

## Application de la résonance magnétique nucléaire en radioprotection: évolution des temps de relaxation $T_1$ et $T_2$ après irradiation $\gamma$ totale ( $^{60}\text{Co}$ ) chez la souris

F. HUSSON, Y. PERLES et D. VINCENSINI\*

(Manuscrit reçu le 28 octobre 1987)

### RÉSUMÉ

L'irradiation totale de la souris au  $^{60}\text{Co}$  entraîne une importante diminution des temps de relaxation longitudinale ( $T_1$ ) et transversale ( $T_2$ ) des protons de l'eau tissulaire de la rate par comparaison avec les valeurs obtenues chez les animaux témoins non irradiés.

L'expérimentation effectuée par *résonance magnétique nucléaire* (RMN) pour des doses comprises entre 0,5 Gy et 8 Gy montre que cette diminution est précoce: elle intervient dès le premier jour suivant l'irradiation et persiste jusqu'au cinquième jour. Le retour aux valeurs normales apparaît vers le quinzième jour.

L'étude des variations relatives des temps de relaxation fait ressortir une relation linéaire effet-dose qui peut être déterminée *in vivo*, dans les imageurs RMN, pour évaluer la dose reçue lors d'irradiations accidentelles ou à visée thérapeutique. Les variations observées au niveau des autres organes étudiés (poumon, rein, foie, cerveau) sont par contre très faibles et peu significatives.

### ABSTRACT

$^{60}\text{Co}$  irradiation of mice induces a strong diminution of spin-lattice ( $T_1$ ) and spin-spin ( $T_2$ ) relaxation times of tissular water proton of the spleen, with respect to non-irradiated control animals.

Experimental data obtained with nuclear magnetic resonance technic (NMR), for doses in the range 0,5 Gy - 8 Gy, show an early decreasing of  $T_1$  and  $T_2$  values, in the first day following the irradiation. These low values continue until the 5th day. The return to normal values occurs about the 15th day.

Relative variations of relaxation time are proportionnal to the dose and can be measured *in vivo*, with NMR-imaging apparatus, to determine the dose at the time of accidental or therapeutic exposures. On the other hand, variations observed at the level of the other organs studied (lung, kidney, liver, brain) are very weak and are not significant.

---

\* INSERM U.305, Hôtel Dieu - Toulouse, 2, rue Vignerie, tél.: (16)65.59.22.22 et Laboratoire de génie biologique et médical, Université Paul-Sabatier, 31062 Toulouse Cedex, tél.: (16)65.55.66.11.

## INTRODUCTION

La **résonance magnétique nucléaire (RMN)** est une méthode spectroscopique basée sur l'interaction entre les moments magnétiques des noyaux polarisés par un champ magnétique statique  $B_0$  et une onde radiofréquence (rf). La résonance se manifeste par l'absorption de l'onde lorsque sa fréquence  $\nu = (\gamma/2\pi)B_0$  ( $\gamma$  est le rapport gyromagnétique caractéristique du noyau analysé). Ces phénomènes d'absorption sont étroitement dépendants des processus de relaxation qui résultent des interactions entre le système de spins et le réseau environnant. La polarisation des spins nucléaires dans le champ  $\vec{B}_0$  entraîne l'apparition, au sein de l'échantillon, d'une aimantation induite longitudinale  $\vec{M}_0$  parallèle à  $\vec{B}_0$ .

**Relaxation longitudinale:** Une impulsion d'onde rf appliquée sur le système de spins fait basculer l'aimantation induite d'un angle  $\alpha$  qui dépend de la durée de l'impulsion. Ainsi, une impulsion  $180^\circ$  inverse l'aimantation induite, qui devient  $-\vec{M}_0$ . Le retour à l'équilibre ( $+\vec{M}_0$ ) s'effectue selon une loi exponentielle de constante de temps  $T_1$ , appelée temps de relaxation longitudinale ou spin-réseau.

**Relaxation transversale:** Une impulsion  $90^\circ$  amène l'aimantation induite dans le plan perpendiculaire à  $B_0$ : l'aimantation devient transversale. A l'arrêt de l'impulsion, elle tend à s'annuler du fait des interactions entre spins, avec la constante de temps  $T_2$ , appelée temps de relaxation transversale ou spin-spin. Le retour à la valeur initiale de l'aimantation longitudinale se fait comme précédemment suivant la constante de temps  $T_1$ .

Les valeurs de  $T_1$  et de  $T_2$ , mesurables par les techniques de RMN, sont caractéristiques de l'état physico-chimique, en particulier de la viscosité, du milieu analysé. Les propriétés de la relaxation ont été mises à profit pour l'étude des diverses phases aqueuses [9] des systèmes biologiques et, notamment, pour apprécier le degré de rigidité des structures macromoléculaires, dont les variations au cours du cycle mitotique ont été étudiées par BEALL [2]. De plus, les temps de relaxation sont à l'origine du contraste des images obtenues par RMN (IRM).

Le développement récent de l'IRM dans l'exploration biomédicale tient, pour une large part, à la possibilité d'obtenir un contraste dans les images souvent plus important que celui observé au moyen de la scanographie à rayons X, surtout au sein des structures molles. Ainsi, l'intérêt de l'IRM peut se situer dans l'établissement des protocoles thérapeutiques en radiothérapie par la détermination du volume tumoral, de son extension, de sa profondeur par rapport aux plans cutanés. De ces éléments dépend, en effet, le choix des paramètres du faisceau, notamment champ et énergie d'irradiation [11-12]. L'intérêt de l'IRM peut également se situer au niveau de la surveillance après irradiation, dans le but de différencier une récurrence tumorale d'une fibrose séquellaire radio-induite [10].

Cette étude a été menée afin de rechercher si les paramètres RMN qui interviennent dans la formation d'une image, en particulier les temps de relaxation longitudinale ( $T_1$ ) et transversale ( $T_2$ ) peuvent rendre compte, et sous quels délais, de l'exposition des tissus aux rayonnements ionisants.

De précédents travaux [1] ont montré essentiellement une diminution de  $T_1$  au niveau de la rate chez des souris saines après irradiation totale de 15 Gy, 64 h après l'irradiation. Le même résultat est obtenu chez des souris porteuses de tumeurs, avec, en outre, une diminution de  $T_1$  au niveau du tissu tumoral.

Nous présentons ici les résultats de l'étude des variations des temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  à des délais donnés après irradiation au cobalt 60. Nous avons répété cette chronologie pour diverses doses totales inférieures à 8 Gy, considérée comme étant la dose létale 50 % à 30 jours.

## MATÉRIELS ET MÉTHODE

L'expérimentation animale porte sur des souris Swiss mâles de 30 à 40 g. Chacune des chronologies ne concerne que des souris du même âge. L'irradiation totale est pratiquée au moyen des rayons  $\gamma$  du cobalt 60 (1,26 MeV), avec un débit de dose sur l'axe de 3 Gy/min. La souris est maintenue verticalement dans une cage en plastique fin; ce dispositif expérimental assure une bonne homogénéité de la dose sur le volume de l'animal. La dose délivrée, ainsi que sa reproductibilité, sont déterminées avec une précision supérieure à 5 %.

A des intervalles de temps donnés après irradiation, la souris est sacrifiée, sans anesthésie, par décapitation. Après prélèvement, les organes retenus (foie, reins, rate, poumons, muscle squelettique) sont disposés dans des tubes RMN de 8 mm de diamètre et conservés à + 4° C jusqu'à l'instant de la mesure. Cette dernière s'effectue en 10 min environ, à la température ambiante.

L'appareil de mesures est un spectromètre Bruker CXP 100 équipé d'un aimant à champ magnétique variable de 0,5 à 1,5 Tesla. Les mesures des temps de relaxation sont effectuées à deux fréquences de travail du spectromètre: 45 MHz et 60 MHz. Le signal de RMN est traité mathématiquement, après interfaçage, par un ordinateur Hewlett-Packard 9836.

La séquence "Inversion-Récupération" ( $180^\circ$ -TI- $90^\circ$ ) est utilisée pour la mesure de  $T_1$ . Lors du retour à l'équilibre du système de spins après l'impulsion  $180^\circ$ , l'aimantation mesurée à des instants TI successifs par l'impulsion  $90^\circ$  est représentée par une droite dans un système de coordonnées semi-logarithmiques. La pente de cette droite fournit, après lissage par la méthode des moindres carrés, une détermination de  $T_1$  dans le cas d'une relaxation mono-exponentielle, ce qui est généralement vérifié pour les tissus qui font l'objet de cette étude.  $T_2$  est déterminé par la séquence d'échos de spin Meiboom-Gill-Carr-Purcell ( $90^\circ - |TI - 180^\circ - TI|_n$ ) avec  $n = 16$ .  $T_2$  est alors la constante de temps de l'enveloppe

exponentielle passant par les sommets de huit échos impairs, aux effets de diffusion près.

Dans ces conditions, les mesures sont reproductibles avec une incertitude relative inférieure à 5 %.

## RÉSULTATS

Les mesures des temps de relaxation sur les organes sont pratiquées entre la première heure et le vingtième jour qui suit l'irradiation. Les valeurs obtenues à différentes dates après irradiation étant relatives à des animaux différents, l'interprétation des résultats pose le problème de la dispersion des valeurs de référence correspondant aux animaux témoins. Ainsi, pour la rate, la dispersion des valeurs de  $T_1$  est de l'ordre de 15 %. Cette dernière peut être limitée en sélectionnant des animaux de même âge. Moyennant cette précaution, les fluctuations observées pour les valeurs des temps de relaxation  $T_1$  et  $T_2$  sont d'environ 8 % pour la rate.

Les figures 1a et 2a obtenues pour une fréquence de travail de 45 MHz montrent des variations peu significatives des temps  $T_1$  et  $T_2$  en fonction du délai après irradiation, pour le foie, les reins, les poumons et le muscle. Les variations constatées dans les premiers jours suivant l'irradiation sont, en effet, trop peu marquées pour donner lieu à une interprétation satisfaisante. Elles paraissent, en outre, indépendantes de la dose délivrée, comme le montre la comparaison des figures 1a et 3a. Le même type de résultats est obtenu pour une fréquence de travail plus élevée: 60 MHz (figures 1b, 2b et 3b).

On note, lorsque la fréquence augmente, un accroissement du temps de relaxation spin-réseau  $T_1$ , une diminution du temps de relaxation spin-spin  $T_2$ , ainsi qu'une plus faible discrimination entre les valeurs de  $T_1$  et  $T_2$  relatives à différents tissus. Ces résultats sont identiques à ceux obtenus dans le cas des tissus sains [4].

A l'opposé des autres organes étudiés, l'effet de l'irradiation totale est très important sur la rate, comme le montre la figure 4. Les diminutions relatives de  $T_1$  et  $T_2$  par rapport aux valeurs témoins sont importantes et précoces. L'effet est très marqué dès le premier jour suivant l'irradiation et se maintient sensiblement constant jusqu'au sixième jour. Ensuite, intervient le retour conjugué de  $T_1$  et  $T_2$  aux valeurs normales. En comparaison, les valeurs des temps de relaxation du foie et des reins paraissent très peu affectées, à brefs délais, par l'exposition aux rayonnements ionisants. Par ailleurs, la similitude des résultats obtenus à deux fréquences différentes, 45 MHz et 60 MHz (fig. 5), constitue un argument en faveur de la validité des résultats.

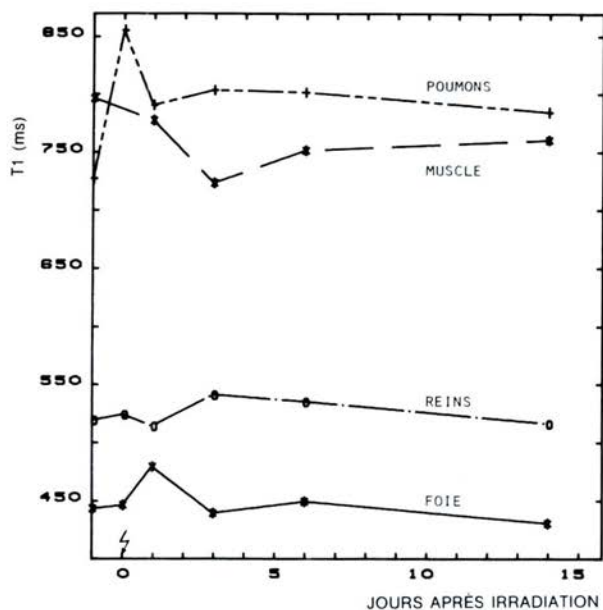


Fig. 1a.

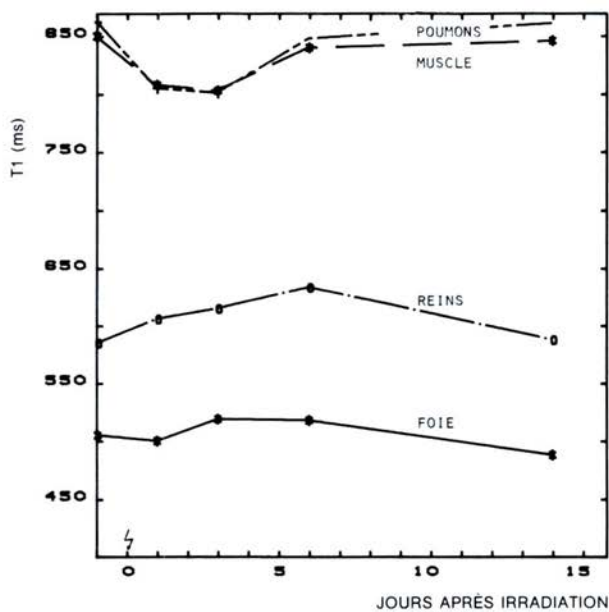


Fig. 1b.

Fig. 1. - Variations de  $T_1$  en fonction du temps après une dose d'irradiation de 2,5 Gy: mesures obtenues à 45 MHz (a) et 60 MHz (b).

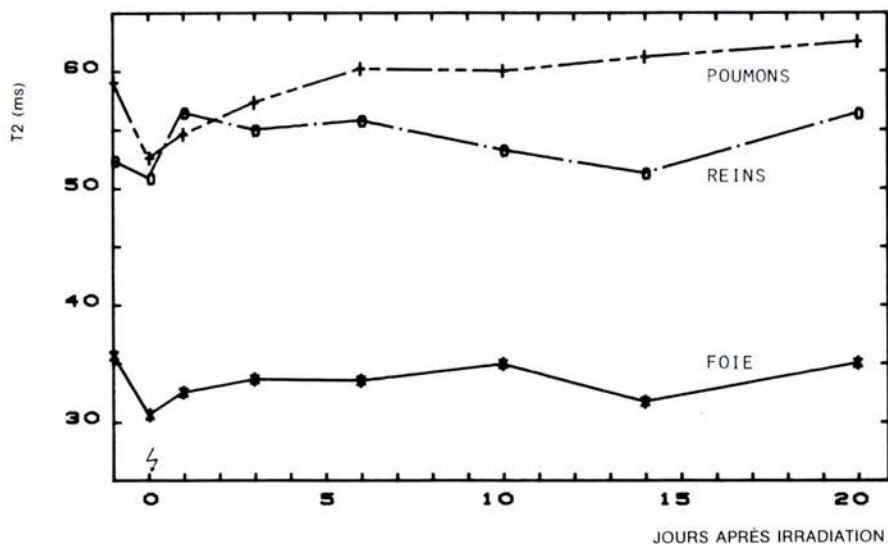


Fig. 2a.

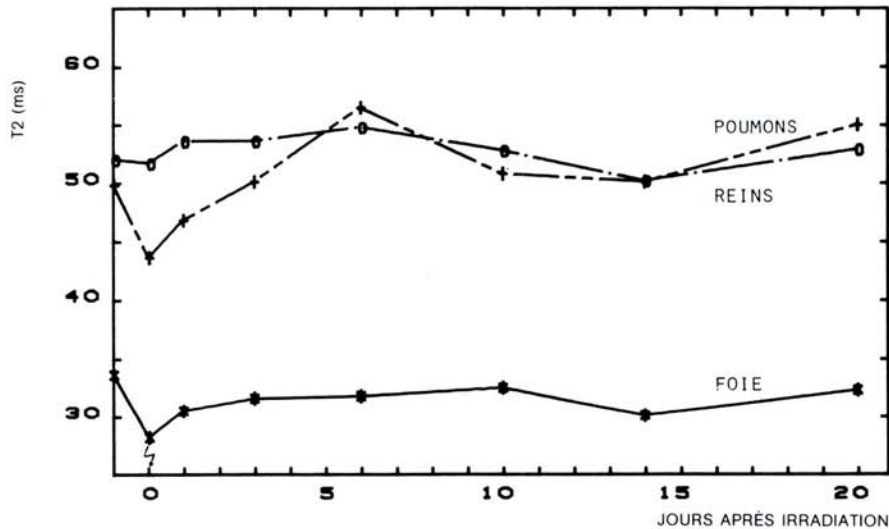


Fig. 2b.

Fig. 2. - Variations de  $T_2$  en fonction du temps après une dose d'irradiation de 4 Gy: mesures obtenues à 45 MHz (a) et 60 MHz (b).

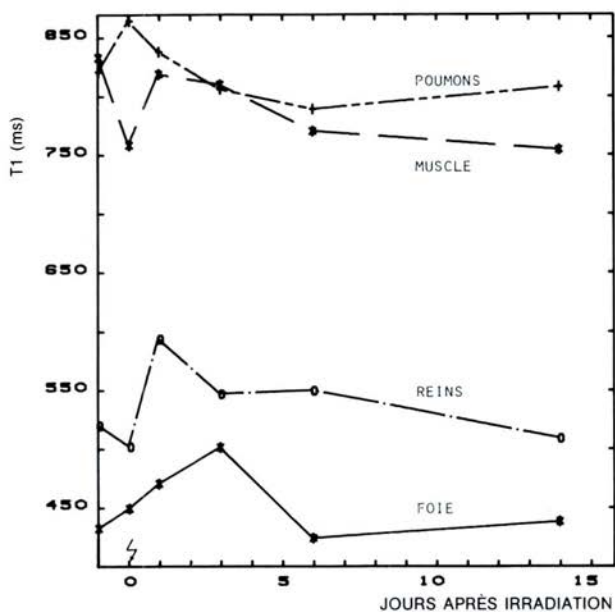


Fig. 3a.

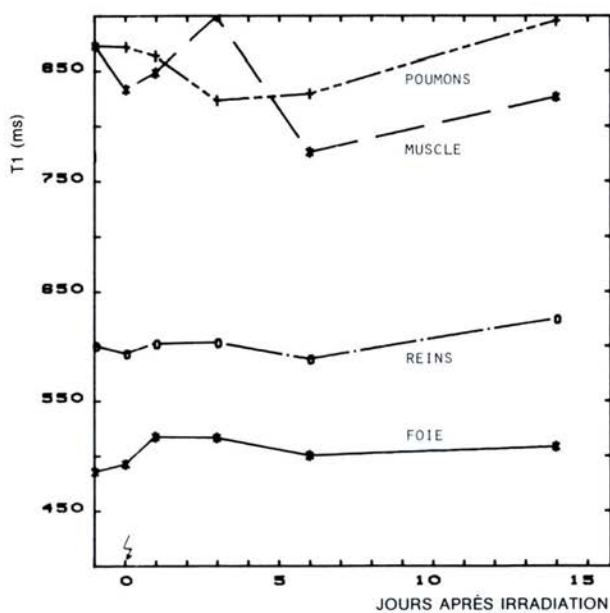


Fig. 3b.

Fig. 3. - Variations de  $T_1$  en fonction du temps après une dose d'irradiation de 6 Gy: mesures obtenues à 45 MHz (a) et 60 MHz (b).

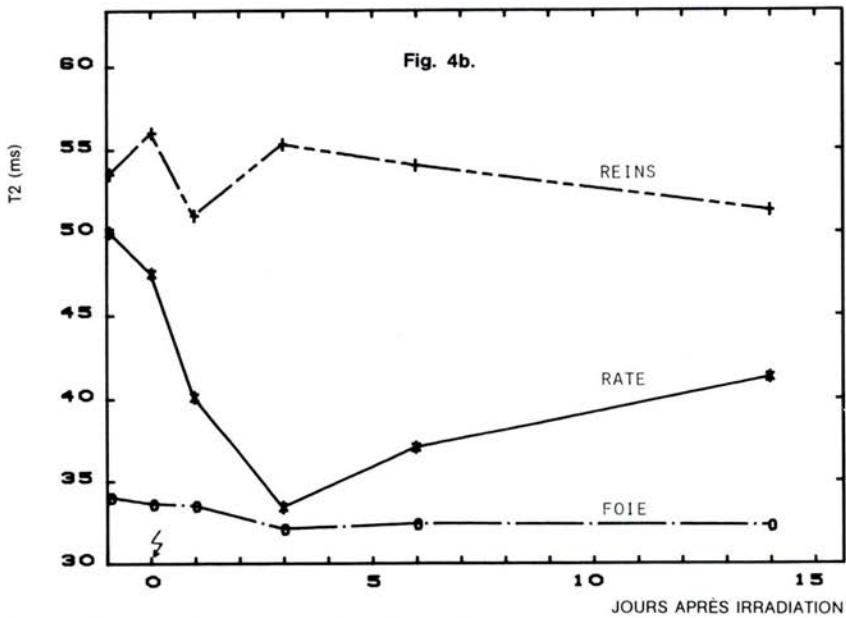
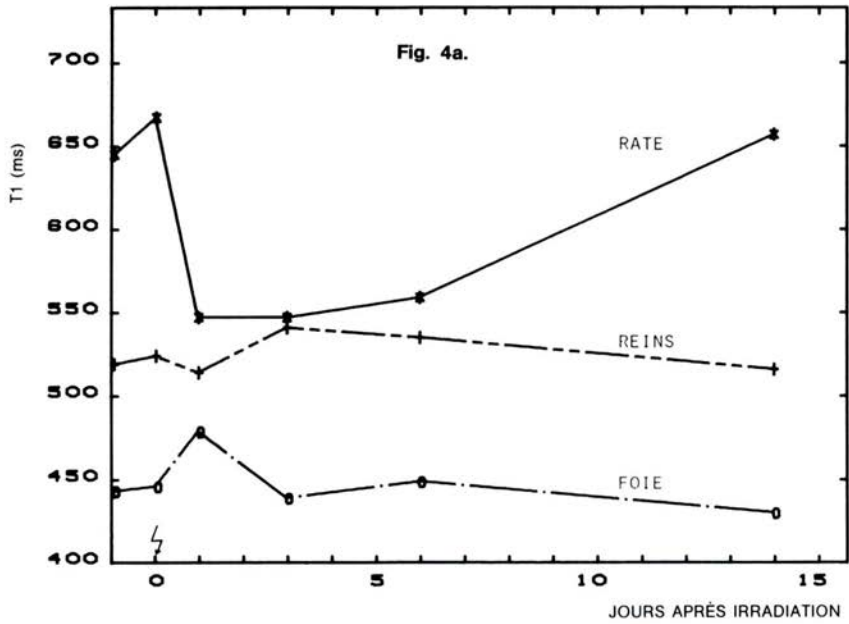


Fig. 4. — Evolution des temps T<sub>1</sub> (a) et T<sub>2</sub> (b) de la rate comparée aux autres organes. Mesures effectuées à 45 MHz après une dose d'irradiation de 2,5 Gy.



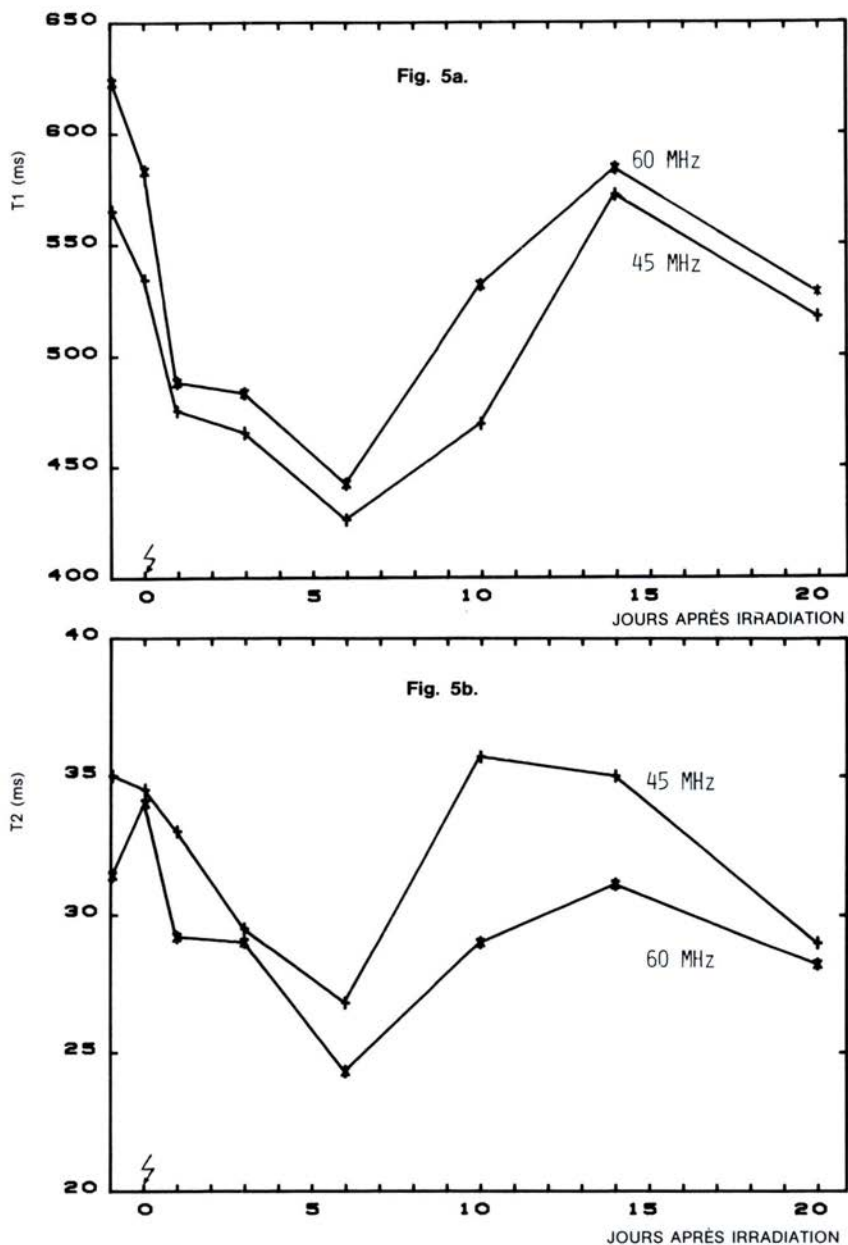


Fig. 5. - Evolution des temps T<sub>1</sub> (a) et T<sub>2</sub> (b) de la rate en fonction du temps après une dose de 4 Gy: comparaison des valeurs obtenues à 45 MHz et 60 MHz.

## DISCUSSION

L'évolution des temps de relaxation après irradiation n'est pas susceptible d'une interprétation simple. Il a été observé [1] que la variation de la teneur en eau des organes, avant et après irradiation, est beaucoup trop faible, voire insignifiante, pour expliquer le raccourcissement important de  $T_1$ . On peut également invoquer la création de radicaux libres sous irradiation, mais leur stabilité dans le temps est très faible en milieu aqueux cellulaire [8] et il ne semble pas qu'ils puissent intervenir dans la réduction des temps de relaxation. Il serait en outre difficile d'expliquer une action préférentielle au niveau de la rate.

Une autre hypothèse, qui paraît plus fondée, repose sur le fait que l'irradiation modifie la viscosité du milieu par altération des macromolécules tissulaires. En effet, la dénaturation d'une solution de protéines, par irradiation, se traduit par un raccourcissement de  $T_1$  [1] et une diminution de viscosité [14]. La viscosité est d'ailleurs un paramètre intervenant directement dans la formulation mathématique de  $T_1$  [9].

Selon le modèle d'eau tissulaire à deux phases en échange rapide [10], le temps de relaxation longitudinale observé est tel que :

$$T_{1_{\text{obs}}} = \frac{a}{T_{1_f}} + \frac{(1 - a)}{T_{1_b}} \quad (1)$$

$T_{1_f}$  est le temps de relaxation de la fraction (a) d'eau libre et  $T_{1_b}$  le temps de relaxation longitudinale de la fraction (1 - a) d'eau liée. L'irradiation agirait principalement sur l'organisation des macromolécules du compartiment d'eau liée ou hydratante. L'allure des courbes de variation de  $T_1$  au niveau des organes étudiés en fonction du temps après irradiation et pour les deux fréquences utilisées, représentées sur les figures 5 et 6 dans le cas de la rate et du foie, apporte un argument en faveur de cette hypothèse.

On observe, en effet, des valeurs de  $T_1$  très voisines pour les deux fréquences aux alentours du troisième jour après irradiation (dans le cas du foie). Cette situation correspond au cas où les temps de corrélation des molécules sont courts, donc le milieu relativement peu visqueux. Au fur et à mesure que le délai après irradiation augmente, la restauration des structures macromoléculaires augmente la viscosité du milieu et, par suite, les temps de corrélation, ce qui se traduit sur les courbes par des valeurs plus élevées de  $T_1$  lorsque la fréquence de travail est plus grande.

Dans le cas de la rate (fig. 5), ce rapprochement des valeurs de  $T_1$  pour les deux fréquences de travail se manifeste durant les 20 jours de l'étude effectuée après irradiation et suggère quelques remarques concernant cet organe.

L'effet des rayonnements ionisants sur la rate a été depuis longtemps observé, que ce soit sur des sujets soumis à une irradiation thérapeutique (irradiation totale ou en grand champ [5]) ou encore sur les victimes

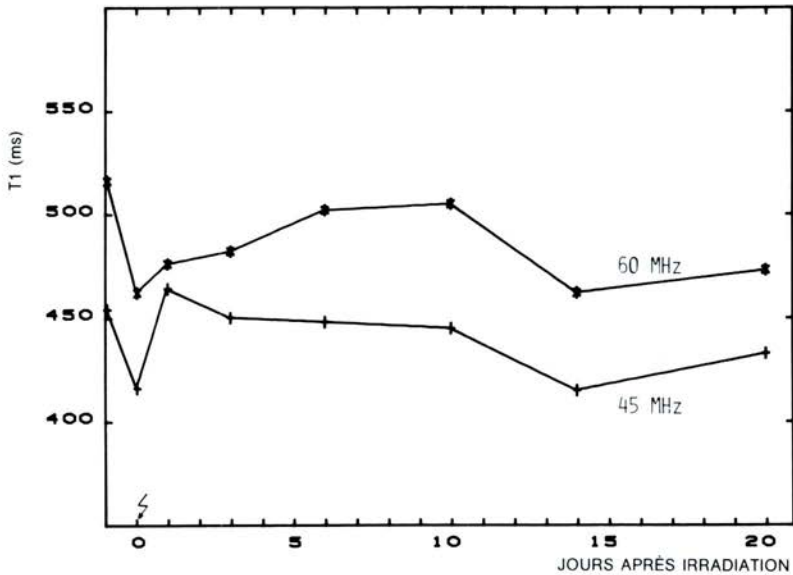


Fig. 6. — Evolution des valeurs de  $T_1$  pour le foie, à 45 MHz et 60 MHz, après une dose d'irradiation de 4 Gy.

d'Hiroshima [7]. On observe dans ces conditions une diminution de l'activité hématopoïétique de l'organe, ainsi qu'une diminution de son volume. Nous avons nous-mêmes observé que le raccourcissement des temps de relaxation, entre le premier et le sixième jour, s'accompagnait d'une sévère splénoconstriction. Comme toutes les cellules hématopoïétiques, les cellules spléniques sont très radiosensibles et l'altération de la rate retentit immédiatement sur l'organisme, d'autant plus que celui-ci est plus jeune. A cet égard, il a été constaté que les survivants à l'irradiation d'Hiroshima âgés de moins de 30 ans supportaient plus mal l'irradiation de la rate que des survivants plus âgés. En revanche, on a pu observer une agression moindre et de meilleures chances de survie chez les sujets irradiés ayant subi une splénectomie antérieurement à l'irradiation [6]. D'autres études ont mis en évidence le même phénomène : des souris dont la rate est protégée par un bouclier de plomb au moment de l'irradiation ont un taux de survie plus important [7].

Cette survie dépend en fait de deux facteurs [13] :

- capacité de reproduction, après irradiation, des cellules les plus radio-résistantes ; cette modalité paraît avoir un rôle peu important ;
- réparation du tissu à partir d'une migration de cellules de la moelle osseuse : il s'agit du facteur essentiel dont la réalisation est, cependant, d'autant moins probable que la moelle osseuse a été elle-même irradiée ; on observe en effet que le létalité à bref délai dépend essentiellement des dommages subis par la moelle osseuse.

On remarque (fig. 7) que la chute des valeurs de  $T_1$  qui se manifeste du troisième au sixième jour après irradiation, est proportionnelle à la dose déli-  
vrée. De plus, sachant que l'inhibition de la mitose des cellules spléniques  
intervient pour une dose de 4 Gy en 48 h [7], la restauration et, par consé-  
quent, l'évolution des temps de relaxation s'effectuent suivant des modalités  
différentes selon que la dose est inférieure ou supérieure à ce seuil. Ainsi,  
pour une dose de 2,5 Gy, la récupération du temps de relaxation témoin  
s'effectue régulièrement à partir du sixième jour. Pour les plus fortes doses,  
le retour aux valeurs normales est précédé d'une phase d'allongement de  $T_1$   
qui se manifeste vers le quinzième jour. Ceci tient certainement au fait que  
la réparation cellulaire est d'autant plus facile que la dose est plus faible; et  
lorsque les lésions deviennent trop nombreuses, la récupération se fait par  
migration de cellules provenant de la moelle osseuse, ce qui provoque le  
retard observé.

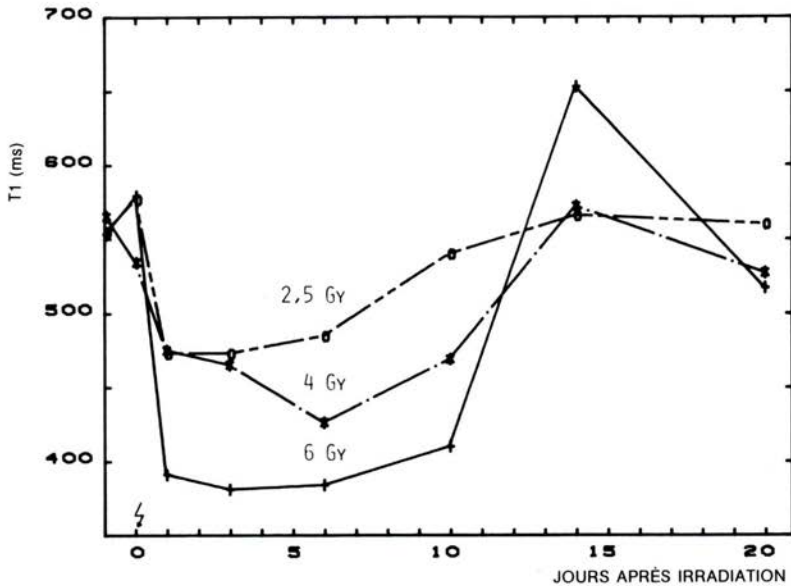


Fig. 7. — Variation de  $T_1$  en fonction du temps après trois doses d'irradiation (2,5; 4 et 6 Gy). Mesures effectuées à 45 MHz.

Des études précédentes [13] ont montré une similitude d'évolution en ce qui concerne le poids de la rate de souris après irradiation de 4 Gy. La régénération du tissu montre en effet une chronologie tout à fait calquable sur le schéma de l'évolution du temps de relaxation  $T_1$  (fig. 8). La comparaison avec les valeurs de  $T_2$  (fig. 5) redonnerait le même résultat.

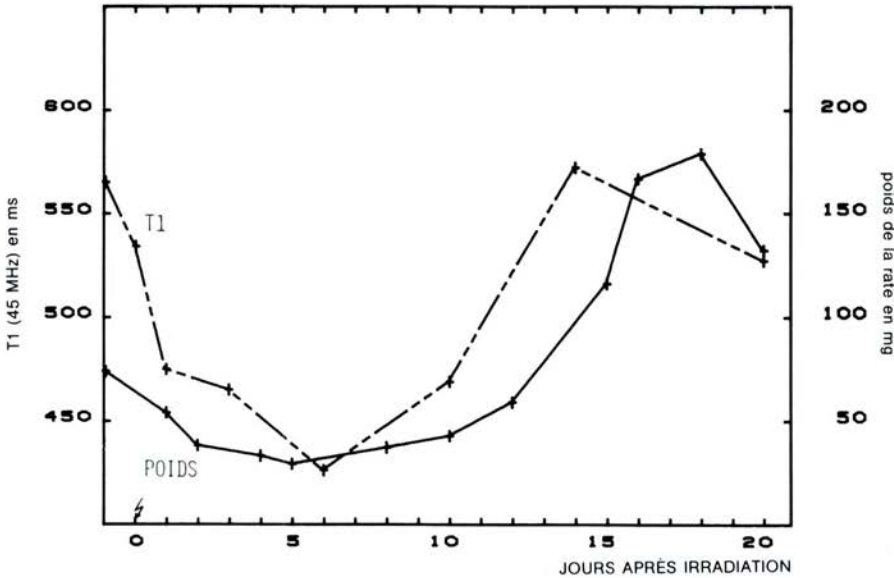


Fig. 8. — Evolution du temps de relaxation  $T_1$  superposée aux mesures effectuées par TAKADA et coll. [13] concernant le poids de la rate après irradiation (4 Gy).

D'autre part, on a noté [6] que l'index mitotique relevé, après irradiation de 6,5 Gy, au niveau de la pulpe rouge de la rate chez la souris, passe par un maximum le dix-septième jour. Ce pic est précédé d'une phase où les valeurs de l'index mitotique sont inférieures à 1, voire quasiment nulles (la valeur témoin est d'environ 0,7).

D'un autre côté, il est admis que  $T_1$  et  $T_2$  sont sensibles respectivement à la vitesse de croissance cellulaire et au nombre de cellules en mitose. Les variations des temps de relaxation  $T_1$ , observées au cours du cycle cellulaire avec des cellules HeLa synchronisées [2], ainsi que sur des cellules non tumorales [3], reproduisent la forme des courbes en "cuvette", relevées au niveau de la rate, et sont significatives d'un système en régénération où  $T_1$  augmente lors de la phase mitotique.

Il est alors clair que  $T_1$  et  $T_2$ , considérés comme des "sondes physiologiques" sensibles à la dynamique cellulaire, rendent bien compte de la dépopulation et de la régénération de la rate, c'est-à-dire de l'activité de l'organe au niveau de l'hématopoïèse.

En particulier, la chute de  $T_1$  est le reflet de l'inhibition de la mitose, qui est d'autant plus marquée que la dose est élevée. Cette constatation nous amène à préciser la nature de la relation effet-dose et la possibilité de définir ainsi un dosimètre biophysique. Sur la figure 9, sont indiquées les variations

relatives de  $T_1$ , sur la rate, après des doses d'irradiation totale, allant de 0,5 Gy à 8 Gy et distribuées en une seule fois. Les mesures ont été faites trois jours après l'exposition aux rayonnements.

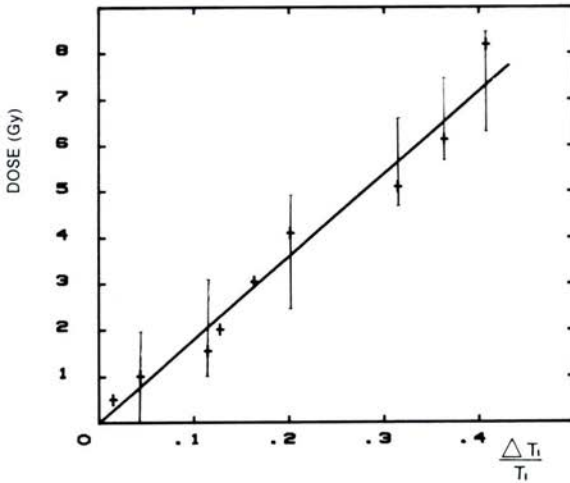


Fig. 9a.

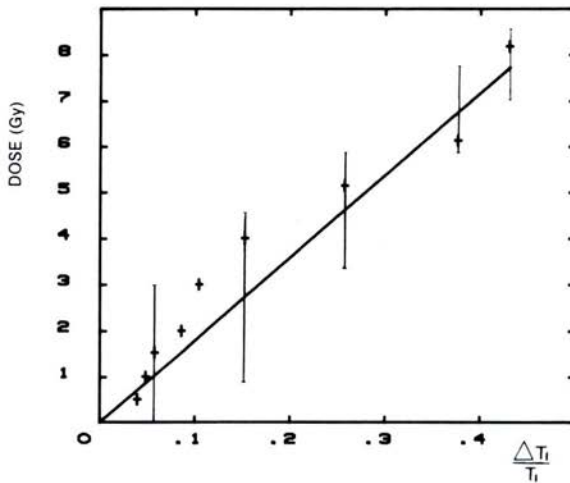


Fig. 9b.

Fig. 9. — Variations relatives de  $T_1$  en fonction de la dose. Mesures à 45 MHz (a) et 60 MHz (b).

Ce type d'examen semble bien correspondre avec les critères que l'on attend d'un bon dosimètre biophysique. En effet, la mesure du paramètre  $T_1$ , ou plutôt sa variation relative par rapport à une population témoin, est proportionnelle à la dose. De plus, la réponse est sensible et précise. Les appareils d'imagerie corps-entier permettent d'obtenir une bonne détermination *in situ* de la valeur du temps de relaxation  $T_1$ , notamment sur la rate qui est un parenchyme facilement accessible. Et surtout, des mesures effectuées à trois jours, voire à 48 h, fournissent des informations précoces et significatives du degré d'atteinte de l'organisme irradié; ceci est essentiel dans la gamme des doses choisies, qui constitue la marge critique lors d'irradiation accidentelle, où le pronostic est d'autant plus défavorable que la dose est sévère. Néanmoins, le problème des valeurs de référence est délicat. Aux variations observées avec l'âge et le sexe, il faut ajouter les cas particuliers (sujet présentant un dysfonctionnement splénique avant même l'irradiation, etc.). Ces résultats, qui demandent à être précisés par un plus grand nombre d'expérimentations, montrent que la RMN peut être utilisée avec profit pour la détermination, *in vivo*, des doses reçues par l'organisme lors d'irradiations accidentelles ou thérapeutiques.

### CONCLUSION

Les temps de relaxation longitudinale, marqueur du cycle cellulaire, et transversale, marqueur de l'index mitotique, sont sensibles, à bref délai dans le cas de la rate, à l'exposition de l'organe aux rayonnements ionisants. Les variations sont importantes et paraissent en étroite relation avec les processus biologiques résultant de l'irradiation. Pour les autres organes étudiés, les variations sont, par contre, peu significatives.

Ces résultats indiquent que la mesure de  $T_1$  au niveau de la rate après irradiation donne une bonne estimation de la dose reçue par l'organisme. Il est en particulier possible d'apprécier le dommage subi par la victime d'une irradiation accidentelle.

### RÉFÉRENCES

- [1] BAKKER C.J.G., VRIEND J. Proton spin-lattice relaxation studies response to radiotherapy in mice. *Phys. Med. Biol.*, 1983, 28, 331-340.
- [2] BEALL P.T., HAZLEWOOD C.F., RAO P.N. NMR patterns on intracellular water as function of Hela cell cycle. *Science*, 1976, 192, 904-907.
- [3] BEALL P.T., ROBINSON D. Water NMR relaxation times of mitotic and interphase chinese hamster ovary cells. *In Vitro*, 1979, 15, 228-229.
- [4] BOTTOMLEY P.A., FOSTER T.M., ARGESINGER R.E., PFEIFER L.M. A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz. Dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision and age. *Med. Phys.*, 1984, 11, 425-448.

- [5] COLEMAN C.N. DOUGALL I.R., DAILEY M.D. et al. Functional hyposplenism after splenic irradiation for Hodgkin's disease. *Radiology*, 1982, 144, 730-732.
- [6] DECLÈVE A., GERBER G.B., LEONARD A., LAMBIET-COLLET M., SASSEN A., MAISIN J.R. Regeneration of thymus, spleen and bone marrow in X-irradiated AKR mice. *Radiat. Res.*, 1972, 51, 318-332.
- [7] FLEMMING K.B.P., REICHARD S.M. *The RES: a comprehensive treatise*. New-York: Plenum Press, 1984, 7, 397-420.
- [8] FOSTER N.A. *Magnetic resonance in medicine and biology*. Oxford: Pergamon Press, 1984.
- [9] FUNG B.M., MCGAUGHY T.W. The state of water in muscle as studied by pulsed NMR. *Biochem. Biophys. Acta*, 1974, 343, 663-673.
- [10] HARVEY G. Differentiation from recurrent tumor by NMR imaging. *Radiology*, 1985, 156, 721-726.
- [11] Proceeding of the 8th International conference on the Use of computers in radiation therapy (Cat. n° 84 CH 2048-7), Toronto, Ont., Canada, 9-12 July 1984 Silver Spring, MD, USA: IEE Comput Soc. Press, 1984, 181-185.
- [12] SHUMAN W.P., GRIFFIN B.R. MAYNOR D.R. et al. M.R. imaging in radiation therapy treatment planning. *Radiology*, 1985, 156, 143-147.
- [13] TAKADA A., TAKADA Y., KIM U., AMBRUS J. Bone marrow, spleen and thymus regeneration patterns mice after whole-body irradiation. *Radiat. Res.*, 1971, 45, 522-535.
- [14] TUBIANA M., DUTREIX A. et DUTREIX J. *Bases physiques de la radiothérapie et de la radiobiologie*. Paris: Masson, 1963.