

Particle Therapy Masterclass - Torino

22-23 febbraio 2023

Dalla fisica nuovi strumenti per la diagnosi e la cura dei tumori

*Roberto Sacchi e Simona Giordanengo
Università e INFN Torino*



INTERNATIONAL



UNIVERSITÀ
DI TORINO



L'INFN è l'ente pubblico nazionale di ricerca, vigilato dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), dedicato allo studio dei costituenti fondamentali della materia e delle leggi che li governano.

5 LINEE di RICERCA

CSN1 | fisica delle particelle

CSN2 | fisica astroparticellare

CSN3 | fisica nucleare

CSN4 | fisica teorica

CSN5 | ricerca tecnologica

FISICA MEDICA





<https://www.asimmetrie.it/>

Asimmetrie è la rivista dell'[Istituto Nazionale di Fisica Nucleare](https://www.asimmetrie.it/) (Infn): una rivista di informazione e divulgazione, piena di curiosità e approfondimenti sulla fisica delle particelle, con infografiche e immagini utili alla didattica. Ogni numero di Asimmetrie è una monografia che si sviluppa attorno a un tema scientifico.

La rivista esce con **cadenza semestrale**, ad aprile e a ottobre di ogni anno

Per non dimenticarmi



Catalina Oana Curceanu, nata a Brasov (Romania), è Primo Ricercatore dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori Nazionali di Frascati.

Dirige un gruppo di ricercatori che lavorano nel campo della fisica sperimentale adronica e nucleare,

*vi consiglio almeno l'introduzione
che trovate al link qui sotto*

https://www.google.it/books/edition/Dai_buchi_neri_all_adroterapia/3hojBgAAQBAJ?hl=it&gbpv=1&dq=inauthor:%22Catalina+Oana+Curceanu%22&printsec=frontcover

Introduzione

La scienza non è un'illusione. Ma sarebbe illusione credere di poter trovare altrove quello che essa non può darci
Sigmund Freud, *L'avvenire di un'illusione*

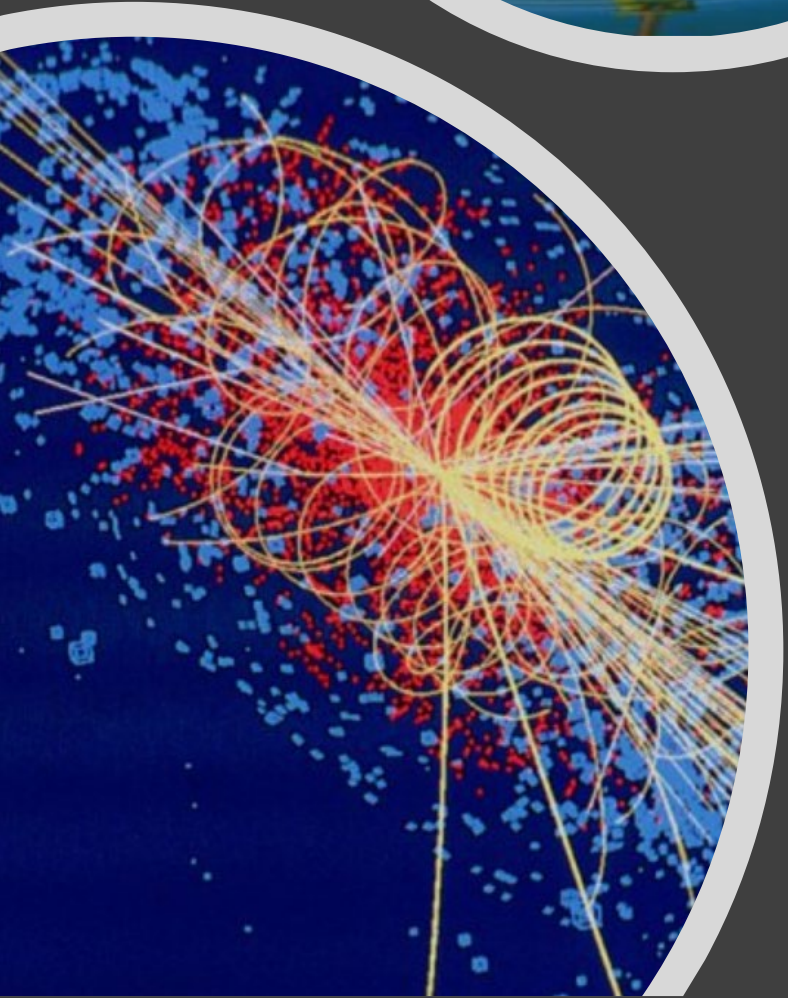
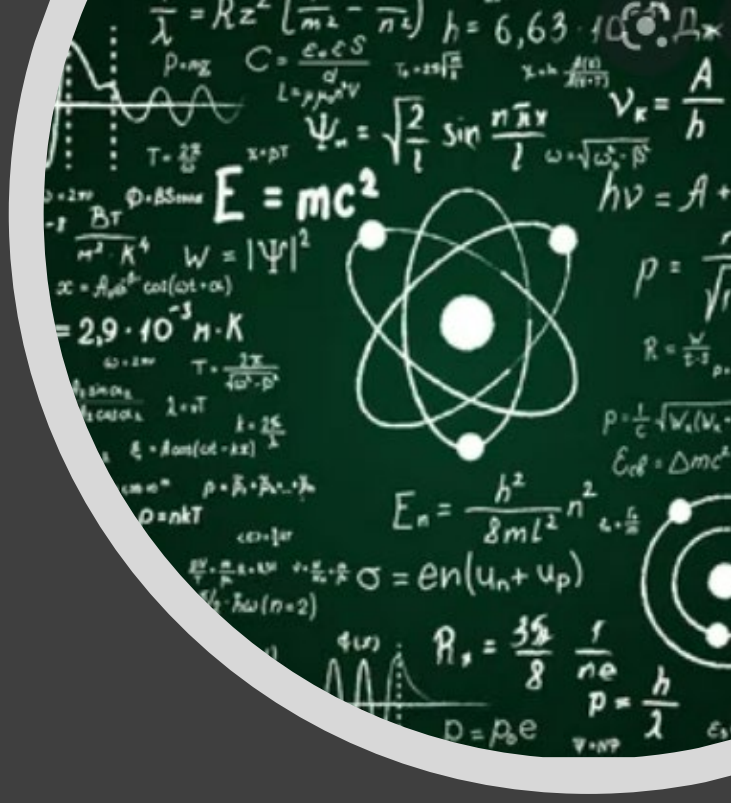
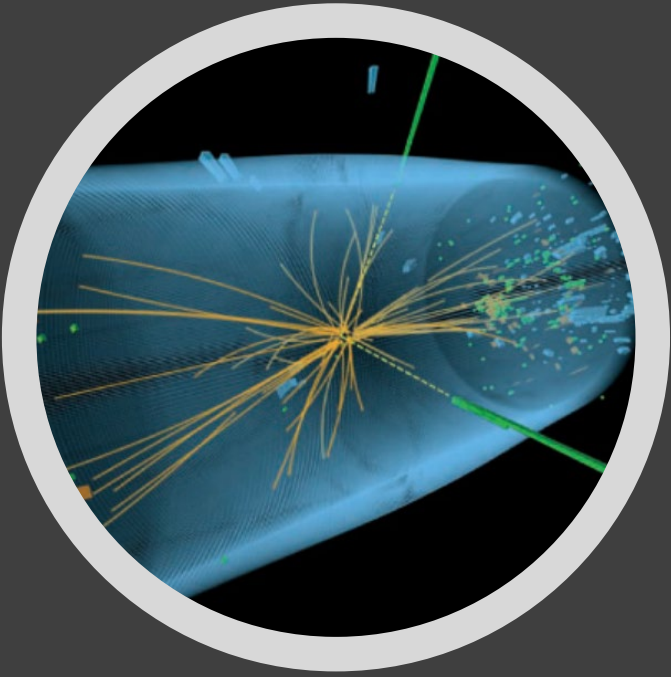
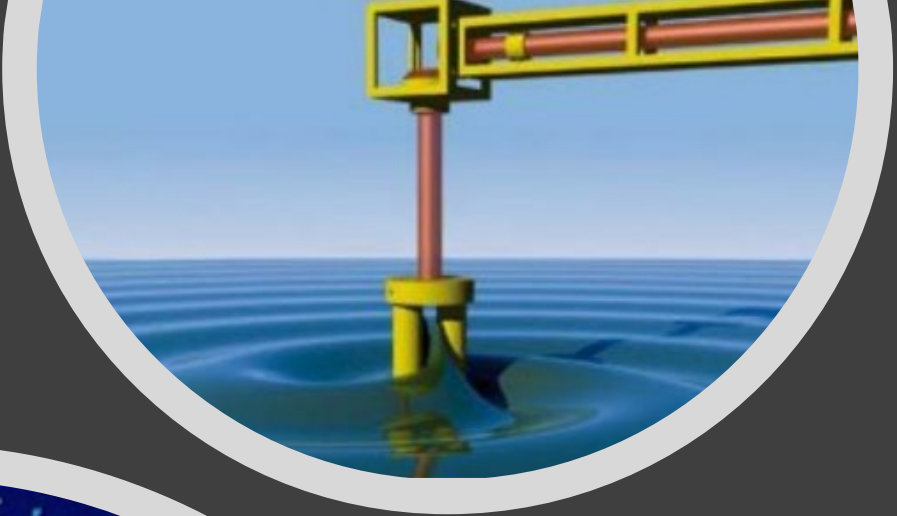
Spesso i miei amici, sentendo che sono un fisico nucleare, fanno un verso apparentemente ammirato "Oh, che cosa strana e difficile! Chi l'avrebbe detto?" accompagnato da uno sguardo per metà affascinato e per metà compassionevole, come per dire "Certo, si occupa di cose molto interessanti, ma così lontane dalla vita vera!". Alcune volte lo sguardo ha anche un non so che di impaurito e forse accusatorio: "Ah, è una di quelli che si propongono di distruggere il mondo", magari col buco nero che "sti pazzi vogliono fare all'acceleratore di Ginevra!". Altre volte, il loro sguardo brilla all'improvviso e pensano, forse non avendo tutti i torti, che faccio cose davvero affascinanti, che hanno a che vedere con situazioni come quelle viste in *Star Trek* o nella più recente serie televisiva *Lost*. Alcuni di loro mi chiedono spesso cosa è l'energia nucleare, oppure se esistono universi paralleli; in altre situazioni, influenzati da trasmissioni pseudo-scientifiche viste in TV, mi chiedono lumi sulla fine del mondo, sugli extraterrestri, che certamente sono fra di noi, sulla vita dopo la morte, su fantasmi e esseri soprannaturali, ah, anche sulla telepatia che, dicono, ci dev'essere, considerando la meccanica quantistica e le sue più che strane proprietà.

Scrivo questo libro sia per i miei cari amici, nonché per tutte le persone curiose che si chiedono cosa fanno i fisici, col desiderio di spiegare a tutti quanti questa solo apparente stranezza della profes-



Immagini dalla
FISICA

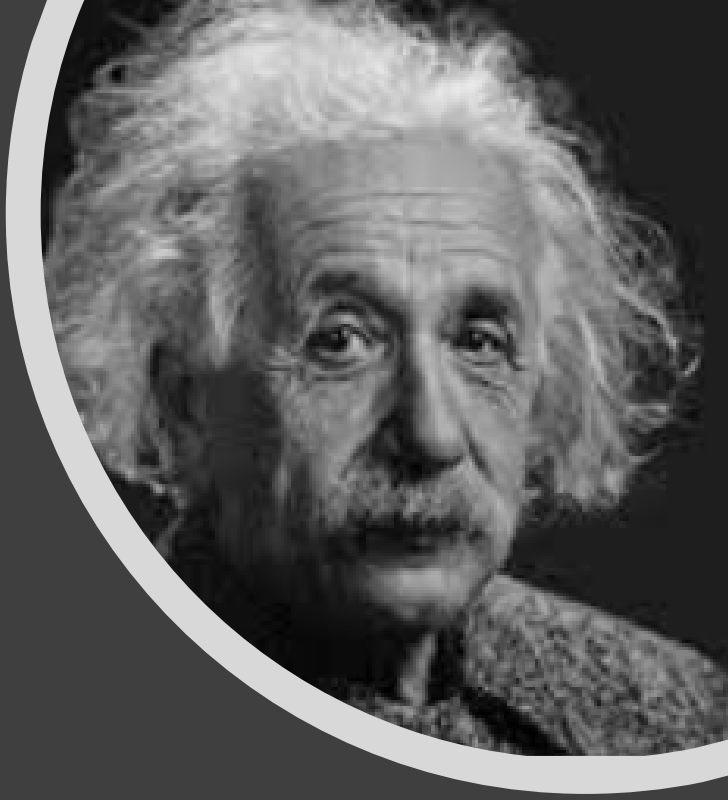




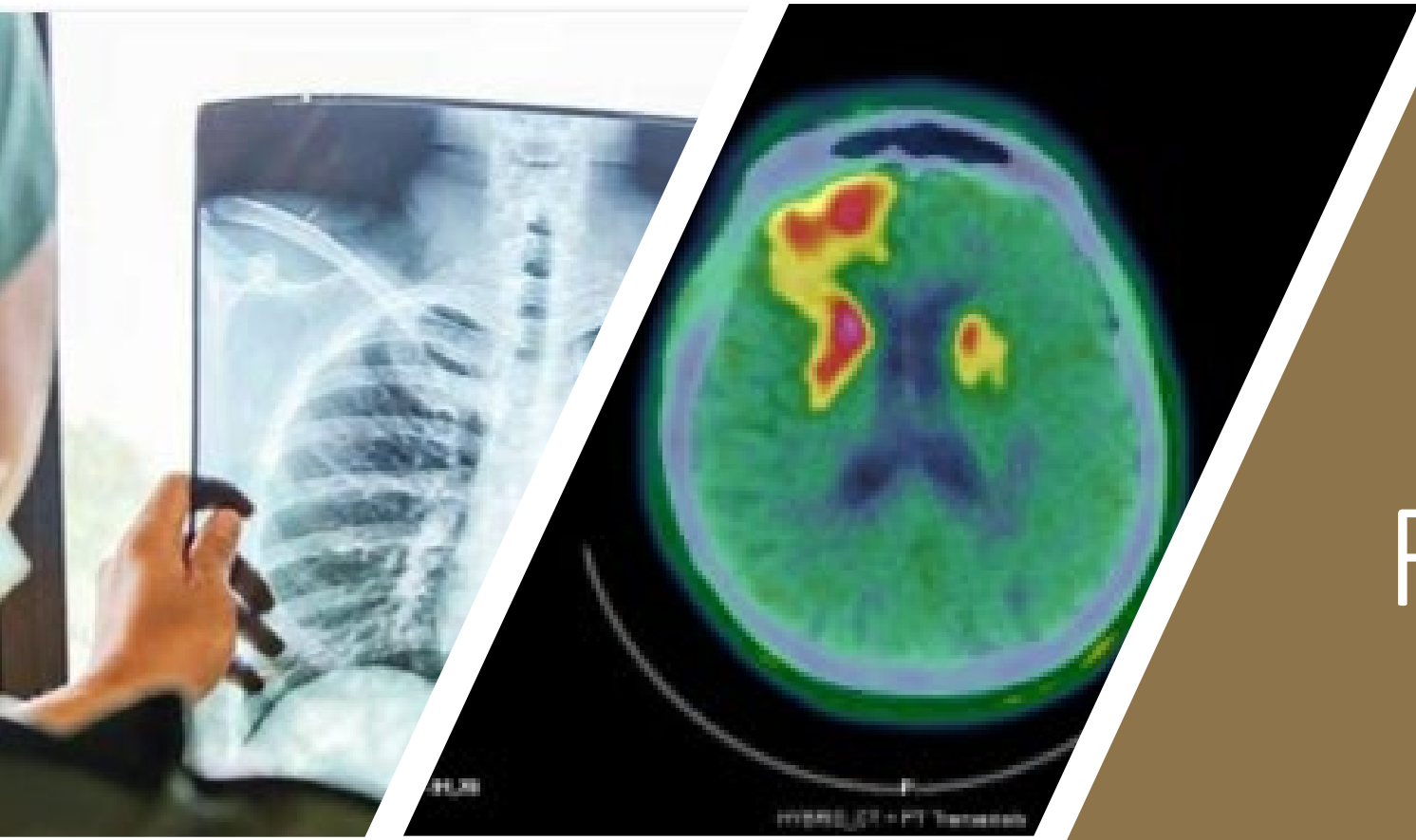
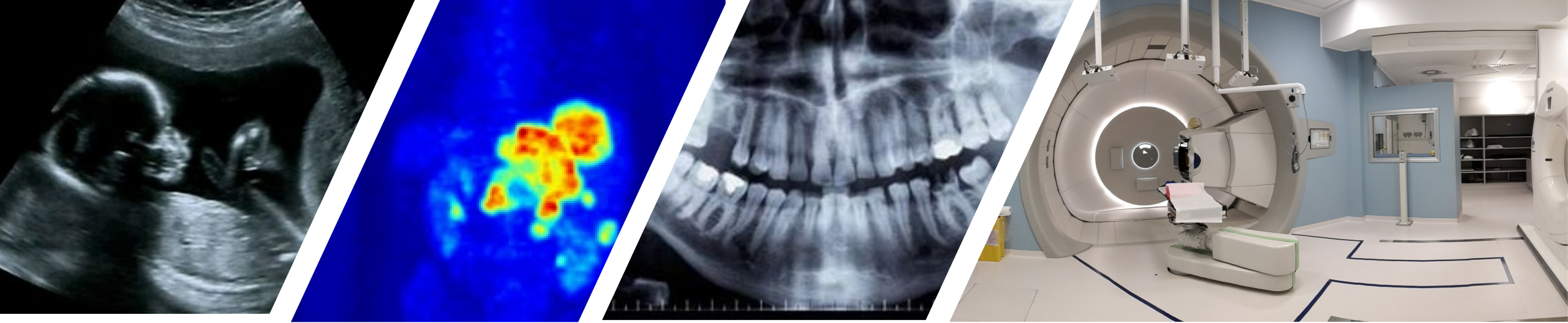
Immagini dalla FISICA



Immagini dalla FISICA



Scienziate e scienziati
dalla FISICA



Immagini dalla
FISICA MEDICA

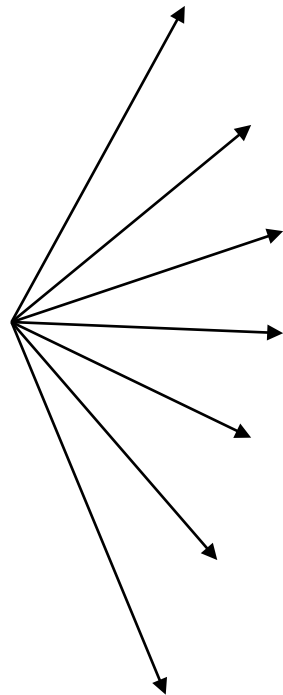
Quali sono i principali contributi della fisica alla salute?

- Strumenti per la **diagnostica**
- Strumenti per la **cura**
- Studio **effetti nocivi delle radiazioni** (ionizzanti, non-ionizzanti)
- Strumenti e linee guida per la **protezione dalle radiazioni**
- Strumenti per il **monitoraggio ambientale**






Le competenze richieste per sviluppare questi «strumenti» sono ampie e interdisciplinari

L'INTERDISCIPLINARIETA' della FISICA MEDICA

Discipline e
competenze utili
alla Fisica Medica



Topics

-  Astronomy and space
-  Condensed matter
-  Instrumentation and measurement
-  Medical physics
-  Quantum

-  Atomic and molecular
-  Biophysics and bioengineering
-  Culture, history and society
-  Environment and energy
-  Materials
-  Mathematics and computation
-  Optics and photonics
-  Particle and nuclear

Topics

- Astronomy and space
- Condensed matter
- Instrumentation and measurement
- Medical physics
- Quantum

- Atomic and molecular
- Biophysics and bioengineering
- Culture, history and society
- Environment and energy
- Materials
- Mathematics and computation
- Optics and photonics
- Particle and nuclear

IOP Publishing f t in y r

☰ physicsworld 🔍

medical physics



MEDICAL PHYSICS | WEBINAR | SPONSORED
 Practical approach to MR-guided online adaptive radiation therapy

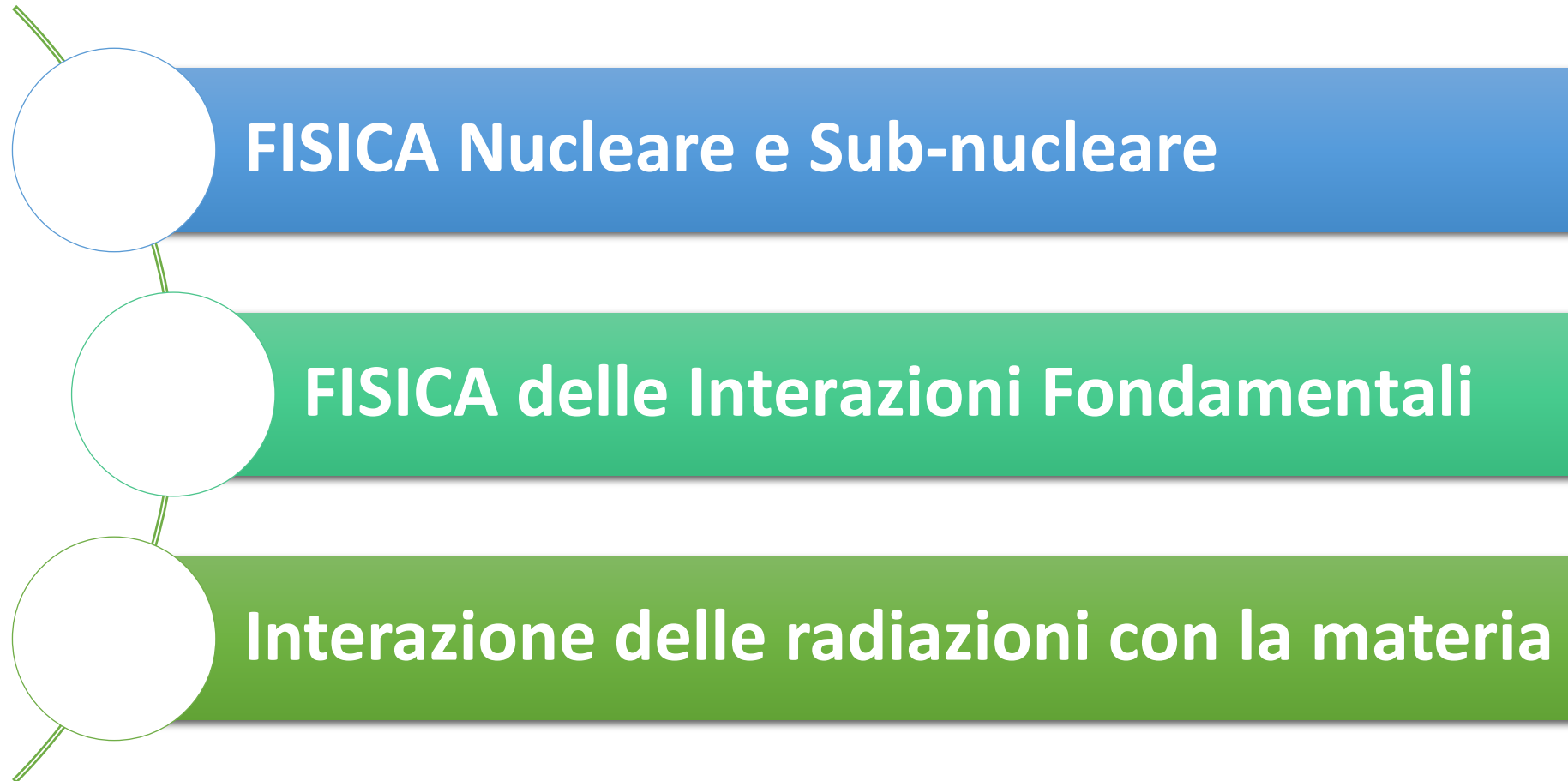
RADIOTHERAPY | RESEARCH UPDATE

Dose tracking during radiotherapy could enable safer cancer treatments

PARTICLE THERAPY | RESEARCH UPDATE

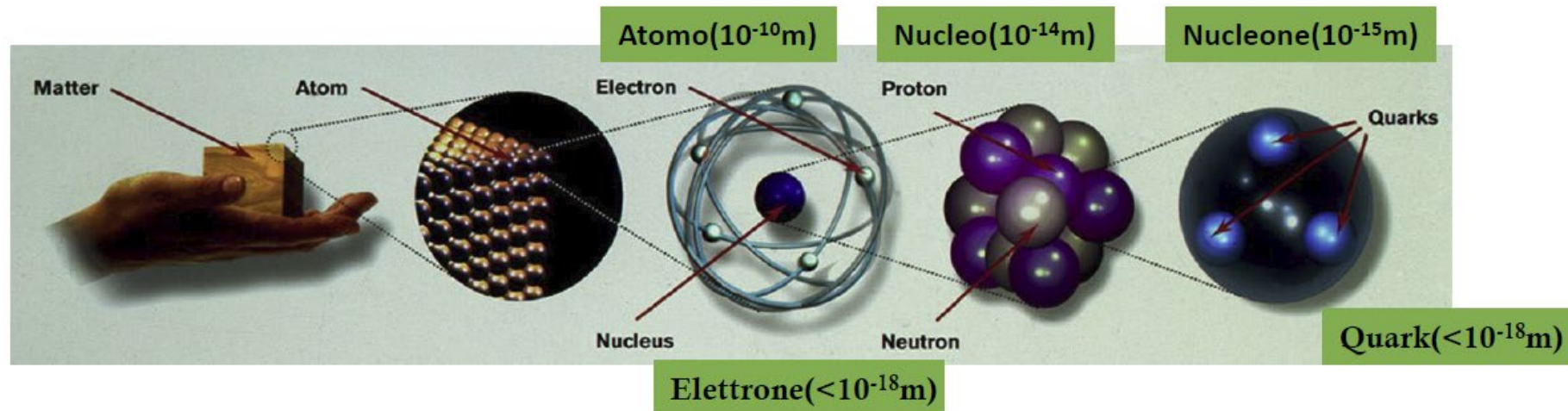
Proton minibeam could improve treatment of cancer metastases

La fisica medica applica le conoscenze della

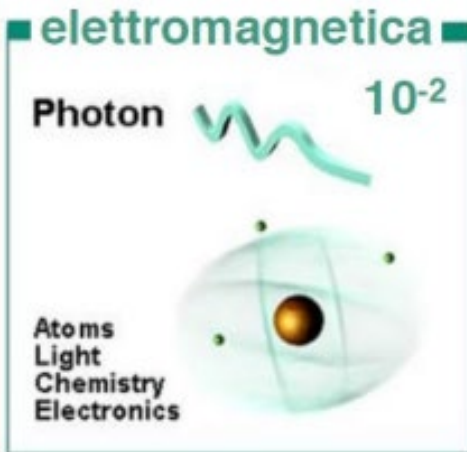
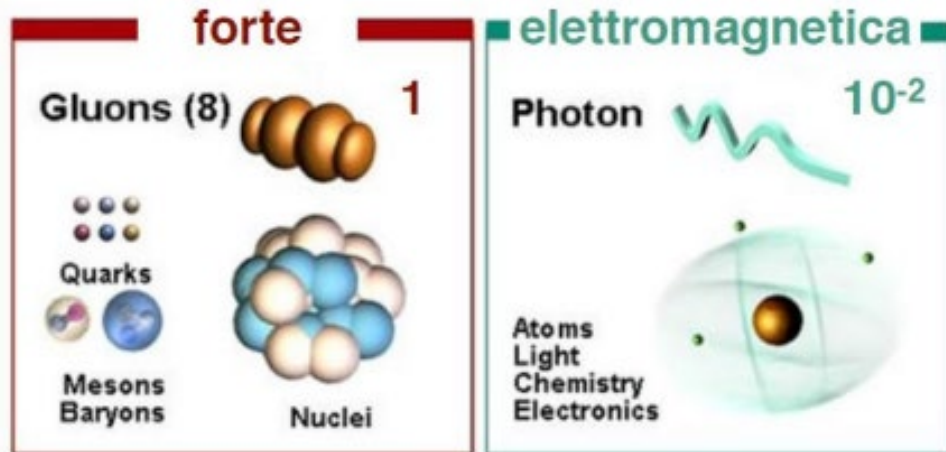


FISICA delle Particelle elementari

- Studia i costituenti fondamentali della materia (i veri “atomi” di Democrito!)
- ...e le forze di cui essi risentono!

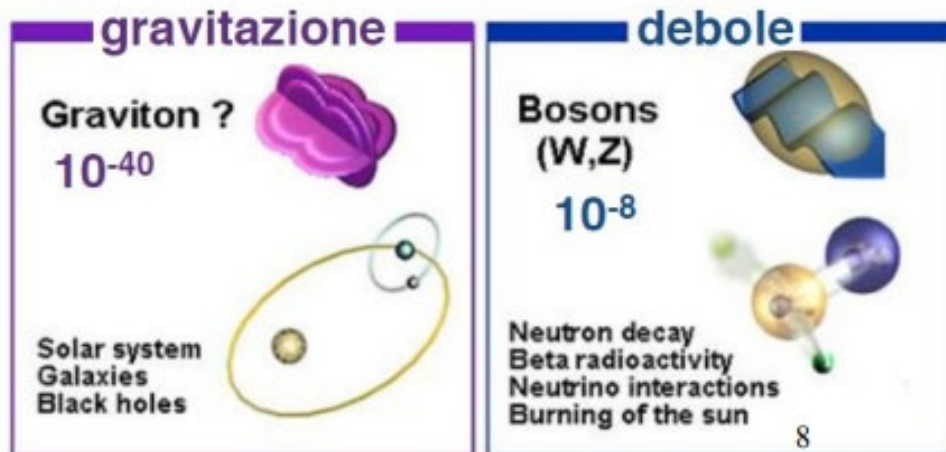


Le 4 Interazioni Fondamentali



Forze della natura che permettono di descrivere i fenomeni fisici a tutte le scale di distanza e di energia

LA FORZA DI MAGGIOR INTERESSE PER LA FISICA MEDICA è LA FORZA ELETTROMAGNETICA



Descrive l'interazione delle **radiazioni** con gli elettroni degli atomi e molecole che compongono i tessuti del corpo umano



LA FISICA MEDICA

...si occupa, *in prevalenza*,
dell'**impiego delle radiazioni** IONIZZANTI e NON
per

DIAGNOSI (diagnostica per immagini)

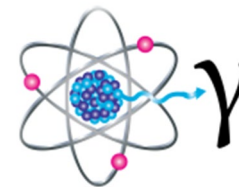
CURA (radioterapia)

COSA SI INTENDE per RADIAZIONE?

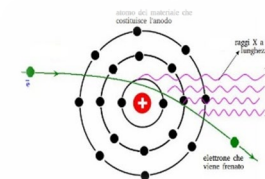
Trasporto di energia che viene rilasciata interagendo con la materia

LE RADIAZIONI POSSONO ESSERE
ELETTROMAGNETICHE
(di origine nucleare o atomica)

Fotoni (γ)



Raggi γ



Raggi X

CORPUSCOLARI



Nuclei dell'atomo di He
(2 protoni + 2 neutroni)

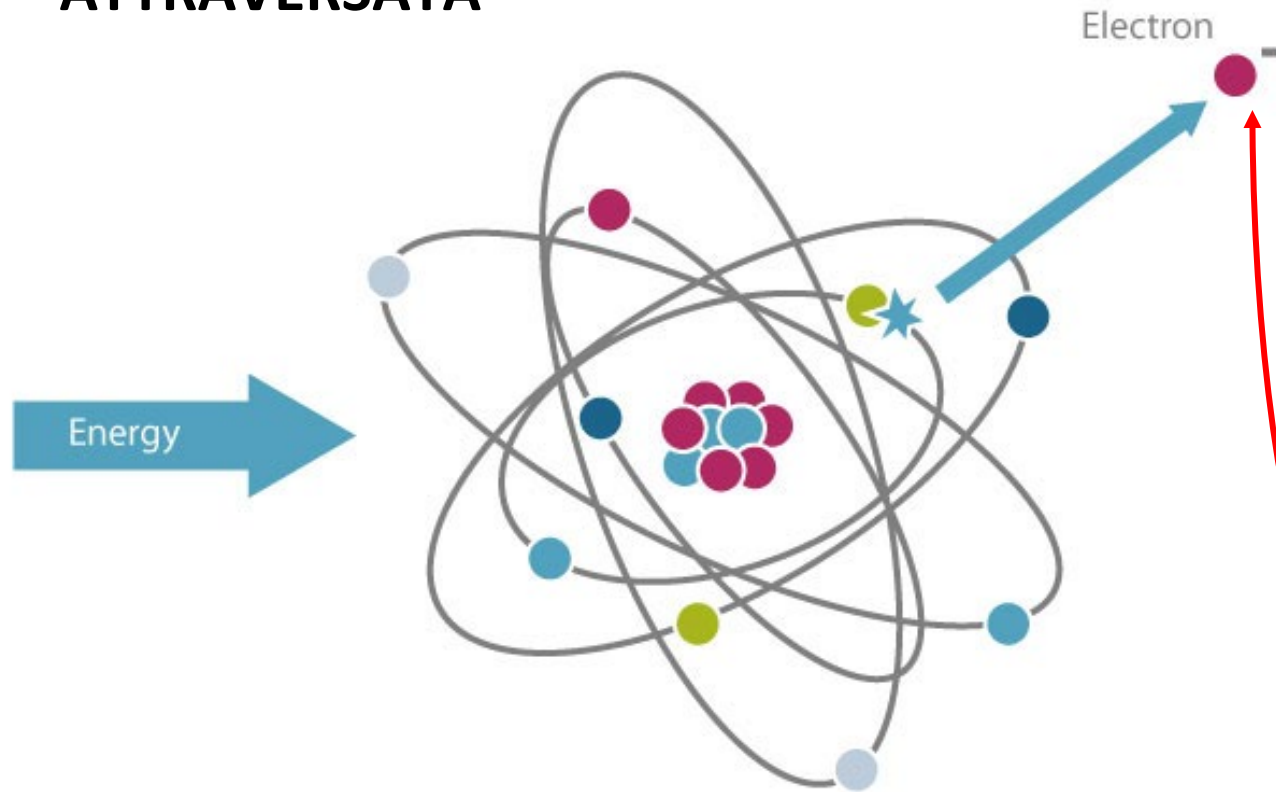


Elettroni o positroni

Protoni (p)
Neutroni (n)
Ioni pesanti
Frammenti nucleari

Di particolare interesse in fisica medica per la diagnosi e la cura dei tumori sono le Radiazioni Ionizzanti

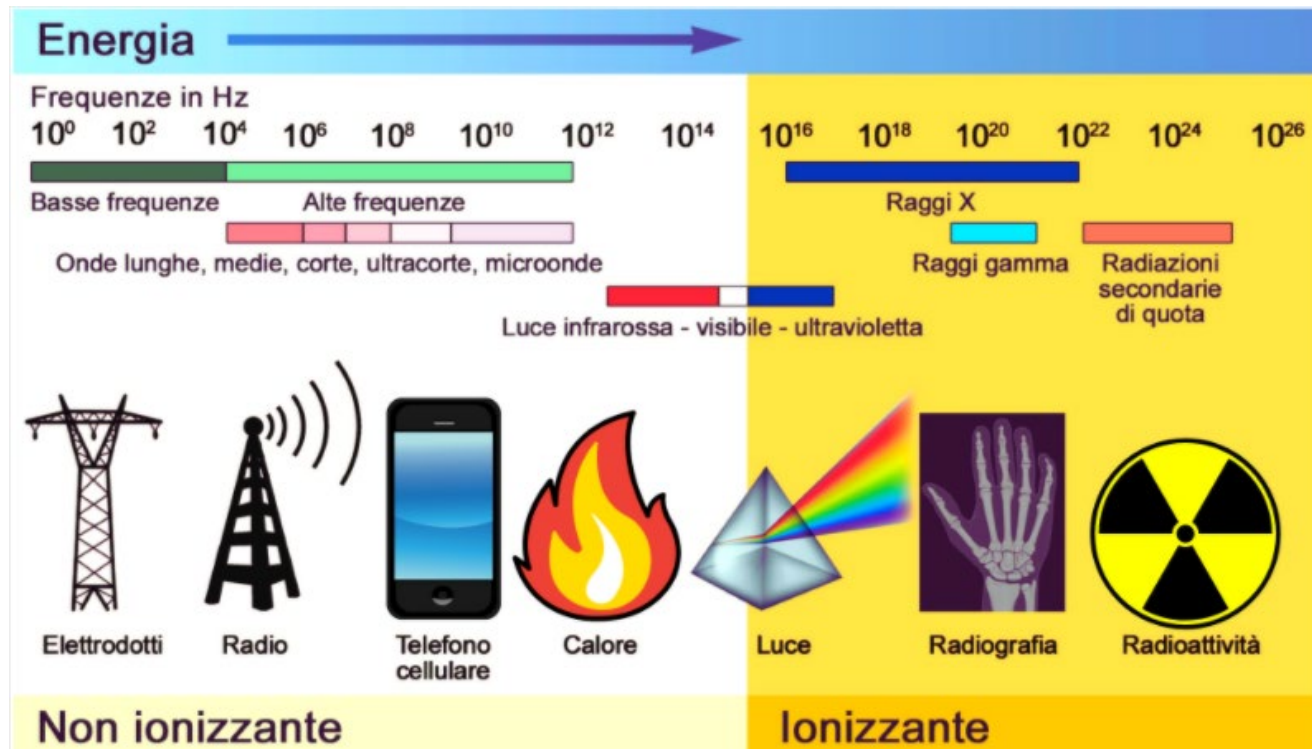
**RILASCIANO ENERGIA ELEVATA E IONIZZANO GLI ATOMI DELLA MATERIA
ATTRAVERSATA**



SPEZZANO IL LEGAME tra un elettrone e il nucleo a cui è legato dalla forza elettromagnetica

CREANO un elettrone libero, e uno ione positivo (l'atomo privo di elettrone).

ONDE ELETTROMAGNETICHE (ionizzanti e non ionizzanti)



Studio delle **interazioni delle onde elettromagnetiche con la materia** per capire e utilizzare gli effetti dell'**energia rilasciata** nei nostri organi e tessuti.

Di particolare interesse in fisica medica per la diagnosi e la cura dei tumori sono i fotoni di alta energia (Raggi X e gamma) – Ionizzanti

La fisica delle radiazioni ionizzanti nella *diagnostica* per immagini

(Raggi X, TAC Tomografia Computerizzata)

1895: scoperta dei RAGGI X

Studiando il passaggio di corrente elettrica in un gas rarefatto contenuto in un tubo di vetro in cui erano posti due elettrodi notò la fuoriuscita di una radiazione ignota (denominata appunto X) che è

- penetrante,
- si attenua attraversando la materia,
- produce fluorescenza,
- impressiona lastre fotografiche,
- non è deviata da campi elettrici e magnetici.



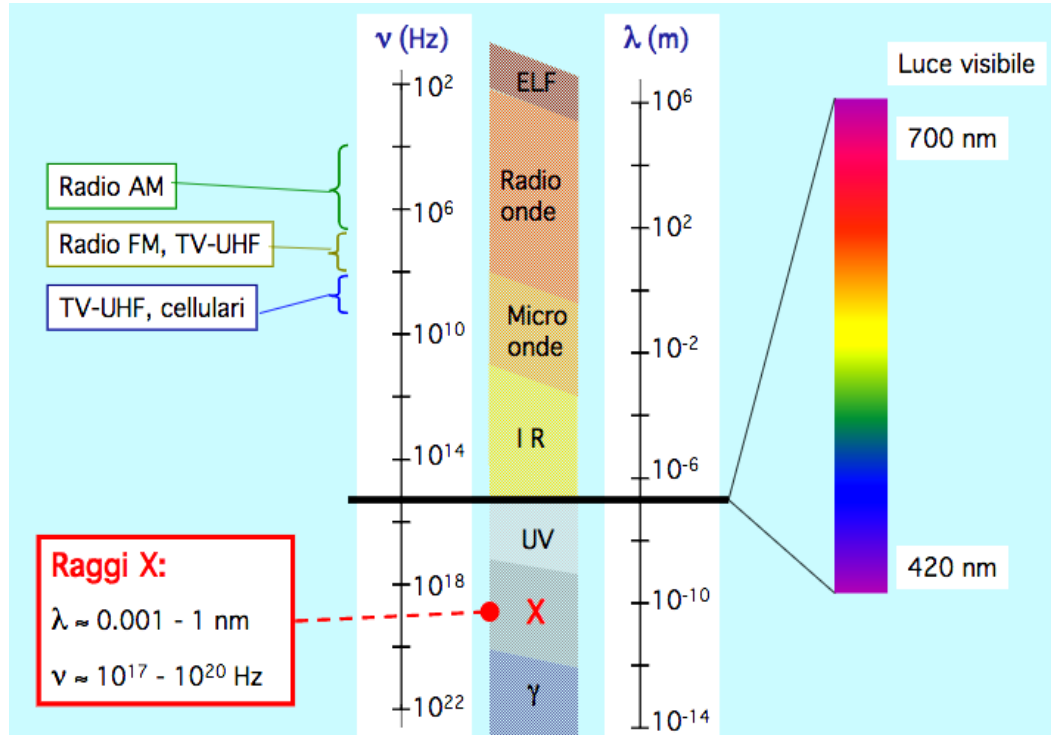
Wilhelm Conrad Röntgen
1901: Premio Nobel per la Fisica



1895: scoperta dei RAGGI X



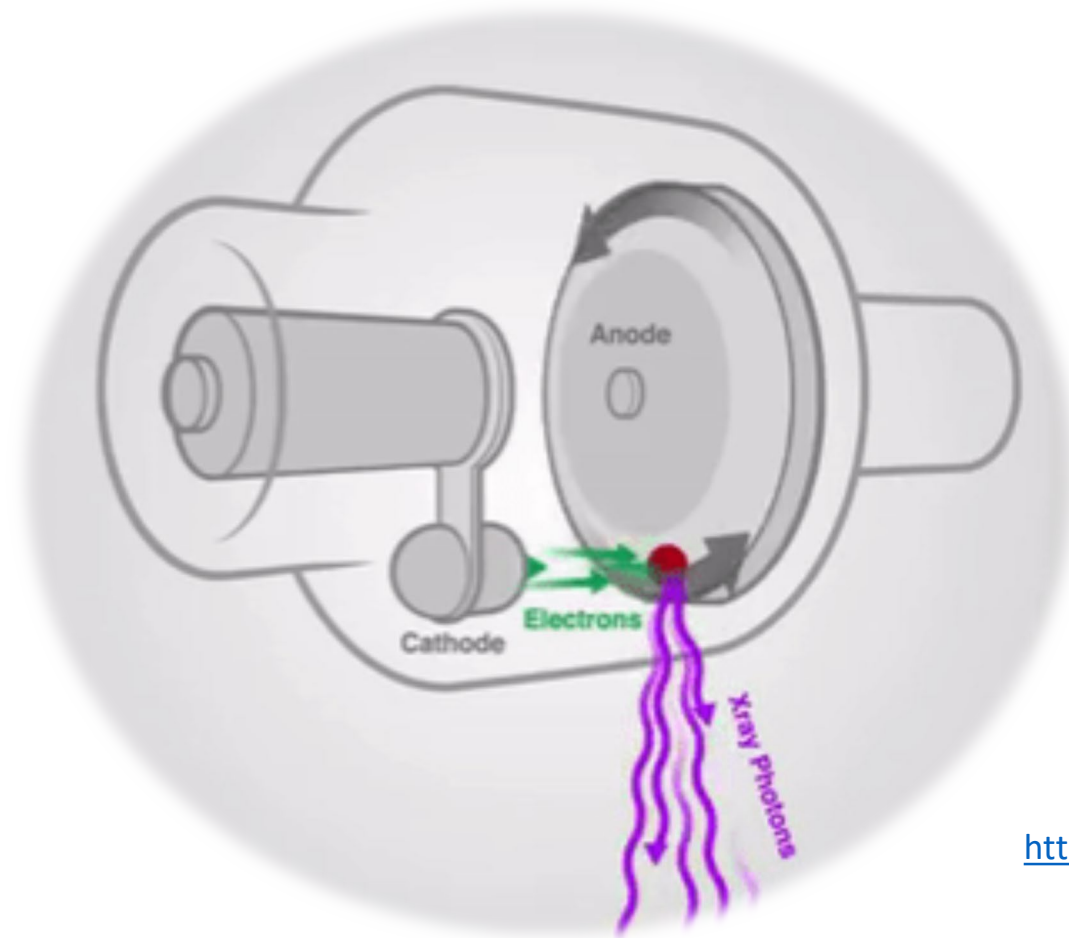
Wilhelm Conrad Röntgen
1901: Premio Nobel per la Fisica



TUBO RADIOGENO



COME SI PRODUCONO I RAGGI X : IL TUBO RADIOGENO

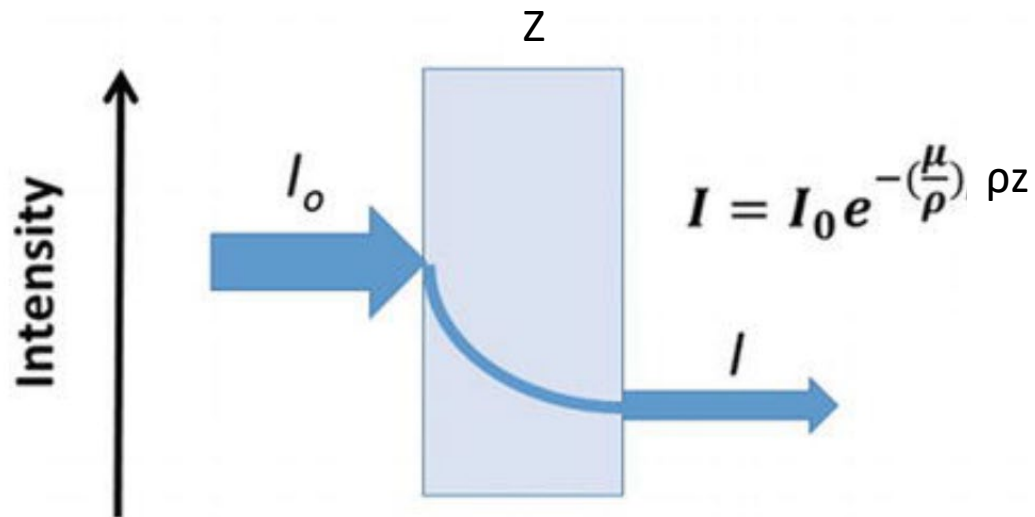


http://y2u.be/3_bZCA7tIFQ

<https://www.youtube.com/watch?v=IsaTx5-KLT8>

INTERAZIONE dei RAGGI X con la materia

I Raggi X vengono **assorbiti** dal corpo umano e **l'assorbimento dipende dalla densità** delle strutture anatomiche attraversate



All'ingresso ci sono I_0 fotoni e all'uscita, dopo una decrescita esponenziale che dipende dalla densità del tessuto incontrato ne rimangono I

μ = coefficiente di attenuazione lineare
 ρ = densità

RADIOGRAFIA

I Raggi X vengono **assorbiti** dal corpo umano e **l'assorbimento dipende dalla densità** delle strutture anatomiche attraversate

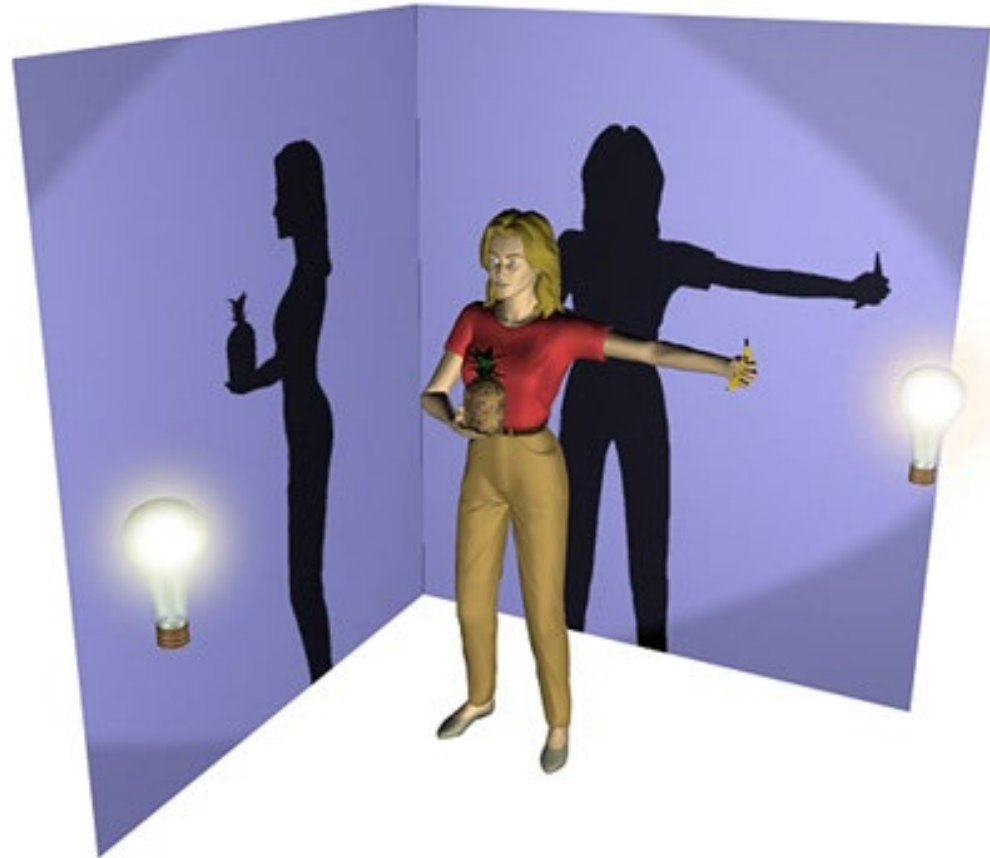
Tecnica diagnostica poco costosa
Poca quantità di radiazione per ottenere l'immagine
Buon contrasto tra osso, tessuti molli e aria



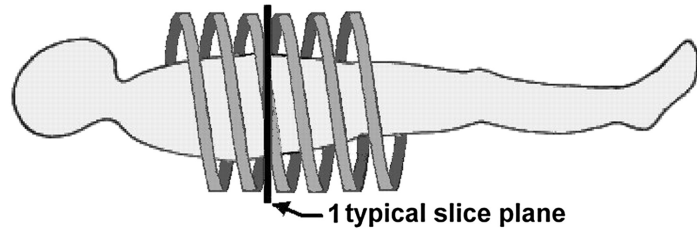
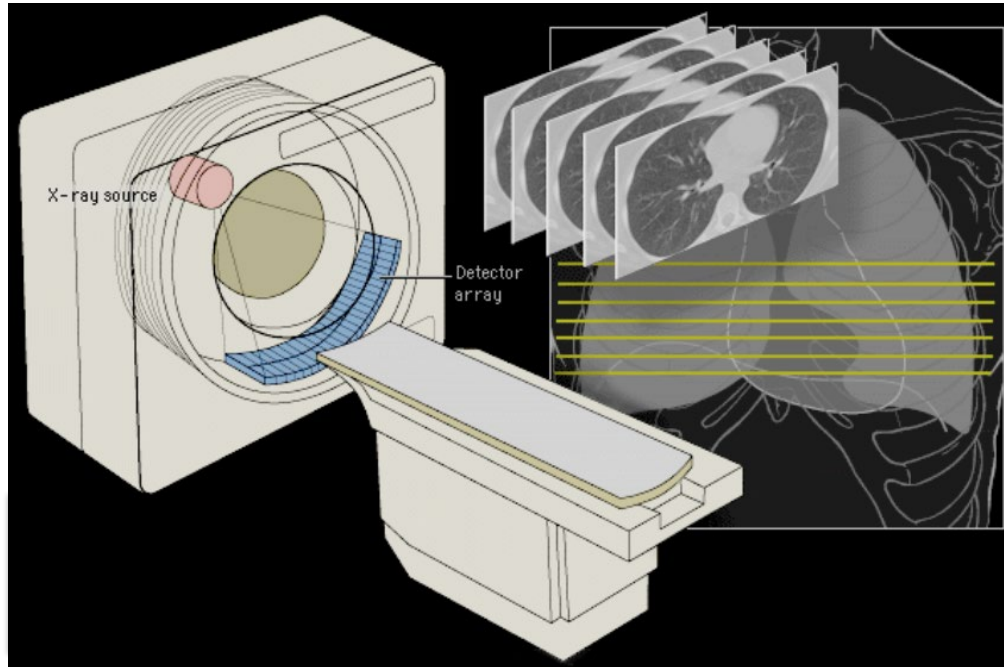
Poco contrasto nei tessuti molli
Immagine bidimensionale



E SE LA PROIEZIONE NON BASTASSE?

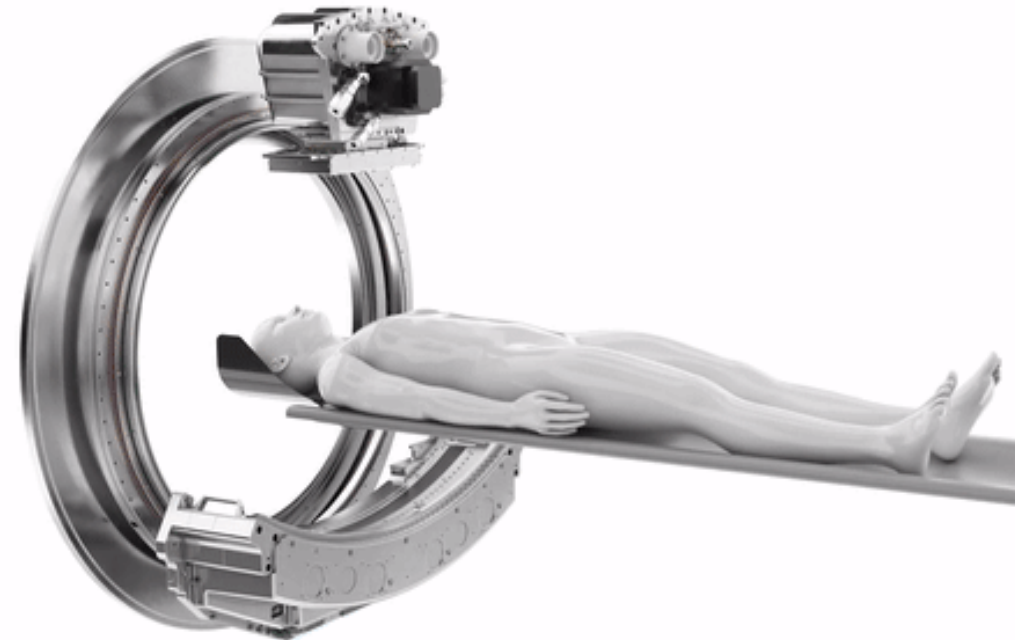
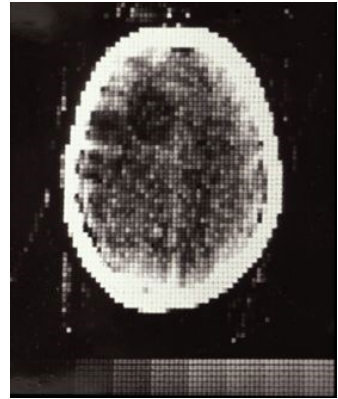


COMPUTED TOMOGRAPHY CT



Lee W. Goldman J. Nucl. Med. Technol. 2007

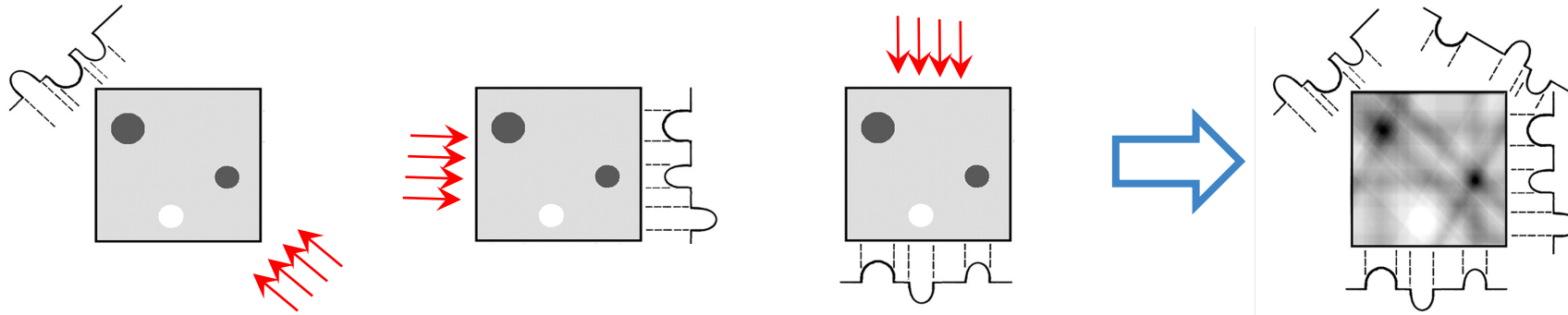
1971: prima CT clinica, ospedale
Atkinson Morley, Londra
Hounsfield



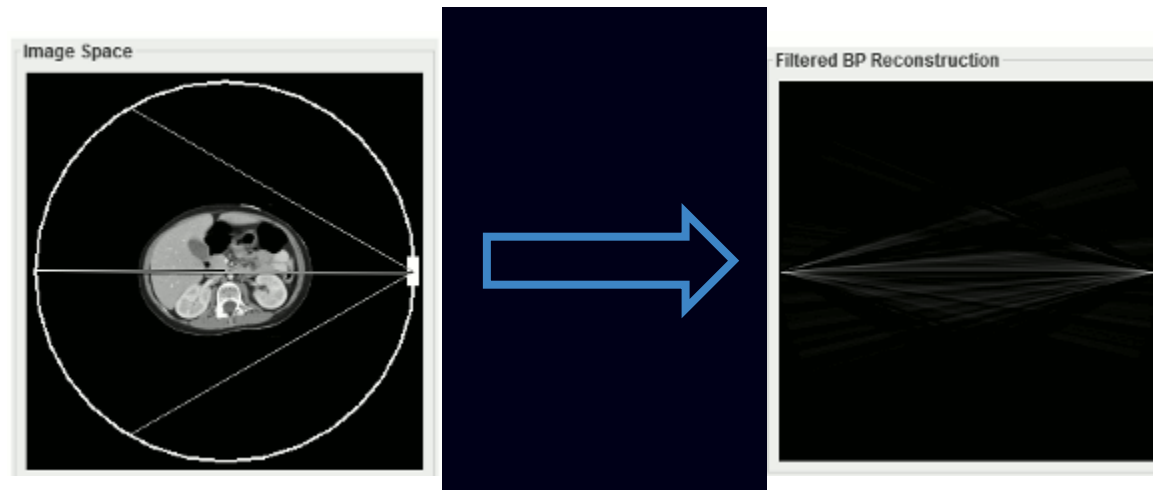
<http://y2u.be/CtPhxCc59IA>

RICOSTRUZIONE DELL'IMMAGINE 3D

L'immagine viene ricostruita mediante algoritmi di retroproiezione



Es.: con 3 oggetti con differenti valori di attenuazione.



La CT è utilizzato sia per screening che in tutti i protocolli radioterapici: permette di contornare il volume tumorale e gli organi a rischio in 3D e 4D e fornisce dati riguardo l'attenuazione, **utili ai sistemi di pianificazione del trattamento.**

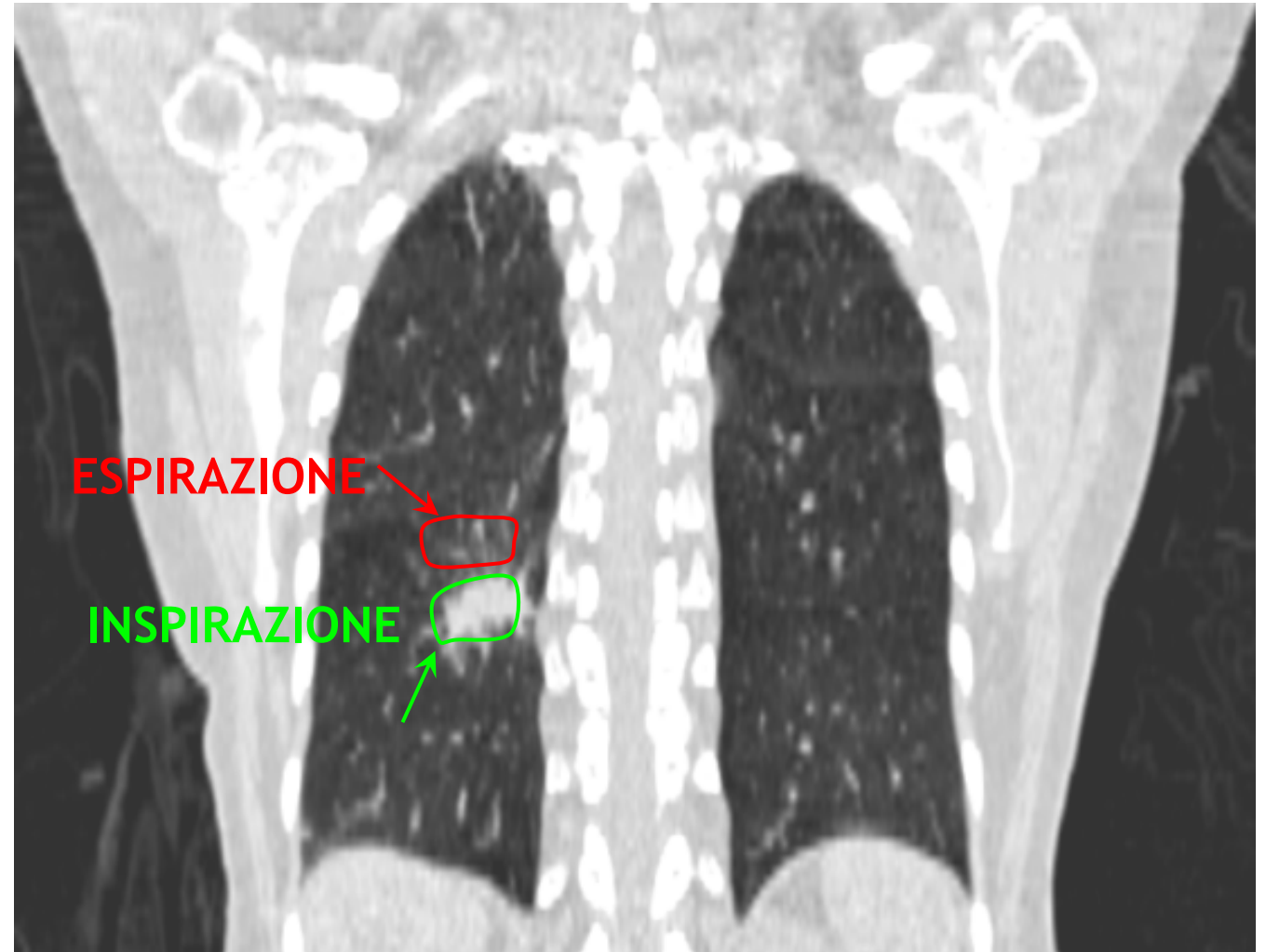
Tecnica poco costosa se confrontata con MRI e PET

Informazione 3D riguardo l'attenuazione e possibilità' di acquisire immagini in 4D

Esame diagnostico veloce

Quantita' di radiazione ionizzante necessaria relativamente elevata

Tecnica soggetta ad artefatti di movimento



CT CARDIACA

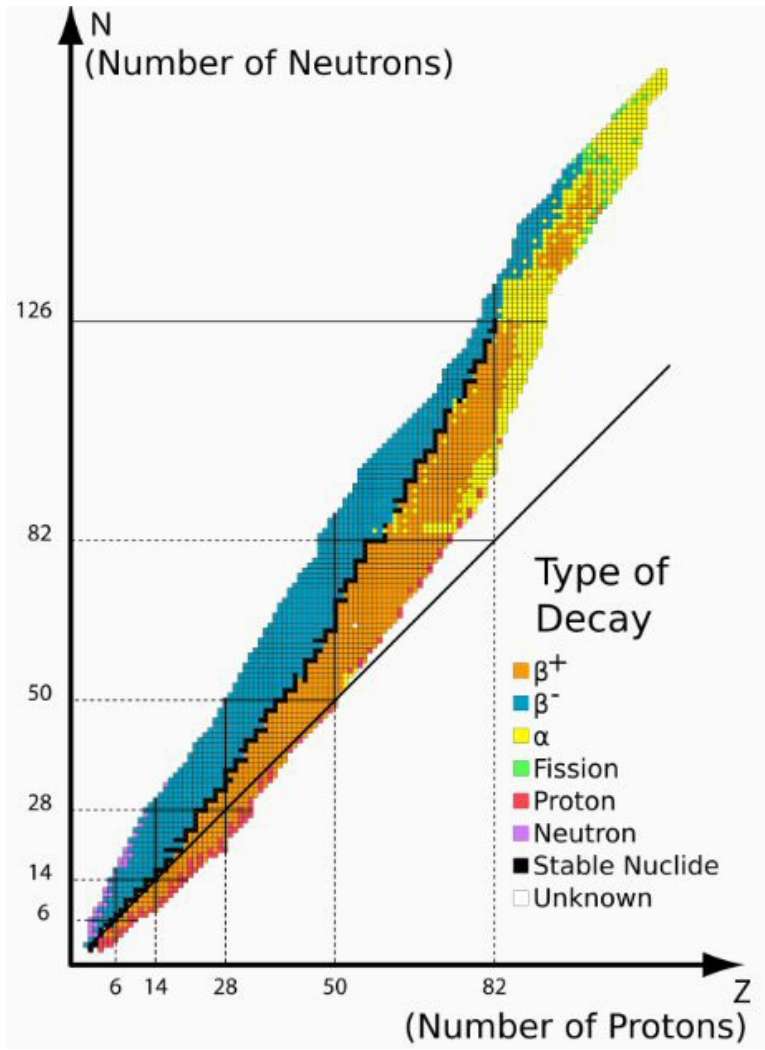


Dr. V. Faranna
Toshiba

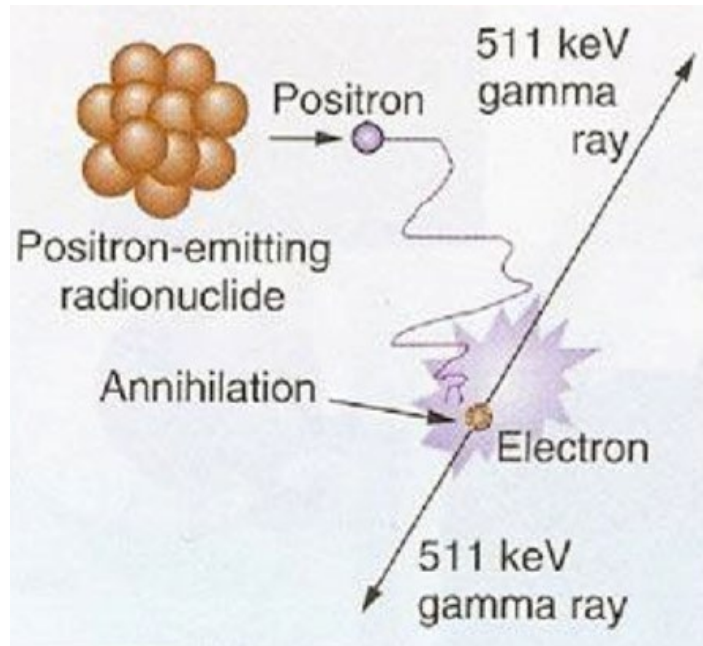
Contributi della radioattività alla *diagnostica* per immagini

(PET - Tomografia a Emissione di Positroni)

RADIOATTIVITA' IN MEDICINA

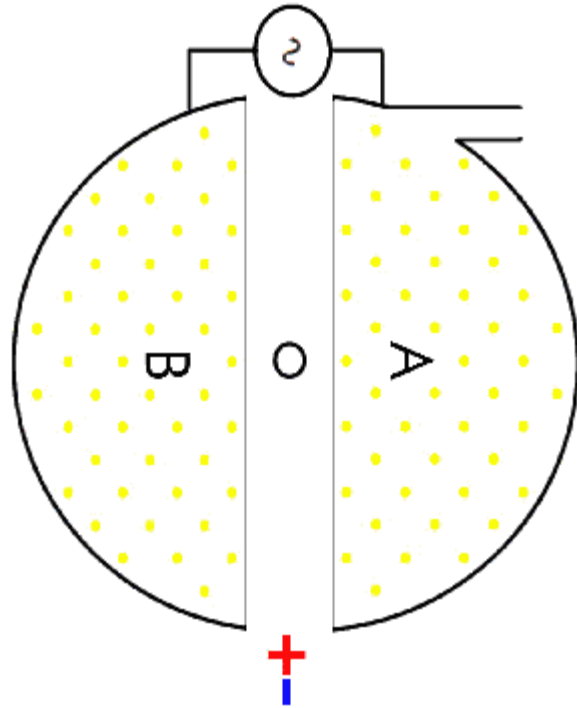


Decadimento Beta +



Maria Sklodowska-Curie
1903: Nobel per la Fisica

RADIOISOTOPI ARTIFICIALI PER IMMAGINI DIAGNOSTICHE

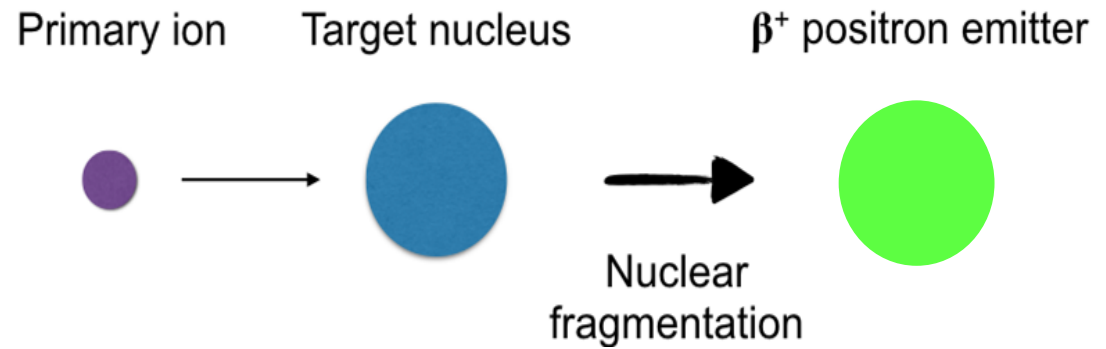


Ciclotrone

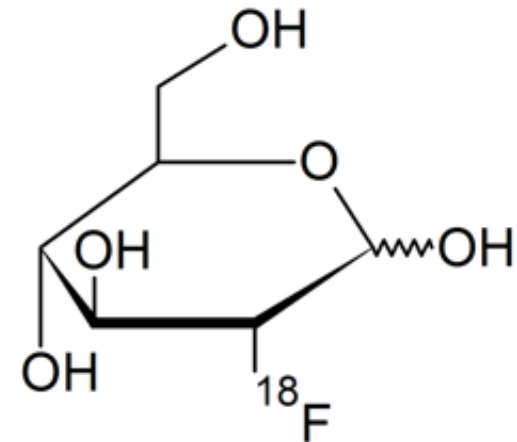
<https://lena.unipv.it/en/cyclotron/>

La fisica contribuisce a:

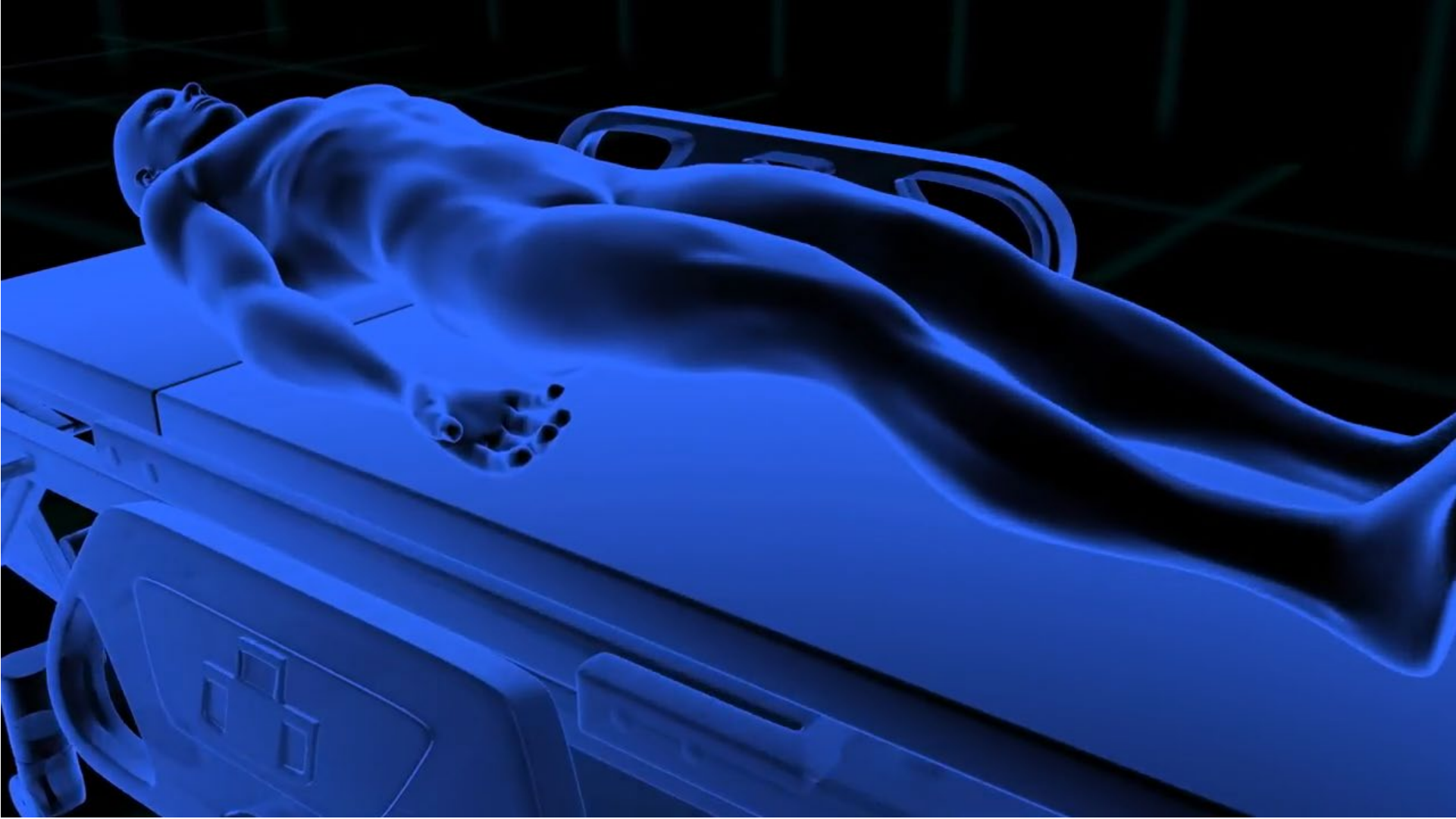
- Sviluppare l'acceleratore
- gestire l'utilizzo delle sostanze radioattive prodotte



F18 - FLUORO
DEOSI
GLUCOSIO
 $t_{1/2}=110$ s



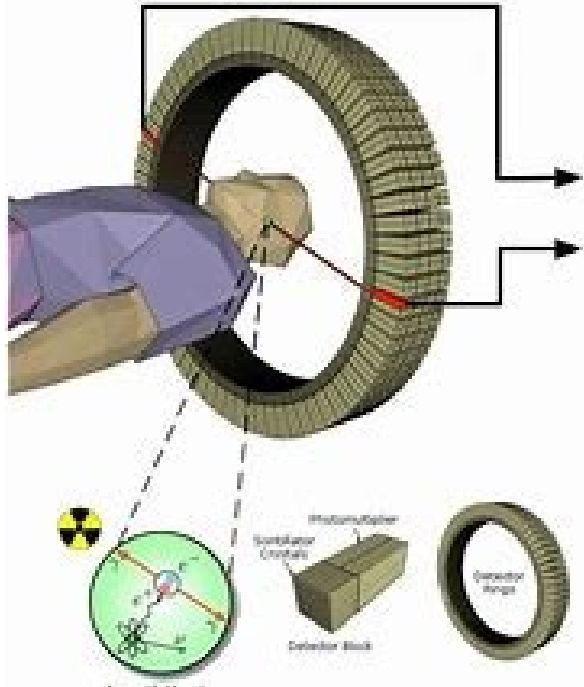
POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY (PET)



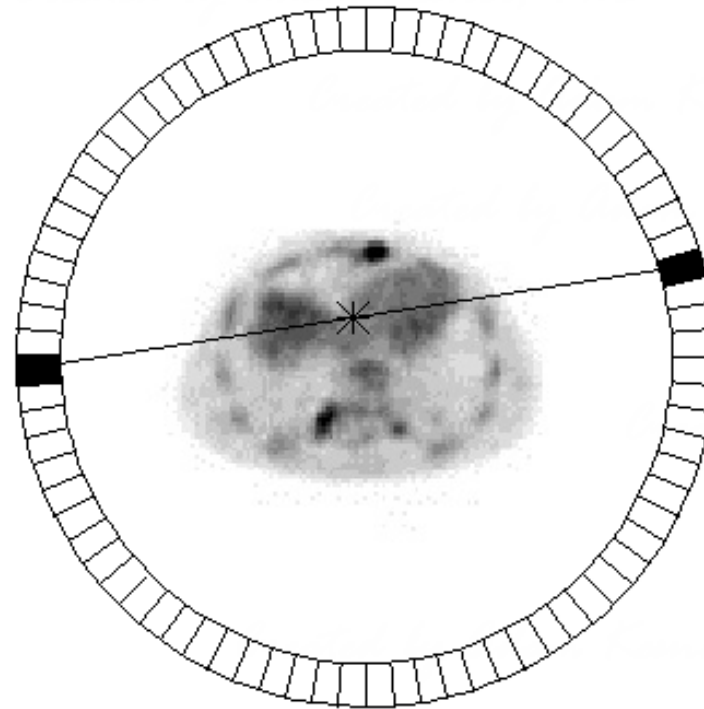
RICOSTRUZIONE IMMAGINI

La fisica contribuisce a sviluppare:

- i rivelatori che circondano il paziente
- il complesso sistema di acquisizione dati che richiede sincronia tra segnali e gestione di «tanti» dati
- gli algoritmi di ricostruzione



Emission volume + PET detectors



Linee di risposta: segnale in coincidenza

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY

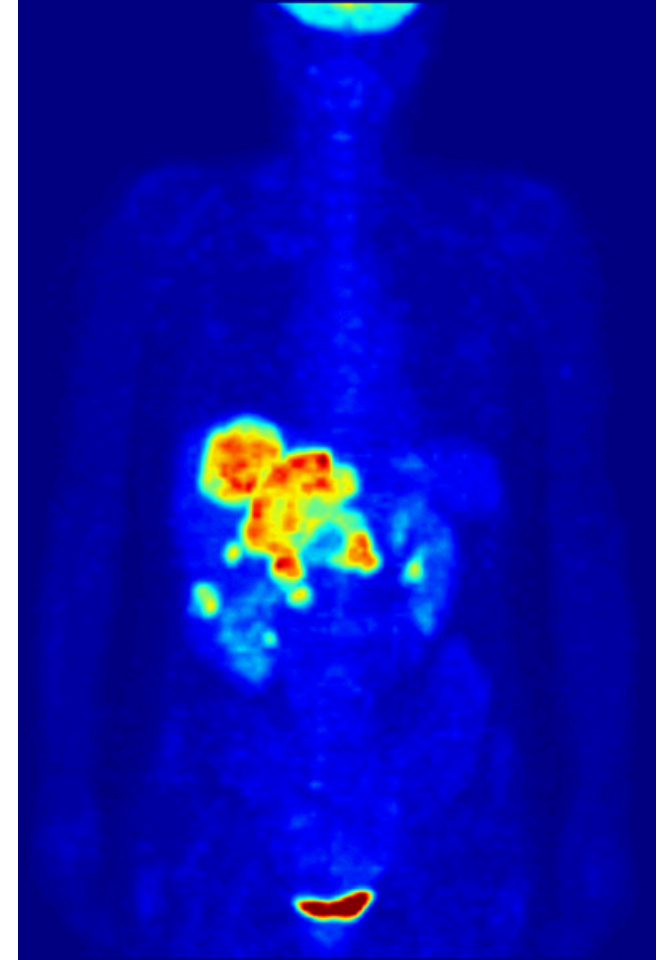
Tutte le tecniche di medicina nucleare (PET, SPECT) sono **funzionali** e le immagini devono essere fuse con una CT corrispondente per avere anche informazioni **morfologiche**.



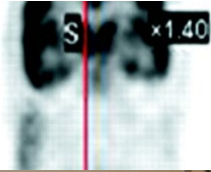
- Accurata localizzazione di metastasi
- Utile per valutare l'efficacia della terapia



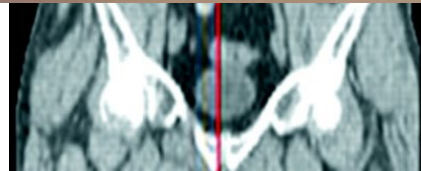
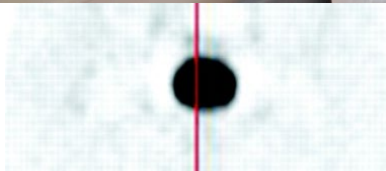
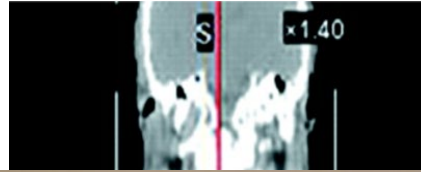
- Esame costoso
- Bassa risoluzione spaziale
- Mancano informazioni morfologiche



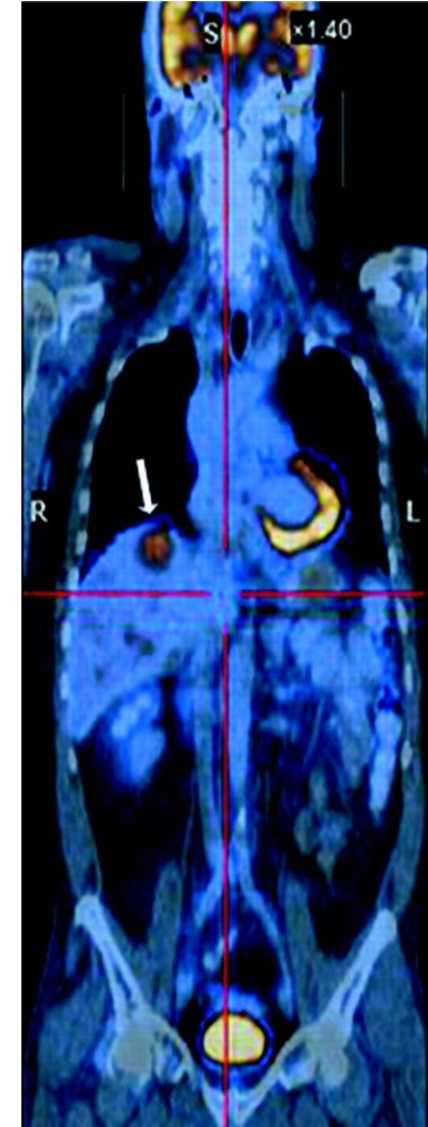
Imaging
funzionale



Imaging
morfologico



PET/CT



La fisica delle radiazioni ionizzanti per la *cura* dei tumori

Radioterapia e Adroterapia

Marie Curie

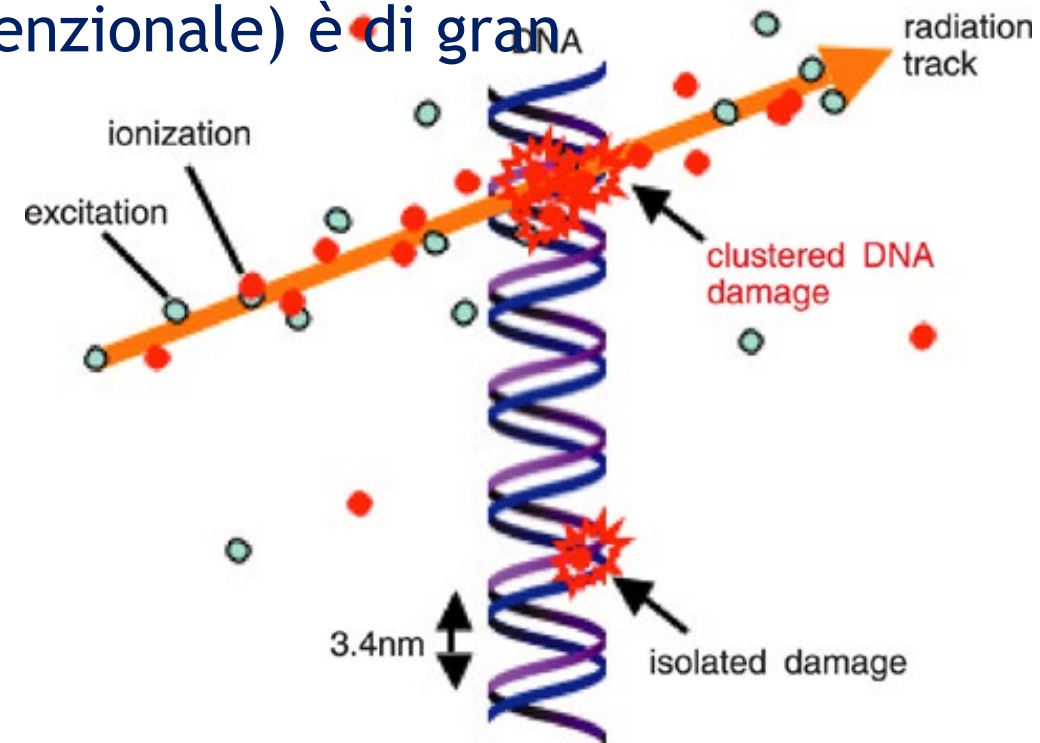


https://www.youtube.com/watch?v=w6JFRi0Qm_s

Radioterapia e Adroterapia

- Sfruttano il **danno biologico** prodotto da radiazioni ionizzanti per la cura dei tumori
- Le radiazioni inducono danni alla struttura del DNA cellulare a causa della ionizzazione prodotta nella cellula
- Si utilizzano fotoni, elettroni, ioni (protoni e ^{12}C), neutroni
- La radioterapia con fotoni (radioterapia convenzionale) è di gran lunga la più diffusa

In **adroterapia** (oggi chiamata Particle Therapy) la radiazione utilizzata è energia rilasciata da **protoni e ioni carbonio (^{12}C)**



Quanta radiazione occorre per la cura?

Le cellule tumorali sono più sensibili alla radiazione delle cellule sane

→ Le cellule sane si riparano più facilmente di quelle malate

La maggior sensibilità da sola non è sufficiente, occorre concentrare la radiazione sul volume del tumore ovvero massimizzare la dose al tumore e minimizzare al dose soprattutto sugli organi a rischi (OAR)

CELLULE SANE



CELLULE TUMORALI



Quanta DOSE occorre per la cura?

$$Dose = \frac{dE}{dm} [Gy = J/kg]$$

Gli effetti dipendono dalla dose

Ordine di grandezza delle dosi killer ~100 Gy

Gli effetti dipendono anche dal DOSE RATE

Dose totale suddivisa in 30-35 frazioni giornaliere → ~ 2 Gy/g

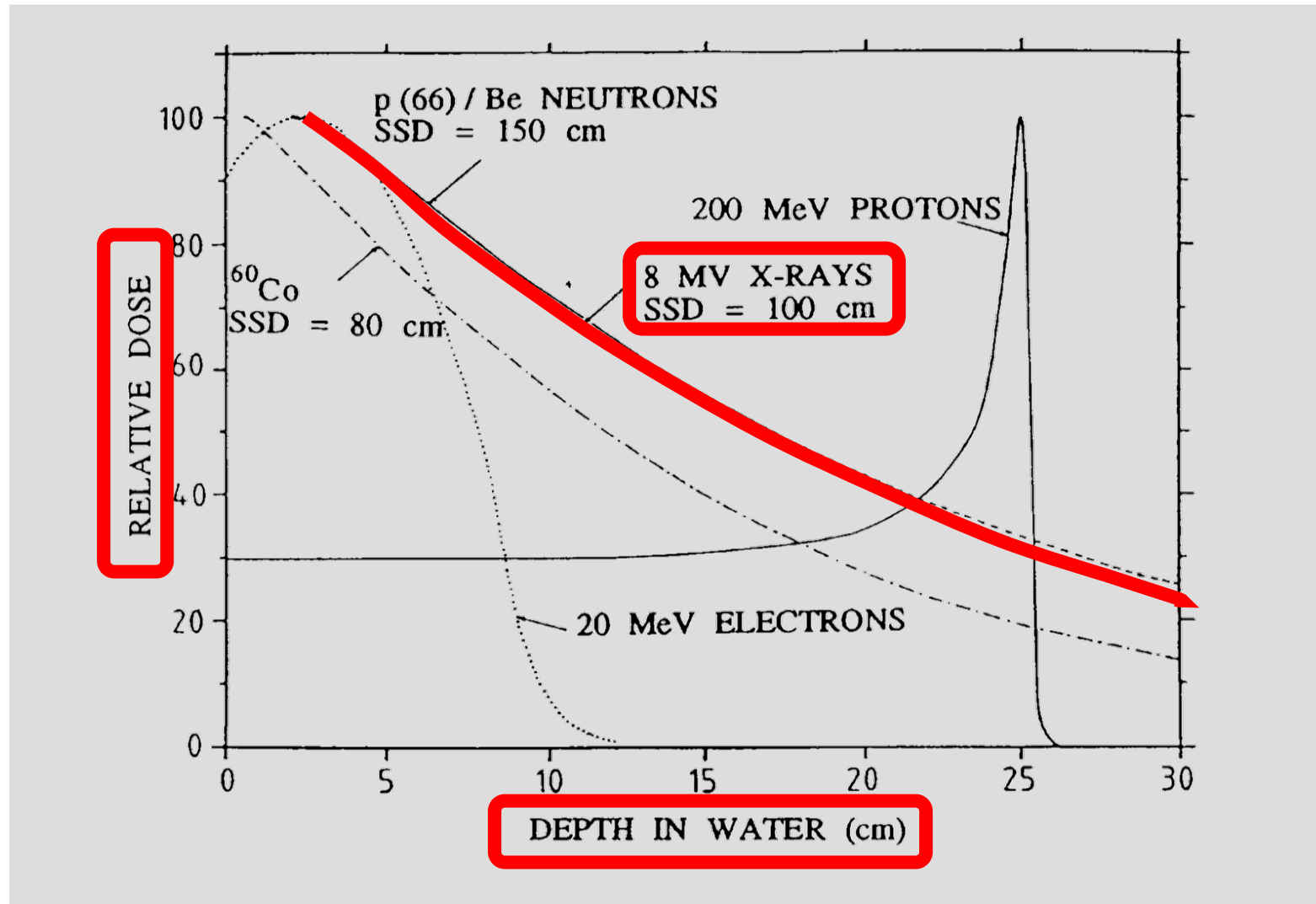
2 Gy rilasciati 1-2 minuti (dose rate medio 2-1 Gy/min)

Gli effetti dipendono inoltre

dal tipo di radiazione e dal tipo di tessuto

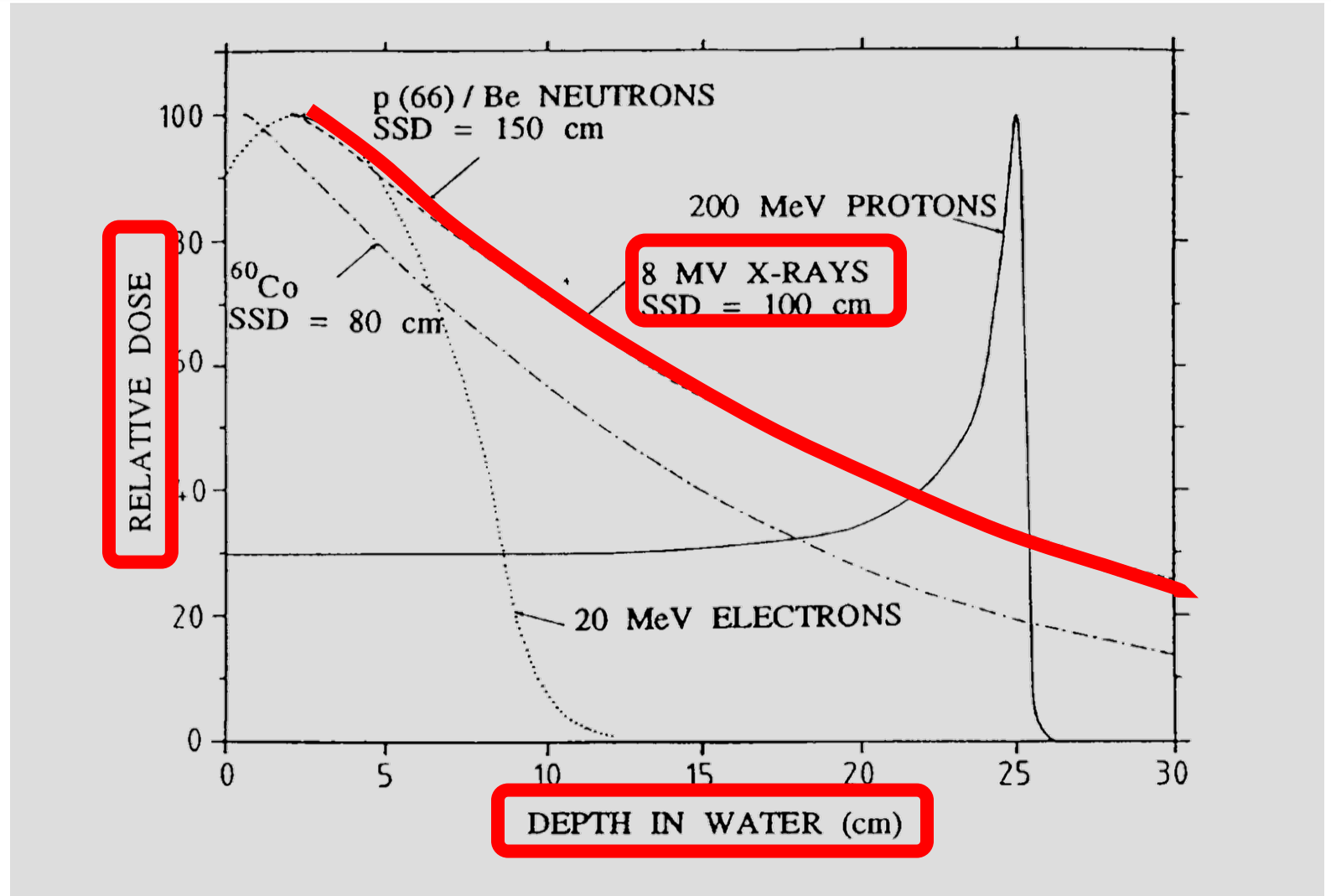


Rilascio di DOSE dei raggi X ad alta energia

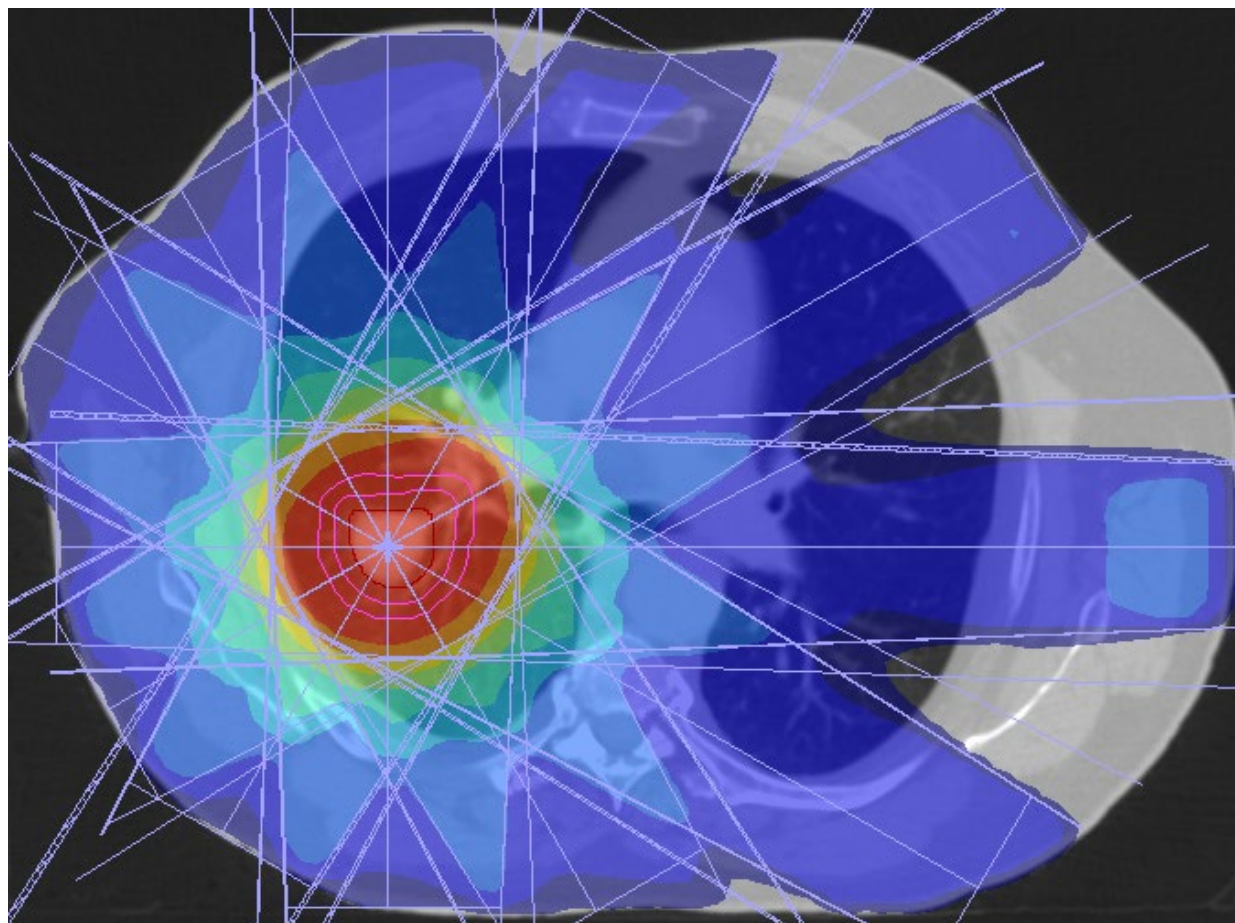


Se il tumore è profondo come faccio a raggiungerlo?

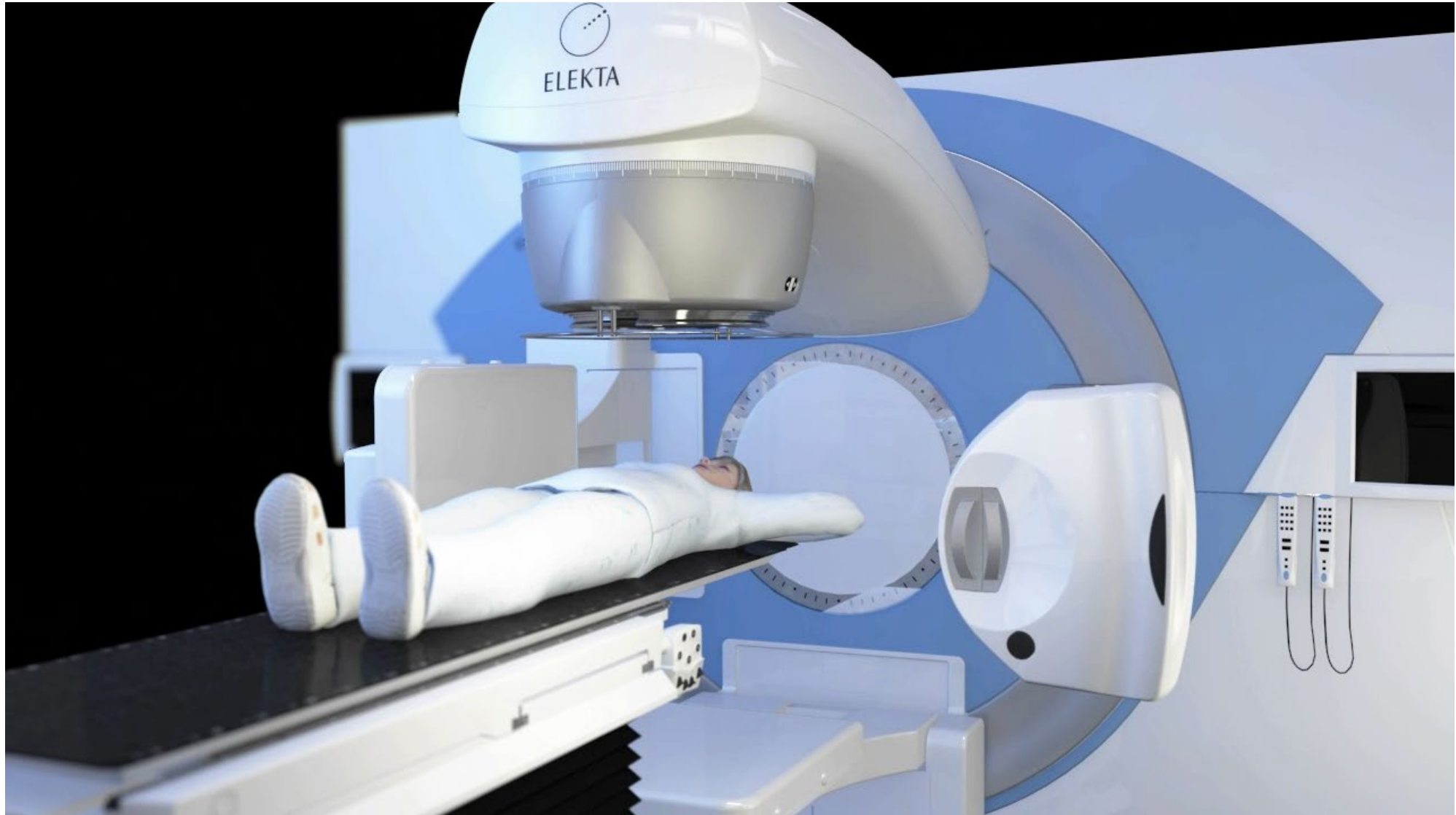
Senza dare troppa dose al tessuto sano...



Se il tumore è profondo come faccio a raggiungerlo? → Mando raggi X da tante direzioni

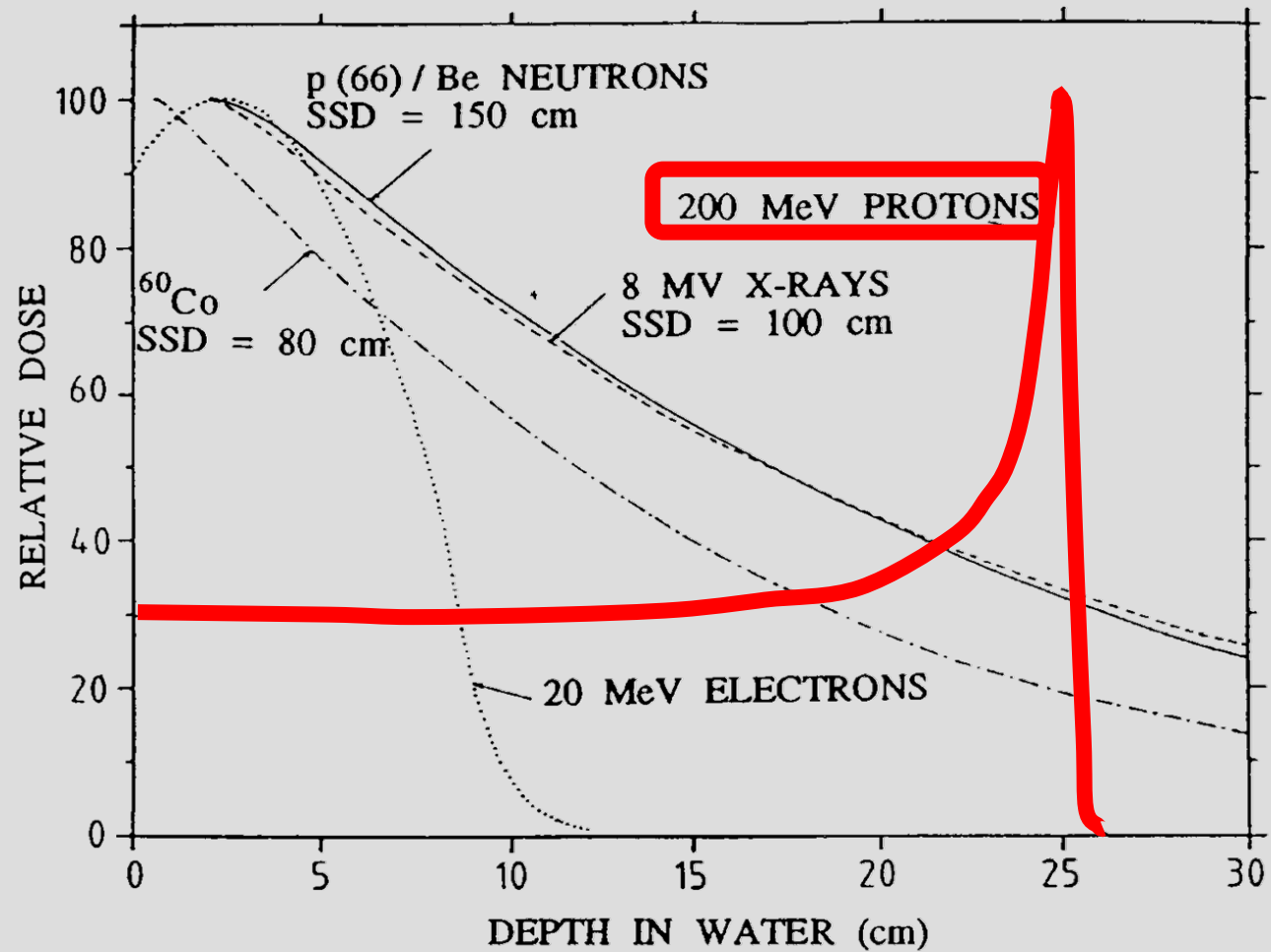


Acceleratore lineare



3 marzo 2022

E se usassi i PROTONI?

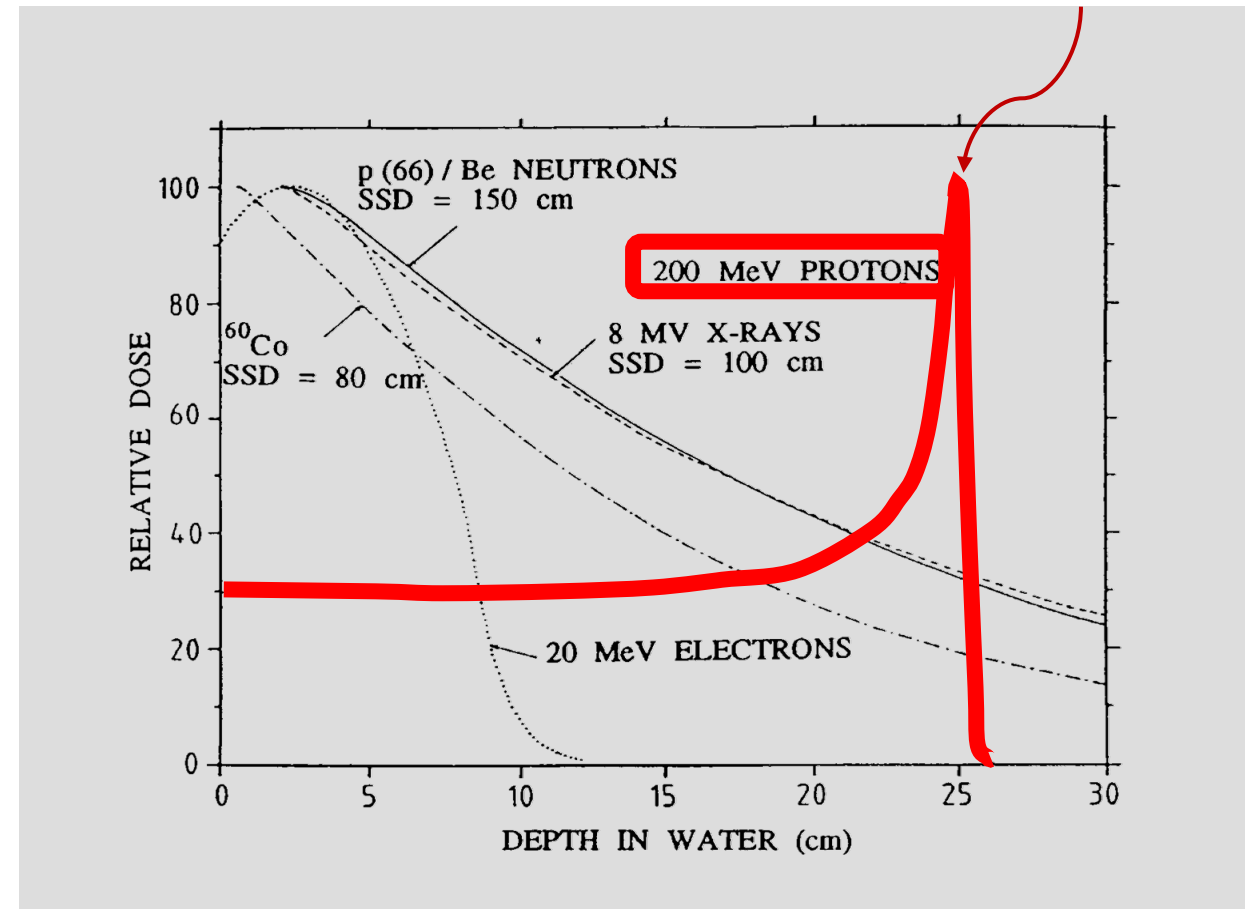


Rilascio di DOSE dei PROTONI: principi fisici

PICCO DI BRAGG

I fasci di protoni non si attenuano (riduzione esponenziale del numero di particelle lungo il percorso) come i fotoni.

Perdono energia in modo continuo e in quantità molto maggiore quando sono lenti e quindi vicino al punto in cui si fermano del tutto: nel *Picco di Bragg*.



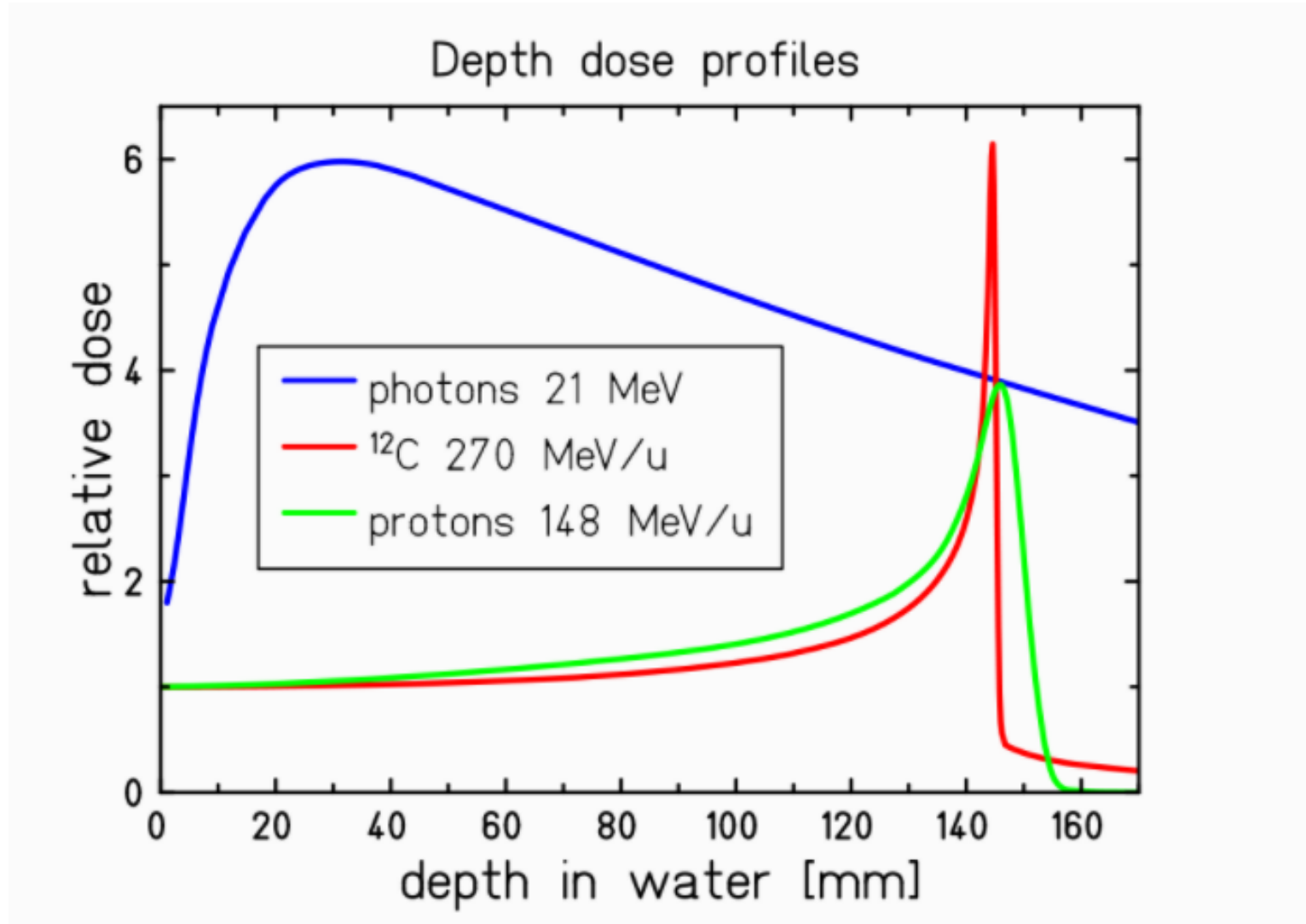
Rilascio di energia di protoni e nuclei atomici: principi fisici

Equazione di Bethe – Bloch:
stopping power per adroni

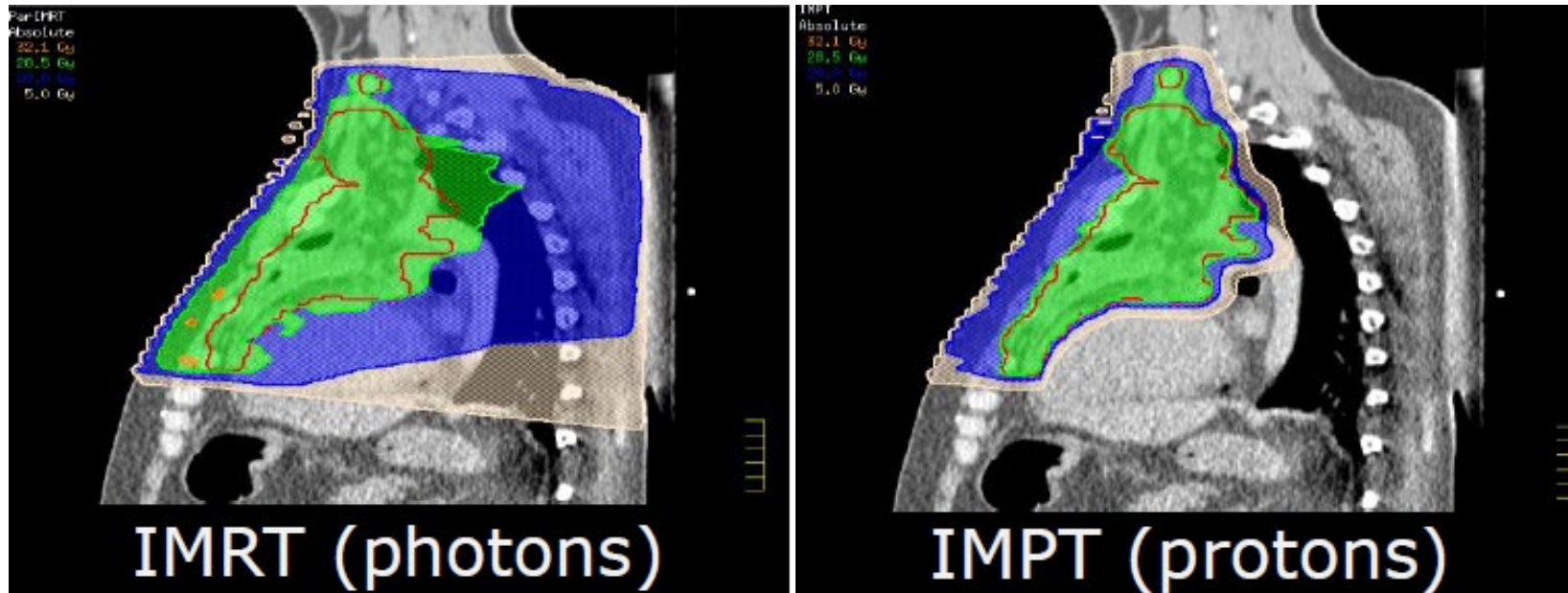
$$-\left(\frac{dE}{\rho dx}\right)_{el} = C_0 \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left\{ \ln\left(\frac{2m_e c^2}{I}\right) + \ln\left(\frac{\beta^2}{1-\beta^2}\right) - \beta^2 - \frac{C}{Z} - \frac{\delta}{2} \right\}$$

Descrive la perdita di energia dovuta a interazioni coulombiane con la materia, il risultato consiste in *ionizzazione ed eccitazione* degli atomi

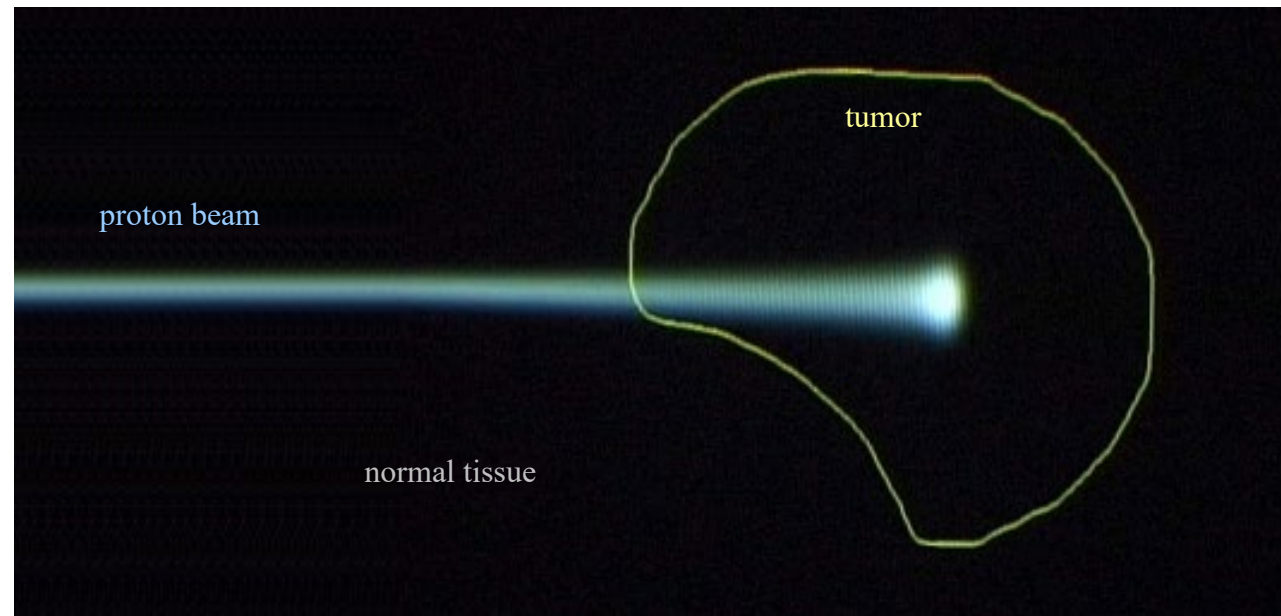
Fotoni, protoni e ioni carbonio a confronto



Confronto tra dose ottimizzata con fotoni e protoni



... come si sfrutta in clinica un fascio di protoni che risulta essere molto stretto (“pencil beam”) e che si ferma a una profondità dipendente dall’energia delle particelle quando entrano nel paziente?

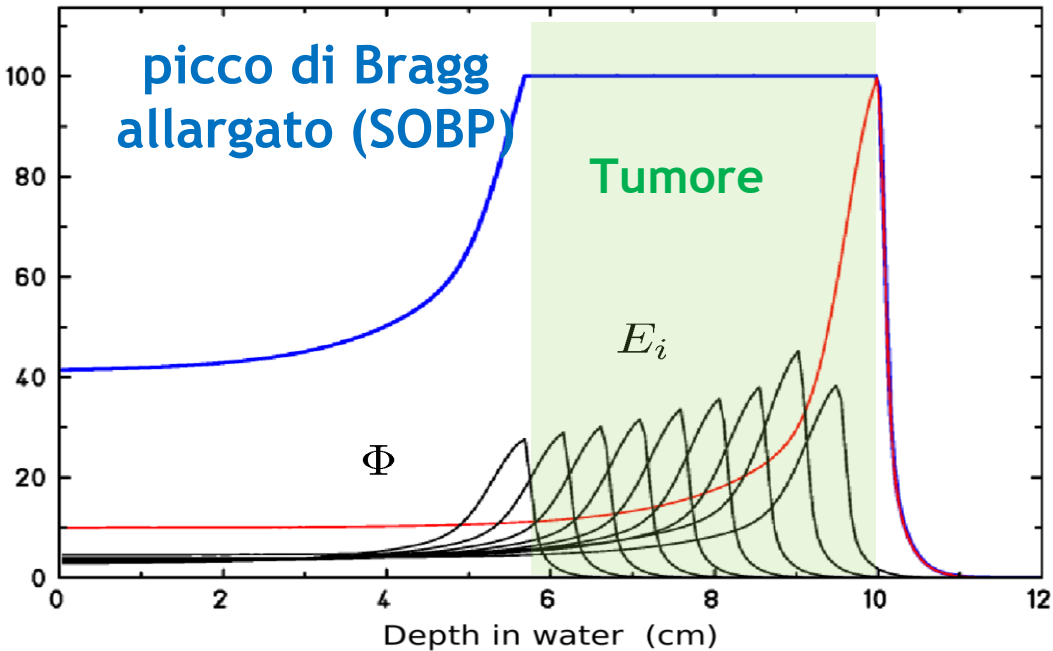


Conformazione al volume tumorale

Gli adroni sono **particelle cariche**. E' quindi possibile

- **accelerare** il fascio di particelle fino all'energia voluta con campi elettrici

$$\vec{F} = q \cdot \vec{E}$$



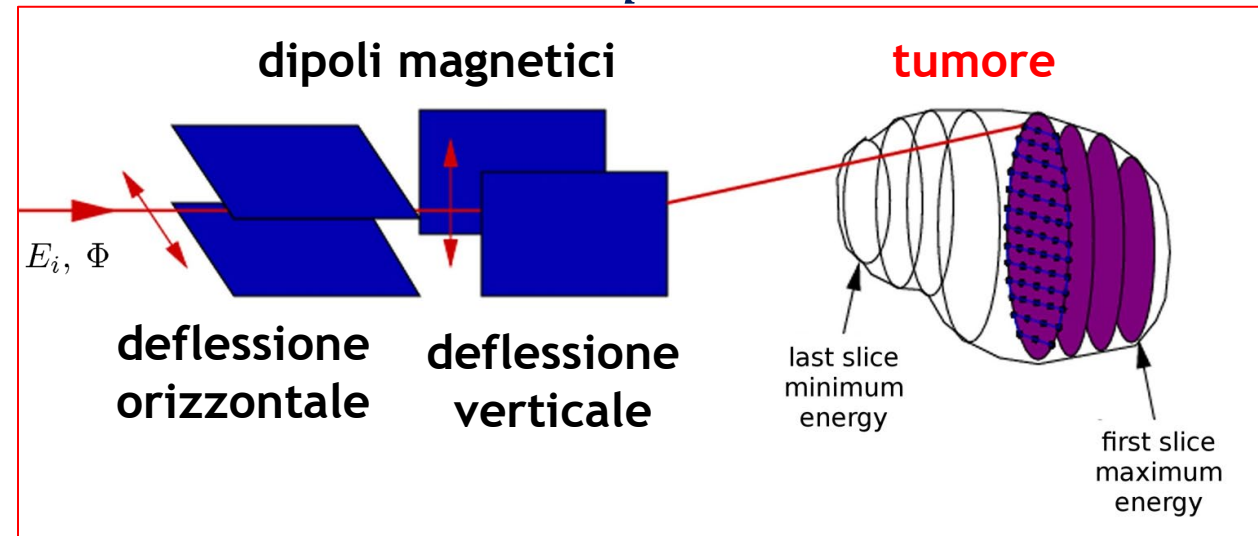
Sovrapposizione di picchi di Bragg ad energie differenti



Conformazione longitudinale

- **deflettere** il fascio tramite campi magnetici uniformi

$$\vec{F} = q\vec{v} \times \vec{B}$$



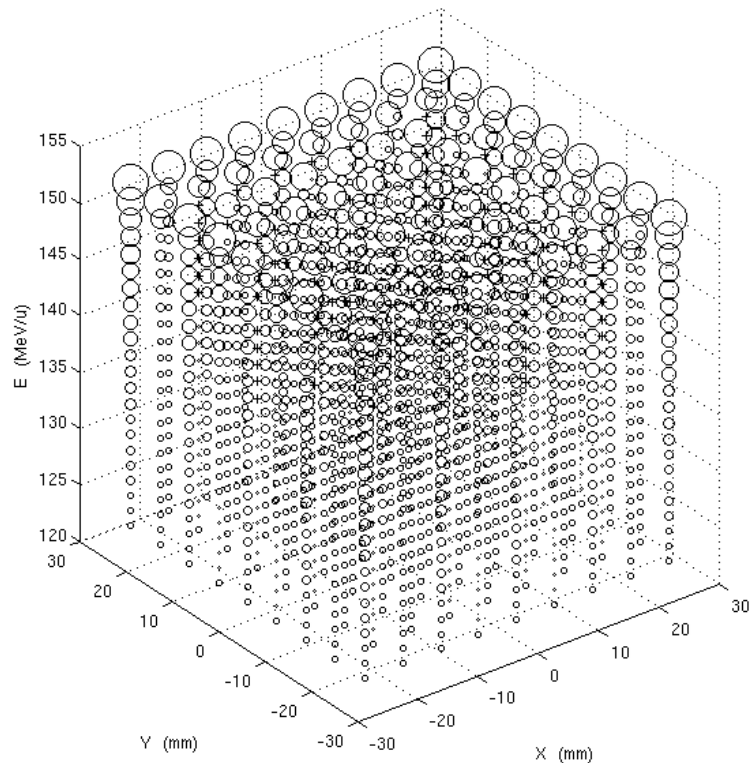
Due dipoli magnetici di scansione



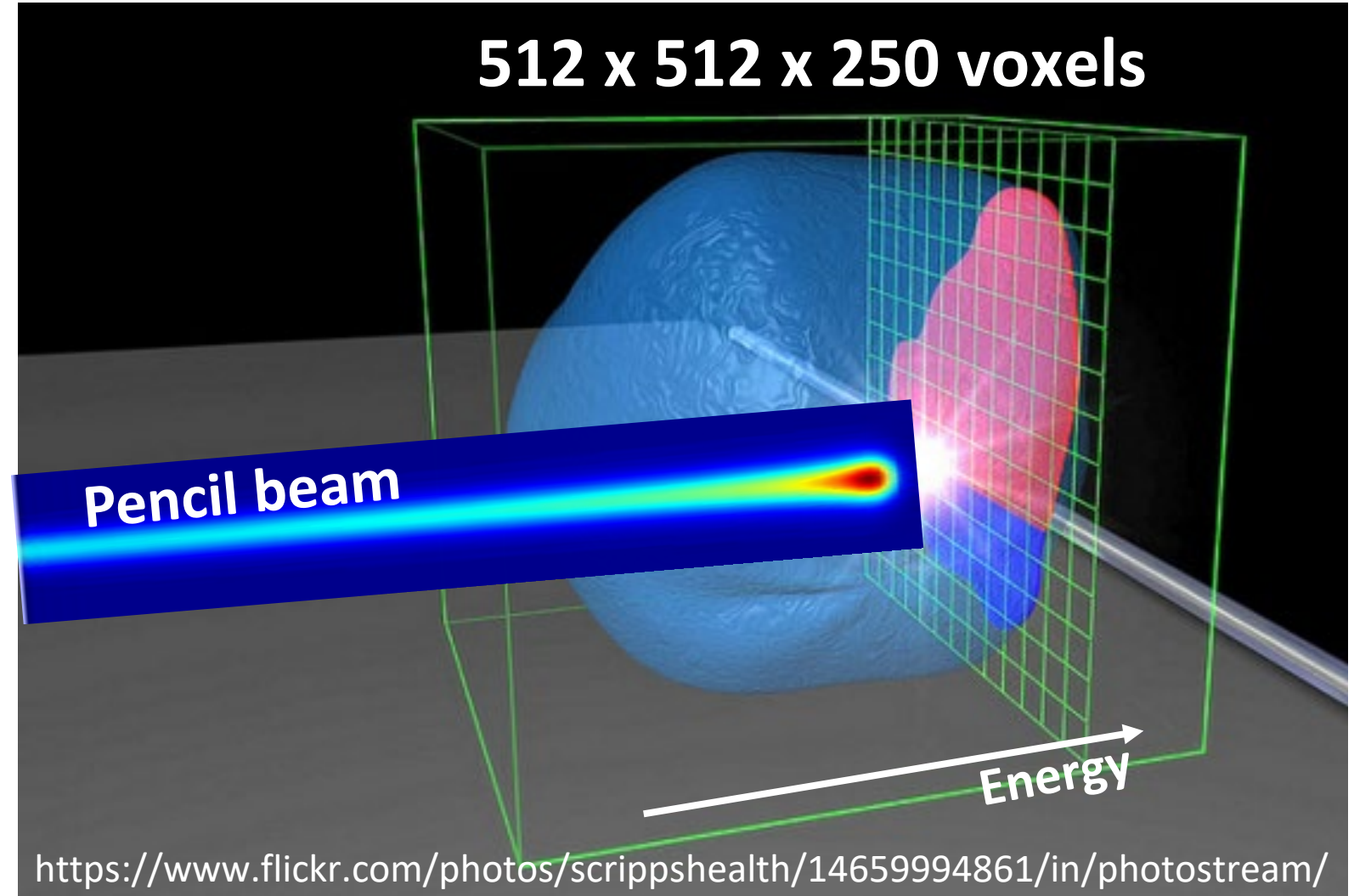
Conformazione trasversale

Un trattamento è fatto da migliaia di pencil beams

1000 – 50000
pencil beams for field

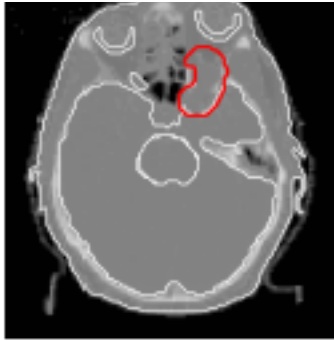


512 x 512 x 250 voxels



Algoritmi per il calcolo della dose: Il Piano di Trattamento in RADIOTERAPIA

CT image : anatomical
description

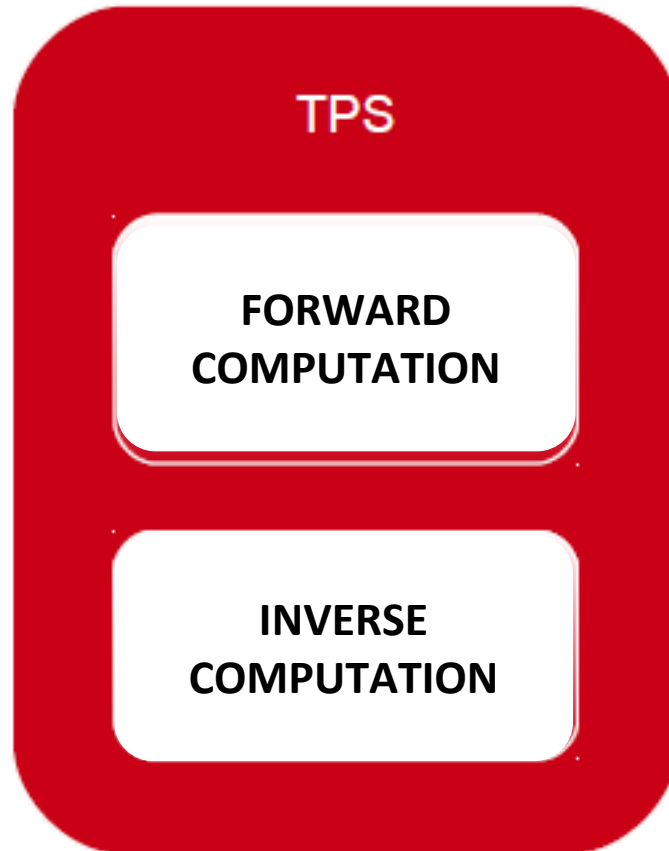
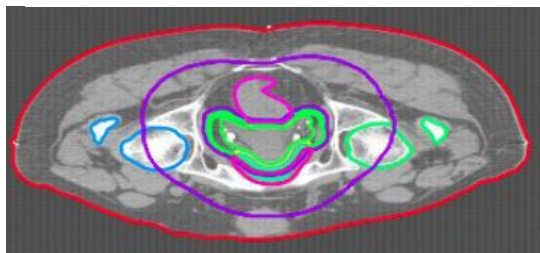


Irradiation set-up

(chosen beam line, number
and direction of fields,
beams energies, spot
inter-distance, ...)

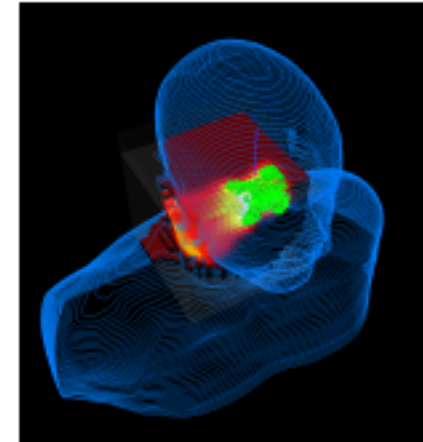


Prescription



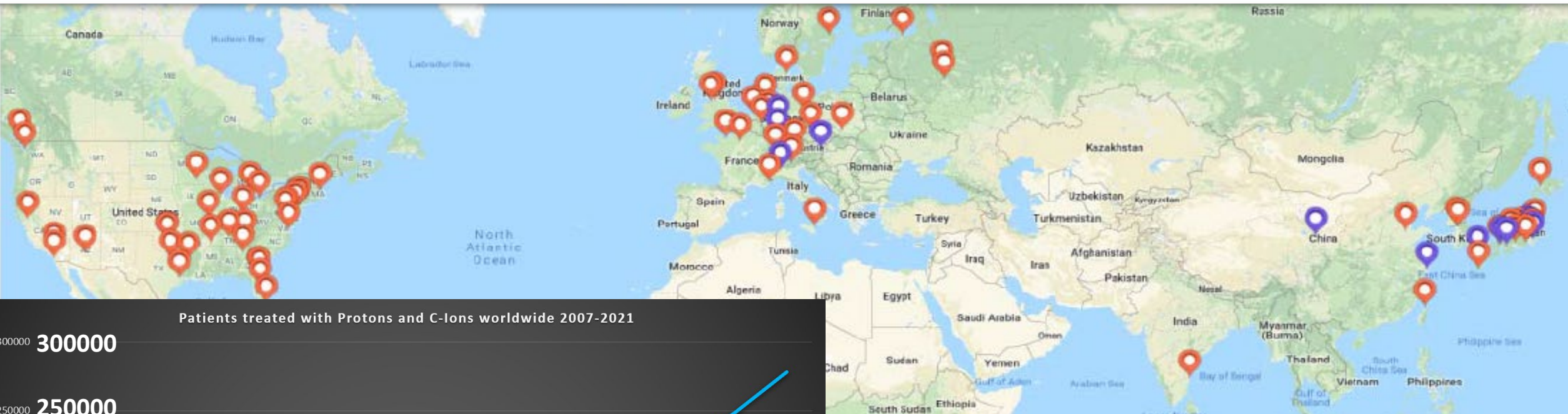
3D effects distributions

(dose, biological dose,
LET, survival, ...)

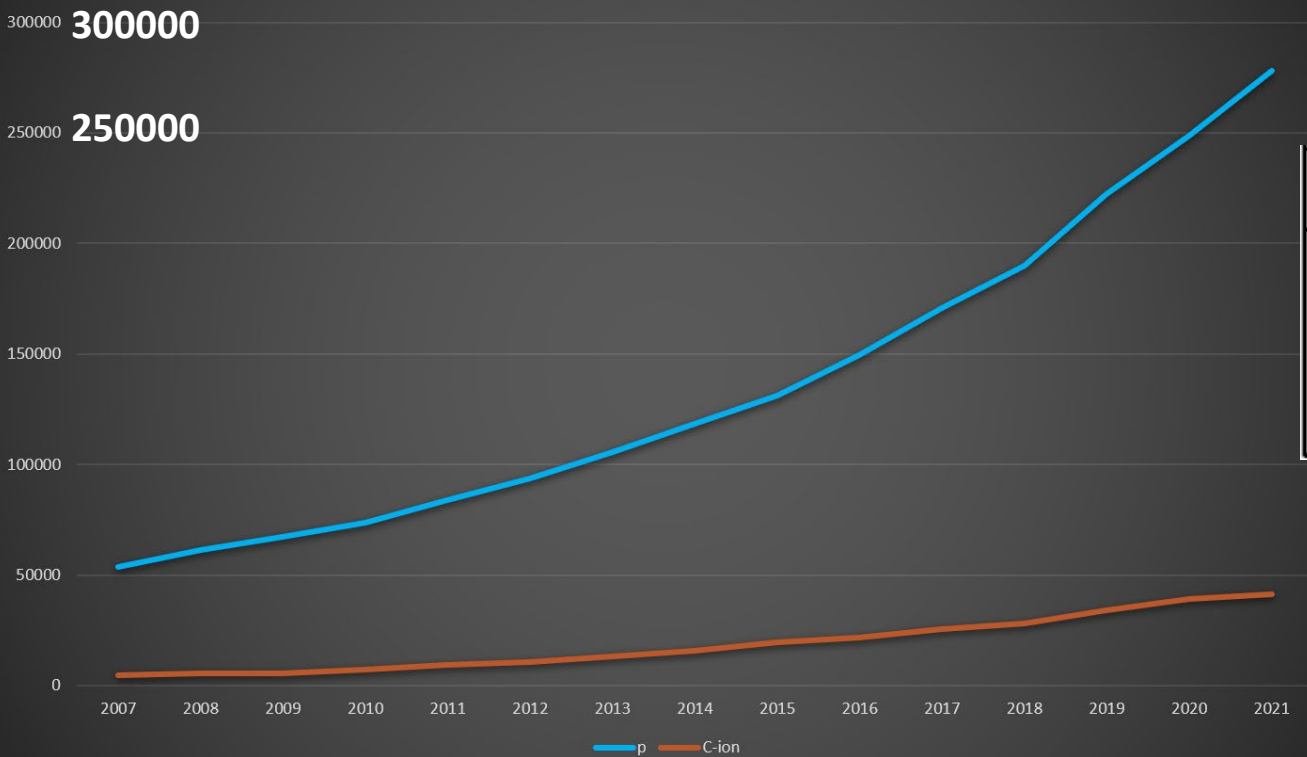


OPTIMIZED SPOT
FLUENCE

Centri di Particle Therapy nel mondo e pazienti trattati



Patients treated with Protons and C-Ions worldwide 2007-2021



Summary, 1954-2020			
	PARTICLES	PATIENTS TOTAL	DATES OF TOTAL
Total of all facilities (in and out of operation):			
He		2054	1957-1992
Pions		1100	1974-1994
C-ions		39210	1994-2020
Other ions		433	1975-1992
Protons		248384	1954-2020
Grand Total		291181	1954-2020

Oltre 100 linee di fascio

End of 2021
280000 **42000**

www.ptcog.ch

Particle Therapy in Italia

CATANA (Catania) CNAO (Pavia) CPT (Trento)



Beam line in the INFN Physics laboratory

CATANA - Catania
1° paziente 2002
400 pazienti

Particle Therapy in Italia

CATANA (Catania) CNAO (Pavia) CPT (Trento)



CNAO - Pavia

1° paziente 2011

- 4090 pazienti 2022
- 500 pz/anno

Sala sperimentale
operativa dal 2021



Beam line in the INFN Physics laboratory

CATANA - Catania

1° paziente 2002

400 pazienti

Particle Therapy in Italia

CATANA (Catania) CNAO (Pavia) CPT (Trento)



CNAO - Pavia
1° paziente 2011

- 4090 pazienti 2022
- 500 pz/anno

Sala sperimentale
operativa dal 2021



Centro di Protonterapia di Trento
1° paziente 2014
700 pazienti

Experimental beam line



Beam line in the INFN Physics laboratory

CATANA - Catania
1° paziente 2002
400 pazienti

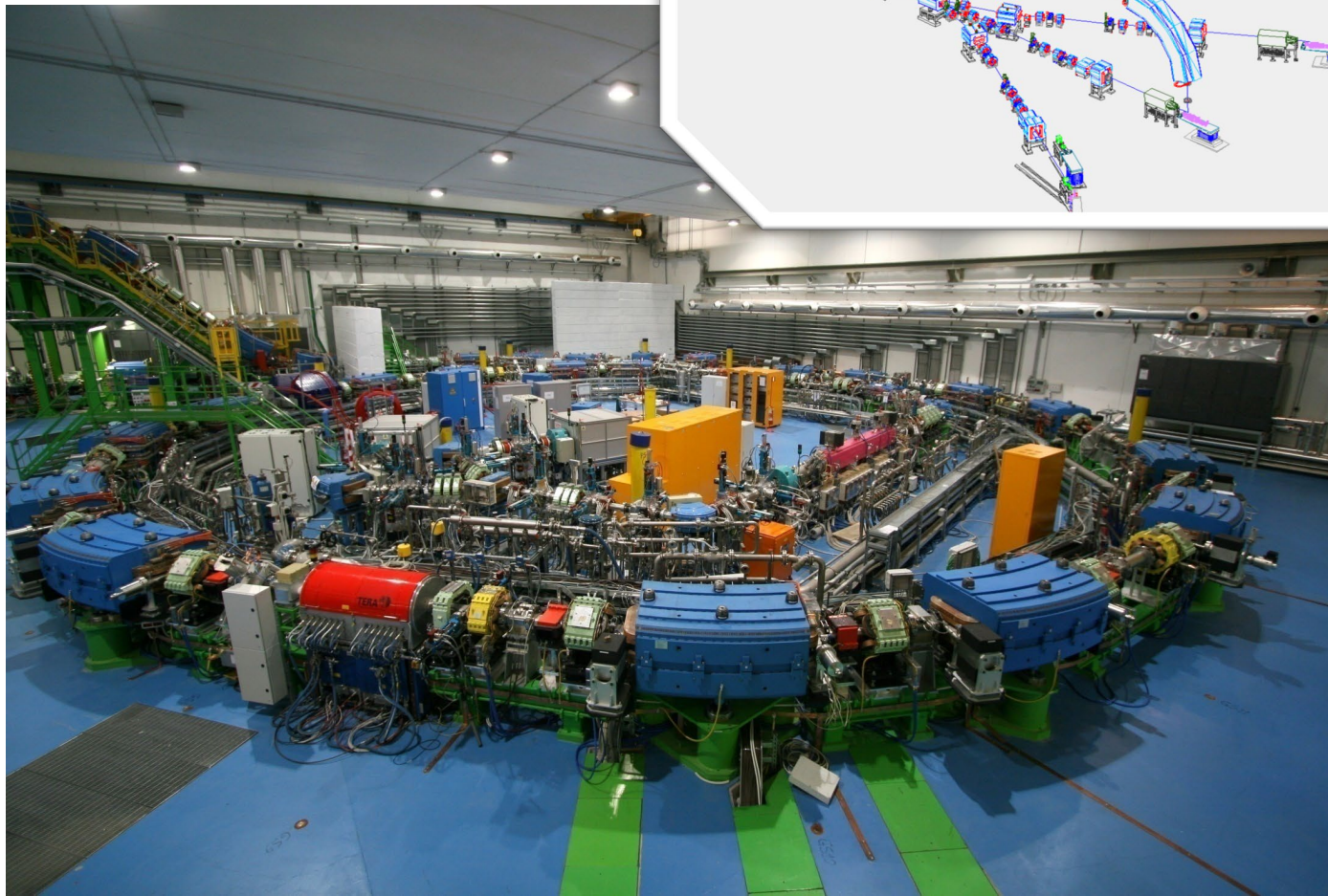
Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica CNAO (Pavia)

Presentazione di Marco Pullia

fondazione **CNAO**



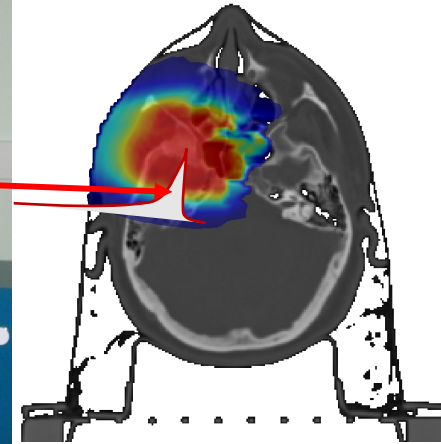
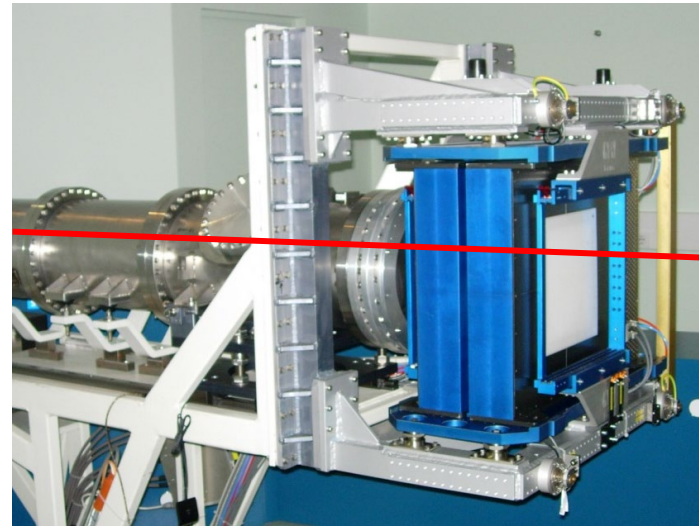
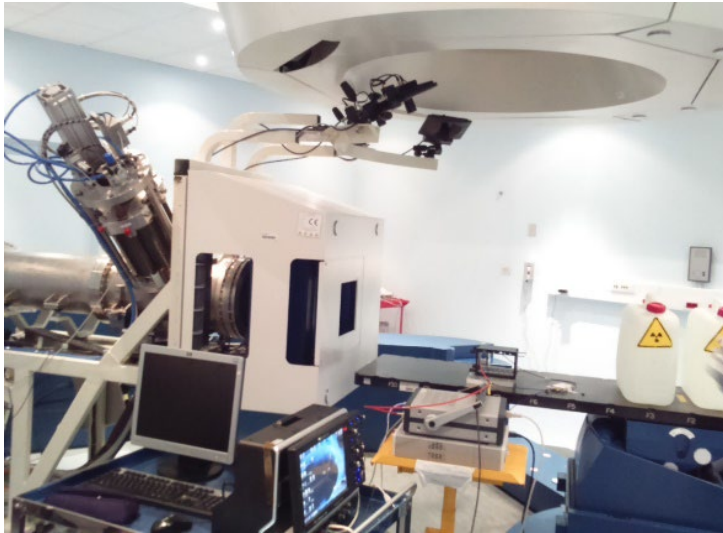
Settembre 2011: inizio trattamenti con protoni
Ottobre 2012: inizio trattamenti con carbonio



Contributo di Torino

fondazione **CNAO**

INFN
TORINO



Sistema di distribuzione della dose del CNAO

Contributo di Torino

Sistema di verifica della dose durante il trattamento

E. Fiorina et al.

Physica Medica 51 (2018) 71–80

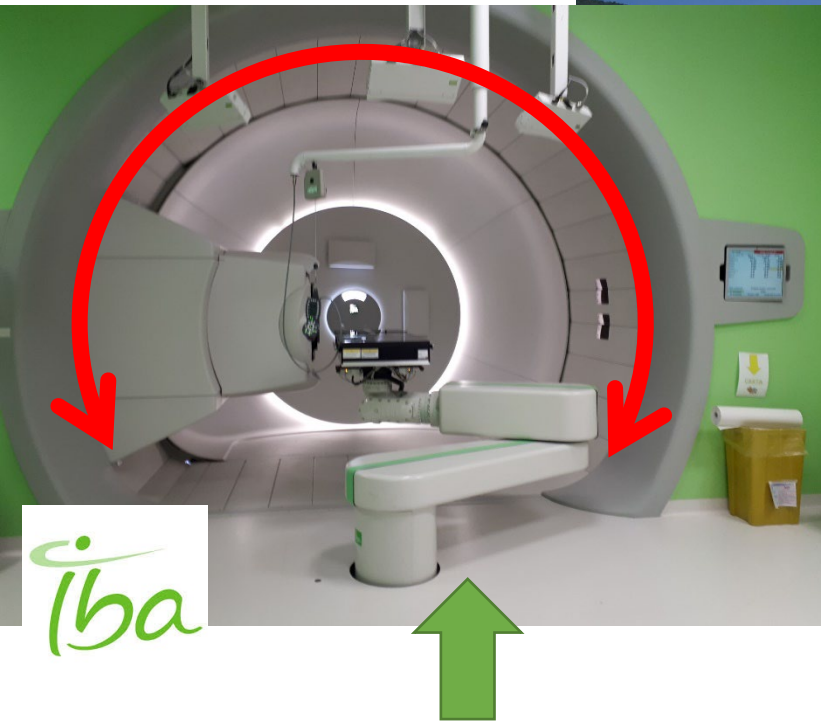


Fig. 1. Enactment of the first patient test with the INSIDE in-beam PET scanner. The system is installed in one of the CNAO treatment rooms at the working position.

PROTONTERAPIA a TRENTO

PROTONTERAPIA TRENTO

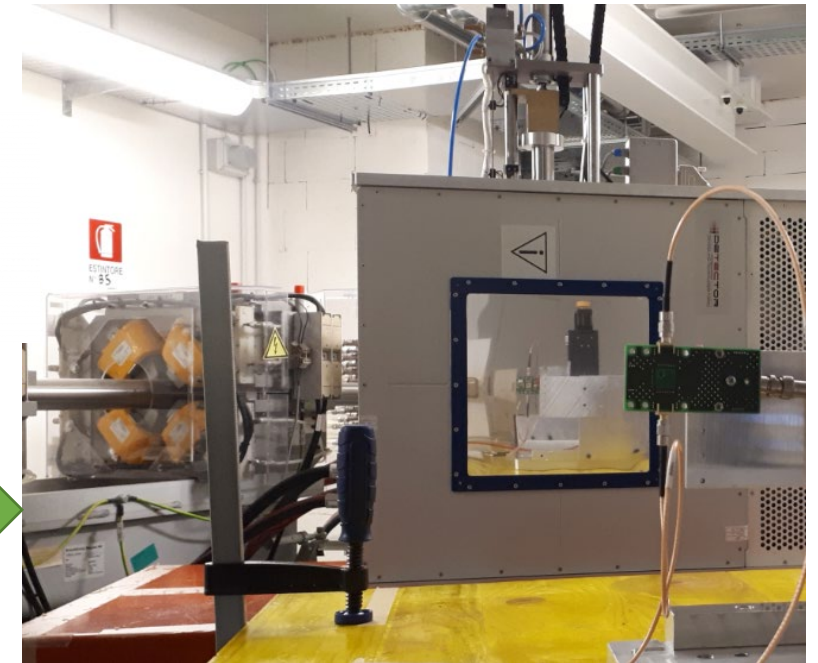
<https://protonterapia.provincia.tn.it/>



Iba



Trento Institute for
Fundamental Physics
and Applications



Two treatment rooms with gantry

One experimental room for research

First treatments → end of 2014

1000 patients → end of 2019

CONCLUSIONI

Contributo della FISICA alla MEDICINA

WORLDWIDE THE CANCER SURVIVORS ARE INCREASING

**PHYSICS APPLIED TO MEDICINE HAS CONTRIBUTED TO
CANCER CURE SINCE THE DISCOVERY OF X-RAYS AND
RADIOACTIVITY**

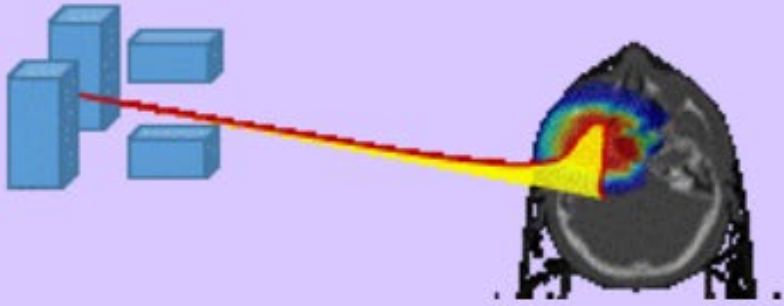
Vi aspettiamo a FISICA!

Principali indirizzi di fisica

- Fisica teorica
- Fisica astroparticellare
- Fisica nucleare e sub-nucleare
- Fisica atomica
- Fisica della materia e dei materiali
- Fisica dei sistemi complessi
- Fisica cibernetica
- **Fisica medica**
- Biofisica
- Geofisica
-

**GRUPPO DI FISICA MEDICA
dell'UNIVERSITA' e INFN di TORINO**





Particle Therapy Masterclass - Torino

22-23 febbraio 2023

GRAZIE per L'ATTENZIONE!

roberto.sacchi@unito.it

simona.giordanengo@to.infn.it



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TORINO

Laurea magistrale in fisica curriculum biomedico

https://fisica.campusnet.unito.it/do/home.pl/View?doc=/Specialistiche/curriculum_biomedico_2022.html

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FISICA MEDICA

<HTTPS://SPEC-FISICAMEDICA.CAMPUSNET.UNITO.IT/DO/HOME.PL>

Per approfondire

- <https://fondazionecnao.it/>
- <https://protonterapia.provincia.tn.it/>
- <https://www.ptcog.ch/>
- https://www.df.unito.it/do/gruppi.pl/Show?_id=bc90

- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- <https://www.nature.com/articles/s41416-018-0201-z.pdf>
- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2014.00024/full>
- <https://www.nature.com/articles/s41416-018-0329-x>

Altri contributi della fisica alla medicina

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RMN)

Sfrutta una proprietà dei nuclei atomici chiamata **momento magnetico** associata al movimento delle particelle cariche (protoni) → in particolare nel nucleo di idrogeno il momento magnetico è dovuto alla rotazione dell'unico protone

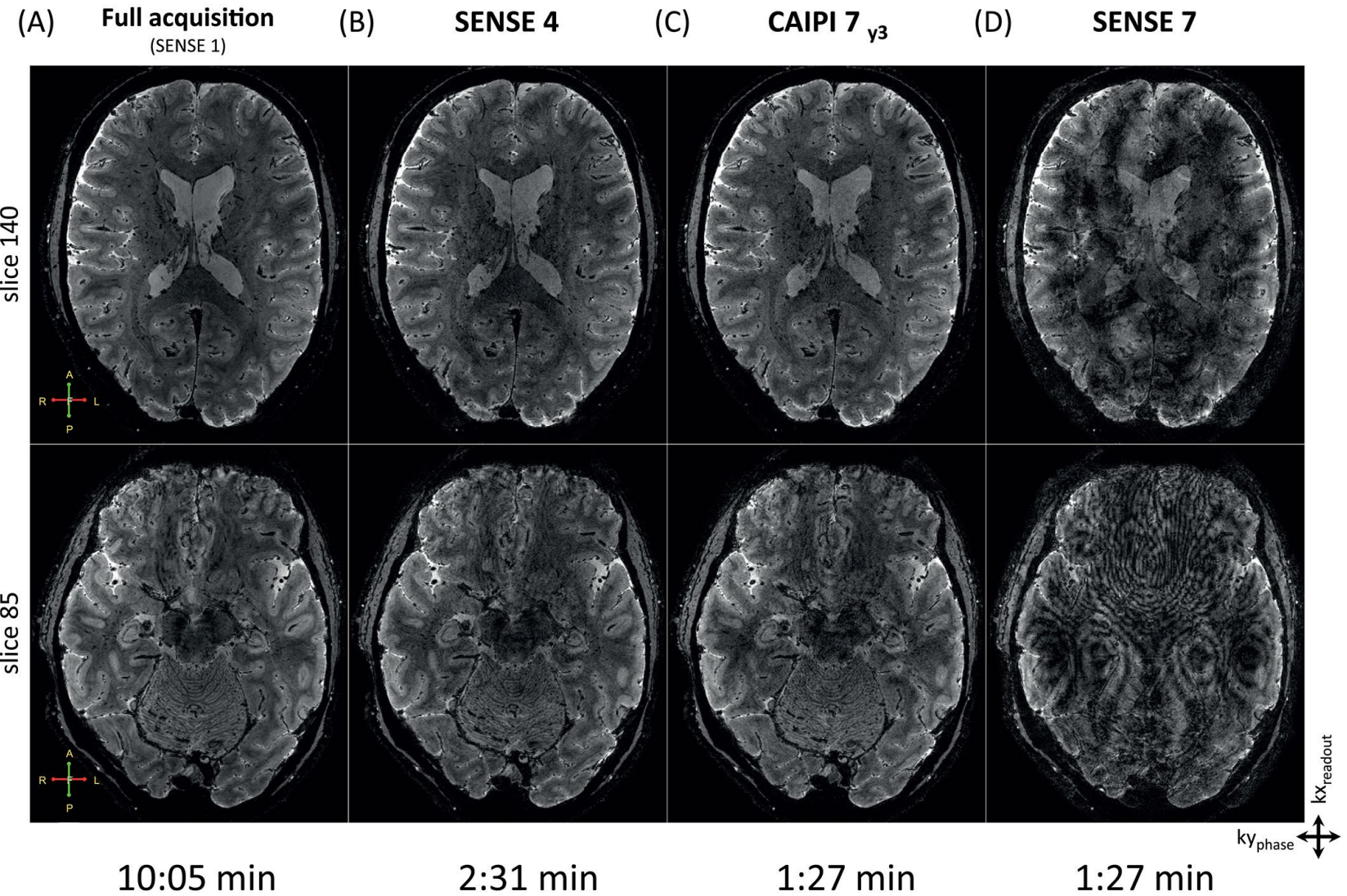
In **campo magnetico** i momenti magnetici dell'idrogeno si allineano come bussole

Vengono »manipolati« somministrando **radiofrequenze**



RISONANZA MAGNETICA

**VELOCITÀ/PRECISIONE
90 SECONDI
0.5 MM**

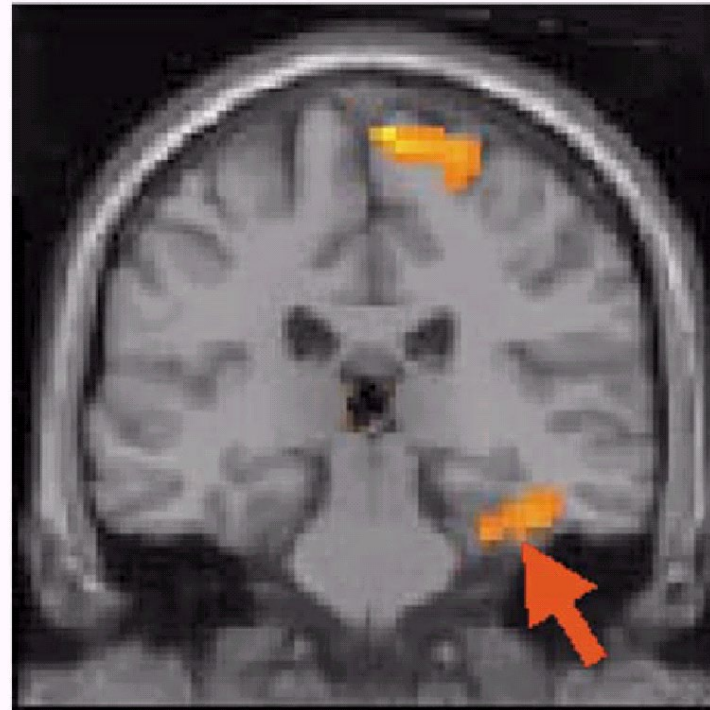


Dr. F. d'Agata
Prof.ssa C. Guiot
Università di Torino

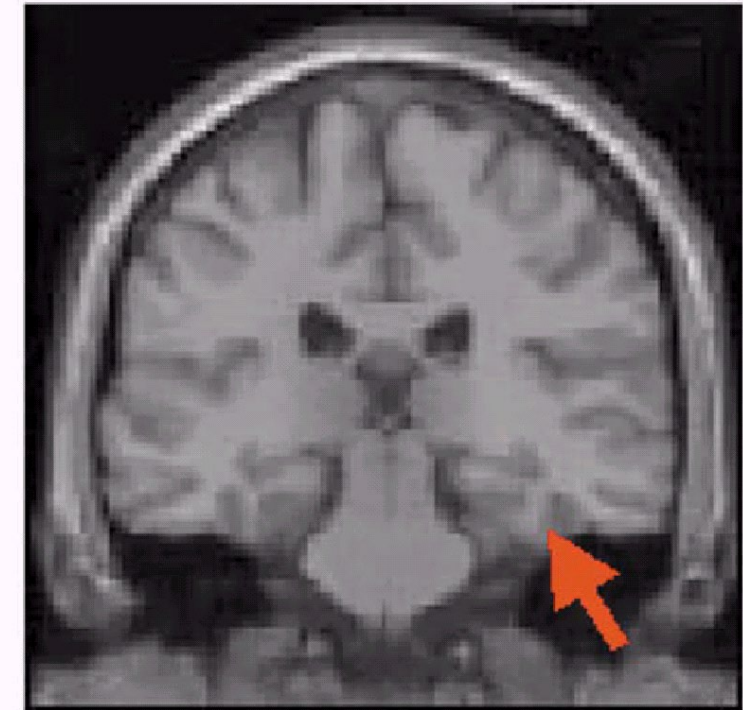
Paquette V et al, *Neuroimage*, 18(2), 401-409.

RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE

EFFETTI DELLA TERAPIA COGNITIVO- COMPORTAMENTALE IN PAZIENTI CON ARACNOFOBIA



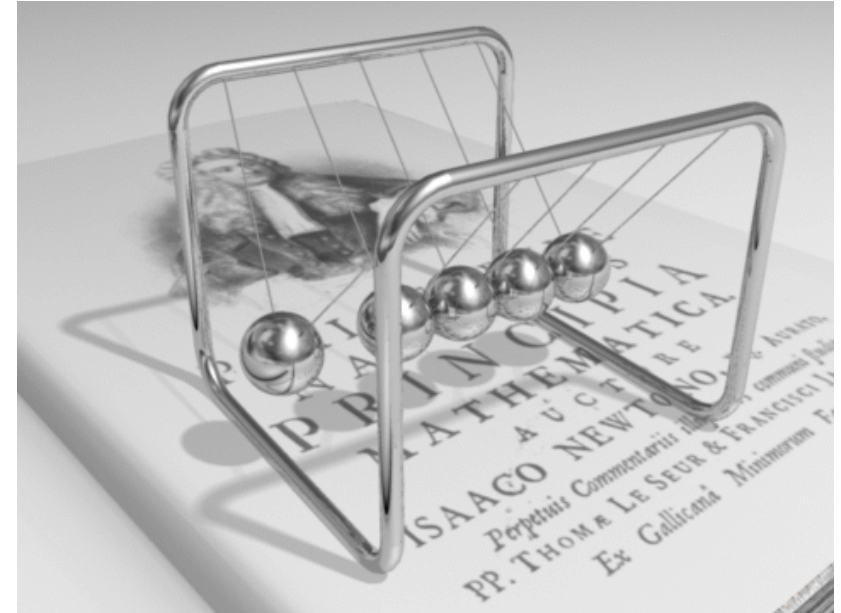
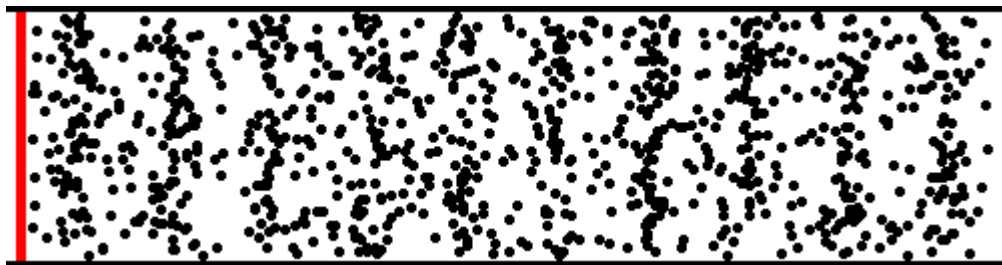
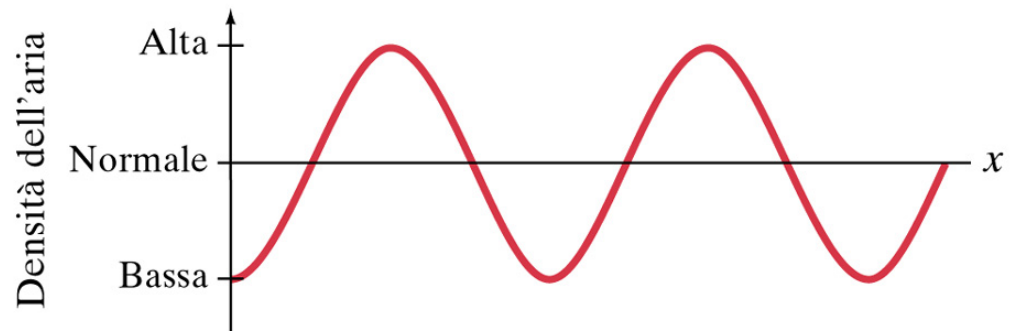
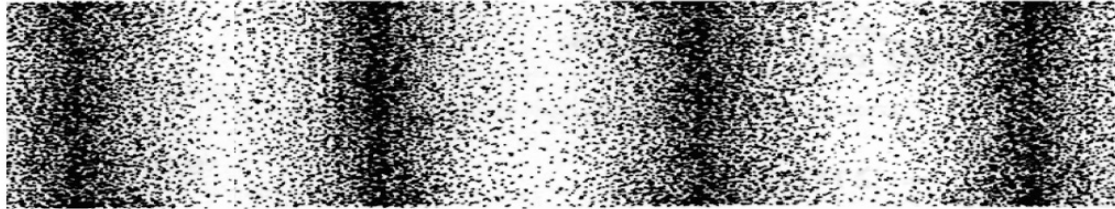
Pre - trattamento



Post - trattamento

Prof. ssa P. Rocca
Università di Torino

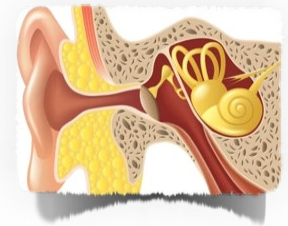
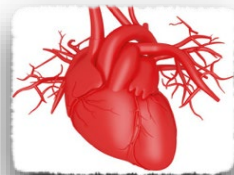
ONDE MECCANICHE: SUONI e ULTRASUONI



La perturbazione (NON la MATERIA)
si propaga nel mezzo, trasportando energia

Onde Meccaniche per la medicina

Suoni : frequenza 20 Hz - 20 kHz
percepibili dall'orecchio umano

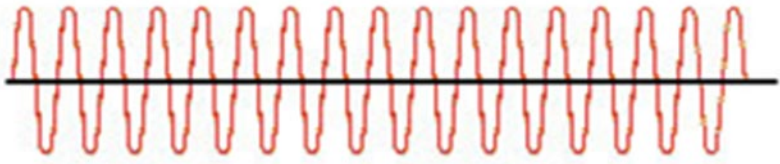


Stetoscopio



Onde Meccaniche per la medicina

Ultrasuoni : frequenza > 20 kHz
NON percepibili dall'orecchio umano



Ecografia morfologica

