## Appunti di Fisica Medica

Leonardo Alchieri

 $27~{\rm agosto}~2019$ 

## Parte I

# Radioterapia e Adroterapia

### Capitolo 1

## Radioterapia

#### 1.1 Introduzione

La radioterapia consiste nell'uso di radiazioni elettromagnetiche per la cura del cancro. Essa viene utilizzata sia in maniera diretta come *trattamento terapeuti*co, sia come cura palliativa, ovvero per portare un sollievo sintomatico. Si possono dividere le tecniche di radioterapia in base al tipo di radiazione che viene utilizzata:

• La radioterapia *convenzionale* si basa sull'uso di fasci di **fotoni** ed **elet-troni**.

In questo tipo di tecniche convenzionali si possono distinguere:

- radioterapia con fascio esterno (o *teleterapia*)
- radioterapia con sorgente sigillata (o *brachiterapia*)
- radioterapia sistematica con radioisotopi o radioterapia con sorgente non sigillata (uso di radioisotopi per infusione o ingestione orale)
- L'adroterapia si basa sull'uso di fasci di **protoni** o **ioni** leggeri (Z < 18).

Lo scopo principale di tecniche radioterapiche è quello di irraggiare la zona tumorale con fasci ad alta energia che vadano a uccidere le cellule tumorali. Le difficoltà risiedono nel fornire una dose uniforme di radiazione al tumore e, soprattutto, di evitare tessuti e organi sani a rischio.

Circa un paziente affetto da cancro su due richiede l'uso della radioterapia.

La prima immagine radiografica della storia venne fatta nel 1895 d Röntgen.

Il principale "bersaglio" della radioterapia è l'alterazione del DNA: possono avvenire diverse modificazioni dei geni. Si elencano le principali:

- Espressione dei geni: un gene può rispondere alla radiazione cambiando il segnale per produrre proteine; questo può portare a effetti protettivi oppure di danneggiamento.
- Mutazione genetica: a volte, un gene viene cambiato così tanto che non è più in grado di produrre la sua corrispondente proteina.

• Quando gli effetti di mutazione genetica più geni, si ha aberrazione cromosomica; questo porta alla modifica della struttura stessa dei cromosomi.

Questi cambiamenti possono portare al triggering dell'*apoptosi*, ovvero la morte programmata della cellula. Come side effect, si possono avere delle instabilità genetiche all'interno di cellule sane, con conseguente sviluppo di tumori secondari.

Da un punto di vista pratico, gli stadi della radioterapia sono i seguenti:

- 1. Evento di interazione primaria tra radiazione e materia (tessuto cancerogeno oppure molecole di acqua).
- 2. Produzione di stati eccitati all'interno delle molecole del tessuto cancerogeno o dell'acqua ( $10^{-15}s$ ).
  - Nel caso d ionizzazione dell'acqua, si ha la produzione di radicali liberi e la loro successiva diffusione ( $10^{-12}s$ ).
- 3. Danno al DNA e altre molecole nelle cellule (10-6s).
- 4. Rottura del DNA.
- 5. Aberrazione cromosomica (*min*).
- 6. Danno a livello cellulare (hrs).
- 7. Danno a livello dell'organismo uccisione del tumore (yrs).

#### 1.2 Fasci esterni

Nell'uso di fasci esterni si possono usare sia particelle "convenzionali", come fotoni ed elettroni, sia tecniche di adroterapia.

È molto importante in questo ambito un *piano di trattamento* del paziente, ovvero le modalità di somministrazione della dose all'interno di un intervallo temporale di diversi mesi.

Oggi si ha inoltre a disposizione tecniche come la *terapia conformazionale 3D* e la *intensity-modulated radiation therapy*.

Nell'applicazione di tecniche esterne, è molto importante il concetto di **espo**sizione (*exposure*): esso indica la quantità di ionizzazione prodotta in aria da radiazione elettromagnetica (generalmente raggi  $x \circ \gamma$ ). Nel sistema interazione SI l'unità di misura è [C/kg].

Si definisce invece **dose assorbita** la quantità:

$$D = \frac{\mathrm{d}E}{\mathrm{d}m}$$

dove dE è l'energia media impartita a un blocco di materia di massa m. La dose si misura convenzionalmente in Gray:

$$1~{\rm Gy} = 1~\frac{\rm J}{\rm kg}$$

È molto importante definire la dose in maniera tale che non si minimizzi la probabilità di complicanze nei tessuti normale e, al contempo, si massimizzi il controllo alla zona tumorale. Questa parte è nota come selezione del regine di irraggiamento.

Si noti come la sensitività di cellule tumorali e sane agli effetti della radiazione è pressappoco la stessa; è quindi molto importante stimare (e massimizzare) l'*intervallo radioterapeutico*, ovvero la differenza tra la radiosentività del tumore e delle cellule sane vicine.

Nella maggior parte dei casi, viene somministrata a un paziente una dose totale tra 20 Gy e 80 Gy. In pratica, a un paziente non verrà mai fornita una dose così alta in un colpo solo: nella maggior parte dei casi essa viene frazionata nel tempo.

Ci sono differenti motivi che fanno sì che il frazionamento sia la tecnica più seguita oggi: si dà tempo alle cellule sane di riparare eventuali danni causati dalla radiazione (riparazione che nelle cellule tumorali avviene raramente); si massimizza la probabilità di trovare il periodo di maggiore radiosensitività delle cellule tumorali (presentano infatti differenti cicli nella loro vita).

Molto importante nella misura del fascio somministrato è l'energia lineare di trasferimento, che è l'energia trasferita da una particella del fascio al mezzo per unità di lunghezza; per questione pratiche è misurata come [ $^{keV}/\mu m$ ].

Per alcuni processi medici, si può utilizzare un **Linac**, un acceleratore di protoni lineare. Per rilevare i risultati, si utilizza per questi sistemi un *collimatre multilamellare*. Esso è costituito da due opposte schiere di lamelle di una lega di tungsteno; andando a muovere queste lamelle, si può creare un mappa del volume senza l'ausilio di blocchi convenzionali.

Esiste anche un'evoluzione della radioterapia conformazionale, nota come **IMRT** (*Intensity Modulated Radio Therapy*), nella quale, oltre all'applicazione della conformazione geometrica sul target si applica anche una modulazione del fascio incidente. Questa tecnica permette un maggiore risparmio dei tessuti circostanti.

Una tecnica moderna nell'ambito della radioterapia è nota come **IOERT** (*Intraoperative electron irradiation*), che indica l'uso di irradiamento durante un'operazione chirurgica. È stata sviluppata con lo scopo di aumentare l'efficacia delle radiazioni, spesso evitando (tramite rimozione) di danneggiamento di altri organi. I macchinari per la *IOERT* possono massima mobilità: sono in grado di essere spostati all'interno degli ambienti ospedalieri senza problemi.

**Complicazioni della radioterapia** Esistono due tipi di tossicità che possono interessare pazienti di radioterapia: **tossicità acuta** e **tossicità a lungo termine**. Posso rientrare in questi sintomi sistemici come affaticamento, reazioni cutanee locali, tossicità GI, mucosite orofaringea, xerastomia o mielosoppressione.

Gli effetti a lungo temine possono accadere anche a distanza di alcuni mesi o, addirittura, anni.

Inoltre è risaputo come la radioterapia posso aumentare il rischio di sviluppo di altre forme tumorali, spesso sotto forma di *carcinomi*.

#### **1.3** Terapia con particelle cariche

La terapia con particelle cariche, ovvero oggetti massivi come *protoni* o *nuclei di carbonio* a qualche centinaia di MeV, permette di raggiungere un precisione straordinariamente maggiore rispetto ad altri tipi di fasci. Questo è dovuto all'azione del **picco di Bragg**, effetto tipico di questo tipo di particelle. Posizionando infatti il *picco di Bragg* sull'area tumorale, e applicando più fasci concentrati, in maniera tale che si riesca a ricoprire tutto il volume, si è in grado di ottenere precisione decisamente maggiori rispetto a fasci più "tradizionali", come per esempio *fotoni* o *elettroni* (che invece non presentano il *picco di Bragg*). Inoltre, la quasi assenza del fascio nella zona dopo il picco fa sì che si riescano a evitare in maniera migliore organi vitali circostanti l'area tumorale.

Esistono due metodi principali per inviare i fasci al target:

- **SFUD** (*Single Field Uniform Dose*), nella quale una combinazione geometrica di diversi fasci viene inviata in maniera omogenea sul target.
- **IMPT** (*Intensity Modulated Proton Therapy*), nella quale i diversi *picchi di Bragg* da più direzioni vengono ottimizzati, in maniera tale da coprire uniformemente il target. Il vantaggio è che questa tecnica presenta un maggior grado di libertà nell'attuazione.<sup>1</sup>

La maggiore efficacia biologica, ovvero il fatto che le cellule colpite da fasci di protoni o altri ioni siano in numero inferiore, fa sì che le sedute di adroterapia siano, in media, in numero minore (8-10) rispetto a una più tradizionale radio-terapia a raggi X.

Si noti inoltre che l'uso di ioni più pesanti del carbonio non viene attuata a causa della grossa frammentazione nucleare che questi produrrebbero.

I range di energie utili sono:

- **Protoni**: 50 250 MeV
- **Ioni carbonio-12**: 60 400 MeV

I vantaggi dell'adroterapia sono numerosi: il picco di Bragg permette una maggiore profondità della dose e precisione nella stessa; è stato inoltre dimostrato come sia possibile di eseguire una verifica in *PET* durante l'esecuzione. Purtroppo, le tecniche di produzione sono molto costose (> 100 mil. £), e la frammentazione nucleare, a volte anche consistente, sono degli svantaggi di non poco conto.

Consideriamo una particella carica massiva, ovvero tale che  $m_{part.} \gg m_{el.}$ , dove la seconda è la massa di un elettrone. In una collisione, si può approssimare l'energia cinetica massima che riceve l'elettrone in una collisione come:

$$T_{e,\ \beta \ll 1}^{(max.)} \simeq 4 \frac{m_e}{M} T_i$$

dove  $T_i$  è l'energia cinetica della particella massiva incidente. Quando si ha una collisione abbastanza "forte" (ovvero  $T_i$  è abbastanza grande), si ha che

 $<sup>^1\</sup>mathrm{Di}$  fatti, si va a modulare il segnale per permette di avere una copertura del target uniforme.

l'elettrone viene "scalzato" dalla sua orbita e l'atomo viene ionizzato. Il calcolo preciso dell'energia trasferita alla materia viene dato dalla formula di **Bethe-Bloch**.

Questo meccanismo è alla base dell'istantanea decrescita della ionizzazione dopo il *picco di Bragg*: quando  $\beta \sim 10^{-2}$ , ovvero il proiettile e l'elettrone hanno circa la stessa velocità, non si ha più ionizzazione.

Ci sono una serie di correzioni che si possono eseguire sulla *Bethe-Bloch*, per approssimare meglio i dati sperimentali:

- Correzione ad alte energie,  $\delta$ . Si va a trattare con l'*effetto di densità*: quando le particelle sono relativistiche, si ha in parte la polarizzazione del mezzo che viene attraversato. La dipendenza di questa effetto è del tipo  $\delta \sim \ln(\eta^2)$  dove  $\eta = \gamma \beta$ ; questo è valido soprattutto ad alte energie.
- Correzione a basse energie, detta anche correzione di shell C. Come si deduce dal nome, viene da delle correzioni applicate al calcolo delle shell atomiche nella *Bethe-Bloch*. Questo termine tende a essere molto grande e negativo per basse velocità, ma con l'aumento delle energie tende a cambiare di segno. In prima approssimazione  $C \sim \eta^{-2}$ .
- Correzione ad alto ordine  $L_1 \in L_2$ .

Quando si ha a che fare con una mistura di materiali (*composto*) di diversi elementi, in prima approssimazione si può usare la *regola additiva di Bragg*. Questa dice che a perdita totale di energia è data come somma pesata sulle densità della perdita di energia in ogni materiale attraversato. Come conseguenza, si può definire una ionizzazione media *globale* e una correzione media di shell globale. Queste considerazioni hanno validità relativa, in quanto non tengono conto di diversi effetti nella materia: gli effetti di legami chimici, stato dl materiale, etc., possono influire sull'energia di ionizzazione e sulle correzioni di shell.

Si può calcolare, a partire dall'energia che viene persa dalle particelle, il **range** come

$$R = \frac{mc^2\beta \mathrm{d}\beta}{\left(1 - \beta^2\right)^{3/2}}$$

Nel caso di particelle non relativistiche, si ha che  $R \sim E_0^2$ .

Si noti come dEx è un processo stocastico, e quindi analogamente anche R può avere delle fluttuazioni; ovviamente, maggiore è dEx, minori saranno le fluttuazioni nel range.

Nel caso di rilevatori reali, l'energia  $\Delta E$  viene depositata su uno strato di lunghezza finita  $\Delta x$ . Nel caso di materiale sottili, si hanno poche collisioni, con poche fluttuazioni verso alte perdite – questo effetto è noto come *coda di Landau*. Viceversa, per strati a maggiore spessore (e anche a maggiore densità), si ha un alto numero di collisioni: questo fa si che valga il teorema del limite centrale, e quindi che la distribuzine sia di tipo gaussiano.

In genere, la parametrizzazione che si utilizza per la perdita di energia viene data dalla *funzione di Landau*; si ha che è questa distribuzione e non una gaussiana in quanto, in alcuni casi, una grande quantità di energia può essere tutta ceduta a un singolo elettrone. Quando invece si attraversa un materiale spesso, si tende

ad avere un andamento più Gaussiano, a causa del maggior numero di collisioni.

In alcune situazioni è utile definire un'**energia lineare di trasferimento** (LET), che indica la quantità di energia che viene trasferita alla materia mentre una particelle la attraversa. È utile per quantificare la quantificare gli effetti di radiazioni ionizzante su materiale biologico e/io elettronico. Questa quantità è strettamente legata al concetto di *potere di stopping*. Difatti, quest'ultimo si concentra sull'energia persa dal fascio, mentre LET si concentra sull'energia assorbita dalla materia.

Si definisce questa quantità come l'energia che viene trasferita alla materia *meno* l'energia cinetica degli elettroni secondari (in realtà di considerano solo quelli con energia cinetica sopra una certa soglia).

L'unità di misura è  $\left[\frac{\text{keV}}{\text{mm}}\right]$  oppure  $\left[\frac{\text{MeV}}{\text{cm}}\right]$ . Per definizione, si scrive come:



dove x indica la lunghezza del cammino percorso e E è l'energia che viene perduta in tale cammino.

Con il termine **fluenza** si identifica il numero di particelle all'interno di un fascio. In generale, nel caso di un fascio che procede in linea retta, come definizione va bene

$$\Phi = \frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}A}$$

dove N è il numero di protoni (o altre particelle) che attraversano un certo elemento di area A.

Il rateo di fluenza è la fluenza per unità di tempo:

$$\dot{\Phi} = \frac{\mathrm{d}\Phi}{\mathrm{d}t}$$

Da queste definizioni si può trovare che l<mark>a dose dipende linearmente dalla fluenza:</mark>

$$D = \Phi \frac{S}{\rho}$$

dove  $\frac{S}{\rho}$  identifica il *potere di stopping per unità di massa*. Di solito si antepone la costante 0.1602 a  $\Phi$ , dove in questo caso  $\Phi$  viene calcolata in Gp (*gigaprotoni*).

#### 1.4 Interazione dei fotoni

Dato un fascio di fotoni che interagisce con la materia, la quantità di fotoni che interagiscono con essa sono:

$$\mathrm{d}I(x) = -I(x)\mu\mathrm{d}x$$

dove dx indica lo spessore del materiale che viene attraversato. La costante  $\mu$  viene detta *coefficiente di attenuamento*, che indica la probabilità per unità di lunghezza di interazione con la materia; essa dipende dal materiale. Viene definita come:

$$\mu = N_{target}\sigma$$

dove  $\sigma$  indica la sezione d'urto e  $N_{target}$  il numero di particelle che interagiscono con un certo target.

Integrando l'equazione precedente, si ottiene la funzione la *legge di attenua*zione di un fascio di fotoni nella materia:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x}$$

Da questa si definisce il *libero cammino medio dei fotoni* come la quantità di spazio che viene percorsa affinché il fascio venga ridotto di metà:

$$\lambda = \frac{1}{\mu} = \langle x \rangle$$

Nel caso ovviamente di una mistura di materiale, vale la legge additiva: si sommano i vari coefficienti di attenuazione.

I fotoni interagiscono con la materia attraverso differenti processi, tutti considerati all'interno del coefficiente di attenuazione  $\mu$ . Essi sono:

- Scattering elastico.
- Effetto fotoelettrico.
- Effetto Compton.
- Produzione di coppie.
- Interazione fotonucleare.

Si spiegano brevemente qua di seguito in che cosa consistono questi effetti.

Scattering elastico Noto anche come scattering di Rayleigh, avviene quando un fotone incontra una piccola particella (della dimensione paragonabile alla sua lunghezza d'onda) viene assorbito e riemesso in una direzione casuale con energia attenuata come:

$$I \sim I_0 \cdot \cos^2(\theta)$$

dove  $I_0$  è l'intensità iniziale del fascio e  $\theta$  l'angolo di deviazione.

**Effetto fotoelettrico** Questo effetto è caratterizzato dalla diffusione di elettroni dalla materia quando entrano in contatto con un fotone avente sufficiente energia. Questo effetto può essere visto come un elettrone che, interagendo con il fotone, assorbe abbastanza energia da riuscire a "liberarsi" dal proprio atomo. Ovviamente, l'elettrone scalzato avrà come energia cinetica la differenza tra l'energia posseduta dal fotone e quella atomica di legame (ovvero il limite che si deve avere affinché venga scalzato).

Con un calcolo della sezione d'urto totale dell'effetto fotoelettrico si può dimostrare che la maggior parte degli elettroni vengono emessi perpendicolarmente alla traiettoria nello stesso piano di polarizzazione originale.

L'effetto fotoelettrico dipende sia dall'energia del fascio, sia dal materiale con cui interagisce. Si noti come la sezione d'urto diminuisca all'aumentare dell'energia, a causa dell'entrata in gioco di altri effetti con probabilità maggiore. Quando l'energia del fotone è abbastanza alta da riuscire a scalzare un elettrone delle shell interne (K,L,M etc.), si ha l'emissione di un *fotone* per effetto **Auger**. Quello che accade è che l'atomo, trovandosi con un "buco" in una shell interna, lo rimedia facendo transire un elettrone dalle shell più esterne in esse; durante questo processo, può essere emesso un altro elettrone. Difatti, si ha che l'atomo "scambia" un buco nella shell più interna per due "buchi" in shell esterne, in quanto conveniente da un punto di vista energetico.

Questo tipo di processo è in competizione con l'emissione di raggi x da parte dell'atomo. Infatti, alternativamente alla formazione di due lacune nell'atomo, spesso si ha che un elettrone di una shell esterna viene promosso nella lacuna formatasi, emettendo nel processo un fotone<sup>2</sup>

Questo tipo di emissione dipende da Z, il numero atomico: maggiore è Z, maggiore sarà l'emissione di fotoni a raggi x.

Scattering di Compton Nel caso di interazioni ad alte energie (molto maggiori di quelle per i precedenti effetti), ovvero nel limite  $E_{\gamma} \gg E_{bound}$ , dove  $E_{bound}$  è l'energia di legame di un elettrone con il suo atomo, si può approssimare l'elettrone come libero.

In questa particolare situazione in cui un fotone incide su un elettrone libero, si ha scattering di Compton. Il fotone non viene completamente assorbito, e continua il suo percorso; ma parte della sua energia viene trasferita all'elettrone, sotto forma di energia cinetica (sempre secondo la conservazione di energia e quantità di moto).

Eseguendo dei calcoli, si può dimostrare come l'angolo di deviazione del fotone dipenda direttamente dalla differenza di energia tra il fotone prima e dopo l'urto (e quindi dalla differenza di lunghezza d'onda), secondo la relazione:

$$\lambda' - \lambda = \lambda_C (1 - \cos \theta)$$

dove  $\lambda_C$  è una costante, nota come lunghezza d'onda di Compton.

Un calcolo completo della sezione d'urto totale mostra che:

- A basse energie si ha interazione isotropica, con trasferimento di energia alla materia molto basso.
- Ad alte energia la distribuzione aumenta fino a un picco, oltre il quale poi non si ha più effetto Compton.<sup>3</sup>

Con l'ausilio di particolare apparecchi, come le *fotocamere Compton*, è possibile misurare l'origine di un certo fotone per effetto Compton.

**Produzione di coppie** Quando ci si sposta a energia molto alte (sopra 1 Mev), l'effetto prevalente diventa la produzione di coppie. In questa situazione, il fotone ha energia abbastanza grande da riuscire a interagire direttamente con il campo elettrico prodotto dal nucleo, portando alla creazione di una coppia *elettrone-positrone*, che viene quindi scatterata via.

Si può inoltre avere la situazione in cui un elettrone ad alte energia (sopra

 $<sup>^{2}</sup>$ Si parla di *emissione a raggi x* in quanto il fotone emesso ha come energia la differenza tra le energie di legame tra le due shell in gioco. Nei materiali più comuni, questo coincide con una grossa differenza di energia.

 $<sup>^{3}\</sup>mathrm{La}$ distribuzione ricorda quasi il picco di Bragg<br/> nell'interazione di adroni con la materia.



Figura 1.1: Esempio per Z=6 della prevalenza, nelle sezioni d'urto, dei diversi effetti descritti sopra.

2 MeV) interagisca con un elettrone di una shell esterna in un atomo, portando allo scatter dello stesso e, in contemporanea, a causa dell'interazione con il campo magnetico di quest'ultimo, alla produzione di una coppia *elettrone-positrone*. In questo caso, si parla anche di **produzione di tripletto** (la cui probabilità è comunque quasi sempre inferiore rispetto a quella di interazione con il nucleo). La sezione d'urto aumenta con l'aumentare dell'energia, fino a diventare quasi costante per altissime energie (sopra circa i 200 MeV). Inoltre, a queste energie caratteristiche, la produzione di coppie è praticamente l'unico effetto in gioco.

#### 1.5 Radiobiologia

Le tecniche di radioterapia e adroterapia possono comportare dei danni biologici alle cellule circostanti, oltre che a quelle interessate. Gli effetti sugli umani possono essere classificati qualitativamente tramite la LET (vedi sopra).

Quando si è un presenza di una dose bassa assorbita da parte della materia, si ha che i danni cellulari tendono a essere più omogenei e a bassa dose; viceversa,

in presenza di un fascio con alto assorbimento nella materia, i danni cellulari tenderanno a essere più concentrati (locali) ma a maggiore intensità.

A seconda dell'intensità della radiazione incidente, i danni possono essere a diversi livelli:

- Rottura delle pareti cellulari.
- Rottura degli organuli interni alle cellulari.
- Modificazioni delle sequenze del DNA. Potenzialmente sono gli effetti più dannosi, in quanto possono portare alla formazioni di tumori secondari.

Si noti come protoni e raggi x sono ionizzanti in maniera sparsa, mentre gli ioni carbonio tendono a ionizzare in maniera più concentrata.

L'obiettivo più importante quando si ha a che fare con radioterapia è determinare la quantità di dose fisica da prescrivere a un paziente: questa deve essere abbastanza elevata da riuscire a uccidere le cellule tumorali su cui viene mirata, ma allo stesso tempo deve non essere in grado di portare danni permanenti e/o la formazioni di tumori secondari nelle cellule circostanti.

In molti casi, la pura e semplice *dose* non basta a definire l'efficacia di un certo trattamento: si preferisce utilizzare l'efficacia biologica relativa (RBE)<sup>4</sup>, definita come il rapporto tra una quantità di dose standard (raggi gamma da Cobalto) e di dose in utilizzo aventi gli stessi effetti biologici.

La definizione di *dose biologica* porta con sé un'unità di misura: il *Sievert*. Sebbene corrisponda 1 : 1 con il Gy, la prima è misurata in riferimento a danni biologici mentre la seconda è misurata puramente da quantità fisiche.

L'utilità della RBE è che, data la sua conoscenza e la conoscenza dell'energia che viene deposita (tramite la dose), si è in grado di stimare i *danni biologici*.

È possibile ricostruire un curva che mostra la *sopravvivenza* di una cellula a seconda della dose a cui questa viene sottoposta. Un fit di questo tipo di curva può essere dato da:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

doveD è la dose,  $\alpha$  e  $\beta$  sono delle costanti dimensionali che dipendono dal sistema che si sta analizzando.

Quando si tratta con radio e adroterapia si deve considerare anche il tipo di tessuto su cui si va a portare la radiazione. La maggior parte dei tumori è infatti insensibile a dose frazionati, richiedono dosi più elevate; il problema è che questo può portare a grosse complicazioni a mucosa o pelle, che sono anch'esse estremamente sensibili a questi tipi di trattamenti.

Viceversa, alcuni tumori alla prostata e alcuni tumori a crescita molto lenta si prestano molto bene a piccoli dosi frazionate. Questa tecnica evita complicazioni acute, ma può comunque portare a danni corda spinale, polmoni e reni a lungo termine.

Il bisogno di modellare l'andamento della RBE a seconda della situazione in esame, ovvero trovare dipendenza da tipo di fascio, energia, profondità, tipo di

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>La sua definizione non è univoca e dipende dal setput che si sta utilizzando. Per esempio, si può scegliere come *danno biologico* la sopravvivenza oppure la possibilità di indurre mutazioni.

cellule e altro, ha portato alla formulazione del **Local Effect Model** (LEM). Questo modello si basa su dei "pilastri" fondamentali:

- L'effetto biologico è determinato solo dalla distribuzione locale della dose all'interno della cellula.
- L'effetto biologico dipende unicamente dal valore di aspettazione di deposizione dell'energia.
- Il nucleo cellulare viene considerato omogeneo, con una sua densità e radiosensibilità presi costanti.

Spesso, per stimare l'andamento dell'energia depositata si utilizza la seguente modellizzazione:

$$D(r) = \begin{cases} D_0 & r < r_{min} \\ \frac{D_0}{r^2} & r_{min} < r < r_{max} \\ 0 & r > r_{max} \end{cases}$$

devo tipicamente  $r_{min} \simeq 10$  nm e  $r_{max}$  è in funzione della massima energia trasferibile a un elettrone del materiale in considerazione. Si calcola invece  $D_0$  imponendo che l'integrale della funzione sia pari a tutta la dose depositata.

Data una serie di cellule (spesso in coltura) irraggiate da un fascio di ioni o fotoni, la probabilità di avere k eventi letali sarà data da una distribuzione Poissoniana.

#### **1.6 Range monitoring**

Nell'adroterapia, uno dei punti più importanti è riuscire ad analizzare con estrema precisione il punto in cui viene irraggiato il paziente, ovvero il punto in cui si ha il picco di Bragg. Da questo punto di vista, la riduzione dell'incertezza sul *range* gioca un ruolo di primo piano, in quanto un errore sulla quantificazione dei margini può avere conseguenze peggiori rispetto a una più tradizionale radioterapia.

A oggi, l'utilizzo di tecniche Monte Carlo ha permesso di migliore di svariati mm la precisione con cui si è in grado di calcolare il range in un paziente.

Si noti come, in situazioni reali, protoni a stesse energie possono raggiungere il loro picco di Bragg in punti diversi: la curva che si ottiene è quindi quella di picco di Bragg espanso. Il problema principale è dato dall'essere in grado di predire tutte le possibili configurazioni a cui si può andare in contro. Difatti, si hanno sia incertezza stocastiche, dovute al posizionamento del paziente e alle caratteristiche fisiche del fascio, sia incertezze sistematiche, dovute per esempio a disomogeneità del tessuto, cambiamenti anatomici (respirazione) o anche la semplice calibrazione degli strumenti.

Le tecniche per riuscire a mitigare gli errori che si possono andare a compiere durante un trattamento di adroterapia sono diverse e molteplici: banalmente, un controllo sul posizionamento o l'utilizzo di tecniche per mantenere fermo il paziente sono un buon punto di inizio.

Una parte molto importante è riuscire a monitorare il range in tempo reale, spesso eseguito analizzando la provenienza di fotoni e/o particelle cariche emessi dall'interazione degli ioni nella materia. Dei rilevatori esterni al paziente possono essere molto utili per la loro identificazione.

A oggi, si sta cercando di eseguire degli esami *PET* (tomografia a emissione di positroni) o durante l'irraggiamento o subito dopo, in modo tale da riuscire a monitorare con certezza l'efficacia del trattamento.

I fotoni che vengono emessi dall'interazione degli ioni con la materia sono noti come *fotoni prompt*. Poiché la maggiore interazione si ha in presenza del picco di Bragg, anche la loro produzione sarà maggiore in questa zona: un'analisi della provenienza di questi fotoni prompt può dare informazioni sulla posizione in cui si è effettivamente generato il picco.

Spesso, a tale fine, si usa una *fotocamera a slit*, che presenta uno scintillatore e un fotodetettore, in grado di identificare la provenienza dei fotoni.

Il problema di questa tecnica è soprattutto legato alla quantità di fotoni che vengono emessi: poiché la quantità di energia richiesta oer riuscire a uscire dal corpo a particolarmente elevata (quasi 100 MeV), sono pochi quelli che riescono a essere identificati. Inoltre, questi possono subire numerose deviazioni all'interno del paziente, rendendo la precisione inferiore<sup>5</sup>

 $<sup>^5 {\</sup>rm In}$ assenza di scatter secondario, è possibile calcolare con precisione quasi infinitesima la posizione di origine dei fotoni.

# Parte II Imaging medica

# Parte III Risonanza Magnetica

### Capitolo 2

## Principi di Risonanza Magnetica Nucleare

#### 2.1 Caratteristiche generali NMR

Spesso chiamata NMR (nuclear magnetic resonance); consiste nell'applicazione di un campo magnetico esterno  $B_0$ . Si possono identificare 3 diverse famiglie di risonanze magnetiche: Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Electron Spin Magnetic Resonance (ESR, EPR, ...) oppure Muon Spin Magnetic Resonance ( $\mu$ SR).

Tutte queste tecniche sfruttano campi magnetici per modificare i livelli nucleari – effetto Zeeman. Per questo motivo, si lavora spesso su nuclei con *spin* (inteso in questo caso come momento angolare totale del nucleo) I = 1/2.

I nuclei non quadripolari hanno I = 1/2, mentre i nuclei quadrupolari (ovvero che non presentano simmetria sferica nella carica intorno al nucleo) hanno I > 1/2.

Quando il campo magnetico è nullo,  $\vec{B}_0 = 0$ , il ground state è doppiamente degenere a  $\pm 1/2$  – come succede per gli elettroni, in cui i livelli sono degeneri e non c'è altro modo di splittarli.

Con l'applicazione di un campo magnetico esterno statico  $B_0 \neq 0$ , si provoca lo splitting del livello fondamentale. Si creano quindi le condizioni di risonanza e si può andare ad eccitare il sistema – il vero ground state corrisponde in questo caso a  $m_I = 1/2$ , mentre il primo stato eccitato a  $m_I = -1/2$ . I livelli sono distanziati da un gap,  $\omega_0 = \gamma B_0$ , dove  $\omega_0$  è detta frequenza di precessione di Larmor.

Oltre al campo  $B_0$  statico si pone, generalmente perpendicolarmente a questo, un secondo campo magnetico  $\vec{B}_1(t)$  alternato che oscilla alla frequenza  $\omega_0$ ; per esempio, può essere del tipo:

$$B_{1x} = B_1 \cos(\omega_0 t + \phi)$$

Difatti, sto fornendo un quanto di energia  $\omega_0$ ; eccito quindi i nuclei (andiamo direttamente a studiare sistemi con un numero di Avogadro di nuclei, e quindi la popolazione dei livelli è data con la statistica Boltzmanniana) dallo stato fondamentale al primo stato eccitato; ho quindi provocato la risonanza tra i due livelli nucleari.

In una terza fase, si rimuove il campo  $B_1$ ; per questo effetto, il sistema rilassa allo stato fondamentale: questo può essere sia spontaneo, sia stimolato – vedi equazioni di Einstein. Si ricordi infatti che, per effetto dell'allargamento, si ha un allungamento della vita del tipo  $\Delta E_{-1/2} \sim \frac{\hbar}{\Delta t}$ .

Nella maggior parte del casi, l'effetto di *rilassamento stimolato* è l'effetto più importante durante una MRI. Basti pensare che un nucleo di idrogeno (protone) ha un tempo di rilassamento spontaneo di ~  $10^{26}$  anni, decisamente troppo grande per poter essere funzionale.

Si deve quindi utilizzare spesso il processo di *rilassamento stimolato*; questo risulta comunque intrinseco con quello che faccio, in quanto tutti i termini perturbativi dell'Hamiltoniana contribuiscono a rilassare il sistema. Per esempio, il *termine iperfine* di interazione elettrone-nucleo: se questo oscilla a  $\hbar\omega_0$  provoca il rilassamento del nucleo. NON HO CAPITO QUESTA COSA.

Nel caso di nuclei magnetici (o attivi), ovvero con I > 0, il rilassamento verso lo stato fondamentale dovuto all'interazione nucleo-nucleo accelera anch'essa il rilassamento.

La differenza tra le diverse particelle (nuclei, elettroni o muoni) è soprattutto nell'allargamento tra i livelli. Per esempio, quello dei nuclei è circa:

$$\frac{\hbar\omega_0}{k_B} \sim 1 - 10 \text{ mK}$$

Nel caso di elettroni invece è 1000 volte superiore:

$$\frac{\hbar\omega_0}{k_B} \sim 1 - 10 \text{ K}$$

Per le NMR si opera nelle regioni di radiofrequenze di 10 - 800 MHz, mentre per le ESR si avranno frequenze nelle microonde, 1 - 100 GHz.

I campi che si utilizzano sono dell'ordine di grandezza di qualche Gauss,  $B_0 \sim 1.5 \text{ T}$ , ovvero  $10^4$  il campo magnetico terrestre (di circa 0.5 G). Le macchine più moderne possono arrivare a un massimo di  $\sim 3 \text{ T}$ .

Nelle MRI si ha una sensibilità locale limitata ( $\sim 1 \text{ mm}$ ), dovuta al fatto che è proporzionale al numero di nuclei che assorbono energia per unità di volume. In prima approssimazione, si ottiene una mappa delle densità locali dei nuclei; spesso è rappresentata tramite una scala di grigio (Fig. 2.1).

Oltre all'assorbimento "puro" di energia, si possono pesare le immagini sulle interazioni del nucleo con il resto del mondo – quantificabili in termini di due tempi di rilassamento nucleari  $t_1$  e  $t_2$ , oltre che il coefficienti di assorbimento dell'acqua locale T.

Sempre tramite MRI si possono ottenere immagini di *Tractography*, ovvero l'immagine del tensore di diffusione che restituisce una mappa delle fibre cerebrali del cervello. Nelle MRI infatti posso spesso aggiungere anche un gradiente di campo, che permette di codificare informazioni spaziali; ovvero  $MRI \Leftrightarrow NMR + \nabla \vec{B}_0$ . In alcune tecniche si utilizzano anche più gradienti di campo (diffusion MRI). (Fig. 2.2)



Figura 2.1: Mappa della densità di nuclei di idrogeno (protoni) in tonalità di grigio in una fetta di cervello (immagine assiale). Ovvero quanti nuclei di idrogeno ci sono in ogni punto; dove vedo bianco (max) vuol dire che si ha la maggiore densità locale di nuclei. Il cervello ha tonalità di grigio variabili in luoghi diversi del cervello.



Figura 2.2: Immagine di MRI trattografica.

#### 2.2 Funzionamento apparato MR

Lo strumento per la realizzazione di un MR è molto semplice (Fig. 2.3) contiene un trasmettitore (TX), fatto da un generatore d'onda a radiofrequenza, un generatore d'impulso (*not sure what*), che convergono in un moltiplicatore di segnale in fase. Quello che faccio è generare un'onda alla frequenza voluta  $\omega_0/2\pi$ . I due trapezi nell'immagine sono i due poli dei magneti, che splittano i livelli. L'amplificatore i segnale (POW. APLI) amplifica il segnale di un fattore circa ~ 1000 – è un tipo di amplificatore *passa-banda*. Passando dal *duplex* ( $\lambda/4$ ) si giunge poi a un solenoide disposto verticalmente rispetto al campo magnetico  $\vec{B}_0$  generato dagli elettromagneti – sto generando il campo  $\vec{B}_1$ . Il ruolo di  $C_1$  e  $C_2$  è quello di massimizzare la potenza trasmessa: sto andando a fare un *matching* di impedenza.

Il campione è inserito all'interno della bobina. Una volta eccitato il sistema, mentre rilassa allo stato fondamentale, siccome cambia la popolazione di spin dei due livelli, varia la magnetizzazione nucleare del sistema (*effetto Faraday-Neumann-Lenz*) e quindi viene indotta una forza elettromotrice, che possiede l'informazione sui nuclei. Il segnale che torna indietro viene disaccoppiata dal segnale inviato, che viene mandata a un ricevitore (RX): qui è presente anche un demodulatore.

Quando eccito i nuclei a radiofrequenza, questi non rispondono in modo continuo: la risposta risulta alternata e l'oscillazione non mi interessa. Vado quindi a utilizzare il demodulatore, che "divide" il segnale per  $\omega_0$ , ovvero tolgo l'effetto alternato.

A questo punto si passa a un ricevitore e quindi a un *computer*.



Figura 2.3: Schema a mano di una macchinario MRI.

Nel caso di introduzione di gradiente di campo esterno, la situazione è leggermente più complicata.

Si noti che negli strumenti moderni, si esegue *pulsed MRI*, ovvero mentre  $B_0$ è continuo, il segnale di  $B_1$  risulta pulsato; quindi, anche il gradiente  $\nabla B_0$  è anch'esso pulsato, e non continuo (che dura qualche millisecondo).

NON SO DOVE METTERE QUESTE COSE Quando ho gradiente (che modifica il campo come $B_z(x) = B_0 + G_X x$ ), la frequenza di risonanza non è più  $\omega_0$ , ma:

$$\omega(x) = \gamma(B_0 + G_x x)$$

A questo punto la frequenza di risonanza dipende dalla posizione. Quindi, facendo la trasformata di Fourier del segnale ottengo le righe di assorbimento del materiale. Ogni sistema di nuclei presenterà una frequenza diversa: al cambio di x, posso identificare i nuclei che risuonano a diverse frequenze. Il risultato è che avrò dei battimenti, ovvero sto sommando delle sinusoidi che oscillano a

frequenze diverse. Facendo la trasformata di Fourier, si ottiene uno spettro con diverse righe.

In una dimensione ho ottenuto una mappatura del sistema, poiché lo spettro riflette la densità di nuclei in una certa posizione; associando quindi delle diverse gradazione di grigio alla densità.

#### 2.3 Rilassamento stimolato

Il tempo di ritorno all'equilibio dei nuclei (o degli elettroni) è noto come tempo di rilassamento spin-reticolo  $T_1$ ; il ritorno all'equilibrio avviene un modo spontaneo perché il livello superiore ha una larghezza media maggiore dovuta al principio di indeterminazione. D'altronde, abbiamo visto che si può anche avere un raggiungimento dell'equilibrio stimolato, secondo la frequenza di Larmor  $\omega_0 = f_{Larmor}$ .

Ci sono una serie di eccitazioni diverse che possono scambiare interazione con i nuclei. Per esempio, nell'interazione iperfine elettrone-nucleo, se è oscillante, rilascia un quanto di energia  $\omega_0$  per fare rilassare il nucleo.

Supponiamo di voler stimolare un nucleo a rilassare, ovvero scambiamo energia con qualcosa di esterno che oscilla. Introduciamo in esterno, come si fa un MRI, un *agente di contrasto*, ovvero iniettare nel paziente un fluido opportuno – nel caso di MRI sono degli oggetti magnetici, che presentano uno spin elettronico. Consideriamo un nucleo, per esempio nel sangue, che entra in contatto con un elettrone portato dall'agente esterno. Vediamo come l'interazione elettrone-nucleo può oscillare con  $\omega_0$ ; si ha un'interazione iperfine di origine dipolare del tipo:

$$H_{hyp}^{(dip)} \propto rac{ec{I} \cdot ec{S}}{r^3}$$

Al passaggio di più elettroni, si ha un'interazione che oscilla; se questa ha un periodo  $2\pi/\omega_0$ , che stimola il nucleo a rilassarsi.



Figura 2.4: Ogni "picco" corrisponde a un elettrone che passa vicino al nucleo con interazione data da  $H_{hyp}^{(dip)}$ ; quando ne ho molti di fila, ottengo un'interazione a oscillazione, dovuta al passaggio di molti elettroni dell'elemento di contrasto.

In realtà vedremo poi che ci può essere anche un secondo tempo di rilassamento,  $T_2$ , che è un tempo di *fuori equilibrio* – da non confondere  $T_1$ , che è relativo al sistema allo stato di equilibrio. Nel caso di una MRI spesso si pongono i campi come  $\vec{B}_0 + \vec{B}^{rf} + \vec{\nabla}\vec{B}_0$ .

#### 2.4 Nuclei magnetici

I nuclei possono essere o magnetici o non magnetici, a seconda che lo spin di nucleoni e neutroni si compensi o meno. I nuclei si possono dividere tra quelli che hanno *spin*  $^{1}/_{2}$ , definiti *non-quadrupolari*, e quelli che hanno *spin*  $^{1}/_{2}$ , definiti *quadrupolari*.

Ci concentriamo ora su nuclei magnetici con spin 1/2. Con il campo statico  $B_0$ , si può avere una separazione del livello fondamentale di  $\hbar\omega_0$ , dove  $\omega_0 = \gamma B_0$ . La popolazione dei livelli si distribuisce secondo la statistica Boltzamm-niana:

$$\frac{N_{-1/2}}{N_{+1/2}} = e^{-\frac{\hbar\omega_0}{k_B T}}$$

Questo rapporto è dell'ordine  $10^{-6}$ ; sebbene sia molto basso, porta un effetto nell'ordine dei *millvolt* nel rilevatore che è misurabile.

La proporzionalità  $\omega_0 = \gamma B_0$  dipende dal **rapporto giromagnetico**, caratteristica che varia coi nuclei; in termini quantistici, è legato al diverso splitting dei livelli nei vari elementi. Questo significa che per ogni elemento dovrò rimandare un campo magnetico differente.

Negli ospedali, le MRi vengono eseguite su nuclei di idrogeno, per ovvi motivi. Se volessi farlo per il fosforo, che è molto importante per il cervello, non funzionerebbe nulla (anche se riuscissi a modificare il campo): la frequenza di risposta è tarato sui protoni, quindi non si vedrebbe niente. Si deve quindi modificare tutto il sistema (spesso anche la bobina stessa); si ricordi infatti che la parte finale del circuito è un RLC, la cui frequenza è  $\omega = 1/\sqrt{LC}$ , ovvero non è detto che vada bene con qualsiasi frequenza.

Spesso nella ricerca si hanno dei MRI "accordabili", a differenza di quelli presenti nelle strutture mediche.

### Capitolo 3

## Trattazione classica della NMR

#### 3.1 Considerazioni classiche generali

Oltre a quella quantistica che abbiamo fino ad ora vista, può essere eseguita una trattazione con un modello classico. Ricordando che la relazione tra momento magnetico nucleare e spin è:

$$\vec{\mu} = \gamma \hbar \vec{I}$$

Non essendo però a conoscenza della struttura quantistica, si può solamente scrivere:

$$\vec{\mu} = IA\hat{n}$$

In presenza di un campo magnetico, la relazione di Larmor è:

$$\vec{\mu} \times \vec{B}_0 = \gamma \vec{L} \times \vec{B}_0$$

che determina la precessione attorno <br/>a $\vec{B}_0$  con :

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Quando il momento interagisce col campo, mediata nel tempo l'unica componente non nulla è quella lungo il campo (diciamo  $\hat{z}$ ); Quando si applica il secondo campo  $\vec{B}_1$  a radiofrequenza, posto perpendicolare a  $\vec{B}_0$ ,  $\vec{m}u$ , ovvero lo sposto dalla direzione di  $\vec{B}_0$ ; ponendo a 90° disturbo il più possibile il mio sistema.

Il risultato dell'applicazione dei due campi è un moto "a spirale". A questo punto non conviene rimanere nel moto del laboratorio, in cui sovrappongo  $\omega_0$  e  $\omega_1$ ; mi metto quindi nella **terna rotante**, ovvero "giro" come  $\omega_0$ , e quindi tolgo il moto a spirale e mi rimane solamente la Larmor a  $\omega_1$  nella terna rotante.

D'ora in poi, i ragionamenti che faremo sulla direzione del momento magnetico nuclerare saranno riferiti alla terna rotante.<sup>1</sup>

In maniera pratica, si vanno ad analizzare diversi angoli (sia di poco, sia anche girando di  $180^{\circ}$ ).

 $<sup>^1 {\</sup>rm Sulle}$ slide online sono presenti i passaggi algebrici, ma non sono molto importanti; concentrati soprattutto sul ragionamento

Ricordiamo che noi trattiamo solamente *NMR/MRI pulsed*, ovvero che  $\vec{B}_1$  e  $\nabla \vec{B}_0$  vengono mandati a impulso, ovvero hanno una durata breve.

La prima sequenza che assumo è quella che permette di "rovesciare" la magnetizzazione per portarla da  $\hat{z}$  al piano  $\hat{x} - \hat{y}$ ; applico quindi un impulso di  $\vec{B}_1$  di 90°. Come faccio a capire quanto tempo devo lasciare acceso il campo  $\vec{B}_1$  per far si che ci sia più o meno "ruotazione"? Usando  $\omega_1 = \gamma B_1$ , si ha:

$$\Delta \theta_1 = \gamma B_1 \Delta t$$

#### dove si è sostituito $\Delta \theta_1 / \Delta t$ .<sup>2</sup>

A questo punto che siamo nel piano, dobbiamo riuscire a prendere il segnale: il modo più semplice è una bobina, posta perpendicolare all'asse di  $\vec{B}_0$ . Quello che succede è il seguente: accendo  $B_1$ , ruoto sul piano, spengo  $B_1$  e ho il sistema che, piano piano, torna "su", sotto l'effetto del campo  $\vec{B}_0$  – in realtà non si ha che "torna su" rigidamente. Quello che accade è che la magnetizzazione nel piano x - y comincia ad accorciarsi, sia a causa del fatto che sta tornando su z, sia a causa di un decadimento  $T_2$  della componente del piano (quasi sempre minore di  $T_1$ ).

Quindi non vale il concetto "rovescio-torno": il tempo di ritorno all'equilibrio è diverso dal tempo di costruzione, poiché la magnetizzazione nel piano ritorna prima che quella lungo z. Quando non ricevo più segnale non avrò quindi tutta la magentizzazione lungo z, ma solo un pezzetto, poiché si ricostruisce con un tempo più lungo.

#### 3.2 Sistema collettivo

Passiamo dal singolo momento al sistema collettivo – quando metto un uomo dentro ho molti spin collettivi. Al posto del singolo momento magnetico, vado ad utilizzare la magnetizzazione:

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{i} \vec{m}_i$$

dove V è il volume totale è  $\vec{m}_i$  sono tutte le magnetizzazione dei singoli atomi. Si noti che anche per i nuclei vale la stessa formula:

$$\vec{M}_{nucl} = \frac{1}{V} \sum_{i} \vec{\mu}_i$$

Dal punto di vista della fenomenologia, si avrà la precessione di M, e l'energia di interazione sarà  $U = -\vec{M} \cdot \vec{B}_0$ .

Si possono calcolare i fenomeni tramite le **equazioni di Bloch**.

Nella terna rotante vedo solamente uno scostamento di  $\dot{M}_0(z)$  (magnetizzazione) di un angolo che vado a scegliere; ovvero:

$$\gamma B_1 \Delta t = \Delta \theta_1$$

 $<sup>^2 {\</sup>rm Si}$ noti che questa rotazione vale solamente nella terna rotante, e non i quella di laboratorio; in quest'ultima si ha l'inizio del moto elicoidale



Figura 3.1: Magnetizzazione nel sistema di riferimento della terna in presenza di  $\vec{B}_1$ . Si noti che in questa figura la posizione della bobina è sbagliata (dovrebbe essere lungo l'altro asse).

Come abbiamo detto, i due tempi di rilassamento  $T_1 \in T_2$  hanno effetto su differenti componenti della magnetizzazione:

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0\left(1 - e^{-t/T_1}\right)$$

Si noti che si ha decadimento della componente lungo z (relativa a  $M_z(0)$ ) per effetto dell'interazione del reticolo. <sup>3</sup> Questa è un'equazione fenomenologica, ovvero è legata all'interazione della magnetizzazione con il reticolo; per una descrizione quantitativa è richiesta la meccanica quantistica. La parte relativa al rilassamento *spin-spin*:

$$B_{\perp}(t) = M_{\perp}(0)e^{-t/T_2}$$

valido sia nel sistema di riferimento del laboratorio che quello della terna rotante.

In Fig. 3.1 si ha la rappresentazione del sistema di riferimento della terna rotante quando si accende il campo  $\vec{B}_1$ .

Il tempo  $T_2$  è noto come **tempo di rilassamento nucleare** *spin-spin*, ovvero si intendono due *spin* nucleari; mentre  $T_1$  è noto come **tempo di rilassamento** *spin-reticolo*. Poiché anche quest'ultimo presenta un'interazione di spin, significa che sono correlati; quando considero la sola interazione tra *spin* nucleari, sto

 $<sup>^3\</sup>mathrm{Si}$ noti che conreticolosi intende l'ambiente circostante.

anche considerando quella del reticolo. Dentro  $T_2$  possiedo già informazione su  $T_1$ : contiene necessariamente l'interazione di ciascun *spin* nucleare con il resto dell'ambiente.

Supponiamo di avere due spin nucleari; schematizziamo l'interazione, in modo brutale, con una molla; il tempo di decadimento  $T_2$  è legato al tipo di "molla" che porta all'interazione tra i due spin (Fig. 3.2). Questo tempo fa si che  $M_{\perp}$ muoia con  $T_2$ .

Quantisticamente, ho una collezione di nuclei i cui livelli sono leggermente diversi uno dall'altro; i nuclei si scambiano quindi dei quanti di energia, e raggiungono, nel tempo  $T_2$ , una temperatura di spin uniforme – si scambiano quanti di energia affinché la popolazione dei livelli sia uguale. Non è però detto che la popolazione sia tale che si torni ovunque nel ground state.

Entra quindi in gioco  $T_1$ : esso è in parte legato all'interazione tra i due spin:



Figura 3.2: Schematizzazione dell'interazione *spin-spin* tra due nuclei di idrogeno.

una parte dell'ambiente sono gli altri *spin* nucleari. Ho inoltre le interazioni con anche tutte le altre particelle, come *elettroni, fononi* etc (rappresentati in Fig. 3.3 come altre molle). Quindi, in ciascuno spin che interagisce c'è già considerata l'interazione con il resto del mondo.

Si noti però che  $T_1$  è l'unico associabile all'equilibrio; mentre però torno all'equilibrio, sono sottoposto anche ad altro fenomeni di non equilibrio, che sono raccontati all'interno di  $T_2$  (come per esempio lo scambio di energia tra i nuclei tra loro). Chiamando W la probabilità di ritorno all'equilibrio,  $T_1 = 1/W$ ; mentre  $T_2$  dice come si scambi l'energia fuori dall'equilibrio – e finiscono di scambiare energia prima che il sistema torni all'equilibrio.

Esiste anche un altro tempo caratteristico, indicato come  $T_2^*$ , che è più veloce di  $T_2$ . Infatti:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}$$

Negli strumenti più accurati, i campi non sono perfettamente omogenei (qualche parte su milione); si avrà quindi una larghezza di riga di assorbimento dovuta all'inomogeneità del campo (Fig. 3.4). Questo è dovuto al fatto i nuclei che girano a frequenza minori rimangono indietro (viceversa quella superiori). <sup>4</sup> Si ha quindi un **defasamento** della magnetizzazione. I motivi di questi defasamento possono essere vari (oltre al campo non perfettamente omogeneo al livello delle distanze fra nuclei); e questo effetto fa si che gli spin dei nuclei cambino

 $<sup>^4\</sup>mathrm{Sto}$  facendo queste considerazioni nel sistema di riferimento della terna.



Figura 3.3: Schematizzazione di tutte le interazione che i due nuclei di idrogeno possono andare in contro, oltre a quella *spin-spin*. Sono descritte come delle molle.



Figura 3.4: La presenza di disomogeneità del campo porta all'allargamento come una Gaussiana della riga di assorbimento.

leggermente. Non avrò quindi solo il decadimento  $T_2$ : in aggiunta a questo avrò qualcosa che accellera ancora di più la magnetizzazione. Avrò quindi due effetti in totale: interazione *spin-spin* e *defasamento*. Questo è il motivo della presenza del tempo di decadimento  $T_2^* > T_2$ .

#### 3.3 Radiofrequenza

Parto da un **free induction deacy** (*FID*)e mando un impulso (che viene fuori dalla modulazione di un sintetizzatore di radiofrequenza con un modulatore). Si noti che vedo la magnetizzazione solo dopo un *dead time* dopo l'impulso, a causa delle imperfezioni dei circuiti. La risposta ovviamente deve essere anch' essa de-modulata. Il segnale che si ottiene alla fine decade come  $\propto e^{-t/T_2^*}$  (Fig. 3.5). Per ottenere lo spettro si applica al trasformata di Fourier, che rimanda uno spettro di assorbimento come in Fig. 3.4. Poiché direttamente siamo in grado solo di vedere  $T_2^*$ , bisogna trovare dei modi per differenziare gli altri due tempi  $T_1 \in T_2$ .

Vediamo ora come andare a misurare  $T_1$  e  $T_2$ . Ricordiamo che la bobina è posta nel piano x - y, e quindi non posseggo una lettura diretta lungo z. Come



Figura 3.5: La presenza di disomogeneità del campo porta all'allargamento come una Gaussiana della riga di assorbimento.

già detto, sappiamo che $M_\perp=M_{x,y}$ decade con un tempo $T_2^*,$ ovvero: $\frac{1}{T_2^*}=\frac{1}{T_2}+\frac{1}{T_2'}$ 

#### dove $1/T_2 = \gamma \Delta B_0$ .

Come detto, se usiamo una sequenza *FID*, il segnale decade come  $\propto e^{-t/T_2^*}$ . Quello che si fa è ruotare la bobina di 180° [3]; questo fa si che il segnale torni a crescere fino a raggiungere il massimo di nuovo (e poi decrescere di nuovo). Quello che trovo lungo la bobina al massimo è stato corretto dal defasamento ed è proporzionale solo al  $T_2$ : ho corretto gli spin quando ho ruotato (Fig. 3.6). Fatto questo, per ora sono a conoscenza solamente di un punto per trovare  $T_2$ 



Figura 3.6: Dopo il primo decadimento  $\propto e^{-t/T_2^*}$ , ruoto di 180° e raggiungo un nuovo massimo, che dipende solamente da  $T_2$ , ovvero ho tolto il defasamento.

(che quindi non basta per fare un fitting). Quello che vado a fare in pratica è raccogliere più punti, variando il *delay time* tra  $\pi/2 \in \pi$ . Meno tempo passa, più

sarà alto il nuovo massimo, e riesco quindi a ottenere una curva su cui fare una regressione lineare (Fig. 3.7).



Figura 3.7: Variando il tempo di decadimento  $\tau$  per la rotazione di 180°, si ottengono diversi valori per il massimo, che possono poi essere usati per calcolare, per interpolazione, il tempo  $T_2$ .

Vediamo ora come si calcola invece il tempo  $T_1$ , tramite **saturation recovery** [4]. Per fare questo, si eseguono due impulsi a  $\pi/2$  uno dopo l'altro, distanziati da un tempo  $\Delta$ . Ottengo in questo modo un punto che parte a una certa "altezza"  $\propto M_z(\Delta)$ .

Variando il valore di  $\Delta$ , posso ricostruire la curva di  $M_z(t)$  (Fig. 3.8). In una



Figura 3.8: Saturation recovery: tramite interpolazione sulla curva di  $M_z(t)$  riesco a determinare  $T_1$ .

MRI, si utilizzano impulsi dell'ordine di  $1 \div 10$  ms, mentre per la NMR a stato solido (come nei composti chimici) si ha  $1 \div 10 \ \mu$ s.

Notiamo però come, a causa di un tempo di ritardo degli strumenti elettronici, in alcuni casi  $T_2^*$  potrebbe mascherare gli effetti per il calcolo di  $T_1$ . Notiamo inoltre che, dato che lavoriamo spesso nello spazio delle trasformate di Fourier, bisogno praticamente inviare degli impulsi più "larghi" (per avere un "salto" più largo) (Fig. 3.9).



Figura 3.9: L'allargamento nello spazio dei tempi e delle  $\omega$  è opposto. Spesso per l'uomo si preferisce avere una curva come quella del primo caso (a causa della frequenza dell'idrogeno).

La tecnica della **inversion recovery** è quella più utilizzata in ambito medico quando si deve mandare a zero un particolare segnale; in pratica, questo viene utilizzato per togliere il segnale del grasso. Consiste nell'applicazione di due rotazioni, prima di  $\pi$  e poi di  $\pi/2$ . (Fig. 3.10). Il ragionamento dietro questo tipo di tecnica è che basato sui diversi tipi di rilassamento.

Per esempio, i grassi hanno un  $T_1$  molto piccolo – e quindi presentano subito un segnale molto potente. Quando, dopo un tempo di inversione TI (corrispondente a quando la magnetizzazione del grasso è nulla  $M_z = 0$ ), applico un impulso di di  $\pi/2$  e riesco a cancellare il segnale dei grassi.

Scegliendo un tempo di inversione opportuno riesco a "pulire" l'immagine da un certo tipo di segnale; ovviamente questo gioco può essere fatto per tutto (e non solamente i grassi).

Da un punto di vista pratico si è già a conoscenza dei tempi di inversione delle diverse sostanze nelle diverse zone del corpo (in particolare dei grassi, che presentano un segnale molto forte che può coprire informazione utile).

Anche in questo caso posso andare a misurare il tempo  $T_1$  tramite saturation recovery; se però non possiedo l'*FID*, e quindi mi serve lo spin echo, utilizzo una serie di impulsi a breve distanza  $\Delta$  di  $\pi$  e  $\pi/2$ . [5]

#### 3.4 Pesatura delle immagini

Quando raccolgo un'immagine, io non vado a raccogliere tutta la curva ma solamente un valore a un punto scelto, detto  $T_E$ . Aspetto poi un tempo  $T_R$ , *time for repetition*, dopo il quale riparto da capo. Più aumenta il numero di medie, infatti, migliore sarà il segnale: conviene quindi andare a fare più medie.



Figura 3.10: Inversion recovery: permette di togliere un particolare segnale "indesiderato".

Definito NEX il numero di volte che faccio la sequenza, si avrà che:

$$\frac{signal}{noise} \propto \sqrt{NEX}$$

Maggiore è il numero di sequenza che faccio, e quindi delle medie, migliore sarà il risultato che ottengo.

Si scelgono i valori di  $T_{\cal E}$ e $T_{\cal R},$ legati tra di loro dall'equazione:

$$S(t) = A\rho_n e^{-T_E/T_2} \cdot \left(1 - e^{-T_R/T_1} e^{-bD}\right)$$

Posso eseguire delle diverse immagini, pensandole su cose differenti:

- Spin density weighted (SDW), in cui pongo  $T_E \ll T_2$ ,  $T_R \gg T_1$  e quindi  $S(t) \propto \rho_n$ .
- $T_2$  weighted (T2W), in cui pongo  $T_E \lesssim T_2, T_R \gg T_1 \in S(t) \propto \rho_n e^{-T_E/T_2}$ .
- $T_1$  weighted (T1W), in cui pongo  $T_E \ll T_2, T_R \gtrsim T_1 \in S(t) \propto \rho_n \left(1 e^{-T_R/T_1}\right)$ .

Si possono trovare dei valori tabulati per i diversi tipi di tessuto che si vuole maggiormente mettere in evidenza.

#### 3.5 Segnale in NMR

Vediamo ora come si ricava in pratica il segnale della risonanza magnetica; e come da questa si possa ottenere un'immagine. Associo alla magnetizzazione nucleare una corrente di magnetizzazione [6]

$$\vec{J}_M(\vec{r},t) = \vec{\nabla} \times \vec{M}(\vec{r},t)$$



Figura 3.11: Si eseguono spesso più misure, tramite delle scelte opportune di  $T_E \in T_R$ .

Si può poi associare a questa un **potenziale vettore**:

$$\vec{A}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int d^3r' \frac{\vec{J}(\vec{r}')}{|\vec{r}' - \vec{r}|}$$

Da questo, si può, tramite il teorema di Stokes, calcolare il flusso del campo magnetico. Ottengo il flusso del campo magnetico generato dalla magnetizzazione, dove ho definito il campo magnetico che riceve la bobina come  $B_{res}$ 

$$\Phi_M(t) = \int_{sample} \mathrm{d}^3 \vec{B}_{res}(\vec{r}) \cdot \vec{M}(\vec{r},t)$$

Tramite la legge di *Faraday-Neumann-Lentz* ottengo poi la differenza di potenziale che viene indotta all'interno della bobina:

$$emf = -\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\Phi_M(t)$$

La formula che si ottiene del **segnale** è:

$$s(t) = \omega_0 \Lambda B_\perp \int \mathrm{d}^3 M_\perp(\vec{r}, 0) e^{i(\Omega t + \Phi(\vec{r}, t))}$$

dove  $\Omega$  è la frequenza di demodulazione (Fig. 2.3) e  $\omega_0$  è la frequenza di Larmor. Si noti che, poiché  $M_{\perp} \propto B_0$ , il modulo di s(t) dipende dal quadrato del campo. Questo fatto fa si che oggi si stia sempre più cercando di aumentare i campi nelle MRI, sebbene ci siano dei problemi con le modifiche di  $T_1$  e  $T_2$  all'aumentare del campo.

Il segnale, in una dimensione (prendiamo z), si può scrivere come:

$$s(t) = \int \mathrm{d}z \rho(z) e^{i(\Omega t + \phi(x,t))}$$

Vado quindi a variare il campo magnetico, applicando quindi un gradiente:

$$B_z(z,t) = B_0 + z \frac{\partial B_z}{\partial z}$$

Ho quindi un termine extra nella frequenza, che, si ricordi, è  $\omega = \gamma B$ . Si noti che, per avere una maggiore risoluzione spaziale, e quindi risolvere meglio due punti vicini, devo usare un gradiente più altro – sebbene ci siano comunque delle

limitazioni strumentali $^{5}$ 

Supponiamo che il defasamento degli *spin*  $\phi$  sia dovuto soprattutto al gradiente – gli altri termini sono trascurabili. Vado quindi a demodulare (dividere) per  $omega_0 = \gamma B_0$ , e ottengo:

$$s(t) = \int \mathrm{d}z \rho(z) e^{i\phi_G(z,t)}$$

Definendo  $k = \gamma/2\pi \int_0^t G(t') dt'$ , ottengo che:

$$i\phi_G(z,t) = -i\gamma z \int G dt' = -i2\pi k z$$

In definitiva, riscrivo il segnale come:

$$s(k) = \int \mathrm{d}z \rho(z) e^{-i2\pi kz}$$

Prendo l'anti-trasformata di Fourier del segnale e ottengo:

$$\rho(z) = \int \mathrm{d}k s(k) e^{i2\pi k z}$$

Ho appena troavato il modo per ottenere la densità di materia in funzione del segnale in ogni punto. Quello che ho sono quindi due spazi, uno reale, in cui ho  $\rho(\vec{r})$ , e uno "dei dati",  $s(\vec{k})$ ; questi sono legati uno all'altro tramite un'operatore di trasformata di Fourier.

Applico due gradienti: uno positivo e uno negativo. Il primo rovescia nel piano, mentre il secondo fa si che ci sia eco di gradiente. Dopo il primo sbilanciamento, gli *spin* risonano tutti a frequenze diverse (Fig. 3.12).

Tutta l'immagine è generata dal segnale prodotto dal secondo gradiente. Ovviamente abbiamo considerato per ora solamente in una sola dimensione; in 3 dimensioni valgono comunque gli stessi concetti, ma tutti è più complicato.

Vediamo cosa succede per andare a *coprire lo spazio*  $\vec{k}$ , ovvero che cosa succede in questo spazio all'accensione degli strumenti (Fig. 3.13).

Negli spettrometri moderni devo aggiungere un'altra riga, posta all'interno al analog di digital converter: per varie ragioni, tutti i segnali devono essere convertiti in digitale. Quello che si fa è accendere un convertitore quando viene acceso per la seconda volta in gradiente  $G_z$  – non voglio che invece venga acceso quando accendo per la prima volta  $G_z$ , poiché mi interessa solo il segnale finale. Accenniamo all'esistenza del **Teorema di Nyqist**, che pone dei limiti sul campionamento del segnale e quali siano le migliori condizioni per avere un buon campionamento.

Riassumendo, abbiamo parlato di 3 concetti base:

- Relazione di Fourier tra spazio  $\vec{k}$  e quello del segnale.
- Come avere il segnale.

 $<sup>^5{\</sup>rm Maggiore}$  è l'intesità del gradiente, maggiore sarà il rumore che si ha, dovuto alla strumentazione elettronica.



Figura 3.12: Si applicano due gradienti successivi in direzione opposte, in una sola direzione. Il gradiente basso lo sfaso, e manda a 0 tutti gli *spin*; quando applico il **gradiente alto** (opposto), di durata doppia, viene applicato fino a quando non vado a 0.

Si vede sotto i grafici il segnale che si riceve nelle varie fasi del gradiente.



Figura 3.13: Guardando l'andamento del campo  $G_z$ : prima di accende "negativo" (per un tempo  $t_2 - t_1 = T$ ; si accende poi "positivo" (ovvero inverso), per un tempo  $t_4 - t_3 = 2T$ .

• Come coprire lo spazio k.

Per avere un po' di terminologia, le immagini trasverse al campo sono dette *immagini assiali* (ovvero lungo l'asse della bobina); quelle nel piano del lettino sono note come *coronali*; quelle invece perpendicolari alle altre due sono dette

#### sagittari.

Analiticamente, in 3 dimensioni mi basta fare:

$$\begin{split} s(\vec{k}) &= \int \mathrm{d}^3 r \rho(\vec{r}) e^{-i2\pi \vec{k}\cdot\vec{r}} \\ \rho(\vec{r}) &= \int \mathrm{d}^3 k s(\vec{k}) e^{i2\pi \vec{k}\cdot r} \end{split}$$

Ovvero solite relazioni di Fourier. Formalmente, il passaggio è lo stesso. Il problema principale è capire come identificare la posizione e come "affettare" l'oggetto lungo un certo asse. Vedi su slide la schematizzazione di quello che succede in 2 e 3 dimensioni [6].

Ovviamente quando si hanno 2 dimensioni, dovrò applicare due gradienti, uno lungo un asse e l'altro lungo l'altro asse; a seconda di come siano i gradienti, avroò delle diverse risoluzioni lungo le due direzioni (ovviamente questo ragionamento è facilmente estendibile alle 3 dimensioni).

Al fine di avere una *slice selection*, ovvero campionare un certo punto lungo il terzo asse, vado a utilizzare un altro gradiente lungo la terza dimensioni  $\hat{z}$ . Praticamente, quando vado a sbilanciare il campo  $B_0$ , avrò che a ogni punto del corpo è associato un certo valore differente di campo magnetico – questa è l'applicazione del gradiente lungo  $\hat{z}$ . Per poter ottenere una *slice* in corrispondenza di un certo punto del corpo, scelgo una frequenza  $\nu$  tale che:

$$2\pi\nu = \gamma_p B(z_0)$$

dove  $\gamma_p = 2\pi 42.576 \text{ MHz/T}$  è la costante per il protone (tabulata) e  $B(z_0)$  è il valore del campo magnetico nel punto che si vuole analizzare.

Praticamente, spesso, per facilitare l'analisi di una certa parte del corpo, si pone direttamente tale parte al centro della bobina – per esempio, se voglio una risonanza magnetica del collo pongo la bobina all'altezza di questo.

Difatti ho quindi che una frequenza è associata a una certa posizione lungo l'asse  $\hat{z}$ . Scegliendo dunque f decido quale sarà la fetta irraggiata.

Da un punto di vista pratico, si fanno una grande quantità di "fette" nella stessa zona; il problema è che bisogna trovare un modo per fare questi esperimenti per un breve tempo: un paziente deve infatti rimanere fermo durante tutto il processo, e non è così semplice.

Ovviamente il segnale s(t) è troncata, e quindi anche la *box car* non è perfetta: questo porta al fenomeno del *aliasing*, ovvero vado un pochettino a "sbrodolare".

Quando devo avere un'immagine, applico prima il gradiente in una direzione; solo successivamente vado ad applicare il gradiente nell'altra direzione: sto sostanzialmente prendendo tanti "strisce" di dati in 1D dimensione, per ogni passo del gradiente lungo l'altra.

In pratica, poiché ci metto circa 2min ad acquisire una fetta, per fare una sequenza di queste ci metterei troppo.

Per poter acquisire molte fette in poco tempo, sfrutto il fatto che le fette risuonano a frequenza diversa; al posto che: prendere una fetta, aspettare un  $T_R \simeq 1$  s e prendere un'altra fetta. Mentre aspetto il tempo  $T_R$ , irraggio le altre

fette a frequenza diverse. Ovviamente, le fette prese nel tempo  $T_R$  sono prese allo stesso  $G_z$ .

Avendo frequenze diverse, le fette non entrano in "contrasto", e quindi non risuonano. In questo modo, nell'arco dei 2 min riesco ad ottenere tutte le informazioni sul paziente.

Vediamo quanto dura la frequenza:

$$T_{tot} = (T_{seq} + T_R) \cdot N_y \cdot NEX$$

dove $T_{seq}\simeq 0.05$ s è il tempo per la presa di una frequenza;  $T_R\simeq 1$ s è il tempo di rilassamento del sistema;  $N_y\sim 128$ , il numero di punti presi lungo l'assey.

Si utilizzano spesso tecniche di *Turbo-Spin-Echo* oppure di *Turbo-Gradient-Echo* per poter velocizzare la presa dei dati – per evitare di dover stare a prendere il maggior numero di dati. Per conoscenza generale si accenna all'esistenza di macchinari che uniscono le due tecnologie – sebbene raramente.

In maniera pratica, con campi di intensità intorno ai 3 T si può avere al meglio una risoluzione di circa 1 mm<sup>3</sup>. Per avere risoluzioni migliori, bisogna andare a intensità di campo maggiori.

Con l'MRI si possono anche ricostruire degli interi volumi – ovvero si può "tagliare" in qualsiasi direzione. Il problema principale di questo tipo di tecnica è dato dalla lunghezza della sequenza.

#### 3.6 Cenni sul termine di correzione

Ci ricordiamo che il segnale è del tipo:

$$s(t) \propto \rho_n e^{-T_e/T_2} \left(1 - e^{-T_R/T_1}\right) \cdot e^{-bD}$$

dove  $e^{-bD}$  è il **termine di correzione**, sempre presente, legato alla diffusione dei protoni.

Ovvero, un protone in una certa posizione all'inizio dell'imaging sarà in un'altra alla fine della presa dati. Questa diffusione "abbatte" il segnale in maniera esponenziale: se acquisisco una frequenza senza curarmene, il segnale sarà distorto e abbattuto.

Il coefficiente apparente di diffusione D è un tensore del tipo  $D_{ijk}$ . Qualitativamente, si va a calcolare il valore di diffusione per ogni gradiente, ovvero  $G_{D_{ijk}}$ .

Si noti che questo tipo di tecnica è alla base della *trattografia* (per esempio per l'analisi delle fibre all'interno del cervello) (Fig. 2.2).

Lo studio del tensore di diffusione permette di fare anche delle immagini di tipo DWI (diffusion weighted imaging), ovvero immagini pesate sul tensore di diffusione; la maggiore applicazione clinica è nell'analisi di patologie cerebrali come ischemie, trombi etc.

Vediamo in modello qualitativo per la diffusione. Supponiamo che alla posizione x gli spin siano in un certo modo; e che con ogni passo ci sia un salto di larghezza  $\delta$ . Quindi, ogni cambio di posizione è del tipo  $x \pm \delta$ ; relativamente a una direzione, assumo che ogni passo avvenga sempre dopo un certo tempo  $\tau_D$ . Assumiamo che nella direzione del movimento ci sia un gradiente di campo  $\vec{\nabla}\vec{B}$ ; dopo un numero di salti j, e quindi un tempo  $j\tau_D$ , il campo sentito dalle molecole sarà:

$$B(j\tau_D) = B(0) + G\delta \sum_{i=0}^{J} \epsilon_i$$

Da questo si può calcolare la fase del segnale e si ottiene che la magnetizzazione decade come: D

$$M_{+} = M_0 e^{-t/T_2} E^{-bI}$$

dove  $b = 1/3\gamma^2 G^2 t^3$ ; si noti come questa non sia una costante, ma dipenda dal tempo b = b(t).

Dunque, quando voglio studiare immagine di diffusione, pongo  $t \ll T_2$ , in modo tale da considerare solo il secondo termine.

In generale, per risolvere il problema della diffusione si applica la sequenza **CPMG** (*Carr-Purcell-Meibaum(?)-Gill*), ovvero si usano una serie di defasamenti al fine di togliere completamente l'effetto. Applicando questa tecnica, si ottiene che  $b \propto \frac{1}{12n^2}$ , dove *n* è il numero di impulsi  $\pi$  che vengono dati.

## Bibliografia

- $[1] \ \texttt{https://en.wikipedia.org/wiki/Relaxation_(NMR)}$
- [2] https://it.wikipedia.org/wiki/Decadimento\_libero\_dell% 27induzione
- [3] https://en.wikipedia.org/wiki/Spin\_echo http://mriquestions.com/90deg-90deg-hahn-echo.html
- [4] https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q= &esrc=s&source=web&cd=8&cad=rja&uact=8&ved= 2ahUKEwj1xOrgy67iAhUN-6QKHaGACygQFjAHegQIBRAC& url=https%3A%2F%2Fradiology.bayer.com%2Fdoc.html% 3Ft%3Dfile%26u%3Dmatrix\_DefaultSkinnedCellContent% 26o%3D1064d790-9c5f-44c6-b80e-34766b7f25a3%26mc% 3Dfb3e4090-a194-4286-a80f-280037cdfbb7%26so%3Dfalse&usg= AOvVaw1G8GkJu1qobSzMM7oV98HY
- [5] http://mriquestions.com/90deg-90deg-hahn-echo.html
- [6] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374500/pdf/ nihms377803.pdf
- [7] Vedi slide lesson\_2+3+4+5+6.ppt.