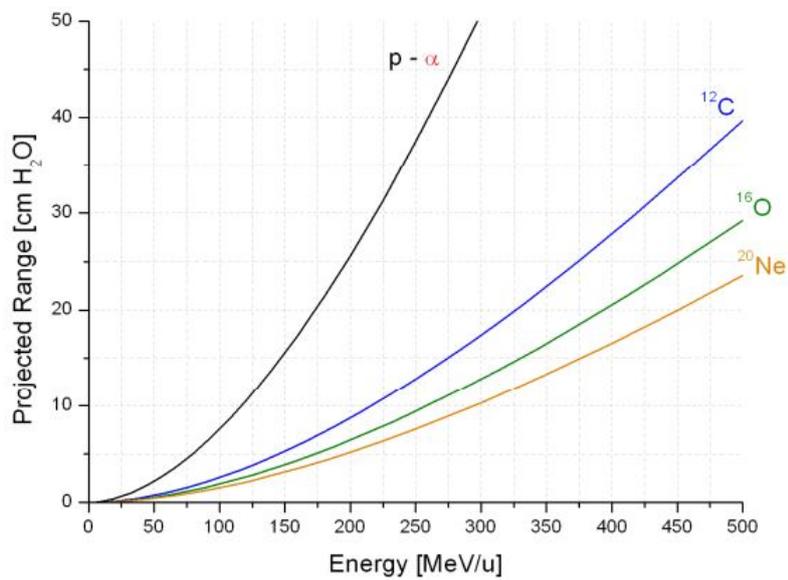


Figura 1.6: Andamento del range medio per diverse particelle in acqua in funzione dell'energia cinetica iniziale [12].

ha a fine range (figura 1.2, protoni) dando origine a quello che viene chiamato "picco di Bragg" (BP); dopo il picco la dose rilasciata è nulla per i protoni e molto bassa per gli ioni carbonio. Ad energie di fascio diverse corrispondono profondità differenti raggiunte nello stesso materiale. Queste caratteristiche rendono l'uso di fasci di particelle cariche ottimale per la cura di tumori solidi profondi vicino ad organi a rischio, ad esempio. A causa dello *straggling* e dei limiti sperimentali nel produrre un fascio monoenergetico, il picco di Bragg non può essere infinitamente stretto, ma è poco importante in quanto si vuole irradiare tutto il tumore. In adroterapia, per poter rilasciare uguali dosi su tutta la massa tumorale si sfruttano fasci ad energie differenti per poter generare uno Spread Out Bragg Peak (SOBP) come mostrato in figura 1.7.

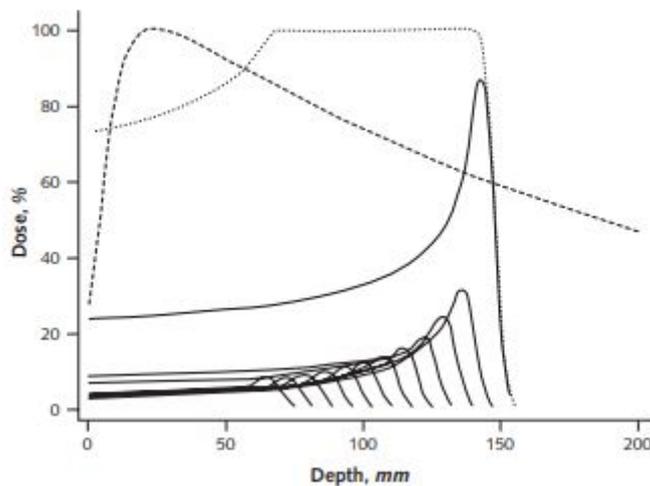


Figura 1.7: Ricostruzione di un SOBP: con la linea continua sono segnate le dosi rilasciate dai diversi fasci monoenergetici, la linea punteggiata è la dose totale rilasciata e con la linea tratteggiata si indica invece la dose per i fotoni [15].

Non bisogna trascurare anche lo *straggling* trasversale dovuto allo scattering multiplo delle particelle incidenti che interagiscono elasticamente coi nuclei bersaglio: questo porta ad un allargamento laterale del fascio che è maggiore all'aumentare della profondità [16]. Con l'aumentare dello spessore, infatti, il numero di interazioni aumenta e la deviazione angolare delle particelle risulta più evidente. Ad esempio, per un fascio di protoni ad energia circa 180 MeV con BP a 20 cm in acqua, la divergenza è di circa 4 mm. Questa stima è il risultato dell'approssimazione della divergenza con una gaussiana centrata in $\theta=0$ e con deviazione standard [10]:

$$\theta_0 = \frac{14.1 \text{ MeV}}{\beta c p} Z_p \sqrt{\frac{L}{L_0}} \left[1 + 0.0083 \ln \left(\frac{L}{L_0} \right) \right] \quad (1.8)$$

con L lo spessore del materiale e L_0 la lunghezza di radiazione. Come è possibile vedere dalla figura 1.8, più è pesante la particella incidente, minore è la divergenza del fascio.

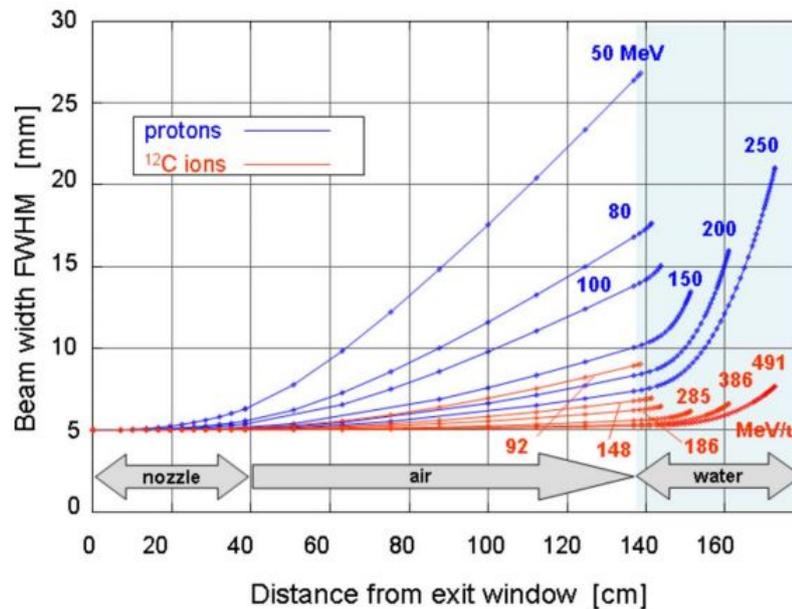


Figura 1.8: Allargamento laterale per fasci a diverse energie di protoni e ioni carbonio in aria e in acqua in funzione della profondità [14].

1.1.3 Frammentazione nucleare

Un altro fenomeno che è rilevante nel rilascio della dose è la frammentazione nucleare: nel momento in cui si considerano anche le interazioni nucleari, una particella particolarmente energetica è in grado di andare a frammentare un nucleo del target o, se si tratta di uno ione leggero, frammentarsi lui stesso. I frammenti generati, dotati a loro volta di carica e energia cinetica rilasciano dose nella materia interagendo con essa. Più il fascio è energetico e maggiore è la massa delle particelle incidenti, maggiore sarà la frammentazione nucleare della particella proiettile, che genera una coda dopo il picco di Bragg nella distribuzione della dose (figura 1.9). Dato che queste code sono effetti indesiderati e crescono all'aumentare della massa per proiettile, non si utilizzano per il trattamento fasci di particelle con N superiore a 16 (^{16}O).

1.2 Radiobiologia

In questa sezione si cercherà di dare le informazioni fondamentali di radiobiologia per poter comprendere l'efficacia biologica della PT, a partire dalle grandezze utilizzate per quantificare il danno biologico.

1.2.1 LET e danno biologico

Il LET, acronimo di Linear Energy Transfer, in ambito radiobiologico è la grandezza che sostituisce lo *stopping power* in quanto è definito in maniera analoga a meno di una soglia

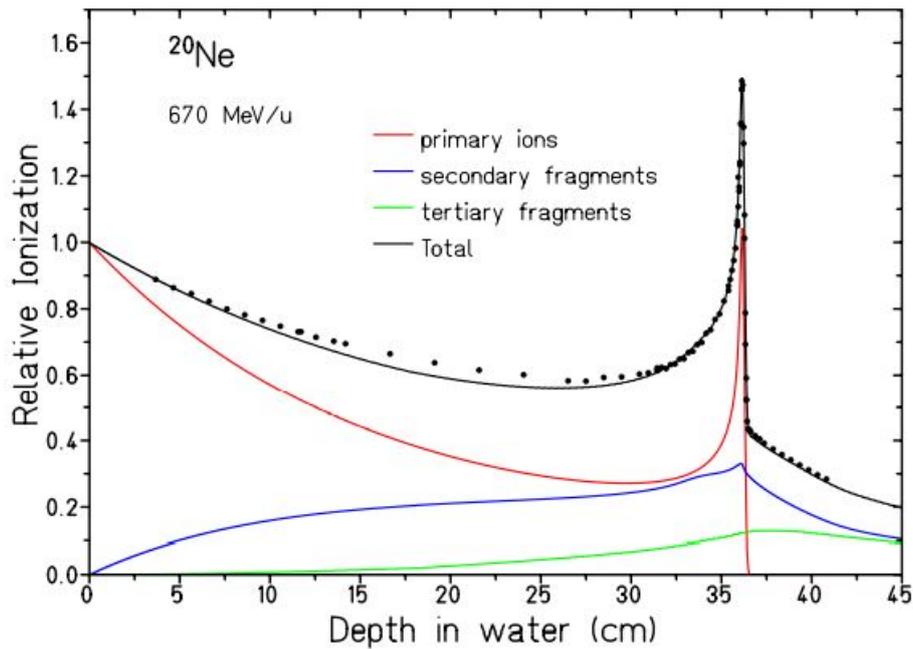


Figura 1.9: Curva di Bragg per ioni di neon in acqua. In rosso la dose primaria mentre in blu e verde la dose dovuta a frammenti secondari e terziari [14].

energetica Δ oltre la quale non vengono considerate le radiazioni

$$LET_{\Delta} = -\frac{dE_{\Delta}}{dx}. \quad (1.9)$$

La presenza di una soglia è dovuta al fatto che questa grandezza valuta il rilascio della dose locale, intorno alla traccia della particella primaria, mentre particelle secondarie, come elettroni di alta energia (raggi delta), allontanandosi dalla traccia primaria, possono essere trascurate per la valutazione dei danni radiobiologici arrecati. Il LET nella zona del Bragg Peak risulta maggiore, ciò comporta una maggiore densità di ionizzazione a fine range del fascio.

A differenza dei fotoni che, tramite la produzione di radicali liberi, danneggiano il DNA indirettamente, nella PT i danni alla catena del DNA avvengono direttamente tramite il deposito locale di dose. Questo si riflette in un più alto valore del LET che contraddistingue le particelle cariche rispetto ai raggi gamma e X. Questi ultimi, caratterizzati invece da LET basso, depositano la dose in maniera omogenea nel distretto anatomico. I danni al DNA possono essere di diverso tipo, quelli con la maggiore probabilità di portare alla morte cellulare sono quelli che vedono la doppia rottura dell'elica; per far ciò il fascio ionizzante deve essere costituito da particelle con un MFP di ordine di grandezza compatibile con la dimensione del DNA (\mathcal{O} nm). Tale caratteristica, che risulta massima per gli ioni carbonio, è assicurata per le particelle cariche con alto LET perché a ciò corrisponde una maggiore densità di ionizzazione. Si può quindi concludere che, in generale, radiazione ad alto LET genera maggiori danni radiobiologici.

Se si considerano i protoni, si può parlare di radiazione a basso LET in quanto, al suo massimo (0.1 MeV) il LET vale all'incirca $70 \text{ keV}/\mu\text{m}$, equivalente a più di un ordine

di grandezza in meno rispetto al massimo valore del LET per ioni carbonio. Inoltre, a parità di profondità raggiunta, il LET degli ioni pesanti (carbonio e ossigeno) è di quasi due ordini di grandezza superiore a quello dei protoni. Infine, il libero cammino medio dei protoni a fine range, ad esempio di un fascio a 200 MeV, è di 4 nm, dello stesso ordine di grandezza della catena del DNA, diminuendo la probabilità di provocare la doppia rottura del filamento e quindi la morte cellulare. Gli ioni carbonio presentano invece un libero cammino medio di 0.3 nm per un fascio di 200 MeV/u, ciò implica un LET maggiore e danni meno facilmente riparabili.

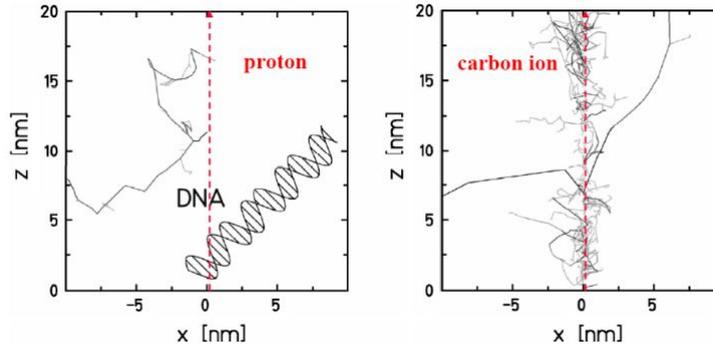


Figura 1.10: Traccia rilasciata da protoni e ioni carbonio a confronto con una rappresentazione schematica del DNA in scala nanometrica [17].

1.2.2 RBE

Per poter quantificare l'efficacia di un fascio ionizzante si utilizza la Relative Biological Effectiveness (RBE) definita come

$$RBE_{iso} = \frac{D_{ref}}{D_{ion}} \Big|_{iso} \quad (1.10)$$

ovvero il rapporto tra la dose della radiazione di riferimento (fotoni) e la dose rilasciata dal fascio in esame a parità di danno biologico. In questo modo è possibile confrontare radiazioni differenti: maggiore è l'RBE più è efficace la radiazione utilizzata.

Sperimentalmente si quantifica, ad esempio, valutando la percentuale di cellule sopravvissute dopo l'irraggiamento con radiazione ionizzante: la sopravvivenza cellulare S data una dose D è parametrizzata con il modello Lineare Quadratico (LQ) come

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.11)$$

con α e β parametri empirici. La determinazione dell'RBE avviene quindi confrontando le curve di sopravvivenza cellulare per i due tipi di radiazione (figura 1.11).

Per i protoni il valore dell'RBE utilizzato nella clinica è 1.1 mentre per gli ioni carbonio l'RBE vale circa 3-4 al BP. Stimare correttamente l'RBE non è semplice perchè dipende da diversi parametri compreso il LET: all'aumentare del LET aumenta anche l'RBE fino al raggiungimento di un valore massimo dove poi comincia nuovamente a diminuire (figura 1.12).

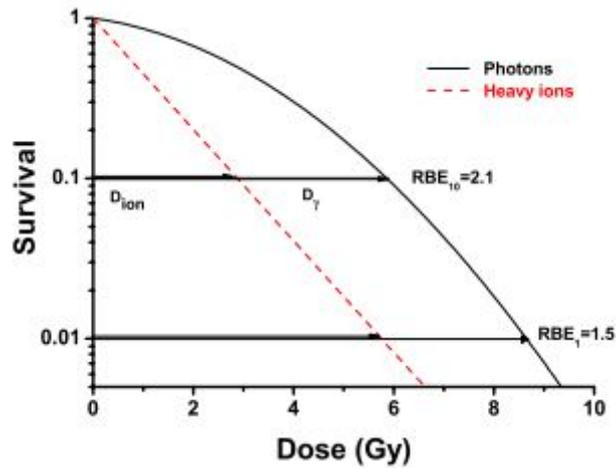


Figura 1.11: Determinazione RBE per sopravvivenza al 10% e al 1% [10].

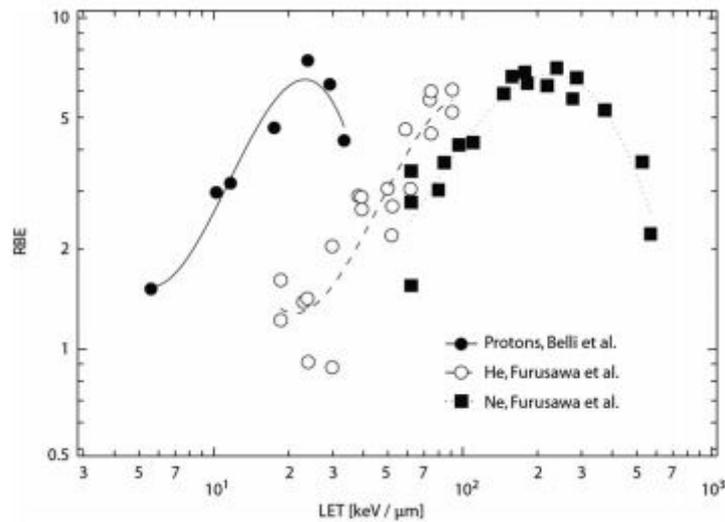


Figura 1.12: Andamento dell'RBE per diverse particelle in funzione del LET [14].

1.2.3 OER e processi biologici

Come accennato nella sezione 1.2.1, le radiazioni ionizzanti come i fotoni provocano danni indirettamente tramite la formazione di radicali liberi. Questo processo è possibile solo se la zona tumorale è abbastanza ossigenata, quindi il danno biologico deve tener conto anche del livello di ossigeno presente. Per poter confrontare l'efficacia della radiazione si utilizza l'OER, ovvero Oxygen Enhancement Ratio, definito come il rapporto tra la dose erogata sul tessuto ipossico (privo di ossigeno) e quella rilasciata sul tessuto aerobico (ricco d'ossigeno) in grado di provocare lo stesso danno [14]:

$$OER = \frac{D_{ipo}}{D_{aer}} \quad (1.12)$$

Il valore dell'OER oscilla intorno a 2-3 per radiazioni a basso LET, mentre risulta minore per i fasci di ioni utilizzati in adroterapia. Le zone ipossiche sono più frequenti nei

tumori con volume maggiore in quanto è più difficile che tutta la zona sia ugualmente irrorata dai vasi sanguigni.

Per poter garantire la riossigenazione dei tessuti e quindi una maggiore efficacia del trattamento, questo viene frazionato in più dosi.

1.3 Il trattamento

Per poter trattare un paziente con un fascio di radiazioni ionizzanti è necessario ideare un piano di trattamento (Treatment Planning System, TPS) a partire dall'identificazione del volume tumorale, degli organi a rischio e del tipo di terapia più indicata.

Normalmente si utilizza una CT del paziente, una tecnica di imaging diagnostico che sfrutta il diverso coefficiente di assorbimento dei fotoni da parte dei tessuti per ricostruire un'immagine tomografica. La peculiarità della CT è che il valore del pixel non è arbitrario, come invece accade negli altri metodi di imaging, ma corrisponde ad un determinato valore in Hounsfield Unit (HU) così definito:

$$HU = 1000 \frac{\mu_x - \mu_w}{\mu_w} \quad (1.13)$$

dove μ_x è il coefficiente di attenuazione del pixel in questione e μ_w il coefficiente d'attenuazione dell'acqua per i fotoni. In questo modo è possibile ricostruire con buona approssimazione la densità dei tessuti del distretto anatomico per identificare il volume tumorale con una precisione di qualche millimetro [14].

Si ricostruisce tramite un "inverse planning" come deve essere il fascio per poter irraggiare il tumore e quali energie deve avere per far sì, nel caso della PT, di avere il BP in corrispondenza del tumore. Per poter valutare la dose depositata si considera una tolleranza massima del 5% [18].

Quando si crea il piano di trattamento si ottimizza anche il frazionamento della dose: oltre che per motivazioni dovute al riossigenamento del tumore, come citato nel paragrafo precedente, ci sono anche altre motivazioni per cui conviene somministrare al paziente la dose in più sessioni, tra cui la radiosensibilità della cellula tumorale. Tutte le cellule, infatti, hanno un ciclo vitale durante il quale attraversano periodi in cui sono radiosensibili ed altri in cui sono radioresistenti; per poter essere sicuri di colpire tutte le cellule nel loro momento più debole, si irraggia il paziente più volte. Gli intervalli tra una dose e l'altra vengono studiati accuratamente per permettere anche la riparazione dei tessuti sani, i quali necessitano di un tempo minore rispetto alle cellule malate.

1.3.1 Produzione del fascio

Nel momento in cui si crea un TPS e si sceglie il tipo di radiazione ionizzante, bisogna tener conto che la deposizione di dose deve essere il più possibile conforme al tumore e perciò serve che il fascio venga collimato. Esistono due tipi di collimazione, una attiva (active scanning) e l'altra passiva (passive scanning).

La collimazione passiva vede l'utilizzo di un fascio monocromatico generato da un ciclotrone, che viene rallentato per ottenere l'energia necessaria tramite *range shifters* e collimato tramite elementi assorbitori come mostrato in figura 1.13. Questo metodo

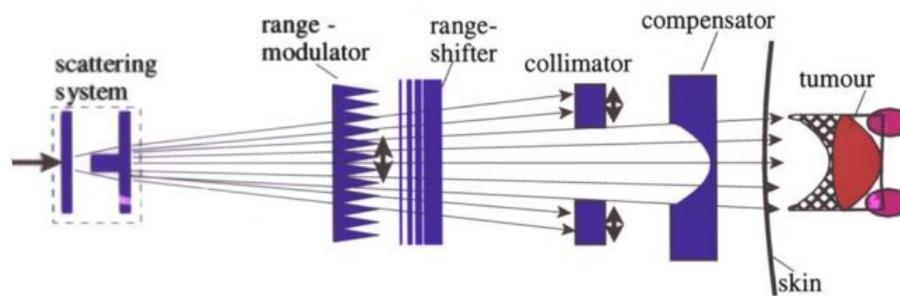


Figura 1.13: passive scanning per fascio ionizzante prodotto da ciclotrone [14].

presenta dei limiti come la larghezza fissa del SOBP. Il ciclotrone viene usato principalmente per l'accelerazione di particelle più leggere, soprattutto protoni.

L'active scanning, invece, si utilizza quando il fascio è erogato da un sincrotrone, in quanto l'energia del beam estratto può essere selezionata. Il sincrotrone viene utilizzato sia per l'accelerazione dei protoni sia per accelerare particelle più pesanti come gli ioni carbonio. In questo caso, il tumore viene diviso prima in *slices*, che corrispondono alle diverse energie del fascio necessarie per avere il BP a quella precisa profondità, e poi in pixel che vengono irradiati deviando il fascio con una serie di magneti.

Tutto ciò è possibile grazie alla strumentazione presente nella sala del trattamento: il lettino è mobile e il punto di erogazione del fascio è posto su un gantry, anch'esso mobile, in modo che sia il più semplice possibile indirizzare il beam dall'angolazione voluta. Il posizionamento corretto del paziente è uno degli step che richiede più tempo: un errore anche minimo può comportare il rilascio di dose su tessuti sani o, peggio, su organi a rischio.

Capitolo 2

Range monitoring

L'adroterapia, come evidenziato nel capitolo precedente, presenta diverse peculiarità come la possibilità di depositare il massimo della dose sul volume tumorale e meno sui tessuti sani e, al tempo stesso, provocare più danni radiobiologici grazie al diverso meccanismo con cui le particelle cariche interagiscono con la materia rispetto ai fotoni nella radioterapia convenzionale. Sono stati anche descritti brevemente gli step necessari per generare un piano di trattamento: a questi va aggiunto il fatto che, nel momento in cui si va ad evidenziare il volume da trattare, si decidono anche dei margini di sicurezza. Si va quindi ad estendere volontariamente la regione con massimo deposito di dose a causa di diverse incertezze sul range del fascio che entrano in gioco nel momento in cui si valuta il piano di trattamento. Basti pensare prima di tutto all'accuratezza della CT e alla sua conversione nei coefficienti di attenuazione dei tessuti, ma anche a movimenti interni degli organi durante la terapia, includendo variazioni nella morfologia del tumore proprio durante il trattamento stesso (tabella 2.1).

La scelta dei margini di sicurezza è specifica per ogni paziente; in generale si considera un aumento non superiore al 3.5% del range del fascio ± 3 mm [19]. Questo permette di essere sicuri di andare ad irraggiare il tumore con la massima dose, ma allo stesso tempo significa anche colpire tessuti sani. Ciò risulta pericoloso quando nelle vicinanze è presente un organo a rischio o se si sta trattando un paziente pediatrico, quindi con una lunga aspettazione di vita, in quanto si vuole minimizzare la possibilità di insorgenza di tumori secondari provocati dal deposito di dose su tessuti sani.

Per questa motivazione, la ricerca e sviluppo in ambito adroterapico si sta concentrando su come diminuire i margini di sicurezza. Da una parte si può puntare ad effettuare un vero e proprio range monitoring on line, valutando indirettamente durante una stessa frazione il range del fascio (o di gruppi di fasci). Dall'altra parte si potrebbe eseguire una verifica del trattamento inter-frazione, andando a correggere il trattamento stesso verificando tramite una CT del paziente intermedia la presenza di possibili variazioni morfologiche significative del tumore (riduzione-ingrossamento) o dei tessuti sani (svuotamento-riempimento delle cavità nasali ad esempio). Per poter quindi evitare imprevisti durante l'erogazione della dose e validare il TPS si stanno sviluppando tecniche di range monitoring.

A differenza della radioterapia, dove i raggi X e gamma attraversano tutto il pa-

ziente, le particelle cariche concludono il loro tragitto all'interno, rendendo impossibile risalire direttamente alla quantità e posizione della dose depositata. Le tecniche di range monitoring sfruttano le particelle secondarie generate dalle interazioni nucleari del fascio con i nuclei del paziente mettendole in correlazione con il picco di Bragg, rendendo così possibile la localizzazione del rilascio di dose.

Sorgenti di errore	Incertezza sul range
<i>Indipendenti dal calcolo della dose</i>	
<i>Incertezza per misure di collaudo in acqua</i>	$\pm 0.3 \text{ mm}$
<i>Struttura del compensatore (per passive scanning)</i>	$\pm 0.2 \text{ mm}$
<i>Riproducibilità del fascio</i>	$\pm 0.2 \text{ mm}$
<i>Posizionamento del paziente</i>	$\pm 0.7 \text{ mm}$
<i>Dipendenti dal calcolo della dose</i>	
<i>Immagini e calibrazione CT</i>	$\pm 0.5\%$
<i>Conversione da HU a stopping power</i>	$\pm 0.2\%$
<i>Risoluzione pixel CT</i>	$\pm 0.3\%$
<i>Potenziale medio di eccitazione I</i>	$\pm 1.5\%$
<i>Disomogeneità dei tessuti</i>	$\pm 0.1\%$

Tabella 2.1: Sorgenti di errore e relative incertezze sul range calcolate per fasci di protoni attraverso simulazioni Monte Carlo. Le incertezze dipendenti dall'energia sono riportate in % [20].

2.1 Lo stato dell'arte

Le tecniche di range monitoring si basano sui diversi prodotti secondari generati dalle interazioni nucleari durante il tragitto del fascio di particelle cariche nel paziente:

- emettitori β^+ : tra i frammenti potrebbero esserci isotopi che decadono β^+ rilasciando positroni dopo un certo tempo di vita media. I positroni annichilano con un elettrone del mezzo nell'arco di qualche millimetro emettendo due fotoni back-to-back a 511 keV, definiti fotoni PET in analogia a quelli sfruttati per la PET diagnostica
- frammenti carichi: vengono prodotti dalla frammentazione del nucleo della particella proiettile se le particelle incidenti sono ioni leggeri con $Z > 1$. Il loro spettro energetico è molto ampio (50-200 MeV)
- gamma prompt: tramite interazioni nucleari, le particelle cariche sono in grado di eccitare i nuclei che, decadendo velocemente (\mathcal{O} (ns)), emettono fotoni prompt (PG) con energie fino ai 10 MeV.

Qui di seguito verranno brevemente descritte le prime due tecniche, mentre in maniera più approfondita si parlerà dei PG in quanto alla base dell'argomento di questa tesi.

2.1.1 Fotoni PET

Questa tecnica fu la prima a mostrare risultati in sala di trattamento [21] perchè la strumentazione per poter rivelare i fotoni è la stessa utilizzata appunto per fare la PET.

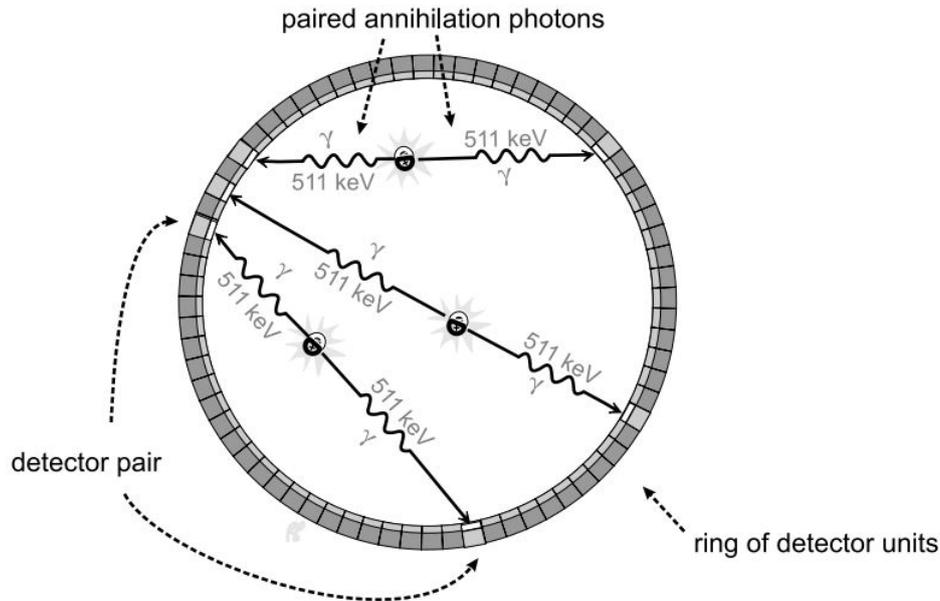


Figura 2.1: Rappresentazione schematica del sistema di rivelazione per i fotoni PET [22].

Il rivelatore utilizzato sia per fare imaging che range monitoring è caratterizzato da una struttura ad anello costituito da detector di piccole dimensioni. Questi sono in generale cristalli scintillanti dotati di fotomoltiplicatore che si accendono quando il fotone li colpisce. Per ricostruire la posizione di annichilazione si sfrutta la coincidenza di due segnali opposti: il punto in cui sono stati generati dovrebbe trovarsi sulla congiungente (figura 2.1).

La ricostruzione non è così semplice perchè è possibile che venga registrata una coincidenza tra segnali derivanti dall'annichilazione di due diversi positroni oppure che il fotone, prima di uscire dal paziente interagisca e venga deviato.

Nonostante queste difficoltà è possibile ottenere una correlazione tra l'emissione dei fotoni PET e il picco di Bragg. Nella figura 2.2 abbiamo a sinistra il caso di protoni e a destra di ioni carbonio che incidono entrambi su un fantoccio di PMMA, che approssima la composizione dei tessuti umani. Dato che i protoni, a differenza degli ioni carbonio, generano attività β^+ solo nei nuclei bersaglio, l'emissione di fotoni PET è più distribuita sul tragitto del beam; per gli ioni invece c'è un contributo ulteriore vicino al BP dovuto all'attività dei frammenti delle particelle proiettile. In entrambi i casi l'emissione di fotoni PET si ferma poco prima del BP.

Per poter avere queste informazioni, il metodo ottimale sarebbe acquisire dati già durante il trattamento con fascio spento (off-beam ma on-line) e proseguire per alcuni minuti dopo il termine. Questo permetterebbe un tempo di acquisizione più breve in quanto l'attività è più alta e non è ancora avvenuto il wash-out metabolico. Il lato negativo è che si allungerebbero i tempi di permanenza nella sala di trattamento, ciò comporterebbe una diminuzione del numero dei pazienti che possono essere trattati in un giorno dalla struttura. L'alternativa sarebbe spostare il paziente in un'altra sala in cui è presente il rivelatore PET, essendo però così obbligati ad aumentare il tempo di

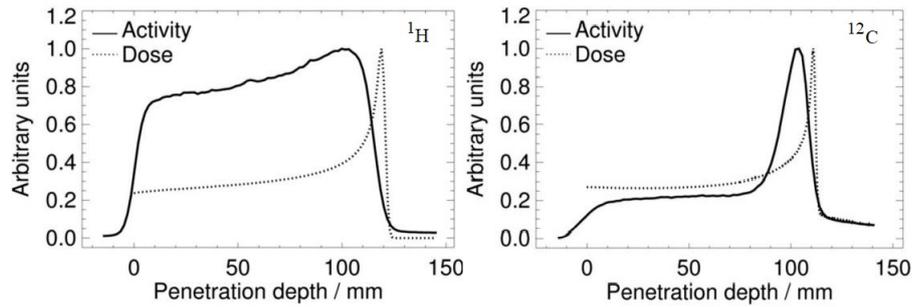


Figura 2.2: Confronto dose rilasciata (tratteggiato) e attività β^+ (continua) a sinistra per protoni a 140 MeV e a destra per ioni carbonio a 260 MeV/u [14].

acquisizione per avere abbastanza statistica [19].

Oltre al set-up descritto precedentemente, al momento al CNAO (Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) stanno testando in trial clinico l'utilizzo di due teste PET al posto della struttura ad anello. I due rivelatori sono costituiti da cristalli scintillanti planari e vengono posizionati in direzioni opposte rispetto al paziente. Il funzionamento è analogo a quello descritto precedentemente [23] [24].

2.1.2 Frammenti carichi

Come accennato, un altro strumento utilizzabile per fare range monitoring è lo studio dell'emissione di particelle cariche generate dalla frammentazione dei nuclei della stessa radiazione incidente, se questa è di ioni leggeri. L'emissione di questi frammenti avviene nell'arco di 20-30 ns e si possono raggiungere energie fino a centinaia di MeV, in base alla carica e massa della particella prodotta e all'angolo di emissione [25] [26]. Inoltre, la rivelazione di particelle cariche ha un'alta efficienza di tracciamento.

Per il momento si è studiato il profilo longitudinale di emissione dei frammenti e la sua correlazione con il picco di Bragg; i risultati ottenuti con un fascio di ioni carbonio a 220 MeV/u inviato su un fantoccio di PMMA (polimetilmetacrilato) sono evidenziati in figura 2.3. Questa mostra che all'ingresso del fascio nel fantoccio, la produzione di frammenti è massima a causa dell'elevata energia della radiazione che fa sì che questi abbiano una sufficiente energia per uscire dal paziente ed essere rivelati. Diminuisce poi fino a diventare nulla poco dopo il picco di Bragg: nonostante la sezione d'urto di produzione dei frammenti secondari sia maggiore a basse energie, i frammenti prodotti non avranno un'energia sufficiente per attraversare il paziente, ma verranno assorbiti dallo stesso.

Il tipo di frammento emesso a più largo angolo è il protone: si dispone un tracciatore ad una certa angolazione rispetto alla direzione del fascio in grado di ricostruire il punto di emissione conoscendo la traiettoria della particella che lo attraversa [27]. Il posizionamento del tracker influisce fortemente sulla risoluzione: ad angoli piccoli si ha maggiore statistica ma una peggiore accuratezza nella ricostruzione del punto di provenienza del frammento. Infatti, particelle secondarie che vengono prodotte e deviano poco dalla direzione del fascio primario, sono più energetiche e in maggior numero, ma allo stesso tempo la larghezza del fascio (distribuito gaussianamente nel piano tra-

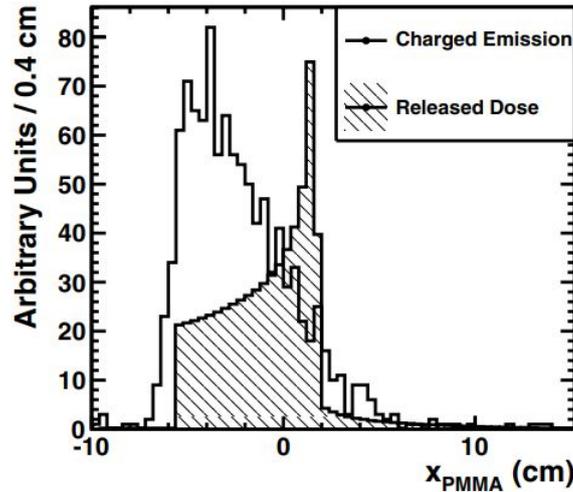


Figura 2.3: Profilo simulato di dose rilasciata nel PMMA sovrapposto alla distribuzione longitudinale dei frammenti carichi secondari prodotti dal fascio [29].

sverso) contribuisce alla risoluzione spaziale con un termine proporzionale a $\cot\theta$, che domina ad angoli piccoli [25].

Al CNAO a Pavia è in corso un trial clinico con un tracciatore di protoni secondari emessi a grande angolo. Tale rivelatore, chiamato Dose Profiler, è stato sviluppato all'interno del progetto INSIDE per eseguire una verifica del trattamento inter-frazione [28].

2.1.3 Fotoni prompt

Una tecnica innovativa per fare range monitoring sempre sfruttando i fotoni, ma senza il problema del wash-out metabolico, è la rivelazione dei fotoni prodotti dalla diseccitazione dei nuclei bersaglio (e proiettile nel caso di trattamenti con ioni carbonio). Questi fotoni sono chiamati *prompt gamma* in quanto vengono emessi durante il trattamento in un tempo di circa 1 ns [30]. Esiste una correlazione (figura 2.4 per singolo pencil beam) fra il BP e la distribuzione di emissione dei prompt gamma, che cresce lungo la traccia del fascio primario fino a qualche millimetro prima del BP dove, a causa dell'energia bassa del proiettile, diminuisce drasticamente la sezione d'urto per interazione inelastica con il nucleo [30].

L'emissione dei fotoni prompt è pressoché immediata e isotropa, rendendo questi prodotti secondari ideali per fare range monitoring in real-time. Le principali difficoltà per la rivelazione sono l'ampio range energetico di questi fotoni (1-10 MeV) e la forte radiazione di background composta da neutroni, frammenti leggeri e fotoni diffusi per effetto Compton.

La correlazione con il picco di Bragg può essere ricavata non solo dalla distribuzione longitudinale dei fotoni, ma anche dallo spettro energetico e dal tempo di volo (Time Of Flight, TOF) degli stessi. In generale si possono distinguere due diversi sistemi per fare range monitoring con i prompt gamma: il PGI (Prompt Gamma Imaging) e i *non-imaging systems*. Il PGI può inoltre prevedere sistemi di collimazione meccanica o elettronica.

Per poter fare PGI a collimazione meccanica si posizionano collimatori fisici tra la sor-

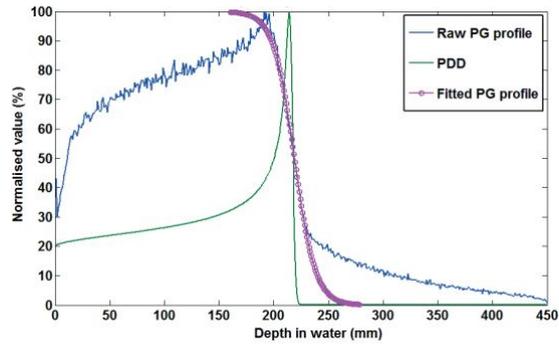


Figura 2.4: Confronto percentuale dose rilasciata (verde) e distribuzione longitudinale dei prompt gamma (blu). in viola invece è rappresentato il fit per l fall off dei gamma [31].

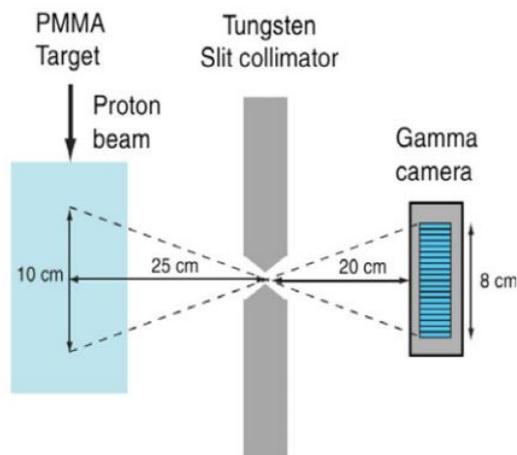


Figura 2.5: Schema rappresentativo di una *knife edge slit camera*. La ricostruzione avviene considerando sulla stessa retta la fessura del collimatore, il punto di provenienza e il punto di rivelazione [32].

gente (il corpo del paziente) e il rivelatore con lo scopo di bloccare parte della radiazione di back-ground e identificare la direzione di provenienza del fotone ad esempio con delle camere a slit (figura 2.5).

Per la collimazione elettronica il più semplice esempio è la Compton camera: essa sfrutta due strati di rivelatori e la coincidenza di almeno due fotoni per risalire al punto d'origine come schematizzato in figura 2.6. Il primo strato serve per diffondere il fotone, mentre il secondo per fermarlo completamente; si risale all'energia totale del fotone sommando l'energia residua rilasciata nell'assorbitore a quella persa durante l'interazione Compton. Tramite un solo fotone si risale ad un cono di provenienza, solo con la coincidenza di più fotoni si può definire con più precisione la loro origine. Questo processo di rivelazione è molto efficace perchè nell'intervallo energetico dei prompt gamma, il tipo di interazione dominante è esattamente lo scattering Compton [33].

Tecniche non basate sull'imaging si appoggiano a misure di tempo di volo o di energia; si parla quindi di PGT (prompt Gamma Timing) [34] e di PGS (Prompt Gamma Spectroscopy) [35]. Nonostante presentino alcune peculiarità come il fatto che non necessitino di rivelatori ingombranti o costosi, il loro impiego durante il trattamento risul-

ta difficoltoso perchè, per poterne usufruire efficacemente, bisognerebbe avere modelli nucleari più accurati.

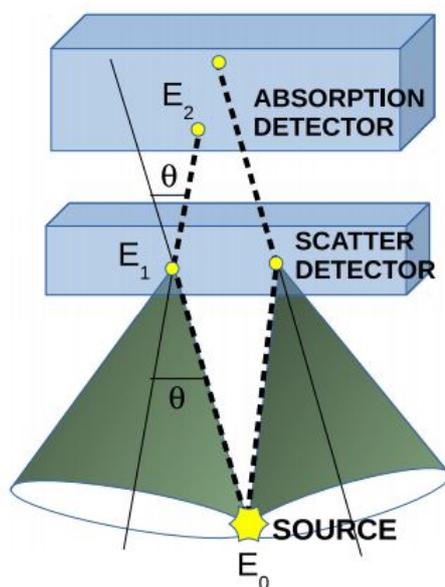


Figura 2.6: Schema per la ricostruzione del punto di provenienza del fotone per CC con due strati di rivelatori [33].

Capitolo 3

PAPRICA

Nel capitolo precedente è stata esposta l'importanza di fare range monitoring in adroterapia: l'unica delle tecniche elencate attualmente in uso clinico è la rivelazione dei fotoni PET spiegata nella sezione 2.1.1.

Si sta studiando in alternativa la fattibilità di un altro metodo per poter rivelare invece i fotoni prompt: il progetto PAPRICA (PAir PRoduction Imaging Chamber), vincitore nel 2019 di un grant giovani gruppo 5 dell'INFN, vuole sfruttare la capacità dei fotoni prompt di produrre una coppia elettrone-positrone interagendo con il campo elettromagnetico generato da un nucleo. PAPRICA vuole risalire alla direzione di propagazione dei PG tramite lo studio dell'energia e della traiettoria dei due leptoni prodotti, al fine di correlare la distribuzione dei fotoni prompt con la posizione del picco di Bragg.

Questo metodo viene già implementato per rivelare i fotoni cosmici ad alta energia [36] [37], ma è applicabile anche in questo ambito seppure la sezione d'urto della produzione di coppie alle energie dei PG (1-10 MeV) è molto piccola (vedi sezione 3.1.1). Il sistema di rivelazione è composto da un convertitore, con lo scopo di massimizzare la sezione d'urto per Pair Production (PP), tre layer di tracciatori che ricostruiscono la traiettoria dei leptoni prodotti, ed infine un calorimetro, per conoscere l'energia residua dell'elettrone e del positrone.

Il progetto punta soprattutto alla rivelazione dei fotoni prompt al di sopra dei 4 MeV che sono quelli per i quali la ricostruzione del BP è più affidabile [38]. Poter rivelare fotoni solo sopra una certa soglia data dalle capacità intrinseche del sistema di rivelazione, permette anche l'eliminazione del back-ground dovuto ai neutroni, alle particelle cariche e all'effetto Compton. Per questo, il metodo potrebbe risultare utile anche per fasci di ioni leggeri e non solo per protoni. Un altro vantaggio che l'implementazione di PAPRICA porterebbe è legato al fatto che non necessita di collimazione meccanica né di misure del tempo di volo [39].

3.1 Principio di funzionamento

In questa sezione verranno descritti brevemente i meccanismi di interazione dei fotoni e delle particelle cariche leggere, ovvero delle particelle coinvolte nell'esperimento PAPRICA, con la materia; verrà poi presentata la struttura del rivelatore (sezione 3.2).

3.1.1 Interazione dei fotoni con la materia

Le interazioni principali dei fotoni con la materia sono l'effetto fotoelettrico, lo scattering Compton e la produzione di coppie (Pair Production, PP). In generale i tre metodi sono in competizione, ma in base all'energia e allo Z del materiale su cui i fotoni incidono, la sezione d'urto per le tre interazioni varia, rendendo così possibile definire quale avrà la maggiore probabilità di avvenire (fig. 3.1).

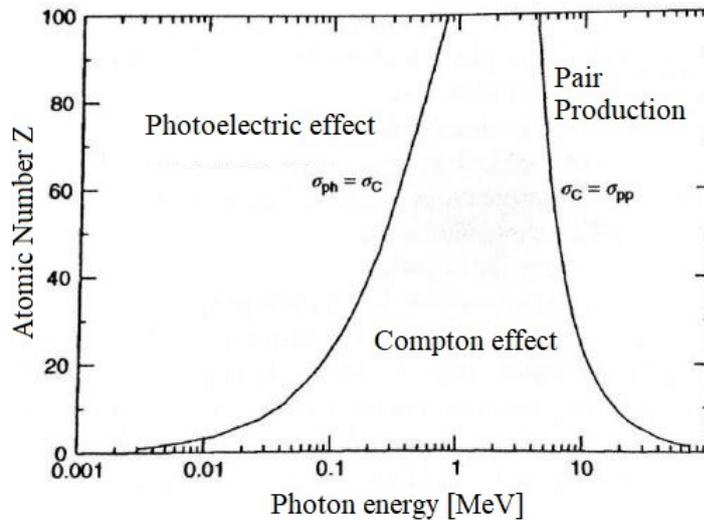


Figura 3.1: Importanza relativa dei tre metodi di interazione dei fotoni; le linee continue indicano quando le sezioni d'urto σ coincidono in base all'energia e allo Z del materiale.

L'effetto fotoelettrico consiste in un urto inelastico e vede il completo assorbimento del fotone da parte di un atomo con la conseguente emissione di un elettrone, chiamato fotoelettrone, di energia approssimabile a quella del fotone in entrata.

Con l'effetto Compton, invece, il fotone non viene assorbito ma viene scatterato ad un certo angolo θ con energia minore; per conservazione del momento, l'atomo perde un elettrone che viene emesso con un angolo θ rispetto alla direzione del fotone incidente. L'ultimo meccanismo di interazione è la produzione di coppie e, come si nota dalla figura 3.1, per poter avere un'alta probabilità che avvenga alle energie dei PG (1-10 MeV) è necessario che il convertitore sia costituito da un materiale ad alto Z (figura 3.2). Infatti la produzione di coppie vede l'interazione di un fotone con il campo elettromagnetico dei nuclei bersaglio: il fotone, quando ha energia superiore a 1022 keV (due volte la massa dell'elettrone), si può convertire in una coppia elettrone-positrone rilasciando parte della sua energia al nucleo con cui ha interagito, provocandone il rinculo. Questo rinculo è un parametro inaccessibile del sistema di PAPRICA, viene quindi trascurato nell'algoritmo di ricostruzione. È possibile calcolare che il momento del nucleo in questione, dopo l'interazione, risulta una funzione crescente dell'angolo tra i due leptoni e decrescente dell'energia del fotone incidente [39].

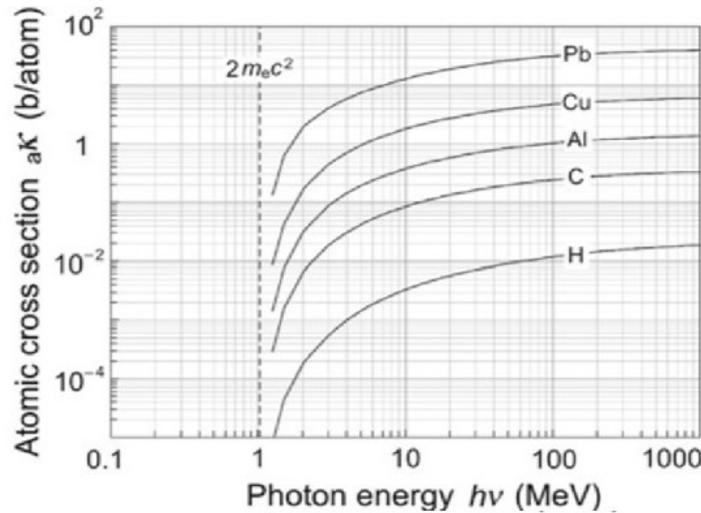


Figura 3.2: Sezione d'urto per PP in funzione dell'energia del fotone incidente su diversi materiali.

3.1.2 Interazione delle particelle leggere con la materia

Nella sezione 1.1 sono stati descritti i modi di interazione delle particelle la cui massa è molto maggiore rispetto a quella degli elettroni; nel caso di elettroni e positroni, questa approssimazione non è più valida. La principale differenza è la massima energia trasferibile in un singolo urto: nel caso delle particelle leggere questa risulta molto maggiore rispetto a quella delle particelle pesanti portando alla possibilità di avere deviazioni dalla traiettoria iniziale più importanti. La perdita d'energia per unità di lunghezza per particelle leggere cariche si può esprimere come [13]:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{m_e^2 c^4 \tau^2 (\tau + 2)}{2I} \right) + F(\tau) \right] \quad (3.1)$$

dove τ è l'energia cinetica della particella espressa in unità di $m_e c^2$. L'effetto di Bremsstrahlung è secondario alle energie dei leptoni interessati nel progetto PAPRICA. Un altro fenomeno importante è il Multiple Scattering, che contribuisce ad aumentare la deviazione della particella dalla sua direzione iniziale (figura 3.3).

Occorre considerare per gli elettroni e positroni una maggiore probabilità di back scattering rispetto alle particelle più pesanti, a causa della massima energia trasferibile. Risulterà uno dei criteri di scelta del materiale usato per il convertitore.

3.2 Struttura del rivelatore

Come già precedentemente detto, il sistema di rivelazione è costituito da tre parti principali, le cui caratteristiche sono state scelte per poter ottimizzare le prestazioni dell'apparato, schematizzato in figura 3.4.

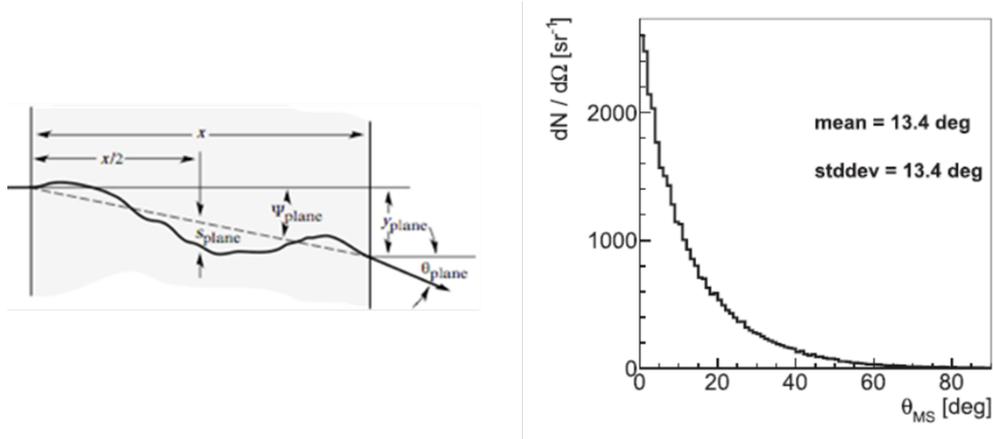


Figura 3.3: A sinistra come varia la traiettoria delle particelle a causa dello scattering multiplo. A destra la distribuzione di θ_{MS} dei leptoni all'interno del convertitore [39].

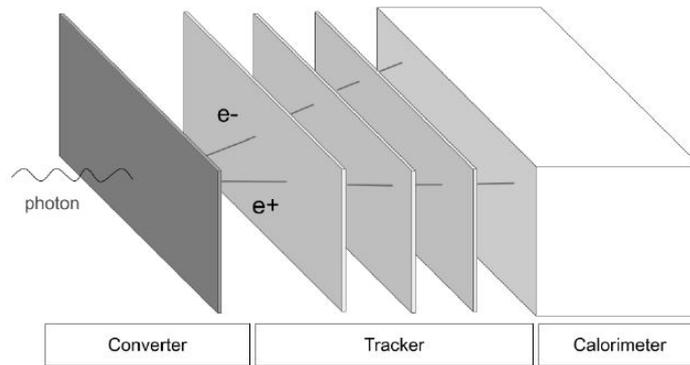


Figura 3.4: Schema non in scala di PAPRICA. In grigio più scuro il convertitore, in grigio più chiaro il tracker e in bianco il calorimetro.

3.2.1 Convertitore

Quando il fotone incide sul rivelatore, la prima cosa che incontra è il convertitore, che ha lo scopo di convertire, appunto, il PG in una coppia elettrone-positrone. Come spiegato nella sezione 3.1.1 il fenomeno può avvenire solamente quando i fotoni con energia superiore a 1.022 MeV interagiscono con la materia; la probabilità che si verifichi aumenta all'aumentare dell'energia e dello Z del materiale bersaglio. Per questo il materiale utilizzato per il convertitore è stato scelto con Z alto e lo spessore è stato ottimizzato per massimizzare la statistica rivelabile delle coppie e^+e^- prodotte, in grado cioè di attraversare ed uscire dal convertitore per essere rivelate. Il materiale scelto è il LYSO, un materiale scintillante con $Z_e=66$ e $\rho=7.1 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$. È stato preferito a materiali come il piombo o il tungsteno, che presentano Z più alti, perchè è un materiale attivo, ovvero può essere utilizzato per sviluppare un segnale di trigger e sfruttare la coincidenza temporale con i segnali del tracker e del calorimetro.

Sono state utilizzate 133 fibre scintillanti di LYSO delle dimensioni di $1.5 \times 1.5 \times 50 \text{ mm}^3$. Il

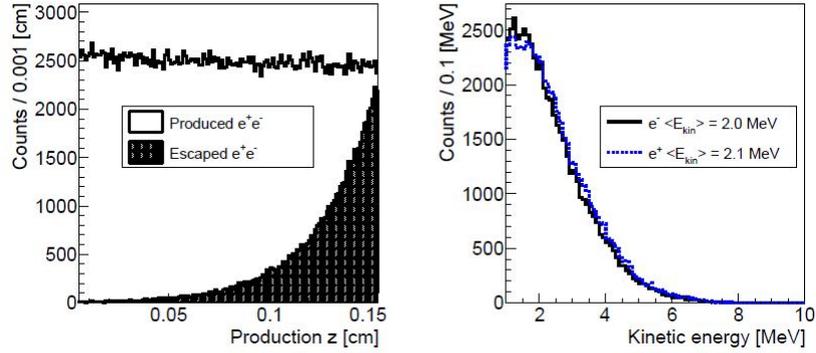


Figura 3.5: A sinistra la distribuzione longitudinale della produzione di coppie all'interno del convertitore (area bianca) e la distribuzione della produzione delle coppie che escono da un convertitore di spessore 0.15 cm (area nera). A destra lo spettro energetico dei leptoni uscenti dal convertitore.

segnale viene letto da fotomoltiplicatori multianodo (MAPM, Hamamatsu H8500), ogni fibra è ricoperta da materiale riflettente, per evitare che il segnale si disperda tra le fibre adiacenti, e accoppiata al MAPM tramite fibre ottiche.

È stato studiato che la profondità a cui maggiormente avviene la conversione in leptoni è negli ultimi 500 μm , ma l'impiego di uno spessore minore di quello implementato non può essere contemplato a causa della fragilità del materiale (figura 3.5 a sinistra).

La distribuzione energetica delle particelle in uscita è rappresentata a destra in figura 3.5: l'energia media di elettroni e positroni è intorno ai 2 MeV [39]. Nell'algoritmo di ricostruzione bisognerà considerare anche la deviazione dovuta al *multiple scattering*: i valori in figura 3.3 sono quelli propri del convertitore.

3.2.2 Tracker

Elettrone e positrone, dalla produzione nel convertitore alla fuoriuscita dallo stesso, subiscono lo scattering multiplo. Una volta che sono fuoriusciti dal convertitore, incontrano tre piani traccianti di silicio pixelati con lo scopo di ricostruire la traiettoria dei leptoni. È necessario avere un'alta risoluzione spaziale del tracciante, così che esso non incida sulla risoluzione ottenibile in ricostruzione (dominata invece dallo scattering multiplo della coppia elettrone-positrone nel convertitore e dal rinculo del nucleo che partecipa alla conversione); di conseguenza sono stati implementati dei piani di ALPIDE MAPS [40], sviluppati per l'Inner Tracker dell'esperimento ALICE al CERN [41]. I test effettuati hanno dimostrato un'efficienza di tracking superiore al 99%, con una risoluzione spaziale di circa 5 μm , più di quanto richiesto per PAPRICA. I sensori sono a tecnologia CMOS e di dimensioni 15x30 mm^2 , a loro volta segmentati ulteriormente in 512x1024 pixel di dimensioni 29x27 μm^2 . Anche l'elettronica impiegata per questi rivelatori è la stessa usata per l'esperimento ALICE in quanto integrata nei piani traccianti. Il rivelatore, nel singolo piano, è quindi costituito da due linee di 7 chip ALPIDE in successione saldate e vincolate ad un circuito stampato che si fa carico dell'alimentazione e delle linee di trasporto dei dati.

Nella struttura su cui verranno montati i tre piani traccianti sarà possibile regolare la distanza tra di essi: per il momento è stata scelta una distanza pari a 2 cm, ovvero il

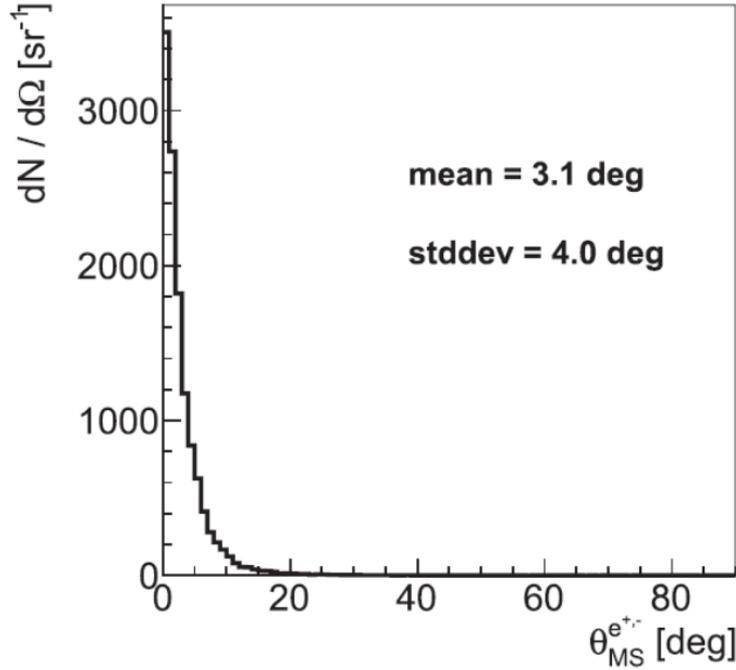


Figura 3.6: distribuzione $\Delta\theta$ ottenuta da simulazioni MC per la deviazione subita dai leptoni per scattering multiplo in un piano del tracker [39].

minimo valore permesso dalla struttura. La distanza è stata scelta per ottimizzare la rivelazione dei fotoni di energia superiore a 4 MeV e massimizzare la statistica: una distanza maggiore diminuirebbe l'accettanza angolare, riducendo il numero di coppie rivelabili [38].

L'effetto di scattering multiplo dovuto al tracciatore è stato quantificato con simulazioni MonteCarlo mirate a ricavare la differenza angolare $\Delta\theta$ tra l'angolo d'entrata e d'uscita dal primo piano del tracker: come mostrato in figura 3.6 il valore medio di $\Delta\theta$ risulta circa 3.1° [39]. Per il tracciatore è previsto nella catena di acquisizione dei dati sperimentali un trigger di secondo livello software che consideri la presenza di 2 hit per ogni piano del tracciatore, al fine di selezionare gli eventi di produzione di coppia.

3.2.3 Calorimetro

L'ultimo elemento che le particelle incontrano è il calorimetro: una matrice di barre di scintillatore plastico al fine di rivelare l'energia residua dei leptoni. Il materiale plastico è stato scelto per minimizzare l'effetto di back-scattering degli elettroni e positroni una volta che incidono sul rivelatore che andrebbe a creare falsi *hit* nel tracker.

Tramite simulazioni MC si è calcolato che per la plastica scintillante impiegata per il calorimetro, la frazione di leptoni che subisce backscattering rimane inferiore al 10%. Lo scintillatore utilizzato è l'EJ-200 e sono state implementate 256 barre di dimensioni $0.6 \times 0.6 \times 4 \text{ cm}^3$ organizzate in una matrice di 32×8 per una superficie complessiva di $19.2 \times 4.8 \text{ cm}^2$. La scelta di pixelare il rivelatore è stata imposta dal fatto che si vuole distinguere l'interazione delle due particelle separatamente e discriminare il fondo. Le dimensioni sono state scelte per poter rivelare più del 98% dei leptoni che intercettano tutti e tre i piani traccianti. La dimensione della singola barra è stata invece ottimizzata

in modo da permettere un perfetto accoppiamento con i pixel del MAPM a cui è affidata la parte di amplificazione del segnale dello scintillatore; questi sono infatti costituiti da matrici 8x8 di pixel di dimensione $0.6 \times 0.6 \text{ cm}^2$. Inoltre la dimensione della barra permette, per leptoni di qualche MeV d'energia, di non interagire con più barre: elettroni con queste energie hanno un range in materiale plastico di pochi millimetri. Per evitare il *cross-talk* tra la barre, queste sono state ricoperte da pittura riflettente per evitare la dispersione di luce [39].

Oltre alla misura dell'energia residua dei leptoni, lo scopo del calorimetro è quello di trigger dell'acquisizione dati: il trigger hardware sarà costruito dalla coincidenza temporale di una barra del calorimetro con una fibra del convertitore. Inoltre sarà implementato un trigger successivo dato dalla presenza del segnale di due barre scintillanti. A questo scopo è necessaria la scelta di un valore di soglia adatto a discriminare gli eventi di fondo da quelli reali.

L'elettronica

Le barre di scintillatore plastico sono accoppiate a fotomoltiplicatori multianodo (MAPM MultiAnode Photo Multiplier) a 64 canali modello Hamamatsu 8500. Gli anodi, di forma quadrata di lato 0.6 cm, permettono un match 1 a 1 con le barre. La loro funzione è quella di trasformare il segnale luminoso dello scintillatore in un segnale elettrico tramite un fotocatodo ed amplificarlo grazie a dinodi in serie a cui è applicata una differenza di potenziale ad alta tensione (HV). Il segnale così amplificato passa poi per i BASIC: un tipo particolare di ASIC a 32 canali che misura l'integrale del segnale e genera un segnale logico quando uno dei canali è sopra soglia (che può essere impostata). Ad ogni fotomoltiplicatore sono collegati due BASIC per un totale di 8 BASIC. Il read out dei BASIC è affidato a un set di FPGA (Field Programmable Gate Array) che raccolgono i dati e li fanno confluire in un unità master chiamata concentratore, il quale dialoga con una workstation per l'acquisizione dei dati (figura 3.7)

In questo lavoro di tesi mi sono occupata di studiare la risposta del calorimetro, per poter poi procedere all'impostazione dei valori di soglia adeguati a permettere la discriminazione degli eventi. In questo lavoro di tesi non viene quindi trattato l'algoritmo di ricostruzione del punto d'emissione del fotone, spiegato nel dettaglio nell'articolo [39].

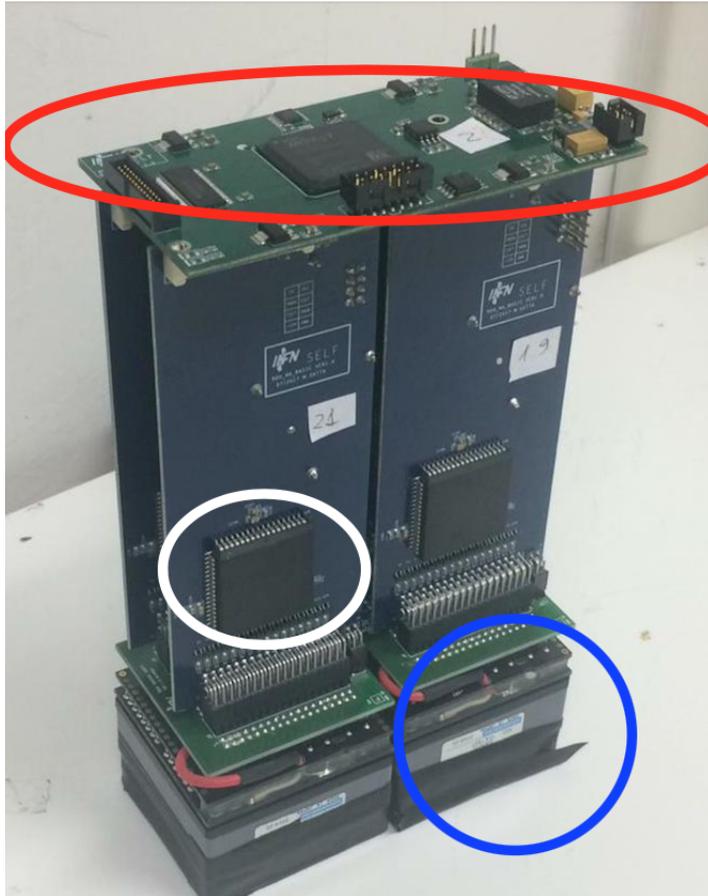


Figura 3.7: Catena elettronica del calorimetro. In rosso è evidenziata la board dell'FPGA, in bianco un BASIC e in blu un MAPM.

Capitolo 4

Analisi: risposta del calorimetro

L'obiettivo di questa tesi è studiare la risposta del calorimetro del progetto PAPRICA, in modo tale da poter inserire un trigger hardware e discriminare gli eventi di fondo dai segnali di una coppia elettrone-positrone. Per poter inserire una soglia comune alle barre di scintillatore plastico che costituiscono il calorimetro e garantire una risposta omogenea del rivelatore, si è deciso di utilizzare sorgenti β e γ e sfruttare l'energia corrispondente, rispettivamente, all'end point e alla spalla Compton della distribuzione della carica totale (i fotoni delle energie interessate in materiali con $Z=4$ subiscono in prevalenza scattering Compton, vedi sezione 3.1.1).

Prima di osservare lo spettro totale delle sorgenti, è necessario poter identificare in quale barra avviene l'interazione ed analizzare la risposta canale per canale, dove per canale si intende un pin del BASIC a cui è associato un pixel del MAPM e, di conseguenza, una barra scintillante (sezione 3.2.3). A tale scopo, la sorgente è posta a contatto con il calorimetro e tenuta in posizione per tutto il periodo della presa dati; spostando la sorgente tra una presa dati e l'altra sarà possibile eseguire uno *scan* in posizione del calorimetro. Gli eventi che ci serviranno per poter identificare il punto di interazione saranno quelli con solo una barra accesa, bisognerà poi individuare una strategia per poter discriminare gli eventi di fondo da quelli reali.

Si testerà non il calorimetro completo ma solamente 64 barre scintillanti (1 solo MAPM, 2 BASIC e 1 board), verniciate con una pittura riflettente, che sono tenute insieme meccanicamente come mostrato in fig 4.1. Una finestra di tedlar copre la faccia superiore del calorimetro, mentre la faccia inferiore è accoppiata otticamente a due MAPM (vedi figura 3.7).

4.1 Prime prese dati ed osservazioni

La prima sorgente utilizzata è una sorgente a bassa intensità di ^{90}Sr che decade β^- in ^{90}Y , che a sua volta decade β^- in ^{90}Zr così velocemente che la distribuzione della carica totale è data dalla sovrapposizione dei due spettri, il primo con end point a 0.55 MeV e il secondo, quello effettivamente osservato, a 2.28 MeV.

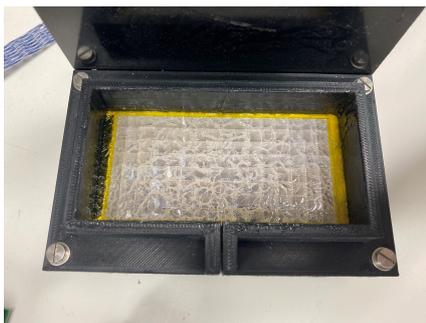


Figura 4.1: Barre all'interno dell'involucro del calorimetro

4.1.1 Carica per canale

La prima cosa che si può osservare è la distribuzione della carica per canale ovvero la carica registrata da ogni barra in unità di conteggi di ADC; il range dinamico arriva fino a 256 conteggi (0-255). In figura 4.3 è riportato il confronto per un canale scelto fra lo spettro di ADC ottenuto da un'acquisizione di fondo (linea verde) e di sorgente (linea blu), ottenuti oscurando il più possibile l'ambiente circostante con spessi panni neri. Il canale mostrato è il numero 7 del BASIC 1, scelto perchè quello che risulta essersi acceso più volte durante la presa dati (vedi figura 4.2, corrisponde al pixel riga 4 colonna 3). Si osserva dalla figura 4.3 una differenza nei rate degli eventi (114 Hz per il segnale di sorgente e 42 Hz per il segnale di fondo). Il valor medio di queste distribuzioni e la posizione del picco a bassi canali ADC non variano sensibilmente, rendendo difficile l'identificazione della posizione della sorgente a partire solamente da questi grafici.

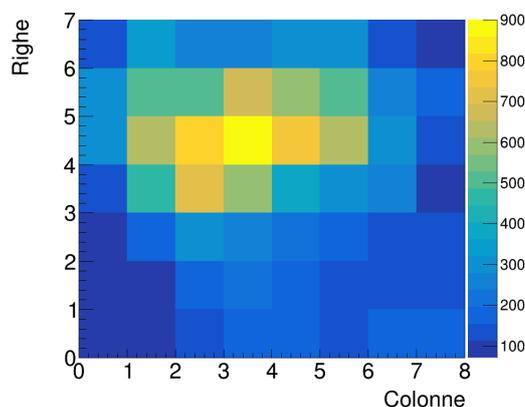


Figura 4.2: Mappa 2D che rappresenta le righe e le colonne delle barre che compongono in calorimetro e quante volte ognuna di esse si è accesa.

La mappa 2D (figura 4.4) rappresenta il valor medio della carica per canale in unità ADC e mostra che il valor medio della carica è uniforme a meno di due pixel in alto per i quali è stato appurato in precedenza, osservando la carica per canale, che il segnale era disturbato. Osservare quindi il valor medio della carica per canale non ci permette di identificare la posizione della sorgente.

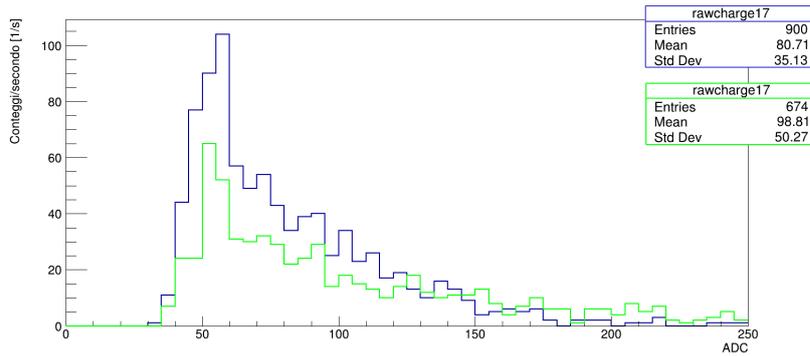


Figura 4.3: Sovrapposizione del segnale di fondo (verde) e di sorgente (blu) normalizzati al rispettivo tempo di presa dati, per il canale 7 BASIC 1.

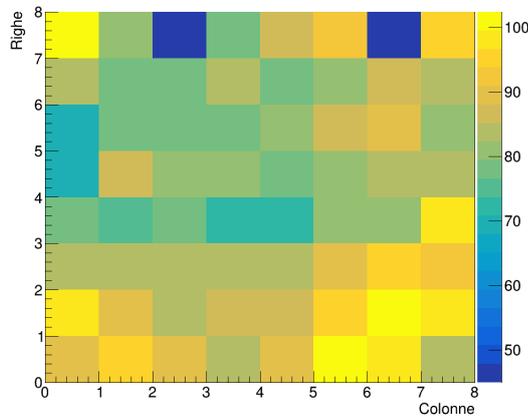


Figura 4.4: Carica media per canale; la griglia rappresenta fedelmente la disposizione delle barre nel calorimetro.

Nella figura 4.6 sono presenti le distribuzioni in ADC counts del canale 4x3 e di quelli che lo circondano appartenenti allo stesso BASIC in presenza della sorgente: vediamo che tre distribuzioni (quelle identificate con la linea blu, verde e rossa) sono molto somiglianti, mentre quella rappresentata con la linea viola, relativa ad un canale lontano, ha un rate minore.

Se consideriamo la barra 4x3 come candidata, possiamo andare ad osservare la sua distribuzione di carica con dimensione dell'evento pari a 1 ovvero quegli eventi per cui si ha solo quella barra accesa (segnale sopra soglia). Quello che otteniamo (figura 4.7) è uno spettro con un esiguo valore di integrale rispetto al numero totale di eventi registrati (900 per il canale 4x3) e con valor medio minore rispetto a quanto osservato per questo canale in figura 4.3 (linea blu). La statistica non risulta sufficiente per poter ricavare delle informazioni rilevanti. Questo in realtà è dovuto al fatto che il numero medio di barre accese per evento è pari a 3.8 (figura 4.5). Questo suggerisce che in un evento "di sorgente" non c'è mai una sola barra accesa e che, quegli eventi con dimensione dell'evento pari a 1, sono eventi di fondo.

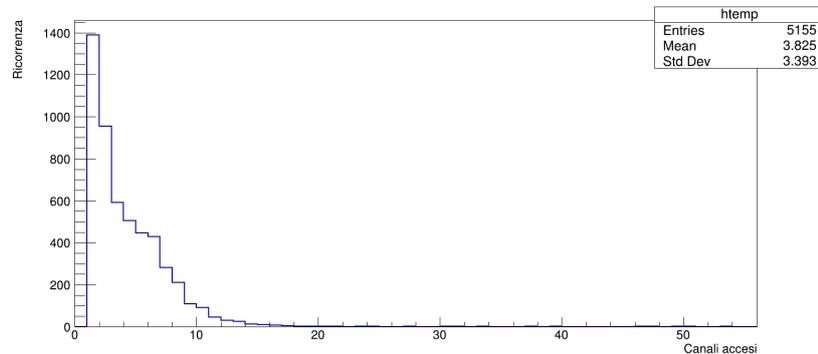


Figura 4.5: Istogramma che rappresenta quante volte si è acceso un certo numero di canali per evento.

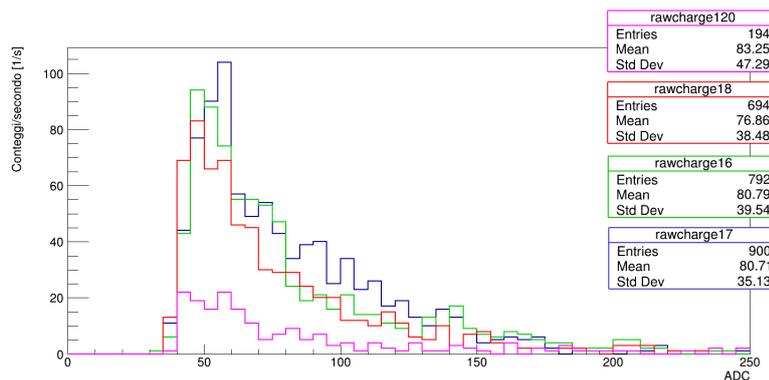


Figura 4.6: Segnale con sorgente di canali differenti del BASIC 1. In blu è rappresentato il canale 4x3 (canale 7), in verde il canale 4x2 (canale 6) e in rosso il 3x2 (canale 8), tutti vicini alla sorgente. L'ultima linea, quella viola, rappresenta il canale 2x1 (canale 20), distante invece dalla sorgente.

La mappa in figura 4.2 può essere divisa a metà verticalmente in base al BASIC a cui sono collegate le barre. È importante fare questa distinzione perchè è possibile che i BASIC rispondano diversamente e che il rumore di fondo sia quindi differente. Vediamo in figura 4.8 la diversa risposta dei BASIC: sono infatti presenti due distribuzioni per BASIC, una per un canale "acceso" e una per un canale "spento". Una mappa analoga alla 4.2 per il fondo, riportata in figura 4.9, ha mostrato che la risposta dei canali infatti non è omogenea con i parametri hardware impostati.

Nella prossima sezione è riportato lo studio della variazione della risposta delle barre al variare di tensione applicata e capacità del sistema di amplificazione.

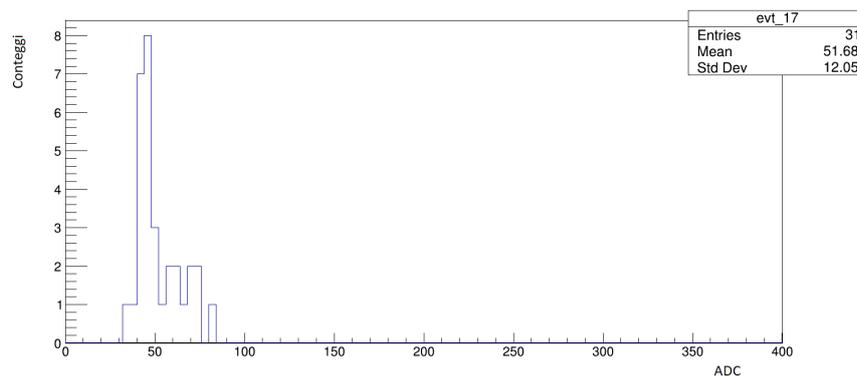


Figura 4.7: Distribuzione della carica per il canale candidato 3x4 ricostruito solo con gli eventi in cui è l'unico canale acceso.

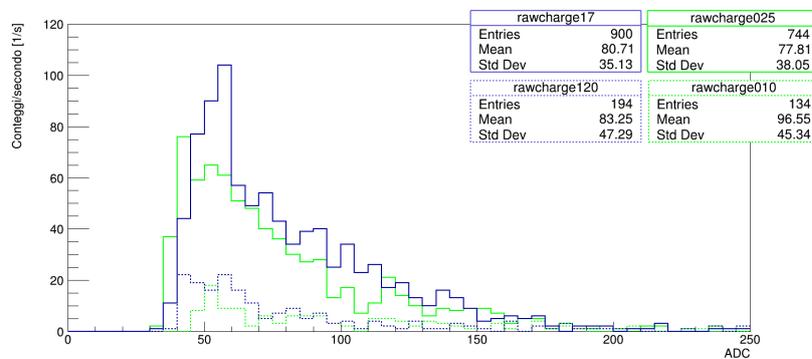


Figura 4.8: Distribuzioni della carica per una presa dati con sorgente. La linea blu continua corrisponde al canale 4x3 (BASIC 1 canale 7), quella blu tratteggiata è invece del canale 2x1 (BASIC 1 canale 20), lontano dalla sorgente. In verde la linea continua appartiene al canale 4x4 (BASIC 0 canale 25) mentre quella tratteggiata al canale 2x6 (BASIC 0 canale 10), lontano dalla sorgente.

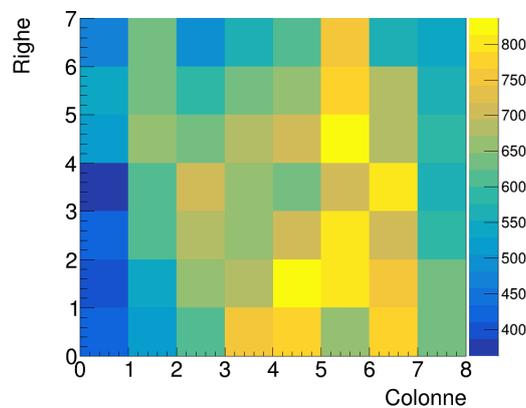


Figura 4.9: Distribuzione 2D per il fondo che rappresenta il numero di volte in cui un canale (riga x colonna) si è acceso, senza considerare la riga 7, con i canali più rumorosi.

4.1.2 I parametri hardware

Osserviamo le mappe 2D che rappresentano quante volte ogni canale si è acceso, senza utilizzare la sorgente e variando la tensione che alimenta i MAPM ovvero l'*high voltage* (HV), ma tenendo fisso il guadagno al suo valore massimo. Dalla figura 4.10 si nota che il fondo rimane uniforme, tranne per l'ultima riga che è più rumorosa: la causa potrebbe essere non aver coperto correttamente l'apparato sperimentale per ottenere il buio assoluto. Posizionando la sorgente sul calorimetro questa è facilmente identificabile nonostante i canali rumorosi, riportiamo l'esempio per HV=800 V in figura 4.11.

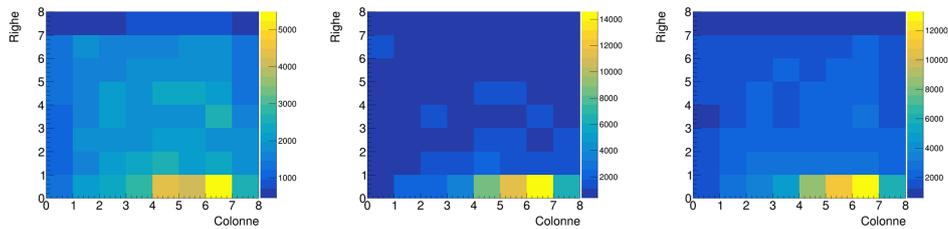


Figura 4.10: Mappa 2D del segnale di fondo: a partire da sinistra con HV pari a 800 V, 900 V e 1000 V.

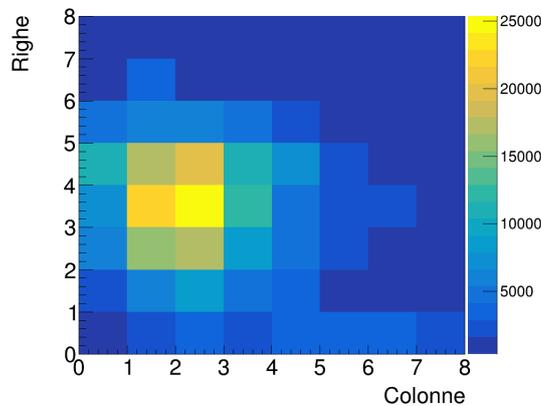


Figura 4.11: Mappa 2D del segnale con sorgente a 800 V.

Variando, attraverso il software di acquisizione dati, la capacità dell'apparato e, di conseguenza, il guadagno, tenendo HV=1000 V, il fondo rimane uniforme. È mostrato in figura 4.12 il fondo per HV=1000 V con guadagno minimo (mentre in figura 4.10 a destra il guadagno era massimo). Quando si accosta la sorgente in questa configurazione (HV=1000 V e guadagno minimo) non si riesce ad identificare l'esatta posizione, come mostrato in figura 4.13 a sinistra e, anche escludendo la riga 0 che ha i canali più rumorosi (a destra), la zona di color giallo rimane molto più estesa rispetto ai casi con guadagno maggiore e tensione minore (figura 4.11).

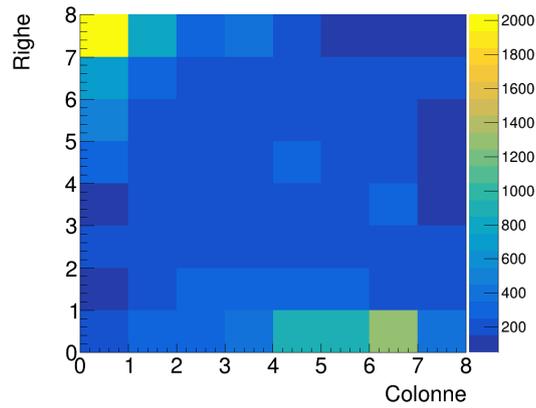


Figura 4.12: Segnale di fondo con HV=1000 V e guadagno minimo.

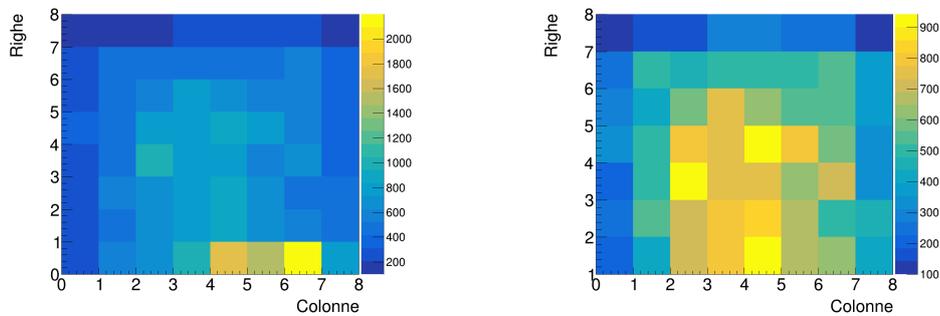


Figura 4.13: Segnale con sorgente con HV=1000 V e guadagno minimo. A destra con l'ultima riga contenente i canali rumorosi, a sinistra senza.

Le caratteristiche quindi osservate durante queste prese dati sono il rate degli eventi, la carica media per canale e il numero medio di canali accesi per evento. Senza sorgente la carica media per canale al variare dell'HV applicata rimane intorno ai 60 ADC (figura 4.14) e si accendono in media 4 canali per evento (figura 4.15). Con la sorgente, invece, la carica media risulta minore, intorno a 50 ADC, e il valor medio di canali accesi per evento è compreso tra 5 e 6. Il rate degli eventi varia in base alla tensione applicata: più è alta la HV, maggiore è il rate registrato; in generale si può affermare che il rate degli eventi in presenza della sorgente è sempre almeno il doppio di quello registrato per le prese dati con stessa tensione senza la sorgente.

Dalla mappa 2D è possibile identificare la posizione della sorgente andando a studiare quali canali si sono accesi più volte, ma la carica media per canale con la sorgente non rispecchia la nostra aspettativa in quanto, a guadagno massimo, la carica dovrebbe saturare, invece il picco rimane sempre intorno ai 50 ADC (figura 4.14 in blu). Inoltre, come già accennato precedentemente abbiamo pochi eventi in cui il numero di canali accesi è pari a 1 o 2. È possibile che ci sia un componente dell'apparato che non risponde come vorremmo, per questo il prossimo passo consisterà nel testare i singoli elementi.

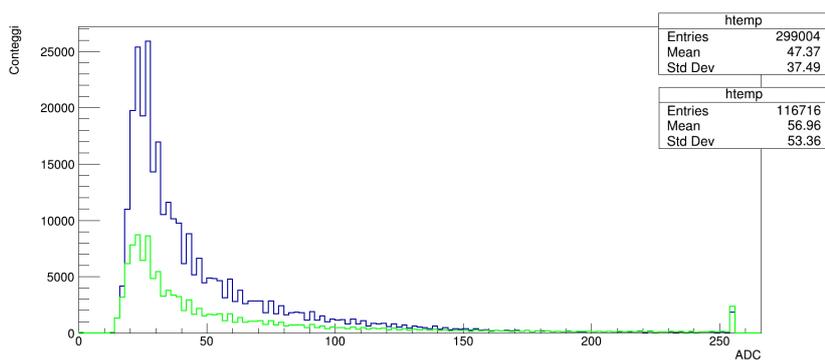


Figura 4.14: Spettri a HV=800 V e guadagno massimo non normalizzati. In blu con la sorgente (riquadro della statistica in alto), in verde lo spettro di fondo (riquadro della statistica in basso).

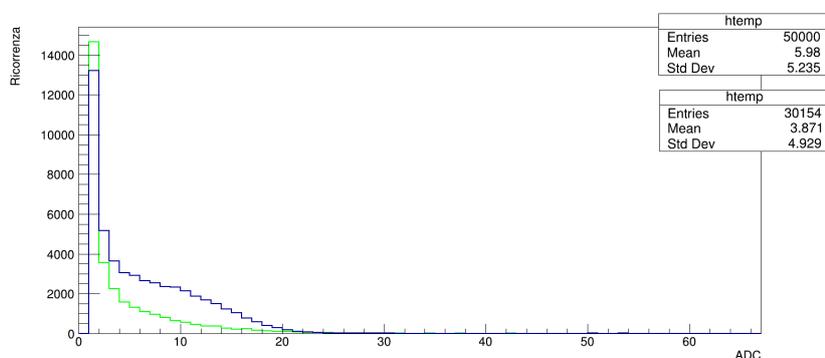


Figura 4.15: Numero di canali accesi per evento con HV=800 V e guadagno massimo. In blu con la sorgente (riquadro della statistica in alto), in verde lo spettro di fondo (riquadro della statistica in basso).

4.2 Test dei singoli componenti

Il problema legato al valore medio della carica per canale può essere dovuto al fatto che le barre non sono ben isolate otticamente tra loro, all'accoppiamento tra le barre e i MAPM o, ancora, all'elettronica utilizzata.

4.2.1 La luce delle barre scintillanti



Figura 4.16: Foto di una stecca scintillante come quelle utilizzate all'interno del calorimetro.

Dato il materiale utilizzato per costruire il calorimetro (EJ-200), è stata stimata la luce, in unità di Weber, che una singola barra scintillante (figura 4.16) dovrebbe fare in base al coefficiente di conversione del materiale e al guadagno del fotomoltiplicatore utilizzato (4000 fotoni prodotti nello scintillatore da una sorgente di ^{90}Sr , considerando l'efficienza quantistica di conversione dei MAPM pari a 0.15 e un guadagno di 10^6 , equivalgono a una carica di 96 pC; con la resistenza a $50\ \Omega$ otteniamo circa 5 nWb). È stata allora utilizzata una barra avanzata dal lotto utilizzato per il calorimetro, ricoperta con il teflon (materiale riflettente) e nastro nero isolante ed accoppiata tramite grasso ottico ad un PMT Hamamatsu H10580. Tramite un oscilloscopio è stato osservato il segnale di fondo (rumore del PMT) e quello della sorgente ottenendo rispettivamente le distribuzioni in figura 4.17 e 4.18.

La luce osservata con la sorgente corrisponde circa a quella stimata, con una media pari a 1.6 nWb (figura 4.18) contro i 42.4 pWb del fondo (figura 4.17): il valor medio della carica nel caso della sorgente risulta maggiore di un fattore 40, caratteristica non riscontrata nelle prese dati con il calorimetro.

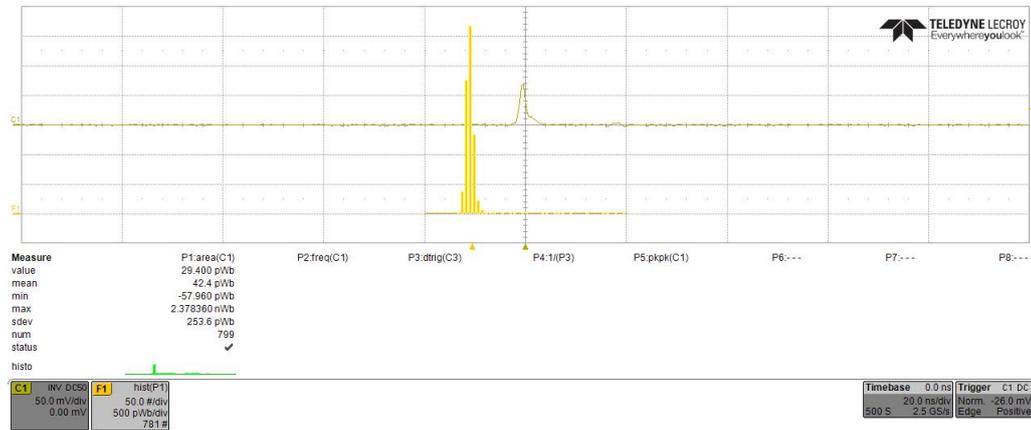


Figura 4.17: Segnale dell'oscilloscopio del rumore di fondo dell'apparato; l'istogramma rappresenta l'integrale del segnale.

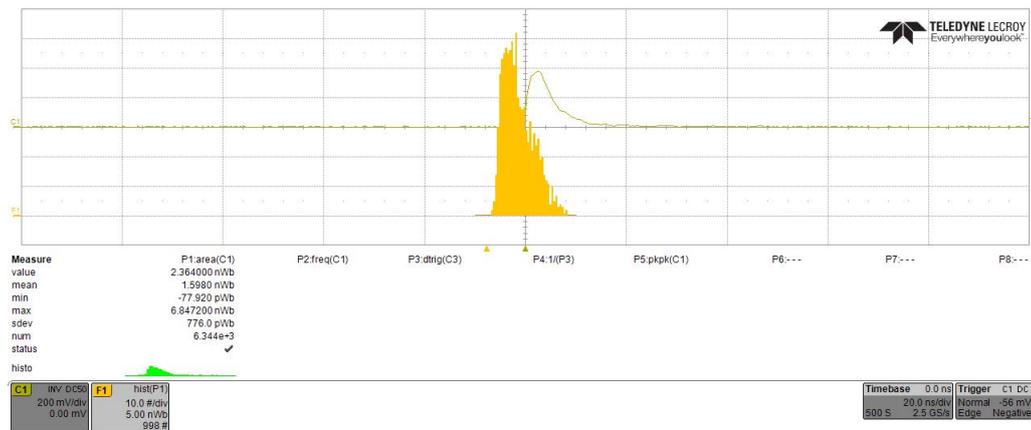


Figura 4.18: Segnale dell'oscilloscopio della sorgente; l'istogramma rappresenta l'integrale del segnale, ovvero lo spettro dello stronzio-90.

Dalla figura 4.1 è possibile vedere come sono disposte le barre scintillanti all'inter-

no del calorimetro, ricoperte poi dal grasso ottico, necessario per permettere un buon accoppiamento con i MAPM, che verranno alloggiati all'interno della scatola nera che contiene il calorimetro stesso. Per poter testare l'insieme delle barre scintillanti è stato usato lo stesso PMT Hamamatsu H10580, usato precedentemente, messo direttamente a contatto con il grasso ottico già presente e oscurando il resto delle stecche: il risultato osservato con l'oscilloscopio è stato analogo, ma con intensità di circa 3 volte minore per quanto riguarda il caso con sorgente. C'è dispersione della luce tra le barre scintillanti, ma il segnale della sorgente rimane in ogni caso molto più intenso di quello del rumore di fondo. La dispersione può essere dovuta o alla pittura riflettente utilizzata per ricoprire le barre oppure ad un cattivo accoppiamento nell'apparato utilizzato.

La pittura è stata allora testata sulla barra singola al posto del teflon, ma il risultato è analogo al caso del teflon; si può quindi concludere che la pittura riflettente funziona e che, probabilmente, è stata stesa male fra le barre del calorimetro. Un ulteriore test sull'isolamento fra le barre del calorimetro è stato svolto e riportato nella sezione 4.4.

4.2.2 MAPM

Il test sui MAPM è necessario per capire quanto sono rumorosi e se, a causa di questo rumore, il segnale che otteniamo non ci permette di identificare la posizione della sorgente.

Per analizzare il funzionamento di questi fotomoltiplicatori e l'accoppiamento con il calorimetro, escludendo tutta l'elettronica che segue (figura 4.19), è presente un pin all'interno della scheda stampata che restituisce la carica totale.

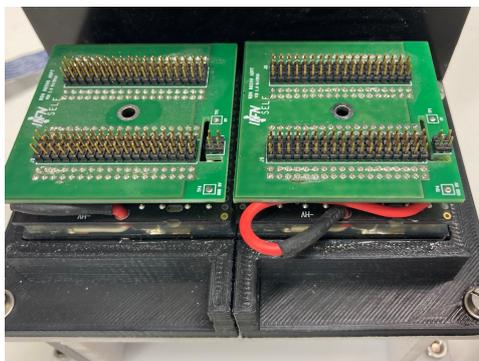


Figura 4.19: MAPM alloggiati all'interno della scatola del calorimetro.

Testando l'apparato si misura un fondo molto alto, dato dai contributi di tutti i pixel, ma che non spiega comunque perchè non riusciamo a vedere il segnale della sorgente, in quanto il picco del rumore si trova a 60 ADC come quello del segnale di carica dato dalla sorgente, che dovrebbe invece trovarsi più avanti.

Per poter escludere il problema di accoppiamento con il grasso ottico, questo è stato rimosso. Le prese dati senza il grasso ottico non mostrano differenze da quelle precedenti. Possiamo concludere che non si tratta di un problema di accoppiamento.

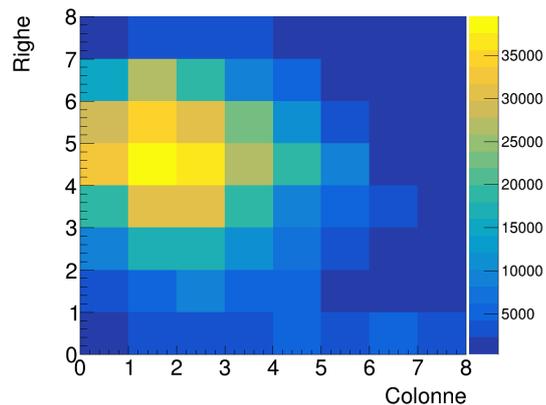


Figura 4.20: Mappa 2D del segnale con la sorgente con guadagno massimo e soglia minima.

4.3 Prese dati con sorgente più intensa

Procedendo come fatto in precedenza, sono state effettuate prese dati a diversi valori di guadagno, tensione e soglia con una sorgente di ^{90}Sr più intensa per vedere se, in precedenza, la mancanza di un segnale evidente con la sorgente non fosse dovuto alla scarsa attività della sorgente utilizzata. Verrà studiato principalmente lo spettro totale per andare ad identificare la combinazione migliore dei parametri hardware per ricavare l'end point dello spettro.

4.3.1 Spettro totale

Guadagno massimo, HV=900 V e soglia=32

Il valore della soglia impostato è il più basso possibile ed equivale a una *threshold* intorno ai 20 ADC. Dalla mappa 2D che, come in precedenza, rappresenta le barre che si sono illuminate più di frequente (figura 4.20), si identifica bene la regione in cui è stata posta la sorgente e decidiamo di osservare in particolar modo il pixel 4x1 corrispondente al canale 24 del BASIC 1. In figura 4.21 notiamo in blu uno spettro differente da quelli osservati precedentemente con la vecchia sorgente perchè non va a zero così velocemente e la carica media si discosta (arriva a 100 ADC counts, l'ultimo canale di saturazione è stato tagliato). Riportiamo, per poter confrontare la distribuzione spettrale, un canale che si è acceso molte volte (figura 4.21 in blu) ed uno invece spento, canale 0x6 (figura 4.22 in blu) con i relativi spettri di fondo (linee in verde) per evidenziare la differenza che c'è tra le due barre.

Abbiamo osservato poi lo spettro totale (somma della carica dei singoli canali) della carica per poter capire la combinazione migliore dei parametri hardware da utilizzare per permettere la calibrazione del calorimetro. Il parametro della tensione è stato fissato a 900 V a partire dallo studio riportato in sezione 4.1.2. Dalla figura 4.23 vediamo che il picco iniziale è dovuto solamente al fondo e che i due segnali sono ben distinti fino a circa 2500 ADC, dopo i quali i due si sovrappongono. Lo spettro in blu è compatibile

con quello atteso per il decadimento stronzio-ittrio, con un end point aspettato pari a 2.28 MeV corrispondente a 2700 conteggi ADC.

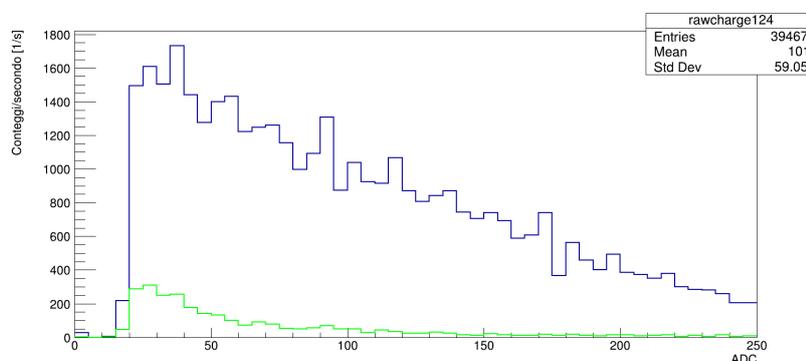


Figura 4.21: Segnali del canale 24 e BASIC 1. In blu con la sorgente e in verde del rumore di fondo, entrambi normalizzati al rispettivo tempo di presa dati.

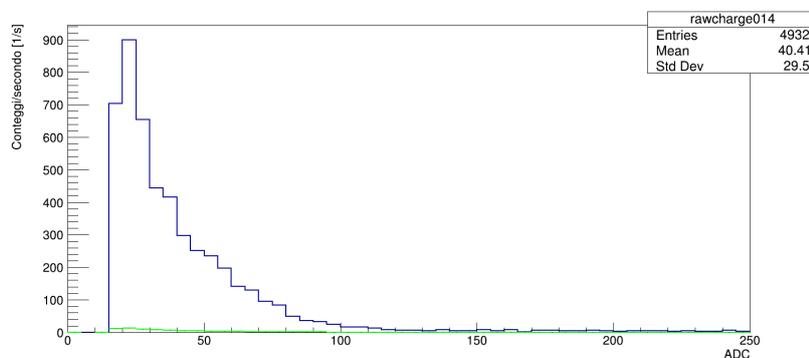


Figura 4.22: Segnali del canale 14 e BASIC 0. In blu con la sorgente e in verde del rumore di fondo, entrambi normalizzati al rispettivo tempo di presa dati.

Anche la carica media per canale che osserviamo nella mappa di figura 4.24 mostra uno sviluppo interessante: il canale che abbiamo identificato come quello in prossimità della sorgente (4x1) è anche quello con la carica media maggiore, a differenza di quanto visto in precedenza (figura 4.4).

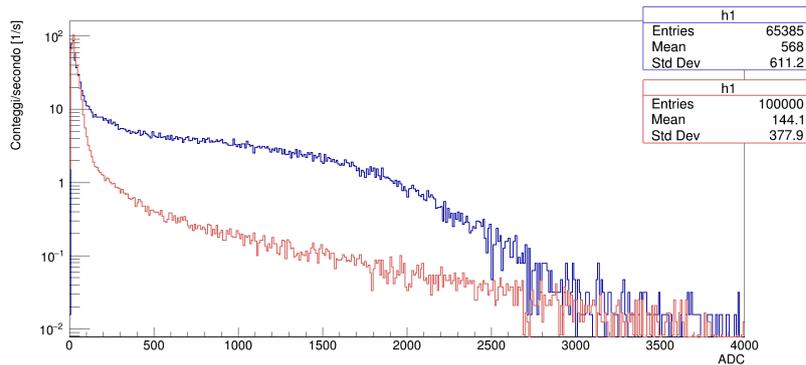


Figura 4.23: Spettro totale normalizzato al rapporto dei tempi di presa dati. In rosso è rappresentato il fondo mentre in blu il segnale della sorgente. Configurazione hardware: guadagno massimo, HV=1000 V e soglia bassa.

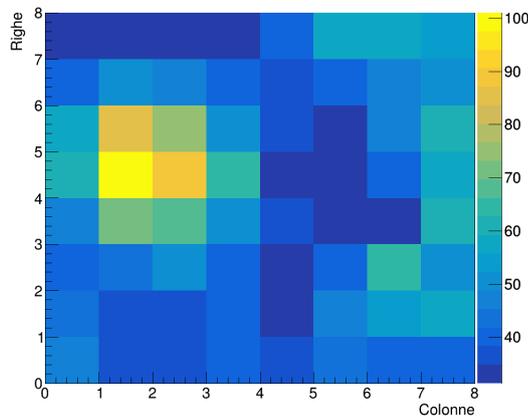


Figura 4.24: Mappa 2D che rappresenta la carica media per canale.

Guadagno massimo, HV=900 V e soglia=60

Visto il picco dovuto al rumore di fondo al di sotto dei 50 ADC, abbiamo provato ad impostare una soglia, pari a 60, corrispondente a circa 50 conteggi ADC, che permettesse di escludere queste energie. Il risultato dello spettro totale (figura 4.25) è molto simile a quello precedente (figura 4.23) e quindi compatibile con la distribuzione attesa, tranne che per la presenza di una spalla, ingrandita in figura 4.26. Questa differenza è in realtà un artefatto causato dal valore della soglia. Non è conveniente allora aumentare il valore della *threshold* per eliminare il picco iniziale.

Guadagno intermedio, HV=900 V e soglia=60

Con il set di valori usati per questo studio si vuole vedere come varia il fondo al variare del guadagno. Nel grafico di figura 4.27 è presente in rosso il segnale del fondo con guadagno massimo preso al punto precedente, in blu quello della nuova presa dati. Notiamo che, diminuendo il guadagno, l'artefatto iniziale rimane e il segnale va a zero a valori di ADC più bassi, risulterà quindi più facile identificare l'end point della sorgente.

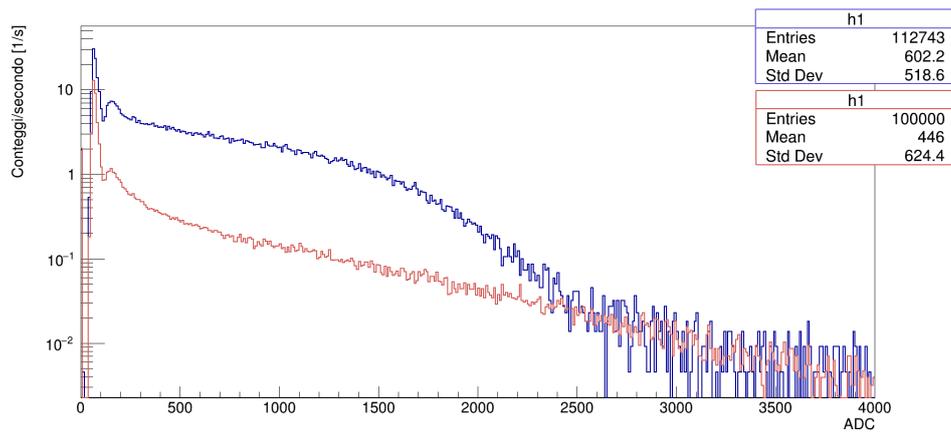


Figura 4.25: Spettro totale normalizzato al tempo di presa dati, guadagno massimo e soglia alta (60). In rosso il fondo, in blu il segnale di sorgente. Configurazione hardware: guadagno massimo, HV=1000 V e soglia alta.

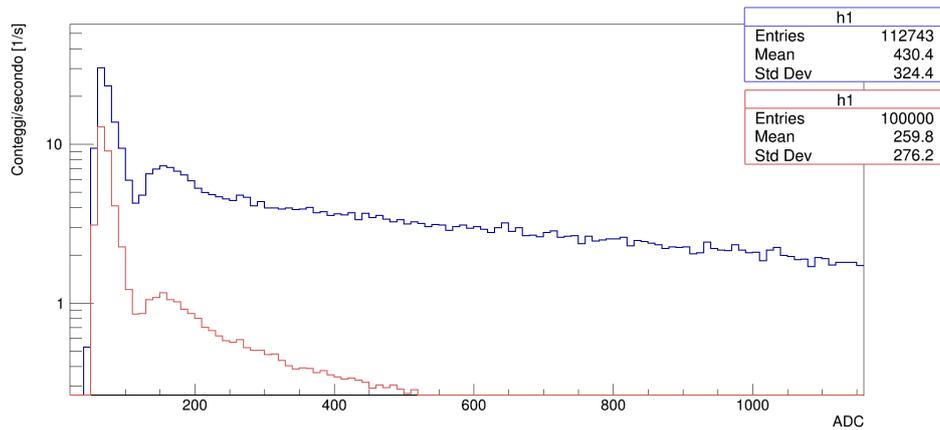


Figura 4.26: Ingrandimento della spalla presente in figura 4.25.

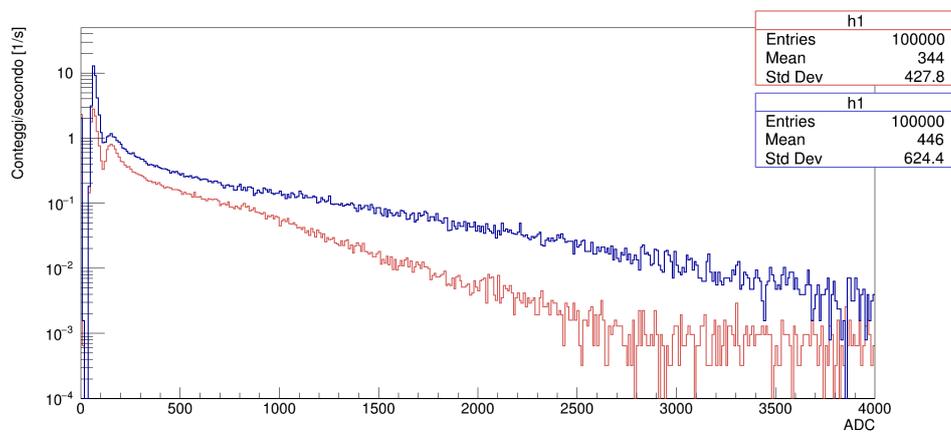


Figura 4.27: Confronto degli spettri del rumore di fondo normalizzati al tempo di presa dati: in rosso con guadagno maggiore, in blu con guadagno minore.

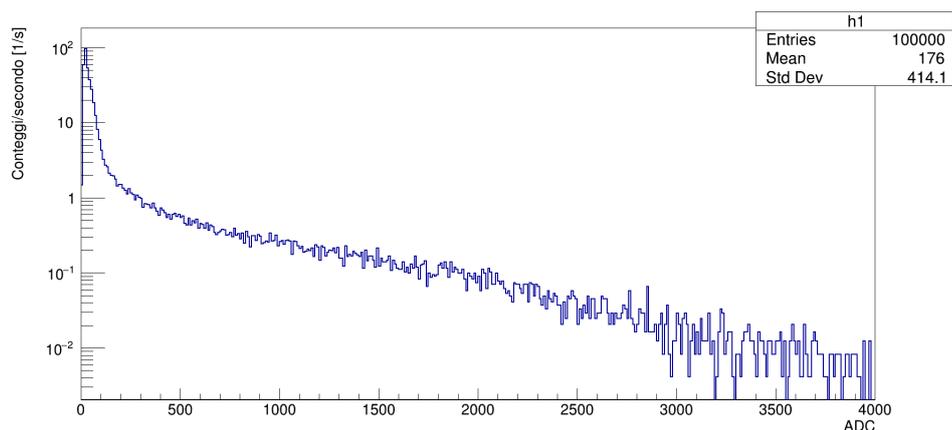


Figura 4.28: Spettro totale con sorgente ottenuto con il collimatore e soglia bassa.

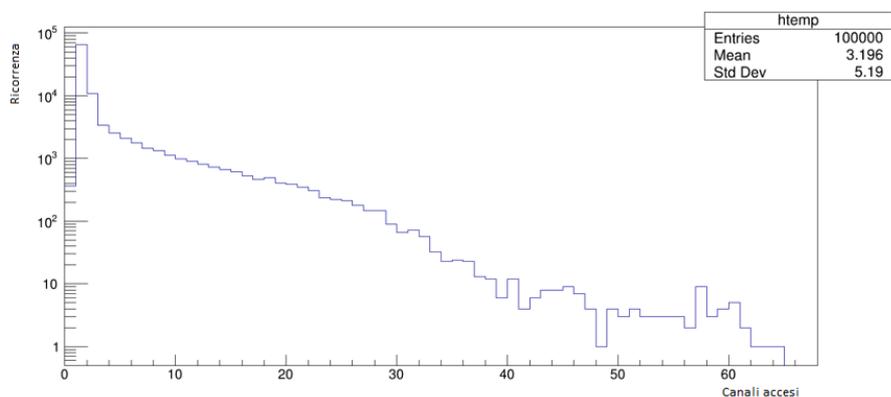


Figura 4.29: Istogramma rappresentante quante volte si sono accesi un certo numero canali per evento per un run con sorgente.

4.3.2 Spettro con collimatore

Data la presenza di molte barre accese per evento, inseriamo un collimatore tra la sorgente e il calorimetro. Lo spettro totale (figura 4.28) è compatibile con lo spettro dello stronzio-ittrio, quindi la presenza del collimatore con fenditura verticale non influisce sullo spettro.

Se osserviamo quanti canali si accendono per evento continuiamo a veder tanti eventi dove si illuminano più di tre stecche di scintillatore plastico, in alcuni eventi anche più di 50 (figura 4.29).

I due spettri di carica totale che osserviamo in figura 4.30 sono ricavati guardando quanti canali si accendono per evento: quello in rosso con uno o due canali accesi, quello in blu per tre o più. Si nota che nel primo caso lo spettro è tagliato circa intorno ai 200 ADC, è quindi composto principalmente da rumore di fondo. Il contributo della coda è invece dato dagli eventi di sorgente nei quali tre o più canali si accendono.

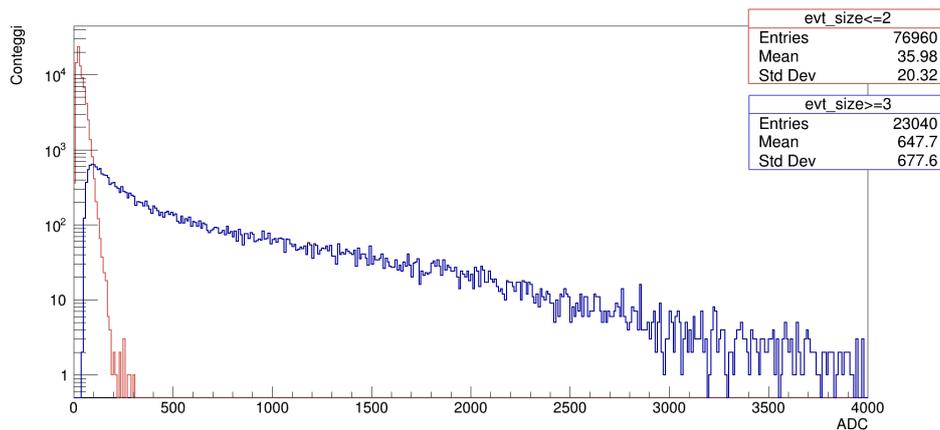


Figura 4.30: In rosso lo spettro ottenuto dagli eventi in cui si accendono uno o due canali, in blu lo spettro ottenuto dagli eventi in cui si accendono tre o più canali.

4.3.3 Osservazioni generali

Nonostante la nuova sorgente ci abbia permesso di ricostruire lo spettro totale del decadimento dello stronzio-ittrio, lo spettro ottenuto dagli eventi in cui il numero di barre accese è basso, non supera i 300 ADC, ciò significa che la coda dello spettro è data dal contributo degli eventi di sorgente. Dal range degli elettroni in scintillatore plastico, ci aspettiamo che i leptoni si fermino all'interno di una singola barra, rilasciando al suo interno tutta l'energia. Di conseguenza, lo spettro ottenuto dagli eventi che presentano poche barre accese dovrebbe essere quello che più contribuisce alla coda dello spettro totale. I risultati ottenuti sono però diversi da quelli attesi e indicano che la luce prodotta dal rilascio d'energia degli elettroni nelle barre si disperde all'interno del calorimetro. La dispersione non è dovuta al grasso ottico e all'accoppiamento con i MAPM, dato che è già stato testato (vedi sezione 4.2.2). Una motivazione plausibile, testata nella sezione successiva, è che la pittura riflettente non è stata stesa accuratamente tra una barra e l'altra.

4.4 Prese dati finali ed osservazioni

4.4.1 LYSO

Un altro esperimento ha visto la sostituzione del calorimetro utilizzato fino ad ora con una matrice 23×23 di LYSO pixelato con ogni pixel di dimensione $0.2 \times 0.2 \times 1.6 \text{ cm}^3$, con una superficie attiva di $4.6 \times 4.6 \text{ cm}^2$ (figura 4.31).

La matrice di cristalli di LYSO è stata inserita nell'alloggio del calorimetro e poi messa a contatto con i MAPM. In un run con la sorgente di ^{90}Sr , la stessa utilizzata nelle acquisizioni riportate nella sezione precedente, osserviamo dalla figura 4.32 che il numero medio di pixel del MAPM che si accendono per evento (1.015) risulta minore rispetto ai casi dello scintillatore plastico.

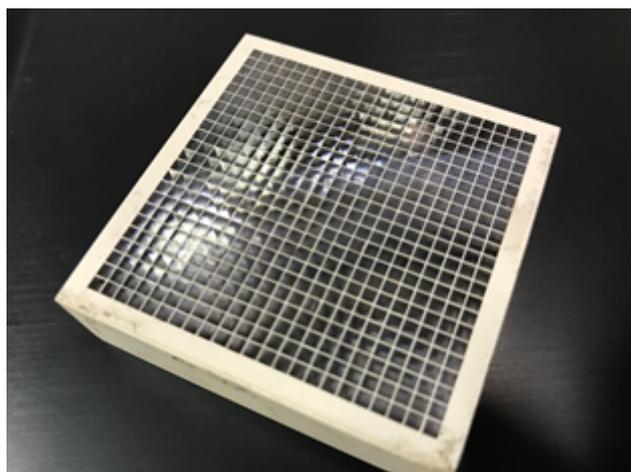


Figura 4.31: Cristallo scintillante di LYSO pixelato utilizzato nel test come calorimetro.

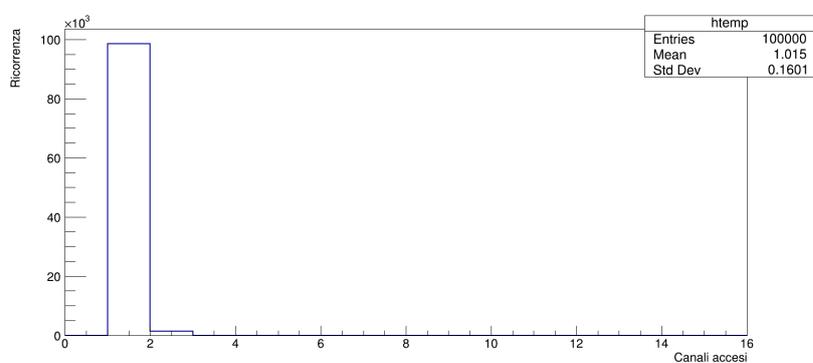


Figura 4.32: Istogramma del numero di canali accesi per evento durante il test con i cristalli di LYSO.

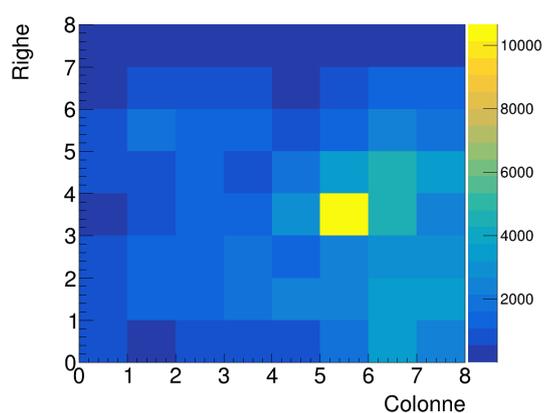


Figura 4.33: Mappa 2D che rappresenta quante volte ogni canale si è acceso durante l'acquisizione della sorgente con la matrice di LYSO.

Osservando anche la mappa 2D che indica quante volte si è acceso ogni canale (figura 4.33) notiamo che è facilmente identificabile la posizione della sorgente, in quanto un

solo canale (il 3x5) è quello con conteggio massimo. Ciò suggerisce che la dimensione del pixel di LYSO, di $2 \times 2 \text{ mm}^2$, più piccola rispetto alla dimensione di una barra scintillante ($6 \times 6 \text{ mm}^2$) influisce sul numero di pixel del MAPM che si accendono. Si è quindi deciso di eseguire un test finale con le barre del calorimetro, riportato in seguito.

4.4.2 Matrice 3x5

Prima di provare tutto il calorimetro di scintillatore plastico con le barre ridipinte è stato fatto un test con una matrice più piccola 3x5 costituita solo da 15 stecche scintillanti, ognuna ricoperta con tre strati di vernice riflettente e il tutto chiuso da nastro isolante nero (figura 4.34).

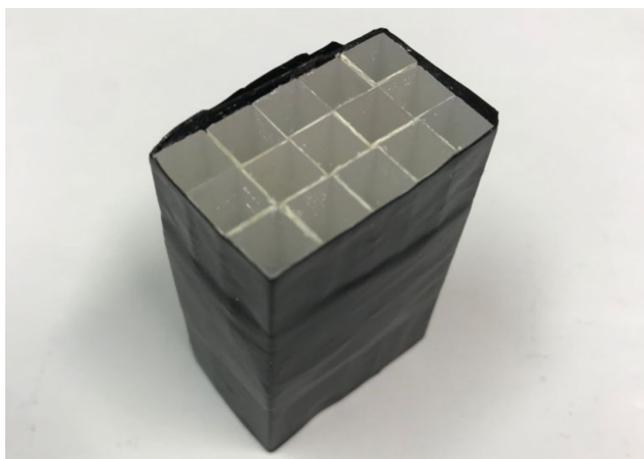


Figura 4.34: Matrice 3x5 di barre di scintillatore plastico. L'area non verniciata delle stecche e non ricoperta dal nastro nero è quella che verrà messa a contatto con il MAPM.

Studiamo il numero di canali che si accendono: in figura 4.35 è rappresentato l'istogramma relativo e notiamo che il valor medio di canali accesi per evento è pari a 3.8, analogo ai casi precedenti con le barre non ridipinte. Osserviamo infatti che, dalla mappa 2D che indica quali canali si sono accesi più volte (figura 4.36), la zona di canali che si sono accesi più spesso è composta da 4 pixel.

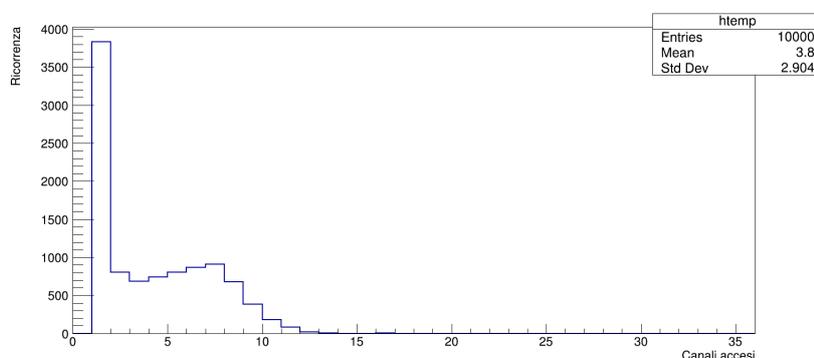


Figura 4.35: Istogramma che raffigura quante volte si è acceso un certo numero di canali per evento.

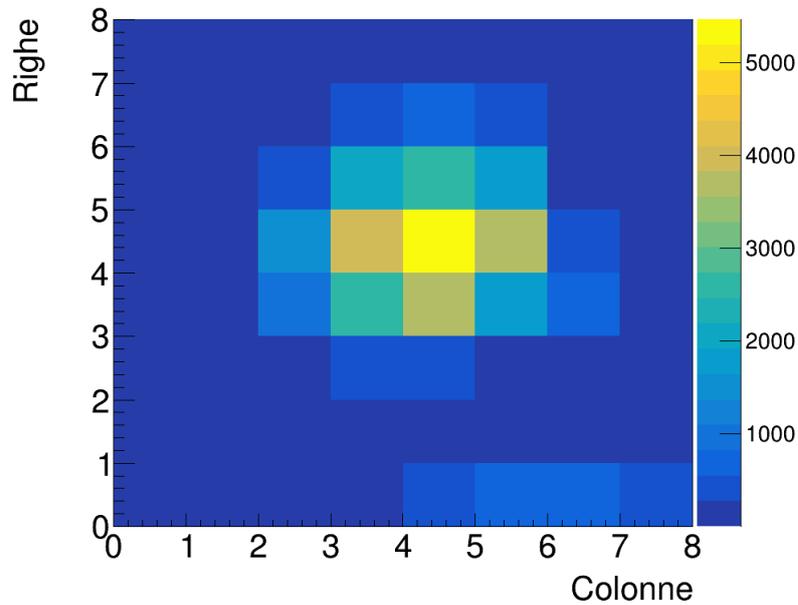


Figura 4.36: Mappa 2D che indica quante volte ogni canale si è acceso in presenza della sorgente durante il test con la matrice 3x5 di barre di scintillatore plastico ridipinte.

Decidiamo quindi di osservare la carica totale e il contributo che danno ad essa gli eventi in cui si accende un solo canale (figura 4.37). Si nota che gli eventi in cui la dimensione dell'evento è pari a 1 non contribuiscono alla coda dello spettro che si ferma a bassi valori ADC.

Tramite la mappa 2D che indica quante volte ogni canale si è acceso considerando solo gli eventi in cui un solo canale si accende (figura 4.38) confermiamo che questi eventi sono solo rumore di fondo. Si può quindi dedurre che non è solo la pittura riflettente ad influire sul numero dei pixel del MAPM che si accendono in presenza della sorgente.

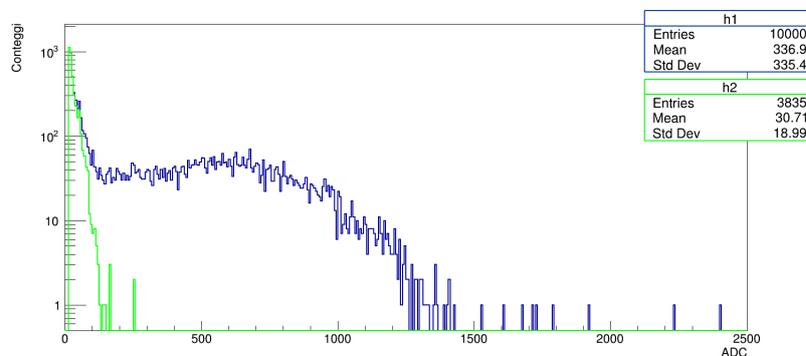


Figura 4.37: In blu lo spettro totale con sorgente e la matrice 3x5. In verde lo spettro ottenuto considerando solamente gli eventi di sorgente con la matrice 3x5 e un solo canale acceso.

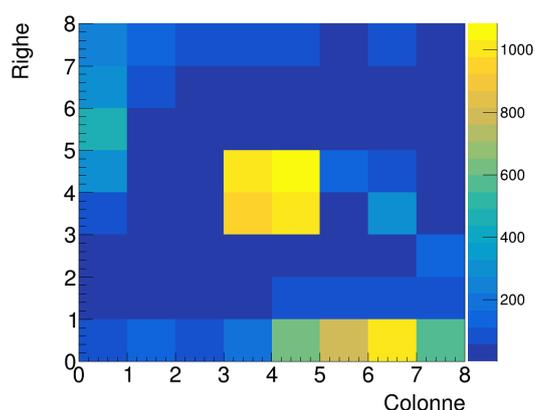


Figura 4.39: Mappa 2D che indica quante volte ogni canale si è acceso durante il test con la sorgente e la singola barra ridipinta.

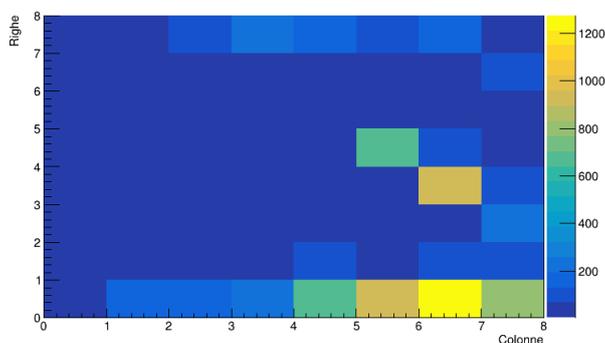


Figura 4.38: Mappa 2D che indica, per gli eventi in cui un solo canale si è acceso, quante volte ogni canale si accende durante il test con la matrice 3x5.

4.4.3 Singola barra

Ricopriamo la singola barra ridipinta con il nastro nero e facciamo in modo che si accoppi il più possibile ad un solo pixel del MAPM.

Osserviamo quindi la mappa 2D (figura 4.39) e l'istogramma dei canali accesi (figura 4.40).

Il valor medio del numero di canali accesi per evento si è abbassato, come ci aspettavamo ma risulta superiore a uno (1.5). Mettendo a confronto lo spettro totale (figura 4.41 a sinistra) e quello ottenuto dagli eventi in cui si accendono tre o più canali (figura 4.41 a destra), si nota che è quest'ultimo il responsabile della coda.

Di conseguenza, gli eventi con uno o due canali accesi per evento sono per la maggior parte dei casi eventi di fondo, come confermato dalla figura 4.42 a sinistra. A destra invece è possibile confermare che gli eventi dovuti al decadimento dello stronzio fanno accendere almeno 3 pixel (quelli bianchi non sono mai accesi quando se ne accendono almeno altri 2).

La differenza tra le barre di scintillatore plastico e i cristalli di LYSO è la dimensione del singolo pixel della matrice: $0.6 \times 0.6 \text{ cm}^2$ per quello plastico e $0.2 \times 0.2 \text{ cm}^2$ per i cristal-

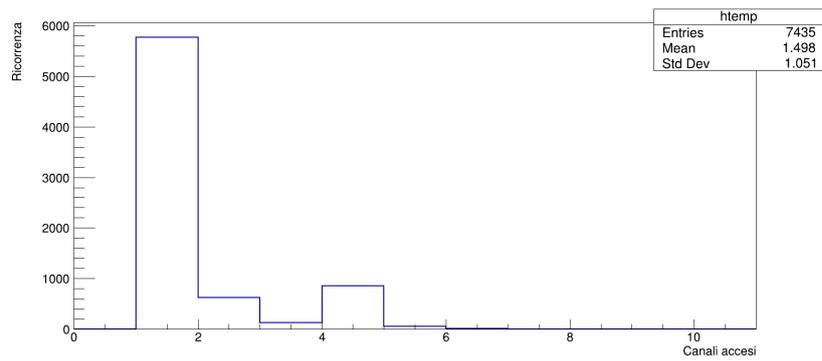


Figura 4.40: Istogramma che rappresenta quante volte si è acceso un certo numero di canali per evento durante il test con la sorgente e la singola barra ridipinta.

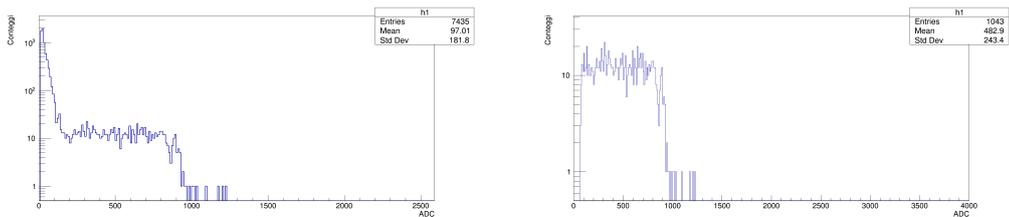


Figura 4.41: A sinistra lo spettro totale ottenuto con la singola barra ridipinta. A destra lo spettro ottenuto considerando gli eventi con tre o più canali accesi per evento.

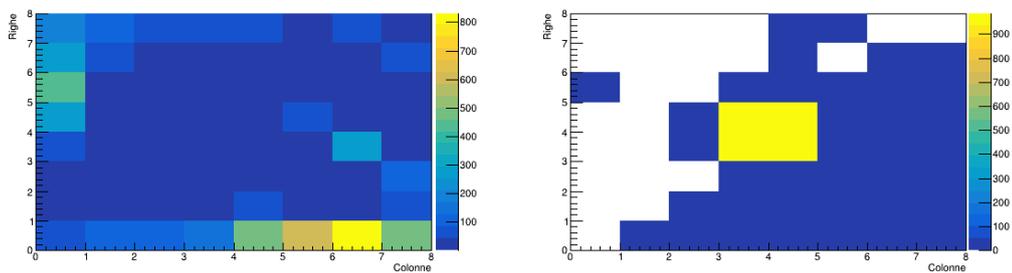


Figura 4.42: A sinistra la mappa che indica, per gli eventi con un solo canale acceso, quante volte ogni canale si è acceso. A destra i casi con almeno tre canali accesi per evento.

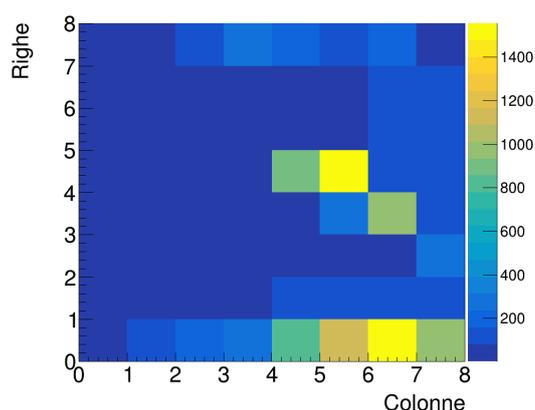


Figura 4.43: Mappa 2D che indica quante volte ogni canale si è acceso nel test con sorgente della barra con la faccia rimpicciolita.

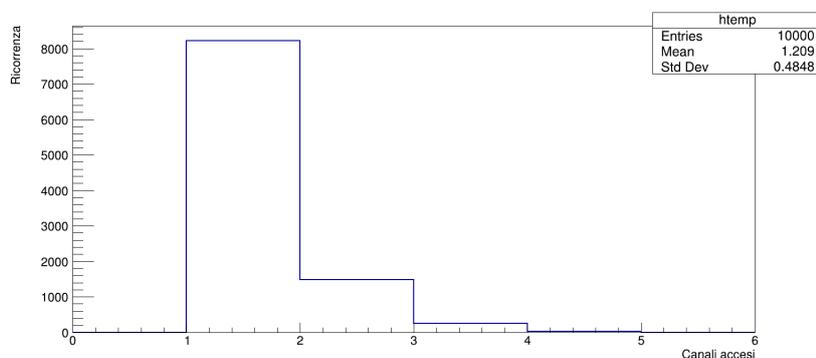


Figura 4.44: Istogramma che rappresenta quante volte si è acceso un certo numero di canali nel test con la faccia della barra rimpicciolita.

li. Proviamo allora a rimpicciolire la superficie della faccia della barra di scintillatore plastico a contatto con il MAPM.

4.4.4 Barra con superficie rimpicciolita

Prendiamo la singola barra e dipingiamo la faccia a contatto con i MAPM con la pittura riflettente in modo da ottenere una superficie simile alla dimensione della faccia del cristallo di LYSO. Mostriamo la mappa 2D che rappresenta quante volte ogni canale si è acceso in presenza della sorgente (figura 4.43): si nota che, a differenza dei casi precedenti, ora solo un pixel risulta essere quello che si è acceso maggiormente.

Infatti, il valor medio del numero di canali accesi per evento è diminuito raggiungendo 1.2 (figura 4.44). Questo test, insieme ai precedenti, ha mostrato che non è solo la pittura riflettente, ma proprio il vetro che protegge il fotocatodo dei MAPM a diffondere la luce. Inoltre la luce prodotta da una singola barra è sufficiente a far sì che anche rimpicciolendo l'area attiva della singola barra, è possibile osservare gli eventi di sorgente.

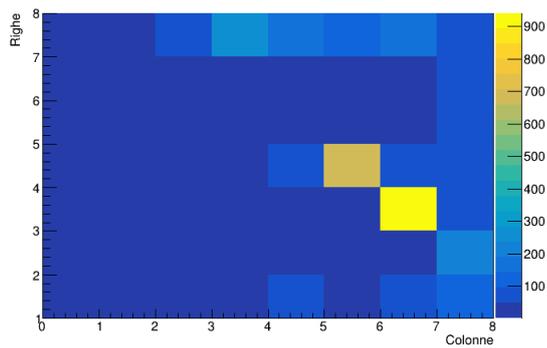


Figura 4.45: Mappa 2D che indica quante volte ogni canale si è acceso negli eventi in cui solo un canale si accende, senza la riga rumorosa in basso.

Nella figura 4.45, che rappresenta quante volte si è acceso ogni canale considerando solo gli eventi in cui un solo pixel del MAPM si accende, si riesce ad identificare la posizione della sorgente in corrispondenza del canale 3x6.

La strategia utilizzata sembra aver portato risultati incoraggianti. Il calorimetro verrà smontato e rimontato inserendo una griglia che isoli otticamente le barre le une dalle altre per evitare il cross-talk tra le barre e una lastra, sempre otticamente isolante, che riduca la dimensione della faccia delle singole barre a contatto con i MAPM, per limitare la diffusione della luce nel vetro dei MAPM stessi.

Conclusioni

Il progetto PAPRICA (PAir PRoduction Imaging ChAmber), nato nel 2019 da una collaborazione tra l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) e l'Università Sapienza di Roma, ha come scopo la realizzazione di un prototipo di rivelatore per dimostrare una tecnica innovativa di range monitoring, sfruttando il meccanismo di produzione di coppie dei prompt gamma, prodotti in adroterapia, all'interno del rivelatore stesso.

Questo lavoro di tesi ha come obiettivo quello di contribuire a tale progetto studiando la risposta del calorimetro, uno dei tre componenti del rivelatore. Per poter caratterizzare il calorimetro, è stata studiata una versione più piccola di esso composta da 64 barre di scintillatore plastico; è stata usata una sorgente di ^{90}Sr e sono stati fatti diversi test sui vari elementi che compongono il calorimetro. La necessità di studiare la risposta del calorimetro è legata al bisogno di impostare dei valori di soglia dell'elettronica di read-out per poter discriminare gli eventi di fondo da quelli legati alla rivelazione degli elettroni e positroni prodotti dai prompt gamma nel convertitore del rivelatore (dedicato appunto alla conversione dei fotoni in coppie elettrone-positrone). È stata studiata la diversa risposta al variare dei parametri hardware dell'apparato, come la tensione di alimentazione dei fotomoltiplicatori, il guadagno e il valore di soglia, grazie al software di acquisizione.

È stata osservata la carica per canale, il numero di canali accesi per evento e quali pixel si sono accesi più volte durante tutto il tempo di presa dati. Grazie ad una sorgente con alta attività (da chiedere conferma), è stato possibile, osservando la carica per canale, identificare quali barre di scintillatore plastico fossero quelle in corrispondenza della posizione della sorgente. Un altro risultato rilevante è legato allo spettro totale di carica: la distribuzione della carica totale corrisponde a quella attesa per il decadimento β^- dello stronzio.

Il problema principale riscontrato nelle acquisizioni effettuate è legato al numero di pixel del fotomoltiplicatore multianodo (MultiAnode PhotoMultiplier, MAPM) che si accendono per evento: il valor medio dei canali accesi per evento è invece superiore a tre, mentre ci si aspettava un valore vicino ad 1, che permetterebbe di discriminare in modo efficace gli eventi di segnale dagli eventi di fondo. La spiegazione di questo fenomeno è stata trovata grazie ad ulteriori test che hanno visto l'impiego di un secondo tipo di rivelatore costituito da una matrice di cristalli di LYSO di dimensione più piccola rispetto alle barre del calorimetro. Si è scoperto che lo strato di vetro che protegge la superficie dei MAPM a contatto con le barre di scintillatore plastico diffonde parte della luce che arriva dal calorimetro. Di conseguenza, anche quando una sola barra si illumina, almeno due pixel del MAPM si accendono.

La soluzione ipotizzata per risolvere tale problema è l'inserimento di una lastra tra le barre scintillanti e i MAPM che diminuisca la superficie della faccia delle barre e riduca quindi la diffusione della luce all'interno del vetro. Inoltre si è capito che la pittura riflettente fra le barre non era stesa correttamente, grazie ad un test con una matrice di barre scintillanti, dove ogni barra era ricoperta con tre strati di pittura riflettente al fine di limitare il cross-talk ottico tra le barre stesse.

Per poter caratterizzare il calorimetro e impostare i valori di soglia corretti è necessario continuare lo studio della risposta del calorimetro dopo aver apportato le modifiche citate sopra.

Bibliografia

- [1] WHO International Agency for Research on Cancer.
<https://gco.iarc.fr/today/home>.
- [2] Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, and Freddie Bray. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 2015.
- [3] Particle Therapy Co-Operative Group PTCOG.
<https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
- [4] Douglas Jones. Icru report 50—prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *Medical Physics*, 21(6):833–834, 1994.
- [5] T. Landberg, J. Chavaudra, J. Dobbs, J. P. Gerard, G. Hanks, J. C. Horiot, K. A. Johansson, T. Möller, J. Purdy, N. Suntharalingam, and H. Svensson. Report 62. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, os32(1):NP–NP, 04 2016.
- [6] A. Brahme, J. . Roos, and I. Lax. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 1982.
- [7] Thomas Bortfeld. IMRT: a review and preview. *Physics in Medicine and Biology*, 2006.
- [8] R. Orecchia, A. Zurlo, A. Loasses, M. Krengli, G. Tosi, S. Zurrada, P. Zucali, and U. Veronesi. Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience. *European journal of cancer (1990)*, 1998.
- [9] WHO Cancer Mortality Database.
<https://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>.
- [10] Aafke C. Kraan. Range verification methods in particle therapy: Underlying physics and monte carlo modeling. *Frontiers in oncology*, 2015.
- [11] NIST Database.
<https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>.
- [12] M. Testa. Physical measurements for ion range verification in charged particle therapy. phd thesis. *Université Claude Bernar*, 2010.

- [13] William R. Leo. Techniques for nuclear and particle physics experiments: a how-to approach. *Springer Science & Business Media*, 2012.
- [14] Dieter Schardt, Thilo Elsässer, and Daniela Schulz-Ertner. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Rev. Mod. Phys.*, 2010.
- [15] Teruhiko Terasawa, Tomas Dvorak, Stanley Ip, Gowri Raman, Joseph Lau, and Thomas A. Trikalinos. Systematic review: Charged-particle radiation therapy for cancer. *Annals of Internal Medicine*, 2009.
- [16] Antony J. Lomax. Charged particle therapy: the physics of interaction. *The cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 2009.
- [17] Ugo Amaldi and Gerhard Kraft. Radiotherapy with beams of carbon ions. *Reports on Progress in Physics*, 2005.
- [18] George T. Y. Chen and Jong H. Kung. *Treatment Planning*. John Wiley & Sons, Inc, 2017.
- [19] Katia Parodi. On- and off-line monitoring of ion beam treatment. *Nuclear instruments & methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 2016.
- [20] Harald Paganetti. Range uncertainties in proton therapy and the role of monte carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 2012.
- [21] Guntram Pausch, Jonathan Berthold, Wolfgang Enghardt, Katja Römer, Arno Straessner, Andreas Wagner, Theresa Werner, and Toni Kögler. Detection systems for range monitoring in proton therapy: Needs and challenges. *Nuclear instruments & methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 2020.
- [22] Rachel A. Powsner and Edward R. Powsner. *Essential Nuclear Medicine Physics*. John Wiley & Sons, Incorporated, 2006;2008;.
- [23] V. Ferrero, E. Fiorina, M. Morrocchi, F. Pennazio, G. Baroni, G. Battistoni, N. Belcari, M. Camarlinghi, N. Ciocca, A. Del Guerra, M. Donetti, S. Giordanengo, G. Giraud, V. Patera, C. Peroni, A. Rivetti, M. D. Rolo, S. Rossi, V. Rosso, G. Sportelli, S. Tampellini, F. Valvo, R. Wheadon, P. Cerello, and M. G. Bisogni. Online proton therapy monitoring: clinical test of a silicon-photodetector-based in-beam pet. *Scientific Reports*, 2018.
- [24] M. Marafini, A. Attili, G. Battistoni, N. Belcari, M. G. Bisogni, N. Camarlinghi, F. Cappucci, M. Cecchetti, P. Cerello, F. Ciciriello, G. A. P. Cirrone, S. Coli, F. Corsi, G. Cuttone, E. De Lucia, S. Ferretti, R. Faccini, E. Fiorina, P. M. Frallicciardi, G. Giraud, E. Kostara, A. Kraan, F. Licciulli, B. Liu, N. Marino, C. Marzocca, G. Matarrese, C. Morone, M. Morrocchi, S. Muraro, V. Patera, F. Pennazio, C. Peroni, L. Pier-santi, M. A. Piliero, G. Pirrone, A. Rivetti, F. Romano, V. Rosso, P. Sala, A. Sarti, A. Sciubba, G. Sportelli, C. Voena, R. Wheadon, and A. Del Guerra. The inside project: Innovative solutions for in-beam dosimetry in hadrontherapy. *Acta physica Polonica, A*, 2015.

- [25] Vincenzo Patera and Ilaria Mattei. Nuclear interactions and medicine. *The European Physical Journal Plus*, 2019.
- [26] Silvia Muraro, Giuseppe Battistoni, Francesco Collamati, Erika De Lucia, Riccardo Faccini, Fernando Ferroni, Salvatore Fiore, Paola Frallicciardi, Michela Marafini, Ilaria Mattei, Silvio Morganti, Riccardo Paramatti, Luca Piersanti, Davide Pinci, Antoni Rucinski, Andrea Russomando, Alessio Sarti, Adalberto Sciubba, Elena Solfaroli-Camilloci, Marco Toppi, Giacomo Traini, Cecilia Voena, and Vincenzo Patera. Monitoring of hadrontherapy treatments by means of charged particle detection. *Frontiers in oncology*, 2016.
- [27] P. Henriquet, E. Testa, M. Chevallier, D. Dauvergne, G. Dedes, N. Freud, J. Krimmer, J. M. Létang, C. Ray, M-H Richard, and F. Sauli. Interaction vertex imaging (ivi) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study. *Physics in medicine & biology*, 2012.
- [28] G. Traini, I. Mattei, G. Battistoni, M. G. Bisogni, M. De Simoni, Y. Dong, A. Embriaco, M. Fischetti, M. Magi, C. Mancini-Terracciano, M. Marafini, R. Mirabelli, S. Muraro, V. Patera, A. Schiavi, A. Sciubba, E. Solfaroli Camillocci, S. M. Valle, and A. Sarti. Review and performance of the dose profiler, a particle therapy treatments online monitor. *Physica medica*, 2019.
- [29] L. Piersanti, F. Bellini, F. Bini, F. Collamati, E. De Lucia, M. Durante, R. Faccini, F. Ferroni, S. Fiore, E. Iarocci, C. La Tessa, M. Marafini, I. Mattei, V. Patera, P. G. Ortega, A. Sarti, C. Schuy, A. Sciubba, M. Vanstalle, and C. Voena. Measurement of charged particle yields from pmma irradiated by a 220 mev/u (12)c beam. *Physics in medicine & biology*, 2014.
- [30] E. Testa, M. Bajard, M. Chevallier, D. Dauvergne, F. Le Foulher, J. . Poizat, C. Ray, M. Testa, Universite Lyon 1, CNRS/IN2P3 UMR 5822 IPNL 69622 Villeurbanne, N. Freud, and J. . Letang. Monitoring the bragg peak location of 73 mev/u carbon ions by means of prompt gamma-ray measurements. *Applied Physics Letters*, 2008.
- [31] F. Janssen, G. Landry, K. Parodi, D. R. Schaart, P. Cambraia Lopes, and F. Verhaegen. 93: Robustness of range prediction in proton therapy using prompt gamma emission. *Radiotherapy and Oncology*, 2013;2014;.
- [32] Katia Parodi and Jerimy C. Polf. In vivo range verification in particle therapy. *Medical physics (Lancaster)*, 2018.
- [33] G. Llosá. Sipm-based compton cameras. *Nuclear instruments & methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 2019.
- [34] T. Werner, J. Berthold, F. Hueso-Gonzalez, T. koegler, J. Petzoldt, and K. et al. Roemer. Processing of prompt gamma-ray timing data for proton range measurements at a clinical beam delivery. *Phys Med Biol*, 2019.
- [35] F. Hueso-Gonzalez, M. Rabe, T.A. Ruggieri, and J.M. Verbung. A full-scale clinical prototype for proton range verification using prompt gamma-ray spectroscopy. *Phys Med Biol*, 2018.

- [36] X. Wu, M. Bottcher, J. Chang, R. Walter, and M. Su. Pangu (pair-production gamma-ray unit): a high resolution gamma-ray space telescope, 2015.
- [37] Stanley D. Hunter, Peter F. Bloser, Gerardo O. Depaola, Michael P. Dion, Georgia A. DeNolfo, Andrei Hanu, Marcos Iparraguirre, Jason Legere, Francesco Longo, Mark L. McConnell, Suzanne F. Nowicki, James M. Ryan, Seunghee Son, and Floyd W. Stecker. A pair production telescope for medium-energy gamma-ray polarimetry. *Astroparticle physics*, 2014;2013;.
- [38] Joost M. Verburg, Kent Riley, Thomas Bortfeld, and Joao Seco. Energy- and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification. *Physics in medicine & biology*, 2013.
- [39] M. Toppi, I. Avanzolini, L. Balconi, G. Battistoni, G. Calvi, M. De Simoni, Y. Dong, A. Fantoni, G. Franciosini, M. Marafini, M. Fischetti, V. Muccifora, S. Muraro, V. Patera, F. Ronchetti, A. Sarti, A. Sciubba, G. Traini, M. Valle, and I. Mattei. Paprica: The pair production imaging chamber—proof of principle. *Frontiers in Physics*, 2021.
- [40] Alessandra Fantoni, Paola Gianotti, Pavel Larionov, Paula F.T. Matuoka, Valeria Muccifora, Silvia Pisano, Federico Ronchetti, Eleuterio Spiriti, Marco Toppi. Beam test of alpide sensor. *Laboratori Nazionali di Frascati, INFN - SIDS pubblicazioni*, 2017.
- [41] Gianluca Aglieri Rinella and on behalf of the ALICE Collaboration. The alpide pixel sensor chip for the upgrade of the alice inner tracking system. *Nuclear instruments & methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 2017;2016;.