

*G. D'Agostino<sup>(1)</sup>, R. Di Liberto<sup>(2)</sup>, D. Dondi<sup>(3)</sup>,  
S. Lazzaroni<sup>(1)</sup>, D. Merli<sup>(2)</sup>*

**Misura tridimensionale dei tempi di rilassamento longitudinali  
(spin - reticolo) di un dosimetro Fricke mediante una  
apparecchiatura di diagnostica RMN da 1.5 T**

T.R. 5/2016

Febbraio 2016

I.N.RI.M. TECHNICAL REPORT

- (1) Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica (INRIM), Pavia
- (2) Fondazione IRCCS Policlinico "San Matteo", Pavia
- (3) Dipartimento di Chimica, Università di Pavia

**Abstract:** The activities aimed at the optimization of the measurement sequences spin echo and inversion recovery for the characterization of a diagnostic nuclear magnetic resonance scanner with respect to the tridimensional measurement of the longitudinal relaxation times of a Fricke dosimeter are described. In this framework, synthetic dosimeters were prepared to simulate different doses within the interval between 0 Gy and 310 Gy. The measurement of their relaxation times confirms that the contribution to the uncertainty due to the scanner is lower in the case of the inversion recovery sequence.

**Estratto:** Si descrivono le attività finalizzate all'ottimizzazione delle sequenze di misura spin echo e inversion recovery per la caratterizzazione di una apparecchiatura di diagnostica a risonanza magnetica nucleare rispetto alla misura tridimensionale dei tempi di rilassamento longitudinali di un dosimetro Fricke. In questo ambito sono stati preparati dosimetri che simulano dosi in un intervallo tra 0 Gy e circa 310 Gy. La misura dei loro tempi di rilassamento conferma che il contributo all'incertezza dovuto alla macchina NMR è minore nel caso della sequenza inversion recovery.

## Indice

1.	Introduzione.....	3
2.	Attività sperimentale.....	3
	2.1 <i>Ottimizzazione delle sequenze SE e IR</i> .....	3
	2.2 <i>Caratterizzazione dell'apparecchiatura diagnostica</i> .....	4
	2.3 <i>Irraggiamento dei dosimetri a dosi prefissate</i> .....	8
	2.4 <i>Misurazione dei tempi di rilassamento e caratterizzazione dei dosimetri in     funzione della dose assorbita</i> .....	8
4.	Conclusioni .....	11
	Riferimenti	

## 1. Introduzione

L'attività di ricerca, oggetto del presente rapporto tecnico, si svolge nell'ambito del progetto PRIN 2010-2011 "Sviluppo e applicazione di nuovi materiali dosimetrici per radiazioni ionizzanti" (prot. 2010SNALEM\_005) e fa riferimento al contratto di servizio tecnico-scientifico stipulato tra l'Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica e la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo tramite la Struttura Complessa di Fisica Sanitaria.

L'allegato tecnico al sopracitato contratto prevede i seguenti punti:

1. Ottimizzazione delle sequenze di misura spin echo (SE) e inversion recovery (IR) utilizzate nelle misure di rilassometria a risonanza magnetica nucleare (RMN);
2. Caratterizzazione dell'apparecchiatura diagnostica utilizzata per le misure di rilassometria RMN ed ottimizzazione dei segnali;
3. Irraggiamento dei dosimetri a dosi prefissate;
4. Misurazione dei tempi di rilassamento e caratterizzazione dei dosimetri in funzione della dose assorbita.

Le attività previste ai punti 3 e 4 sono state condotte utilizzando soluzioni che simulano la variazione delle proprietà chimico-fisiche (in particolare i tempi di rilassamento RMN) di dosimetri Fricke in funzione della dose assorbita.

## 2. Attività sperimentale

### 2.1 Ottimizzazione delle sequenze SE e IR

Le misure di rilassometria RMN sono state condotte mediante l'apparecchiatura diagnostica Siemens MAGNETOM Symphony da 1.5 T (figura 1).



**Figura 1.** Apparecchiatura diagnostica RMN

Per ottimizzare le sequenze in funzione della misura dei tempi di rilassamento trasversali (spin-reticolo),  $T_1$ , sono state utilizzate due soluzioni. La prima con una concentrazione molare di ioni  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $[\text{Fe}^{2+}]$ , pari a  $0.5 \text{ mmol L}^{-1}$ , ottenuta sciogliendo opportune quantità di solfato ammonico esaidrato  $(\text{NH}_4)_2 \text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  in  $25 \text{ mmol L}^{-1}$  di acido solforico  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; la seconda con una concentrazione molare di ioni  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $[\text{Fe}^{3+}]$ , pari a  $0.5 \text{ mmol L}^{-1}$ , ottenuta sciogliendo opportune quantità di solfato ferrico ammonico dodecaidrato  $\text{NH}_4 \text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  in  $25 \text{ mmol L}^{-1}$  di acido solforico.

I tempi di rilassamento attesi per le due soluzioni corrispondono a quelli di un dosimetro Fricke irradiato con una dose di  $0 \text{ Gy}$  ( $[\text{Fe}^{2+}] = 0.5 \text{ mmol L}^{-1}$ ) e con una dose di circa  $310 \text{ Gy}$ . ( $[\text{Fe}^{3+}] = 0.5 \text{ mmol L}^{-1}$ ) [1].

Campioni da  $20 \text{ mL}$  di ciascuna soluzione sono stati pipettati in 2 contenitori di polietilene con un diametro di  $26 \text{ mm}$ . L'altezza corrispondente al volume di soluzione è di circa  $4 \text{ cm}$ . I contenitori sono stati posizionati sul lettino della macchina di diagnostica in prossimità degli assi delle bobine magnetiche. È stato impostato un campo di misura (X, Y) di  $(40, 40) \text{ mm}$  per una profondità di campo (Z) di  $30 \text{ mm}$ .

Per quanto riguarda la sequenza SE, l'ottimizzazione ha portato ai seguenti parametri: risoluzione (X, Y, Z) di  $(256, 256, 1)$ , number of phase encoding steps 256, tempo di eco  $16 \text{ ms}$ , tempi di ripetizione,  $t_R$ ,  $50 \text{ ms}$ ,  $150 \text{ ms}$ ,  $250 \text{ ms}$ ,  $500 \text{ ms}$ ,  $1000 \text{ ms}$ ,  $1500 \text{ ms}$ ,  $3000 \text{ ms}$ ,  $4000 \text{ ms}$ . Il tempo totale di acquisizione è risultato pari a  $45 \text{ min}$ .

Per quanto riguarda la sequenza IR, l'ottimizzazione ha portato ai seguenti parametri: risoluzione (X, Y, Z) di  $(512, 512, 1)$ , number of phase encoding steps 216, tempo di eco  $16 \text{ ms}$ , tempo di ripetizione  $5000 \text{ ms}$ , tempi di inversione,  $t_I$ ,  $50 \text{ ms}$ ,  $150 \text{ ms}$ ,  $250 \text{ ms}$ ,  $500 \text{ ms}$ ,  $1000 \text{ ms}$ ,  $1500 \text{ ms}$ ,  $4000 \text{ ms}$ . Il tempo totale di acquisizione è risultato pari a  $2 \text{ h}$  e  $50 \text{ min}$ .

## 2.2 Caratterizzazione dell'apparecchiatura diagnostica

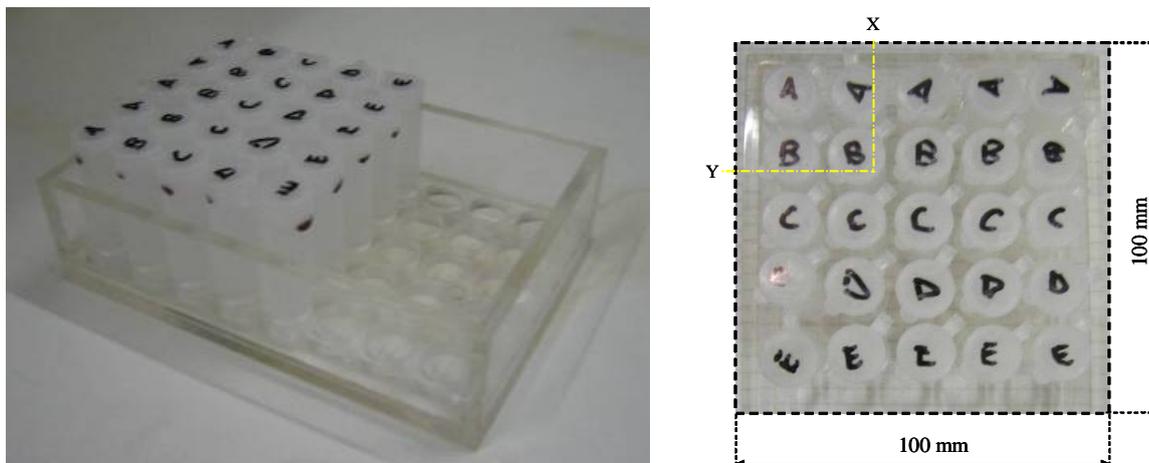
L'apparecchiatura di diagnostica a RMN è stata caratterizzata acquisendo immagini ottenute con le sequenze SE e IR riportate al paragrafo 2.1 su campioni di cinque soluzioni preparate a diverse concentrazioni di ioni  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$  (tabella 1). L'incertezza ( $2 \sigma$ ) è dovuta alle misure di volume effettuate durante la preparazione delle soluzioni.

Soluzione	$[\text{Fe}^{3+}] / \text{mmol L}^{-1}$	$[\text{Fe}^{2+}] / \text{mmol L}^{-1}$	$D_{\text{eq}} / \text{Gy}$
A	0.000	$0.500 \pm 0.004$	0
B	$0.125 \pm 0.003$	$0.375 \pm 0.004$	78
C	$0.250 \pm 0.003$	$0.250 \pm 0.003$	156
D	$0.375 \pm 0.004$	$0.125 \pm 0.003$	234
E	$0.500 \pm 0.004$	0.000	313

**Tabella 1.** Soluzioni utilizzate nella caratterizzazione della macchina RMN

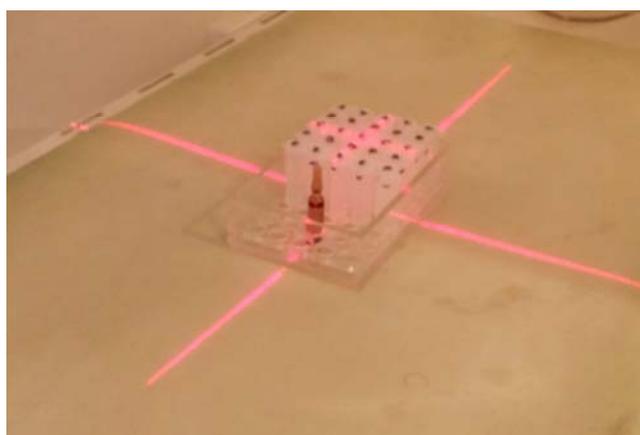
Cinque campioni da  $5 \text{ mL}$  di ciascuna soluzione sono stati pipettati in altrettanti contenitori di polietilene con un diametro di  $13 \text{ mm}$ . L'altezza corrispondente al volume di soluzione è di circa  $4 \text{ cm}$ . Un totale di  $30$  campioni ( $6 \times 5$ ) sono stati sistemati in un contenitore di plexiglass come

evidenziato in figura 2. La lettera con cui sono contrassegnati i contenitori corrisponde alla soluzione indicata nella tabella 1.



**Figura 2.** Posizionamento dei campioni delle soluzioni

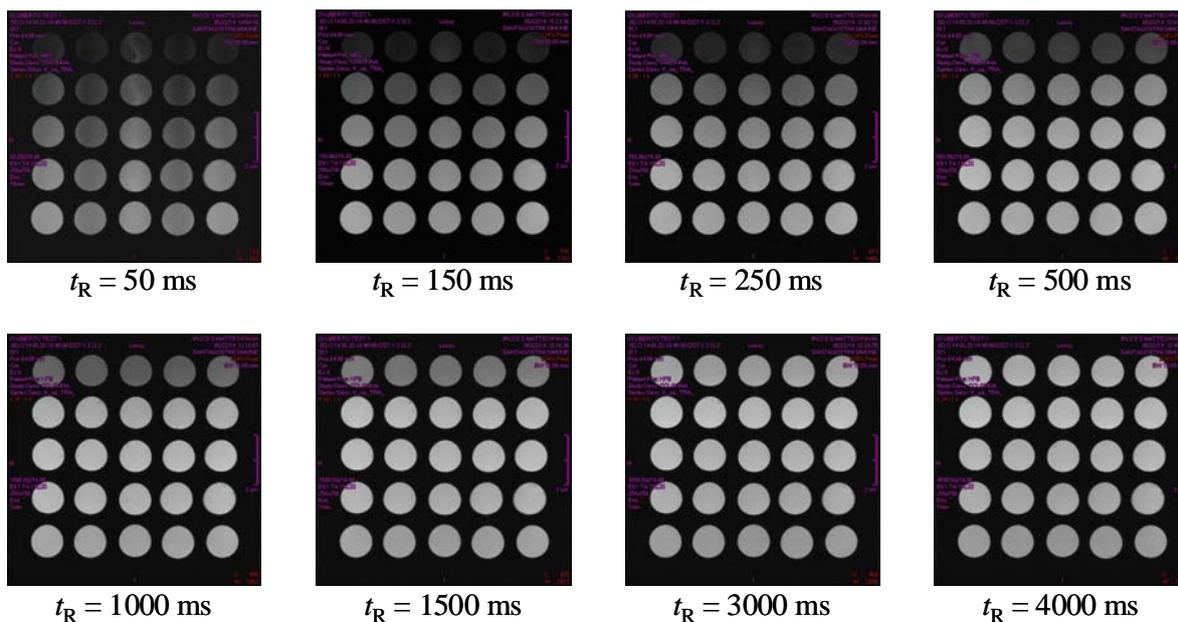
La fotografia in figura 3 mostra il posizionamento del contenitore in plexiglass e dei campioni nella macchina di diagnostica RMN. In particolare, il contenitore è stato centrato rispetto agli assi delle bobine magnetiche.



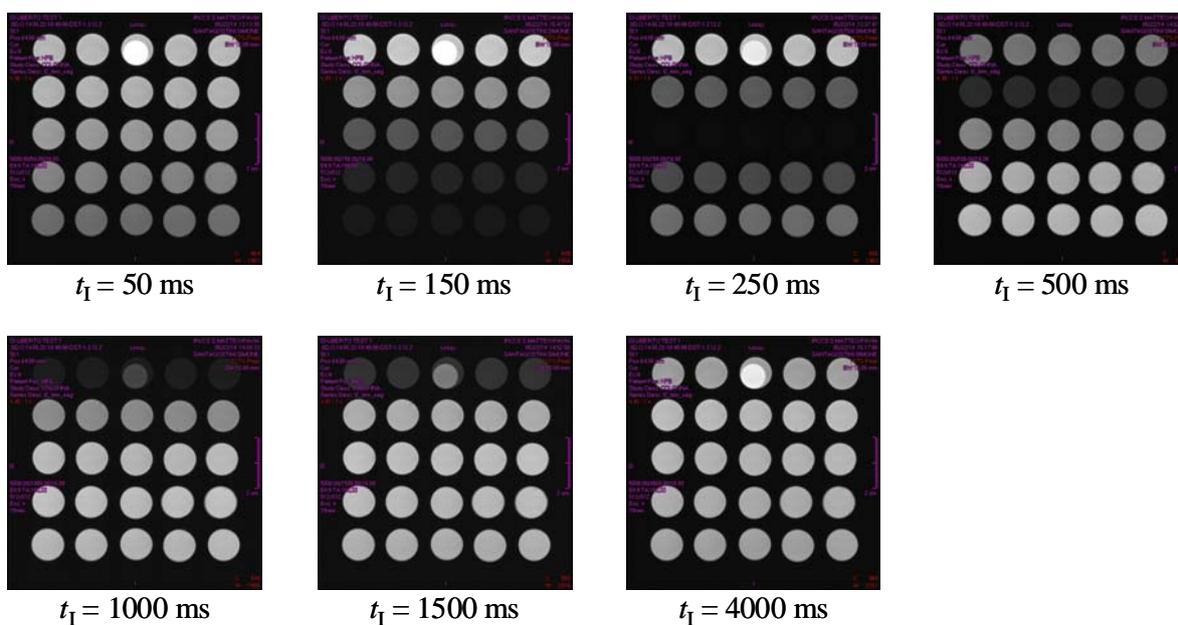
**Figura 3.** Posizionamento del contenitore in plexiglass

Sono state eseguite le sequenze SE e IR riportate nel paragrafo 2.1 impostando un campo di misura (X, Y) di  $(100 \times 100)$  mm (figura 2) per una profondità di campo (Z) di 15 mm. Le corrispondenti dimensioni dei voxel sono  $(0.39 \times 0.39 \times 15)$  mm per la sequenza SE e  $(0.19 \times 0.19 \times 15)$  mm per la sequenza IR.

Durante l'esecuzione delle sequenze sono state acquisite 8 immagini per la SE e 7 immagini per l'IR. Le immagini, formate DICOM, JPG e TXT, sono contenute nei due CD allegati al presente rapporto tecnico (CD studio T1 SE e CD studio T1 IR) e riportate nelle figure 4 e 5.



**Figura 4.** Immagini RMN acquisite con le sequenze SE



**Figura 5.** Immagini RMN acquisite con le sequenze IR

Il livello di grigio di ciascun pixel rappresenta l'intensità del segnale RMN emesso dal corrispondente voxel individuato dalla coordinata X, Y indicata in figura 2. Nella direzione orizzontale (da sinistra a destra), X, i campioni contengono la medesima soluzione mentre nella direzione Y (dall'alto verso il basso) i campioni contengono soluzioni con concentrazioni di  $\text{Fe}^{2+}$  decrescente e  $\text{Fe}^{3+}$  crescente (concentrazione ionica totale costante pari a  $0.5 \text{ mmol L}^{-1}$ ). Di conseguenza, ci si aspetta un segnale RMN pressoché costante nella direzione X e variabile (con tempi di rilassamento  $T_1$  decrescente dall'alto verso il basso) nella direzione Y.

A titolo di esempio, i profili del segnale RMN nella direzione X (sezione B-B) e nella direzione Y (sezione A-A) sono riportati nelle figure 6 e 7 rispettivamente per la sequenza SE con  $t_R = 250 \text{ ms}$  e per la sequenza IR con  $t_I = 250 \text{ ms}$ .

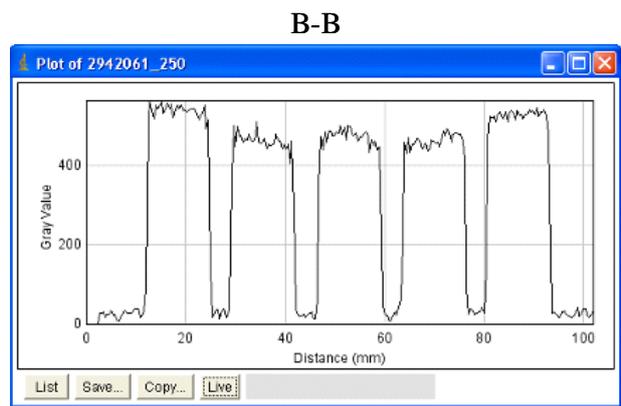
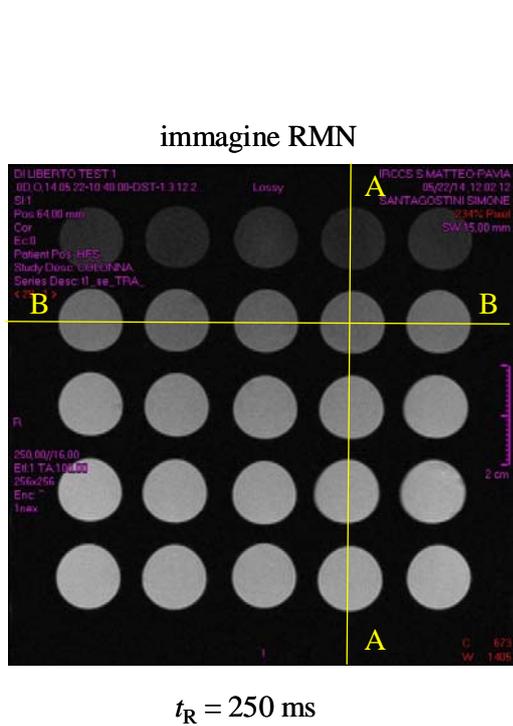


Figura 6. Profili immagine RMN acquisita con la sequenza SE

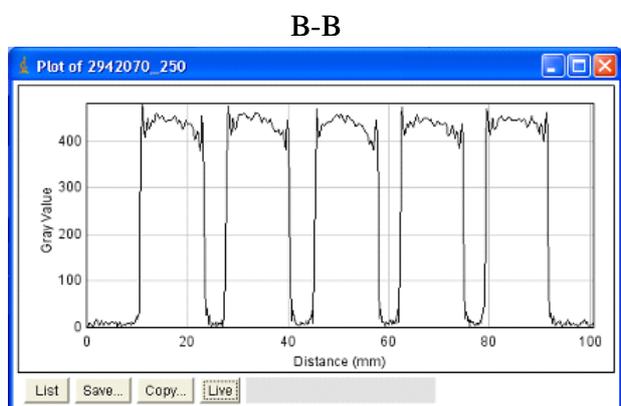
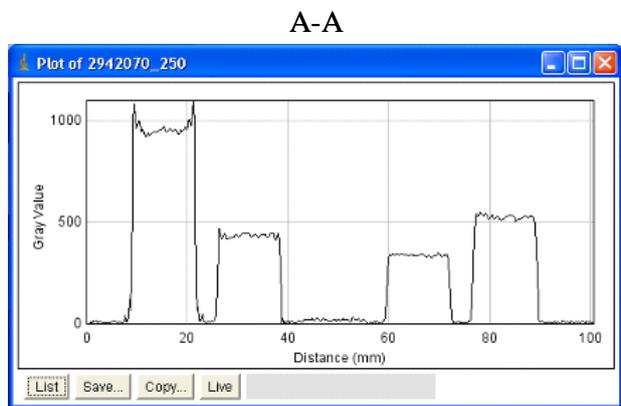
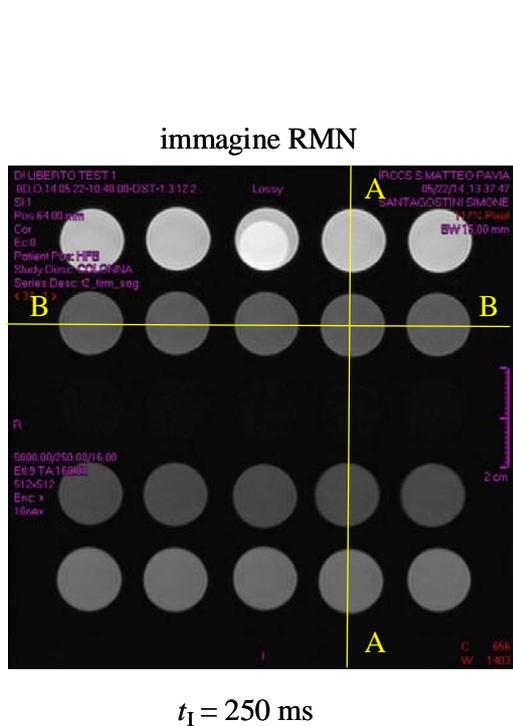


Figura 7. Profili immagine RMN acquisita con la sequenza IR

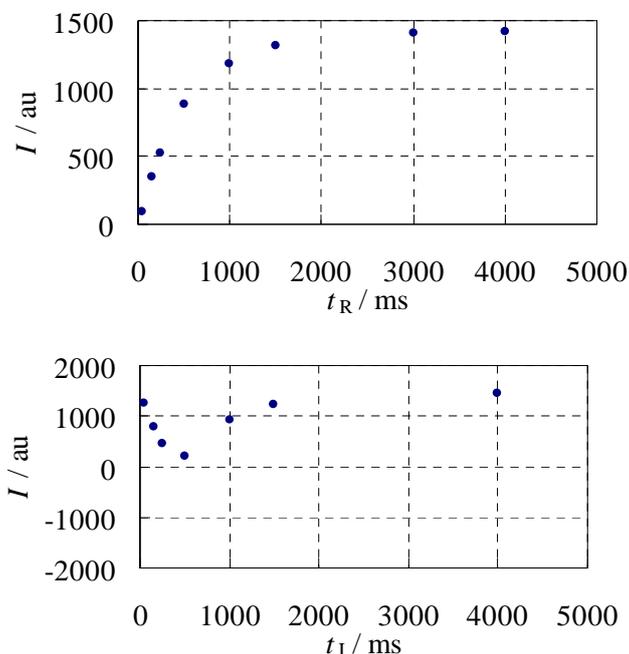
Per quanto riguarda la SE, si osserva (i) nella direzione X una significativa variabilità sia tra campione e campione sia all'interno del singolo campione, (ii) nella direzione Y una significativa variabilità all'interno del campione. Per quanto riguarda la IR, si osserva (i) nella direzione X una significativa variabilità all'interno del singolo campione, (ii) nella direzione Y una significativa variabilità all'interno del campione contenente la soluzione A.

### 2.3 Irraggiamento dei dosimetri a dosi prefissate

La soluzione di Fricke, costituita da una soluzione acquosa di solfato ferroso e acido solforico, viene comunemente impiegata come dosimetro chimico. In particolare, pur mantenendo la concentrazione ionica costante, gli ioni  $\text{Fe}^{2+}$  vengono convertiti in ioni  $\text{Fe}^{3+}$  in seguito alla radiolisi prodotta dalle radiazioni ionizzanti. Essendo noto in letteratura il fattore di conversione da  $\text{Fe}^{2+}$  a  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $1.6 \times 10^{-3} \text{ mmol L}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$ , è possibile associare una dose equivalente,  $D_{\text{eq}}$ , a ciascuna delle soluzioni descritte nel paragrafo 2.2. In accordo con il responsabile INRIM per la gestione del contratto, si è deciso quindi di utilizzare le soluzioni preparate per la caratterizzazione della macchina RMN come fossero dosimetri irraggiati a dosi prefissate (tabella 1).

### 2.4 Misurazione dei tempi di rilassamento e caratterizzazione dei dosimetri in funzione della dose assorbita

A titolo di esempio, i livelli di grigio (o intensità del segnale RMN) di un pixel relativo ad un campione con soluzione B misurato durante le sequenze SE e IR in funzione di  $t_R$  e  $t_I$  sono rappresentati nella figura 8.



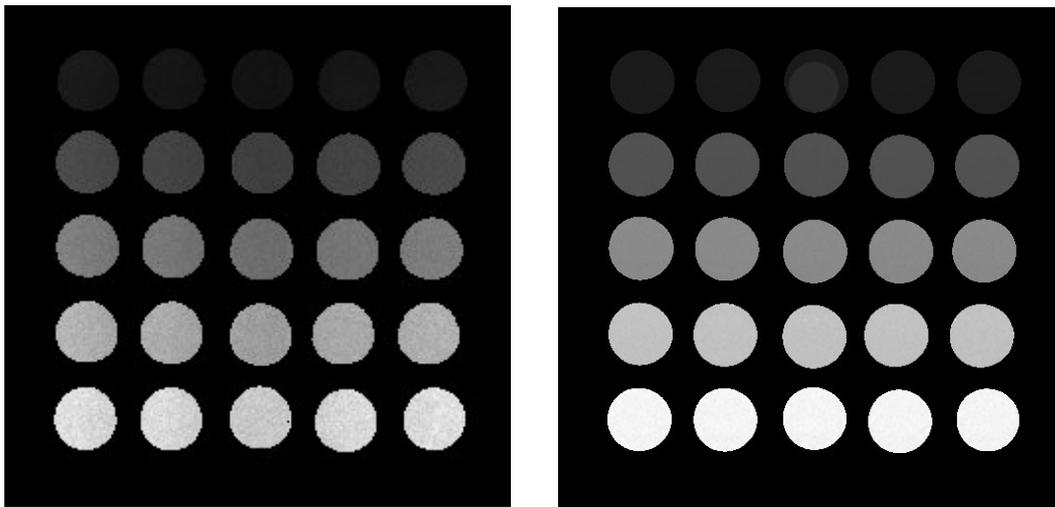
**Figura 8.** Intensità segnale RMN in funzione di  $t_R$  (sequenze SE grafico superiore) e di  $t_I$  (sequenze IR grafico inferiore) per un pixel della soluzione B

Se si cambia il segno dei primi tre dati ottenuti con le sequenze IR risulta evidente l'andamento esponenziale del segnale RMN in funzione di  $t_R$  e  $t_I$ .

Il tempo di rilassamento  $T_1$ , ovvero il reciproco della costante di rilassamento,  $\lambda$ , relativo al pixel è ottenuto aggiustando in un algoritmo ai minimi quadrati il modello  $I = A(1 - e^{-\lambda tR}) + B$  ai dati acquisiti con le sequenze SE e il modello  $I = A(1 - 2e^{-\lambda tI}) + B$  ai dati acquisiti con le sequenze IR. Al pixel della soluzione B viene così associato un determinato tempo  $T_1$ .

Ripetendo l'operazione sull'intero campo di misura ed associando a ciascun pixel un livello di grigio corrispondente a  $\lambda$ , si ricostruisce un'immagine bidimensionale la cui intensità rappresenta l'inverso dei tempi di rilassamento  $T_1$ .

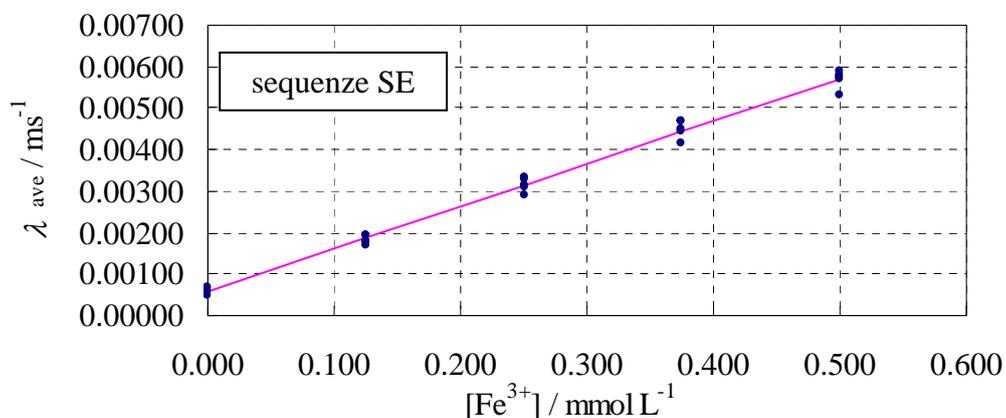
L'elaborazione dei dati sperimentali è stata eseguita utilizzando un programma sviluppato da INRIM. Le immagini 2D ottenute con le sequenze SE e IR sono riportate nella figura 9.

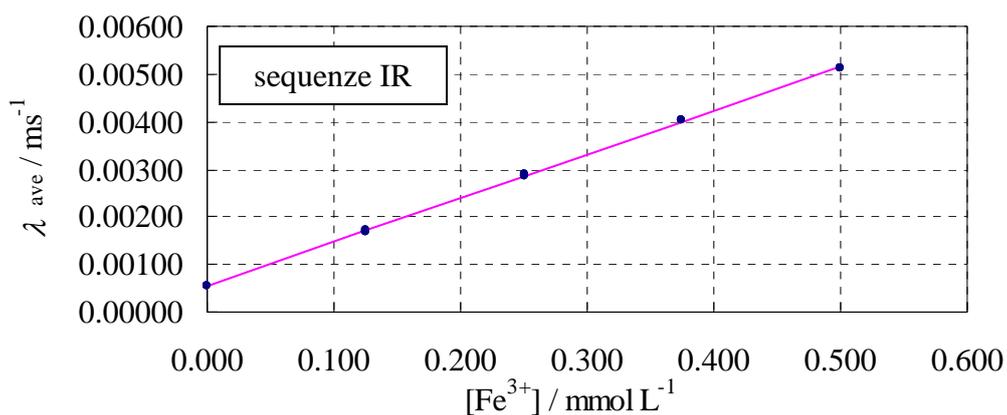


**Figura 9.** Immagini  $\lambda = T_1^{-1}$  ricostruite con le sequenze SE (grafico sinistro) e IR (grafico destro)

Si osserva che le soluzioni con concentrazioni di  $\text{Fe}^{3+}$  crescenti, che simulano dosimetri irradiati a dosi crescenti, mostrano  $\lambda$  crescenti e  $T_1$  decrescenti. Tale evidenza sperimentale è in accordo con la letteratura scientifica in cui si utilizza l'inverso di  $T_1$ , cioè  $\lambda$ , come segnale dosimetrico.

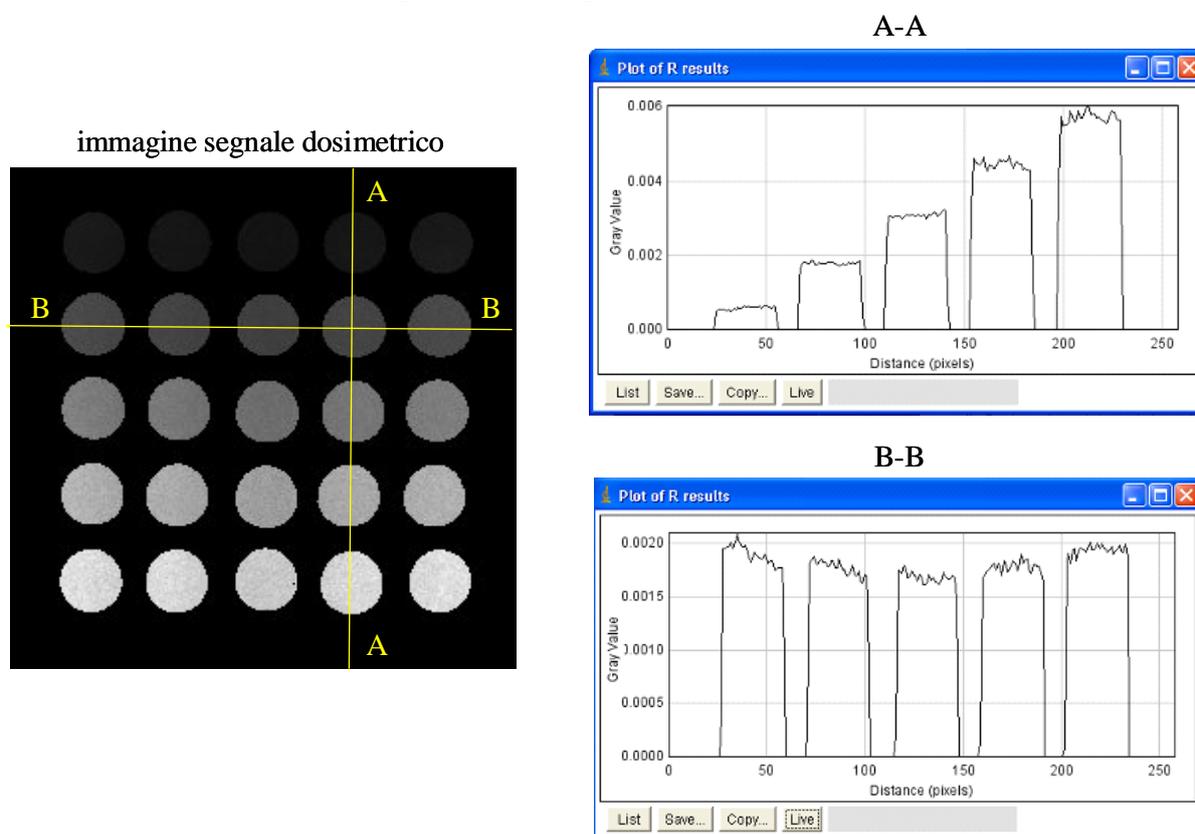
I valori medi della costante di rilassamento misurata con le sequenze SE e IR ed ottenuti su ciascun campione in una Regione di Interesse (ROI) di forma circolare che comprende quasi tutta la sua superficie e in funzione della concentrazione di  $\text{Fe}^{3+}$  sono riportati nella figura 10.



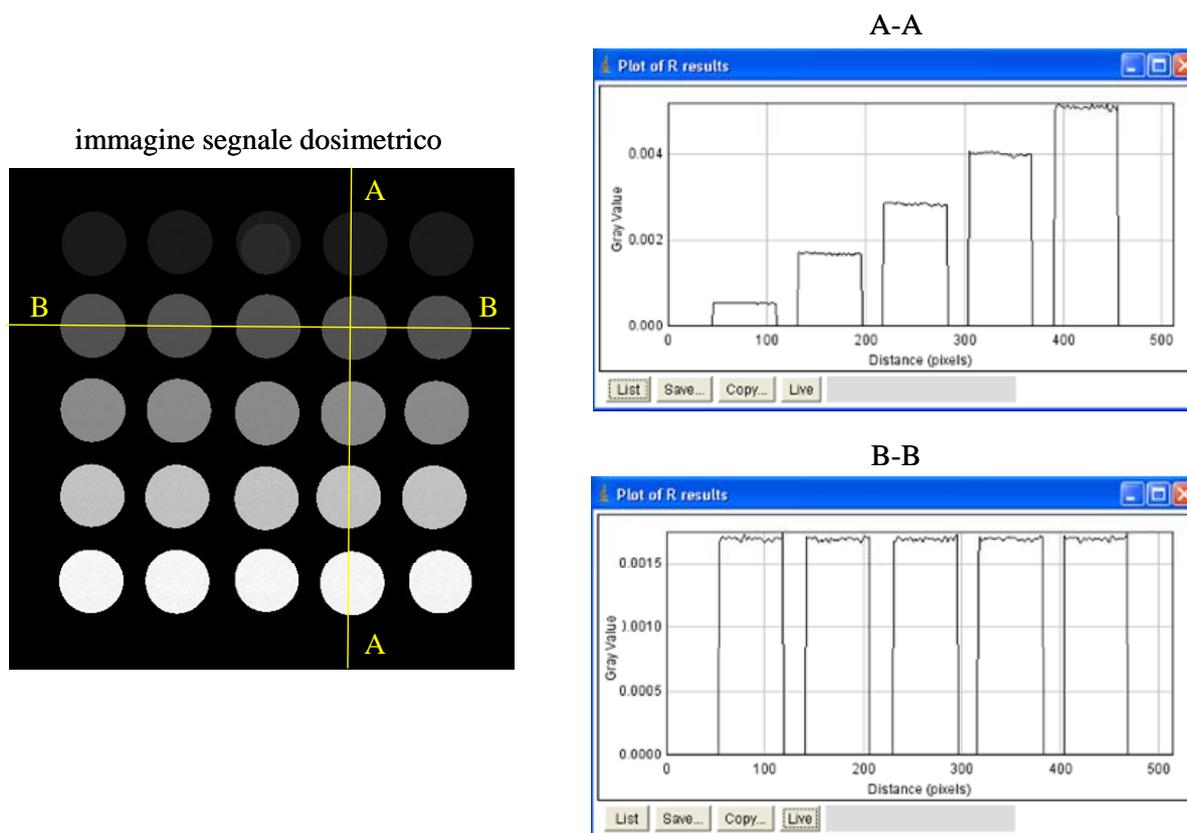


**Figura 10.** Valori medi della costante di rilassamento in funzione di  $[Fe^{3+}]$  ottenuti con le sequenze SE (grafico superiore) e le sequenze IR (grafico inferiore)

A titolo di esempio, i profili del segnale dosimetrico,  $\lambda$ , nella direzione X (sezione B-B) e nella direzione Y (sezione A-A) sono riportati nelle figure 11 e 12.



**Figura 11.** Profili immagine segnale dosimetrico ricostruito con le sequenze SE



**Figura 12.** Profili immagine segnale dosimetrico ricostruito con le sequenze IR

### 3. Conclusioni

La caratterizzazione dell'apparecchiatura diagnostica RMN effettuata con le sequenze di misura spin echo e inversion recovery, ottimizzate tramite software specifico "home made" per la misura dei tempi di rilassamento, ha evidenziato variazioni significative del segnale RMN non dipendenti dalle proprietà chimico-fisiche dei campioni misurati.

L'effetto di tali variazioni sulla misura di  $T_1$  non comporta errori sistematici significativi, in particolar modo per la sequenza IR. L'utilizzo delle sequenze IR si è quindi dimostrato più adatto a ricostruire un segnale proporzionale alla dose assorbita.

La caratterizzazione delle soluzioni preparate a diverse concentrazioni di ioni  $Fe^{2+}$  e  $Fe^{3+}$  che simulano i dosimetri Fricke irraggiati a dosi crescenti, ha indicato costanti di rilassamento in un intervallo tra  $0.0005 \text{ ms}^{-1}$  e  $0.0052 \text{ ms}^{-1}$  per dosi comprese tra 0 Gy e 313 Gy.

Tali risultati sono in linea con la letteratura scientifica [2, 3]. Il processo di caratterizzazione della apparecchiatura RMN e la successiva ottimizzazione dei segnali rappresentativi dei tempi di rilassamento dei campioni esaminati pone le basi per ulteriori approfondimenti. In particolare, la metodica utilizzata si ritiene possa essere idonea ai fini della dosimetria delle radiazioni ionizzanti tramite dosimetri gel-Fricke.

### Riferimenti

[1] Standard Practice for Using the Fricke Reference-Standard Dosimetry System, ASTM International E 1026-04<sup>e1</sup>

- [2] J C Gore, Y S Kang and R J Schulz, Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging, *Phys. Med. Biol.*, 1984, vol. 29, n. 10, 1189-1197
- [3] M. B. Podgorsak and L. J. Schreiner, Nuclear magnetic relaxation characterization of irradiated Fricke solution, *Medical Physics*, 1992, vol. 19, n. 1, 87-95