



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101996900566054
Data Deposito	27/12/1996
Data Pubblicazione	27/06/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	B		

Titolo

PROCEDIMENTO E SISTEMA AUTOMATICO PER OTTENERE MAPPE DI CONTENUTO D'ACQUA E/O DI PERMETTIVITA'ELETTRICA DA IMMAGINI DI RISONANZA MAGNATICA

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:
"Procedimento e sistema automatico per ottenere mappe
di contenuto d'acqua e/o di permittività elettrica da
immagini di risonanza magnetica"

Di: ISTITUTO TRENINO DI CULTURA, nazionalità italia-
na, Via Santa Croce, 77 - Trento

Inventori designati: Paolo FARACE, Rolando PONTALTI,
Luca CRISTOFORETTI, Marina SCARPA, Renzo ANTOLINI

Depositata il: 27 dicembre 1996

To96A001089

* * *

TESTO DELLA DESCRIZIONE

Campo dell'invenzione

La presente invenzione è inerente al problema di rilevare il contenuto di acqua e/o la grandezza fisica permittività complessa mediante analisi di un segnale di risonanza magnetica, tale denominazione riferendosi in particolare ai segnali di risonanza magnetica nucleare (o, brevemente, NMR) e di visualizzazione (imaging) tramite risonanza magnetica (o, brevemente, MRI).

In tali tecniche, la rilevazione avviene di solito tramite analisi di attributi del modulo e della fase del segnale. Particolarmente interessanti sono le variazioni di tali attributi per una determinata sequenza NMR, conseguenti al variare della corrispon-

dente grandezza fisica nel mezzo sottoposto a rilevazione.

La presente invenzione è stata sviluppata con particolare attenzione alla possibile applicazione ai fini della determinazione della potenza depositata in strutture biologiche da antenne che irradiano energia elettromagnetica, ad esempio per lo sviluppo di piani di trattamento in ipertermia oncologica con microonde e, più in generale, in ogni terapia che implichi l'impiego di campi elettromagnetici.

Per questo motivo, la presente descrizione farà in massima parte riferimento a tale applicazione, dove la grandezza fisica formante oggetto di indagine è appunto la permittività complessa dei tessuti biologici del corpo umano.

L'invenzione non è però limitata a tale specifico campo di applicazione.

In particolare, premesso il fatto che l'utilizzo del segnale di risonanza magnetica ai fini della rilevazione e della quantificazione puntuale o matriciale della grandezza permittività complessa implica, secondo l'invenzione, l'esistenza di una relazione funzionale fra il segnale stesso, il contenuto di acqua e la grandezza fisica, è possibile individuare altri campi di applicazione, diversi da quello sopra

descritto, dove tale relazione di funzionalità può essere impiegata.

A titolo di esempio si possono citare i seguenti altri campi di applicazione:

- simulazioni in radioprotezione (da trasmettitori, da telefoni cellulari, etc. ... - ad esempio per la definizione di standard di fantocci antropomorfi numerici);

- applicazioni biomedicali, ovunque si possa manifestare la variazione di grandezze biologiche o fisiologiche in termini di variazione di variazione del contenuto di acqua e/o permittività complessa;

- processi industriali (essiccazioni di materiali, cottura di alimenti, ecc.) impieganti energia a radiofrequenza e/o microonde, e

- processi industriali (essiccazione di materiali, cottura di alimenti, ecc.) dove vengono espletati controlli utilizzando la rilevazione delle grandezze fisiche sopra richiamate.

Descrizione della tecnica nota

Tanto nel fornire una breve descrizione della tecnica nota, quanto nell'illustrare in dettaglio esempi di attuazione della presente invenzione si farà nel seguito esteso riferimento a citazioni bibliografiche. Queste citazioni verranno fatte indicando

semplicemente il nome degli autori, e l'anno della pubblicazione. Per evitare di appesantire la descrizione, gli estremi completi dei riferimenti citati sono riportati in una sinossi bibliografica al fondo della presente descrizione.

L'ipertermia a radiofrequenza o microonde viene accettata in misura sempre crescente come coadiuvante rispetto alla radioterapia come procedimento per il trattamento di tumori tanto superficiali quanto insediati in profondità. Il riscaldamento in profondità comporta l'impiego di una schiera di applicatori operanti con ampiezze e fasi diverse. Questi parametri, così come la frequenza di lavoro, devono essere scelti in modo da focalizzare l'energia nella regione trattata. La complessità di questo processo, proibitiva anche per un operatore molto esperto, impone il ricorso a piani di trattamento computerizzati. A questo fine sono state proposte tecniche di simulazione quali il metodo noto come FD-TD (Finite-Difference Time-Domain ovvero sia differenze finite nel dominio del tempo) che consente di calcolare la distribuzione di potenza elettromagnetica in un insieme di celle numeriche e rappresentative del volume da trattare (v., ad esempio, il riferimento Pontalti et al. 1993 nella sinossi che conclude la presente descrizione).

Questi metodi richiedono, quale dato di ingresso, una mappa di permittività complessa tridimensionale per ciascun paziente. E' però necessario derivare un modello della struttura anatomica tramite tomografi diagnostici quali tomografi del tipo CT (Computer Tomography, di solito denominato TAC, ossia tomografia assiale computerizzata) ed MRI.

E' possibile ottenere mappe di permittività tramite segmentazione tissutale con una successiva assegnazione di dati sulla base di valori pubblicati (Dimbylow e Mann 1994). Tuttavia, la segmentazione non tiene conto dei cambiamenti di permittività nell'ambito dello stesso tessuto o di singole variazioni delle proprietà di un tessuto dato. Inoltre, questo procedimento richiede operazioni manuali complesse ed impegnative in termini di tempo.

Ci si deve quindi attendere che una forma di pianificazione del trattamento basata su elaboratore possa diventare di impiego clinico corrente soltanto grazie alla possibilità di creare in modo automatico mappe dei parametri elettrici dei tessuti per ciascun paziente.

Sono già stati proposti (James e Sullivan 1992, Hornsleth et al. 1996) metodi per convertire le scansioni CT del paziente direttamente in valori di pro-

prietà dielettriche. Le relazioni proposte fra le
permettività complesse e i valori di Hounsfield sono
funzioni empiriche a gradino, definite così da di-
stinguere i tipi di tessuto in tessuto grasso, tessu-
to connettivo, muscoli ed ossa. All'interno di cia-
scuna regione viene assunta una permettività costante
e si scelgono le soglie di Hounsfield tramite criteri
empirici (come nel caso di James e Sullivan 1992) o
tramite una valutazione di istogrammi di valori di
pixel (Hornsleth et al. 1996). Di conseguenza questi
metodi possono essere visti al più come metodi di
segmentazione automatica del tessuto ma non possono
essere considerati vere e proprie misure, anche in-
dirette, della permettività.

Scopi e sintesi della presente invenzione

La soluzione secondo l'invenzione, avente le ca-
ratteristiche richiamate nelle rivendicazioni che se-
guono, consente di convertire in modo automatico i
valori di segnale di risonanza magnetica in valori di
permettività e/o di misurare il contenuto di acqua
così da poter correlare la permettività complessa con
il contenuto di acqua dei tessuti.

Nelle immagini ottenute per risonanza magnetica
l'intensità del segnale è dovuta in parte alla compo-
nente relativa all'acqua e l'acqua contribuisce lar-

gamente alle caratteristiche elettromagnetiche dei tessuti. La permittività del tessuto può essere correlata al contenuto d'acqua con relazioni monotone derivate, come suggerito in passato (Schepps e Foster 1980, Smith e Foster 1985) dalla teoria della miscela. Oltre ad avere profonde implicazioni fisiche, queste relazioni monotone consentono di ridurre gli errori nella valutazione della permittività causati dall'impiego delle funzioni a gradino descritte in precedenza.

In particolare, secondo l'invenzione è possibile ottenere mappe del contenuto di acqua utilizzando una sequenza gradiente-impulsi di eco. E' possibile evitare l'effetto dei fenomeni di rilassamento impiegando tempi di ripetizione lunghi e con l'acquisizione di echi multipli seguiti da un singolo adattamento con caduta di tipo esponenziale. Il contributo dato dal tessuto grasso al segnale di risonanza magnetica ed i suoi valori di permittività ridotta richiedono una attenzione particolare nell'assegnazione dei valori di permittività a questo tipo di tessuto.

A questo fine la forma di attuazione dell'invenzione al momento preferita prevede la possibilità di utilizzare almeno due metodi diversi per trattare in modo adeguato i tessuti grassi: una tecnica di seg-

mentazione ed una valutazione del contenuto d'acqua tramite tecniche di visualizzazione dello spostamento chimico (CSI).

Per ottenere mappe quantitative effettive si deve realizzare una correzione della disuniformità dell'intensità spaziale, con possibile attuazione di una procedura di calibrazione.

La soluzione secondo l'invenzione consente di ottenere mappe di permittività a partire da immagini ottenute con un dispositivo di visualizzazione a risonanza magnetica a corpo intero di tipo tradizionale. Dal momento che il contrasto è generato non solo dall'acqua ma anche dai tessuti grassi ed è influenzato dal rilassamento del segnale, si è definito un modo di operare che elimina questi contributi indesiderati.

La creazione delle mappe è rappresentata in sintesi dai seguenti due passi:

- valutazione quantitativa voxel-per-voxel del contenuto di acqua del tessuto a partire da un insieme di immagini di risonanza magnetica; e

- calcolo delle mappe di permittività attraverso le relazioni monotone a cui si è già fatto accenno in precedenza.

Descrizione particolareggiata di un esempio di attua-

zione dell'invenzione

L'invenzione verrà ora descritta, a puro titolo di esempio non limitativo, con riferimento ai disegni annessi, nei quali:

- le figure 1A a 1D illustrano immagini di risonanza magnetica utilizzabili nella soluzione secondo l'invenzione,

- le figure 2A-2C e 3A-3B illustrano i risultati di successive fasi di trattamento di immagini di risonanza magnetica nel procedimento secondo l'invenzione,

- le figure 4A, 4B; 5A, 5B e 6A, 6B illustrano il risultato di ancora ulteriori operazioni di elaborazione a livello di immagine, segnatamente per quanto riguarda la mappatura del contenuto percentuale di acqua (figure 6A e 6B),

- le figure 7A e 7B illustrano la correlazione fra il contenuto di acqua e la permittività elettrica relativa (figura 7A) e la conduttività elettrica (figura 7B) alla frequenza di 1,0 GHz, e infine

- la figura 8 illustra schematicamente la tipica configurazione di un sistema secondo l'invenzione.

Si ricorda ancora una volta come le citazioni bibliografiche fatte nel corso della presente descrizione trovano riscontro nella sinossi bibliografica

posta al termine della descrizione stessa.

Configurazione del sistema e fantocci

Così come schematicamente rappresentato nella figura 8, il sistema secondo l'invenzione può essere implementato ricorrendo ad una normale apparecchiatura per risonanza magnetica di tipo tradizionale, indicata con 1. In particolare, gli esempi fatti nel seguito si riferiscono ad indagini condotte con un tomografo modello Magnetom Impact 1T a campo magnetico statico di produzione della società Siemens di Erlangen (Repubblica Federale di Germania). Si tratta di un'apparecchiatura comprendente un avvolgimento o bobina di esplorazione del corpo intero che dimostra un eccellente grado di omogeneità del campo magnetico (B1). Le elaborazioni possono essere svolte su un'apparecchiatura di controllo quale un personal computer 2 con l'impiego di software di calcolo disponibile commercialmente, ad esempio il pacchetto Matlab, della società MathWorks, Inc.

In particolare, i dati riportati nel seguito sono stati ottenuti utilizzando diversi fantocci utilizzati per mettere a punto le procedure di eliminazione del contenuto del grasso tramite la tecnica nota come chemical shift imaging (CSI), la correzione della disuniformità spaziale e la calibrazione del-

l'intensità di immagine.

I fantocci utilizzati per la messa a punto della tecnica CSI sono stati preparati a partire da un gel di agar-agar (0,8% in peso) tamponato ad un pH pari a 7,4 e contenenti quantità variabili di tessuto grasso di maiale (44%, 34%, 10% e 0% in peso). Il tessuto macinato è stato miscelato all'agar-agar a 70°C, la sospensione è stata poi agitata con la successiva aggiunta dell'1% in peso di sodio dodecilsolfato per ottenere una emulsione omogenea. E' stato quindi aggiunto gadolinio (Magnevist, Schering) per ottenere un valore di T_1 (valore del tempo di rilassamento longitudinale) pari a 200 msec. Il volume finale era circa 30 ml e il contenuto finale di acqua è stato misurato pesando i fantocci prima e dopo un trattamento di disidratazione.

Il fantoccio relativo alla correzione della disuniformità spaziale era costituito da un contenitore cilindrico di plastica morbida del diametro di 33 cm riempito con 5 litri di una soluzione acquosa di cloruro di sodio e gadolinio.

Il fantoccio utilizzato per la calibrazione dell'intensità di immagine era costituito da quattro sacchetti di plastica, ciascuno del volume di un litro, riempiti con una soluzione acquosa di gadolinio.

Prove effettuate

Il lato della cella FDTD (Finite-Difference Time-Domain) nella pianificazione del trattamento di ipertermia a microonde va da circa 1-2 mm per l'ipertermia superficiale, interstiziale ed intracavitaria ad 1 cm nel caso della ipertermia regionale. Per questa ragione, in tutte le misure MRI considerate nel seguito è stato utilizzato un valore medio di 3 mm per il lato del voxel delle immagini. Questa dimensione di voxel offre un campo di visuale di 384×384 mm² con una risoluzione spaziale di 128×128 pixel.

Trattamento degli effetti di rilassamento

Per acquisire immagini ponderate rispetto alla densità protonica è stata utilizzata una sequenza gradiente-eco. Quando non espressamente indicato, l'effetto T_1 sull'intensità dell'immagine è stato trascurato. In effetti, utilizzando un impulso di eccitazione che ruoti il vettore magnetizzatore di un angolo - detto angolo di flip (flip angle) - di 18° ed un ritardo di rilassamento di 1,5 secondi si consente un completo rilassamento.

Poiché i valori T_2^* (tempo di decadimento sperimentale dovuto sia al valore del tempo di rilassamento trasversale T_2 , sia alla disomogeneità del campo magnetico) sono stati dimostrati dipendere dal tipo

di tessuto e dalla collocazione (come meglio illustrato nel seguito), per correggere gli effetti relativi è stata realizzata un'acquisizione ad echi multipli. Le immagini sono state trattate pixel-per-pixel assumendo un'intensità di segnale decrescente nel tempo sotto forma di una singola funzione esponenziale con una costante di tempo $1/T_2^*$. Interpolando con questa funzione l'intensità di segnale a diversi tempi di eco (TE), di solito scelti pari a 6, 10, 14 e 18 ms è stato possibile estrapolare l'immagine a TE=0. Le mappe così ottenute, non più influenzate da fenomeni di rilassamento, sono di fatto immagini di contenuto di acqua eccezion fatta per le regioni grasse.

Trattamento dei tessuti grassi

Nelle normali tecniche MRI di tipo ^1H (ossia tomografia standard mediante risonanza magnetica del protone) l'intensità del segnale dipende dai contributi del grasso e dell'acqua. Poiché il tessuto grasso è ampiamente presente nel corpo umano e, indipendentemente dai suoi valori ridotti di permittività, dà origine ad un segnale molto intenso, è utile effettuare un trattamento specifico per questo tipo di tessuti. Inoltre, il tessuto grasso gioca un ruolo particolare nell'ipertermia in quanto spesso si de-

terminano cosiddetti punti caldi (hot spot) all'interno di strati grassi ed alle loro interfacce con tessuto ad elevato contenuto di acqua.

Al fine di trattare in modo adeguato il tessuto grasso sono state sperimentate due procedure.

In primo luogo, si è proceduto ad una localizzazione dei tessuti ricchi di grasso tramite segmentazione sulla base di un'operazione di sogliatura, seguita dall'assegnazione di valori tabulati di permittività alla regione segmentata.

Nei pixel grassi identificati come sopra indicato è stato valutato il contributo dato dall'acqua e dai grassi alle immagini protoniche. Ciò è stato fatto tramite tecniche a spostamento chimico (cosiddette tecniche CSI così come documentate in Dixon 1984). Il valore effettivo di contenuto di acqua del tessuto così ottenuto può essere utilizzato per calcolare i valori di permittività.

In base alla prima procedura, le regioni grasse sono state individuate sottoponendo ad un'azione di sogliatura l'immagine ottenuta attraverso la procedura di sottrazione proposta da Bondestam et al. 1992. Sono state acquisite una prima immagine (M1 - figura 1A) ed una seconda immagine (M2 - figura 1B) con un segnale di grasso, rispettivamente, iperintenso ed

ipointenso. La figura M1 è stata acquisita attraverso una sequenza SE con pesatura T_1 (tempo di ripetizione 450 ms e tempo di eco 20 ms). L'immagine M2 è stata acquisita con una sequenza del tipo inversion recovery (1800 ms di tempo di ripetizione, 20 ms di TE e 150 ms di tempo di inversione). Le due immagini sono state corrette rispetto alla disuniformità spaziale (come meglio illustrato nel seguito) e poi M2 è stata sottratta da M1.

Hornsleth et al. 1996 hanno proposto che l'istogramma dei valori di pixel, in un volume coperto da una serie di sezioni (slice) CT, possa essere utilizzato per definire diverse soglie così da identificare diversi tessuti. In modo conforme, la figura 2 dei disegni allegati fa vedere l'istogramma dell'intensità di pixel di M1 (figura 2A) e di M1-M2 (figura 2B). Entrambi gli istogrammi fanno vedere due curve di distribuzione distinte, che possono essere attribuite a tessuti poveri di grasso (livelli di grigio più bassi) e ricchi di grasso (livelli di grigio più elevati). La separazione fra le due curve di distribuzione negli istogrammi di M1-M2 aumenta rispetto a quella dell'immagine M1 dal momento che la procedura di sottrazione ha l'effetto di deprimere l'intensità nei tessuti poveri di grasso.

Per localizzare le regioni di segnale intenso è stata utilizzata una tecnica di sogliatura e la figura 2C fa vedere il numero dei pixel segmentati in funzione del valore di soglia per l'immagine M1 (linea a trattini) e l'immagine M1-M2 (linea continua).

Queste curve fanno vedere che è presente una zona centrale piatta dove il numero di pixel segmentati è indipendente dal valore di soglia. Questo indica un rischio ridotto di risultati sbagliati dovuti ad una scelta arbitraria del valore di soglia da parte dell'operatore quando il contrasto fra tessuto grasso e gli altri tessuti è elevato quanto nell'immagine M1-M2.

La figura 1D fa vedere l'immagine ottenuta prendendo i valori 500 e 1000 quali valori di soglia nell'immagine M1-M2 (immagine della figura 1C). Nella figura M2 le regioni di tessuto ricco di grasso scelte da entrambi i valori di soglia appaiono grigie e i pixel selezionati solo dal valore di soglia 500 appaiono bianchi. Le posizioni dei pixel bianchi, tutti intorno alla regione di contorno fra il grasso e gli altri tessuti, suggeriscono che la loro scelta da parte del solo valore di soglia pari a 500 possa essere attribuita a effetti di volume parziale.

I valori di permittività tabulati per il tessuto

grasso possono essere assegnati alle regioni selezionate. Inoltre, i valori di permittività distribuiti per i tessuti grassi riportati in letteratura indicano che questi dati sono influenzati da un'ampia variabilità, collegata probabilmente a differenze nel contenuto di acqua nei tessuti. Questa variabilità limita l'applicazione della procedura di segmentazione. Appare quindi consigliabile un calcolo dei valori di permittività basati su un'effettiva valutazione del contenuto di acqua con la tecnica CSI.

E' stata pertanto rilevata la modulazione in ampiezza del segnale indotta dallo spostamento chimico con una tecnica di spostamento chimico protonico con rifocalizzazione a gradiente (Wherly et al. 1987). Una sequenza gradiente-impulso di eco implementata, in modo noto, sull'apparecchiatura 1 è stata utilizzata attuando una gradinatura del ritardo dell'eco (TE). Dal momento che lo spostamento fra il segnale relativo all'acqua ed il segnale relativo al grasso ad 1T è pari a $f_{cs} \approx \omega/2\pi \approx 167$ Hz, un incremento pari a circa 7 ms consente di acquisire i segnali di acqua e di grasso rispettivamente in fase e sfasati di 180° (Glover 1991). L'intensità di segnale in funzione del tempo di sfasamento (TE), presenta un decadimento con la tipica modulazione di ampiezza da-

ta dallo spostamento chimico.

Secondo Wherly et al., per $I(TE)$ vale la relazione:

$$I(TE) = \left| \sum_i I_i \right| = \sqrt{\sum_i \sum_j I_i I_j \cos[\Delta\omega_{ij} TE + \Delta\Phi_{ij}]} \quad [1.1]$$

dove I_i è il segnale in quadratura della i -esima componente spettrale, $\Delta\omega_{ij}$ è la differenza di frequenza fra le componenti i ed j e $\Delta\Phi_{ij}$ è la fase iniziale fra la componente i -esima e la componente j -esima.

I_i è esprimibile come

$$I_i = I_0 \exp(-TE/T_{2i}^*) \quad [1.2]$$

e rappresenta l'ampiezza del modulo del segnale pesato in T_{2i}^* della i -esima componente, con la sommatoria che si estende su tutte le componenti spettrali. Per semplificare la procedura si può assumere che, con un'intensità di campo 1T, le varie componenti spettrali del grasso (CH₃, CH₂, CH) non sono risolte ed è così possibile prendere in considerazione soltanto la componente spettrale dell'acqua (W) ed una componente spettrale del grasso (F). In questo modo si devono misurare cinque parametri indipendenti (I_{W0} , I_{F0} , T_{2W}^* , T_{2F}^* e $\Delta\Phi_{1j}$). Per stimarli sono state ottenute immagini per sette valori di TE (rispettivamente 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 ms), realizzando quindi un'interpolazione multiparametrica non lineare nei confronti dell'equazione [1] sopra richiamata. Il valore

di I_{w0} ottenuto dall'interpolazione è stato utilizzato per calcolare l'immagine del contenuto di acqua nei tessuti.

L'accuratezza del protocollo per acquisire le immagini dell'acqua tramite una tecnica selettiva di tipo CSI è stata verificata con i quattro fantocci a tessuto omogeneo contenenti acqua e grasso di maiale descritti all'inizio della presente descrizione particolareggiata.

La tabella 1 che segue riporta il contenuto di acqua calcolato a partire dai dati MRI e quello misurato tramite disidratazione.

Tabella 1

Contenuto d'acqua	
misure MRI	studi di disidratazione
0.59 ± 0.04	0.45 ± 0.05
0.64 ± 0.03	0.58 ± 0.05
0.97 ± 0.02	0.84 ± 0.05

Il contenuto di acqua calcolato a partire dai dati MRI appare sovrastimato rispetto a quello misurato tramite disidratazione nei campioni con elevata concentrazione di grasso. Questo errore sistematico deriva dal metodo di Dixon ed è stato discusso in dettaglio da Brix et al. 1993.

In sostanza il problema insito nella tecnica di

Dixon è una possibile assegnazione scorretta all'acqua ed al grasso delle magnetizzazioni calcolate (v. anche Brix et al. 1988). Va però notato che, applicando in vivo la tecnica qui descritta, le intensità di segnale ottenute a partire dall'interpolazione vengono assegnate all'acqua ed al grasso considerando che nei pixel che appartengono a tessuti ricchi di grasso, identificati in precedenza con la tecnica di segmentazione sopra descritta, la condizione $I_{F0} > I_{W0}$ viene sempre soddisfatta

Va ancora notato che i problemi inerenti alla tecnica di Dixon possono essere superati con un procedimento di ricostruzione sensibile alla fase che registra il segno della magnetizzazione (v. Lodes et al. 1989, Borrello et al. 1987, Szumowski et al. 1994, Song et al. 1995).

Correzione della disuniformità e standard di riferimento quantitativo

Di solito esistono diverse sorgenti di disuniformità che influenzano negativamente le immagini di risonanza magnetica ostacolando l'analisi quantitativa. Queste sorgenti sono dovute in via principale allo strumento piuttosto che all'oggetto che viene visualizzato, in particolare alla disuniformità del campo di magnetizzazione a radiofrequenza B1 e dei

campi statico e di gradiente (Wicks et al. 1993). Tuttavia non si può escludere un'influenza minore di taluni parametri specifici dell'oggetto analizzato, quali gli effetti di penetrazione a radiofrequenza (Condon et al. 1987). Per quantificare l'influenza di questi effetti sull'accuratezza dei dati relativi al contenuto di acqua dei tessuti è stata acquisita l'immagine di un fantoccio uniforme quale quello descritto in precedenza. L'immagine mostrava effetti di disuniformità simili a quelli osservati da Condon et al. 1987. In particolare, muovendosi dal centro verso i bordi dell'immagine, il segnale decresce marcatamente nella direzione orizzontale e cresce lentamente nella direzione verticale. Per correggere la disuniformità nelle sezioni (slice) dell'immagine MRI è stato adottato il metodo descritto da Axel et al. 1987 in forma leggermente modificata. In particolare, sono state acquisite le immagini del fantoccio uniforme e dei tessuti nella stesse posizioni all'interno dell'avvolgimento per quattro valori del tempo di eco. Dopo il filtraggio del rumore con un filtro gaussiano 3x3, la dipendenza dell'intensità di segnale da T_2^* è stata corretta con la procedura di interpolazione descritta in precedenza ed è stata calcolata l'immagine dei due oggetti per un tempo di eco

pari a zero. L'immagine dell'oggetto è stata divisa con l'immagine del fantoccio. E' stata utilizzata una sogliatura per mascherare lo sfondo.

Per verificare l'affidabilità della procedura di correzione si è rilevato l'effetto su quattro contenitori di plastica morbida riempiti di acqua (bolo), tutti posizionati intorno al tessuto da visualizzare: si vedano in particolare le figure 5A e 5B. L'istogramma dell'intensità di pixel a partire da un'ampia area dell'immagine di bolo è illustrata nella figura 3A e nella figura 3B rispettivamente prima e dopo la correzione della disuniformità. La notevole riduzione dell'ampiezza della distribuzione dimostra l'affidabilità della procedura.

I quattro sacchetti di plastica disposti intorno all'oggetto da visualizzare sono stati utilizzati per stimare il contenuto d'acqua. Le misure realizzate nei tessuti richiedono infatti valori di riferimento quantitativi. Il massimo valore di magnetizzazione (corrispondente al 100% di contenuto d'acqua) è stato identificato con il valor medio del segnale della soluzione acquosa contenuta nei sacchetti. Dal momento che i sacchetti sono sufficientemente larghi e circondano l'intero oggetto da visualizzare (tessuto o fantoccio) vengono ridotti gli errori dovuti alla

differente posizione dei sacchetti di riferimento e dell'oggetto.

Verifica della procedura di misura e di elaborazione

Per verificare l'applicabilità del procedimento MRI per determinare il contenuto di acqua dei tessuti è stata esaminata la correlazione fra l'intensità dell'immagine relativa all'acqua ed il contenuto di acqua di alcuni fantocci con vari rapporti H_2O/D_2O . Sono state acquisite, con la sequenza utilizzata nelle scansioni del tessuto, immagini di un gruppo di sei fantocci con un volume di circa 30 ml, contenenti vari rapporti H_2O/D_2O (rispettivamente 20, 50, 70, 80, 90 e 100% H_2O). I fantocci sono stati posizionati al centro dell'avvolgimento trasmettitore/ricevitore per minimizzare gli effetti di disuniformità. L'intensità media di 50 pixel di ciascun fantoccio è stata normalizzata rispetto a quella del fantoccio contenente il 100% di H_2O . L'analisi dei dati per regressione ha indicato che esiste una relazione lineare fra l'intensità del segnale misurato e il contenuto di acqua (noto) in base all'equazione:

$$[SI] = 0.97 [H_2O] + 1.2$$

dove SI (livello di grigio scalato ad un valore di 100) è l'intensità del segnale e H_2O è il contenuto d'acqua (in percentuale H_2O). Il fattore di regres-

sione era $r > 0,99$.

Questi risultati confermano la possibilità della MRI di assegnare in modo quantitativo il contenuto d'acqua: in effetti la dipendenza lineare attesa è confermata e il valore di intercetta basso conferma anche che non c'è scarto (offset) nelle misure.

Per valutare la qualità del procedimento proposto, sono state acquisite le immagini di due fantocci H_2O/D_2O (A=100% H_2O ; B circa 83% H_2O) variando sei volte la loro posizione all'interno dell'avvolgimento, mentre i boli venivano mantenuti fissi nella stessa posizione. E' stata seguita la procedura di acquisizione, elaborazione e trattamento descritta ed utilizzata per le scansioni del tessuto. Anche la dimensione della regione interna sottoposta a prova (circa 17 cm di diametro) è la stessa, essendo identico il cilindro rigido utilizzato in posizione circondante per fissare i boli intorno al tessuto.

Le figure 4A e 4B fanno rispettivamente riferimento alle sei posizioni sottoposte a prova per i fantocci A e B con le rispettive posizioni numerate. Vengono anche indicati i boli utilizzati come riferimento. In queste figure sono stati selezionati tutti i pixel dei fantocci al disopra del livello di soglia di fondo. Dal momento che effetti parziali di volume

tenderebbero a sottovalutare i pixel nei contorno dei fantocci, gli stessi sono stati esclusi. I pixel rimanenti appaiono dunque grigi all'interno di pixel bianchi che sono stati esclusi.

Le tabelle 2a (fantoccio A) e 2b (fantoccio B) riportano la percentuale di contenuto d'acqua media stimata ottenuta facendo la media dei pixel selezionati come descritto in precedenza. Sono anche indicati la deviazione standard e il numero di pixel sottoposti a media. Nell'ultima riga è indicato il totale dei pixel delle sei posizioni sottoposte a prova.

Tabella 2a

Posizione	media	dev. sd	N
1	98	9	69
2	102	9	61
3	98	10	70
4	101	12	66
5	97	8	60
6	96	9	64
TOTALE	99	10	390

Tabella 2b

Posizione	media	dev. sd	N
1	83	8	52
2	83	10	54
3	81	10	58
4	82	8	52
5	79	8	51
6	81	10	54
TOTALE	81	9	321

E' stato riscontrato un buon accordo fra le mi-

sure ed i valori effettivi (100% e 83% di H₂O).

Valutazione del contenuto d'acqua nei tessuti

Le regioni del corpo sottoposte ad analisi sono state scelte così da essere rappresentative di una classe di tessuti diversi piuttosto che di uno specifico piano di trattamento.

In particolare, per calcolare le mappe di permissività sono state scelte due strutture anatomiche, il capo (a livello della fronte, dove sono distinguibili il liquor cerebro-spinale (CSF) nonché regioni di materia bianca e grigia) e la coscia (dove sono presenti l'osso femorale, la regione muscolare e tessuto grasso).

E' stata realizzata un'acquisizione multipla della stessa sezione per diversi TE ed i dati MRI sono stati elaborati pixel-per-pixel in base alla procedura descritta in precedenza.

Nelle figure 5A e 5B sono riportati i dati di riga MRI per il corpo (per TE=6 ms) e la coscia (per TE=10 ms) con riferimento a rispettive sezioni trasversali.

I tempi di caduta T_2^* differiscono in modo significativo nei vari tessuti (T_2^* nella materia bianca e grigia è circa $70 \pm 15 \text{ ms}^{-1}$, nel muscolo circa $30 \pm 3 \text{ ms}^{-1}$ e nel bolo circa $165 \pm 40 \text{ ms}^{-1}$), il che conferma il van-

taggio di realizzare una procedura di correzione del decadimento del segnale.

I dati MRI sono stati trattati pixel-per-pixel secondo la procedura descritta in precedenza. Le figure 6A e 6B fanno vedere il contenuto di acqua stimato calcolato a partire da questi dati in una mappa in falso colore. Il tessuto grasso, segmentato come descritto in precedenza viene valutato pixel-per-pixel a partire dall'equazione vista in precedenza nella sezione della coscia.

I dati relativi al contenuto di acqua calcolato a partire da regioni di interesse definite dall'utilizzatore sono riportati nella tabella 3, dove vengono riportati anche i dati pubblicati più significativi.

Tabella 3

Tessuto	Contenuto d'acqua in %			
	ottenuti con MRI	ottenuti con tecniche varie		
Materia grigia	82±3	84.0	84.4	84.3
Materia bianca	69±2	74.0	69.9	70-74
Muscolo	75±4	79.5	82.4	79.2
Grasso	17±3	9.0	17.0	
Osso	0			12.2
Midollo osseo	17±2		24	
CSF	91±2			96.98

I valori ottenuti con la MRI sono stati misurati come descritto in precedenza e normalizzati rispetto ai valori del fantoccio riempito di una soluzione ac-

quosa che circondava il tessuto. I dati indicati sono il valor medio e l'errore standard. I valori comparativi riportati nelle tre colonne a destra sono tratti da Schepps e Foster 1980, Brix et al. 1990, Mansfield e Morris 1982, Kauczor et al. 1993.

Nella figura 6A si possono distinguere due regioni che mostrano una configurazione di segnale omogenea: la regione corrispondente alla materia bianca ($70\pm 5\%$) e quella corrispondente alla materia grigia ($80\pm 5\%$). Per quanto riguarda il CSF il valore di contenuto d'acqua della regione risulta leggermente sottostimato. Questa sottostima viene spiegata sulla base dell'equazione di Ernst-Anderson (v. R. Ernst e W. A. Anderson 1966), dal momento che il tempo di ripetizione utilizzato (1,5 s) non permette un completo rilassamento della magnetizzazione dell'acqua nella regione CSF che è caratterizzata dal un valore T_1 lungo (2,4-2,6 s) anche se è stato utilizzato un angolo di eccitazione di 18° . Nella figura 6B la regione di contenuto d'acqua al 75% indica il tessuto muscolare, mentre la regione circondante scura indica il tessuto ricco di grasso. Dalla tabella 3 risulta un generale accordo fra i dati MRI e quelli ottenuti con altri metodi, il che conferma l'affidabilità di quanto proposto.

Questo accordo può non verificarsi nel caso dell'osso, suscettibile di apparire completamente scuro nell'immagine. Questo comportamento anomalo può essere spiegato sulla base del decadimento multiesponenziale caratterizzato da un T_2^* molto breve dovuto alle diverse permeabilità delle trabecole ossee e dello spazio intratrabecolare (Ford J. C. e Wherly F. 1991). Al momento, le apparecchiature di risonanza magnetica di impiego corrente operanti sul corpo intero non consentono l'acquisizione con valori di TE molto ridotti, per cui è impossibile realizzare un'analisi multiesponenziale pixel-per-pixel per calcolare il valore di I_1 per TE=0. Di conseguenza, le regioni ossee devono essere di preferenza localizzate tramite un'ispezione visuale da parte dell'operatore con possibile fornitura dei valori di permittività quali dati di ingresso per il programma di simulazione FDTD per queste regioni.

Come è noto (Smith e Foster 1980) la permittività elettrica, ed in particolare il relativo valore a 0,1 GHz, è collegata al contenuto di acqua attraverso le seguenti equazioni:

$$\epsilon_{0.1} = \epsilon_w \frac{2\epsilon_w + \epsilon_p - 2P(\epsilon_w - \epsilon_p)}{2\epsilon_w + \epsilon_p + 2(\epsilon_w - \frac{\epsilon}{P})} \quad [2.1]$$

e

$$\sigma_{0.1} = \sigma_w \frac{1-P}{1+\frac{P}{2}}$$

[2.2]

dove

1-P è il contenuto d'acqua (P è il volume escluso della fase sospesa),

ϵ_w è la permittività relativa dell'acqua,

ϵ_p è la permittività relativa della fase sospesa,

e

$\sigma_{0.1}$ è la conduttività ionica del citoplasma.

Secondo Smith e Foster 1985, il volume escluso P deve essere aumentato del 30% nel caso di tessuti con elevato contenuto di acqua per tener conto dell'acqua legata. Di solito questa correzione non deve essere applicata nel caso di tessuti ricchi di grasso a causa della loro fase sospesa non polare. Sulla base delle equazioni sopra riportate, è possibile stimare la permittività complessa dipendente dalla frequenza nel campo al di sopra di 0,1 GHz in funzione del contenuto d'acqua (si veda in particolare la linea continua nelle figure 7A e 7B). In queste figure sono stati indicati i valori di permittività elettrica e di conduttività elettrica di cinque tessuti calcolati a partire dalle equazioni di Smith e Foster sulla base del contenuto d'acqua ottenuto a partire

dai dati di risonanza magnetica sulla base del procedimento sopra descritto.

Da quanto precede, emerge che la soluzione secondo l'invenzione consente di ottenere mappe affidabili di contenuto d'acqua a partire da dati di risonanza magnetica: in particolare, anche se gli esempi citati in precedenza di riferiscono a due semplici sezioni dove è possibile riconoscere facilmente un insieme di tessuti rappresentativi (questa scelta essendo stata dettata dalla volontà di limitare l'esposizione dei volontari durante le prove) è possibile utilizzare protocolli multi-sezione per mappare un intero volume senza aumentare i tempi di acquisizione. Naturalmente il tempo di acquisizione (circa 12 minuti per acquisire quattro diversi tempi di eco) è ridotto nel caso in cui sia disponibile una sequenza gradiente/eco ad echi multipli. Inoltre, un singolo tempo di eco può essere adeguato quando si utilizza un tempo di eco più ridotto, in modo che gli effetti della diversa ricaduta possano essere trascurati.

A partire dalle mappe di contenuto d'acqua si possono estrapolare dati di permittività. Queste mappe presentano un'elevata risoluzione spaziale. Il tutto conseguendo notevoli risparmi in termini di

tempo di operatore a tutto vantaggio della pianificazione automatica della terapia ipertermica nella pratica clinica.

Sinossi dei riferimenti citati nella descrizione

Axel L, Costantini J and Listerud J. 1987 Intensity correction in surface-coil MR imaging AJR 148 418-420.

Bondestam S, Lamminen A, Komu M, Poutanen V P., Alanen A and Halavaara J 1992 Tissue characterization by image processing subtraction: windowing of specific T1 values Magn. Reson. Imaging 10 989-995.

Borrello J A, Chenevert T L, Meter C R, Aisen A M and Glazer G M 1987 Chemical shift-based true water and fat images: regional phase correction of modified spin-echo MR images Radiology 164 531-537.

Brix G, Heiland S, Bellemann M E, Koch T and Lorenz W J 1993 MR imaging of fat-containing tissues: valuation of two quantitative imaging techniques in comparison with localized proton spectroscopy Magn. Reson. Imaging 11 977-991.

Brix G, Schad L R and Lorenz W J 1988 ¹H spectroscopic imaging using a modified dixon method Magn. Reson. Imaging 6 617-622.

Brix G, Schad L R and Lorenz W J 1990 Evaluation of proton density by magnetic resonance imaging:

phantom experiments and analysis of multiple component proton transverse relaxation Phys. Med. Biol. 35 53-66.

Condon B R, Patterson J, Wyper D, Jenkins A and Hadley D M 1987 Image non-uniformity in magnetic resonance imaging: its magnitude and methods for its correction The British J. of Radiol. 60 83-87

Dimbylow P J and Mann S M 1994 SAR calculations in an anatomically realistic model of the head for mobile communication transceivers at 900 MHz and 1.8 GHz Phys. Med. Biol. 39 1537-1553.

Dixon W T 1984 Simple proton spectroscopic imaging Radiology 153 189-194.

Ernst R R and Anderson W A 1966 Rev. sci. Instrum. 37 93.

Ford J C and Wherly F W 1991 In vivo quantitative characterization of trabecular bone by NMR interferometry and localized proton spectroscopy Magn. Reson. Med. 17 543-551.

Glover G H 1991 Multipoint Dixon technique for water and fat proton and susceptibility imaging JMRI 1 521-530.

Hornsleth S N, Mella O, Dahl O 1996 A new CT segmentation algorithm for finite difference based treatment planning systems Hyperthermic Oncology

Edited by Franconi G, Arcangeli G and Cavaliere R,
Tor Vergata Medical Physics monograph series.

James B J and Sullivan D M 1992 Direct use of CT
scans for hyperthermia treatment planning IEEE Trans.
Biomed. Eng. 39 845-851.

Kauczon H U, Brix G, Dietl B, Jarosch K, Knopp
M V and van Kaick G 1993 Bone marrow after autologous
blood stem cell transplantation and total body irra-
diation: magnetic resonance and chemical shift imag-
ing Magn. Reson. Imaging 11 965-975.

Lodes C L, Felmlee J P, Ehman R L, Sehgal C M,
Greenleaf J F, Glover G H and Gray J E 1989 Proton MR
chemical shift imaging using double and triple phase
contrast acquisition methods J. Comput. Assist.
Tomogr. 13 855-865.

Mansfield P and Morris P G 1982 Advances in Mag-
netic Resonance Supplement 2 Academic Press, New
York.

Pontalti R, Cristoforetti L and Cescatti L 1993
The frequency dependent FDTD method for multi-fre-
quency results in microwave hyperthermia treatment
simulation Phys. Med. Biol. 38 1283-1298.

Schepps J L and Foster K R 1980 The UHF and mi-
crowave dielectric properties of normal and tumor
tissues: variation in dielectric properties with

tissues water content Phys. Med. Biol. 25 1149-1159.

Song S M, Napel S, Pelc N J and Glover G H 1995 Phase unwrapping of MR phase images using poisson equation IEEE Trans. Image Processing 4 667-676.

Smith S R and Foster K R 1985 Dielectric properties of low water content tissues Phys. Med. Biol. 30 965-973.

Szumowski J, Coshhow W R and Fang L 1994 Phase unwrapping in the three-point Dixon method for fat suppression MR imaging Radiology 192 555-561.

Wherly F, Perkins T, Shimakawa and Roberts F 1987 Magn. Reson. Imaging 5 157-187.

Wicks D A G, Barker G J and Tofts P S 1993 Correction of intensity nonuniformity in MR images of any orientation Magn. Reson. Imaging 11 183-196.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per ottenere mappe di permittività elettrica a partire da immagini di risonanza magnetica, caratterizzato dal fatto che comprende le operazioni di:

- sottoporre dette immagini di risonanza magnetica ad un'analisi quantitativa del contenuto di acqua di singole regioni delle immagini stesse, così da creare corrispondenti prime mappe indicative di rispettivi valori di contenuto d'acqua, e

- associare ai valori di contenuto d'acqua di dette prime mappe rispettivi valori di permittività elettrica, generando seconde mappe corrispondenti a dette mappe di permittività elettrica.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, applicato ad immagini contenenti parti relative a tessuti grassi, caratterizzato dal fatto che comprende inoltre le operazioni di:

- localizzare detti tessuti grassi nell'ambito di dette immagini così da identificare, nelle immagini stesse, rispettive regioni (pixel) di tessuto grasso, e

- determinare, per dette rispettive regioni di tessuto grasso, rispettivi valori del contenuto di acqua da utilizzare per l'associazione a rispettivi

valori di permittività elettrica.

3. Procedimento per ottenere mappe di contenuto d'acqua a partire da immagini di risonanza magnetica, caratterizzato dal fatto che dette immagini vengono sottoposte ad almeno una delle seguenti operazioni:

- acquisizione tramite echi multipli con successiva elaborazione pixel-per-pixel con assunzione di decadimento nel tempo del segnale quale singola funzione esponenziale ed adattamento a tale funzione dell'intensità del segnale diversi tempi di eco in vista dell'estrapolazione di un'immagine tempo di eco nullo esente da effetti di rilassamento,

- localizzazione, nell'ambito di detta immagine, di eventuali tessuti grassi e conseguente identificazione, nelle immagini stesse, di rispettivi pixel di tessuto grasso con successiva determinazione, per detti pixel di tessuto grasso, di rispettivi valori del contenuto di acqua, e

- correzione contro disuniformità spaziali;

- le immagini sottoposte ad almeno una di dette operazioni definendo una mappa indicativa del contenuto di acqua di singole regioni di dette immagini di risonanza magnetica.

4. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che, in presenza di acquisizione

tramite echi multipli, dette immagini vengono acquisite tramite una sequenza gradiente-eco così da acquisire immagini ponderate rispetto alla densità protonica.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 2 o la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che detti tessuti grassi vengono localizzati tramite segmentazione sulla base di un'operazione di sogliatura.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 2 e la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che detta operazione di sogliatura viene seguita dall'assegnazione di valori di permittività elettrica tabulati alla regione segmentata.

7. Procedimento secondo la rivendicazione 2 o la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che detti rispettivi valori del contenuto di acqua di detti pixel di tessuto grasso viene realizzato tramite la tecnica di visualizzazione dello spostamento chimico (CSI).

8. Procedimento secondo la rivendicazione 6 o la rivendicazione 7, caratterizzato dal fatto che detta sogliatura viene effettuata acquisendo due immagini (M1, M2) corrispondenti a segnali di grasso rispettivamente iperintenso (M1) e ipointenso (M2), sottraendo quindi una (M2) di dette immagini dall'altra (M1)

ed effettuando quindi detta sogliatura sull'immagine di differenza.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che, quale fenomeno di spostamento chimico, viene rivelata la modulazione di ampiezza del segnale indotta dallo spostamento chimico.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che comprende l'operazione di rivelare l'intensità del segnale in funzione del tempo di sfasamento, $I(TE)$ espressa secondo la relazione

$$I(TE) = \left| \sum_i I_i \right| = \sqrt{\sum_i \sum_j I_i I_j \cos\{\Delta\omega_{ij} TE + \Delta\Phi_{ij}\}} \quad [1.1]$$

dove I_i è il segnale di quadratura della i -esima componente spettrale, $\Delta\omega_{ij}$ è la differenza di frequenza fra le componenti i ed j e $\Delta\Phi_{ij}$ è la fase iniziale fra la componente i -esima e la componente j -esima.

I_i è esprimibile come

$$I_i = I_0 \exp(-TE/T_{2i}^*) \quad [1.2]$$

e rappresenta l'ampiezza del modulo del segnale del pesato T_{2i}^* della i -esima componente, con la sommatoria che si estende su tutte le componenti spettrali.

11. Procedimento secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che comprende l'operazione di prendere in considerazione solo la componente spettrale dell'acqua ed una componente spettrale relativa al grasso, attuando una stima sulla base di immagini

acquisite su una pluralità di tempi di eco (TE) effettuando quindi un adattamento multiparametrico in base a una curva non lineare, calcolando quindi le immagini del contenuto di acqua dei tessuti.

12. Procedimento secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che detta correzione contro le disuniformità spaziali viene effettuata:

- preparando un fantoccio uniforme,
- acquisendo le immagini di detto fantoccio uniforme e dell'oggetto di cui si vogliono ottenere dette mappe di contenuto di acqua in una pluralità di identiche posizioni spaziali per una pluralità di valori di tempo di eco, e

- dividendo l'una rispetto all'altra l'immagine del fantoccio e l'immagine dell'oggetto.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 14, caratterizzato dal fatto che prima di detta divisione, dette immagini del fantoccio uniforme e dell'oggetto di cui si vogliono ottenere dette mappe di contenuto d'acqua vengono sottoposte ad almeno una fra le seguenti operazioni:

- filtraggio contro il rumore, e
- correzione dell'intensità del segnale in funzione del fattore T_2^* .

14. Sistema automatico per ottenere mappe di conte-

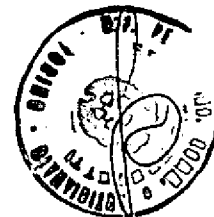
nuto d'acqua e/o di permittività elettrica da immagini di risonanza magnetica, caratterizzato dal fatto che comprende:

- mezzi rilevatori (1) di risonanza magnetica suscettibili di generare segnali corrispondenti a dette immagini di risonanza magnetica, e

- mezzi elaboratori (2) sensibili a detti segnali corrispondenti alle immagini di risonanza magnetica e programmati per attuare il procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 15.

Il tutto sostanzialmente come descritto ed illustrato e per gli scopi specificati.

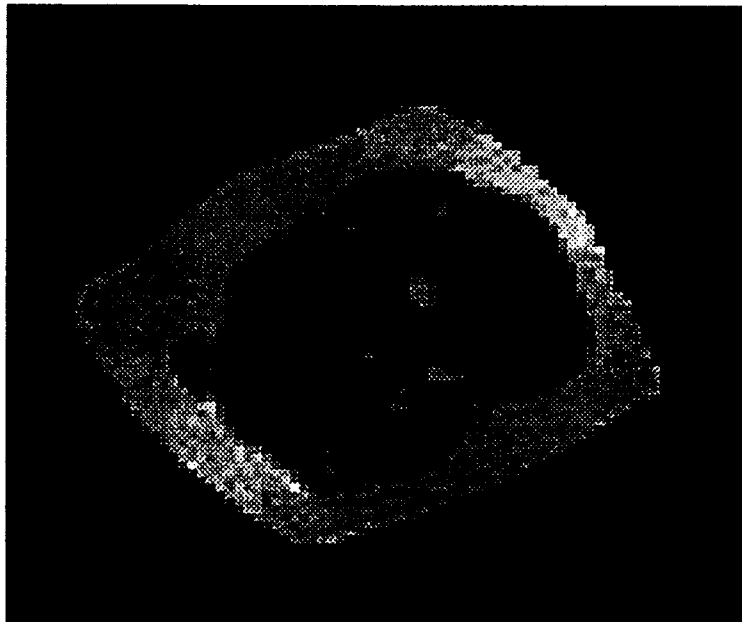
PER INCARICO
Giuseppe Quinterno
Ing. Giuseppe QUINTERNO
N. iscriz. ALBO 257
(la proprio e per gli altri)



JACOBACCI & PERANI S.p.A.

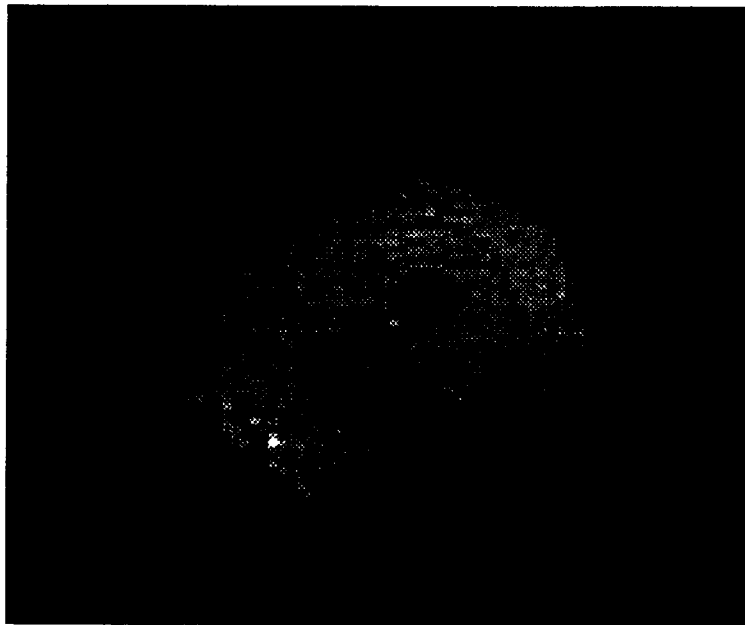
T096A 00.1089

FIG. 1A



Ing. Giuseppe QUINTERNO
Via ... ALBO 257
No ... per gli altri

FIG. 1B

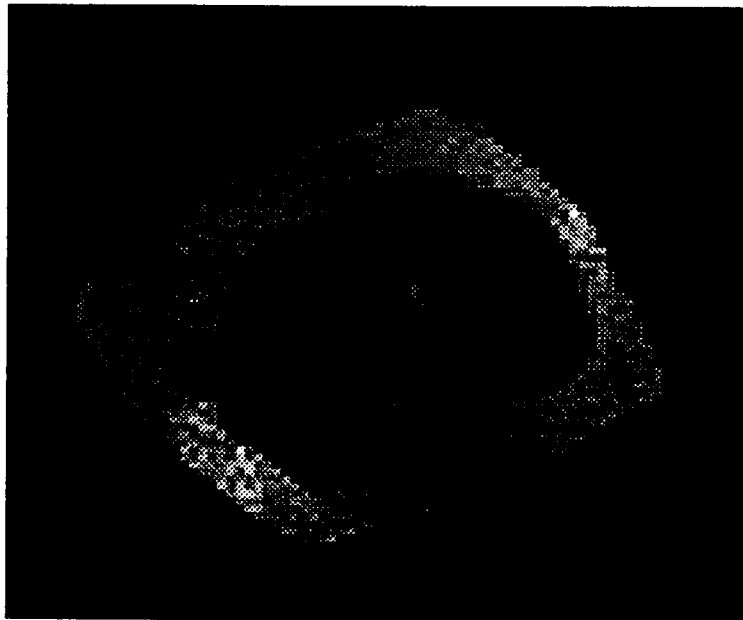


A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'G' followed by a cursive name.

Ing. Giuseppe QUINTERNO
N. iscriz. ALBO 257
per proprio e per gli altri

T096 A00 1089

FIG. 1C



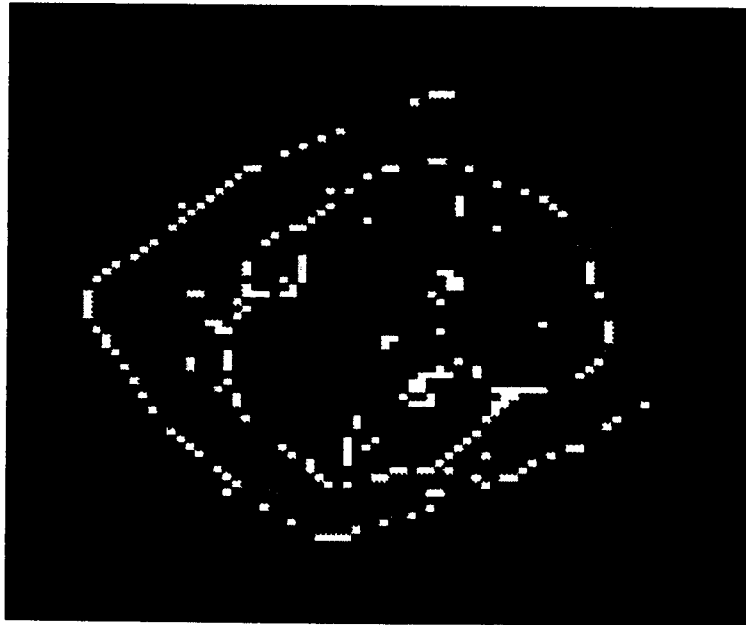
A handwritten signature or mark, possibly a stylized letter 'G' or a similar symbol, located in the lower right quadrant of the page.

Ing. Giuseppe C. TENNO

N. Ispriz. ALBO 157

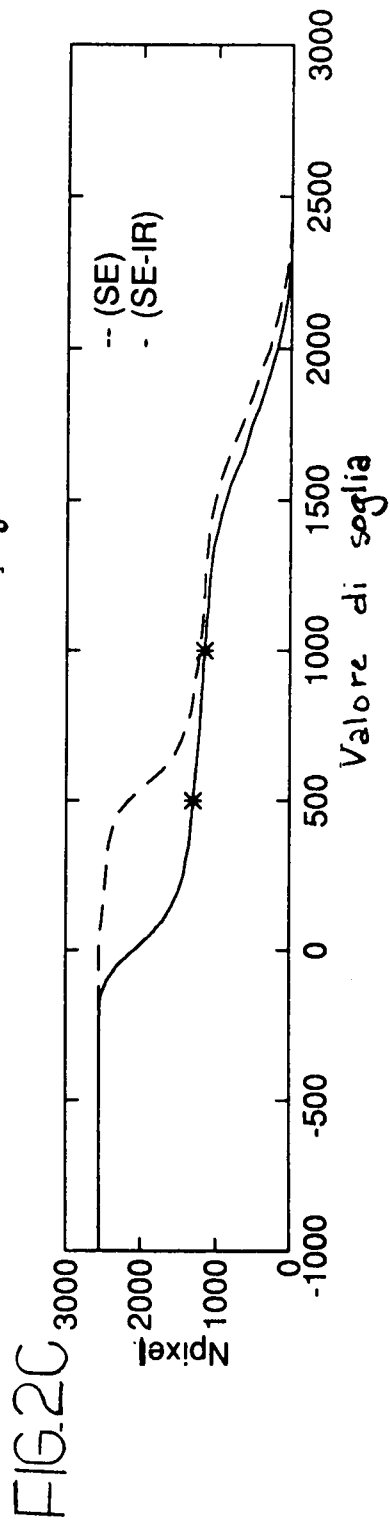
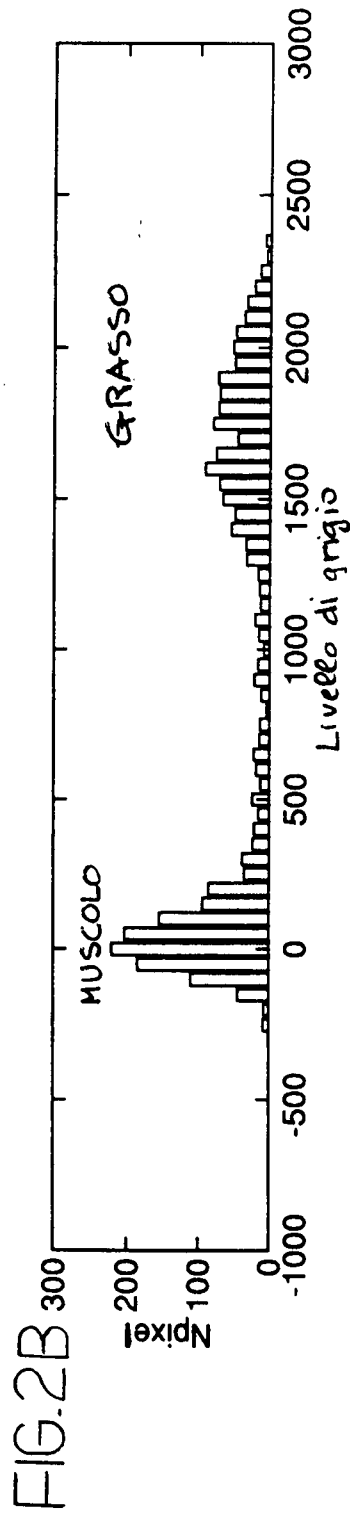
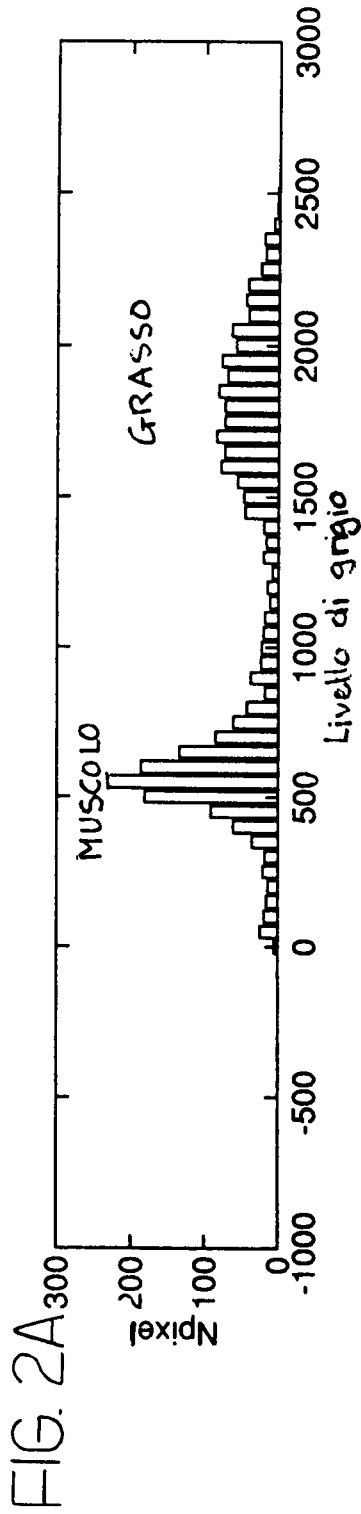
A handwritten signature in black ink, located below the printed name of the engineer.

FIG. 1D



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'G. Quinterno', located in the bottom right corner of the page.

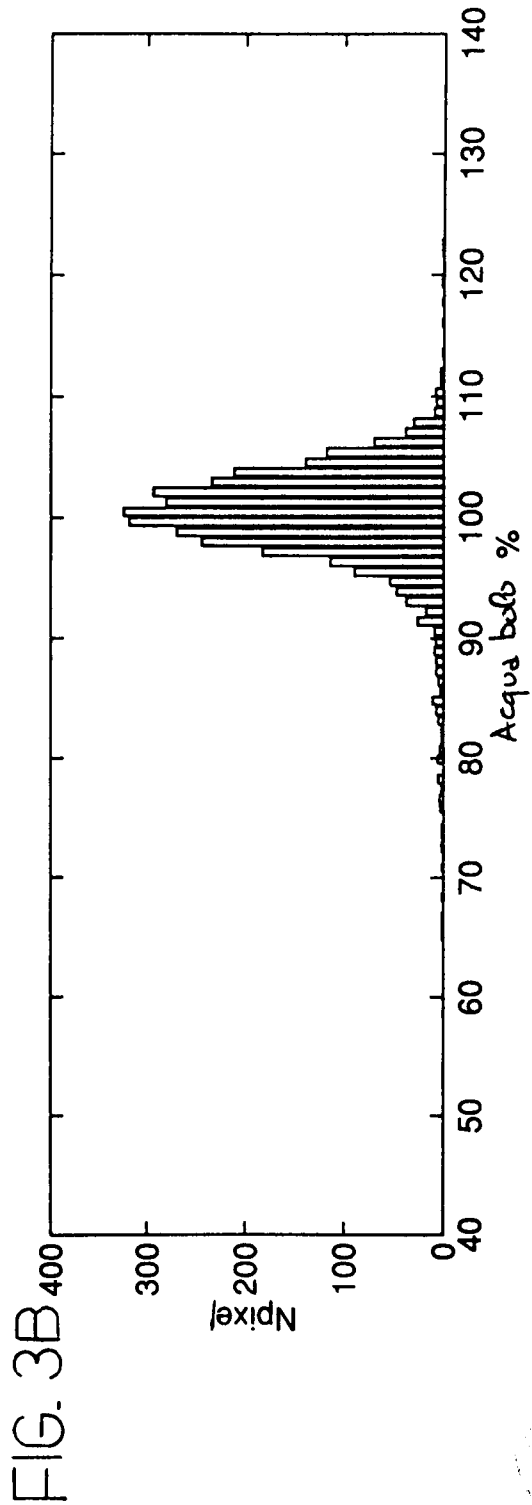
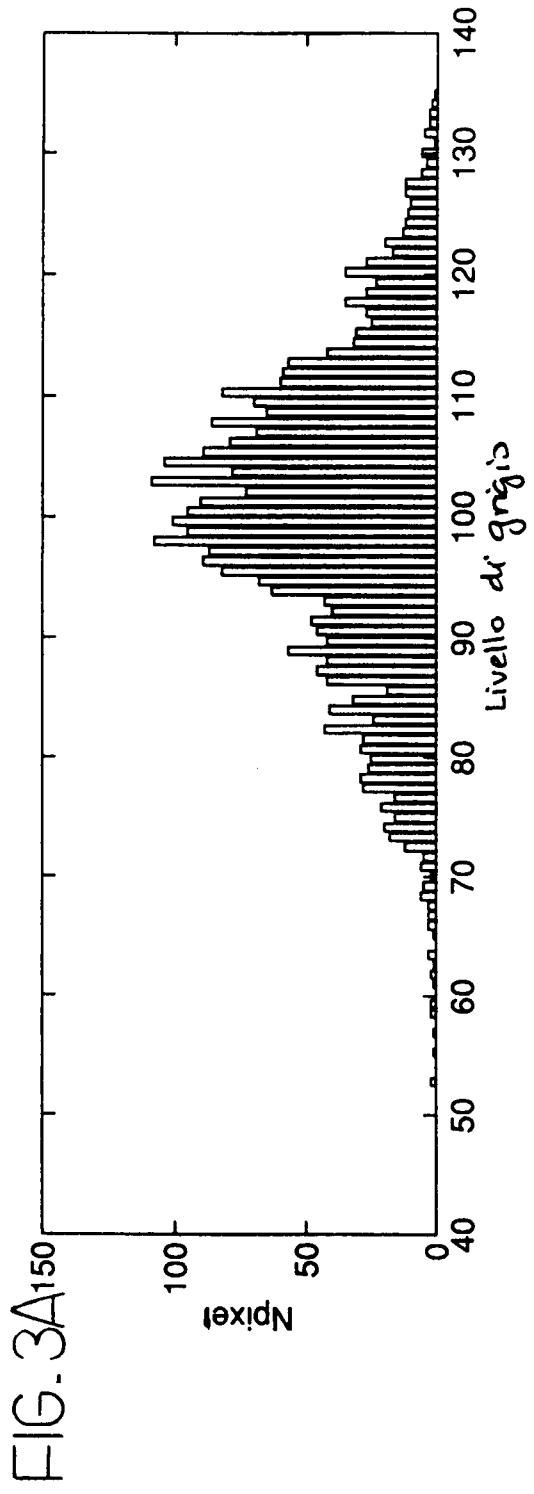
Ing. Giuseppe **QUINTERNO**
N. Iscrit. ALBO 257
Ha proposto e per gli altri



Ing. Giuseppe CIGENTRINO

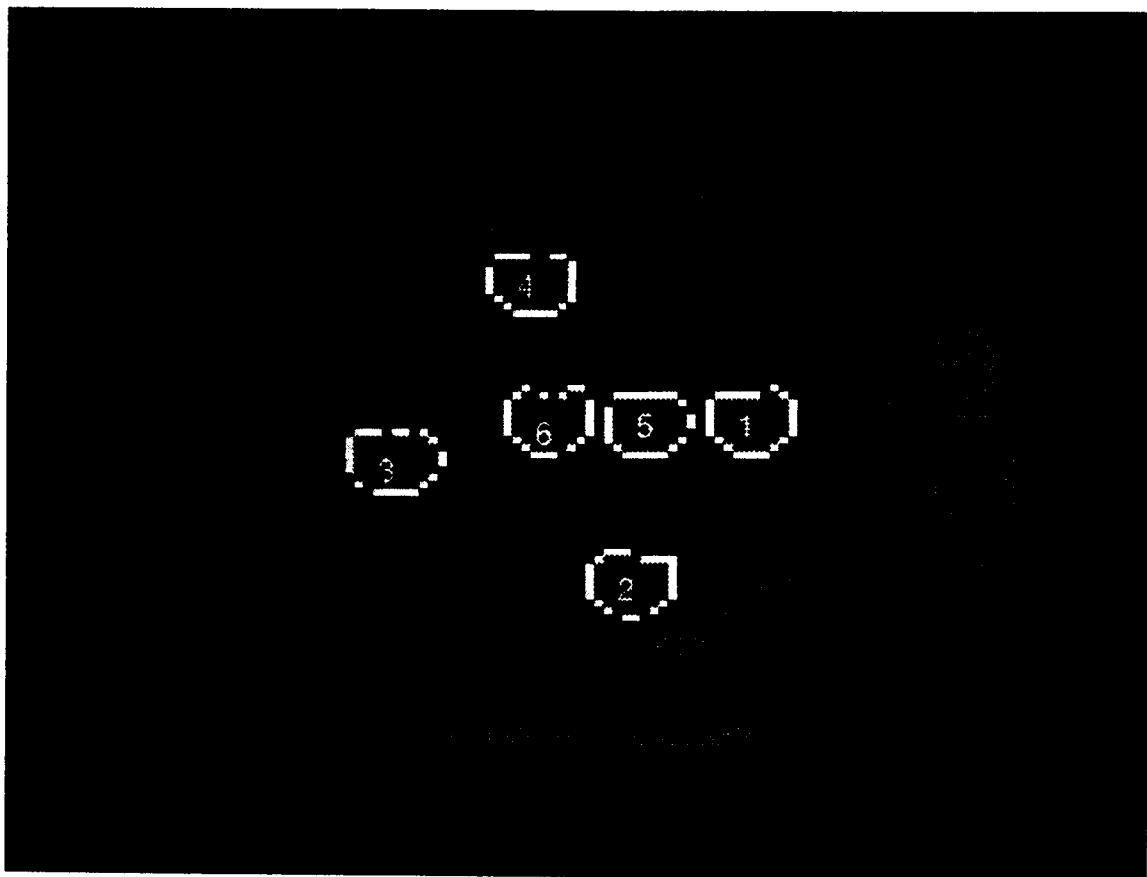
N. iscriz. ALBO 257

Ilia proprio e per gli altri



Ing. *[Signature]* INTERNO
lib. proprio e per gli altri

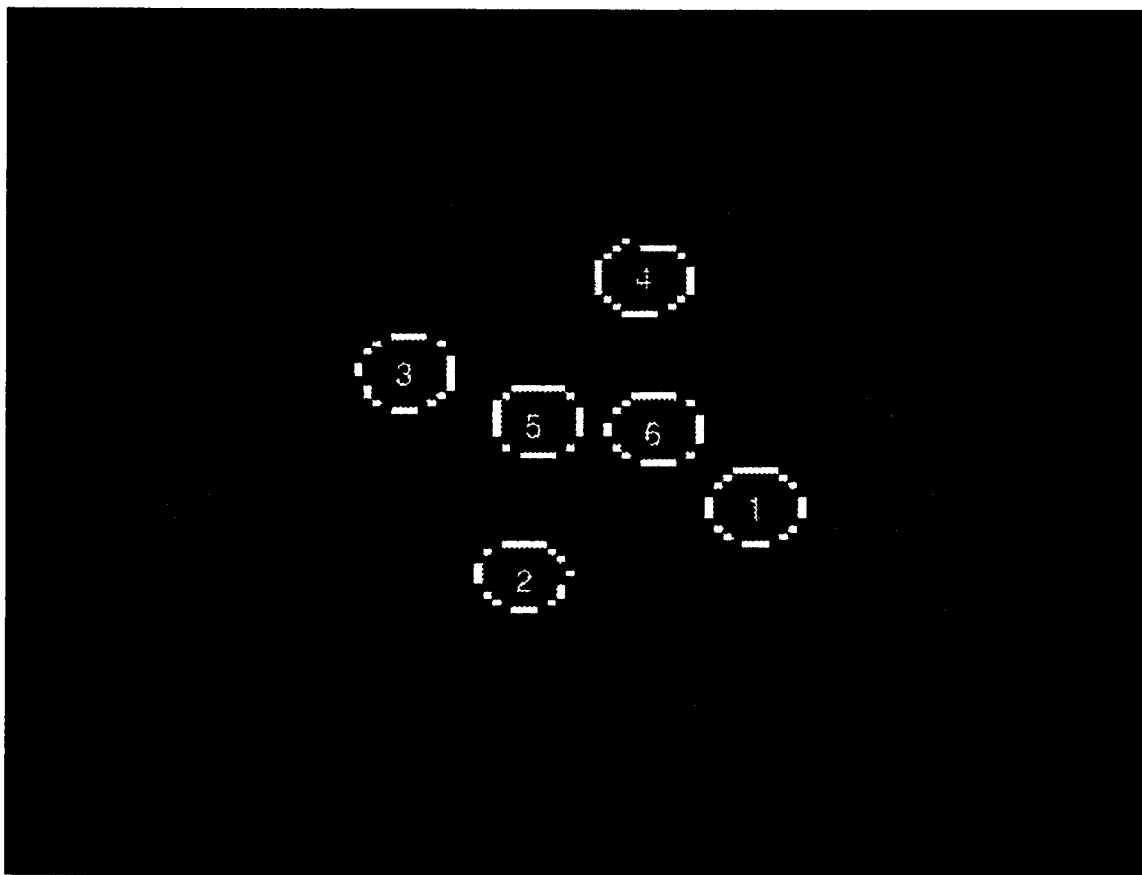
FIG. 4A



Ing. Giuseppe QUINTERNO
N. iscriz. ALBO 257
Giuseppe Quintero

T096A001084

FIG. 4B

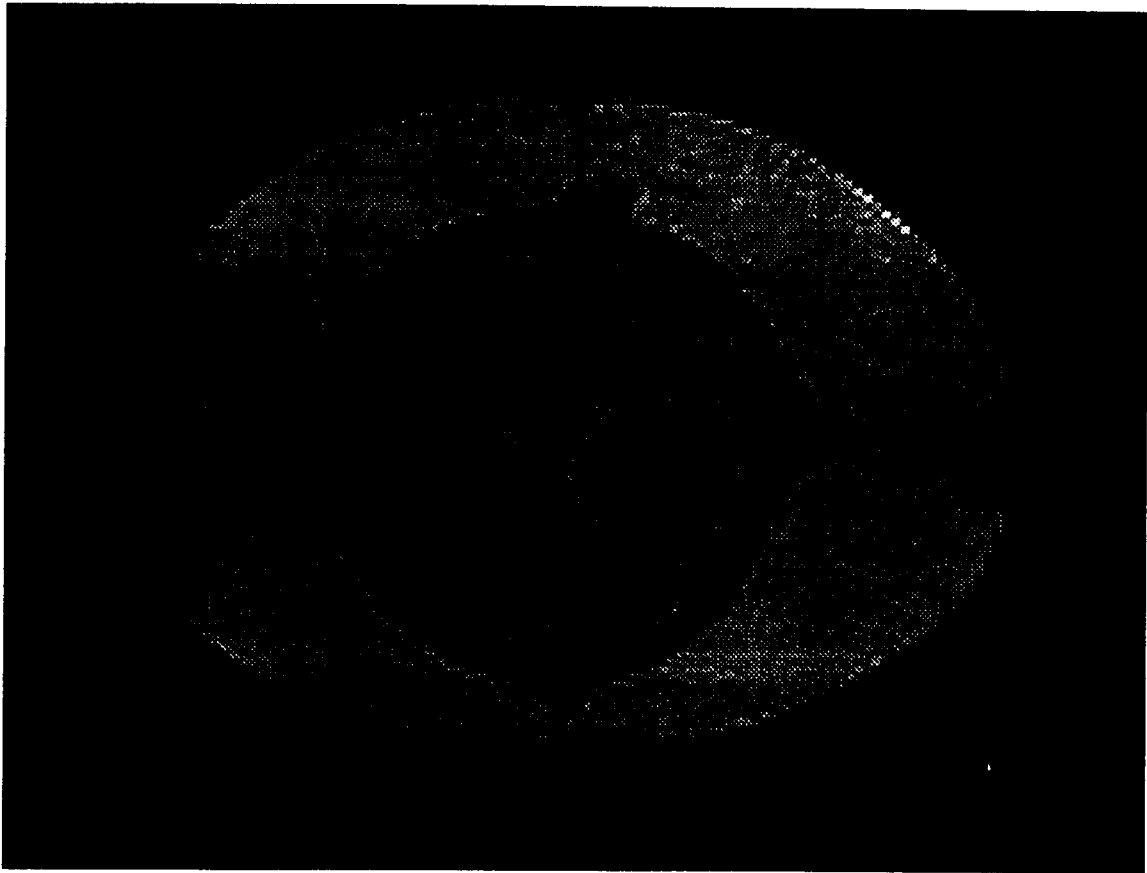


Ing. GIULIO QUARTIERNO

N. iscriz. ALBO 857

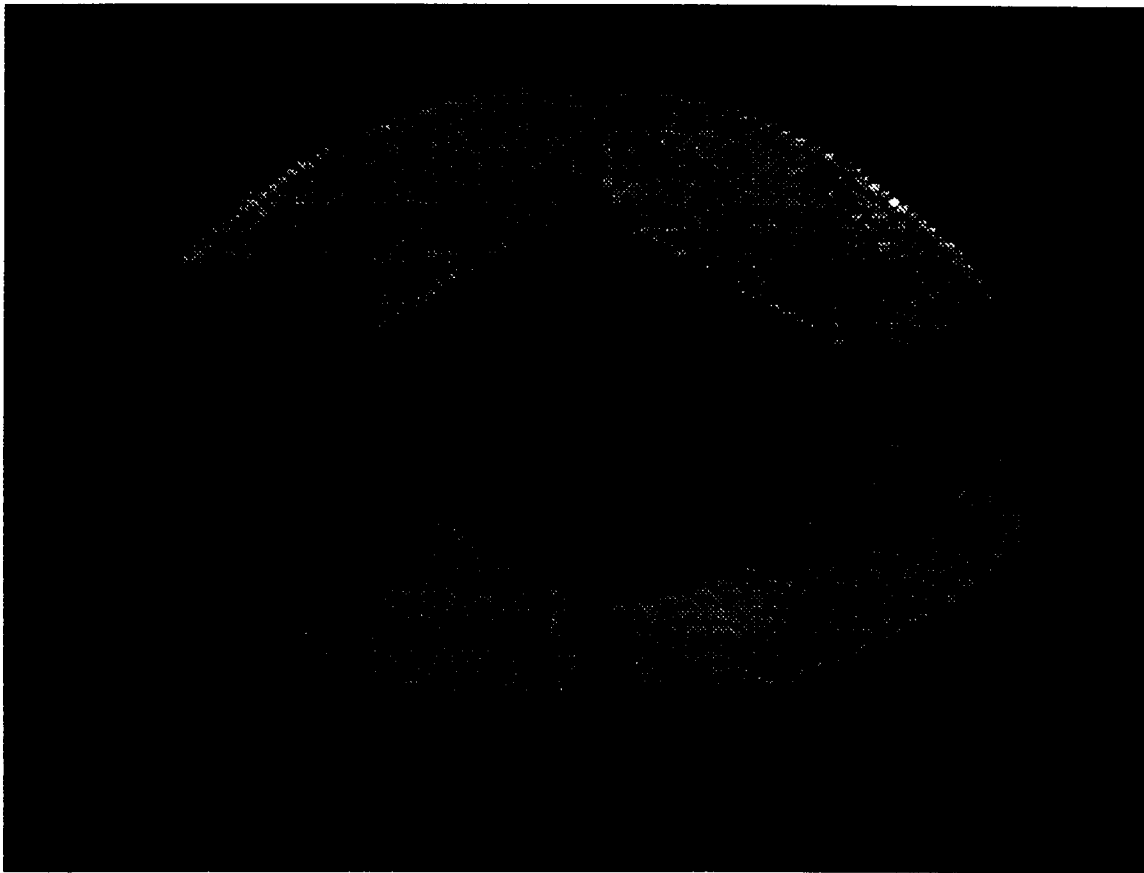
Giulio Quartierno

FIG. 5A



A handwritten signature or set of initials, possibly 'P', written in black ink on the right side of the page.

FIG. 5B

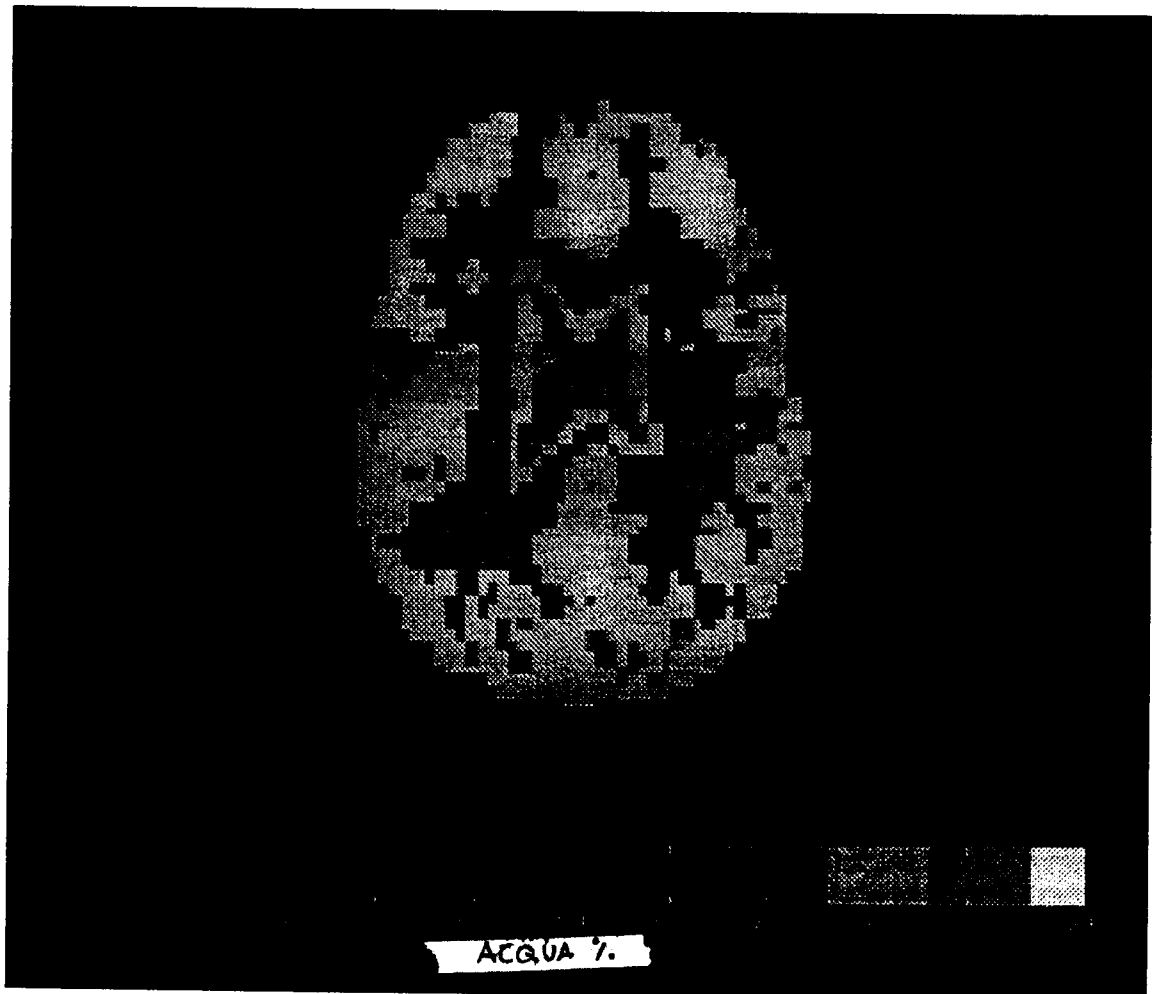


Ing. Giuseppe **QUINTERNO**

Iscriz. ALBO 257

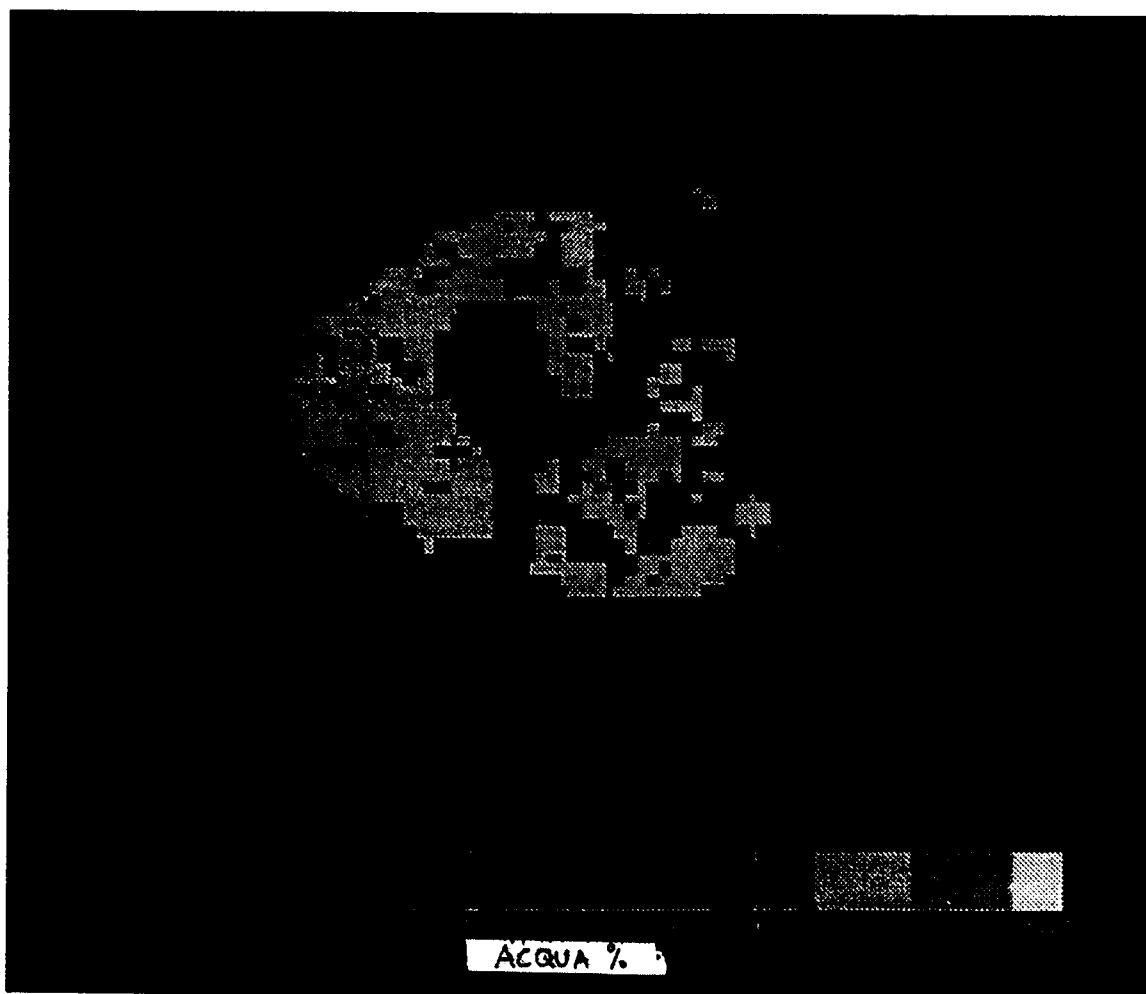
via ...

FIG. 6A



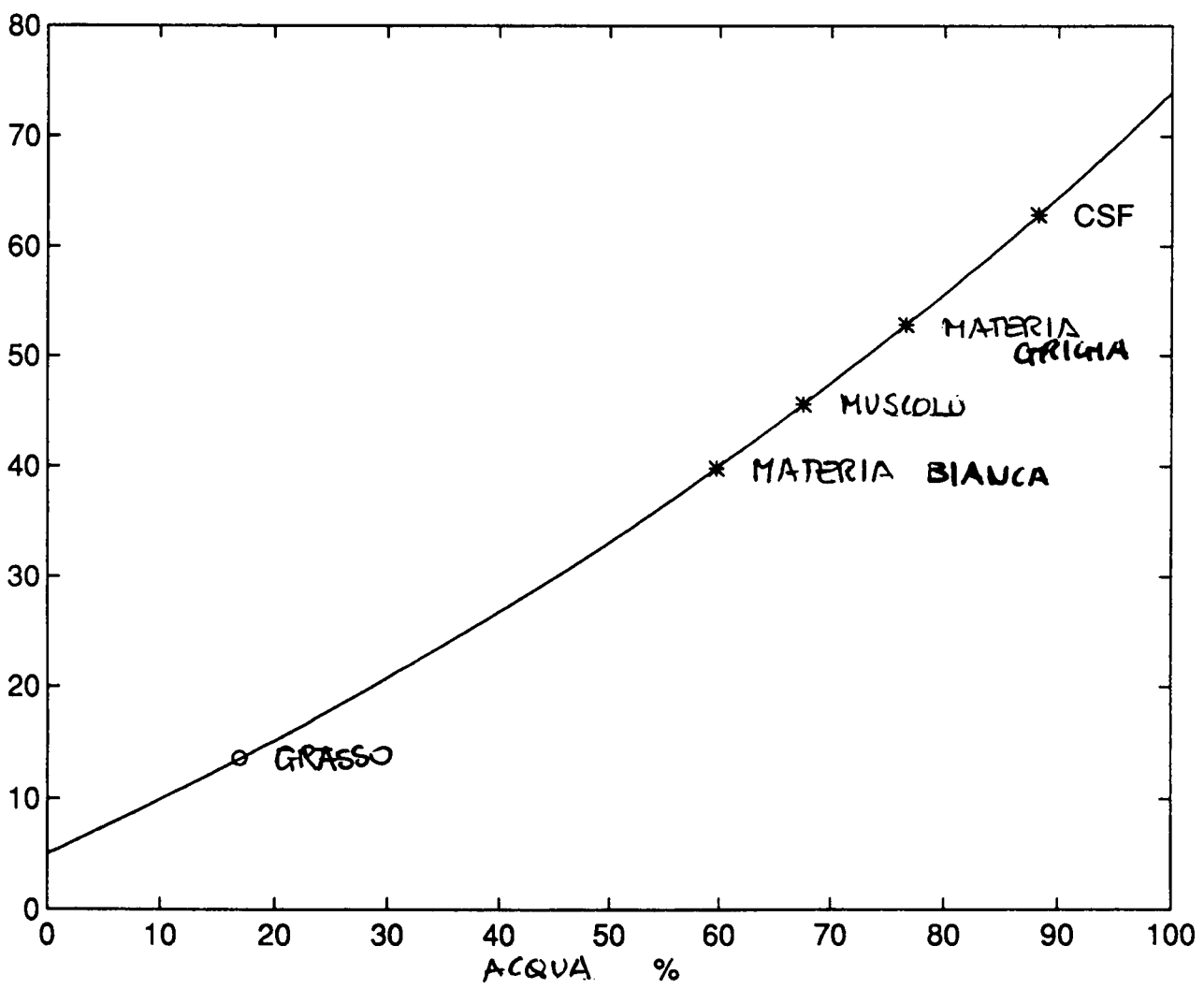
Ing. Giuseppe QUINTERNO
N. Iscritt. ALBO 257
Da proprio e per gli altri

FIG. 6B



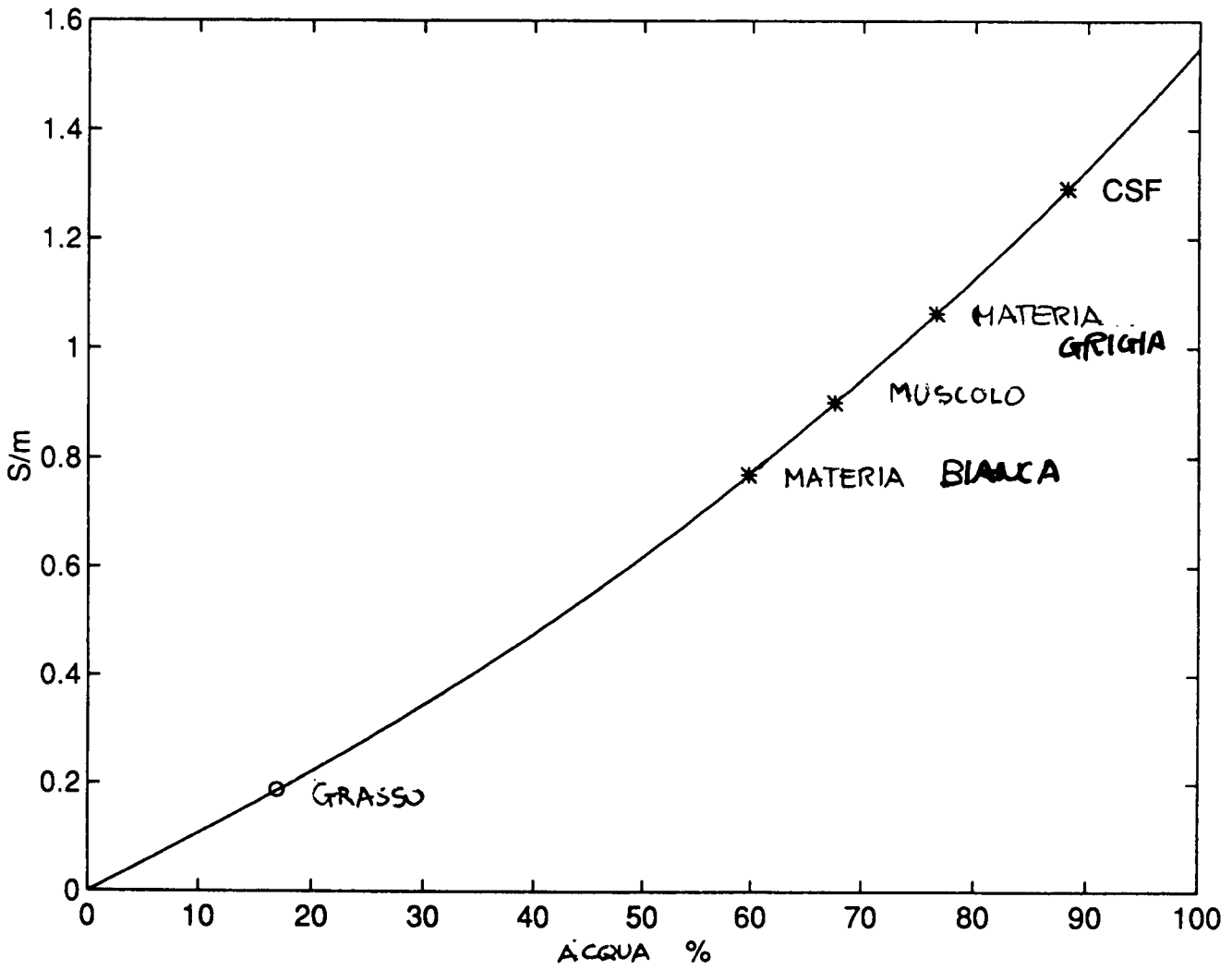
Ing. GIUSEPPE GIUNTERNO
N. 130/12. ALBO 257
Giuseppe Giunterno

FIG. 7A



Ing. Giulio Quinterno
N. 100/24 ANS. 0157
proprio e per gli altri

FIG. 7B



Ing. GIULIO BENTONERNO
N. 257 ALBO 257
Giulio Bentonerno

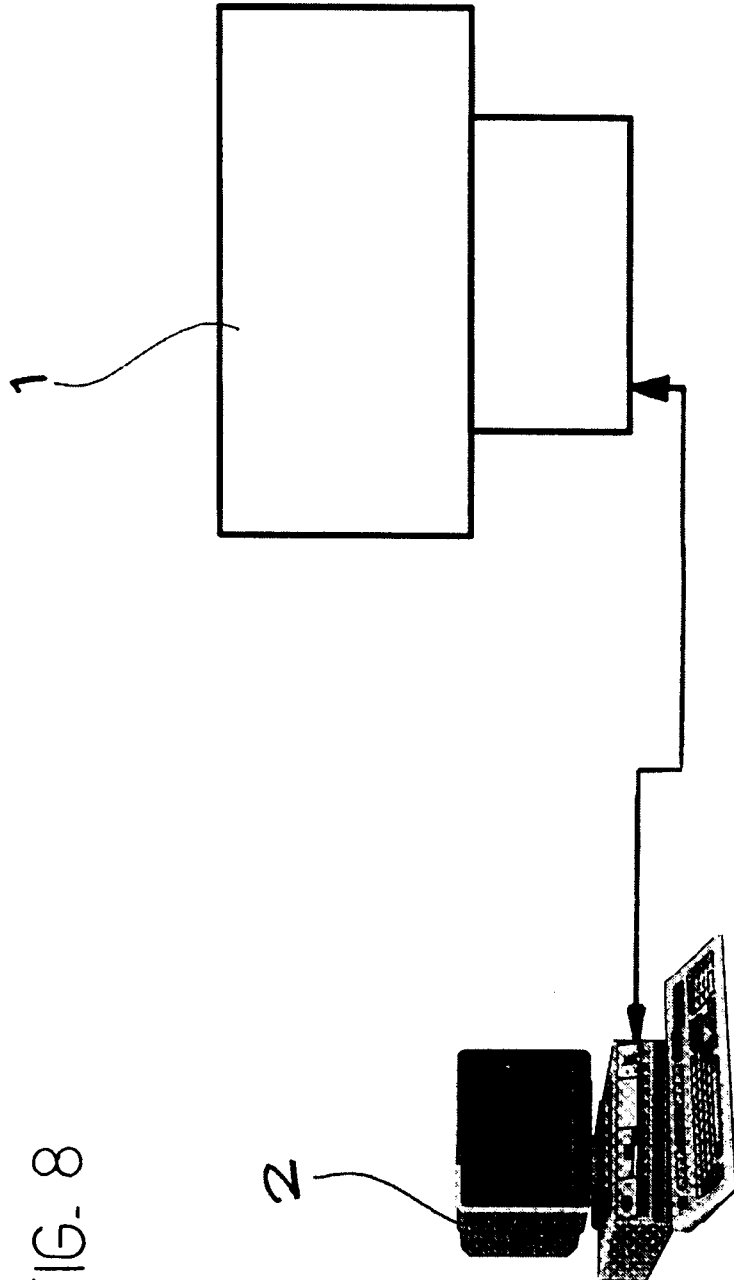


FIG. 8

Ing. **CARLO QUINTERNO**
Aut. Min. ALBO 257
via ... e ...