



Wpływ lepkości na pomiar czasu relaksacji podłużnej w diagnostyce z wykorzystaniem MR – badania wstępne

The influence of viscosity on the measurement of longitudinal relaxation time in diagnostics using MR – preliminary tests

Adrian Truszkiewicz², David Aebisher², Gawęł Żyła³, Jolanta Sobczak⁵, Łukasz Wojtas⁴, Dorota Bartusik-Aebisher¹

¹ Zakład Biochemii i Chemii Ogólnej, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Warzywna 1A, 35-310 Rzeszów

² Zakład Fotomedycyny i Chemii Fizycznej, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, Al. mjr. W. Kopisto 2a, 35-959 Rzeszów, tel. +48 17 872 10 00, e-mail: atruszkiewicz@gmail.com

³ Katedra Fizyki i Inżynierii Medycznej, Politechnika Rzeszowska im. Ignacego Łukasiewicza w Rzeszowie

⁴ Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów

⁵ Szkoła Doktorska Nauk Inżynierijno-Technicznych na Politechnice Rzeszowskiej, al. Powstańców Warszawy 12, 35-959 Rzeszów

Wprowadzenie

Rezonans magnetyczny (MR) ma ugruntowaną pozycję w diagnostyce obrazowej, która jest nie do przecenienia. Pozwala na obrazowanie ludzkiego ciała w sposób niemożliwy do osiągnięcia przez inne modalności będące w arsenale szeroko pojętej diagnostyki obrazowej. Jednakże należy zauważyć, iż metoda ta nie jest w stanie całkowicie wyeliminować z użycia inne techniki badawcze z uwagi na ich specyfikę. U podstaw działania MR leży oddziaływanie pola magnetycznego oraz fali

elektromagnetycznej na jądra niektórych pierwiastków. W obrazowaniu medycznym jest to najczęściej wodor 'H. Obrazy uzyskiwane dla obrazowanej tkanki w MR zależą głównie od gęstości protonowej, podatności, czasów relaksacji zarówno poprzecznej T2, jak i podłużnej T1, dyfuzji czy też perfuzji. Na wymienione czynniki wpływające na obrazowanie można w pewnych zakresach oddziaływać poprzez środki farmakologiczne. Zmiana kontrastu pozwalająca na różnicowanie tkanek jest możliwa przez stosowanie środków kontrastowych najczęściej opartych na chelatach gadolinu (Gd). Metal ten z grupy lantanowców został

476

Streszczenie

Niniejsza praca stanowi wstęp do badań nad wpływem lepkości na zmiany czasu relaksacji T1. Jest to badanie wstępne pozwalające na ocenę stosowania systemów klinicznych do prowadzenia tego rodzaju badań. Celem końcowym jest określenie wartości lepkości *in vivo* krwi w czasie badania rezonansu magnetycznego. Lepkość to parametr uzależniony od szeregu czynników występujących w ciele pacjenta, a mającym wpływ na wiele chorób, w tym takie jednostki chorobowe, jak udary mózgu czy też choroby niedokrwienne serca oraz miażdżycę, które w dzisiejszej dobie są chorobami cywilizacyjnymi.

Słowa kluczowe: lepkość, MR, rezonans magnetyczny

Abstract

This paper is an introduction to the research on the influence of viscosity on changes in T1 relaxation time. It is a preliminary study to assess the use of clinical systems for this type of research. The end goal is to determine the *in vivo* viscosity of blood during MRI. Viscosity is a parameter dependent on a number of factors occurring in the patient's body and affecting many diseases, including such diseases as strokes or ischemic heart diseases and atherosclerosis, which are nowadays diseases of civilization.

Key words: viscosity, MR, magnetic resonance

otrzymano / received:

03.12.2021

poprawiono / corrected:

13.12.2021

zaakceptowano / accepted:

17.12.2021



odkryty w 1880 r. i ma on silne własności paramagnetyczne. Jest wolnym jonem i ma właściwości silnie toksyczne dla człowieka. Szerszym omówieniem negatywnego wpływu gadolinu na organizm człowieka zajęli się autorzy pracy [1]. W pracy dokonano analizy działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tego środka kontrastowego. Generalnie wykorzystywanie gadolinu jako środka kontrastowego skraca czasy relaksacji zarówno T1, jak i T2. Związki, u podstawy których leży gadolin, mogą być zarówno zewnątrzkomórkowymi, jak i wewnątrzkomórkowymi. Pierwsze z nich pozwalają na obrazowanie przepływów, natomiast drugie – wnikające do komórek – służą diagnostyce guzów, zmian zapalnych, jak również zmian niedokrwienych. Tematyka działania środków kontrastowych na organizm człowieka wykracza znacznie poza zakres niniejszej pracy, zaś w dostępnej literaturze tematu jest wiele bardzo dobrze opracowanych pozycji poruszających to zagadnienie. Dodatkowo Szanowny Czytelnik może zapoznać się z pozycją [2], gdzie zamieszczono informacje dotyczące kwestii bezpieczeństwa stosowania środków kontrastowych.

Z punktu widzenia fizyki ciało człowieka składa się z materii znajdującej się w każdym stanie skupienia. Struktura kostna z powodzeniem może być rozpatrywana jako ciało stałe, płyny ustrojowe jako ciecz, a gazy znajdujące się w przewodzie pokarmowym i układzie oddechowym nie pozostają bez wpływu na obraz diagnostyczny organizmu. Duża część materiałów biologicznych o złożonej strukturze wykazuje zachowania trudne do opisu i skategoryzowania w jednym z powyższych typów materii. Takie próbki charakteryzowane muszą być pod kątem swoich właściwości biologicznych, chemicznych, ale również mechanicznych. Badania zawarte w niniejszej pracy skupiają się na opisie cieczy.

Jednym z podstawowych parametrów określających charakter przepływu dowolnej cieczy jest jej lepkość. Lepkość, która rozumiana może być jako opór przeciwko płynięciu. Oczywiście jest to zaledwie jeden z wielu parametrów niezbędnych do prawidłowego opisu przepływu, jednakże ze względu na swą „intuicyjną” definicję jest on ważny z punktu widzenia diagnostyki medycznej. Na lepkość wpływa wiele czynników zewnętrznych, a do najważniejszych z nich należą temperatura i prędkość ścinania (na którą z kolei wpływać mogą geometria kanału oraz prędkość przepływu). Nie sposób omawiać zagadnienia lepkości płynów biologicznych, nie odnosząc się do złożonych właściwości reologicznych krwi. Jest to prawdopodobnie najczęściej badany pod kątem właściwości fizycznych płyn ustrojowy. Szczegółowe informacje w zakresie lepkości krwi (metodologii pomiarów, czynników wpływających, wartości diagnostycznej otrzymywanych wyników) zebrano w pracy [3].

Na lepkość krwi jako cieczy nienewtonowskiej ma wpływ szereg czynników, wśród których należy wymienić: prędkość przepływu, kaliber naczynia, temperaturę, oscylacje przepływu, hematokryt, białka osocza czy też odkształcalność, zdolność do agregacji i sprężystość błon erytrocytów. Ostatni z wymienionych czynników ma szczególne znaczenie dla przepływu

w mikrokrążeniu [4]. Wartość lepkości krwi wzrasta ze wzrostem hematokrytu i spadkiem temperatury, natomiast maleje ze wzrostem prędkości przepływu. W pracach [4, 5, 6] badający wskazali na wzrost lepkości związany z paleniem tytoniu. Ten związek spowodowany jest zmianą stężenia hemoglobiny i hematokrytu oraz fibrynogenu. Wzrastają również poziomy białek, kaskady krzepnięcia i odczynu zapalnego. Schorzeniami mającymi związek z zaburzeniami lepkości krwi są: nadciśnienie tętnicze, miażdżycy, choroba niedokrwienna serca, zawał serca oraz inne jednostki chorobowe.

Niemniej jednak nie tylko lepkość krwi niesie ze sobą cenne informacje o stanie zdrowia pacjenta. Gapińska i Kowal powiązali zmiany lepkości samego osocza z występowaniem chorób naczyniowych [7]. W przeprowadzonej przez badaczy analizie grupy chorych stwierdzono znaczne podwyższenie lepkości osocza w stosunku do grupy kontrolnej dla osób dotkniętych udarami mózgu. Na dalszych pozycjach znalazły się takie schorzenia, jak otępienie naczyniopochodne, choroba Alzheimera. We wnioskach stwierdzili oni, iż podwyższenie lepkości osocza w przypadku chorych na cukrzycę nie jest znamienne statystycznie. Odnotowano również, iż badanie lepkości osocza może być bardzo pomocne w lepszym diagnozowaniu schorzeń, a także skutecznie dalsze terapie pacjentów.

Zakres tematyki dotyczącej chorób układu krążenia związanych z lepkością krwi znacznie wykracza poza ramy niniejszego krótkiego opracowania. Szanowny Czytelnik może znaleźć dodatkowe informacje w dostępnej literaturze, a przykładem mogą być prace [8, 9, 10, 11].

W kontekście obrazowania przepływów w naczyniach krwionośnych należy wspomnieć, iż zarówno angiografia, tomografia komputerowa, jak również rezonans magnetyczny mają takie możliwości. KT i MR mogą tworzyć obrazy perfuzji mózgowej, a MR może dodatkowo również obrazować dyfuzję. Dzięki tym metodom lekarz może wnioskować o udarach, które wystąpiły już w najwcześniejszej fazie, wówczas, gdy w mózgowiu nie nastąpiły nieodwracalne zmiany. W praktyce jest to bardzo trudne, ponieważ od chwili wystąpienia udaru niedokrwienego do badania najczęściej upływa dużo czasu. Wprawdzie perfuzja KT umożliwia w pewnych warunkach uwidocznienie obszaru, który może być zagrożony zawałem [12], jednak mimo wszystko badanie to wymaga podania dużej ilości środka kontrastowego oraz użycia znacznej dawki promieniowania jonizującego, co czyni to badanie obciążającym dla pacjenta. Metoda MR znacznie ogranicza czynniki obciążające, jednakże cechy i ograniczenia związane z tą metodą czynią ją trudniej dostępną.

Cel pracy

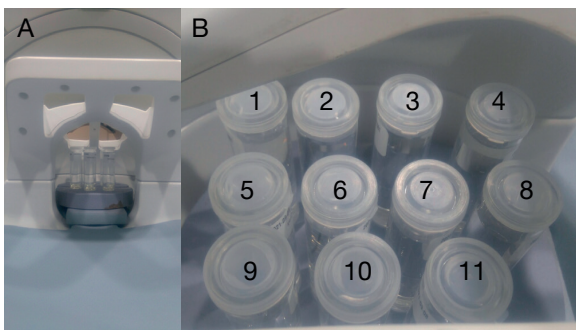
Niniejsze badanie stanowi wstęp do próby określenia wpływu lepkości na wynik pomiaru czasu relaksacji podłużnej T1. Kolejnym celem badania będzie stwierdzenie, w jakim stopniu zmiana lepkości krwi związana z obecnym w układzie krwionośnym kontrastem lub środkami farmakologicznymi może mieć wpływ



na wyniki czasów relaksacji. Pożądaną w wyniku badań odpowiedzią jest to, czy zmiany dotyczące ilości podawanych leków mogą mieć wpływ na wygląd map rozkładu T1 i ostatecznie na wynik diagnostyki. Jest to istotne przy ocenie granic guza, kiedy wynik może być zafałszowany przez oddziaływanie objętości cząstkowej i zaburzony wynik czasu relaksacji.

Materiał

W celu zbadania zależności czasu relaksacji podłużnej T1 w funkcji lepkości płynu sporządzono 11 próbek roztworu wody z glikolem etylenowym (GE). Objętość każdego roztworu wynosiła 50 ml, natomiast stężenie zmieniało się od 100% wody i 0% GE do 0% wody i 100% GE. Badanie wykonano systemem rezonansu magnetycznego OPITIMA 360MR 1.5T prod. GEMS. Tabela 1 przedstawia informacje na temat numeru próbki oraz jej składu wraz z oceną lepkości.



Ryc. 1 Próbkę umieszczoną w cewce HEADNECK wraz z naniesionymi oznaczeniami zgodnie z tabelą 1 kol. d, e
Źródło: Opracowanie własne.

Metoda

Pomiar czasu T1 wykonano metodą SR (ang. *saturation recovery*) przy następujących parametrach sekwencji: rodzaj sekwencji

– SE, odstęp pomiędzy warstwami – 6 mm, grubość warstwy – 5 mm, TE = 21 ms, matryca 512 x 512, TR = 200 ms, 300 ms, 500 ms, 700 ms, 900 ms, 1000 ms, 3000 ms, 5000 ms, 10000 ms, 15000 ms, temperatura ok. 20°C.

Rycina 2 prezentuje jeden ze skanów warstwy 2. Liczby znajdujące się obok kwadratów są numerami próbek. Zaznaczone kolorem kwadraty stanowią ROI (ang. *region of interest*), z których to po uśrednieniu pobierane są dane do obliczenia i dopasowania krzywej wykładniczej. Na jej podstawie obliczany jest czas relaksacji podłużnej T1.

Intensywność sygnału w rezonansie magmatycznym można opisać zależnością [13]:

$$IS \propto PD(1 - e^{-\frac{TR}{T1}})e^{-\frac{TE}{T2}} \quad (1),$$

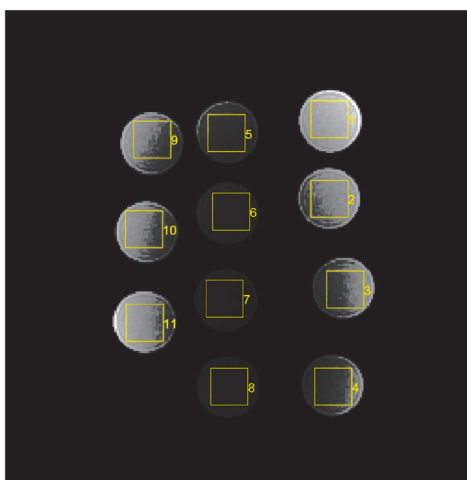
gdzie: IS – intensywność sygnału, TR – czas repetycji, PD – gęstość protonowa, T1 – czas relaksacji podłużnej, TE – czas echa, T2 – czas relaksacji poprzecznej. Przy założeniu minimalnego i stałego czasu TE człon wykładniczy opisujący zmianę od czasu relaksacji poprzecznej przyjmie wartość stałą dla badania – liczbą bliską wartości „1”. Wówczas zależność ta przyjmie postać:

$$IS \propto PD(1 - e^{-\frac{TR}{T1}}) \quad (2).$$

Wyniki

Wykresy prezentują zmiany wartości intensywności sygnału w poszczególnych próbkach przy zmieniającym się czasie T1. Pokazane przebiegi stanowią wykresy nieznormalizowane.

Tabela 1 zawiera wartości, jakie zostały zamieszczone w pracy [14] oraz prezentuje wyniki pomiarów lepkości badanego roztworu. Przywołane tutaj liczby są danymi uzyskanymi w temperaturze 20°C. Praca ta zawiera wyniki pomiarów dla szerokiego zakresu temperatur. Należy dodać, iż temperatura jest czynnikiem, którego nie można pominąć w zagadnieniach lepkości.



Ryc. 2 Skan warstwy badanej nr 2 z naniesionymi numerami próbek
Źródło: Opracowanie własne.

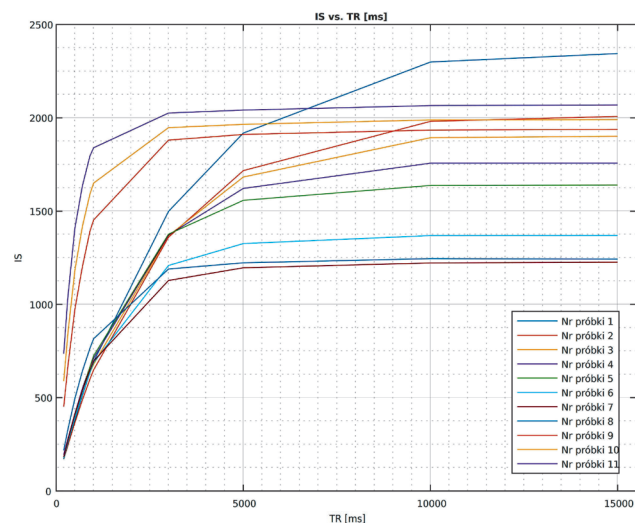




Tabela 1 Wartości stężeń i lepkości

Lp.	Wartości zamieszczone w pracy [14]		Wyniki eksperymentu	
	Stężenie GE	Lepkość	Stężenie GE poddawane badaniu	Lepkość poddawanych badaniu próbek określone wg równania (3)
a	b	c	d	e
1	0,00%	1,002	0,00%	1,050
2	3,12%	1,337	10,00%	2,124
3	6,76%	1,785	20,00%	3,480
4	11,05%	2,272	30,00%	5,086
5	16,20%	2,951	40,00%	6,914
6	22,48%	3,941	50,00%	8,933
7	30,31%	5,102	60,00%	11,113
8	40,36%	6,898	70,00%	13,425
9	53,70%	9,696	80,00%	15,839
10	72,30%	14,042	90,00%	18,324
11	100,00%	20,833	100,00%	20,851

Źródło: Opracowanie własne.

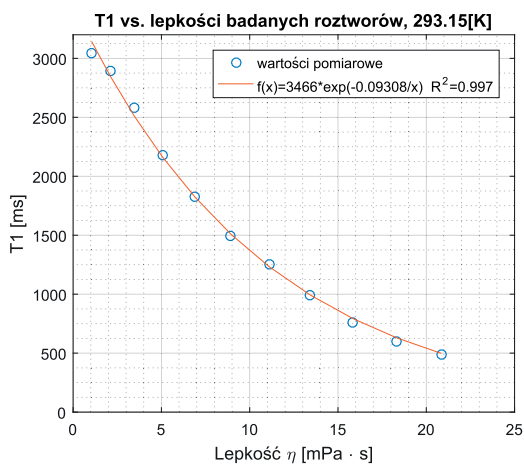
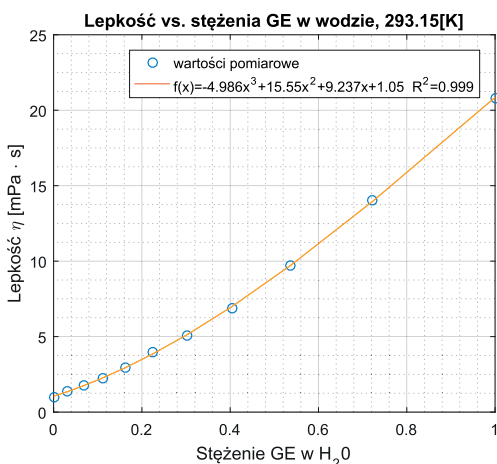
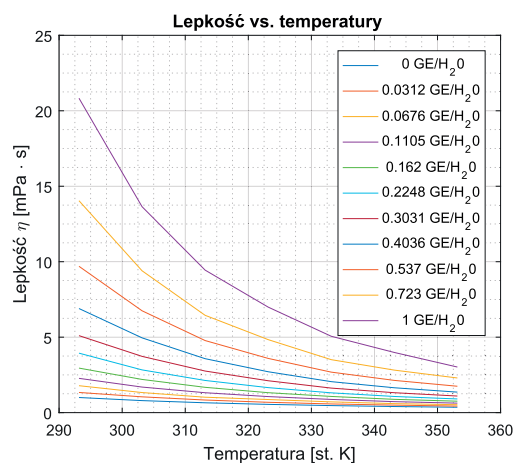
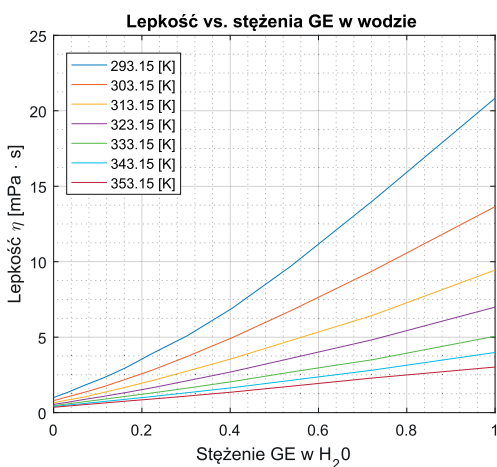
W celu uzyskania wyniku, jakim jest określenie czasu relaksacji podłużnej T1 w funkcji lepkości badanych próbek, dokonano aproksymacji danych literaturowych funkcją wielomianową postaci:

$$f(x) = -4,986x^3 + 15,55x^2 + 9,237x + 1,05; R^2 = 0,999 \quad (3).$$

Funkcja ta bardzo dobrze przybliża wyniki pomiarów badaczy zamieszczone w tabeli 1. Z uwagi na fakt, że stężenia użyte do oznaczenia lepkości w pracy [14] były diametralnie odmienne od tych, które zostały zastosowane w niniejszej pracy, to należało dokonać odpowiedniego ich przeliczenia. Zrealizowano to na podstawie zależności (3). Uzyskane wyniki stały się wartościami, dla których wykreślono wykres czasu relaksacji podłużnej T1 w funkcji lepkości. Wykres i zależność przedstawiono na rycinie 3D. Wyniki pomiarów aproksymowano funkcją:

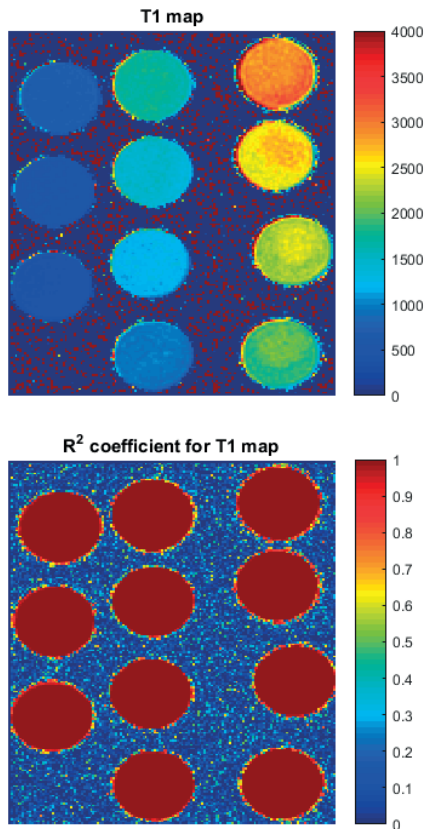
$$f(x) = 3466 \cdot e^{-\frac{0,09308}{x}}; R^2 = 0,997 \quad (4).$$

Również w tym przypadku autorom niniejszej publikacji udało się uzyskać bardzo dobre przybliżenie. Ponadto rycina 3 prezentuje wykresy obrazujące wpływ stężenia (A) oraz temperatury (B) na wartość lepkości roztworu. Krzywe te zostały wykreślone na podstawie danych numerycznych zamieszczonych w przywoływanej już wcześniej pracy [14], gdzie badacze dokonali m.in. szczegółowych pomiarów lepkości.



Ryc. 3 A) Wykres lepkości vs. stężenia GE dla różnych temperatur; B) Wykres lepkości vs. temperatury dla różnych stężeń GE/H₂O; C) Wykres lepkości vs. stężenia GE dla temperatury 293.15[K]; D) Zależność czasu relaksacji podłużnej T1 od lepkości badanych roztworów

Źródło: A, B, C – wykresy opracowane na podstawie danych numerycznych zamieszczonych w pracy [14], D – opracowanie własne.



Ryc. 4 Rozkład czasów T1 oraz wartości współczynnika R2 będącego parametrem jakości dopasowania w warstwie badanej
Źródło: Opracowanie własne.

Rycina 4A prezentuje rozkład czasu relaksacji podłużnej T1 w badanych próbkach. Można zauważyć zmiany czasu relaksacji w zależności od stężenia, a tym samym lepkości badanych roztworów. Rycina 4B to rozkład współczynnika R² opisującego stopień dopasowania funkcji aproksymującej do danych pomiarowych. Wyraźnie widać, iż jest on bliski jedności w obszarze próbek, co świadczy o ich bardzo dobrym dopasowaniu i niskim poziomie zakłóceń.

Wnioski

Uzyskane wyniki pozwalają uwidocznić zmianę czasu relaksacji od lepkości płynu. Należy przy tym jednoznacznie stwierdzić, iż na wynik tego badania może mieć wpływ szereg czynników, które w znaczący sposób mogą go zaburzyć. Konieczne są dalsze pomiary oraz wypracowanie metody badawczej pozwalającej na możliwie w największym stopniu odseparowanie innych czynników, niejako nakładających się na zjawisko lepkości. W tym celu konieczne będzie opracowanie i stworzenie fantomów pozwalających na prowadzenie takich eksperymentów. Dodatkowo może się okazać, iż niezbędne będzie opracowanie dodatkowych protokołów badań lub wręcz sekwencji, które to ułatwią.

Niniejsza praca stanowi wstęp do szerszych badań, które zdaniem autorów pozwolą na określenie wpływu zmiany lepkości

krwi na wynik określania czasu relaksacji T1. Wskazanie takich zmian może mieć znaczenie kliniczne, a także może stanowić marker informujący o zagrożeniach ze strony np. udaru niedokrwiennego mózgu. *B*

Piśmiennictwo

1. S. Lisowska, M. Kolasa, M. Chabiński, S. Modlińska, J. Baron: *Negatywny wpływ gadolinu na organizm człowieka ze szczególnym uwzględnieniem nerkopochodnego zwłóknienia układowego*, Inżynier i Fizyk Medyczny, 8(4), 2019, 297-300.
2. M. Kotakowski: *Gadolinowe środki kontrastowe: zalecenia zaktualizowane po ocenie gromadzenia się gadolinu w mózgu i innych tkankach. Komunikat do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia 2017*, http://urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP%20gadolinowe%20CS%9Brodki%20kontrastowe_0.pdf (dostęp: 18.12.2021).
3. L. Dintenfass: *Blood viscosity*, Springer Science & Business Media, 1985.
4. M. Rajzer, I. Palka, K. Kawecka-Jaszcz: *Znaczenie zjawiska lepkości krwi w patogenezie nadciśnienia tętniczego*, Arterial Hypertension, 11(1), 2007, 1-11.
5. E. Ernst: *Hemorheological consequences of chronic cigarette smoking*, J. Cardiovasc. Risk., 2, 1995, 435-439.
6. M. Woodward, A. Rumley, H. Tunstall-Pedoe, G.D.O. Lowe: *Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease*, Brit. J. Haematol., 104, 1999, 246-257.
7. A. Marcinkowska-Gapińska, P. Kowal: *Lepkość osocza jako czynnik reologiczny mający znaczenie w patogenezie chorób naczyniowych*, Neuroskop, 14, 2012, 43.
8. T. Somer, H.J. Meiselman: *Disorders of blood viscosity*, Ann Med., 25(1), 1993, 31-39, doi: 10.3109/07853899309147854. PMID: 8435185.
9. A. Gnasso, M. Cacia, A. Cutruzzolà, M. Minieri, C. Carallo, C. Cortese, C. Irace: *Influence of acute reduction of blood viscosity on endothelial function*, Clin Hemorheol Microcirc., 72(3), 2019, 239-245, doi: 10.3233/CH-180446. PMID: 30909194.
10. Y.I. Cho, D.J. Cho, R.S. Rosenson: *Endothelial shear stress and blood viscosity in peripheral arterial disease*, Curr Atheroscler Rep., 16(4), 2014, 404, doi: 10.1007/s11883-014-0404-6. PMID: 24519415.
11. G. Sun, L. Yang, W. Wang, S. Zhang, Z. Luo, G. Wu, X. Liu, D. Hao, Y. Yang, X. Li: *An Algorithm for the Noninvasive and Personalized Measurement of Microvascular Blood Viscosity Using Physiological Parameters*, Biomed Res Int., 31, 2020, 7013212, doi: 10.1155/2020/7013212. PMID: 32953886; PMCID: PMC7481911.
12. R. Rosenberger, P. Wojtek, M. Konopka, P. Pieniążek, I. Bogusz, M. Sasiadek: *Kliniczne zastosowanie obrazowania perfuzyjnego metodą tomografii komputerowej oraz obrazowania dyfuzyjnego i perfuzyjnego metodą rezonansu magnetycznego w wykrywaniu wczesnych zmian w udarze niedokrwinnym mózgu*, Udar Mózgu, 6(2), 2004, 71-78.
13. M. Elmaoglu, A. Celik: *Rezonans magnetyczny. Podstawy fizyczne obrazowania. Ułożenie pacjenta protokoły*, redaktor naukowy R. Pietura, MediPage 2015, ISBN:978-83-61104-96-4, s. 26.
14. C. Yang, P. Ma, F. Jing, D. Tang: *Excess Molar Volumes, Viscosities, and Heat Capacities for the Mixtures of Ethylene Glycol+Water from 273.15K to 353.15K*, J. Chem. Eng., 48, 2003, 836-840, 10.1021/je020140j.