

CONVEGNO NAZIONALE AIRP DI RADIOPROTEZIONE

Sorgenti di radiazioni: dai modelli alle misure



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI SALERNO

8 - 10 Novembre 2017

Lloyd's Baia Hotel

SALERNO, Amalfi Coast

ATTI DEL CONVEGNO

SEGRETARIO SCIENTIFICO

Vittorio Festa

Tel. 0815513116 - Cell. 3335667221

vittorio.festa@ingpec.eu

COMITATO SCIENTIFICO

Laura Anglesio	ARPA Piemonte
Roberto Bedogni	INFN, Frascati
Paolo Ferrari	ENEA, Bologna
Michele Guida	Università Studi Salerno
Piero Indovina	Fismeco Roma
Rocco Marchese	ARPA Basilicata
Antonio Orientale	AOU R. D'Aragona (Sa)
Rosella Rusconi	ARPA Lombardia
Roberto Ropolo	AOU S. Giovanni B. (To)
Carlo Sabbarese	Università Studi Campania
Rosabianca Trevisi	INAIL Roma

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Anna Prandstatter

Tel. +390125645328

Fax +39012564535

airp2017@airp-asso.it

www.airp-asso.it

COMITATO ORGANIZZATORE

Paola Barbuto	ARPA Calabria
Simona Mancini	Università Studi Salerno
Immacolata Pilotti	AOU R. D'Aragona (SA)
Sandro Sandri	ENEA, Frascati
Graziella Savino	Università Studi Salerno

E' PREVISTO L'ACCREDITAMENTO ECM





1.16

Marrale M., Collura G., Gallo S., Nici S., Tranchina L.,
Abbate B.F., Bartolotta A., d'Errico F.

Nuovi gel di Fricke ad alta sensibilità e bassa diffusione
per dosimetria 3D tramite MRI

CONVEGNO
NAZIONALE AIRP
DI RADIOPROTEZIONE
Sorgenti di radiazioni:
dai modelli alle misure

Nuovi gel di Fricke ad alta sensibilità e bassa diffusione per dosimetria 3D tramite MRI

Marrale M.

Dipartimento di Fisica e Chimica e ATeN Center - Università degli Studi di Palermo, viale delle Scienze
Edificio 18, 90128 Palermo (PA) maurizio.marrale@unipa.it

Collura G.

Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche – Università degli Studi di Palermo, via
del Vespro 129, 90127 PALERMO (PA) giorgio.collura01@unipa.it

Gallo S.

Dipartimento di Fisica - Università degli Studi di Milano e INFN sez. di Milano, via Giovanni Celoria 16,
20133 Milano (MI), salvatore.gallo@unimi.it

Nici S.

Scuola di Specializzazione in Fisica Medica (Ospedale Niguarda Ca' Granda) – Università di Milano, via
Giovanni Celoria 16, 20133 Milano (MI), stefania.nici@unimi.it

Tranchina L.

ATeN Center - Università degli Studi di Palermo, viale delle Scienze Edificio 18, 90128 Palermo (PA)
luigi.tranchina@unipa.it

Abbate B.F.

Unità Operativa complessa di Fisica Medica - A.R.N.A.S. Ospedale Civico Palermo, Piazza Nicola Leotta 4,
90127 Palermo (PA) boris.abbate@arnascivico.it

Bartolotta A.

Dipartimento di Fisica e Chimica - Università degli Studi di Palermo, viale delle Scienze Edificio 18, 90128
Palermo (PA) antonio.bartolotta@unipa.it

d'Errico F.

Dipartimento di Ingegneria Civile e Industriale - Università di Pisa e Magnetic Resonance Research Center -
School of Medicine of Yale, New Haven (USA) francesco.derrico@yale.edu

Abstract

One of the most recent and promising developments in radiotherapy dosimetry was the introduction of 3D radiation-sensitive gels. These gels present tissue equivalent composition and density, so they also serve as phantoms, and their response is largely independent of radiation quality and dose rate. Some gels are infused with ferrous sulfate and rely on the radiation-induced oxidation of ferrous ions to ferric ions (Fricke-gel).

In this work Fricke gel dosimeters produced with a matrix of poly-vinyl alcohol (PVA) cross-linked with glutaraldehyde (GTA) were analyzed with magnetic resonance imaging (MRI). This work focused on the analysis of the temporal diffusion of ferric ions through PVA-GTA gel dosimeters. PVA-GTA gel samples, partly exposed with 6 MV X-rays in order to create an initial steep gradient, were mapped using magnetic resonance imaging on a 7T MRI scanner for small animals. The results obtained with PVA-GTA gels were compared with those achieved with agarose gels, which is a standard dosimetric gel formulation. The analysis showed that the diffusion process is much slower (more than five times) for PVA-GTA gels than for agarose ones.

Furthermore, MRI was performed on the PVA-GTA gels at 1.5 T with a clinical scanner in order to optimize the acquisition parameters and obtain high contrast between irradiated and non-irradiated samples. The PVA gels were found to offer good linearity in the range of 0-10 Gy and a stable signal for several hours after irradiation. The sensitivity was about 40% higher compared to gels produced with agarose as gelling agent. The effect of xylenol orange (XO) on the MRI signal was also investigated: gel dosimeters made without XO show higher sensitivity to x-rays than those made with XO. The dosimetric accuracy of the 3D gels was investigated by comparing their MRI response to percentage depth dose and transversal dose profile measurements made with an ionization chamber in a water phantom. The comparison of PVA-GTA gels with and without XO showed that the chelating agent reduces the MRI sensitivity of the gels. Depth-dose and transversal dose profiles acquired by PVA-GTA gels without XO are more accurate and consistent with the ionization chamber data.

Introduzione

Negli ultimi anni è aumentata la necessità di misure dosimetriche nei vari campi di applicazione delle radiazioni ionizzanti. Molteplici sono i settori di impiego delle radiazioni ionizzanti, ricordiamo, ad esempio, le applicazioni nucleari per la produzione di energia elettrica, la diagnostica per immagini, la radioterapia con fasci esterni e la terapia metabolica.

Parallelamente a tali applicazioni sono stati sviluppati sistemi dosimetrici in grado di controllare i processi di irraggiamento e di determinare la quantità di energia rilasciata nella materia dalla radiazione (Laitano, 2015). L'ottimizzazione delle procedure che utilizzano radiazioni ionizzanti in campo medico costituisce un elemento chiave per la sicurezza del paziente e l'esito positivo dei trattamenti.

La misurazione precisa della dose assorbita nei tessuti e la sua mappatura in tre dimensioni sono, infatti, di fondamentale importanza in termini di pianificazione e di riuscita dei trattamenti radioterapici (Seco *et al.*, 2014). Tali considerazioni hanno stimolato ed incrementato lo sviluppo ed il perfezionamento di numerosi dispositivi dosimetrici finalizzati a fornire, nella maniera più precisa possibile, i valori di dose assorbita dai pazienti a seguito di una terapia o di esami radiodiagnostici.

I dosimetri a gel, risultano molto promettenti per la determinazione della dose assorbita in tre dimensioni (3D) e, per tale motivo, sono ampiamente studiati (Schreiner, 2004; Baldock, 2010).

I dosimetri a gel sono costituiti da una matrice gelatinosa all'interno della quale sono disciolte specie chimiche sensibili alle radiazioni ionizzanti che, in seguito all'irraggiamento, si modificano in funzione della dose assorbita. Inoltre, mostrano un'eccellente tessuto-equivalenza anche per raggi-X con energie inferiori a 100 keV. Queste caratteristiche li rendono particolarmente interessanti anche per applicazioni di radiologia diagnostica.

Nello specifico, una categoria di gel che ha suscitato notevole interesse sono i dosimetri a gel di tipo Fricke (FG).

Questi ultimi, che fanno parte della categoria dei dosimetri chimici, sono costituiti da una soluzione acquosa diluita a base di acido solforico e solfato ferroso. Tale soluzione è inserita all'interno di una matrice gelatinosa con la funzione di agire come supporto capace di stabilizzare spazialmente le sostanze radio-sensibili in essa disperse.

L'effetto delle radiazioni ionizzanti sui gel di tipo Fricke è quello di indurre l'idrolisi dell'acqua e generare radicali liberi che sono in grado di ossidare gli ioni ferrosi (Fe^{2+}) presenti nella matrice in ioni ferrici (Fe^{3+}) che in seguito all'irraggiamento risulta essere proporzionale alla dose assorbita.

A causa della loro natura paramagnetica, la presenza degli ioni ferrici può essere rilevata attraverso indagini di rilassometria di risonanza magnetica nucleare (NMR) ed imaging di risonanza magnetica (MRI) (Gore *et al.*, 1984; Marrale *et al.*, 2014). La presenza di ioni ferrici può essere rilevata anche tramite indagini ottiche se al campione sono addizionati opportuni indicatori ottici di ioni metallici (quali lo xlenol orange – XO), (Babic *et al.*, 2008).

L'MRI con scanner clinici permette misurazioni non distruttive e intrinsecamente tridimensionali con un'elevata risoluzione spaziale. In particolare, le sequenze MRI pesate con il tempo di rilassamento longitudinale (T_1) possono effettivamente discriminare regioni irradiate a diversa dose.

Le problematiche principali connesse a questa tipologia di dosimetri riguardano: il fenomeno dell'autossidazione, la dipendenza della risposta dalla temperatura e la diffusione degli ioni ferrici all'interno della matrice gel, che rende instabile il profilo di distribuzione della dose (Tseng, *et al.*, 2002).

Recentemente, è stata introdotta una nuova formulazione di gel, realizzata con alcool polivinilico (PVA) al 10% in peso e chimicamente reticolato con glutaraldeide (GTA) al 1% (d'Errico *et al.*, 2017). Questi gel mostrano notevoli proprietà dosimetriche in termini di sensibilità ai raggi X e stabilità del segnale (Collura *et al.*, 2017; d'Errico *et al.*, 2017; Gallo *et al.*, 2017; Marini *et al.*, 2017; Marrale *et al.*, 2017).

Nel presente lavoro sono state analizzate le proprietà dosimetriche di questi gel tramite MRI a 1.5 T (scanner clinico) e a 7T (scanner preclinico). In particolare, sono state analizzate la risposta MR in funzione della dose, la diffusione degli ioni ferrici Fe^{3+} e la stabilità del segnale MR in tempi successivi all'irraggiamento. Queste caratteristiche sono state confrontate con quelle di

FG a base di agarosio (gelificante comunemente utilizzato). È stata effettuata inoltre un'analisi comparativa della risposta in presenza e in assenza di agente chelante xylenol orange. Infine, sono state effettuate alcune applicazioni per la misura di dose in zone ad elevati gradienti di dose quali i profili laterali di dose di un fascio con campo $10 \times 10 \text{ cm}^2$ e i risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti con una camera a ionizzazione.

Materiali e Metodologia di indagine

I gel a base di agarosio con xylenol orange (XO) sono stati preparati seguendo la procedura descritta in *Marrale et al., 2014*.

I gel di Fricke con PVA-GTA sono stati preparati seguendo la procedura descritta in *Marrale et al., 2017*. In questo caso i gel sono stati preparati con e senza xylenol orange.

Per le misure di risposta della dose, i campioni di gel sono stati collocati in tubi di polipropilene idonei per le successive scansioni MRI. I campioni sono stati irradiati a 10 Gy con fotoni da 6 MV da un acceleratore lineare Siemens Primus (LINAC) presso l'ARNAS Ospedale Civico di Palermo. I campioni sono stati posizionati orizzontalmente in un fantoccio ad acqua alla profondità di *build-up* (a circa 1.5 cm dalla superficie) e irradiati in un campo di fotoni $37 \times 37 \text{ cm}^2$. I valori di dose di riferimento sono stati misurati utilizzando una camera a ionizzazione seguendo il protocollo IAEA TRS-398.

Le scansioni MRI per lo studio della sensibilità dei campioni sono state acquisite su uno scanner a 1.5 T Achieva (Philips, Best, the Netherlands) presente presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Palermo utilizzando una bobina per la testa a otto canali. Maggiori dettagli sono riportati in *Marrale et al 2017*.

Per lo studio della diffusione degli ioni ferrici i campioni sono stati collocati in cuvette cilindriche con un diametro di 1.5 cm e una lunghezza di 12 cm. Le cuvette sono state irradiate con fotoni a 6 MV solamente per metà della loro lunghezza e il profilo spaziale del segnale MRI è stato seguito nel tempo. Le scansioni MRI sono state acquisite con un scanner preclinico Bruker Pharmascan 70/16 (Bruker, Ettlingen, Germany) a 7T. Maggiori dettagli sono riportati in *Collura et al. 2017*. L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando un software sviluppato *ad hoc* in linguaggio Python.

Risultati ottenuti e Discussione

La risposta dei dosimetri gel di Fricke in funzione della dose assorbita è stata analizzata mediante MRI. I precedenti studi hanno mostrato che solo il tempo di rilassamento longitudinale è dipendente dalla dose (*Gore et al., 1984*). Pertanto, ci siamo concentrati sul rateo di rilassamento longitudinale R_1 che è il reciproco del tempo di rilassamento nucleare longitudinale T_1 (i.e. $R_1 = 1/T_1$). Gli ioni Fe^{3+} prodotti dall'ossidazione da radiazione provenienti da ioni Fe^{2+} agiscono come agenti di contrasto T_1 , rendendo più veloce il rilassamento longitudinale della magnetizzazione dei protoni. Di conseguenza, R_1 è una funzione crescente della dose con il conseguente aumento del segnale MRI in immagini pesate in T_1 .

Come primo passo abbiamo determinato la risposta ai raggi X di gel di Fricke a base di PVA-GTA contenenti xlenol orange.

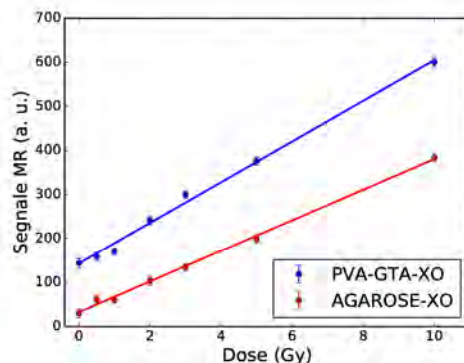


Figura 1 - Risposta MRI dei gel di Fricke a base di PVA-GTA e a base di agarosio con xlenol orange in funzione della dose assorbita.

È stata condotta un'analisi comparativa dei nuovi gel a base di PVA-GTA rispetto ai dosimetri a base di agarosio che sono stati esaminati in precedenti studi.

La Figura 1 mostra la risposta MRI dei gel a base di agarosio e a base di PVA-GTA con lo xlenol orange.

La sensibilità dei gel a base di PVA-GTA (proporzionale alla pendenza della curva) è superiore di circa del 40% a quella dei gel a base di agarosio.

Ciò suggerisce che la matrice gel gioca un ruolo decisivo nell'ossidazione degli ioni ferrosi Fe^{2+} in ioni ferrici Fe^{3+} così come nell'interazione tra i nuclei di idrogeno e il reticolo, influenzando il rateo di rilassamento R_1 e rendendo i gel a base di PVA-GTA più sensibili rispetto ai gel a base di agarosio.

Per quantificare la diffusione dei ioni ferrici nelle due tipologie di campioni di gel abbiamo effettuato esperimenti con lo scanner preclinico ad alto campo (7T) che permette di ottenere un'elevata risoluzione spaziale. I gel posti in cuvette sono stati irradiati solamente per metà della lunghezza del campione. I profili spaziali del segnale MR sono stati seguiti nel tempo per verificarne la stabilità.

Ogni profilo del segnale RM è stato ottenuto mediando il segnale di 20 voxel selezionati nel piano ortogonale all'asse della cuvetta.

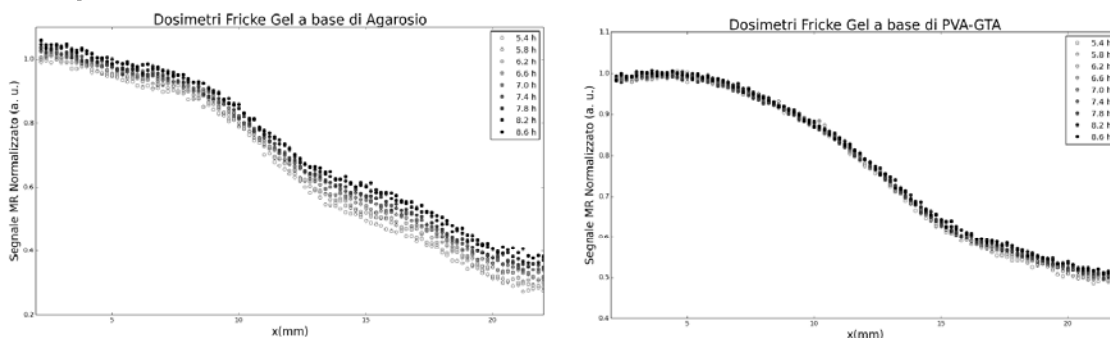


Figura 2 - Profili spaziali del segnale MRI per i gel a base di agarosio (a) e per i gel a base di PVA-GTA (b) al variare del tempo trascorso dall'irraggiamento.

I profili sono stati fittati utilizzando la funzione di seguito riportata (Eq. 1), come proposto da *Kron et al. 1997*:

$$A(x) = A_{\min} + \frac{1}{2}(A_{\max} - A_{\min}) \left[1 - \left(\frac{(x - x_0)}{\sqrt{(x - x_0)^2 + n}} \right) \right] \quad (1)$$

In questa equazione, $A(x)$ è il segnale MR in funzione della posizione x lungo l'asse delle cuvette, $A_{\min}$ e $A_{\max}$ sono rispettivamente il valore minimo e il valore massimo del segnale MR, x_0 è la posizione del punto di flesso ed n è un parametro di curvatura che varia con il tempo durante il processo di diffusione. Come dimostrato da *Kron et al. 1997*, " n " dipende linearmente con il tempo e la pendenza è proporzionale al coefficiente di diffusione D .

La Figura 3 mostra gli andamenti del parametro " n " in funzione del tempo dall'irraggiamento per i gel a base di agarosio e per i gel a base di PVA-GTA.

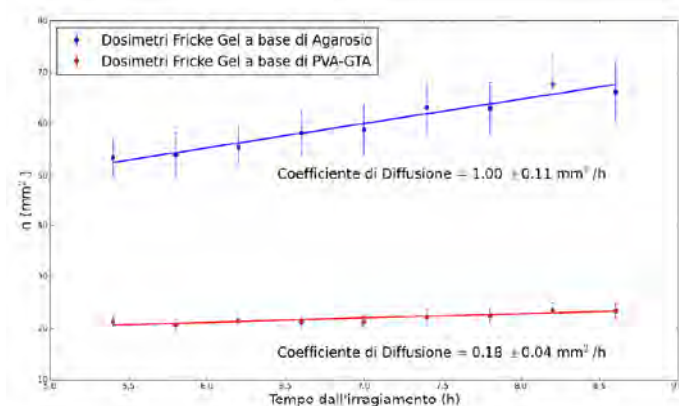


Figura 3 - Andamento del parametro " n " in funzione del tempo trascorso dal momento dell'irraggiamento per i gel a base di agarosio e a base di PVA-GTA.

Come mostrato in Figura 3, il coefficiente di diffusione del gel a base di PVA-GTA è $0.18 \pm 0.04 \text{ mm}^2/\text{h}$ mentre il coefficiente di diffusione del gel a base di agarosio è $1.00 \pm 0.11 \text{ mm}^2/\text{h}$ e, quindi, circa 5 volte più grande. Pertanto, la matrice di PVA-GTA riduce sensibilmente la diffusione degli ioni ferrici Fe^{3+} nel gel migliorando significativamente la stabilità della distribuzione spaziale del segnale. Simili risultati sono stati ottenuti anche con tecniche di spettrofotometria (*Marini et al., 2017*).

Un ulteriore aspetto del nostro studio è stata l'indagine sugli effetti dello xilenol orange sul segnale MR. È riportato in letteratura che la presenza di xilenol orange nei gel di Fricke con agarosio contribuisce a ridurre gli effetti di diffusione come anche mostrato con analisi di tipo ottico (*Schreiner, 2004*). Tuttavia, lo XO comporta anche una significativa diminuzione del segnale MRI e del rateo di rilassamento longitudinale R_1 (*Schreiner, 2004*). Per chiarire se l'effetto si verifica anche per i gel a base di PVA-GTA, abbiamo eseguito esperimenti su campioni preparati con e senza XO. I risultati di queste analisi sono riportati in Figura 4. I gel di Fricke preparati senza XO mostrano una maggiore sensibilità (di circa un fattore 3) ai fotoni X rispetto ai gel con XO.

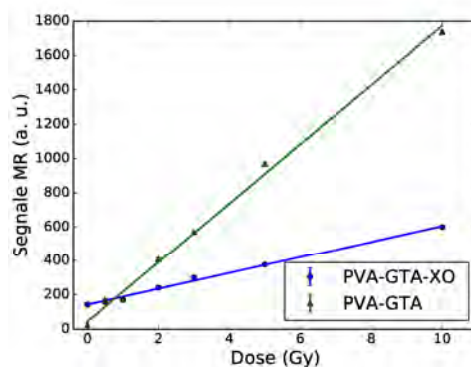


Figura 4 - Confronto della risposta di gel di PVA-GTA con e senza Xylenol Orange.

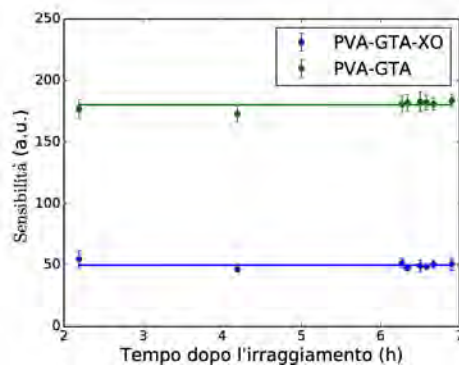


Figura 5- Andamento della stabilità del segnale MR di gel a base di PVA con e senza XO.

Anche la stabilità del segnale MR nel tempo dopo l'irraggiamento è stata studiata. A tal fine, campioni con e senza XO sono stati letti da 2 ore fino a 7 ore dopo l'irradiazione. La figura 5 mostra l'evoluzione della sensibilità (calcolata come pendenza delle curve di calibrazione) in funzione del tempo dopo l'irraggiamento. I gel a base di PVA-GTA con e senza XO mostrano un segnale MR stabile nell'intervallo di tempo che abbiamo analizzato. Come test dell'efficienza di questo tipo di gel nel misurare distribuzioni di dose ed, in particolare, gradienti di dose elevati sono stati misurati i profili laterali di dose di un fascio di fotoni da 6 MV con campo di dimensione $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Pertanto, sono stati irradiati dei tubi di PMMA riempiti di gel (lunghezza 20 cm, diametro 15 mm) immersi in fantoccio ad acqua e posti nella posizione di *build-up* ortogonalmente al fascio. Per valutare la precisione dosimetrica dei gel, i dati MR sono stati confrontati con i valori di dose acquisiti con camera a ionizzazione nel fantoccio ad acqua. In queste misure i gel prodotti senza XO sono in grado di mappare più accuratamente il profilo centrale della dose e le code laterali. Infatti, come mostrato nella figura 6, la presenza di XO riduce la sensibilità dei gel dosimetrici di un fattore 3 e rende le immagini molto più rumorose. La risposta del gel senza XO è differente: infatti i profili ortogonali all'asse del fascio sono più precisi e coerenti con i dati della camera di ionizzazione. Pertanto, anche se la presenza di XO può ridurre la diffusione di ioni ferrici, il suo utilizzo può sempre non essere ottimale per l'imaging MR. Tuttavia, entrambi i tipi di gel mostrano chiaramente effetti di diffusione rispetto ai dati delle camere a ionizzazione nei gradienti di dose ai bordi del campo di radiazioni. Ciò è coerente con il fatto che le scansioni sono state effettuate 2 ore dopo l'irraggiamento, il che comporta una diffusione del segnale dell'ordine dei millimetri, anche quando il gel contiene XO.

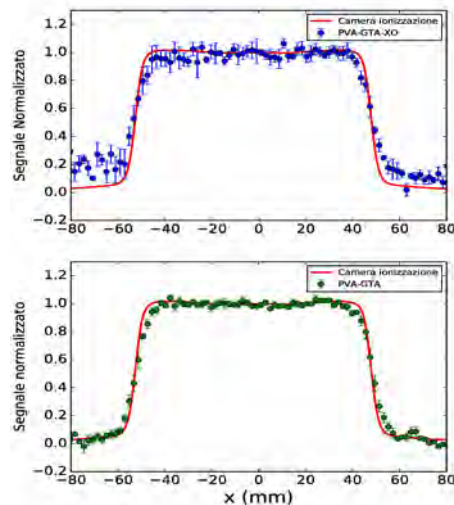


Figura 6 - Ricostruzione dei profili di dose tramite gel a base di PVA-GTA con e senza XO. La curva in rosso rappresenta le misure con la camera a ionizzazione.

I due tipi di gel a base di PVA-GTA, con e senza XO, hanno presentato diversi gradi di precisione, a causa della loro differente sensibilità e caratteristiche di diffusione. Tuttavia, entrambi i gel sono stati trovati promettenti per riprodurre i gradienti di dose a cui sono stati esposti. Questi gradienti sui lati dei profili trasversali erano estremamente ripidi: le variazioni erano nell'ordine del 10%/mm, rispetto ai tipici gradienti di dose inferiori al 5%/mm osservati nei trattamenti di radioterapia conformazionale con IMRT o con il *Cyber-knife*.

Conclusioni

In questo lavoro, abbiamo studiato la sensibilità MRI di gel di Fricke prodotti usando una matrice di alcol polivinilico (PVA) reticolata con glutaraldeide (GTA). Questi gel mostrano una buona linearità della risposta MR in funzione della dose nell'intervallo clinico tra 0 e 10 Gy e buona stabilità del segnale MRI per diverse ore dopo l'irraggiamento. La sensibilità è risultata superiore di circa il 40% rispetto a quella dei gel di Fricke prodotti con agarosio e la diffusione di circa 5 volte più lenta. Inoltre, i dosimetri gel a base di PVA-GTA prodotti senza XO sono risultati essere più sensibili ai fotoni prodotti da LINAC utilizzati in ambito clinico rispetto a quelli fatti con XO. Pertanto, sebbene la presenza di XO consente un'indagine ottica e possa ridurre la diffusione di ioni ferrici, il suo utilizzo potrebbe non essere sempre ottimale per l'imaging MR. In conclusione, questi gel a base di PVA-GTA risultano essere promettenti per la dosimetria 3D tramite MRI in ambito radioterapeutico.

Riferimenti Bibliografici

- S. Babic, et al., *An apparent threshold dose response in ferrous xylenol-orange gel dosimeters when scanned with a yellow light source*. Physics in medicine and biology, 53 (2008).
- C. Baldock et al., *Polymer gel dosimetry - TOPICAL REVIEW*, Physics in medicine and biology, 55 (2010).
- G. Collura, et al., *Analysis of response of PVA-GTA Fricke-gel dosimeters with clinical magnetic resonance imaging*. In press on NIMB (2017) doi: 10.1016/j.nimb.2017.06.012.
- F. d'Errico, et al., *Novel GTA-PVA Fricke gels for three-dimensional dose mapping in radiotherapy*. In Press on Radiation Measurements (2017) doi: 10.1016/j.radmeas.2017.07.003.
- S. Gallo, et al., *Preliminary MR relaxometric analysis of Fricke Gel dosimeters produced with polyvinyl alcohol and glutaraldehyde*. In Press on Nuclear Technology & Radiation Protection: (2017) doi: 10.2298/NTRP1703000Y.
- J. Gore, et al., *Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging*. Physics in medicine and biology 29 (10) (1984).
- T. Kron, et al., *Fast imaging of dual gel samples for diffusion measurements in NMR dosimetry gels*, Magnetic resonance imaging 15 (2) (1997).
- R.F. Laitano - *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*, ENEA Editori 4° Ed. (2015).
- L. Schreiner, *Review of Fricke gel dosimeters*. Journal of Physics: Conference Series 3 (2004).
- J. Seco, et al., *Review on the characteristics of radiation detectors for dosimetry and imaging*. Physics in medicine and biology 59 (20) (2014)
- A. Marini, et al., *Fricke gel dosimeters with low-diffusion and high-sensitivity based on a chemically cross-linked PVA matrix*, In on Press Radiation Measurements (2017) doi:10.1016/j.radmeas.2017.02.012.
- M. Marrale, et al., *Correlation between ferrous ammonium sulfate concentration, sensitivity and stability of Fricke gel dosimeters exposed to clinical X-ray beams*, NIMB 335 (2014).
- M. Marrale, et al., *Analysis of spatial diffusion of ferric ions in PVA-GTA gel dosimeters through magnetic resonance imaging*, NIMB 396 (2017).
- YJ. Tseng, et al., *The role of dose distribution gradient in the observed ferric ion diffusion time scale in MRI-Fricke-infused gel dosimetry*. Magnetic resonance imaging 20 (6) (2002).