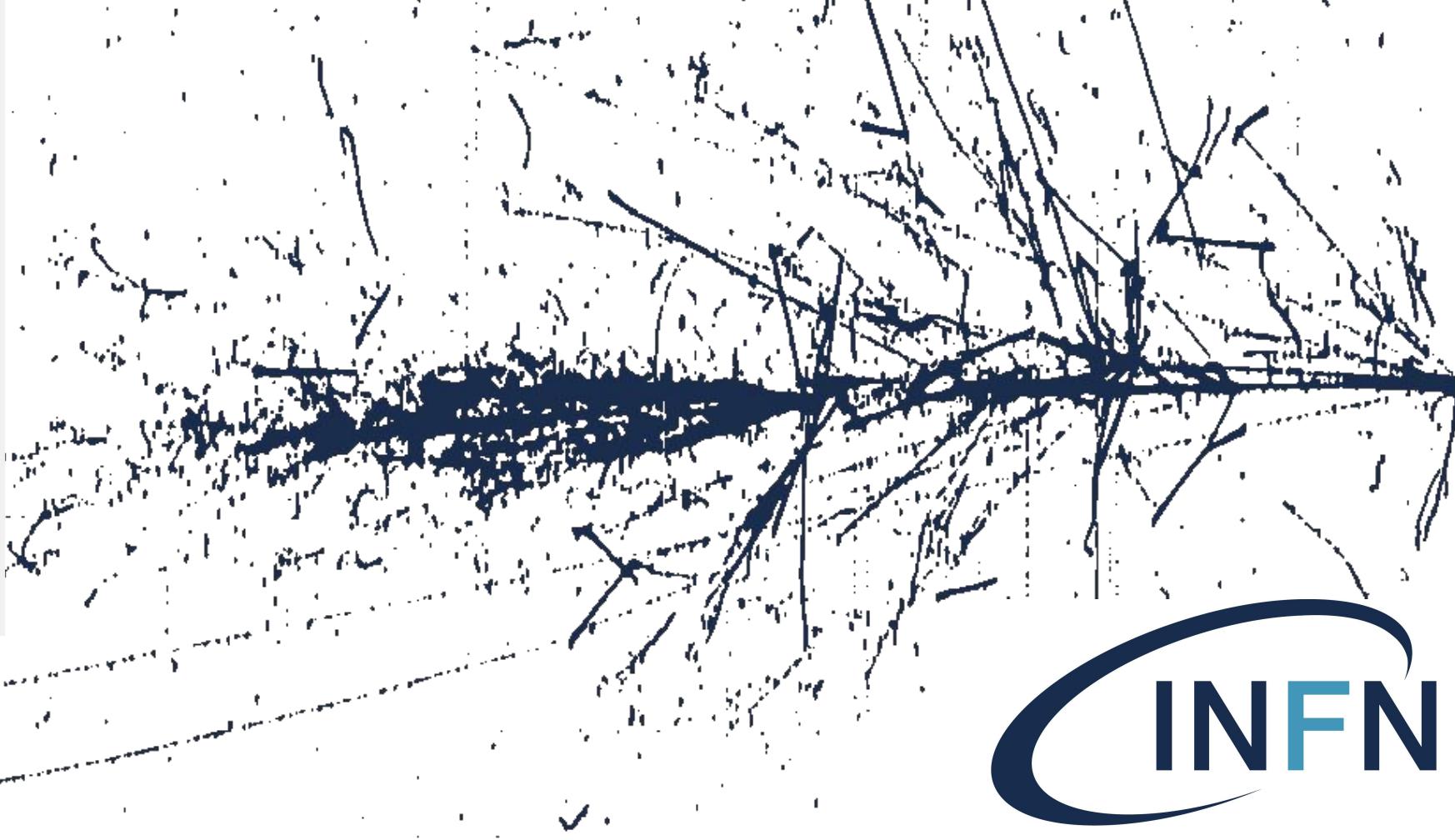


**CSN5**  
Ricerca  
**Tecnologica**



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# Consuntivi scientifici attività di gr 5 - Pavia

## Consiglio di Sezione – 05 giugno 2023

Silva Bortolussi

## Rivelatori

ADA\_5D (Ratti)  
FALAPHEL (Gaioni)  
HiDRA2 (Gaudio)  
HISOL (RL Villa)  
IONOTRACK (Grassi)

## Fisica Medica

AI\_MIGHT (Fatemi)  
ARES (Ramos)  
ADMIRAL (Donzella)  
BIOHOT (Ballarini)  
DISCOVER22 (Baiocco)  
**ENTER\_BNCT** (Bortolussi)  
MATHER3D (Lascialfari)  
NEXT\_AIM (Lascialfari)  
**REMIX** (Fontana)  
SPEYE (Cattaneo)

## Fisica per i beni culturali

CHNET\_MAXI (Menegolli)

## Quantum

QUANTEP (Bellani)  
NAMASSTE (Mariani)

## Calcolo

MC\_INFN (Carante)

## INFN-E

ARCO-FAST (Salvini)

# Attività 2023 in Sezione

# Sigle Aperte nel 2024

Geant4INFN (RL Ian Postuma)

Manifold (RN Francesco Rossella)

Spoc (RL Nicoletta Protti)



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# ADA\_5D

**Avalanche Diodes Array – 5D**

RL – Lodovico Ratti

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte

- Padova
- Pavia
- Pisa
- Trento-TIFPA

## Anagrafica di Pavia

Simone Giroletti	1 FTE
Marco Grassi	0.4 FTE
Piero Malcovati	0.3 FTE
Lodovico Ratti	0.4 FTE
Carla Vacchi	0.4 FTE
Fatemeh Shojaei	1 FTE

FTE 2023: 3.5

# Goal del progetto

## Obiettivi

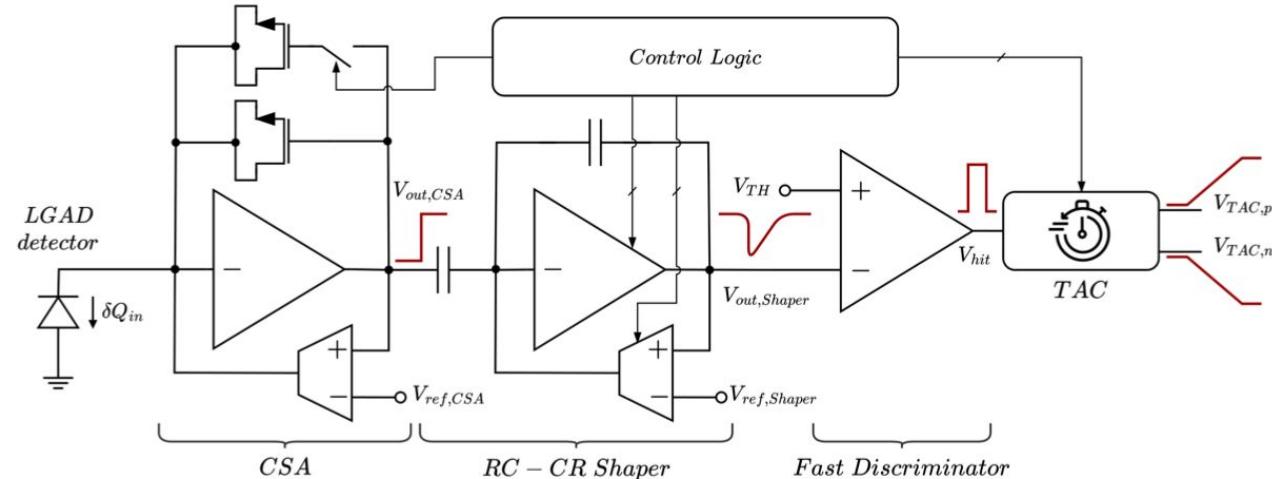
develop a new Low-Gain Avalanche Diodes (**LGAD**) based detector capable of simultaneously measuring position, charge and time of arrival of the impinging particle – application to charge identification of individual cosmic ray elements for the next generation of space-borne experiments

## Obiettivi Specifici

design and characterize the front-end circuit for the detector

- 2x2 array of processing channels performing preamplification, shaping and analog to digital conversion
- 65 nm CMOS technology

# Risultati 2023 - Front-end per misure di tempo



## Charge Sensitive Amplifier

- ◆ Dynamic signal compression feature
- ◆ Trilinear charge-to-voltage transcharacteristic: high-gain for  $Q_{in} \in [38 \text{ fC} - 1 \text{ pC}]$ , mid-gain for  $Q_{in} \in [1 \text{ pC} - 4 \text{ pC}]$  and low-gain for  $Q_{in} \in [4 \text{ pC} - 16 \text{ pC}]$
- ◆ Equivalent feedback capacitance:  $[1.2 \text{ pF} - 53 \text{ pF}]$
- ◆ Output dynamic range:  $0.8 \text{ V}$  / Recovery time:  $10 \mu\text{s}$
- ◆ Input dynamic ranges:  $[38 \text{ fC} - 8 \text{ pC}] / [38 \text{ fC} - 16 \text{ pC}]$  (selectable)
- ◆  $V_{ref,CSA} = 0.2 \text{ V}$

## Semi-Gaussian Shaper

- ◆ First order RC-CR shaper.  $V_{ref,Shaper} = 1.1 \text{ V}$
- ◆ Selectable shaping time:  $10 \text{ ns}, 15 \text{ ns}, 25 \text{ ns}, 45 \text{ ns}$

## Fast Discriminator

- ◆  $4.2 \text{ V/ns}$  positive slew-rate
- ◆ Jitter at discriminator output:  $100 \text{ ps}$

## Time-to-Amplitude Converter (TAC)

- ◆ Two selectable full-scale ranges (FSRs):  $100 \text{ ns} / 1 \mu\text{s}$
- ◆ TAC differential output dynamic range =  $1.6 \text{ V}$

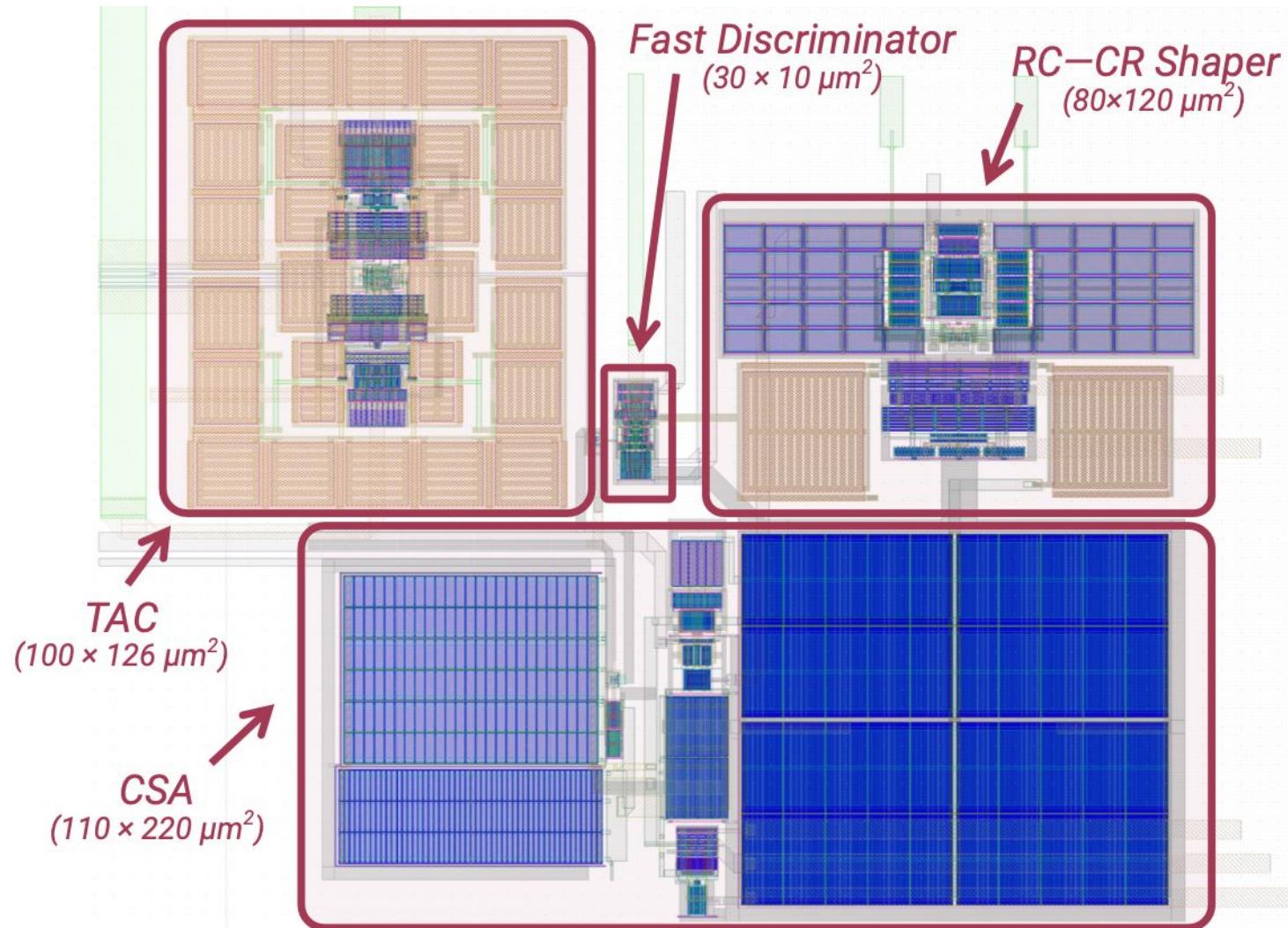
## Control Logic

- ◆ Slow control network for the configuration of the front-end blocks.

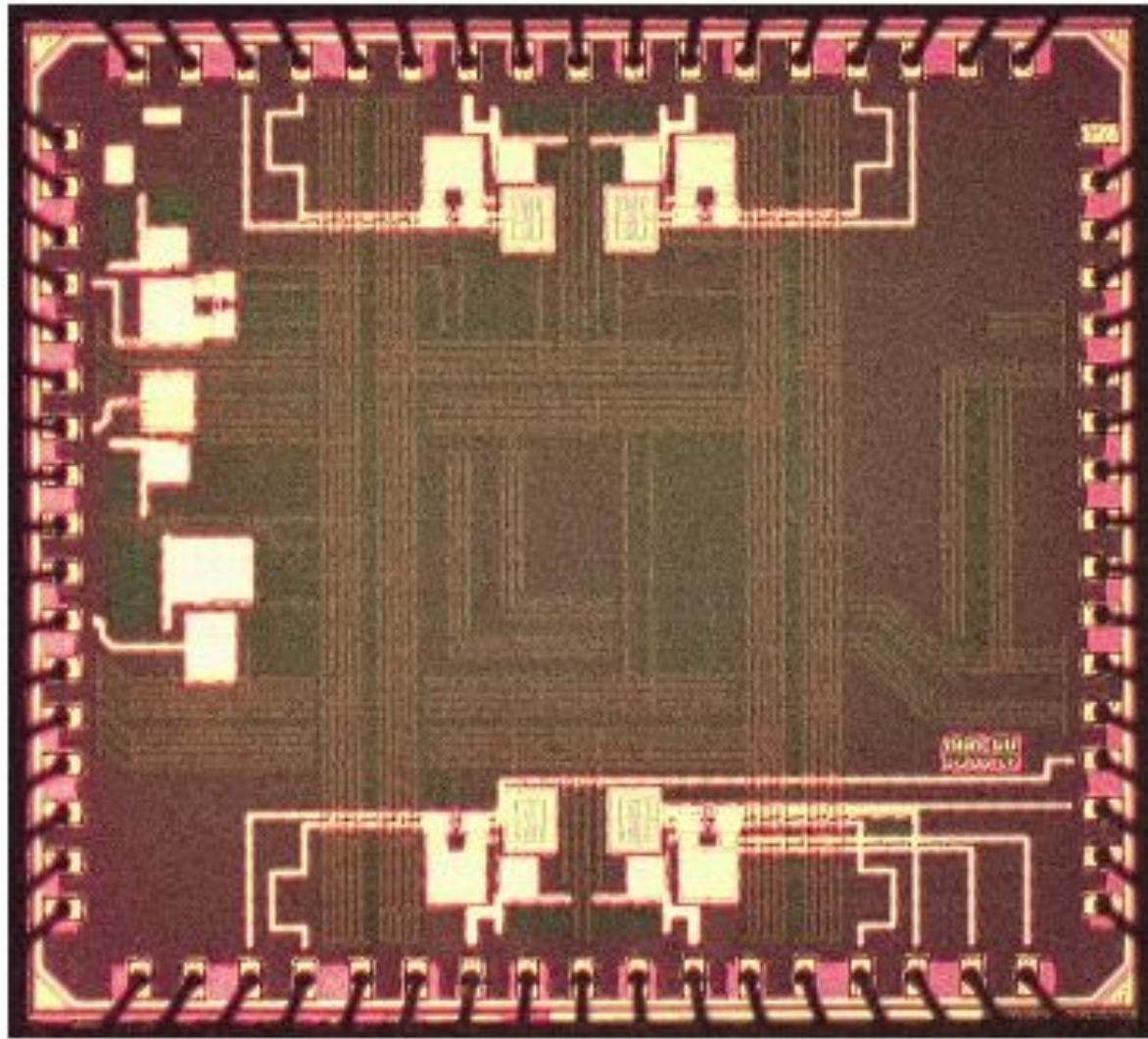
The front-end circuit has been designed in a  $65 \text{ nm CMOS}$  technology.

- Progetto (simulazione e layout) del circuito di lettura per misura del tempo di arrivo della particella
- Sottomissione del chip di test ( $2 \text{ mm} \times 2.25 \text{ mm}$ ) a novembre 2023 - 4 canali di lettura per interfacciamento con 4 sensori LGAD, singoli blocchi (preamplificatori con caratteristica bi- e tri-lineare, preamplificatore+formatore, TAC pseudo-differenziale, singoli transistori, capacità CMOS per modellizzazione della compressione di dinamica)

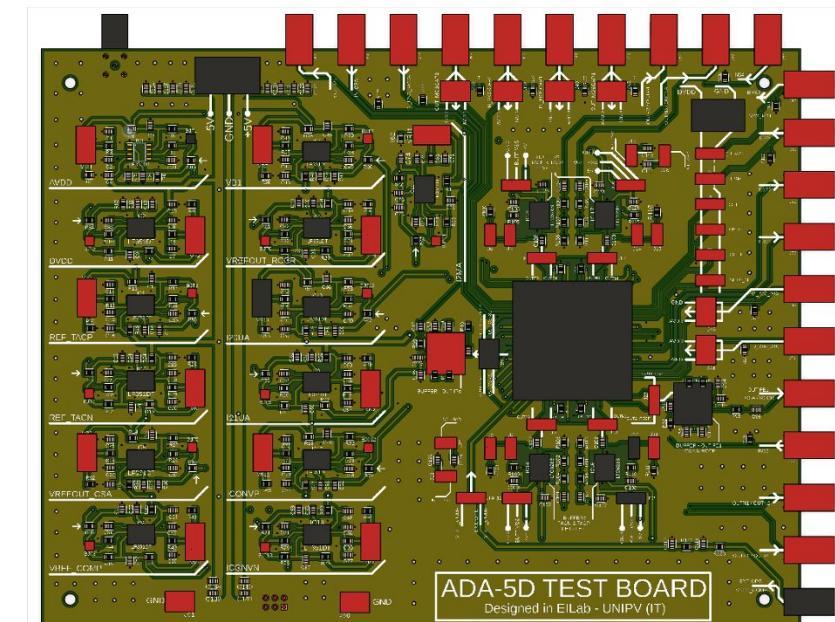
# Risultati 2023 – Layout del canale di lettura



# Chip di test - ricevuto ad aprile 2024



- 20 chip in package (PLCC68)
- 80 chip nudi
- montaggio della scheda di test in corso
- possibile partecipazione a beam test a fine anno



# Tesi, congressi e pubblicazioni

- Luca Castelletti, “Circuito di iniezione di carica per canali di lettura dei segnali da rivelatori LGAD”. *Tesi di laurea triennale*, Università degli Studi di Pavia, Anno Accademico 2022/2023.
- Christian Losi, “Circuito di iniezione di carica basato su DAC current steering a celle unitarie”, *Tesi di laurea triennale*, Università degli Studi di Pavia, Anno Accademico 2022/2023.
- S. Giroletti, L. Ratti, C. Vacchi, “Charge Sensitive Amplifiers with Bi- and Trilinear Signal Compression Feature for LGAD Detectors”, *18th Conference on Ph.D Research in Microelectronics and Electronics (PRIME)*, Valencia, Spain, 18-21 June 2023.
- Lavori accettati per ISCAS 2024, 16th Pisa Meeting on Advanced Detectors (Elba Meeting) e PRIME 2024.



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# FALAPHEL

Fast Links and RadHard Front End  
with Integrated Photonics and Electronics for Physics

RL –Luigi Gaioni

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte:

- Padova
- Pavia
- Pisa

## Anagrafica di Pavia:

- Luigi Gaioni (40%)
- Lodovico Ratti (20%)
- Valerio Re (10%)
- Elisa Riceputi (50%)
- Gianluca Traversi (30%)
- Andrea Galliani (100%)

FTE 2023- PV: 2.5

# Goals del progetto

## Obiettivi generali

- Avanzare lo stato dell'arte dei data links ad alta velocità e dei circuiti di lettura di segnali misti per future applicazioni di rivelatori di pixel ad alta velocità
- studiare l'integrazione di questi collegamenti dati e dei blocchi front-end analogici/digitali

## Finalità più specifiche:

- Integrazione ibrida di modulatori in Silicon Photonics con elettronica CMOS 28 nm rad-hard ( $\geq 1$  GRad) ad alta velocità:
  - Link con velocità “aggregata” di 100 Gb/s sfruttando la tecnica del wavelength division multiplexing (4 wavelength su una singola fibra ottica) possibilmente integrati con elettronica di front-end in 28nm

## Obiettivi di Pavia

- Integrazione e sottomissione chip in tecnologia CMOS 28nm con elettronica di front-end rad-hard
- Caratterizzazione delle strutture di test integrate

# Risultati 2023 – Milestones (Pavia)

## Activities:

- 28 nm CMOS technology characterization
- Test of a flash ADC-based front-end (standalone charge sensitive amplifier + whole readout channel)
- Design of a Time-over-Threshold based front-end

Il progetto ha sviluppato una serie di dispositivi per la realizzazione del dimostratore

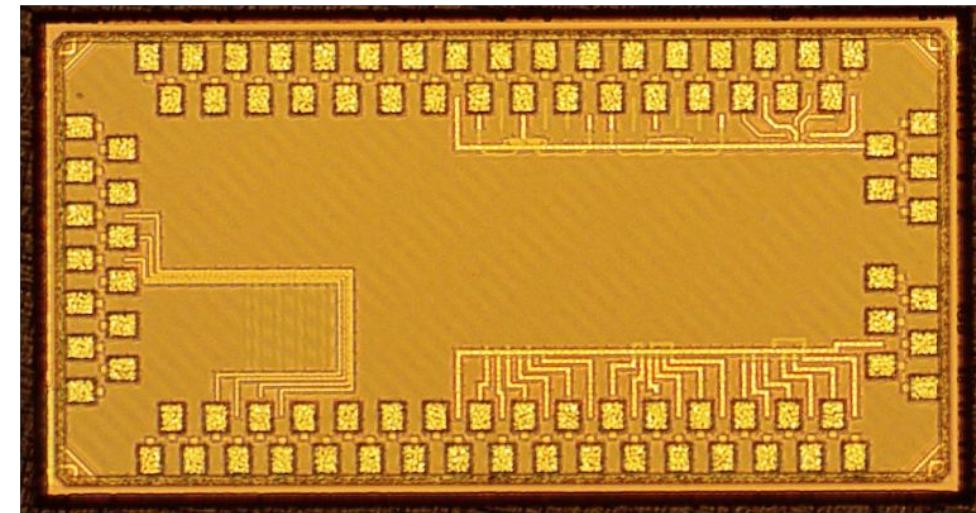
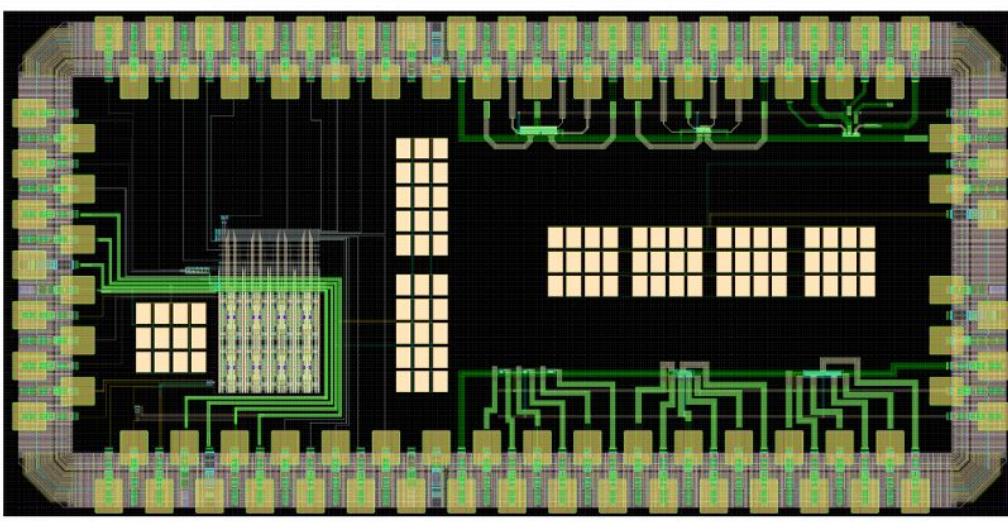
La caratterizzazione della tecnologia 28 nm e la realizzazione di 2 FE

3 versioni di Serializzatore rad-hard

Testato e caratterizzato circuiti fotonici custom e nuovi (FMZM e EA)

Testato e fatto funzionare i dispositivi con dosi oltre il Grad

# Characterization of the 1st prototype chip

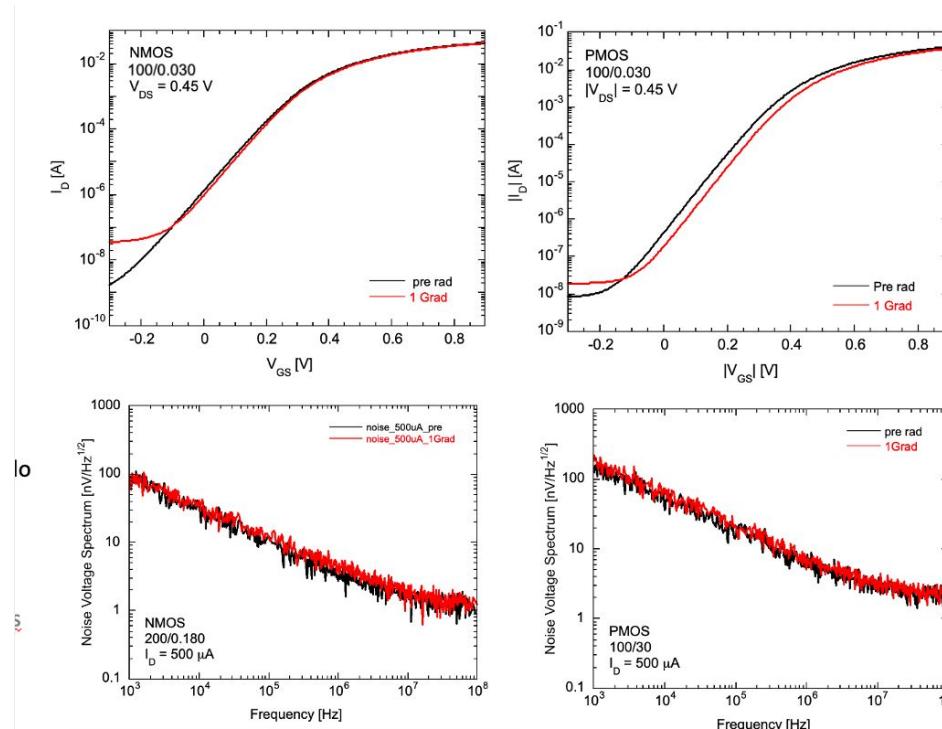


- **Includes:**
  - **standalone NMOS and PMOS transistors** for static and noise characterization
  - **a standalone charge sensitive amplifier (CSA)** for the evaluation of main analog performance parameters
  - **a 4x8 readout matrix** featuring simple digital configuration and readout (shift registers)

# Technology characterization

- **Static and signal parameters** measured with an Agilent B1500A Semiconductor Parameter Analyzer
- **Noise power spectral density** measurements carried out with an HP4395A Network/Spectrum Analyzer and a noise amplification system
  - Drain current in DUTs: from 50  $\mu$ A to 500  $\mu$ A → low power operation as in high density front-end circuits

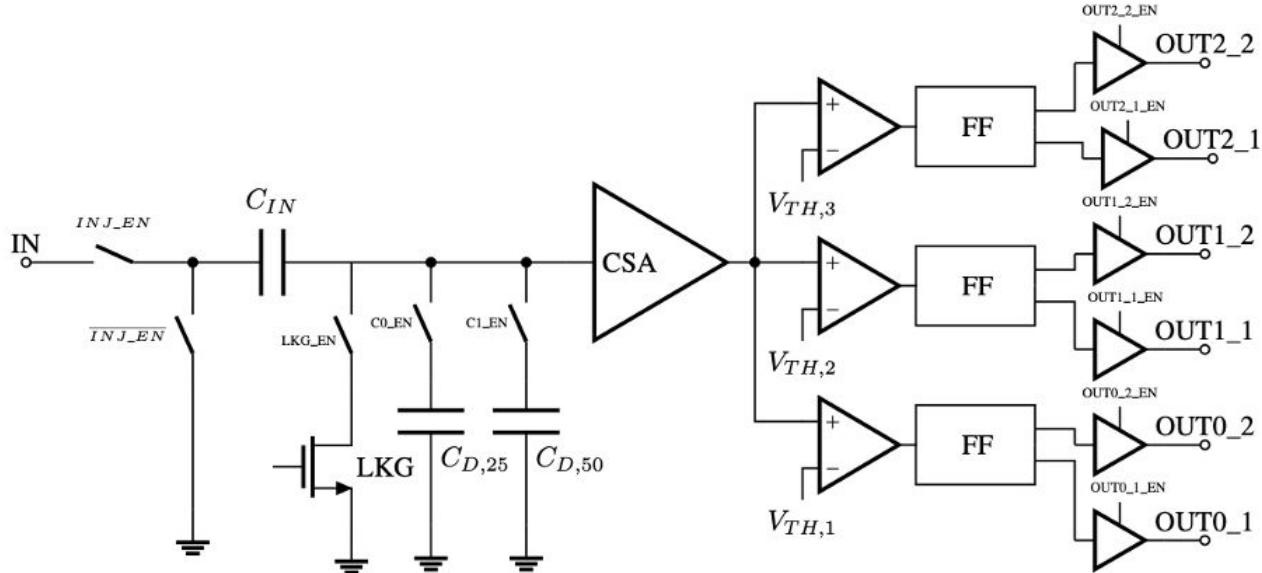
- Investigated devices **irradiated up to 1 Grad(SiO<sub>2</sub>) total dose** with X-rays (5.5 Mrad/h dose rate)
- MOSFETs biased during irradiation in the **worst-case condition**
- Slight increase in drain leakage current after irradiation
- **Limited threshold voltage changes** (depending on MOS polarity and geometry)



- Up to 1 Grad, NMOS and PMOS do not feature significant change in their **noise properties** after irradiation

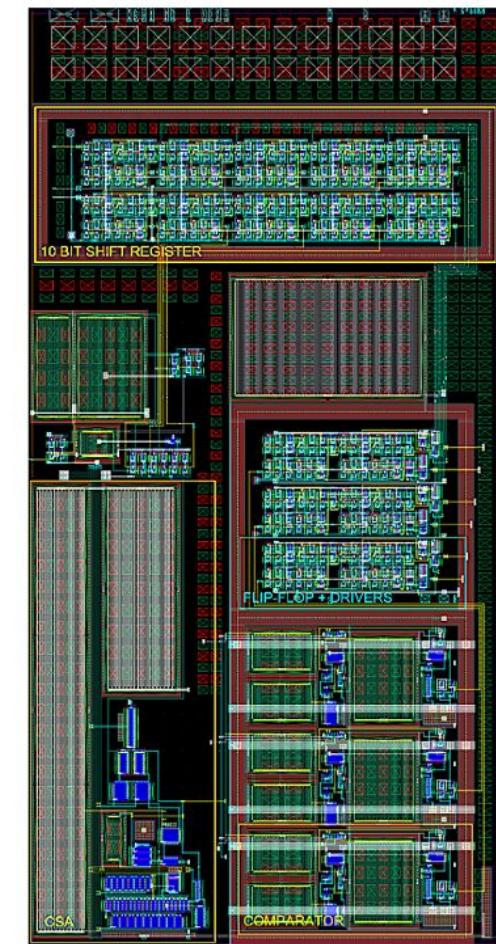
Thanks to Serena Mattiazzo and Devis Pantano (INFN PD) for their valuable support during the irradiation campaign!

# Flash ADC based front-end

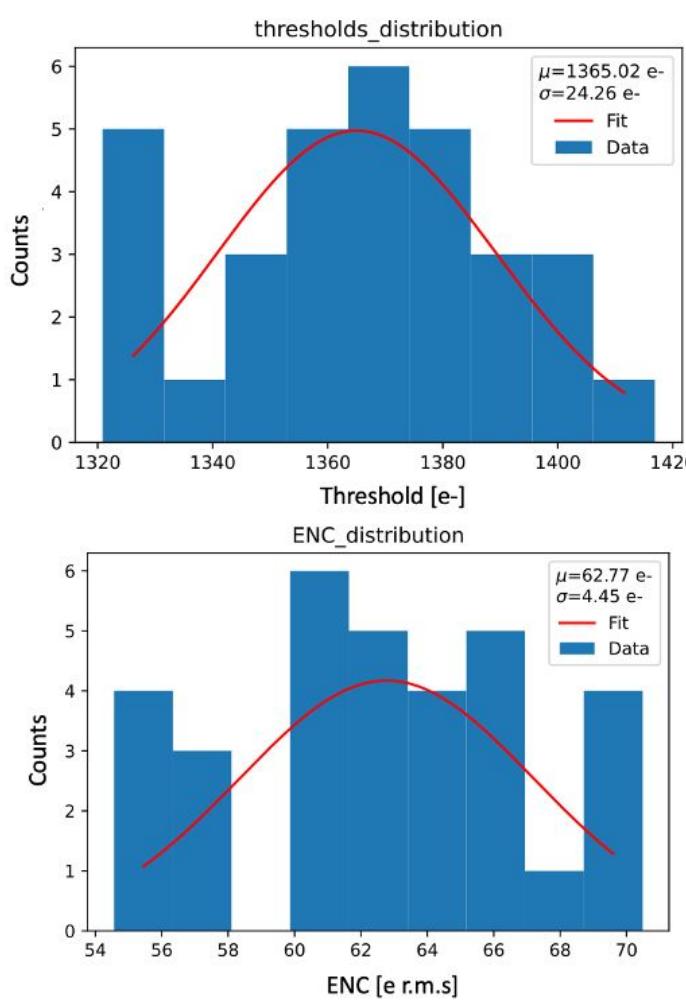
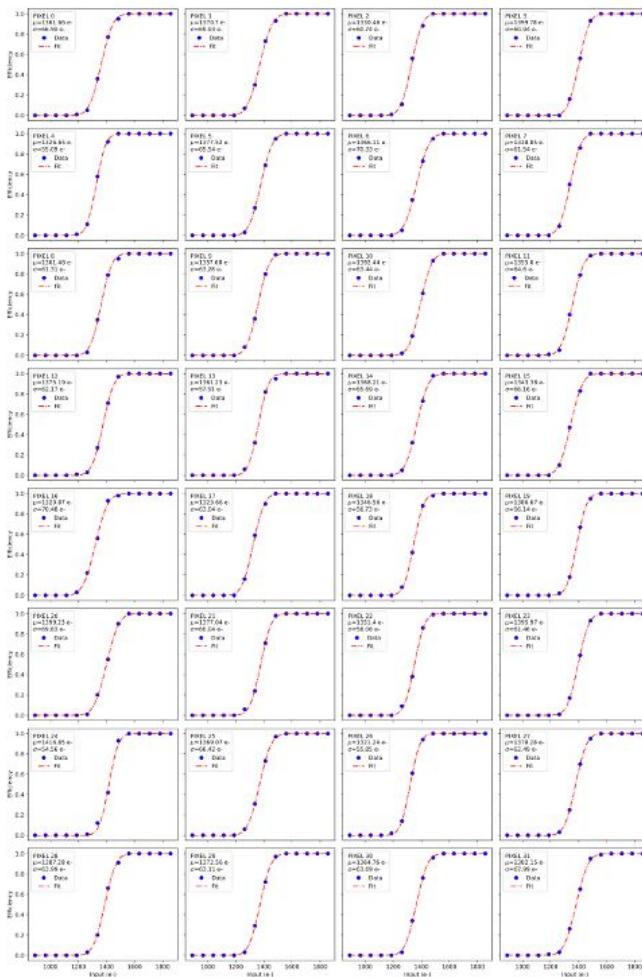


- Preamp (regulated cascode) two independent feedbacks
- Ancillary blocks for detector emulation

- AC coupled, auto-zeroed comparators, operated with 40 MHz clock, implementing a 2-bit flash ADC. The design is ideally insensitive to device threshold voltage mismatch → threshold tuning DAC not required
- Overall current consumption: 5.4 uA → 4.9 μW power consumption @  $V_{DD}=0.9$  V
- Elementary cell size: 25 x 50 μm<sup>2</sup> (analog+digital)
- Submitted in a 8x4 matrix, test on-going



# Flash ADC front end - Test results



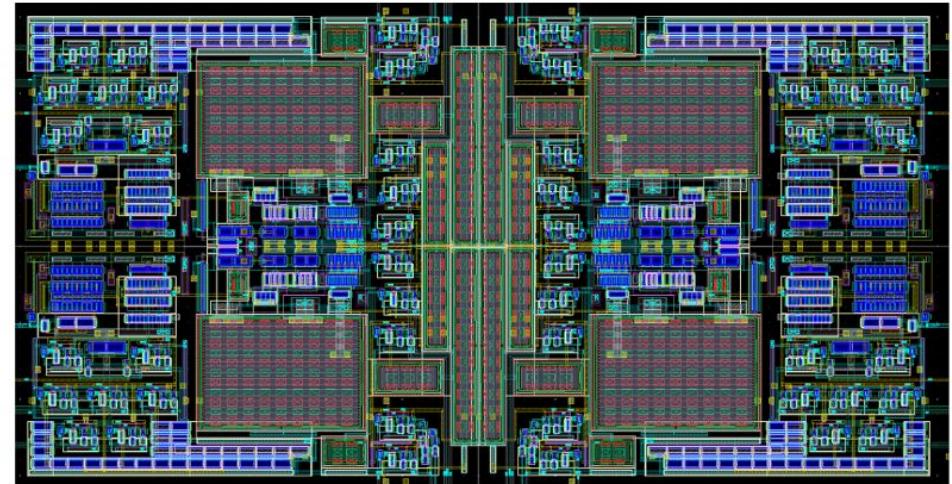
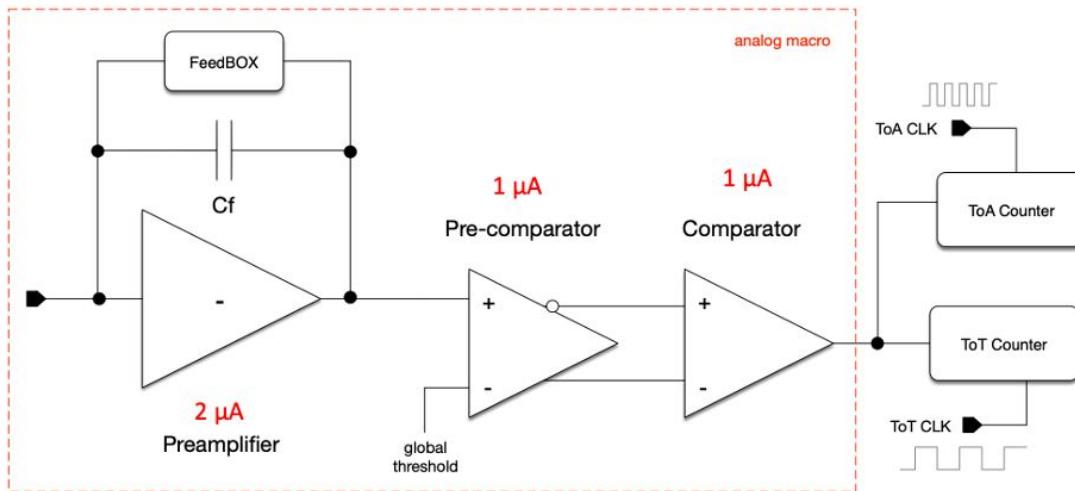
Test @  $f_{\text{CLK}} = 10\text{MHz}$

Threshold dispersion  
 $\approx 24 \text{ e r.m.s.}$

$\text{ENC} \approx 63 \text{ e r.m.s.}$

# Design of a ToT-based front-end

- A front-end architecture (**optimized for very low threshold**) is being developed, based on **Time-over-Threshold (ToT)** → preamp + DC coupled comparator + threshold tuning DAC
  - Self-cascode preamp gain stage
  - Differential comparator architecture to improve the immunity to interferences



Analog island (2x2 pixels –  $30 \times 17 \mu\text{m}^2$ )  
To be integrated in a 8x32 matrix of readout channels in summer 2024 (with the help of INFN BO/MI)

# Tesi e Pubblicazioni

- Gaioni L., Traversi G. "A synchronous comparator architecture for the design of deadtimeless front-ends in high-rate pixellated detectors", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A, Volume 1054 September 2023 Article number 168429, DOI: 10.1016/j.nima.2023.168429
- Gaioni L. et al., "A Charge Sensitive Amplifier in a 28 nm CMOS Technology for Pixel Detectors at Future Particle Colliders", Electronics 2023, 12(9), DOI: 10.3390/electronics12092054
- Traversi G. et al., "From 65 nm to 28 nm CMOS: design of analog building blocks of frontend channels for pixel sensors in high-energy physics experiments", Elektrotechnik und Informationstechnik, 2023, DOI: 10.1007/s00502-023-01198-2
- Galliani A. et al., "A zero dead-time front-end channel in 28 nm CMOS for future high energy physics detectors", EUROCON 2023 - 20th International Conference on Smart Technologies, Proceedings Pages 128 - 132, 2023, DOI: 10.1109/EUROCON56442.2023.10198951
- Galliani A. et al., "DAQ system for the readout of a flash-ADC based front-end channel matrix", 2023 12th International Conference on Modern Circuits and Systems Technologies, MOCAST 2023 - Proceedings, 2023, DOI: 10.1109/MOCAST57943.2023.10176460
- Gaioni L. et al., "28 nm CMOS analog front-end channels for future pixel detectors", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A, Volume 10451 January 2023, DOI: 10.1016/j.nima.2022.167609.

# Conferenze

- APPLEPIES 2023 Genoa 28 September 2023 through 29 September 2023 - Galliani A. et al., "Data Acquisition System for a 28 nm Flash-ADC Based Programmable Front End Channel for HEP Experiments", Lecture Notes in Electrical Engineering, Volume 1110 LNEE, Pages 168 - 174, 2024. DOI: [10.1007/978-3-031-48121-5\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-031-48121-5_24)
- EUROCON 2023 - 20th International Conference on Smart Technologies, Torino 6 July 2023 through 8 July 2023 - "A zero dead-time front-end channel in 28 nm CMOS for future high energy physics detectors", EUROCON 2023 - 20th International Conference on Smart Technologies, Proceedings Pages 128 - 132, 2023, DOI: [10.1109/EUROCON56442.2023.10198951](https://doi.org/10.1109/EUROCON56442.2023.10198951)
- MOCAST 2023 - 12th International Conference on Modern Circuits and Systems Technologies, Athens 28 June 2023 through 30 June 2023 - Galliani A. et al., "DAQ system for the readout of a flash-ADC based front-end channel matrix", 2023 12th International Conference on Modern Circuits and Systems Technologies, MOCAST 2023 - Proceedings, 2023, DOI: [10.1109/MOCAST57943.2023.10176460](https://doi.org/10.1109/MOCAST57943.2023.10176460)
- TWEPP 2023 - Topical Workshop on Electronics for Particle Physics, 1 October - 6 October 2023, Geremeas, Sardinia, Italy - Gaioni L. et al., "28 nm front-end channels for the readout of pixel sensors in future high-rate applications", proceeding in press.



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# HiDRA2

High-Resolution Highly Granular Dual-Readout Demonstrator

RN – Bob Ferrari - Call CSN 5

RL - Gabriella Gaudio

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte

- Bologna
- Catania
- TIFPA
- Milano (Celoria)
- Pavia
- Pisa
- Roma I

Braghieri	Alessandro	Dipendente	Ricercatore	20%
Ferrari	Roberto	Dipendente	Dirigente di Ricerca	35%
Gaudio	Gabriella	Dipendente	Primo Ricercatore	10%
Negri	Andrea	Associato	Incarico di Ricerca scientifica	10%
Pareti	Andrea	Associato	Scientifica Dottorandi	20%
Polesello	Giacomo	Dipendente	Dirigente di Ricerca	20%

FTE 2023: 1.15

Enorme supporto dall'officina meccanica

# Goal del progetto

## Obiettivi generali

Costruzione di un prototipo con contenimento adronico ( $65 \times 65 \times 250 \text{ cm}^3$ ) con la tecnica dual-readout per la validazione della tecnica calorimetrica e della simulazione adronica con Geant4

## Obiettivi di Pavia

- Responsabilità del WP di costruzione meccanica
  - Costruzione del calorimetro e meccanica di supporto
- Responsabilità del WP di Fisica e Simulazione
  - studi di performance del calorimetro

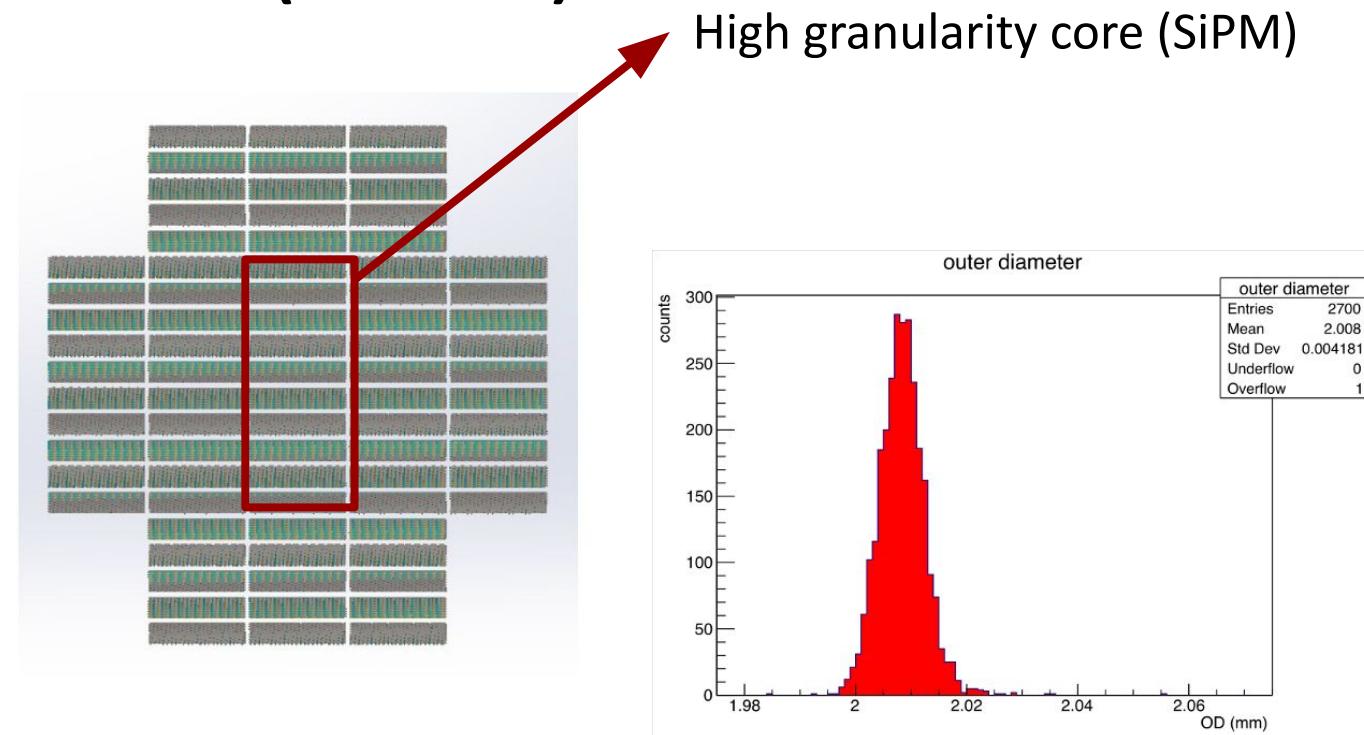
# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

## □ 16 moduli

- 1 modulo = 5 minimoduli
- 1 minimodulo =  $64 \times 16$  canali = 1024 canali

## □ Riassunto numeri

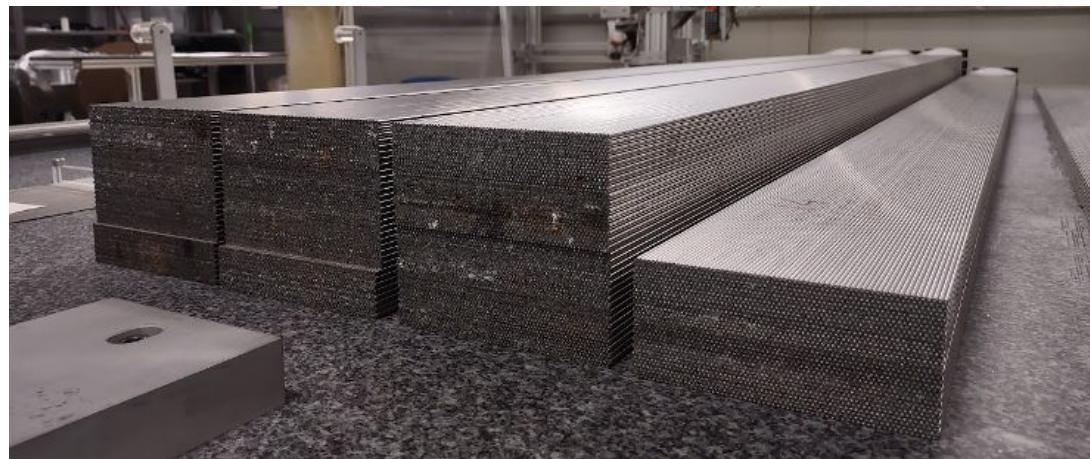
- Totale minimoduli:  $5 \times 16 = 80$
- Totale capillari:  $80 \times 1024 = 81920 + 5\% \text{ spare}$   
 $= 86000$   
 $86000 \times 2.5 \text{ m} = 215 \text{ km}$
- Totale fibre (per tipo) =  $86000/2 \times 2.9 \text{ m}$   
 $= 125 \text{ km}$



2023-03-31	Report scritto secondo quanto specificato nel verbale	100%
2023-06-30	Qualificazione dei capillari e Impegno formale delle dotazioni assegnate per il loro acquisto	100%
2023-12-31	Report dettagliato sui risultati delle simulazioni e sull'attività riguardante gli algoritmi di ricostruzione e analisi dati	20%

# Risultati 2023

Front side



Rear side (PMT-based readout)



Primi 5 mini-moduli (+ minimodulo 0) costruiti nel 2023

- ad oggi costruiti 32 minimoduli

Readout:

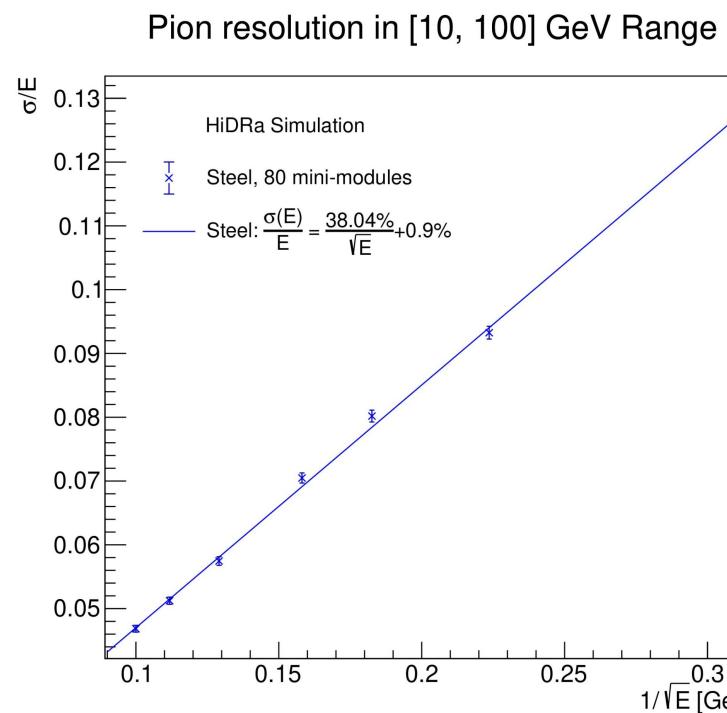
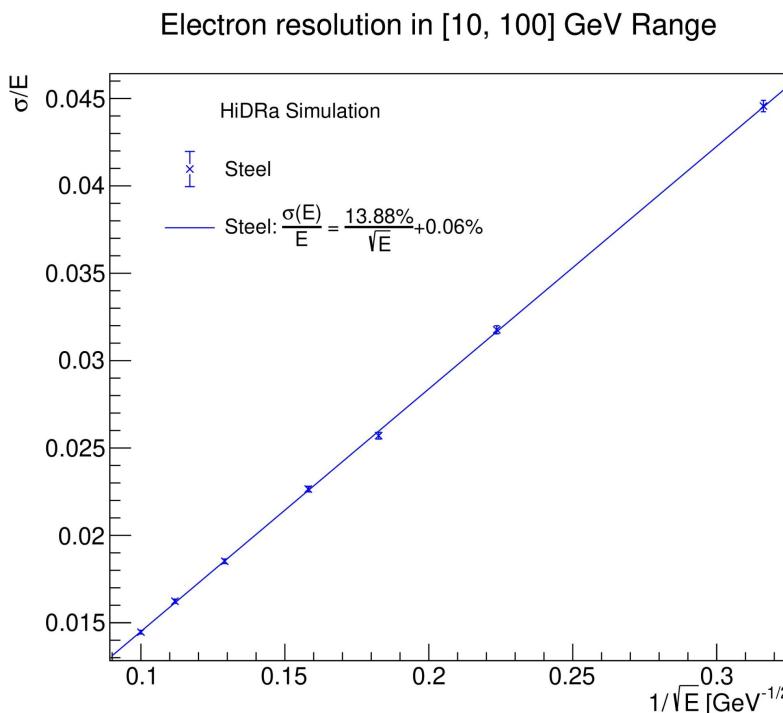
- SiPM (responsabilità Insubria)  
Integrazione del readout con la meccanica in finalizzazione
- Test dei PMT (ex RD52) per la parte esterna a Pavia

# Risultati 2023 - Simulazione

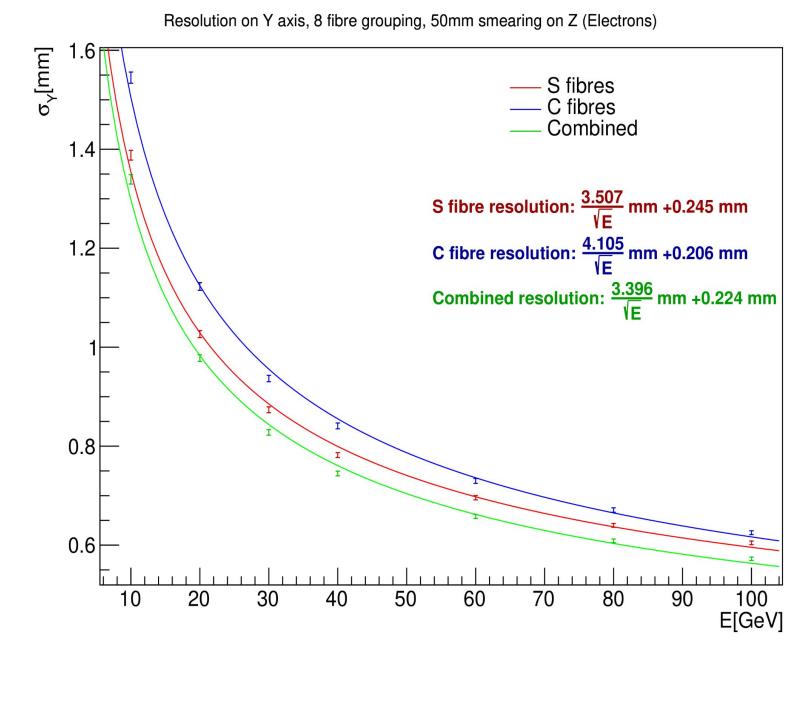
Dettagliati studi di simulazione G4 per studiare le performance del prototipo

Testbeam estate 2024 con i primi moduli

## Risoluzione energetica



## Risoluzione spaziale



# Tesi e pubblicazioni

Talk e pubblicazione già presentate nel consuntivo RD\_FCC

Nessuna tesi nel 2023



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# HISOL

**High performance ISOL systems for the production of radioactive ion beams**

RL – Valerio Villa

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte

- Pavia
- Padova
- LNL

## Anagrafica di Pavia

- Valerio Villa 0.3 FTE
- Antonietta Donzella 0.1 FTE
- Alberto Girotto 1.0 FTE
- Illeana Bodini 0.1 FTE
- Diego Paderno 0.1 FTE

FTE 2023: 1.6 FTE

# Goal del progetto

## Obiettivi

Il progetto HISOL riguarda lo sviluppo di sistemi ISOL ad alte prestazioni per la produzione di fasci di ioni radioattivi.

### Obiettivi:

Sviluppare target e sorgenti ioniche ad alte prestazioni per aumentare l'intensità e la purezza dei fasci di ioni radioattivi prodotti con la tecnica ISOL.

## Obiettivi Specifici

- Sviluppare target ISOL in TiC e SiC con strutture regolari per massimizzare il rilascio degli isotopi
- Sviluppare componenti per sorgenti ioniche FEBIAD con geometrie complesse realizzate mediante additive manufacturing, per migliorare l'efficienza di ionizzazione, la stabilità e la riproducibilità
- Caratterizzare i materiali a temperature elevate (microstruttura, proprietà termiche, elettriche e meccaniche)
- Effettuare simulazioni multifisiche dei target e sorgenti ioniche ISOL ad alte prestazioni

# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

- Produzione di campioni di TiC/SiC con strutture regolari per la caratterizzazione (Milestone 1.1)
- Test di stampa 3D di dischi di TiC con strutture regolari per target ISOL (Milestone 1.2)
- Produzione di componenti in W, Ta e Mo con geometrie complesse per sorgenti ioniche (Milestone 2.1)
- Preparazione del front-end per la produzione di fasci ionici stabili (Milestone 2.2)
- Caratterizzazione microstrutturale dei materiali (Milestone 3.1)

# Tesi, congressi e pubblicazioni

## **Tesi:**

Edoardo Frigè. (2023). Optimisation methods for geometric tolerance allocation of mechanical devices for advanced Nuclear Physics applications. Relatore: Valerio Villa. Correlatori: Michele Ballan, Alberto Girotto

Federico Leccia, Lorenzo Sibilia. (2023). Implementing tolerance stacks to improve ion source design and assembly procedure for advanced Nuclear Physics applications. Relatore: Valerio Villa. Correlatori: Ileana Bodini, Diego Paderno, Ing. Michele Ballan.

## **Congressi:**

International Conference of the Italian Association of Design Methods and Tools for Industrial Engineering – 2024 Sep 6-8 – Florence (Italy)

## **Pubblicazioni:**

Girotto, A.; Leccia, F.; Sibilia, L.; Bodini, I.; Paderno, D.; Ballan, M.; Rebesan, P.; Uberti, S.; Baronio, G.; Manzolaro, M.; Villa, V.; (2023, September). Development of an Assembly Procedure to Reduce the Uncertainty Propagation by Geometric Tolerance Stackup Analysis of a Complex Ion Source for Nuclear Physics Applications. In International Conference of the Italian Association of Design Methods and Tools for Industrial Engineering (pp. 583-591). Cham: Springer Nature Switzerland.



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# IONOTRACK

**Ionoacoustic Tracking and Imaging of Particle Beams**

RL – Marco Grassi

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte

- Milano - Bicocca
- Pavia
- Catania

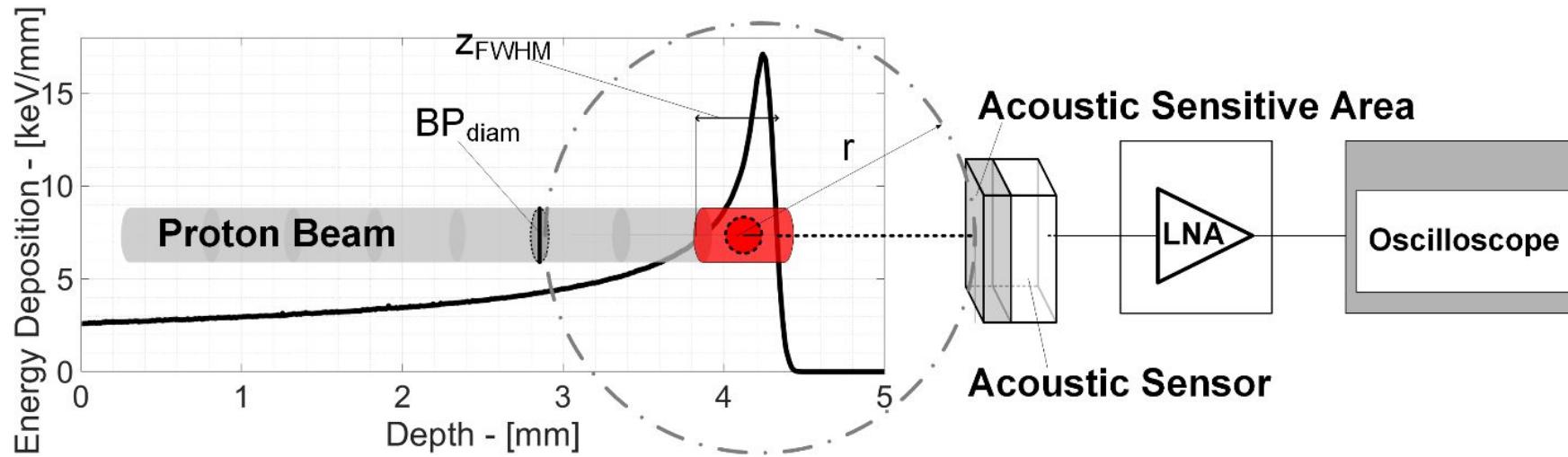
## Anagrafica di Pavia (corrente)

- Marco Grassi 0.30 FTE
- Piero Malcovati 0.30 FTE
- Elisabetta Moisello 0.70 FTE

## FTE 2023: 1.25

- Marco Grassi 0.30 FTE
- Piero Malcovati 0.25 FTE
- Elisabetta Moisello 0.70 FTE

# Goal del progetto



## Obiettivi

- Misurare fasci a dosi cliniche con precisione sub-mm e dose < 50 mGy (SoA:  $\gg 1$  Gy)
- Ricavare la mappa acustica 2D della deposizione di dose e caratterizzare completamente un fascio in termini di range, energia, diametro
- Caratterizzare in real-time (latenza < 1 ms) rapide deposizioni di dose

# Goal del progetto

## Obiettivi 2023:

- Supporto a UniMiB progettazione dei blocchi base del front-end integrato
  - Guadagno e banda passante\* programmabili
  - Gestione RUN front-end TSMC 28 nm (EUROPRACTICE)
- Supporto a caratterizzazione sperimentale dei blocchi base del front-end
- \*Definizione behavioural di un filtro digitale per la riconfigurabilità della banda

# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

- Supporto gestione RUN front-end TSMC 28 nm (EUROPRACTICE) e supporto al design

Nr	Item description	Unit price (€)	Qty	Total price (€)
Participation on a Minasic - TSMC 28 nm in 2024, Discounted Price, Research Design				
1	Minasic, min. fabr. cost of 1 mm <sup>2</sup> (after shrink), TSMC 28 nm CMOS RF HPC plus, 100 samples	€8,441.00	1	€8,441.00
2	Additional mm <sup>2</sup> on silicon above minimum charged area	€8,300.00	0.30	€2,490.00
Package				
3	Packaging in CERQUAD FP 120 (CQFP), min. 10 parts per diagram	€195.00	15	€2,925.00
4	Set-up	€440.00	1	€440.00
5	Additional charge for non-standard assembly due to passivation openings 40µm to 50µm	€585.00	1	€585.00
TOTAL				€ 14,881.00

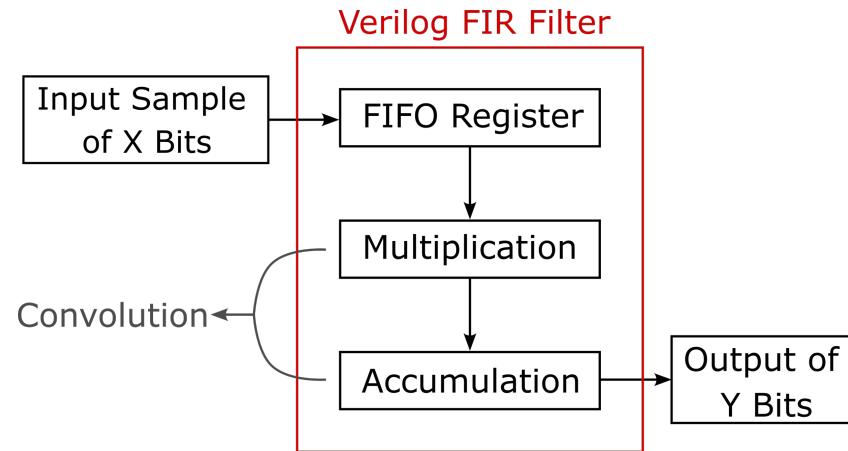
Area ridotta in chiusura a 1.2 mm<sup>2</sup> per aumento costo unitario in corso d'opera

Area iniziale stimata 1.3 mm<sup>2</sup>

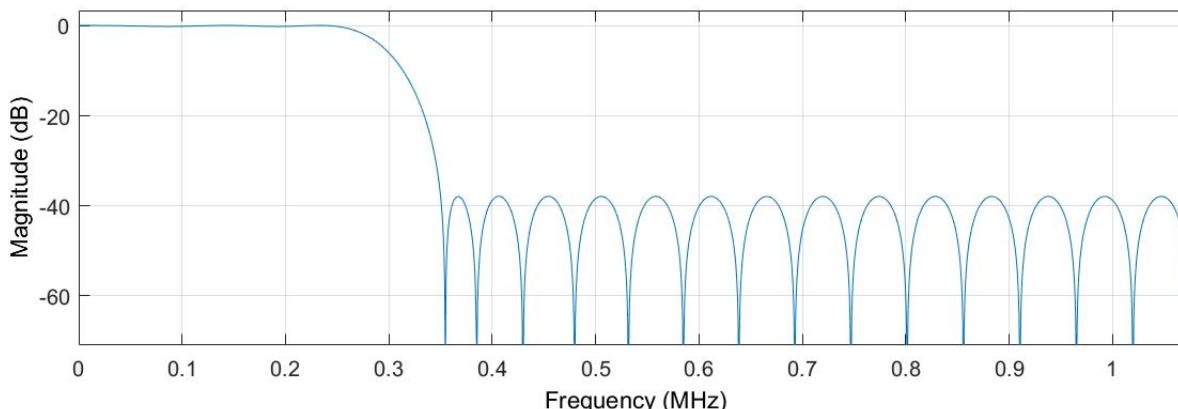


# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

- Definizione behavioural di un filtro digitale per la riconfigurabilità della banda



La riconfigurabilità si ottiene agendo sulla frequenza di campionamento



Specifiche per modello behavioural (Verilog)

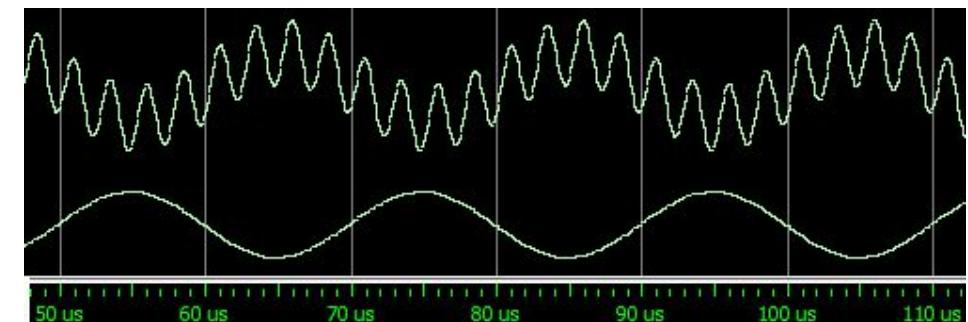
FIR passa basso:

- Frequenza di taglio: 300 kHz
- Frequenza di campionamento max: 10MHz
- Attenuazione (in stopband): 40 dB.

**Codice sintetizzabile sia in ASIC che su FPGA**

Il filtro sarà ottimizzato in attenuazione stop-band

INPUT  
OUTPUT





Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# AI\_MIGHT

Artificial Intelligence methods applied to Medical ImaGes to  
enHance and personalize BNCT Treatment planning

RN – Setareh Fatemi - Grant 5

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte

- Pavia

FTE 2023: 1.5

## Anagrafica di Pavia

- |                    |           |         |
|--------------------|-----------|---------|
| • Setareh Fatemi   | AdR       | 1 FTE   |
| • Silva Bortolussi | PA        | 0.2 FTE |
| • Ian Postuma      | Tecnologo | 0.3 FTE |

# Goal del progetto

## Obiettivi

Il progetto AI\_MIGHT si concentra sull'utilizzo di metodi di Intelligenza Artificiale per il potenziamento dei sistemi di pianificazione del trattamento in BNCT. In particolare si focalizza sull'utilizzo delle Deep Neural Networks (DNN) per la segmentazione automatica di immagini CT ed MRI da utilizzare come input per i TPS in BNCT. Lo sviluppo di un sistema automatico di segmentazione delle immagini diagnostiche permette di agevolare il compito dei medici nel contornare le regioni tumorali, il procedimento di contornazione è solitamente lungo soprattutto quando il numero di immagini da analizzare è molto elevato. Inoltre, il sistema automatico di segmentazione, potrebbe essere di grande aiuto in particolare nella contornazione di immagini MRI che richiedono una expertise maggiore.

## Obiettivi Specifici

1. La creazione di due dataset di immagini, CT ed MRI focalizzate su due tipologie tumorali: i tumori Testa e Collo e il Glioblastoma
2. L'implementazione di un algoritmo di segmentazione delle immagini basato su DNN.
3. L'utilizzo delle segmentazioni automatiche come input di un TPS per la BNCT e il confronto dei risultati ottenuti su immagini di pazienti trattati con BNCT.

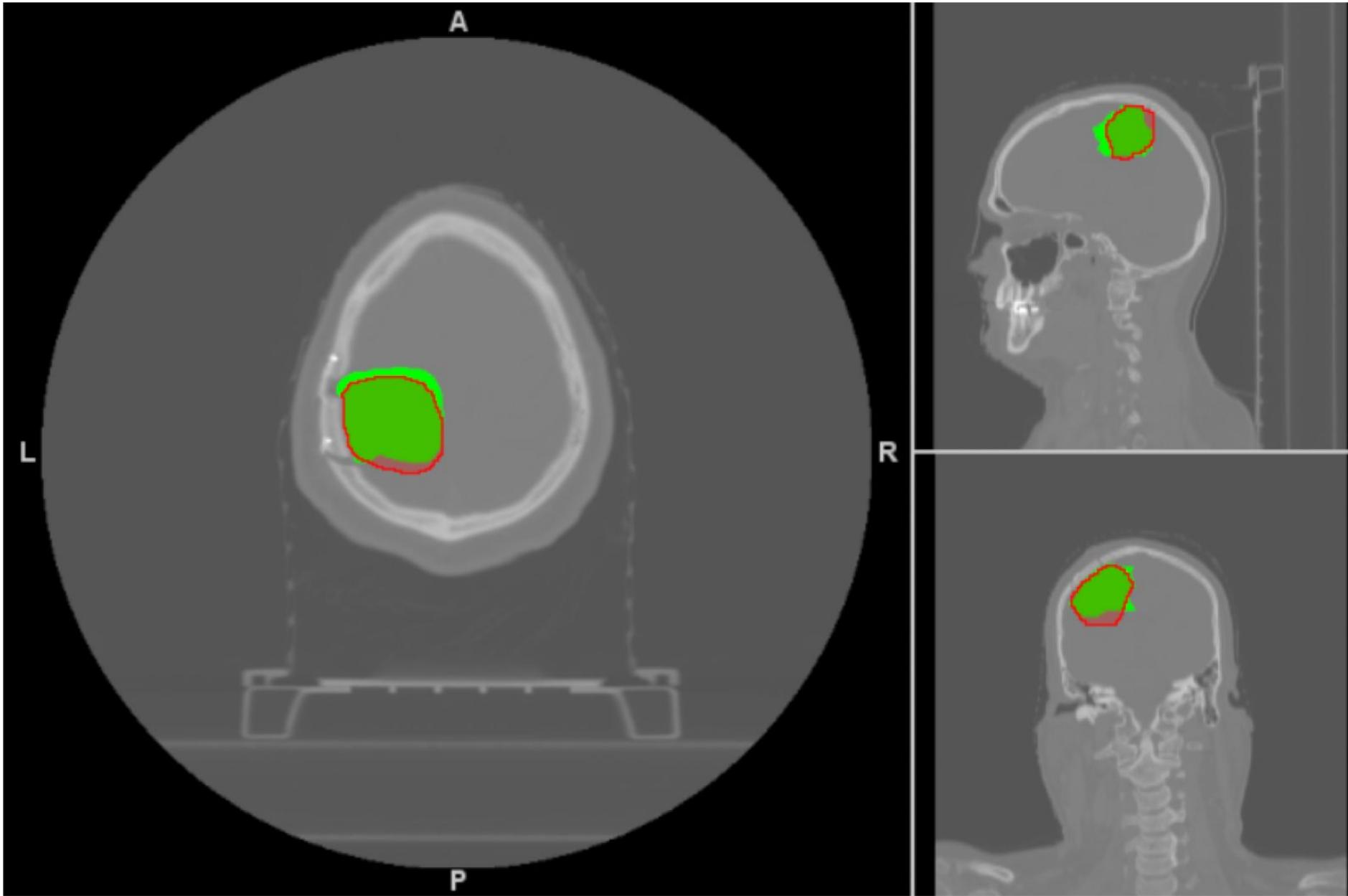
# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

2022-04-30	M1: Pipeline CT per glioblastoma multiforme. Creazione dataset immagini	100%
2022-04-30	M2: Pipeline CT per tumori testa-collo. Creazione dataset immagini	100%
2022-08-31	M3: Pipeline MR per glioblastoma multiforme. Creazione dataset immagini e armonizzazione dati.	100%
2022-08-31	M4: Pipeline MR per tumori testa-collo. Creazione dataset immagini e armonizzazione dati.	100%
2022-12-31	M5: Training nnUnet su dati CT glioblastoma	30% 100%
2022-12-31	M6: Training nnUnet su dati CT tumori testa/collo.	100%

**2022**

**2023**

Due Date	Description	Percentage
2023-04-29	Conclusione del Testing dell'algoritmo di segmentazione su immagini CT	100%
2023-08-29	Implementazione delle immagini CT segmentate come input del TPS e validazione dei risultati.	100%
2023-08-29	Conclusione del Testing dell'algoritmo di segmentazione su immagini MRI	30%
2023-12-31	Implementazione delle immagini MRI segmentate come input del TPS e studio dei risultati.	30%
2023-12-31	Confronto e validazione dei risultati dosimetrici di segmentazione automatica + TPS su immagini di pazienti BNCT con le dosi effettivamente ricevute dai pazienti trattati al Taipei Veterans General	50%



Predicted Volume



Ground Truth

$DC=0.82$

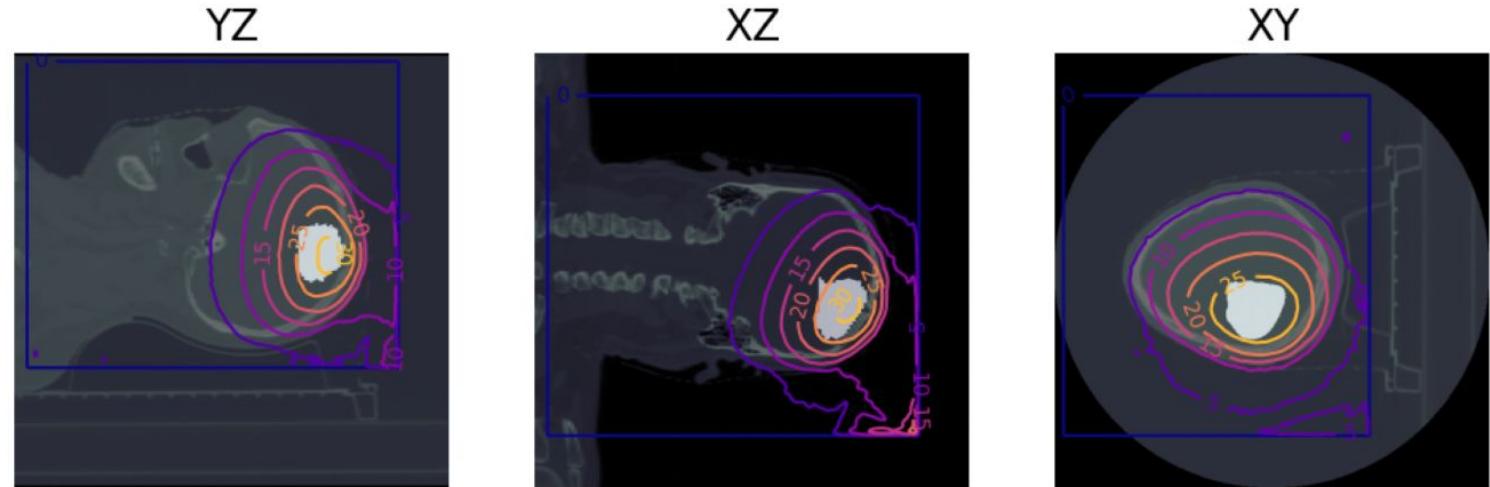
$GMI=0.198,$

$DI=0.152$

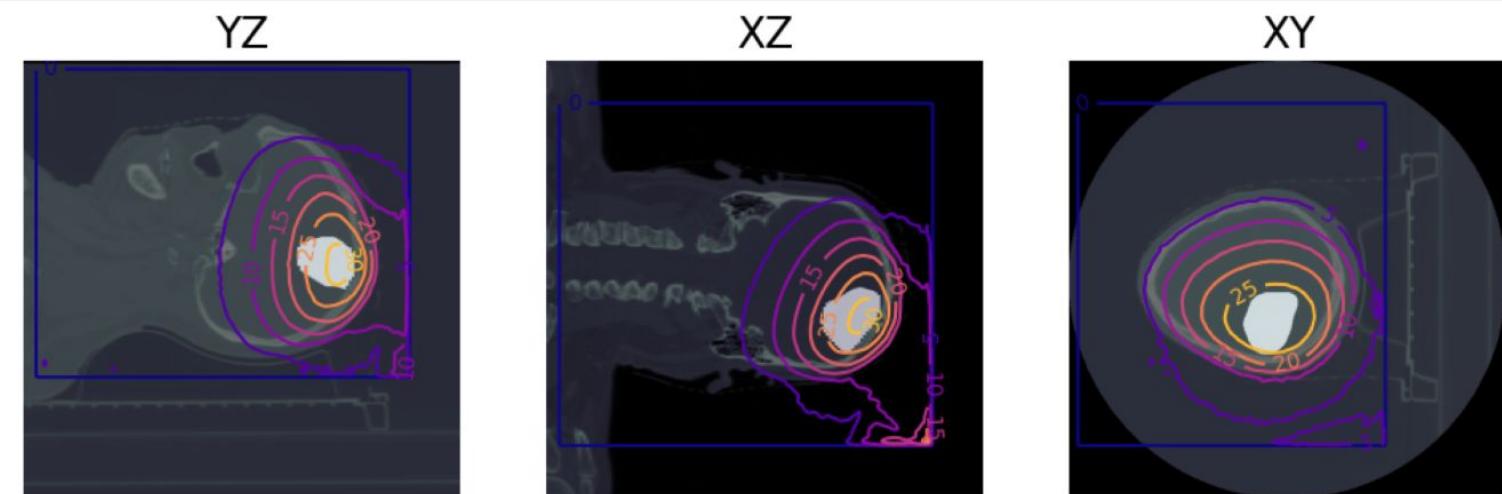
## ISODOSE CURVES GROUND TRUTH

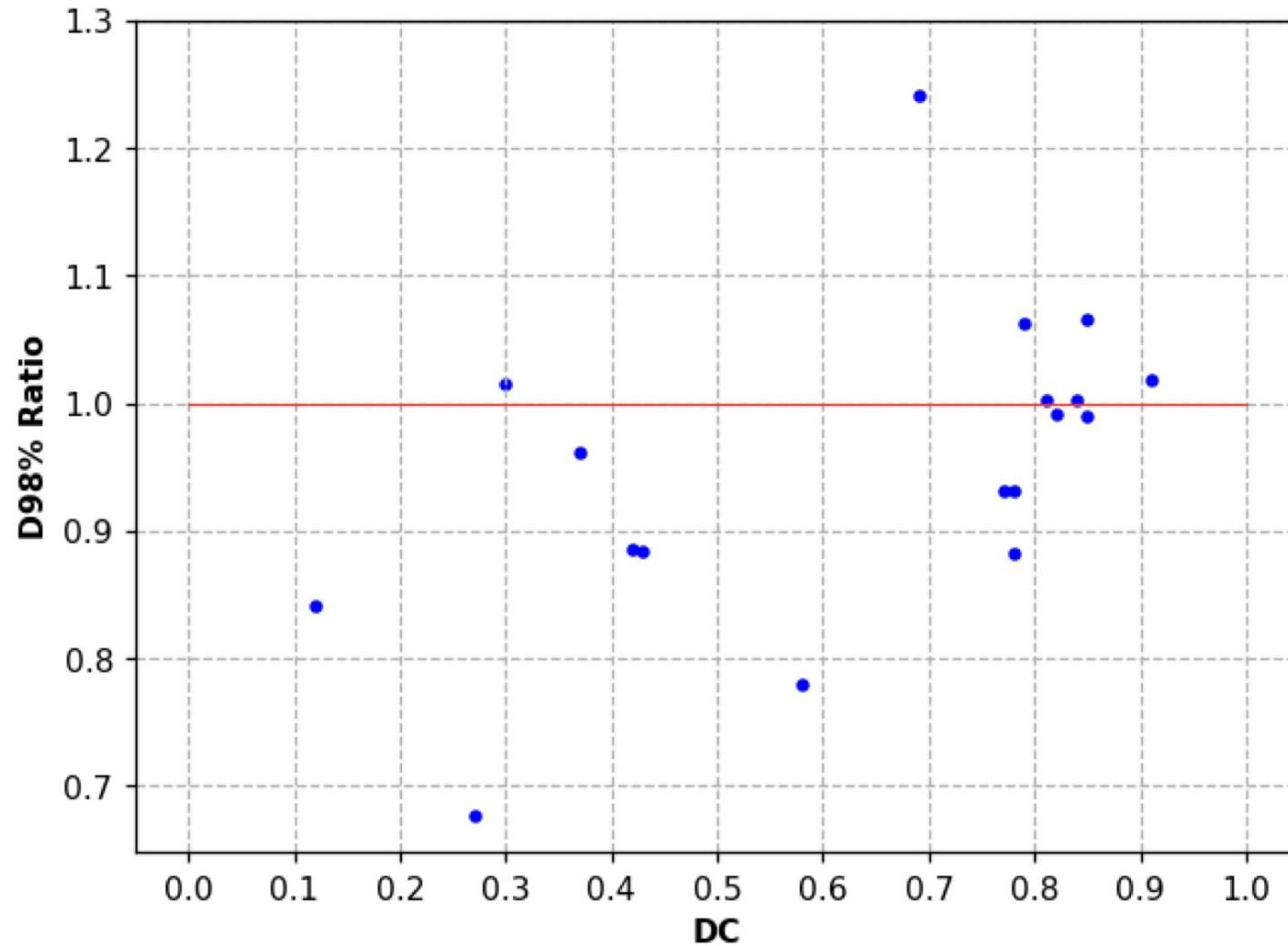
### Isoeffective dose model

## ISODOSE CURVES NN\_SEGMENTATION



	Manual Segmentation	AI Segmentation
Minimum Dose [Gy]	23.33	23.12
Mean Dose [Gy]	28.03	28.39
Maximum Dose [Gy]	30.74	31.10





The training of a nnU-Net assuming the Dice Coefficient as the Loss Function can be efficient in achieving adequate segmented medical images.

For low Dice values, predicting correct dose distributions becomes more challenging.

Improving segmentation by expanding the database and/or working with a different Deep Learning model could improve overall results.

Nonetheless is interesting to study this problem using the dosimetric output for BNCT cases.

# Tesi, congressi e pubblicazioni

## Tesi Magistrali UNIPV

**Cristina Pezzi - Aprile 2024**

*Comparison of dose distributions in BNCT treatment of brain tumors using human or AI-segmented medical images*

**Francesco Morosato - Dicembre 2022**

*Deep neural networks for the automatic segmentation of CT images of Head and Neck tumors: a preliminary study to enhance BNCT Treatment Planning System*

## Congressi

**PTCOG61 - 2023**

*Preliminary results of the automatic segmentation of Head-Neck tumours in CT images using nnUNet to enhance BNCT-TPS*

**ISNCT Young Researchers' Meeting 2022 – hosted by CTF - 2022**

*AI\_MIGHT: Artificial Intelligence methods applied to medical images to enhance and personalize BNCT treatment planning*

*Automatic segmentation of Head & Neck tumours in CT images using an nnUNet to enhance BNCT TPS*



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# ARES

Astronauts' risks by space Radiation in future Exploration missions: simulations and experiments with the new innovative ion Source at CNAO

RN – Ricardo Ramos - Grant 5

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte

- Pavia

FTE 2023: 2.35

## Anagrafica di Pavia

- Ricardo Ramos 0.9 FTE
- Francesca Ballarini 0.2 FTE
- Mario Carante 0.2 FTE
- Cinzia Ferrari 0.4 FTE
- Marco Pullia 0.1 FTE
- Lonardi Ornella 0.1 FTE
- Kourkoumeli Charalampidi Athina 0.05 FTE
- Postuma Ian 0.2 FTE
- Vercesi Valerio 0.2 FTE

# Goal of the project

## Objective

**The main objective of ARES consists of performing simulations and experiments that will allow quantifying the risks related to space radiation exposure by reproducing as closely as possible the peculiar exposure scenarios encountered by astronauts in space.**

## Specific Objectives

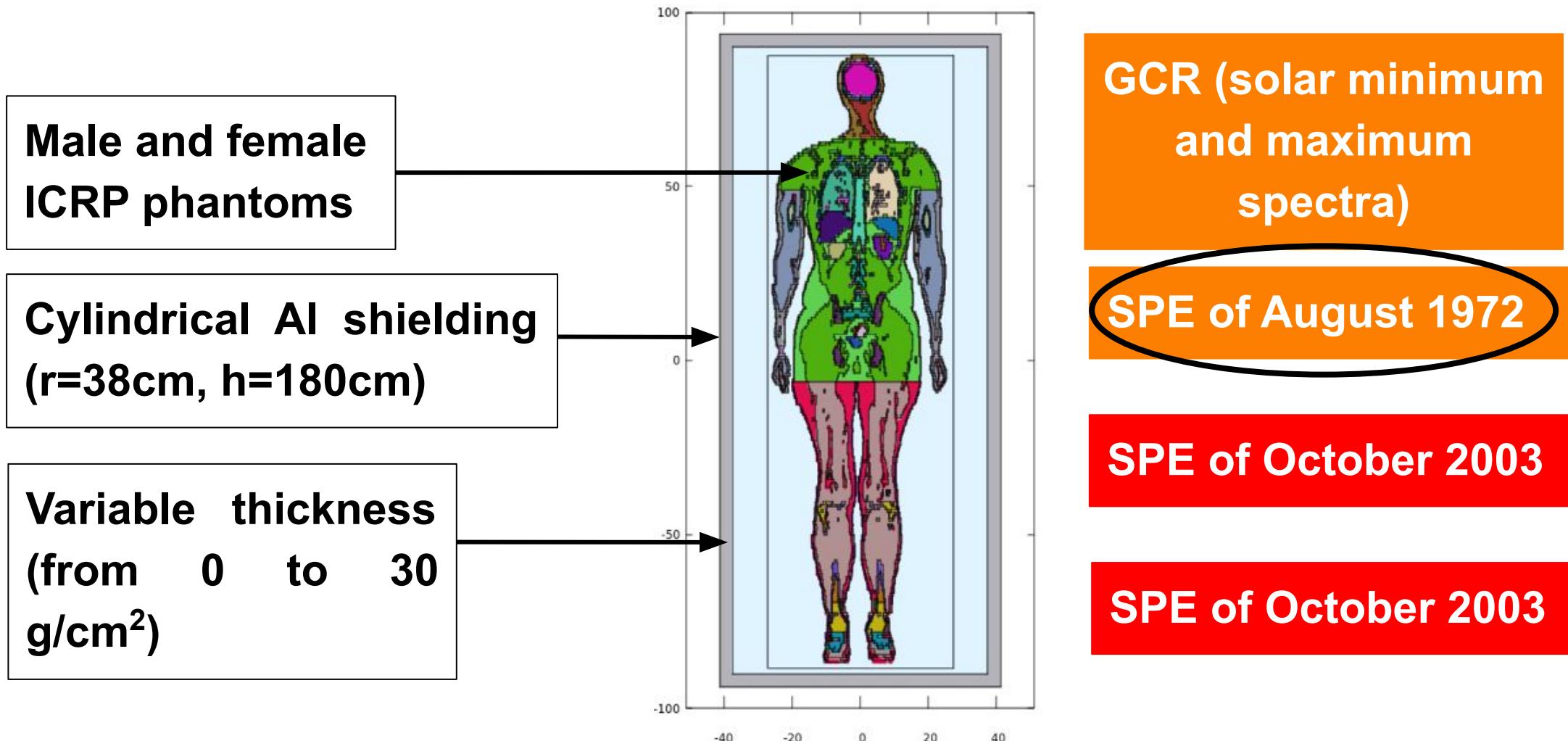
- 1- Calculating distributions of absorbed dose and RBE for different space radiation scenarios.
- 2- Experimental characterisation and parameter optimization of the AISHa ion source.
- 3- Production and analysis of new radiobiological data in the framework of space radiation research to investigate the impact of low dose-rate in cells and tissues.

# Results 2023 – Milestones

- M1**- Calculation of absorbed dose and RBE distributions (and thus, equivalent and effective dose) for different GCR and SPE sources with anthropomorphic phantoms (100 %)
- M2**- Calculation of absorbed dose and RBE distributions for different GCR and SPE sources considering different shielding configurations (100 %)
- M3**- Preliminary verification conditions for experiments (80 %)

# Calculation of space radiation biological effectiveness

- We have implemented the ICRP male and female phantoms in FLUKA.
- Using the interface between BIANCA and FLUKA we have calculated the DOSE and RBE for different GCR and SPE sources for the future Mars and Moon missions



# Example of result: SPE of August 1972

- We have implemented the SPE of August 1972 source in FLUKA and we have calculated the dose and RBE for all the organs of the phantoms

Deterministic effects limits:

NASA and ESA limits  
(30-day limit)

Skin = 1.5 Gy-Eq  
BFO = 0.25 Gy-Eq

Al thickness (g/cm <sup>2</sup> )	Equivalent Dose MALE (Gy.RBE)		Equivalent Dose FEMALE (Gy.RBE)	
	Skin	BFO	Skin	BFO
0.3	18.37	1.66	19.27	1.71
1	10.18	1.29	10.62	1.34
2	5.95	0.96	6.19	1.03
5	2.06	0.47	2.16	0.50
10	0.62	0.19	0.65	0.20
20	0.12	0.05	0.13	0.06

# General results

- The BIANCA model, interfaced with a radiation transport code, provided RBE predictions of cell killing (related to deterministic effects) and chromosome aberrations (related to stochastic effects including cancer). BIANCA allows taking into account that the RBE depends not only on particle type, but also on LET and dose.
- To respect NASA limits, a 650-days Mars Mission should be performed during the solar maximum period. For the SPE of October 2003, a shielding of  $5 \text{ g/cm}^2$  is necessary to respect the limits and for the SPE of August 1972 a shielding of  $10 \text{ g/cm}^2$  is necessary to respect the limits.
- We have planned and studied the feasibility of the future experiments. The cells selected for the experiments were human skin fibroblasts (AG01522) human skin fibroblasts. We have irradiated these cells at LENA (Applied Nuclear Energy Laboratory) in Pavia with a Co-60 source (as a photon reference radiation), in order to produce a photon cell survival curve. The cells were analyzed at the Laboratory of Experimental Surgery of the University of Pavia.

# Talks

1. Calculation of astronauts' doses and comparison with dose limits, Ricardo Luis Ramo et al., International Workshop on the development of Novel Science and technologies in Medical Physics, Nanjing, Cina
2. Calculation of space radiation biological effectiveness by a mechanism-based approach, Ricardo Luis Ramos et al., Workshop SIRR 2023: Status e prospettive della radiobiologia in Italia, Roma, Italia.
3. Caracterización biofísica de haces de iones: estudios de protección radiológica espacial y hadronterapia, Ricardo Luis Ramos et al., Seminario BNCT y mas alla, Buenos Aires, Argentina
4. Space radiation damage: calculation of astronauts' doses and comparison with dose limits, Ricardo Luis Ramos et al., RAD Conference, Herceg Novi, Montenegro

# Publications

1. Ramos, R.L.; Carante, M.P.; Ferrari, A.; Sala, P.; Vercesi, V.; Ballarini, F. A Mission to Mars: Prediction of GCR Doses and Comparison with Astronaut Dose Limits. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 2328. See file in attachments.
2. Ramos R.L. et al, A method to predict space radiation biological effectiveness for non-cancer effects following intense Solar Particle Events, accepted, *Life Sciences in Space Research*.



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# ADMIRAL

**Advanced Dosimetry Methods and In-vitro Radiobiology of Ag-111  
Labeled radiopharmaceuticals**

RL – Antonietta Donzella

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte:

- Pavia (UniBs, UniPv-LENA, INRiM)
- LNL (UniPd, IRCCS (RE), UniSi)
- Padova
- Bologna (UniBo)
- TIFPA (UniTn, Biotech, Cibio)
- LNS (UniCt, CAPiR)

FTE 2023: 4,4

## Anagrafica di Pavia

- Donzella Antonietta (RL) UniBs 0,8 FTE
- Zenoni Aldo UniBs 0,8 FTE\*
- Salvini Andrea UniPv-LENA 0,3 FTE
- Gandini Andrea UniPv-LENA 0,3 FTE
- Zelaschi Fabio UniPv-LENA 0,2 FTE
- Silva Bortolussi UniPv 0,2 FTE
- Giancarlo D'Agostino INRiM 0,5 FTE
- Marco Di Luzio INRiM 0,5 FTE
- Laura Cansolino UniPv 0,4 FTE
- Cinzia Ferrari UniPv 0,4 FTE

# Goal del progetto

## Obiettivi generali

ADMIRAL prosegue ed amplia gli obiettivi del progetto ISOLPHARM valutando l'efficacia diagnostica e terapeutica di un radiofarmaco innovativo basato sul radionuclide  $^{111}\text{Ag}$ . Il programma di ricerca si basa su quattro Task con i seguenti obiettivi. **WP1:** produzione di una molecola radiomarcata con  $^{111}\text{Ag}$ . **WP2:** costruzione di un nuovo microdetector 2D che rivela la radiazione beta, per lo screening di colture cellulari somministrate con radiofarmaci. **WP3:** costruzione e ottimizzazione di un sistema planare per il gamma-imaging. **WP4:** valutazione terapeutica in vitro del  $^{111}\text{Ag}$  mediante esperimenti di sopravvivenza cellulare, sfruttando scaffold che imitano i tessuti, microscopia confocale e  $\beta$ -imaging, e sviluppo di algoritmi di dosimetria Monte Carlo a livello cellulare.

## Obiettivi Specifici di Pavia

Test radiochimici di purificazione di Ag-111 prodotto al LENA di Pavia e **ottimizzazione della procedura di separazione** di Ag-111 con recupero del palladio.

**Produzione di Ag-111** presso il LENA (25 MBq), separazione del radioisotopo dal campione di  $^{110}\text{Pd}$  arricchito e spedizione ai laboratori LNS per calibrazione di un dispositivo di imaging 2D preclinico. Causa guasto al Canale Centrale del reattore la campagna di produzione è stata effettuata in marzo 2024.

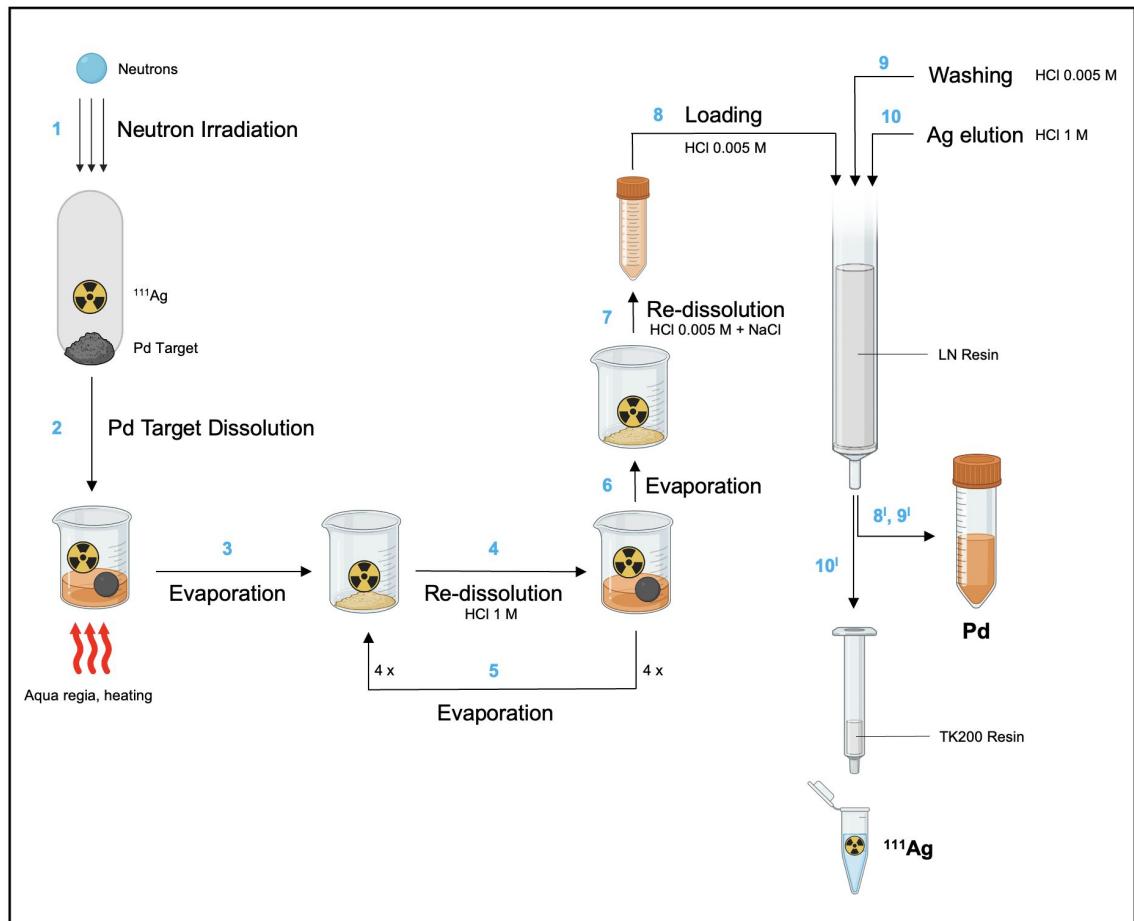
**Modellazione e calcolo Monte Carlo di dose assorbita** in modelli cellulari irradiati da distribuzioni di Ag-111, per confronto tra codici Geant4, PHITS e MCNPX.

# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

- (100%) Ottimizzazione della produzione e della capacità di separazione Ag/Pa
- (100%) Confronto di valutazioni MC di dosimetria cellulare in funzione dell'attività somministrata

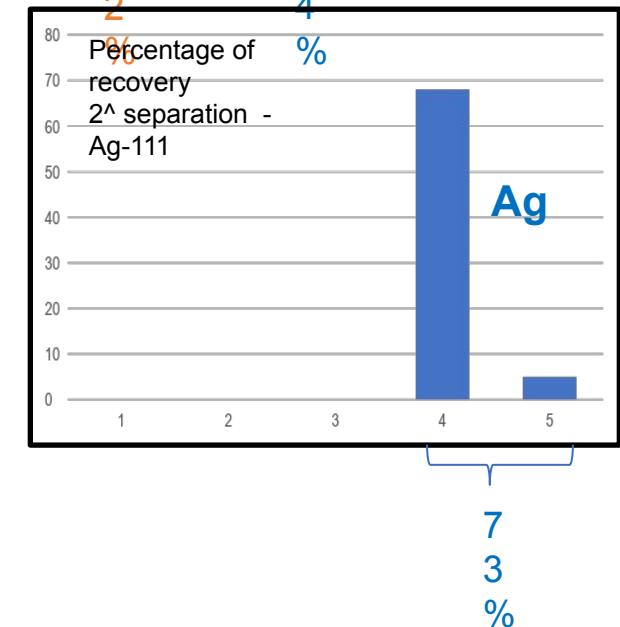
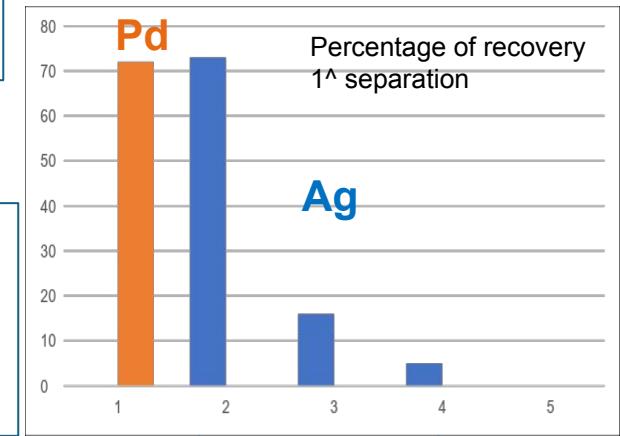
# Separazione radiochimica Ag/Pd

- Campione metallico di  $^{nat}\text{Pd}$  ( $\sim 50$  mg) irraggiato per 2 ore in Canale Centrale
- Due fasi di separazione radiochimica (la seconda solo per Ag)



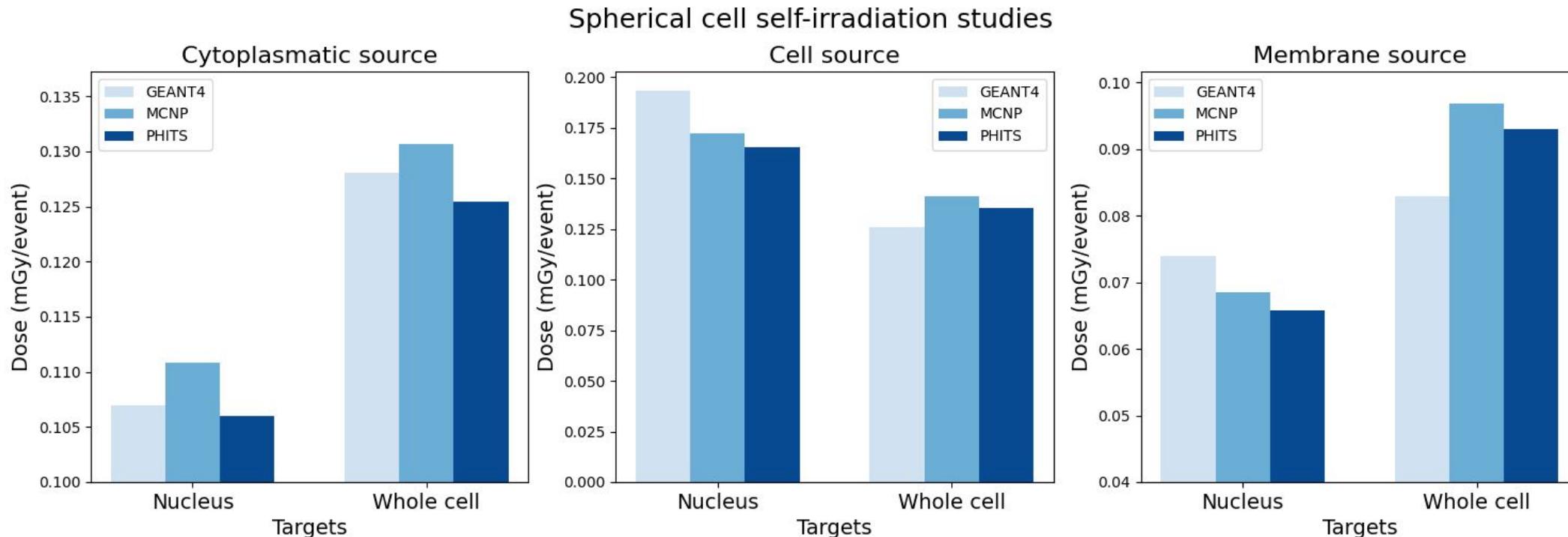
## Procedura:

- Dissoluzione Pd in aqua regia
- Condizionamento della colonna
- Eluizione di Pd e Ag



# Confronto tra risultati di calcoli Monte Carlo di dosimetria cellulare

Calcolo di dose rilasciata nel nucleo o sull'intera cellula per attività di  $^{111}\text{Ag}$  somministrata in modo omogeneo sulla membrana cellulare, nel citoplasma e sull'intera cellula.  
I calcoli sono stati effettuati con GEANT4, MCNP a PHITS.



I tre codici Monte Carlo forniscono risultati compatibili entro il 5%

# Tesi, congressi e pubblicazioni

## Pubblicazioni

- L. Morselli et al., “*Production and characterisation of  $^{111}\text{Ag}$  radioisotope for medical use in a TRIGA Mark II nuclear research reactor*”, Applied Radiation and Isotopes 197 (**2023**) 110798.
- A. Andriguetto et al., “*Low energy radioactive ion beams at SPES for nuclear physics and medical applications*”, Nuclear Inst. and Methods B, 541 (**2023**) 236.
- M. Ballan et al., “*Nuclear physics midterm plan at Legnaro National Laboratories (LNL)*”, European Physical Journal Plus (**2023**) 138:709.
- M. Tosato et al., “*Chromatographic separation of silver-111 from neutron-irradiated palladium target: toward direct labeling of radiotracers*”, EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry (**2023**) 8:43.

## Congressi

- S. Corradetti, “*The ISOLPHARM project at LNL: a new production method of high specific activity medical radionuclides*”, ARCEBS **2023** (International Conference on Application of Radiotracers and Energetic Beams in Sciences), Purulia, India.
- A. Donzella, “*Production and characterization of  $^{111}\text{Ag}$  radioisotope in a TRIGA Mark II nuclear reactor for medical use in the framework of the Italian ISOLPHARM project*”, poster at ARIS **2023** (Advances in Radioactive Isotope Science), Avignon, France.



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# BIOHOT

## **BIOphysical characterization of Helium and Oxygen ion beams for hadronTherapy**

RL – Francesca Ballarini

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte

- Pavia (*RL Ballarini*)
- Napoli (*RN e RL Manti*)
- Roma3 (*RL Antoccia*)

FTE 2023: 2.5

## Anagrafica di Pavia

- F. Ballarini (PA) 0.7 FTE
- M.P. Carante (RTDA) 0.2
- A. Facoetti (CNAO) 0.5
- A. Mairani (CNAO) 0.2
- M. Pullia (CNAO) 0.1
- A. Charalampopoulou 0.8

(dott. IUSS-CNAO)

# Goal del progetto per il 2023 -Pavia

## Attività modellistica

- riproduzione, mediante simulazioni MC (codice BIANCA), dei dati sperimentali sulla sopravvivenza di cellule tumorali e sul danno cromosomico\* in cellule normali irraggiate con fotoni
- previsione di morte cellulare per cellule tumorali irraggiate con fasci monocromatici di ioni He

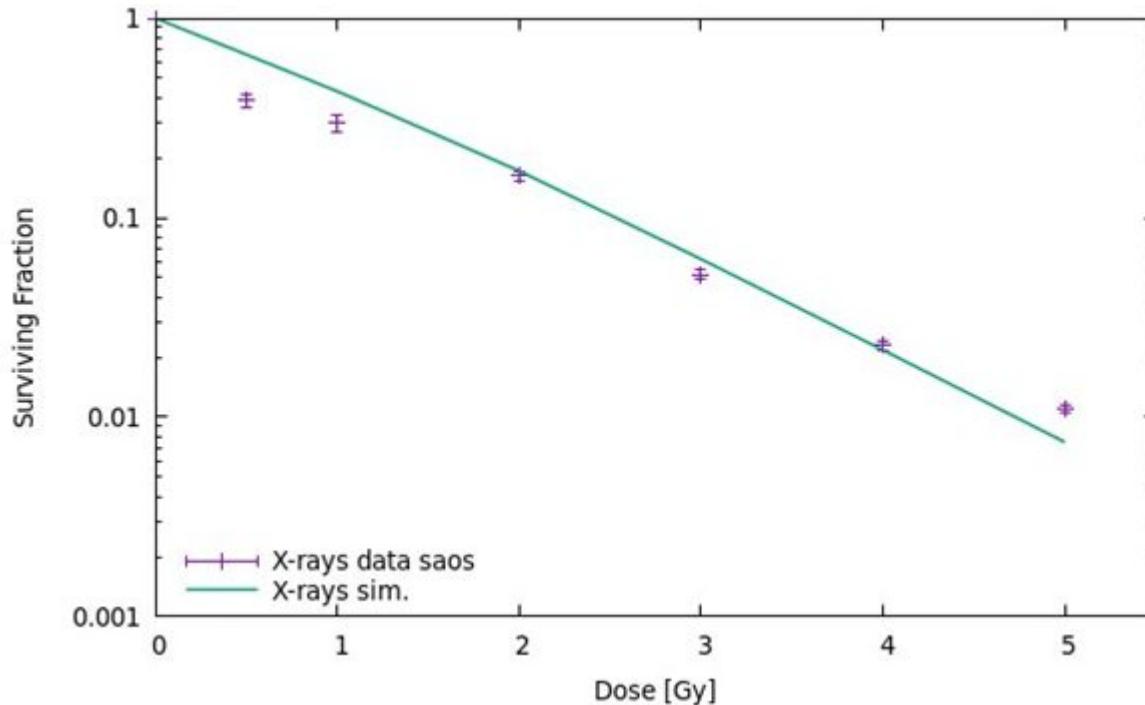
## Attività sperimentale

- quantificazione della “cell migration” per cellule tumorali a seguito di irraggiamento con ioni He (e confronto con fotoni)
- partecipazione agli irraggiamenti per gli esperimenti di sopravvivenza cellulare e danno cromosomico

\*le simulazioni di danno cromosomico saranno effettuate nel 2024 e saranno di un

# Risultati 2023 PV - modelli

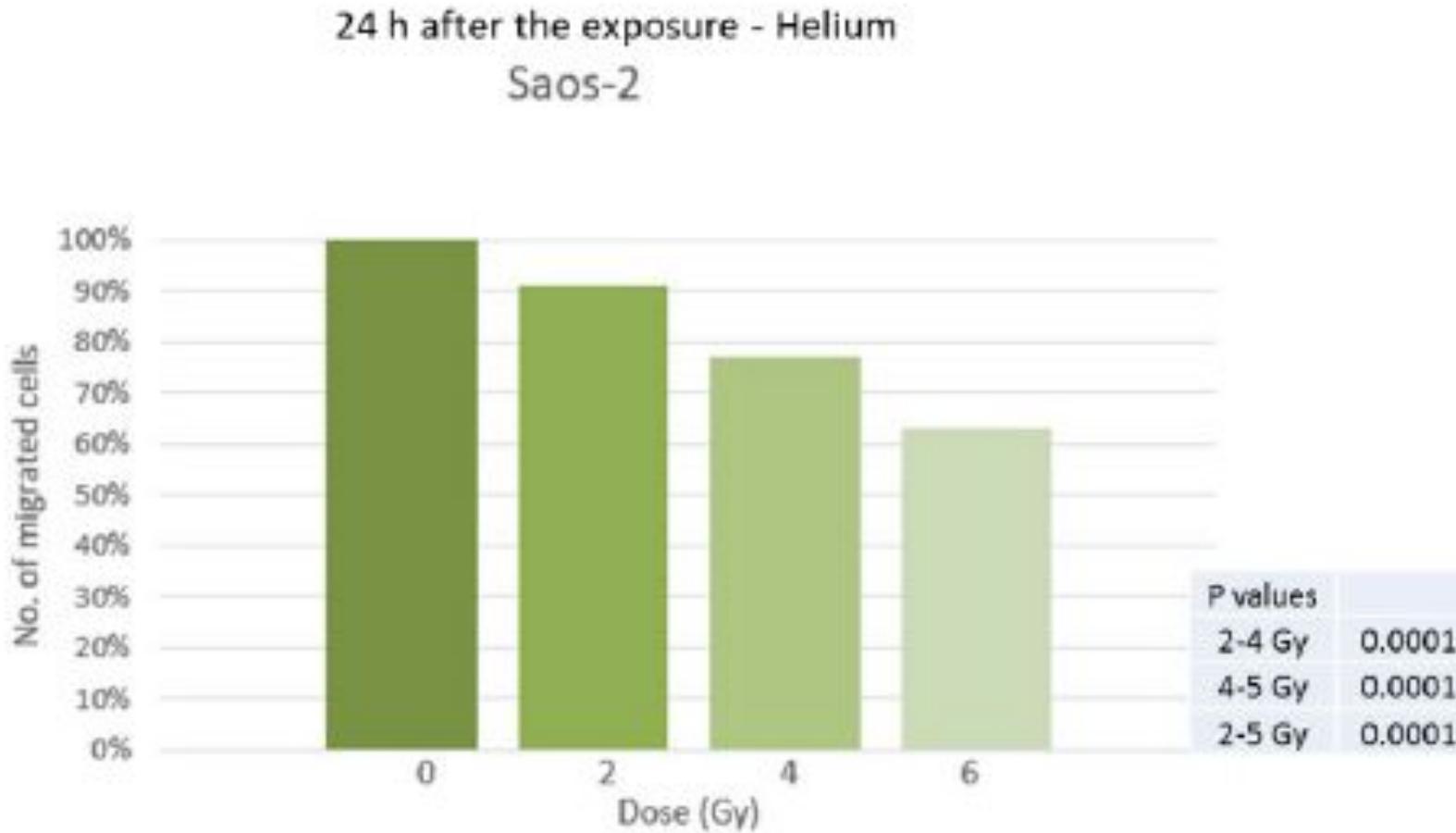
reproduction of osteosarcoma cell survival by the BIANCA simulation code  
*(points= exp. data from irradiations performed at Maugeri Hospital with 6 MV X-rays; line=simulation)*



*the comparison with the photon data allowed us to calibrate the model parameters, which afterwards allowed performing full predictions of cell survival by He-ion beams*

# Risultati 2023 PV -esperimenti

migration of osteosarcoma cells after different doses of He ions:



*while for photons the cell migration increased with dose (results not shown here), for He ions cell migration was found to decrease with increasing dose! this confirms that high-LET irradiation tends to limit the migration of cancer cells, as found by other research groups*

# Tesi, congressi e pubblicazioni

M. Carante, R. Ramos, and F. Ballarini, *Radiation Damage in Biomolecules and Cells 2.0*. Int. J. Mol. Sci. 24(4), 3238 (*open access*)

*N.B.: altre pubblicazioni/abstract in ambito INFN sono state effettuate per la sigla ARES*



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# DISCOVER22

**DNA Damage and Immune System COoperation in VEry low  
Radiation environment (2022)**

RL – Giorgio Baiocco

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte:

Roma 3 (RN)  
Roma 1  
LNGS  
LNL  
Pavia

## Durata del progetto:

2023-2025

FTE 2023 sezione PV : 2.0

## Anagrafica di Pavia 2024:

Giorgio Baiocco	PA	100
Isabella Guardamagna	AdR	50
Leonardo Lonati	AdR	50

# Goal del progetto

## Obiettivi

- To investigate whether a **low dose (< natural background) radiation environment** influences:
  - the **innate immune response** following **radiation-induced DNA damage**
  - the **differentiation** of immature immune cells to **in specialised immune system's cells**
  - **Gene-expression** of genes involved in the **immune response** using **Drosophila Melanogaster** as an *in vivo* organismal model
- To characterize the radiation field in the underground LNGS Lab by means of **microdosimetric measurements**
- To develop a **biophysical model** of a human cell population proliferating in the underground LNGS Lab and subject to radiation-induced DNA.

## Obiettivi specifici

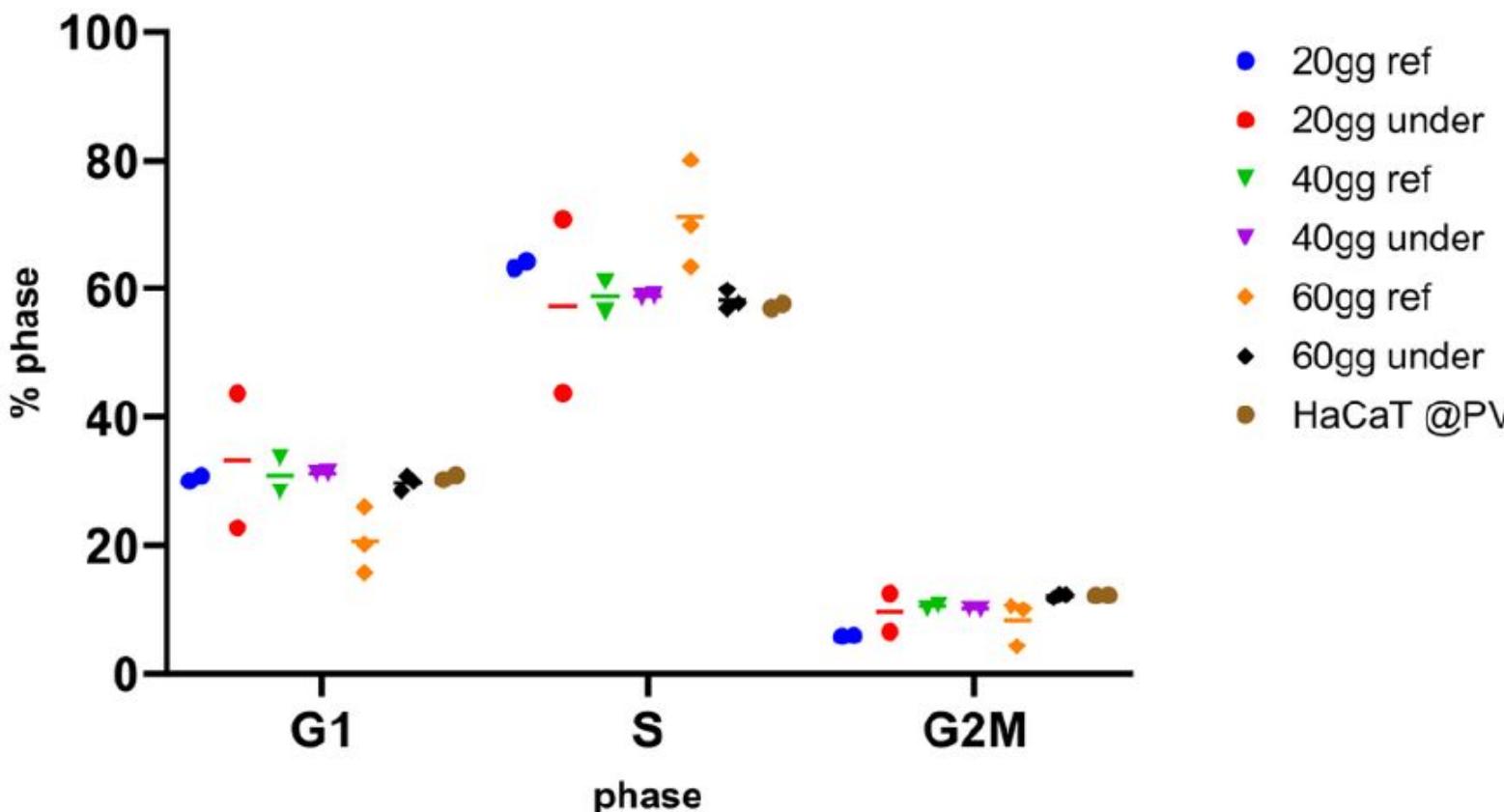
- INFN-Pavia section is in charge of:
  - The development of the **biophysical model** to study the influence of the **low-dose radiation environment** in mechanisms activated by **DNA damage response** with the chosen *in vitro* cell line (HaCaT cells)
  - Data analysis for the study of how the radiation environment influences ***in vitro differentiation of immune cells***

# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

- Le milestone di progetto per INFN-PV sono previste al termine del secondo anno di progetto
- Obiettivi raggiunti: Sviluppo del modello computazionale di ciclo cellulare per la riproduzione della perturbazione delle popolazioni delle fasi del ciclo in seguito a crescita nei due ambienti di radiazione (riferimento, laboratorio esterno, e nell'ambiente di radiazione ridotto, laboratorio sotterraneo dei LNGS) e a seguito di irraggiamento con *challenging* dose. Ulteriore sviluppo del modello in corso per la riproduzione dei dati relativi all'induzione di micronuclei (dati di Roma3).
- Analisi di citometria (misure su campioni da Roma3 presso il Laboratorio di Biofisica delle Radiazioni e Radiobiologia del Dip. di Fisica) – risultati a seguire.
- Inizio sviluppo di approcci analisi dati per lo studio finale dell'effetto sul differenziamento di cellule del sistema immunitario a seconda dell'ambiente di radiazione (dati da Roma 1)

# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

**Analisi di citometria:** % di cellule nelle varie fasi del ciclo (G1, S e G2/M) per diverse condizioni: cellule cresciute per un tempo di adattamento di 20, 40 e 60 gg nelle due condizioni (*ref lab*, o *underground lab*, campioni da Roma3), e per la stessa linea cellulare (HaCaT) mantenuta in coltura nel lab UniPv.



I dati (duplicato) **NON** evidenziano una variazione di popolazione delle fasi del ciclo in dipendenza dall'ambiente di radiazione e dal tempo di adattamento

-> risposta diversa a seguito di irraggiamento ?  
(attesa dati da Roma3)

# Tesi, congressi e pubblicazioni

- *Overview of DISCOVER22 experiment in the framework of INFN-LNGS Cosmic Silence activity: challenges and improvements in underground radiobiology*  
*Frontiers in Physics*, 11 – 2023  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2023.1263338>



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# ENTER\_BNCT

Establishing New Technologies foR BNCT @CNAO  
RL – Silva Bortolussi

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte

- Pavia (PI)
- LNL
- Torino
- LNF
- Ba

FTE 2023: 5.3

## Anagrafica di Pavia

Altieri 0  
Ballarini 0.2  
Bortolussi 0.3  
Ciocca 0.2  
Postuma 0.6  
Protti 0.3  
Alberti 1  
Anselmi-Tamburini 0.3  
Cansolino 0.1  
Deagostino 1  
Ferrari 0.1  
Ferrarini 0.2  
Geninatti-Crich 1

# Goal del progetto

## Obiettivi generali

ENTER\_BNCT si propone di sviluppare alcune tecnologie necessarie per lo sviluppo di una facility clinica di BNCT basata su acceleratore di protoni. Si tratta di: rivelatori per la dosimetria e la misura della qualità del fascio, Beam Shaping Assembly per la formazione del fascio, simulazioni per la dosimetria ambientale, sistemi per la misura del boro in vitro e nel paziente (SPECT), sviluppo di un target di berillio.

## Obiettivi di Pavia

**WP2:** costruzione e caratterizzazione di un prototipo di Beam Shaping Assembly

**WP3:** caratterizzazione di una camera a ionizzazione per la misura della dose gamma nel fascio

**WP4:** studi dosimetrici sul paziente e nell'ambiente della sala di irraggiamento

**WP5:** misura intracellulare del boro

**WP6:** sviluppo di SPECT per dosimetria on-line



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# MATHER3D

MAgnetic hyperthermia and hadron THERapy applied to 3D  
cellular scaffolds

RN –Alessandro Lascialfari

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte

- Pavia
- Milano
- Firenze (da 2024)

## FTE 2023:

PV (7 persone – 2 FTE)

MI (10 persone – 3.4 FTE)

## Anagrafica di Pavia

- Alessandro Lascialfari 0.30 FTE
- Francesca Brero 0.20 FTE
- Angelica Facoetti 0.40 FTE
- Marta Filibian 0.20 FTE
- Margherita Porru 0.50 FTE
- Marco Giuseppe Pullia 0.10 FTE
- Agnese Robustelli Test 0.30 FTE

## Collaboratori esterni

Firenze

Fondazione CNAO Pavia

Fondazione Maugeri

Università di Pavia/IRCCS S. Matteo

# Goal del progetto

## Obiettivi

- **Terapia anti-tumorale (pancreas): studio della azione combinata** di Adroterapia (HT) e Ipertermia (Hyp) e/o Ipertermia magnetica (MFH)
- **Focus su scaffolds tridimensionali (3D) contenenti cellule BxPC3 pancreatiche**, trattate con protoni/ioni carbonio+ MFN/Hyp oppure fotoni + MFH/Hyp

## Obiettivi Specifici

- Nanoparticelle magnetiche: sintesi, caratterizzazione e ottimizzazione
- Scaffolds 3D: scaffolds seeding e uptake delle nanoparticelle
- Trattamento combinato
- Valutazione efficacia del trattamento tramite analisi istologica

## Obiettivi di Pavia

- Caratterizzazione NMR e ipertermica
- Esperimenti presso CNAO
- Quantificazione dell'uptake cellulare
- Scaffolds seeding
- Collaborazione con le altre unità

# Risultati 2023 - milestones (Pavia)

29/04/2023

**Prima sintesi e caratterizzazione delle MNPs costituite da un nucleo magnetico e rivestite con rivestimenti organici biocompatibili.** (Completamento: 100%)

29/06/2023

**Prima preparazione di scaffold 3D con cellule caricate con MNPs** (Completamento: 80%)

31/12/2023

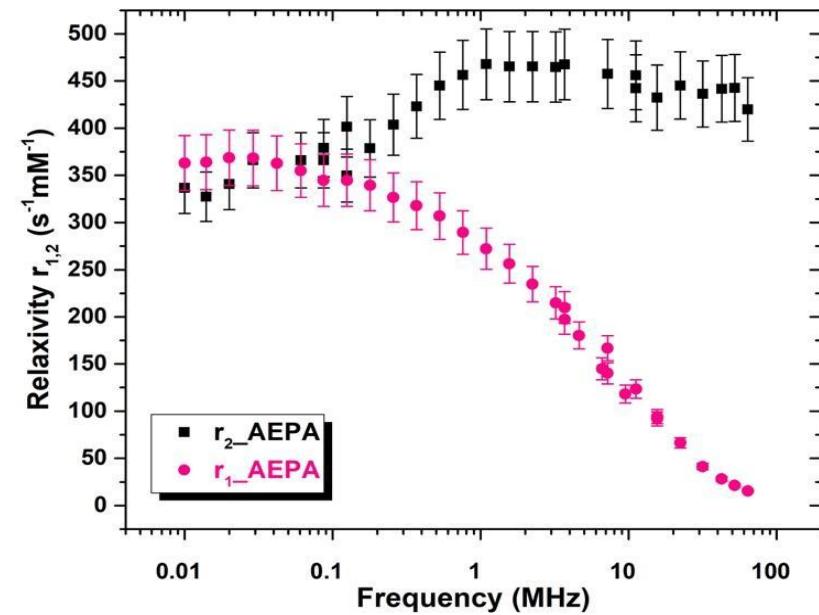
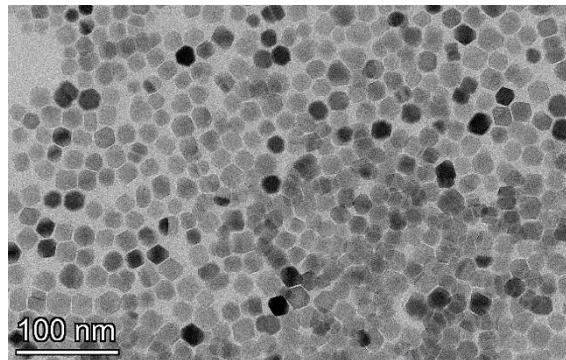
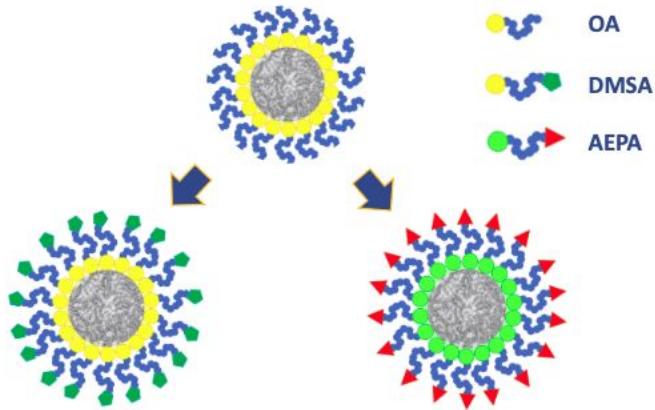
**Irraggiamento degli scaffold con fotoni (2 volte) e protoni (2 volte), combinata o meno con MFH.**  
(Completamento: 50%)

31/12/2023

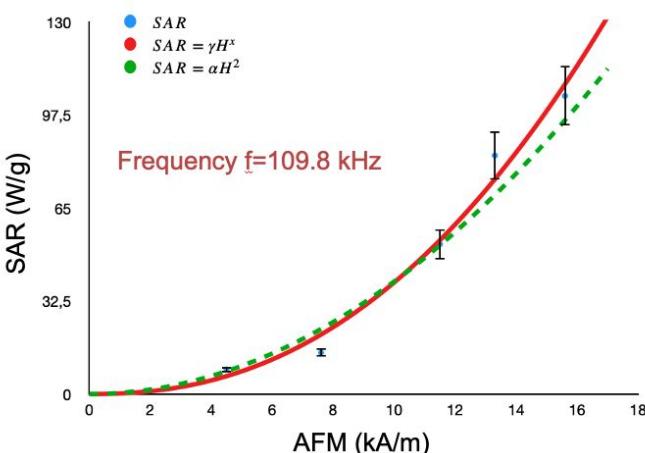
**Primo tentativo di ottenere risultati preliminari sui cambiamenti morfologici delle cellule e, dopo la decellularizzazione degli scaffold, la loro vitalità, sopravvivenza clonogenica, cinetica del DSB-rejoining e apoptosi dopo esposizione a fotoni/protoni/ioni di carbonio e/o MFH.**  
(Completamento: 30%)

# Sintesi e caratterizzazione delle nanoparticelle

**Sintesi di nanoparticelle magnetiche (MNPs) di diametro  $d = 18.6 \pm 0.6$  nm tramite decomposizione termica – funzionalizzazione della superficie con DMSA e AEPA per ottenere MNPs biocompatibili e stabili in ambiente fisiologico**



**Caratterizzazione dell'efficienza ipertermica** - È stato osservato che il maggiore aumento di temperatura  $\Delta T$  (e quindi il SAR) si ottiene nelle condizioni di frequenza 109,8 Hz e campo magnetico 15,56 kA/m, che sono i parametri scelti per il trattamento ipertermico.

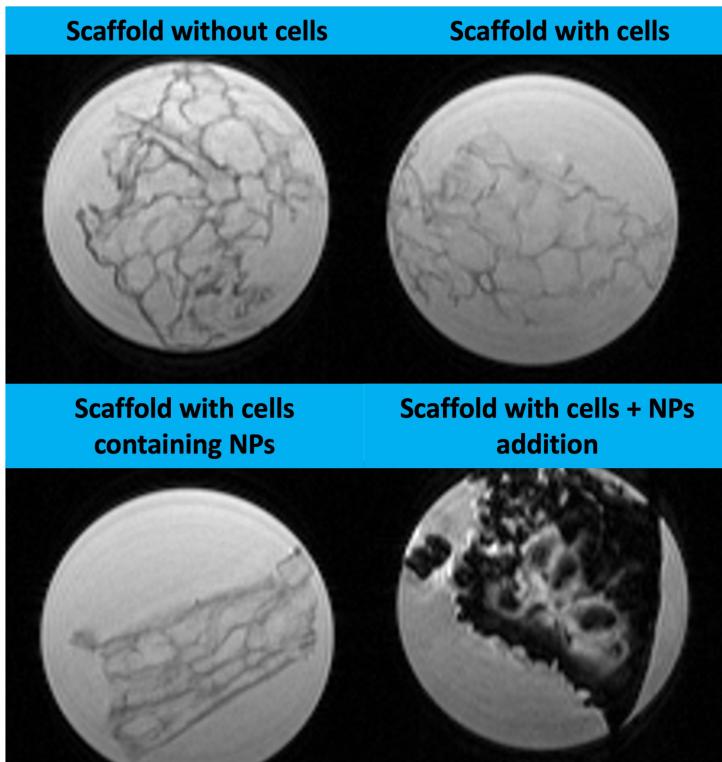


**Studio delle proprietà rilassometriche delle nanoparticelle** – si evidenziano buoni valori di rilassività NMR  $\square$  possibilità di fare tracking delle nanoparticelle nelle cellule

# Preparazione di scaffold 3D con cellule caricate con MNPs

La semina degli scaffolds è stata sviluppata, con le cellule BxPc-3 arricchite con MNPs, seguendo i seguenti passaggi:

- Coltura delle cellule BxPc-3 portate a confluire (75-80%)
- Arricchimento del terreno di coltura con nanoparticelle magnetiche (MNPs)
- Cellule BxPc-3 incubate con terreno arricchito con MNPs per 48 ore (37°C, 5% CO<sub>2</sub>)
- Seminare 10<sup>6</sup> cellule BxPc-3 (contententi MNPs) per ognuno degli scaffold



## Tracking nanoparticelle con MRI per valutazione procedura di semina

Emerge che le nanoparticelle sono visibili solo nel campione in cui le NP sono state successivamente inserite ("Scaffold con cellule + aggiunta di NP"), mentre non è visibile un effetto marcato su T2 né sono visibili agglomerati esterni di NP nel flacone contenente lo scaffold con "Scaffold con cellule contenenti NP".

- Per i prossimi esperimenti di irraggiamento + ipertermia, le nanoparticelle verranno aggiunte alle cellule BxPc-3 dopo la semina degli scaffold.

# Irraggiamento con Fotoni su Scaffold 3D con Cellule BxPc-3 e/o nanoparticelle e/o Ipertermia & valutazione efficacia trattamento

## Esperimenti con fotoni (2)

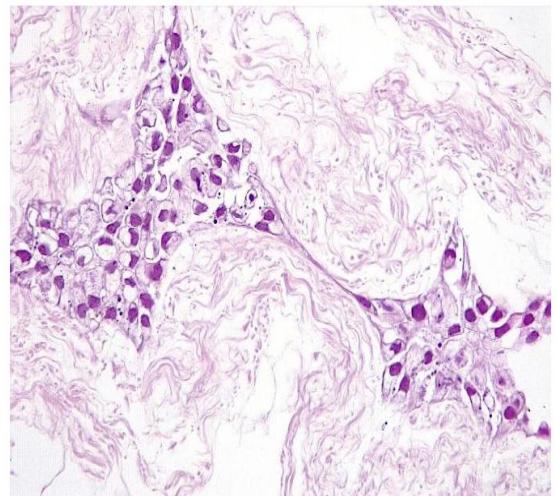
17/18 Luglio 2023 - 14/15 Novembre 2023

### Dosi di Fotoni

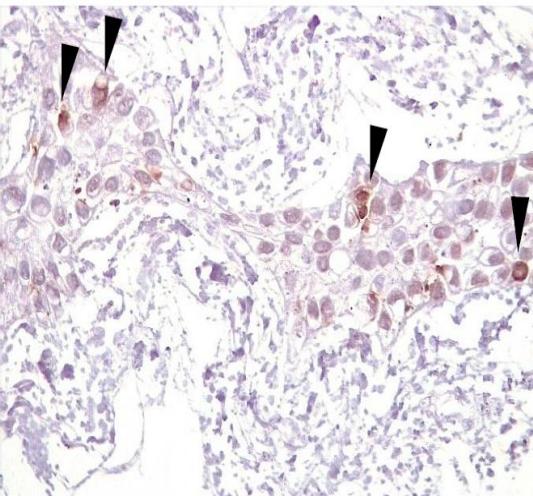
0 Gy - 2 Gy - 4 Gy

### Valutazione del Trattamento

Valutazione istologica 48 ore post trattamento e 15 giorni post trattamento



PL 23\_241.12\_HE\_40x



PL 23\_241.12\_yH2AX\_40x

Scaffold colonizzato da cellule BxPc-3 con nanoparticelle, senza fotoni e con ipertermia, colorato con  $\gamma$ H2AX

**La valutazione istologica e immunoistochimica degli scaffold ha rivelato un aumento della colonizzazione e della degenerazione cellulare nel tempo** in varie condizioni sperimentali (con o senza irraggiamento e/o ipertermia), con un modello di colonizzazione prevalentemente superficiale e potenziali implicazioni per i processi rigenerativi.

# Tesi, congressi e pubblicazioni

## TALKS/POSTERS A CONGRESSI

1. EU Scientific Seminar on Radiation protection issues in modern external beam radiotherapy, Luxembourg, Luxembourg - Cancers treated with hyperthermia (A. Lascialfari)
2. 2023 European Summer School on Magnetism, Madrid, Spagna - Different shaped and sized MNPs: insights into their possible contribution to the  $^1\text{H}$ -NMR relaxation (M. Porru)
3. Euromar 2023, Glasgow, UK - INSIGHTS INTO THE COATING EFFECTS ON NMR RELAXATION PROPERTIES OF IRON-OXIDE BASED NANOPARTICLES (F. Brero)
4. AIFM 2023, Firenze, Italy - Iron-oxide based magnetic nanoparticles: shape, size and coating effect on their efficiency as MRI contrast agents and MFH agents (M. Porru)
5. Euromar 2023, Glasgow, UK - Iron-oxide based MNPs: shape and size effect on their  $^1\text{H}$ -NMR relaxation properties (M. Porru)
6. Seminari, Mortara (PV), Italy - LA FISICA IN BIOMEDICINA: ASPETTI DI FONDAMENTO E APPLICAZIONI (A. Lascialfari)
7. Congresso AIF, Pavia, Italy - La Risonanza Magnetica Nucleare : aspetti classici e quantistici (A. Lascialfari)

## PUBBLICAZIONI

1. Brero, Francesca, et al. "1H-NMR Relaxation of ferrite core-shell nanoparticles: Evaluation of the coating effect." *Nanomaterials* 13.5 (2023): 804.
2. Brero, F., et al. "Iron oxide nanoparticles as agents for combined therapy and magnetic resonance imaging." *IL NUOVO CIMENTO C* 46.4 (2023): 1-4.
3. Brero, Francesca, et al. "Proton therapy, magnetic nanoparticles and hyperthermia as combined treatment for pancreatic BxPC3 tumor cells." *Nanomaterials* 13.5 (2023): 791.
4. Arosio, Paolo, et al. "The effect of size, shape, coating and functionalization on nuclear relaxation properties in iron oxide core-shell nanoparticles: a brief review of the situation." *Dalton Transactions* 52.12 (2023): 3551-3562.



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# NEXT\_AIM

NEXT\_Artificial Intelligence in Medicine  
RL – Alessandro Lascialfari

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte

- Pisa (RN – A. Retico)
- Bari
- Bologna
- Cagliari
- Catania
- Ferrara
- Firenze
- Genova
- LNS
- Milano
- Napoli
- Padova
- Pavia

## Anagrafica di Pavia (2023)

Ballante Elena	0.2
Barzaghi Leonardo	0.3
Brero Francesca - postdoc	0.3
Figini Silvia, PO	0.2
Filibian Marta – tecnico D	0.1
Lascialfari Alessandro-PO	0.2 <b>RL</b>
Negri Andrea-PA	0.1
Porru Margherita – PhD	0.1
Postuma Ian- tecnologo	0.2
Protti Nicoletta- PA	0.1
Robustelli Test Agnese - PhD	0.2

FTE 2023: 2

# Goal del progetto

## Obiettivi generali

**Development of robust and explainable Artificial Intelligence (AI) algorithms and their validation on realistic cases in the medical field.**

Indeed, a wide variety of AI-based algorithms have already been developed to analyze medical images and data. Their potential to improve clinical workflows has not yet been fully realized due to:

- Lack of robustness or generalizability of the models
- Lack of transparency.

## Obiettivi di Pavia

- Continuation of the study on COVID-19 (lung).
- Deep Learning to quantify fat fraction and water T2 value in facio-scapulo-humeral muscular dystrophy, to observe the disease progression (Mondino).
- Study of lung tumors (BlueSky, S. Matteo): radiomic features vs treatments.
- MRI+CT on the lung: comparison between different software and between MRI and CT.
- Instructions on available software resources and their usage.
- Instructions for the release of the software package.

# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

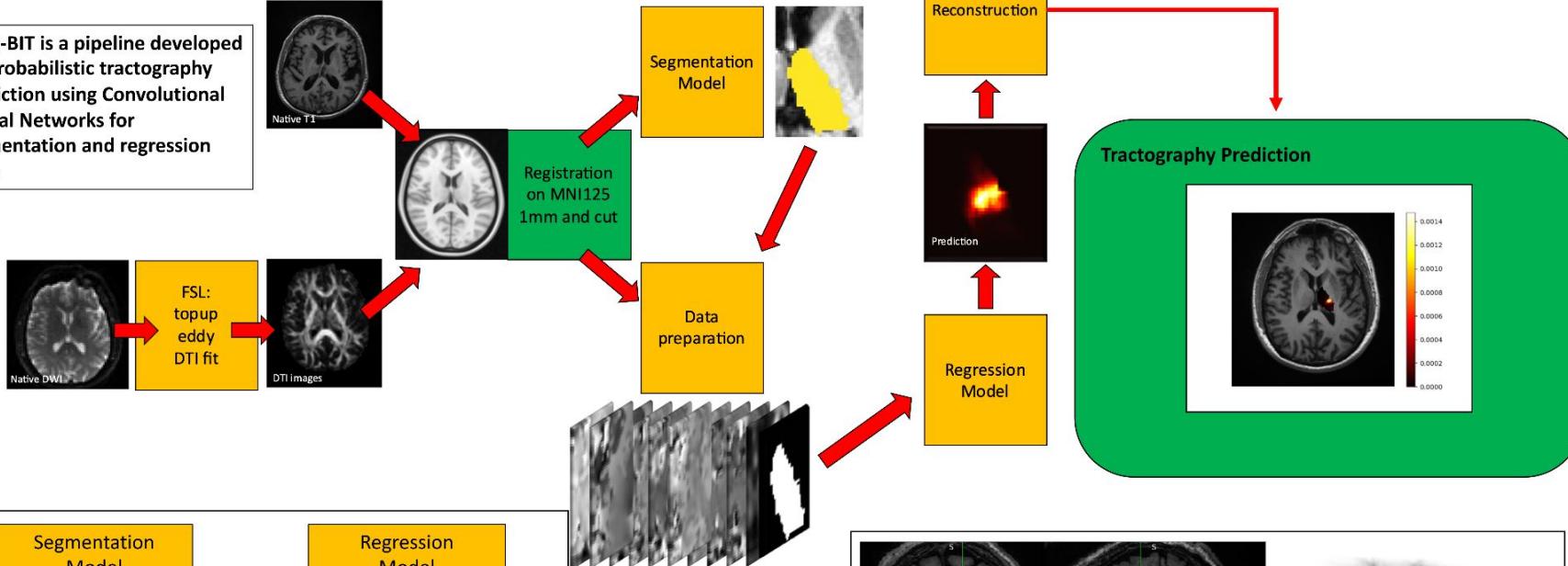
2023-12-31	M3.2 Implementation of robust pipelines and explainability algorithms in at least three different use cases	WP3. More than three different use cases implemented in WP3 have deployed <b>robust pipelines to handle small datasets or integrated an XAI technique in medical data analysis, or both</b> . The analysis of X-ray and CT images of COVID patients has been completed, resulting in the publication of several papers with the participation of many next_AIM units and radiologists who contributed to this task [Lizzi et al, Scapicchio et al, Verzellesi et al, Zorzi et al].
2023-12-31	M4.2 Integration of at least one application per site in nextAIM SW package repository	<b>The software development for implementing the project tasks was carried out by affiliated collaborators in the INFN baltig git repository:</b> <a href="https://baltig.infn.it/nextaim">https://baltig.infn.it/nextaim</a> . Examples on how to contribute to the repository and how to access available computing resources for running ML models were provided to software developers by WP4 coordinators.  Some developers were accustomed to using GitHub instead of baltig and therefore continued to use that system. In such cases, the link to the GitHub repositories was included on a page on baltig summarizing all contributions related to the next_AIM project. Currently, 7 applications involving developers from 8 out of 13 sites in the next_AIM collaboration have been released on the project repository.
2023-12-31	M5.3 Workshop organization: "AI methods and applications in Medical Physics"	Due to limited travel funds available in 2023 within CSN5, we restricted the opportunity for in-person meetings to a <b>3-day collaboration meeting in February 2023</b> ( <a href="https://agenda.infn.it/event/34599/">https://agenda.infn.it/event/34599/</a> ). We postponed the organization of a broader workshop, open to external participants as well, to 2024.

# NEXT\_AIM: highlights of WP3 activities → WP3 T4 [CT, PI, BO, PV]

Radiomics and DL in tcMRgFUS : **segmentation, tractography maps and thalamus parcellation**

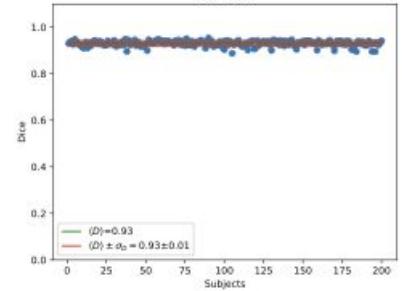
## DELTA-BIT

delta-BIT is a pipeline developed for probabilistic tractography prediction using Convolutional Neural Networks for segmentation and regression tasks

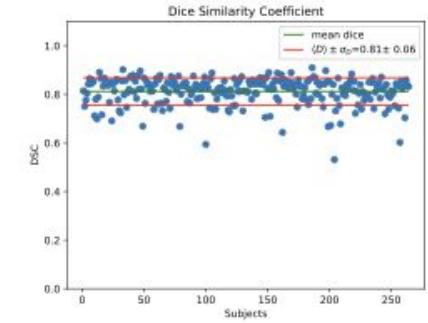


The predictions allows for targeting the region to treat inside the thalamus

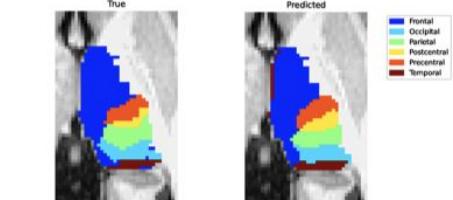
Dice score for thalamus segmentation test result



Dice score for reconstructed probabilistic tractography maps



Thalamus parcellation based on probabilistic tractography maps



## LungQuant: open-access SW tool for COVID-19 lesion detection and structured reporting

[<https://www.openaccessrepository.it/record/76937>]

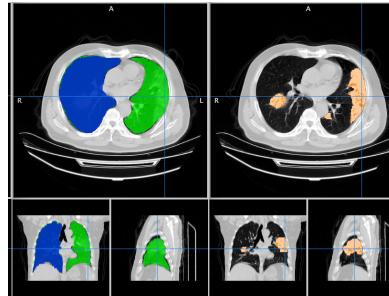


**LungQuant**



[Lizzi F et al IJCARs  
doi.org/10.1007/s11548-021-02501-2.]

2022;17:229–37.



ID	LESION_TYPE_INDEX	BILATERAL_INDEX	BASAL_INDEX
A-0037	0,137	0,447	37
A-0311	0,198	0,041	61
A-0291_0	0,224	0,193	31
A-0327	0,292	0,351	60

$V_{\text{Consolidation}} / V_{\text{Lesion}}$

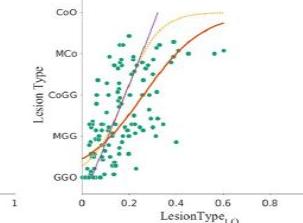
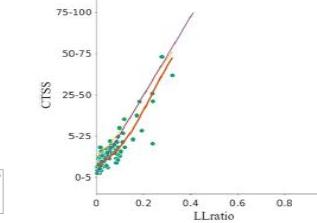
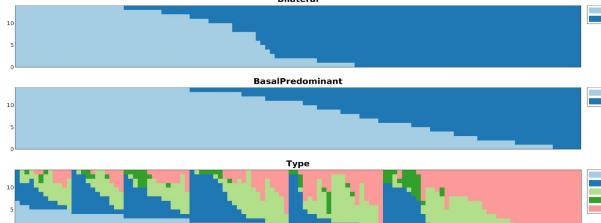
0: unilateral  
1: bilateral

□ 0: basal  
□ 1: apical  
□ 100: apical

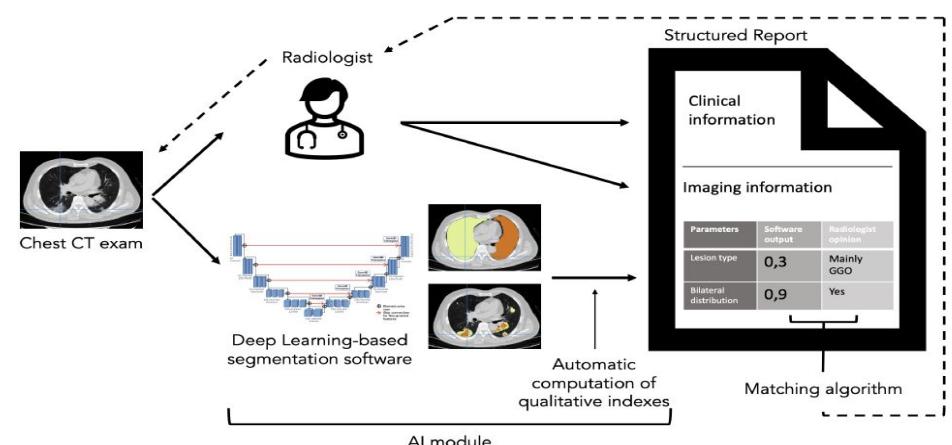
SW output:  
- segmented masks  
- qualitative parameters to describe the lesions

The validation of the LungQuant software output against the qualitative assessment of 14 radiologists from 5 university hospitals (Pisa, Pavia, Florence, Palermo, Milan) has shown:

- Poor agreement among the opinions of radiologists
- A good correlation between the average radiologists' opinions and the software output metrics.



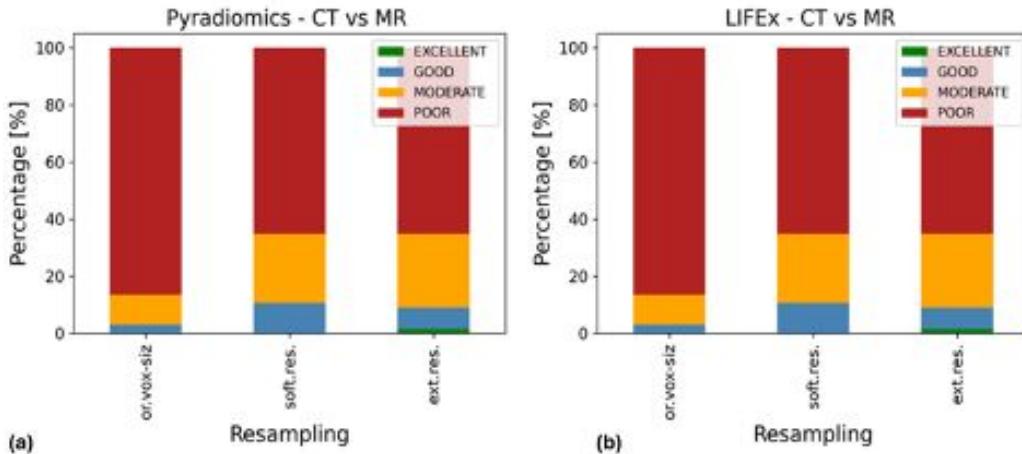
Development of a fully automated pipeline, reconfigurable to detect and characterize other types of lesions (e.g., lung tumors).



# NEXT\_AIM: highlights of WP3 activities → WP3 T8 [PV, PI]

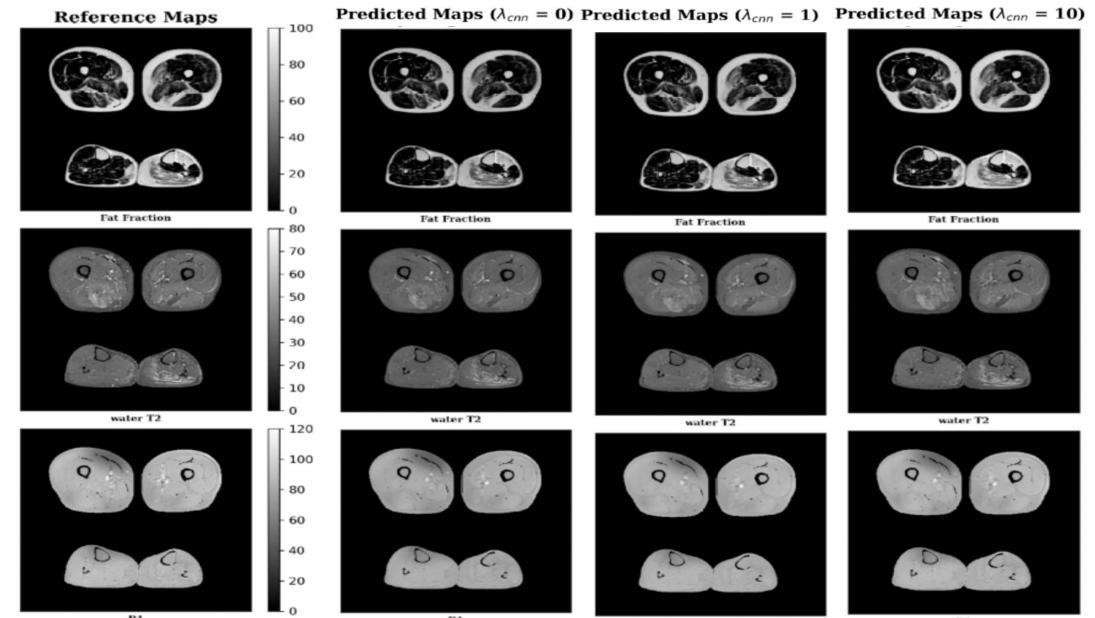
## Radiomics on Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Assessment of agreement between radiomics software (PyRadiomics and LIFEx) for both contrast-enhanced CT and MRI of lung tumors and preliminary evaluation of the existence of stable radiomic features for both imaging techniques.



**RESULTS:** (i) for both imaging techniques, LIFEx and PyRadiomics agreed on average for 90% of radiomic features, with MRI being more influenced by voxel resampling; (ii) CT and MRI contain mostly non-redundant information, but there are shape features and, more importantly, texture features that can be identified by both techniques.

## Deep Learning for fast MR parameter mapping in neuromuscular diseases.

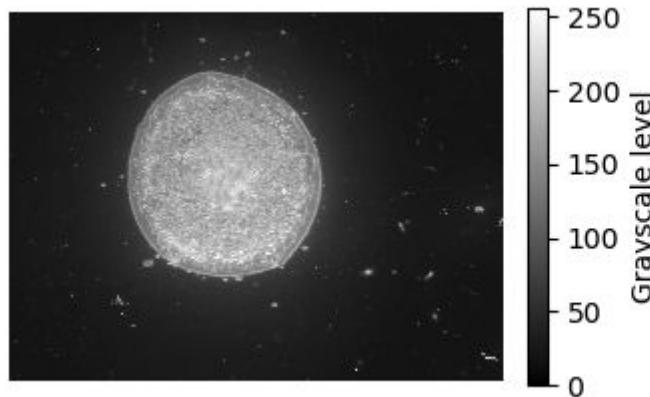
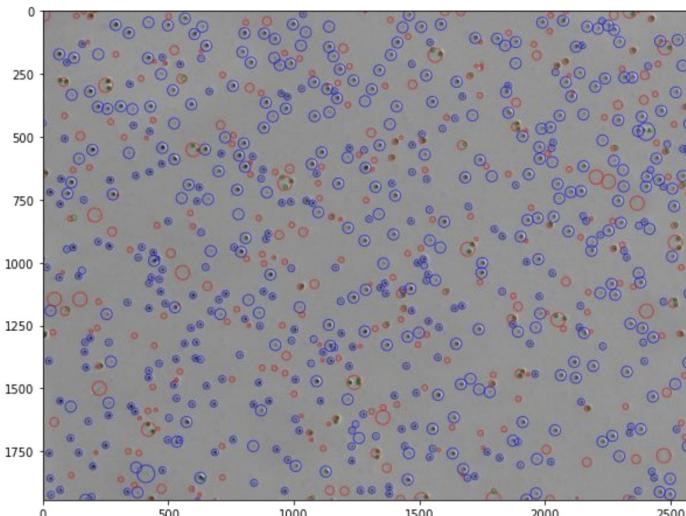


MRI images (lower limbs) of 188 subjects with neuromuscular diseases and 44 healthy controls were collected using a 17-echo MESE sequence. From 2164 images, **fat fraction (FF), water-T2 (wT2), and B1 maps were computed**. The optimized U-Net network translated the input into MR parameter maps, useful for quantifying the severity of neuromuscular disease.

# NEXT\_AIM: highlights of WP3 activities → WP3 T9 [PV]

## Task WP3.T9 ML on Imaging data of $^{10}\text{B}$ uptake tracks

Visual Representation: blue true tracks; green false negative tracks; red false positive tracks

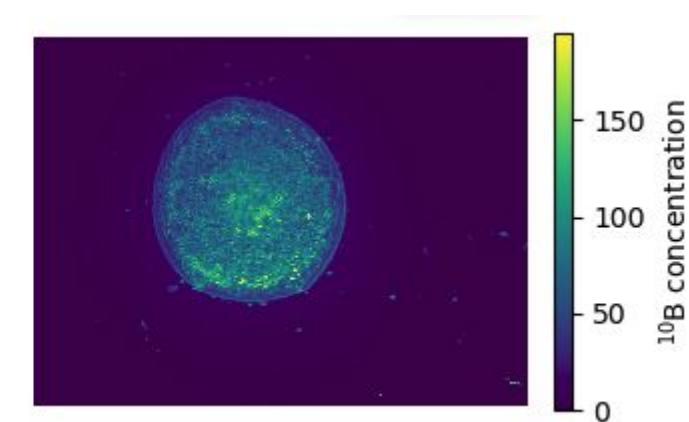
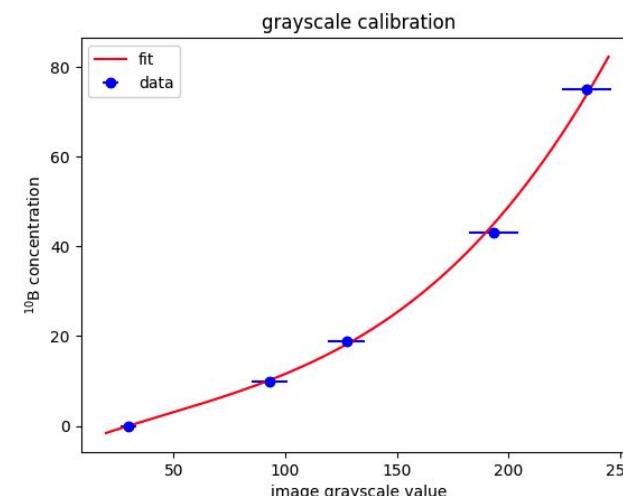


Using models trained in 2022, we compared **the boron uptake measurement estimated by quantitative neutron autoradiography with qualitative neutron autoradiography images**.

Quantitative images are obtained with low neutron fluxes, **allowing track density counting but requiring more time and steps**.

Qualitative neutron autoradiography, with high neutron fluxes, doesn't allow direct track counting. However, dark-field microscopy enables visualization of areas with higher track density, correlated with higher  $^{10}\text{B}$  uptake, as lighter.

Qualitative images were calibrated using the same samples as quantitative imaging, and preliminary results indicate comparability between qualitative and quantitative measurements for samples containing boron between 10 and 60 ppm.



# Tesi, congressi e pubblicazioni

## Tesi

### LM

- 1) Exploring the impact of different implementations of diffusion MRI models on microstructural maps: an application to multiple sclerosis - Giada Tognolini - Universita' Di Pavia
- 2) Quantitative Susceptibility Mapping and  $\chi$ -Separation Methods: how MRI can help us understand Long COVID - Silvia Megalizzi - Universita' Di Pavia

## PhD

- 1) Colelli G., Artificial Intelligence Mathematical Modeling Magnetic Resonance Imaging for Precision Medicine in Neurology Neuroradiology. [PhD dissertation]. [Pavia (PV)]: University of Pavia

## Pubblicazioni

- 1) A multicenter evaluation of a deep learning software (LungQuant) for lung parenchyma characterization in COVID-19 pneumonia, Scapicchio, Camilla et al., EUROPEAN RADIOLOGY EXPERIMENTAL
- 2) Radiomic features and PFS post-PACIFIC in the Blue Sky Observational Study on stage 3 PDL1+NSCLC, Filippi, A. R. et al., RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY
- 3) Quantification of pulmonary involvement in COVID-19 pneumonia: an upgrade of the <i>LungQuant</i> software for lung CT segmentation, Lizzi, Francesca et al., EUROPEAN PHYSICAL JOURNAL PLUS

## Talks

\* BLUE SKY STUDY: RADIOMICS FEATURES AS PREDICTIVE MARKERS OF PROGRESSION-FREE SURVIVAL IN STAGE III, PD-L1 POSITIVE NSCLC, Francesca Brero, Congresso AIFM, Firenze, Italy ; \* Dall'immagine diagnostica al paziente, evoluzione di un trattamento BNCT, Ian Postuma, Incontri del martedì, Pavia, Italy; \* Fast Deep Learning models for Magnetic Resonance Fingerprinting, Raffaella Cabini, Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB & ISMRT 32nd Annual Meeting, Toronto, Canada; \* LA FISICA IN BIOMEDICINA: ASPETTI DI FONDAMENTO E APPLICAZIONI, Alessandro Lascialfari, Seminari, Mortara (PV), Italy ; \* La Risonanza Magnetica Nucleare : aspetti classici e quantistici, Alessandro Lascialfari, Congresso AIF, Pavia, Italy; \* Introduzione al Machine Learning, Ian Postuma, Incontri del martedì, Pavia, Italy; \* MRI and CT images of lung cancer patients: radiomic analysis and features extraction software comparison, Agnese Robustelli Test, AIFM 2023, Firenze, Italy; \* MRI and CT of lung cancer patients: a comparison of radiomic features from different imaging modalities, Agnese Robustelli Test, Euromar 2023, Glasgow, UK; \* Magnetic Resonance Fingerprinting for spinal cord T1 and T2 mapping, Raffaella Cabini, Euromar 2023, Glasgow, UK; \* Multi-messenger Radiomics of lung cancer: preliminary results for radiomic features stability among different imaging modalities and extraction software, Agnese Robustelli Test, Congresso SIF, Fisciano, Italy ; \* Multi-messenger radiomics of lung cancer: preliminary results for radiomic features stability among different imaging modalities and extraction software, Agnese Robustelli Test, 109° Congresso Nazionale SIF, Salerno, Italia ; \* Presentation of International Center of Advanced Computing for Medicine (ICAM), Alessandro Lascialfari, Workshop PhD in Computational mathematics and Decision Sciences, Pavia, Italy ; \* Radiomica: cos'è e perché sta cambiando il mondo dell'imaging, Francesca Brero, XXIX CONGRESSO NAZIONALE SIUMB , Roma, Italy ; \* The LungQuant system: a software tool for the quantification of pulmonary involvement in COVID-19, Fai da te, Ian Postuma, Congresso AIFM, Firenze, Italy



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# REMIX

**Research on Emerging Medical radionuclides from the X-sections**

RL – Andrea Fontana

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte:

- LNL
- PD
- PV
- MI
- FE

FTE 2023: 2.0

## Anagrafica di Pavia

Carante	RU	0.3
Colombi	DOTT	1.0
Fontana	RI	0.7

# Goal del progetto

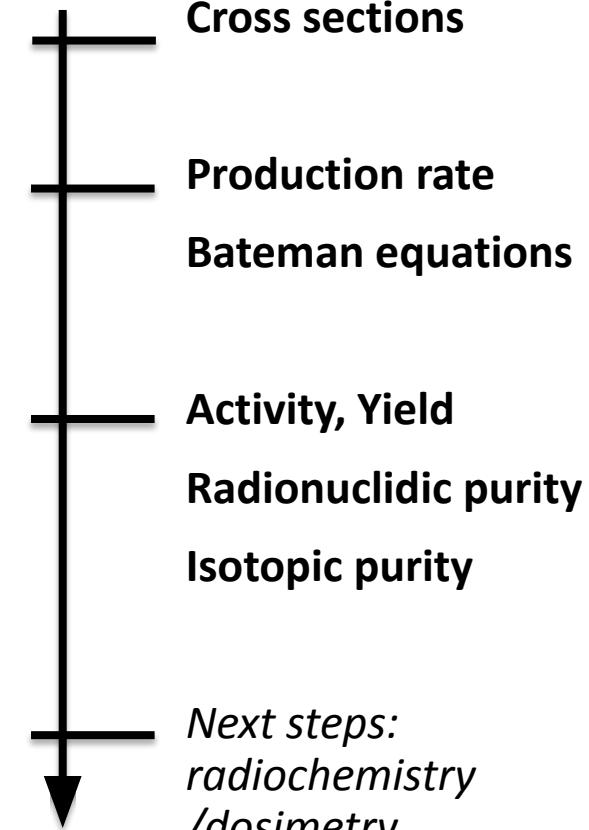
## Obiettivi generali

- The goal of this project is to study the **production routes** of  **$^{47}\text{Sc}$  and Terbium-isotopes** (direct reaction and generator).
- Motivation: **theranostic** applications in Nuclear Medicine

Isotope	Half-life	IMAGING		THERAPY		
		$\beta^+$ E <sub>average</sub> [keV] (I)	x and $\gamma$ with I > 10% (I)	$\beta^-$ E <sub>average</sub> [keV] (I)	Conv. & Auger electrons (>1 keV) E <sub>average</sub> [keV] (I)	$\alpha$ E [keV] (I)
$^{43}\text{Sc}$	3.9 h	476 (88%)	372 (23%)	-	-	-
$^{44}\text{Sc}$	4.0 h	632 (94%)	1157 (100%)	-	-	-
$^{47}\text{Sc}$	3.35 d	-	159 (68%)	162 (100%)	-	-
$^{149}\text{Tb}$	4.1 h	730 (7%)	42–50 (69%), 165 (26%), 352 (29%), etc.	-	32 (85%)	3967 (17%)
$^{152}\text{Tb}$	17.5 h	1140 (20%)	42–50 (65%), 344 (64%)	-	36 (69%)	-
$^{155}\text{Tb}$	5.32 d	-	42–50 (108%), 87 (32%), 105 (25%)	-	19 (204%)	-
$^{161}\text{Tb}$	6.89 d	-	45–53 (39%), 75 (10%)	154 (100%)	19 (227%)	-

- Which **cyclotron** production route guarantees a sufficient **quantity** and **quality** for clinical applications?

## Obiettivi di Pavia



# Risultati 2023 - milestones (Pavia)

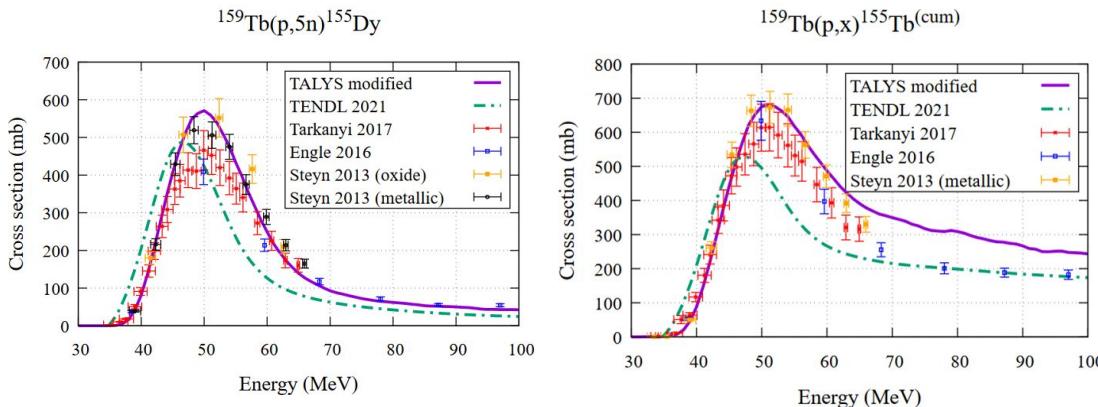
**1:**  
**Talys models**  
**optimization**  
**(python scripts**  
**/MINUIT  $\chi^2$  code)**

- Optical model potentials selection
- Deformation of the involved nuclei → rotational effects
- Pre-equilibrium: exciton model parameters
- Compound nucleus: microscopic models for level density
- Linear energy binning in nuclear de-excitation

Methods used in **all** REMIX analyses  
( $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ).

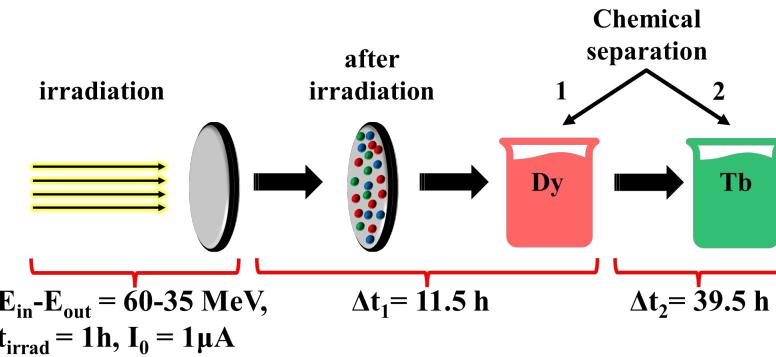
→ Applied to generator reaction:  
 $^{159}\text{Tb}(\text{p},5\text{n})^{155}\text{Dy} \rightarrow ^{155}\text{Tb}$

**2:**  
**Systematic cross sections studies**  
**Radiochemical separation model**



Results presented in Varenna Conference (NRM2023):  
<https://doi.org/10.1051/epjconf/202429211003>

**3:**  
 **$^{155}\text{Tb}$  optimized production studies (Pareto analysis)**



Codice	A (MBq)	IP	RNP
Talys optimized	57.15	0.75	0.997
Isotopia (TENDL)	47.2	0.71	0.976

Further details in Ph.D.thesis:  
[https://iris.unipv.it/bitstream/11571/1489802/2/phd\\_thesis.pdf](https://iris.unipv.it/bitstream/11571/1489802/2/phd_thesis.pdf)

# Pubblicazioni, tesi e congressi

## Articoli:

- F. Barbaro, L. Canton, M. P. Carante, A. Colombi, L. De Nardo, A. Fontana, and L. Meléndez-Alafort, *The innovative  $^{52g}\text{Mn}$  for PET imaging: production cross section modeling and dosimetric evaluation*, Medical Physics 50.3 (2023), pp. 1843–1854. <https://doi.org/10.1002/mp.16130>.
- M. Ballan et al., *Nuclear physics midterm plan at Legnaro National Laboratories (LNL)*, Eur. Phys. J. Plus 138, 709 (2023), <https://doi.org/10.1140/epjp/s13360-023-04249-x>.
- A. Colombi and A. Fontana, *Comparative study of  $^{155}\text{Tb}$  via  $^{155}\text{Dy}$  precursor with p, d and  $\alpha$  beams on natural targets for medical applications*, accepted on Applied Radiation and Isotopes

## Proceedings:

- G. Pupillo et al., *Research on Emerging Medical radionuclides from the X-sections (REMIX): The Accelerator-based Production of  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  and  $^{161}\text{Tb}$* , Journal of Physics: Conference Series. Vol. 2586. 1. IOP Publishing. 2023, p. 012118, <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2586/1/012118>.
- A. Colombi, A. Fontana, and M. P. Carante.  *$^{155}\text{Tb}$  from natural targets: reaction modeling of  $^{nat}\text{Tb}(p,5n)$  and  $^{nat}\text{Gd}(\alpha,x)$* , EPJ Web of Conferences 292, 11003 (2024)

## Talks:

- A. Colombi et al.,  *$^{155}\text{Tb}$  from natural targets: reaction modeling of  $^{nat}\text{Tb}(p,5n)$  and  $^{nat}\text{Gd}(\alpha,x)$* , 16th Varenna Conference on Nuclear Reaction Mechanisms, 11-16 June 2023, oral presentation, Varenna, Italy.

## Theses:

- A. Colombi, *Generator production of  $^{155}\text{Tb}$  from natural targets*, PhD thesis available at [https://iris.unipv.it/bitstream/11571/1489802/2/phd\\_thesis.pdf](https://iris.unipv.it/bitstream/11571/1489802/2/phd_thesis.pdf)



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# SPEYE

Silicon Photomultiplier for EYE

RL – Paolo Walter Cattaneo

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte:

Pavia

Genova

FTE 2023:

## Anagrafica di Pavia

Paolo W. Cattaneo	PR (INFN Pavia)	20%
Andrea Rappoldi	PT (INFN Pavia)	20%
Ilaria Cristiani	PA (Uni Pavia Ing.)	30%
Piero Malcovati	PO (Uni Pavia Ing.)	30%
Paolo Minzioni	RU (Uni Pavia Ing.)	30%
Stefano Ramat	PO (Uni Pavia Ing.)	30%
Gerardo Biella	PO (Uni Pavia Fisiol.)	30%
Mauro Toselli	PO (Uni Pavia Fisiol.)	30%

# Goal del progetto

## Obiettivi generali

L'obiettivo dell'esperimento è il progetto e il sviluppo a livello di prototipo di una protesi visuale basata su SiPMs per restituire la visione alle persone rese non vedenti da danni alla retina.

Il prototipo dovrà essere testato su retine animali ed eventualmente su animali vivi.

## Obiettivi di Pavia

Sviluppo del circuito di alimentazione remoto

Sistema di caratterizzazione dei SiPM in aria e soluzione fisiologica

Simulazione e misure del campo elettrico in aria e soluzione fisiologica

Risposta di cellule e retina a stimoli da micro electrode array (MEA)

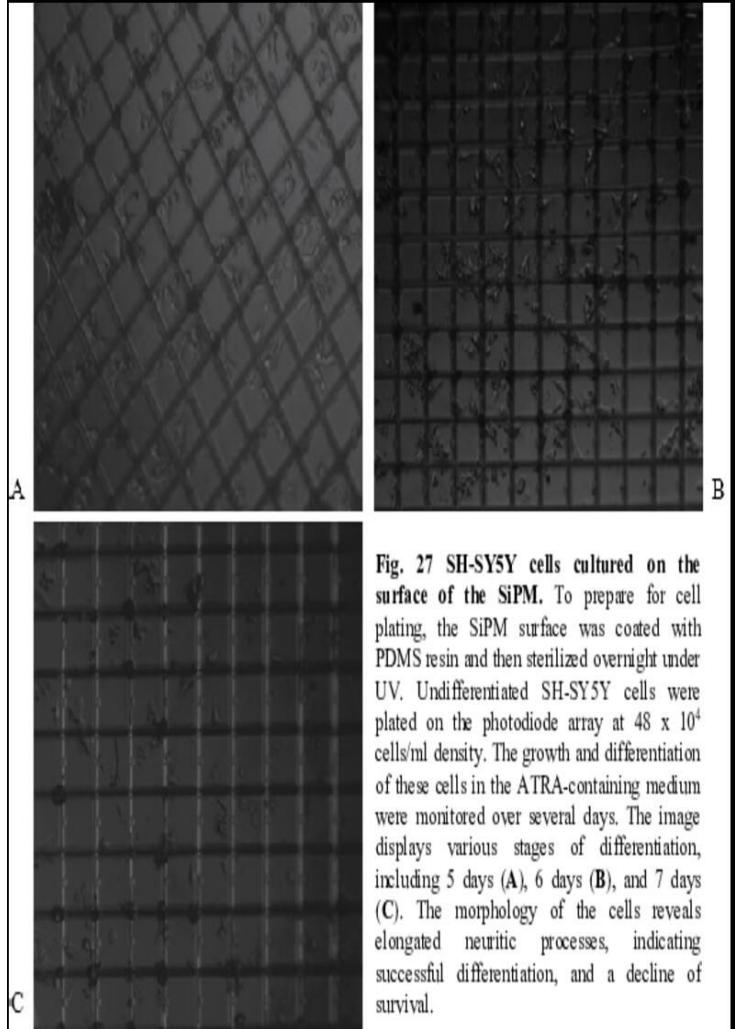
Progettazione di SiPM custom adattati allo scopo

Risposta di retine ai SiPM

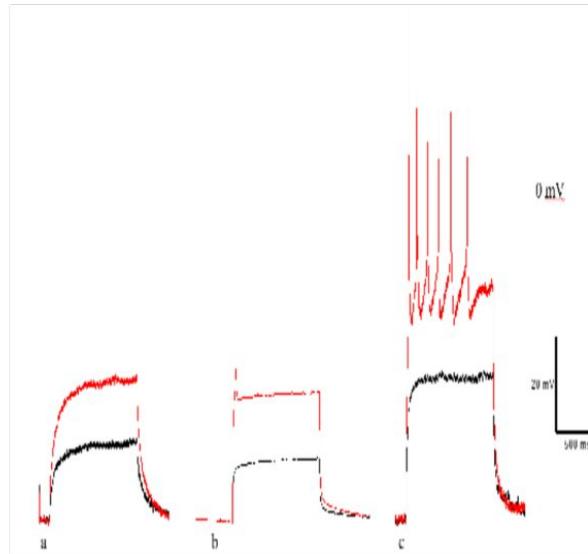
# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

- Sistema per il test di interfaccia con tessuto biologico pronto
- SiPM isolati alimentati per funzionamento in acqua salina
- Caratterizzazione ottica SiPM
- Necessità di usare SiPM ‘nudi’ senza resina
- Cellule piastrate con successo sui SiPM
- Simulazioni del neurone stimolato da segnali svolte
- Progetto dell’alimentatore pronto.
- Isolamento della retina di topi

# Deposizione cellule con successo su SiPM, registrazione attività elettrofisiologica, estrazione retina topo



**Fig. 27** SH-SY5Y cells cultured on the surface of the SiPM. To prepare for cell plating, the SiPM surface was coated with PDMS resin and then sterilized overnight under UV. Undifferentiated SH-SY5Y cells were plated on the photodiode array at  $48 \times 10^4$  cells/ml density. The growth and differentiation of these cells in the ATRA-containing medium were monitored over several days. The image displays various stages of differentiation, including 5 days (A), 6 days (B), and 7 days (C). The morphology of the cells reveals elongated neuritic processes, indicating successful differentiation, and a decline of survival.



**Fig. 25** Current clamp recordings performed on undifferentiated SH-SY5Y cells (a), on SH-SY5Y cells exposed for 17-days in RA (b), and on SH-SY5Y cells exposed for 12-days to RA+BDNF. a) The image shows representative voltage traces recorded from an undifferentiated cell that is unable to trigger. The membrane potential changes, caused by the injection of positive current steps, show an ohmic behaviour both for small (50 pA-black) and for larger current injection (100 pA-red). b) Representative voltage traces recorded in SH-SY5Y cells differentiated with RA. In this cell the injection of 100 pA (red) step current elicits only an abortive action potential, very small in amplitude and unable to overshoot. c) Representative traces showing the voltage response of a SH-SY5Y differentiated with RA and BDNF to 50 pA (black) and 100pA (red) current steps. In this cell injection of 100 pA (red) current step is able to trigger a train of action potential



**Fig. 18** Dissection of mouse eyeball. The iris and the cornea (left) are separated from the back of the eye by cutting toward the limbus. The lens (right) is then pulled out by pressing down the eyecup.



**Fig. 30** Mouse retina isolation procedure. Once the eye globe was extracted from the skull, the connective tissues covering the sclera and the optic nerve were removed (A). Next, by incising toward the limbus, cornea and iris were lifted and separated from the eyecup (B) and the lens was pushed out (B). The eyecup was then cut into 4 pieces to facilitate detachment of the retina from the retinal pigment epithelium. Once isolated, the retina was stretched out (C) and observed under 40x oil immersion objective (D).

# Conferenze

15th Pisa Meeting on Advanced Detectors  
Visual prosthesis based on Silicon PhotoMultipliers: the  
SPEye project

G.Biella et al., NIMA Volume 1048, March 2023, 167935

# Tesi e progetti

Presentazione progetto PRIN PNRR (Novembre 2022)  
(Dr. Paolo Spaiardi-Dr. Paolo Walter Cattaneo)  
Voto 89, finanziamento da 90!!

Borsista semestrale INFN Dr. Arianna Trucco

Tesi di biologia di Greta Albieri  
“Utilizzo della linea cellulare SH-SY5Y per testare in via  
preliminare la biocompatibilità di un innovativo  
fotomoltiplicatore al silicio (SiPM) impiegato per sviluppare una  
nuova generazione di impianti subretinici avanzati.”



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# CHNET\_MAXI

Muonic Atom X-ray and prompt gamma spectroscopy for  
Isotopic analysis for cultural heritage

RL – Alessandro Menegolli

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte

- Pavia
- Milano Bicocca
- Cagliari
- LNS

FTE 2023: 6.3

## Anagrafica di Pavia

- |                        |         |
|------------------------|---------|
| • Alessandro Menegolli | 0.2 FTE |
| • Daniele Alloni       | 0.3 FTE |
| • Riccardo Rossini     | 0.2 FTE |
| • Antonio de Bari      | 0.1 FTE |
| • Fabio Zelaschi       | 0.2 FTE |

# Goal del progetto

## Obiettivi

- Misura dei rapporti isotopici (RI) (in particolare del piombo): potente strumento per la determinazione della provenienza di manufatti antichi. Al momento le tecniche utilizzate in ambito archeometrico sono tutte di tipo distruttivo.
- Obiettivo: studio, tramite irraggiamento di targhette di materiale arricchito negli isotopi 204-206-207-208 del Pb, di tutte le possibili figure di merito:
  - “shift” isomerico dei raggi X muonici del Piombo.
  - le reazioni gamma “prompt” a seguito di cattura muonica semplice o con emissione di neutroni.
  - Radionuclidi attivati aventi tempi di dimezzamento e emissioni gamma caratteristici.
- Si utilizza la tecnica della spettroscopia X di atomi muonici ( $\mu$ -XES), utilizzando il fascio di muoni della facility ISIS (RAL, Didcot, UK).

## Obiettivi Specifici

- Realizzazione di un monitor di fascio per la centratura dei campioni archeometrici (**main task Pavia**).
- Realizzazione di un sistema di rivelazione dei raggi X e gamma compatto, con scintillatori e SiPM.
- Realizzazione di un DAQ per gli array di rivelatori (HPGe, scintillatori) installati al Port 4 di ISIS.
- Implementazione di un codice Monte Carlo e stima sensibilità degli array di HpGe.
- Primi test dei setup a LENA, CNAO e infine ISIS.

# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

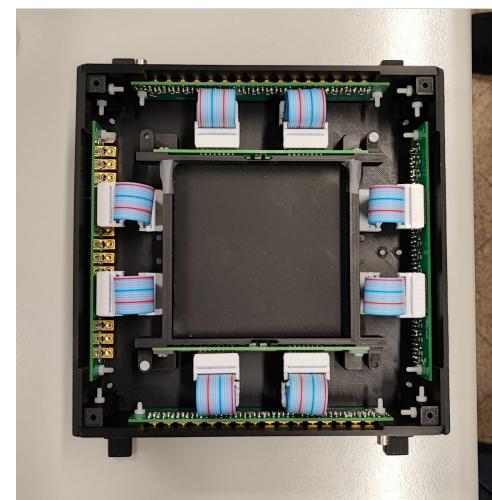
- Item principale di Pavia: realizzazione del monitor di fascio di CHNet\_MAXI basato su 32+32 fibre scintillanti (sezione  $3\text{mm}^2$ ) lette da SiPM, in modalità odoscopio (X/Y).
- Lavori 2023 (fibre): acquisto, taglio, lappatura, coating, test.
- Lavori 2023 (SiPM): acquisto, test, disegno e realizzazione PCB.



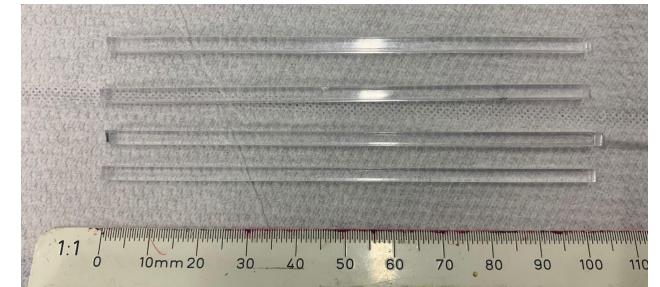
Schede SiPM e connettori: M.C. Prata



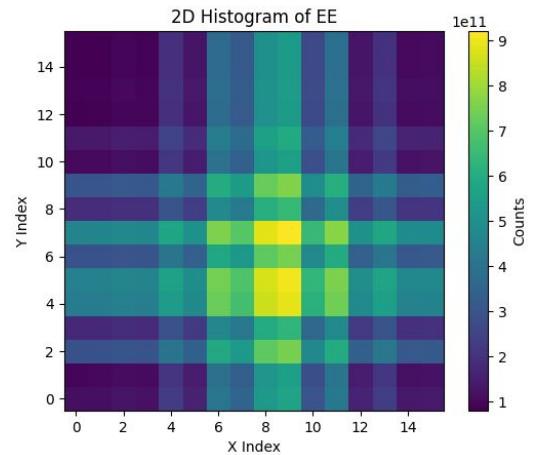
Supporto per test fibre: C. Scagliotti



Detector pronto!  
(Meccanica: INFN-MiB)



Taglio e lappatura: F. Palenzona  
(Dip. Scienze della Terra)



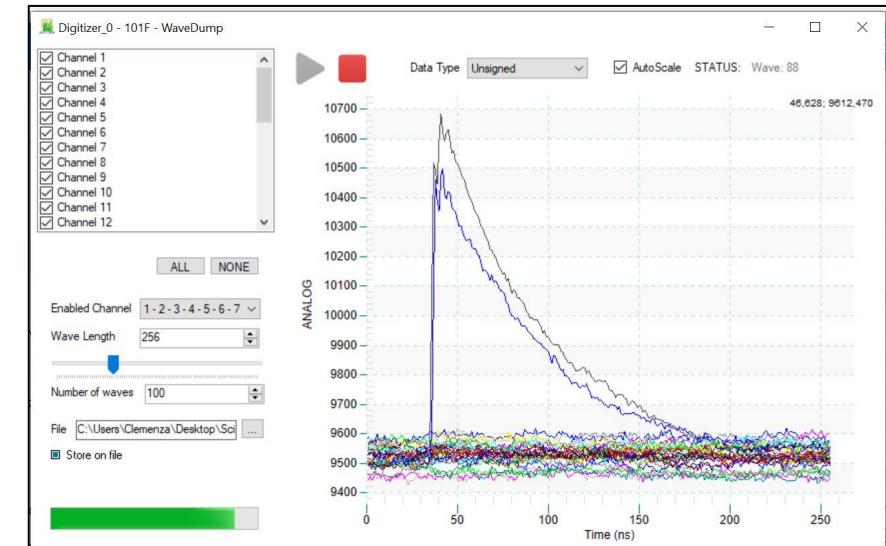
Primo test DAQ con sorgente  
(L. Malliolio, laureanda triennale)

# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

- Item secondario Pavia #1: realizzazione dell'elettronica (SiPM, PCB) per la lettura dei segnali dei rivelatori a scintillazione (CLLB, GAGG) di CHNet\_MAXI.
- Item secondario Pavia #2: gestione DAQ CHNet\_MAXI, basata su Open-FPGA desktop digitizers CAEN, programmati tramite SciCompiler.



Schede SiPM per CLLB e GAGG:  
M.C. Prata



Segnali odoscopio acquisiti con SciCompiler  
(L. Malliolio, laureanda triennale)



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# QUANTEP

Quantum Technology Experimental Platforms

RL – Vittorio Bellani

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte:

INFN LNL, MI, PG,  
PI, PV, RM2, SA, TO

FTE 2024- PV: 3.5

## Anagrafica di Pavia:

- Bellani Vittorio
- Boffelli Massimo
- Demontis Valeria
- Domenic Prete
- Fontana Andrea
- Giroletti Elio
- Lacava Cosimo
- Rossella Francesco
- Vitali Valerio

# Goals del progetto

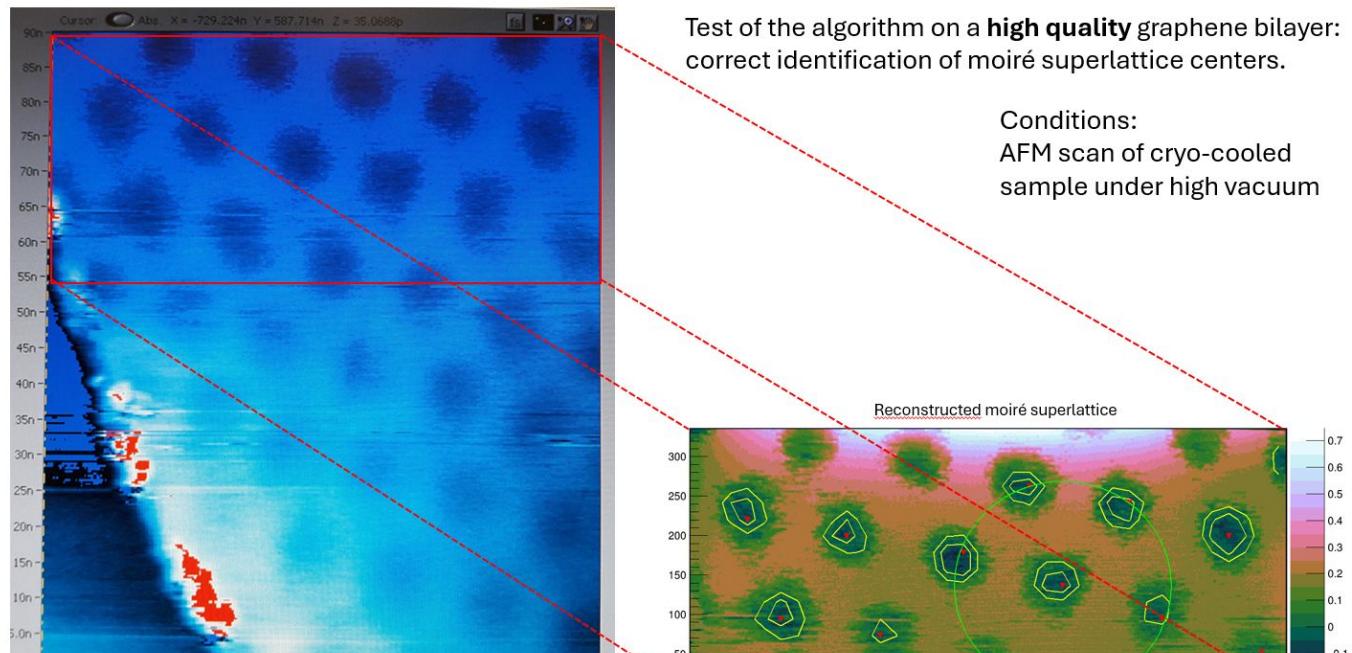
## Obiettivi generali:

Development and implementation of a Silicon Photonics Integrated Circuit for Quantum Computation with linear quantum optics circuits and single photons.

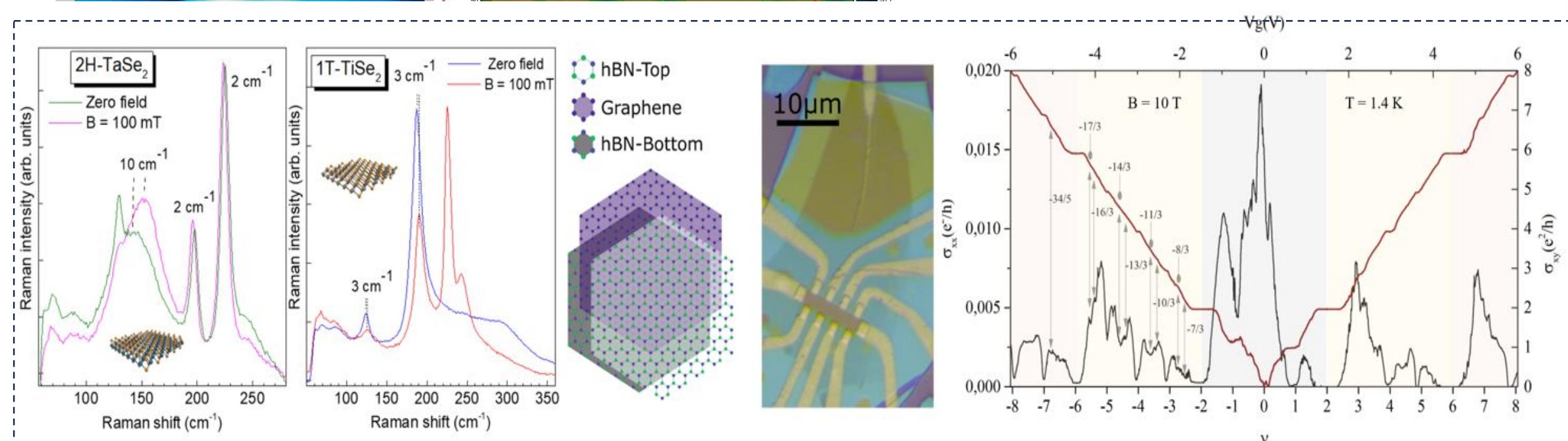
## Obiettivi di Pavia

Installation of a new atomic scale microscopy system. Realization of Si waveguides with nanowires, and graphene for quantum photonics for the control of the light-matter interaction mechanisms, in particular polarization modulation. Study of graphene-hBN twisted 2D materials devices for quantum photonic and electronics.

# Risultati 2024 – Milestones (Pavia)



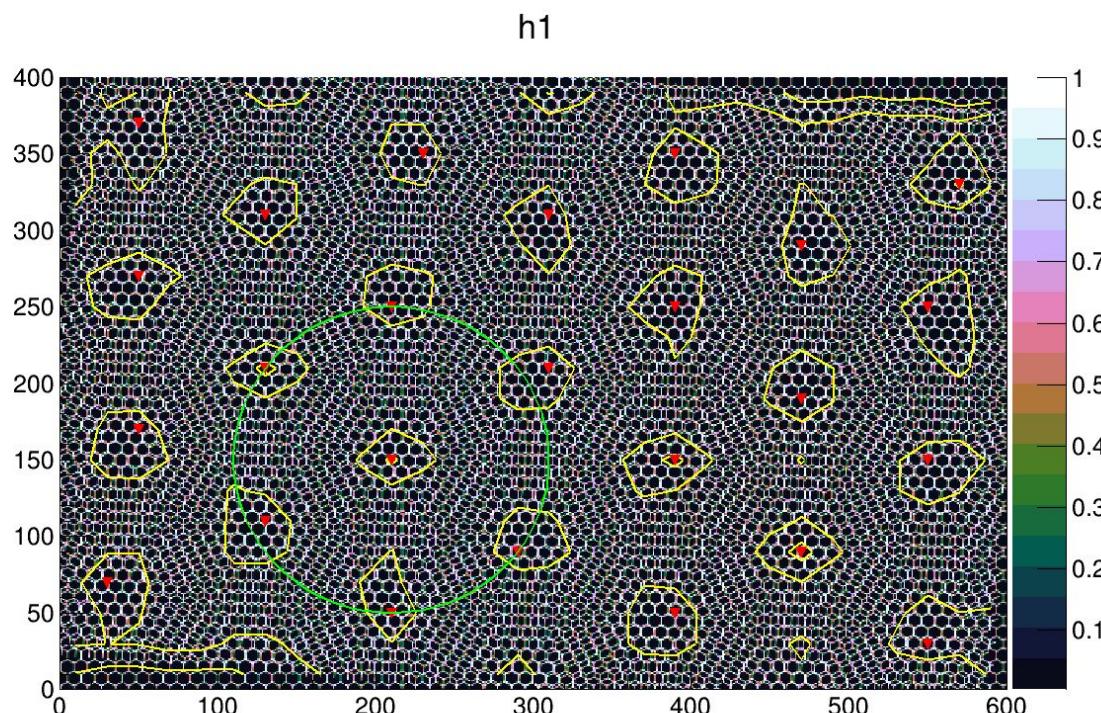
Left: Magneto-Raman of in van der Waals 2H-TaSe<sub>2</sub> and 1T-TiSe<sub>2</sub>. Center: Schematic and microscopy image of an encapsulated graphene device with graphene/hBN 1.75° twisting and top/bottom hBN 180° twisting. Right: Longitudinal  $\sigma_{xx}$  and transverse  $\sigma_{xy}$  conductivities in a magnetic field showing Fractional Quantum Hall states.



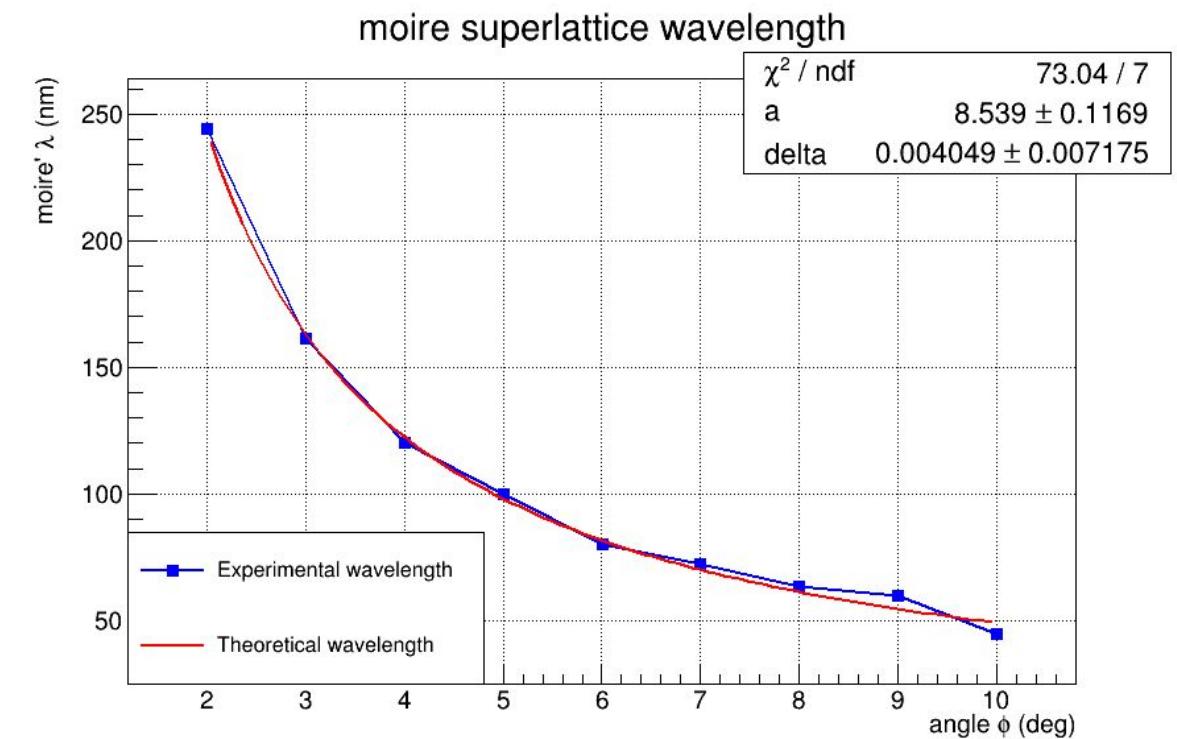
# Risultati 2024 – Milestones (Pavia)

## Goal: twist angle estimation from moiré superlattice pattern.

- Conversion of AFM scan to normalized 2D histogram (zero=unmasked hexagons – one=max layers overlap)
- Selection of a random point in the histogram
- Identification of moiré superlattice hexagon (radial spiral zero search) around the point
- Search for superlattice centers with automatic peak finding algorithm
- Superlattice radius (moiré wavelength) estimation
- Comparison with theoretical prediction



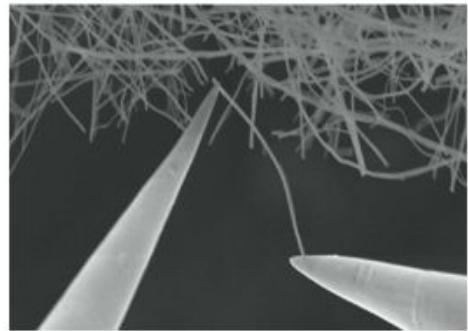
Correct superlattice centers identification on an ideal graphene bilayer pattern (twist angle 5°).



$$\lambda = \frac{(1 + \delta)\alpha}{\sqrt{2(1 + \delta)(1 - \cos(\phi)) + \delta^2}}$$

$\alpha$ : graphene lattice constant  
 $\delta$ : lattice mismatch between layers

# Risultati 2024 – Milestones (Pavia)



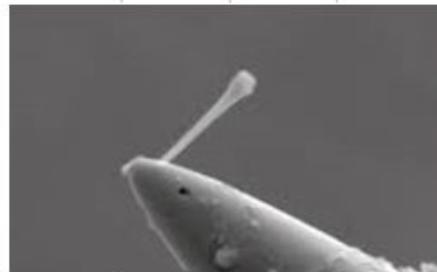
Minimally destructive and high throughput

Micro(nano) manipulators allowing to operate on nanosized object mechanically and electrically

Mechanically detach III-V nanowires from growth substrate

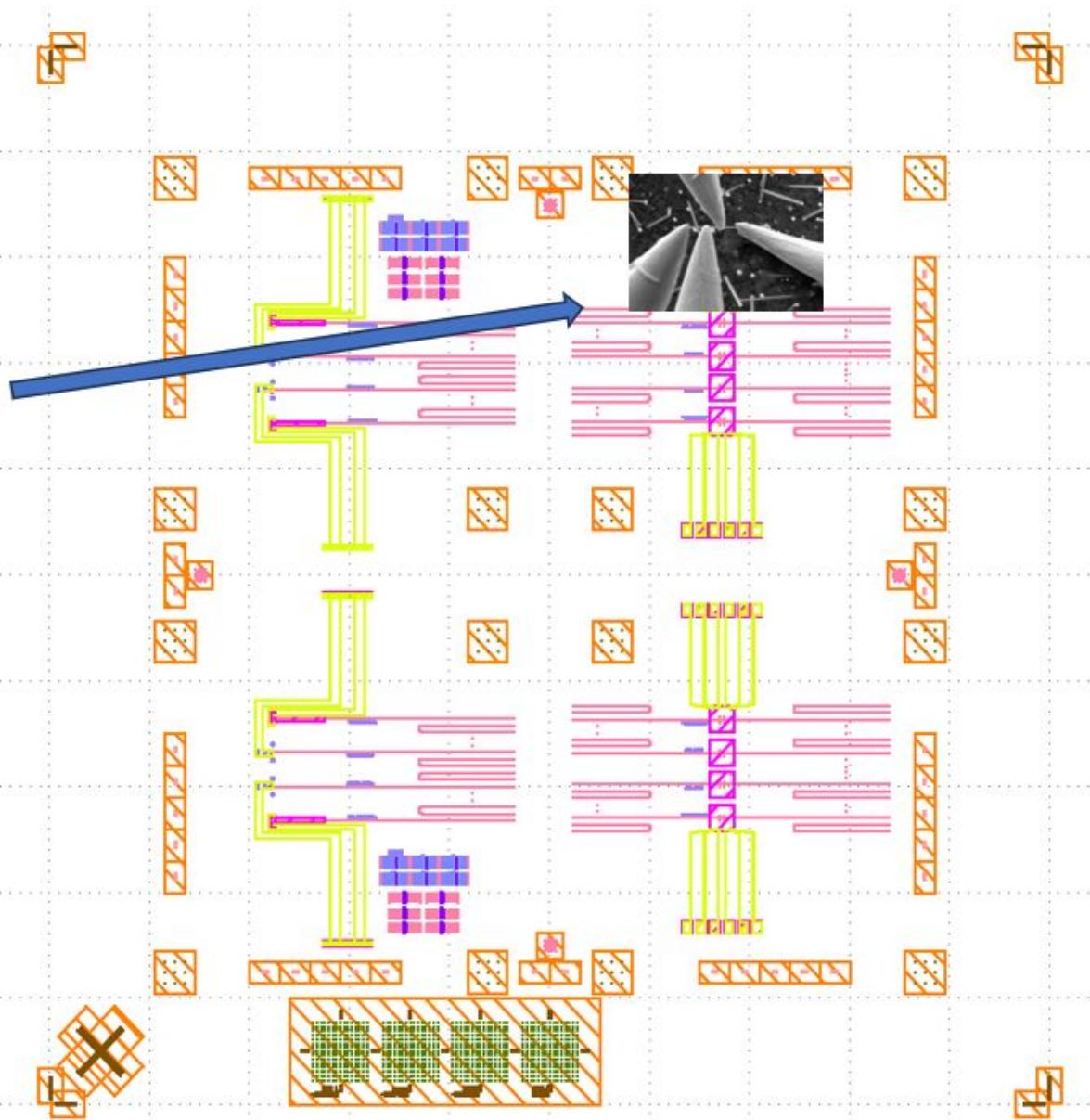
Deterministic positioning on target substrate

Micro manipulators:

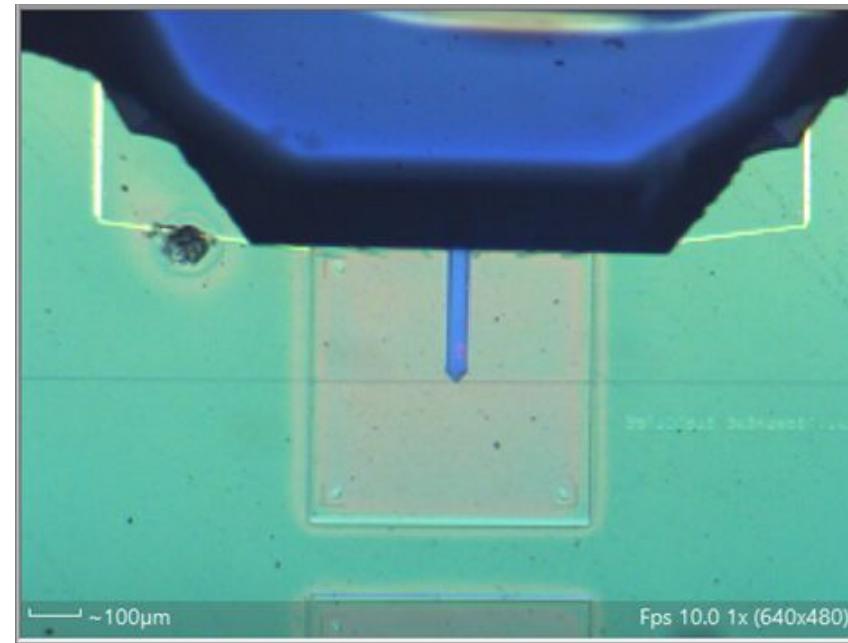
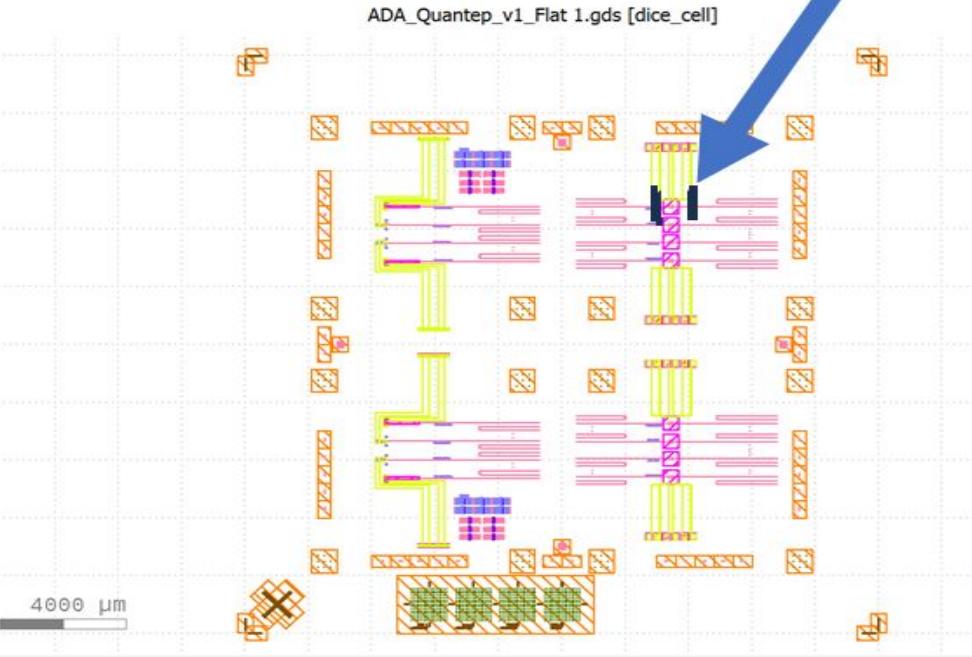


4000  $\mu\text{m}$

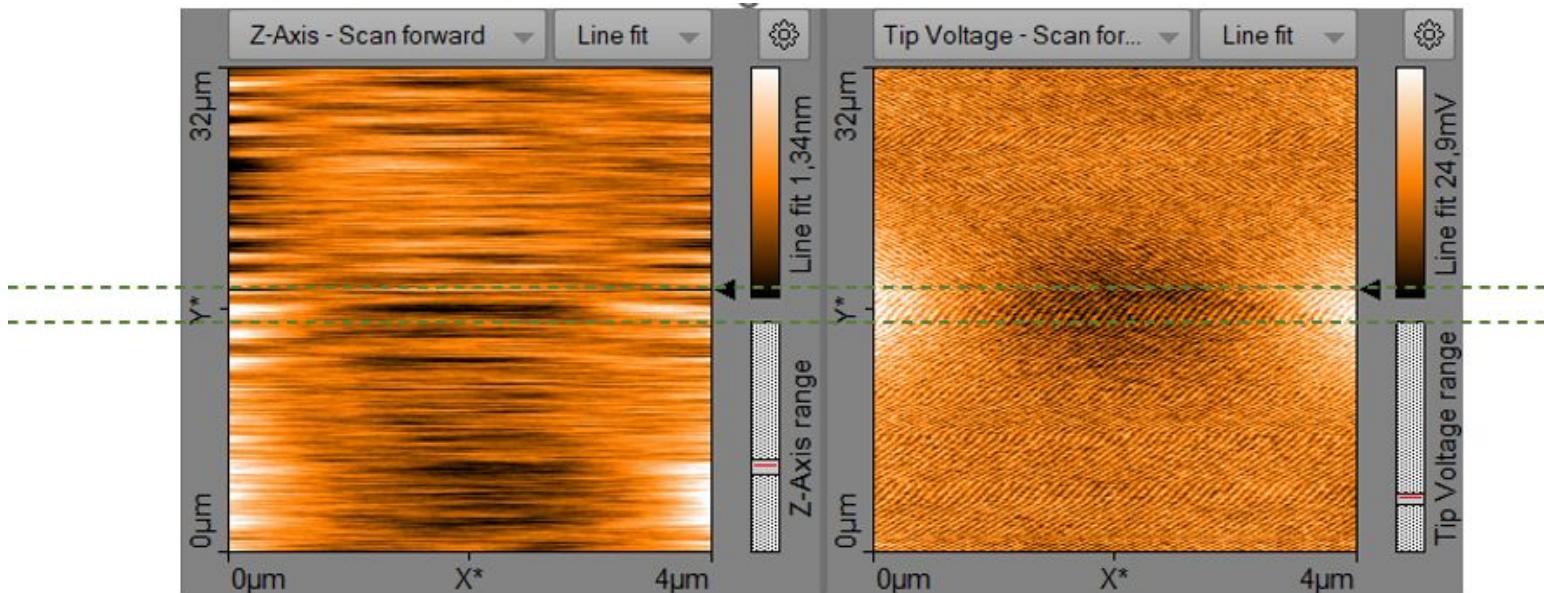
ADA\_Quantep\_v1\_Flat 1.gds [dice\_cell]



## Risultati 2024 – Milestones (Pavia)



GDS of the chip with identification of the waveguide and cantilever of the Atomic Force- Kelvin Probe Force microscopies (AFM-KPFM)



AFM and KPFM image of the region with the waveguide visible in KPFM and identified with the green lines.

## Pubblicazioni

- *Integrated Photonic Passive Building Blocks on Silicon-On-Insulator Platform*, F. Amanti et al., Photonics 11, 494 (2024).
- *Hybrid Integrated Silicon Photonics Based on Nanomaterials*, D. Prete et al., Photonics 11, 418 (2024).
- *Solid-State Color Centers for Single-Photon Generation*, G. Andrini et al. Photonics 11, 188 (2024).
- *Spin-Resolved Magneto-Tunneling and Giant Anisotropic g-Factor in Broken Gap InAs-GaSb Core–Shell Nanowires*, V. Clericò et al., Nano Letters 24, 790 (2024).
- *Quantum Information with Integrated Photonics*, P. Piergentili et al., Applied Sciences 14, 387 (2024).

## Conferenze

- *Van der Waals Twistrionics for Quantum Photonics and Electronics*, J. Salvador-Sánchez et al., Congresso Nazionale di NQSTI (National Quantum Science and Technology Institute), January 2024, Rome.
- *Composite Fermions and Parton Wavefunctions in Graphene van der Waals Heterostructures*, M. Amado et al. American Physical Society March Meeting, March 2024, Minneapolis.
- *Semiconductor Nanowires for Polarization Control in Integrated Waveguides*, V. Vitali et al. IEEE Nanotechnology Materials and Devices Conference, October 2023, Paestum.
- *Integrated Graphene/Silicon Quantum Photonics Waveguides with Polarization Control*, S. Cammarata et al. IEEE Nanotechnology Materials and Devices Conference, October 2023, Paestum.
- *Study of position uncertainties of nanowire arrays on silicon waveguide in a polarization rotator device*, D. Prete et al., IEEE Nanotechnology Materials and Devices Conference, October 2023, Paestum.

# **NAMASSTE**

**NA**no**MA**gnets for quantum **S**ensing and Data **ST**orag**E**

**RL – Alessandro Lascialfari**

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte:

- Pavia
- Bologna
- Firenze
- Milano

## Anagrafica di Pavia (2023):

- **RL- Alessandro Lascialfari – PO** 0.2
- Francesca Brero – Postdoc 0.3
- Elio Giroletti – Membro Senior INFN 0.2
- Margherita Porru – PhD Student 0.2
- Agnese Robustelli Test – PhD Student 0.2
- Marta Filibian – Tecnico D 0.1

FTE 2023 - PV: 1.2

# Goals del progetto

## Obiettivi generali

Studio di nanomagneti molecolari (MNMs) (magneti a singola molecola (SMMs) ed a singolo ione (SIMs)) per:

- (i) l'uso di SMMs come **sensori quantistici** ad alta sensibilità per la rivelazione di particelle con interazioni caratterizzate da rilascio di bassa energia, fino a  $10^{-3}$  eV;
- (ii) la determinazione, nei SIMs, del legame tra proprietà chimico-fisiche e magnetiche, per la sintesi di nuovi SIMs ancora più performanti di quelli attualmente esistenti per il loro utilizzo come **memorie magnetiche per l'immagazzinamento di dati**.

## Finalità più specifiche:

- (i) **Sintesi** di MNMs
- (ii) **Caratterizzazione magnetica** e della dinamica di spin in MNMs con magnetometria SQUID, NMR, EPR,  $\mu^+SR$
- (iii) Studio, con misure SQUID ed NMR, su per la **rivelazione di effetti legati all'irraggiamento con particelle alfa e beta**
- (iv) Sviluppo di **modelli teorici** legati alla dinamica di spin in SIMs ed alle interazioni in SMMs irraggiati.

## Obiettivi di Pavia

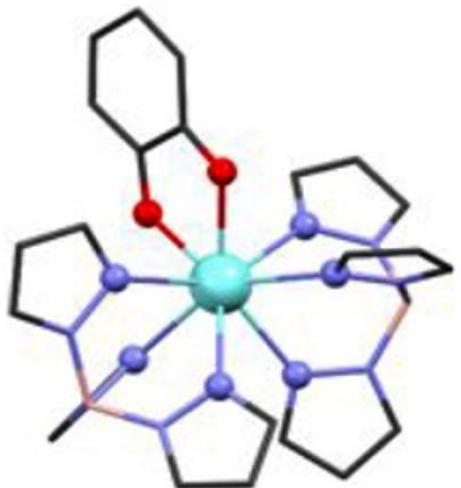
- (i) **Misure NMR e SQUID** per la caratterizzazione dei SIMs con lo studio delle loro proprietà magnetiche statiche e della dinamica di spin
- (ii) Misure NMR e SQUID sui SMMs per la **rivelazione di effetti legati all'irraggiamento con particelle alfa e beta** su questi sistemi
- (iii) Collaborazione con l'Unità di Milano per le **misure  $\mu^+SR$**  per la caratterizzazione della dinamica di spin nei SIMs
- (iv) **Coordinamento delle attività** del progetto e collaborazione con le altre unità di Firenze e Milano

# Risultati 2023(Pavia) - Single Ion Magnets come Memorie Magnetiche

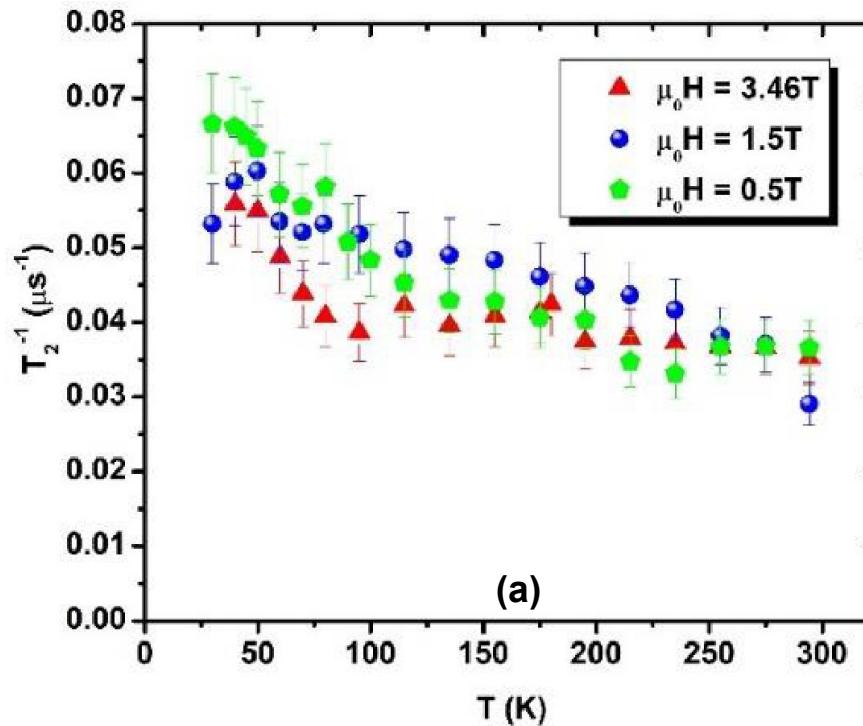
## Complesso Tb-Trp – Misure $^1\text{H}$ NMR

**Tb-Trp:**

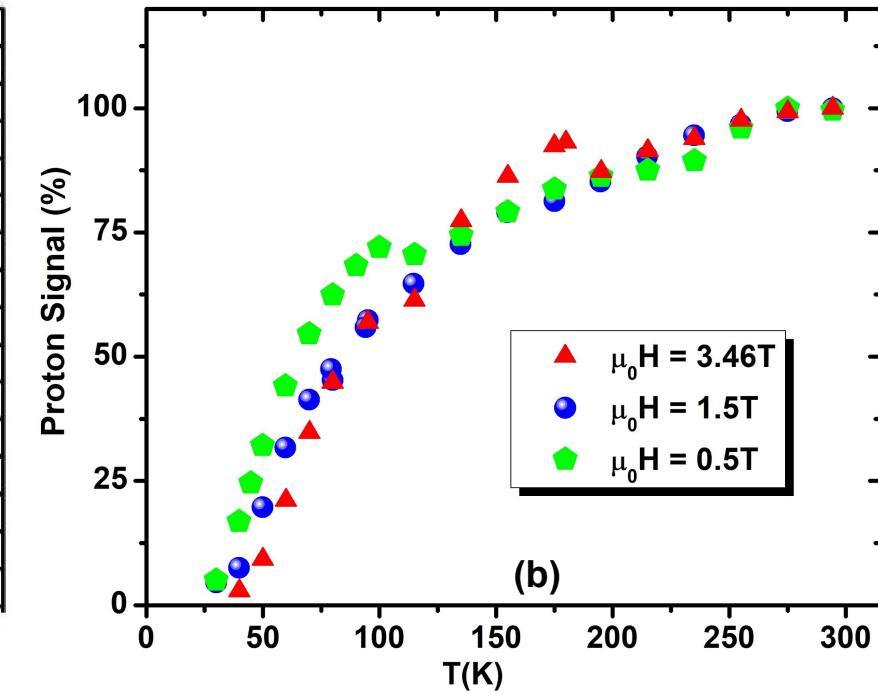
<b>Core Molecolare</b> $\text{Tb}^{3+}$ <b>Tropolone</b> $S = 3$ $J = 6$	<b>Leganti</b> <b>Diamagnetico</b> <b>Shell Organiche (diamagnetiche)</b>
--	---



$T_2$  vs  $T$  ed effetto wipe-out



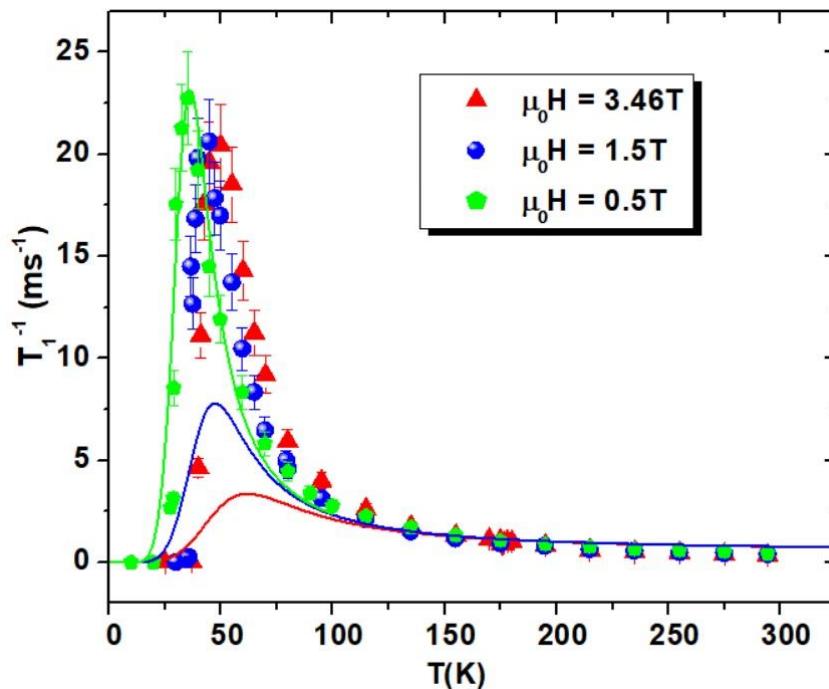
Dati  $1/T_2$  vs  $T$  per tre campi magnetici applicati ( $\mu_0\text{H} = 0.5, 1.5, 3.46\text{T}$ ) nel range  $25\text{K} < T < 300\text{K}$  (a) e segnale NMR dei protoni che mostra una diminuzione in funzione della temperatura da cui sono affette le misure NMR (wipe-out) (b).



# Risultati 2023(Pavia) - Single Ion Magnets come Memorie Magnetiche

## Complesso Tb-Trp – Misure $^1\text{H}$ NMR

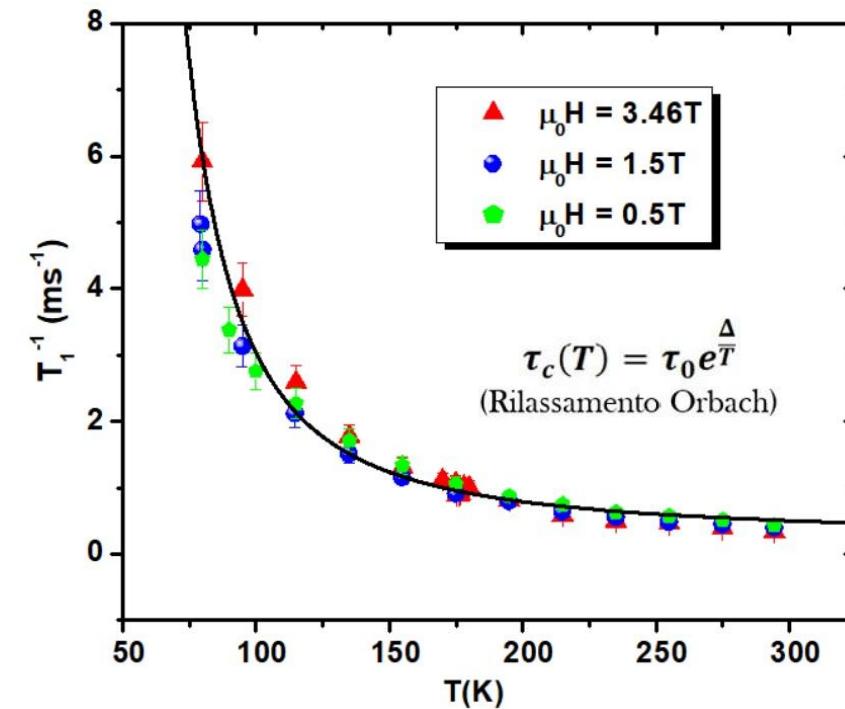
$T_1$  vs  $T$



Il Wipe – out influenza  
 $1/T_1$

$$T_1^{-1} = A\chi T \frac{2\tau_c(T)}{1 + \tau_c^2(T)\omega_L^2}$$

FALLISCE!



Fit dei dati a destra del picco:

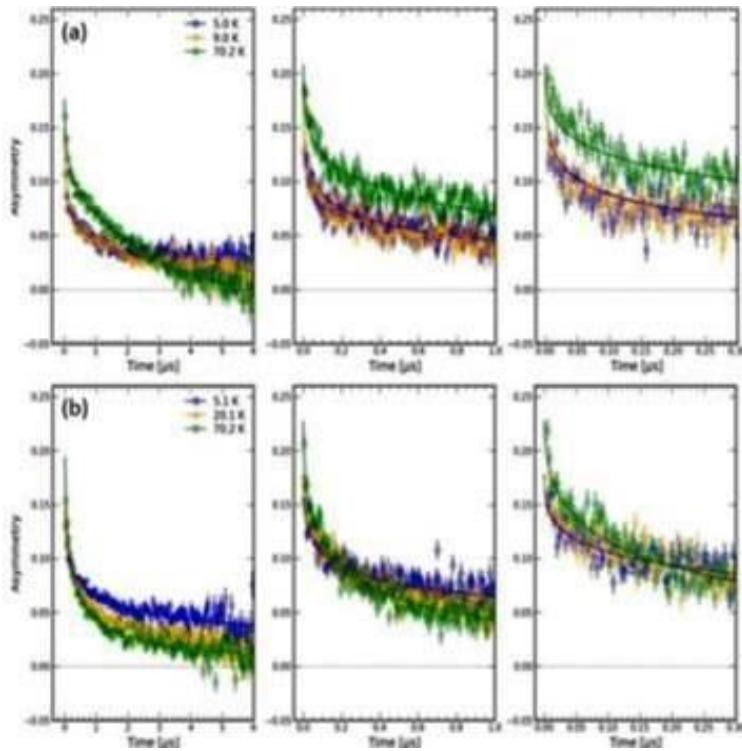
$$\tau_c(T)\omega_L \ll 1 \quad \rightarrow \quad T_1^{-1} = A\chi T 2\tau_c(T) = A\chi T 2\tau_0 e^{\frac{\Delta}{T}}$$

Barriera di energia trovata:  $\Delta = (270 \pm 20) \text{ K}$

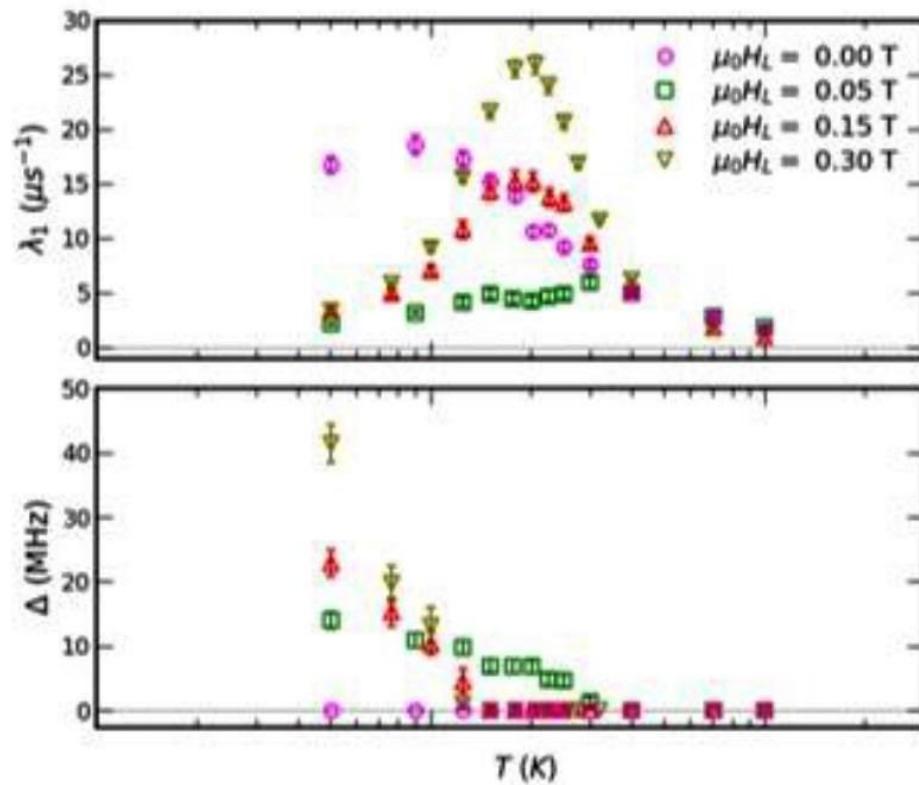
# Risultati 2023(Pavia) - Single Ion Magnets come Memorie Magnetiche

## Complesso Tb-Trp – Misure $\mu^+$ SR

- Misure  $\mu^+$ SR in campo nullo (ZF) ed in campo longitudinale (LF) del rate di rilassamento muonico per studiare la dinamica di spin in funzione di T a bassi campi magnetici/frequenze.



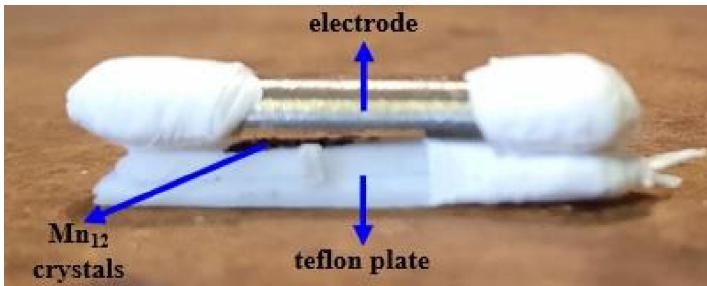
Curve di asimmetria del rilassamento muonico per alcune temperature a campo nullo (a) ed al campo longitudinale di 500G (b) con le relative curve di fit.



Risultati preliminari per misure effettuate a tre diversi LF applicati (0, 500, 1500, 3000G): in alto il rate di rilassamento muonico  $\lambda_1$ ; in basso la distribuzione dei campi magnetici locali (in MHz)  $\Delta$ .

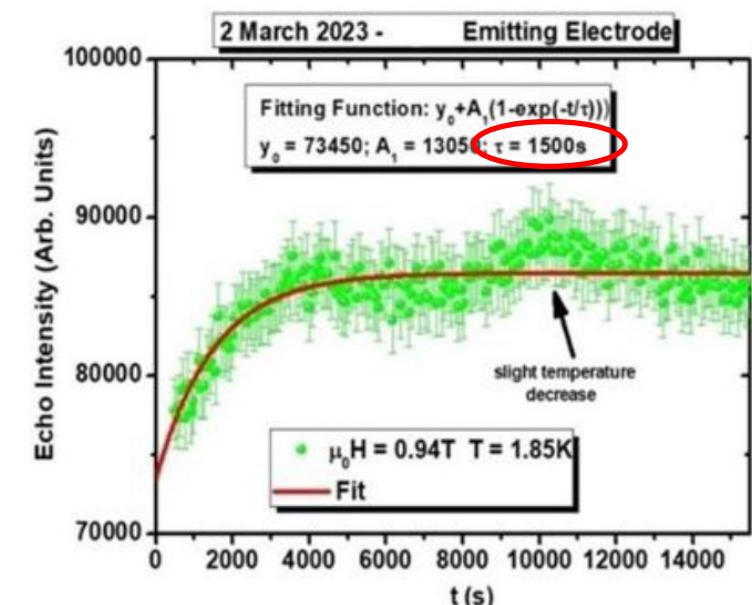
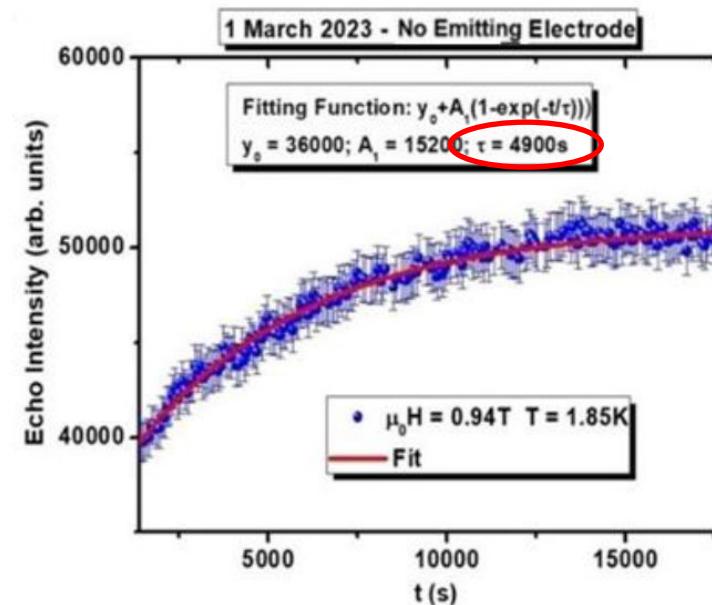
- Rate di rilassamento  $\lambda_1$  presenta un picco come nel caso BPP ma sempre alla stessa temperatura ( $\sim 20\text{K}$ ): **comportamento anomalo non ancora interpretato**.
- Al diminuire di  $T$  insorgenza di un crescente campo magnetico interno quando LF vengono applicati.

# Risultati 2023 (Pavia) - SMMs come Sensori Quantistici di Particelle



- Misure NMR dell'effetto valanga su cristalli di  $\text{Mn}_{12}$ .
- $\text{Mn}_{12}$  raffreddato ed esposto ad una sorgente emettente (non emettente) particelle  $\alpha$  in campo nullo fino a  $T = 1.85\text{K}$ , quindi campo magnetico acceso a  $0.94\text{T}$  e inizio delle misure con acquisizione dell'intensità del segnale di eco in funzione del tempo ripetute per 10 ore con punti sperimentali acquisiti ogni 72 secondi.

- Nuovo run di misure NMR su cristalli di  $\text{Mn}_{12}$  irraggiati/non-irraggiati: grafico dell'altezza dell'eco della sequenza spin eco vs t.



- Gli esperimenti confermano che le particelle alfa portano ad un rilassamento più veloce dei cristalli di  $\text{Mn}_{12}$ : sensibile **aumento del tempo di rilassamento della magnetizzazione  $T$**  di un fattore 3 circa.
- Valore assoluto di  $T$  diverso rispetto a quello ottenuto nel primo run.**
- Nuove misure in corso** per comprenderne le cause ed avere ulteriori conferme del risultato.

# Tesi, congressi e pubblicazioni

## Tesi

## LT

Studio di nanoparticelle magnetiche per applicazioni biomedicali tramite l'utilizzo di spettroscopia muonica, Giulia Oliosi, Universita' Di Milano

## Talks

- 1) La Risonanza Magnetica Nucleare : aspetti classici e quantistici, Alessandro Lascialfari, Congresso AIF, Pavia, Italy
- 2) NMR Study of the Magnetic Properties and of the Spin Dynamics in Rare – Earth Ions coupled with semiquinone radicals, Manuel Mariani ANM2023, Aveiro, Portugal
- 3) Preliminary EPR Studies on Single Molecule Magnets aimed to be used for the detection of particles in the NAMASSTE experiment, Alberto Cini, XIII National Conference of GIRSE , Bologna, Italy
- 4) Quantum Sensing with Single Molecule Magnets: the NAMASSTE Project, Giuseppe Latino, DRD5/DRq proposal preparation at CERN, Geneva, Switzerland
- 5) Quantum Sensors for Particle Physics: the NAMASSTE Project, Giuseppe Latino, Innovative Detector Technologies and Methods , Lisbon, Portugal
- 6) Rare earth - based single ion magnets: magnetic properties and spin dynamics, Paolo Arosio, 50th National Congress on Magnetic Resonance, Roma, Italy

## Pubblicazioni

- 1) The effect of size, shape, coating and functionalization on nuclear relaxation properties in iron oxide core-shell nanoparticles: a brief review of the situation, Arosio, Paolo et al., DALTON TRANSACTIONS
- 2) Effect of exchange interaction on the spin dynamics of Tb-based molecular nanomagnets, M. Maikudi Isah, in preparation
- 3) On the spin dynamics of Ln-based single ion magnets : magnetization slowing down and low temperature energy gaps, M. Mariani et al., in preparation



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

# MC\_INFN

Monte Carlo\_INFN(FLUKA)

RL – Mario Carante

# Informazioni generali

## Sezioni Coinvolte:

- Bari
- Catania
- Lab. Naz. del Sud
- Milano
- Napoli
- Pisa
- **Pavia**
- Roma I
- Ferrara.DTZ
- Perugia.DTZ
- Roma II.DTZ

FTE 2023: 0.95

Anagrafica di Pavia		2023
• Ballarini	PA	0.3
• Carante	RTDa	0.3
• Ciocca	CNAO	0.2
• Giroletti	pens.	0.1
• Ramos	AR	0.05

# Goal del progetto

## Obiettivi generali

Sviluppo e mantenimento del codice montecarlo FLUKA.

Supporto computazionale ad attività sperimentali INFN in diversi ambiti:

- LHC
- Fisica neutrino
- Adroterapia
- Radioisotopi

## Obiettivi di Pavia

Due attività:

- Radiobiologia computazionale:  
applicazione dell'interfaccia tra il modello biofisico **BIANCA** e il codice FLUKA a scenari clinici
- Radioisotopi:  
supporto teorico/computazionale ai progetti **METRICS** (<sup>52g</sup>Mn) e **REMIX** (<sup>47</sup>Sc).

# Risultati 2023 – milestones (Pavia)

For Galactic Cosmic Rays (GCR)

No milestone for FLUKA

## Stochastic effects

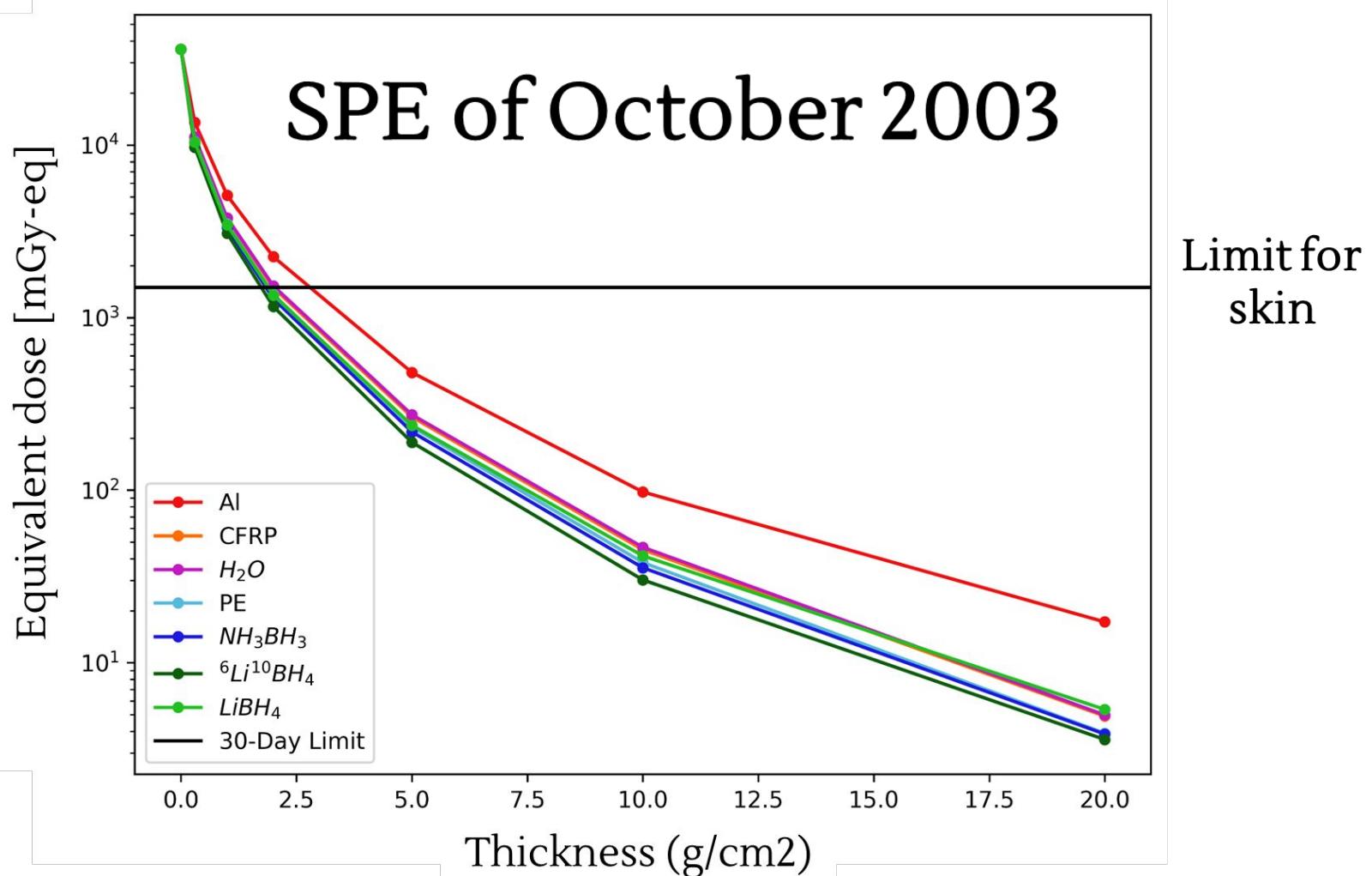
Low-dose and low dose-rate

$\downarrow$   
RBE<sub>A</sub> for stochastic effects  
using the high dose method  
(ICRP Publication 92)

< 1 Sv career limit  
adopted by ESA and  
RSA

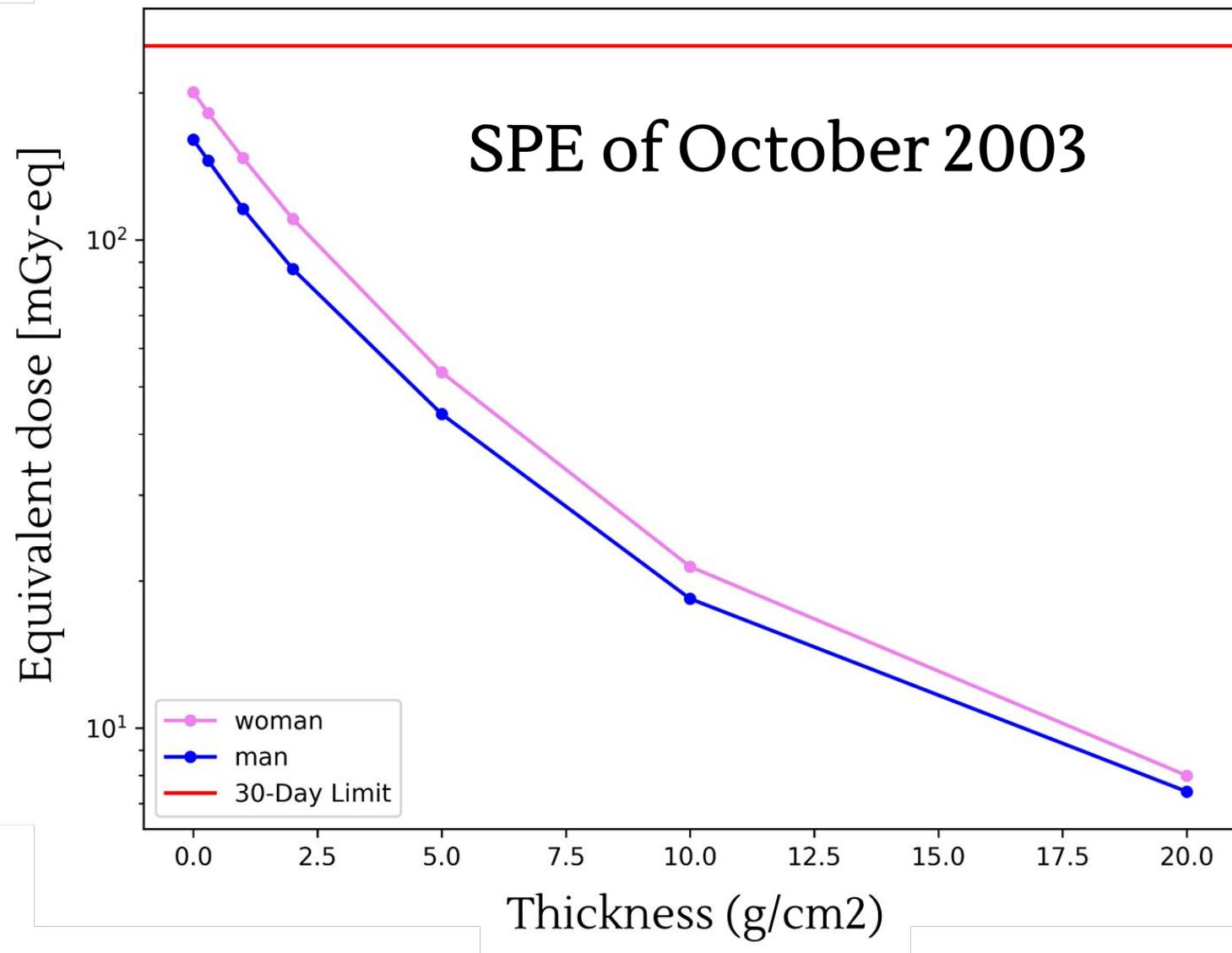
Al thickness (g/cm <sup>2</sup> )	Equivalent Dose Q- value (mSv)	Equivalent Dose RBE <sub>A</sub> (mGy.RBE <sub>A</sub> )
0	986.7	809.8
0.3	904.5	774.3
1	812.1	693.5
2	770.4	669.3
5	729.0	658.9
10	681.6	652.2
20	708.5	680.9

# Use of realistic human phantoms and comparison with the limits prescribed for different organs (for Solar Particle Events)



Analysis of different materials for different shielding thicknesses

Limit for  
heart



Analysis of the differences between man and woman phantoms

# Tesi e pubblicazioni

1. R.L. Ramos, M.P. Carante, A. Ferrari, P. Sala, V. Vercesi and F. Ballarini, A mission to Mars: prediction of GCR doses and comparison with the astronauts' dose limits, *Int. J. Mol. Sci.*, 24(3), 2328 (2023)
2. M.P. Carante, R. Ramos and F. Ballarini, Radiation damage in biomolecules and cells 2.0, *Int. J. Mol. Sci.*, 24(4), 3238 (2023)
3. R. Ramos, M.P. Carante, E. Bernardini, A. Ferrari, P. Sala, V. Vercesi and F. Ballarini, A method to predict space radiation biological effectiveness for non-cancer effects following intense Solar Particle Events, *Life Sciences in Space Research*, 41, 207 (2024)

MSc Thesis in Physics by Alice Casali, Università degli Studi di Pavia. Title: Development of a mechanistic model for the prediction of Normal Tissue Complication Probability in cancer hadron therapy

MSc Thesis in Nuclear Engineering by Elena Bernardini, Politecnico di Milano, in progress. Title: Investigation of shielding materials to protect astronauts from Solar Particle Events

Bachelor Thesis in Radiology and Radiotherapy by Edoardo Vona, Università degli Studi di Pavia, November 2023. Title: La radioterapia FLASH: una possibile rivoluzione in campo radioterapico

Bachelor Thesis in Radiology and Radiotherapy by Luca Ardito, Università degli Studi di Pavia, June 2023. Title: Nuove frontiere in adroterapia: l'utilizzo di ioni innovativi