

УДК 539.143.43: 543.422.25

© Ю. И. Неронов, В. К. Иванов

## СПОСОБ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИФФУЗИИ АТОМОВ ГАДОЛИНИЯ В ВОДЕ С ПОМОЩЬЮ ЯМР-ТОМОГРАФА

Предложен метод определения коэффициента диффузии атомов гадолиния в составе комплекса Gd-DTPA в воде с помощью ЯМР-томографа. Метод основан на влиянии неспаренных электронов гадолиния на интенсивность ЯМР-сигналов от протонов воды. Диффузия наблюдалась одновременно в двух частях U-образной трубки с помощью регистрации интенсивности ЯМР-сигналов в зависимости от времени. Для коэффициента диффузии Gd-DTPA получена оценка:  $D(\text{Gd-DTPA}) = (2.4 \pm 0.3) \times 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$  при температуре  $(22 \pm 2)$  градуса Цельсия.

### ВВЕДЕНИЕ

Способ визуализации мягких тканей живого организма с помощью МР-томографии широко применяется в клинической практике для диагностики самых разных патологических отклонений из-за неинвазивности данного метода и более высокого контрастного отличия соседствующих тканей. В то же время далеко не все диагностические задачи могут быть решены с помощью МР-томографии в условиях естественной контрастности.

В настоящее время наиболее широко распространенным веществом для повышения контрастности МР-томографии является препарат Магневист фирмы "Шеринг". Активным центром препарата Магневист является атом гадолиния в составе гадопентетата демеглимина (Gd-DTPA), растворенного в воде. Благодаря наличию семи неспаренных электронов атом гадолиния проявляет ярко выраженные парамагнитные свойства, в десятки раз снижая время релаксации T1 протонов воды. При удобном для практического использования ускоренном режиме накопления томографического изображения короткое время релаксации T1 приводит к увеличению интенсивности ЯМР-сигнала от тех органов и тканей, в которые достаточно быстро может проникать Gd-DTPA.

Широкое применение препарата Магневист в клинической практике обуславливает высокий интерес к его различным свойствам, одним из которых является коэффициент диффузии Gd-DTPA при низких концентрациях в воде. Оценке коэффициента диффузии Gd-DTPA в воде и посвящена данная работа.

Предлагаемый метод измерения коэффициента диффузии Gd-DTPA в воде с помощью ЯМР-томографа основывается на влиянии атомов гадолиния на интенсивность ЯМР-сигнала. Процесс диффузии наблюдается с помощью ЯМР-

томографа в образце известной формы. При этом регистрировался график зависимости интенсивности ЯМР-сигнала в двух частях U-образной трубки в зависимости от времени. Наблюдения завершаются, когда сигнал в различных частях будет одинаковым, т. е. молекулы Gd-DTPA будут распределены в растворе равномерно.

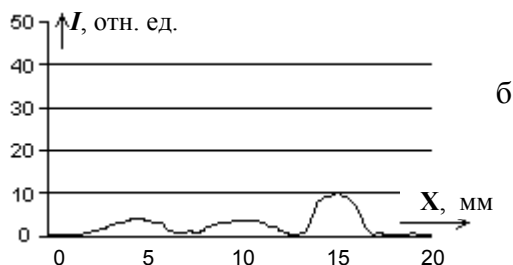
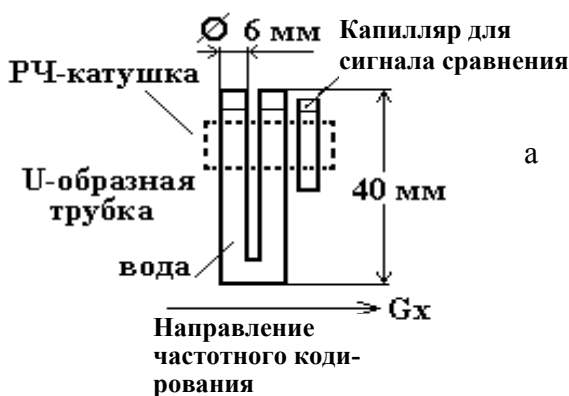
Затем процесс хаотического перемещения некоторого числа частиц в таком же объеме моделируется на ЭВМ, при этом составляется график числа частиц в разных частях пробирки в зависимости от числа итераций. Номер итерации в данном случае аналогичен времени. Наблюдение завершается, когда число частиц в разных частях виртуальной пробирки оказывается одинаковым. Из сопоставления результатов эксперимента и моделирования можно оценить коэффициент диффузии.

### ОПИСАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА

Процесс диффузии наблюдался с помощью мини-ЯМР-томографа, созданного на кафедре измерительных технологий и компьютерной томографии Санкт-Петербургского государственного университета информационных технологий, механики и оптики [1], с помощью которого доступны для исследования образцы с линейными размерами до 20 мм. Для эксперимента была изготовлена U-образная трубка, представленная на рис. 1.

В данном случае не требовалось накопления двумерного изображения плоскости, а была достаточна одномерная регистрация. При этом использовались один градиент магнитного поля и одномерное преобразование Фурье, что увеличивало на порядок скорость регистрации данных.

Линейный градиент магнитного поля прикладывался вдоль двух колен U-образной трубки. При этом величина градиента была подобрана так,

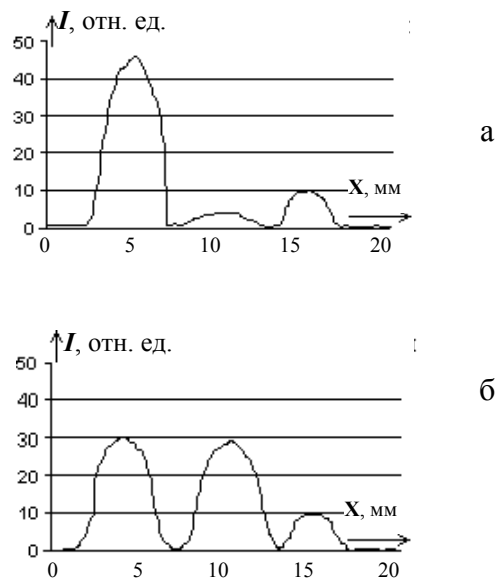


**Рис. 1.** U-образная трубка в ЯМР-анализе (а) и распределение интенсивности ЯМР-сигнала до введения контрастного вещества Gd-DTPA (б)

чтобы два ЯМР-сигнала от разных колен U-образной трубки не перекрывались.

Так как диффузия — длительный процесс, занимающий несколько дней, то параметры томографа (например, коэффициент усиления, условия резонанса) могут изменяться за время эксперимента. Для учета влияния возможных изменений параметров томографа рядом с исследуемой пробиркой был помещен герметично закрытый капилляр, заполненный водой с небольшим количеством парамагнитной соли  $\text{CuSO}_4$  для уменьшения времени релаксации протонов воды. Сигнал от этого капилляра использовался как контрольный для коррекции и обеспечения одинакового масштаба амплитуд ЯМР-сигналов при длительной регистрации диффузии гадолиния.

Мини-ЯМР-томограф работал в режиме: запуск 90-градусного импульса; оцифровка суммарных ЯМР-сигналов (от трех пробирок); выполнение фурье-преобразования и представление на экране монитора распределения интенсивности сигналов по оси X. Причем через каждые 0.2 секунды запуск 90-градусных импульсов повторялся с представлением данных на экране монитора.



**Рис. 2.** Распределение интенсивности ЯМР-сигналов: а — в начале и б — в конце регистрации диффузии атомов гадолиния

При частоте запуска 90-градусных импульсов через 0.2 секунды ЯМР-сигналы от чистой воды в U-образной трубке были уменьшены примерно на порядок из-за частичного насыщения протонной спиновой системы. На рис. 1, б представлено распределение интенсивности сигналов вдоль оси X до введения Gd-DTPA.

Для старта диффузионного процесса в левую часть исследуемой пробирки с помощью шприца с тонкой иглой опускали небольшое количество препарата фирмы "Шеринг" с Gd-DTPA (каплю объемом 0.2–0.3 мм<sup>3</sup>). Причем мы использовали минимальное количество атомов гадолиния с таким расчетом, чтобы зависимость интенсивности ЯМР-сигнала от количества Gd-DTPA была близка к линейной.

В ходе предварительных исследований было установлено, что за счет конвекционного массопереноса, возникающего после падения капли с Gd-DTPA, в левой части пробирки атомы гадолиния распределяются примерно равномерно в области регистрации за короткое время (несколько секунд). Область регистрации находилась внутри радиочастотной индуктивности и отмечена на рис. 1 как РЧ-катушка. Поэтому с учетом длительного времени наблюдения процесса диффузии в данном эксперименте мы допускали, что Gd-DTPA достаточно равномерно распределяется в левой части пробирки в пределах области регист-

рации после введения. На рис. 2, а представлено распределение интенсивности ЯМР-сигнала вдоль оси  $X$  в течение первой минуты после введения Gd-DTPA. Далее интенсивность ЯМР сигнала в левой части пробирки медленно убывала, а в правой части интенсивность соответственно возрастала из-за диффузии Gd-DTPA.

Эксперимент проводился в течение  $\approx 200$  часов при комнатных температурах:  $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$ . При этом прибор оставался включенным. Контроль за показаниями прибора экспериментаторы обеспечивали с помощью удаленного компьютера, который через телефонную связь был соединен с компьютером томографа.

Графический режим удаленного компьютера позволял контролировать и изменять настройку аппарата и просматривать интенсивность трех ЯМР-сигналов. В конце эксперимента интенсивности в обеих частях пробирки сравнялись. На рис. 2, б представлено распределение интенсивности ЯМР-сигнала вдоль оси  $X$  в конце эксперимента. По результатам эксперимента были построены графики (рис. 3) зависимости отношения площадей сигналов от левой части пробирки  $I_1(t)$  (спадающая кривая) и правой части пробирки  $I_2(t)$  к площади сигнала от контрольной ампулы. Как видим, изменение интенсивности сигналов  $\Delta I$  для двух частей U-образной трубки достаточно хорошо соответствует экспоненциальной зависимости:

$$\Delta I_1(t) = I_1 \exp(-t/T_d), \quad (1)$$

$$\Delta I_2(t) = I_2 [1 - \exp(-t/T_d)],$$

где  $T_d$  — характерная постоянная времени, зависящая от скорости процесса диффузии и от параметров U-образной трубки.

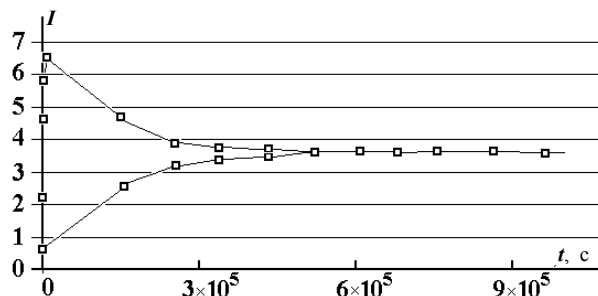


Рис. 3. Изменение интенсивности ЯМР-сигналов  $I/I_0$  в относительных единицах в зависимости от времени для левой и правой частей U-образной трубки

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ХАОТИЧЕСКИХ ПЕРЕМЕЩЕНИЙ

Для учета геометрических параметров U-образной трубки был выполнен расчетный эксперимент с хаотическим движением частиц в пределах доступного объема. Причем моделирование хаотического движения проводилось для 10 000 частиц, изначально равномерно распределенных в левой части пробирки, и считалось, что 3000 из них находятся в зоне регистрации.

В ходе одной итерации каждая частица смещалась на  $r = 0.005$  см в случайном направлении в пределах U-образной трубки. Если вектор случайного  $i$ -го перемещения частицы пересекал стенку U-образной трубки, то новое  $(i + 1)$ -е положение частицы находилось с учетом отражения от стенки. Величина единичного смещения была выбрана произвольно с тем расчетом, чтобы она была минимальна при сохранении приемлемого времени моделирования с использованием современного персонального компьютера (около суток).

В процессе моделирования подсчитывалось число частиц в разных частях пробирки. Моделирование было прекращено, когда число частиц в разных частях пробирки стало одинаковым. По результатам моделирования были построены графики (рис. 4) зависимостей числа частиц от времени для двух участков пробирки, которые соответствуют положению радиочастотной катушки. Как видим (рис. 4), эти зависимости также хорошо описываются экспоненциальными функциями типа (1), в которых параметру "время" соответствует число итераций.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФУЗИИ

Коэффициент диффузии ( $D$ ) определяется соотношением Эйнштейна:

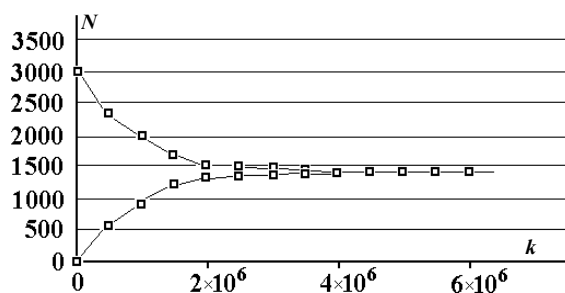


Рис. 4. Изменение числа частиц  $N$  в зависимости от числа шагов  $k$  случайных смещений для левой и правой частей U-образной трубки в модельном эксперименте

$$D = \frac{r^2}{6t}, \quad (2)$$

где  $r^2$  — среднеквадратичный пробег частицы;  $t$  — время, в течение которого частица совершила этот пробег.

При моделировании нам было известно  $r = 0.005$  см, но не известно  $t$ , т. к. оно учитывалось в условных единицах — итерациях. При совмещении экспериментальных кривых и кривых расчетного эксперимента можно определить, какому времени соответствует итерация. Например, из экспериментального графика видно, что интенсивности сигнала от левой и правой частей пробирки сравнялись через  $\approx 500\,000$  секунд от начала эксперимента. Из модельного графика видно, что число частиц в левой и правой частях пробирки сравнялись через  $\approx 4 \times 10^6$  итераций от начала моделирования. Из совмещения графиков и требования совпадения показателей экспонент можно определить, что одной итерации со смещением на  $r = 0.005$  см соответствует примерно 0.18 с реального эксперимента.

Подставляя эти данные в формулу для коэффициента диффузии (2), получим

$$D(\text{Gd-DTPA}) = (2.4 \pm 0.3) \times 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}.$$

Для более точного определения коэффициента диффузии потребуется термостатирование образца.

Отметим, что полученная величина для  $D(\text{Gd-DTPA})$  примерно соответствует коэффициенту самодиффузии протонов в воде:  $D(\text{H}_2\text{O}) \approx 2.2 \times 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$  при 25 градусах Цельсия. На первый взгляд это соответствие может казаться странным, поскольку масса молекул Gd-DTPA

значительно больше массы одной молекулы воды. Однако в воде молекулы воды связаны между собой водородными связями. Кроме этого, в данном случае мы использовали предельно низкое содержание Gd-DTPA в растворе и структура воды проявляет свои аномальные свойства. В справочной литературе [2] отмечается высокая подвижность именно малых примесей в воде. Например, для HCl коэффициент диффузии в воде изменяется от  $2.2 \times 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$  до  $3.4 \times 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$  в зависимости от уменьшения концентрации.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов В.К., Неронов Ю.И., Иванов В.А. Мини-ЯМР-томограф кафедры Измерительных технологий и компьютерной томографии СПбГУ ИТМО // Научно-технический вестник СПбГУ ИТМО. 2001. Вып. 3. С. 201–208.
2. Бабичев Ф.П., Бабушкина Н.А., Братковский А.М. и др. Физические величины: Справочник / Под ред. И.С. Григорьева, Е.З. Меллихова. М.: Энергоатомиздат, 1991. 1232 с.

*Санкт-Петербургский государственный университет информационных технологий, механики и оптики (Неронов Ю.И.)*

*Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет (Иванов В.К.)*

Материал поступил в редакцию 24.10.2005.

## A METHOD TO STUDY DIFFUSION OF GADOLINIUM ATOMS IN WATER BY MEANS OF A NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPH

Yu. I. Neronov, V. K. Ivanov\*

*Saint-Petersburg State University of Information Technology, Mechanics and Optics*  
*\*Saint-Petersburg State Electrotechnical University*

A method for defining the factor of diffusion of gadolinium atoms in the Gd-DTPA complex in water by means of a nuclear magnetic resonance-tomograph, which is based on the influence of uncoupled gadolinium electrons on the intensity of NMR signals from protons of water is offered. Diffusion was observed simultaneously in two parts of a U-shaped tube by measuring the intensity of NMR signals depending on time. An estimate for the diffusion factor of Gd-DTPA is obtained:  $D(\text{Gd-DTPA}) = (2.4 \pm 0.3) \times 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$  at  $(22 \pm 2)$  degree of Celsius.