

## Mekanisme Proses Deposisi Gadolinium Pada *Dentate Nucleus*: Sebuah Studi Monte Carlo

Cindy Angel Mamea<sup>1</sup>, Adita Sutresno<sup>1,\*</sup>, Nur Aji Wibowo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Fisika, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Kristen Satya Wacana, Salatiga, Jawa Tengah 50711

\*email korespondensi: [adita.sutresno@uksw.edu](mailto:adita.sutresno@uksw.edu)

**Received:** 21 Juli 2023; **Revised:** 8 Desember 2023; **Accepted:** 23 Januari 2024; **Published:** 1 Februari 2024

### ABSTRAK

GBCA (*Gadolinium-Based Contrast Agent*) adalah material kontras yang digunakan untuk peningkatan pencitraan MRI (*Magnetic Resonance Image*). Gadolinium beracun bagi manusia, oleh karena itu diberikan kepada manusia dalam bentuk kelat. Gadolinium memiliki efek toksik yaitu terlepas dari kelat dan mengendap dalam jaringan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme gadolinium yang terdeposit dan mengendap dalam otak di *dentate nucleus* yang disebabkan oleh karena terlepasnya kelat dari gadolinium yang menjadi penangkal ketoksikan. Analisa simulasi dilakukan dengan menggunakan simulasi Monte Carlo Cell untuk mensimulasikan pergerakan dari reaksi molekul di dalam organ dan menggunakan aplikasi Originlab untuk analisis grafik yang dihasilkan dari setiap molekul gadolinium yang dilihat dari react data hasil simulasi. Visualisasi dan pembuatan model cerebellum serta *dentate nucleus* menggunakan aplikasi blender 2.93. Bentuk geometri yang digunakan dalam simulasi dibuat menyerupai cerebellum dan *dentate nucleus*. Kecepatan difusi gadolinium akan meningkat seiring dengan jumlah molekul gadolinium yang masuk. Dalam penelitian ini, pada simulasi dengan jumlah molekul gadolinium 8000 dan berinteraksi dengan zat besi menunjukkan proses transmetalasi yang paling cepat dibanding jumlah molekul Gadolinium yang dibawah 8000. Gadolinium yang masuk ke dalam *dentate nucleus* bereaksi dengan zat besi yang ada di organ tersebut sehingga kelat yang mengikat gadolinium terlepas lalu mengikat zat besi dan kemudian gadolinium menjadi ion bebas dan terdeposit di *dentate nucleus*.

**Kata-kata kunci:** *contrast agent*; difusi; gadolinium; *Monte Carlo Cell*; transmetalasi

### PENDAHULUAN

Gadolinium pada industri kesehatan banyak digunakan sebagai bahan baku pembuatan *contrast agent* sebagai Gd-DTPA pada MRI, yang merupakan salah satu unsur tanah golongan menengah dan terdapat dalam mineral monasit. *Contrast agent* merupakan media yang digunakan untuk memperbaiki visibilitas struktur tubuh internal pada MRI (Budiman et al., 2017). Gadolinium adalah logam berat dengan nomor atom 64 yang termasuk dalam golongan lantanida. Keadaan oksidasi paling umum gadolinium adalah +3. Untuk mengurangi toksisitas,  $Gd^{+3}$  harus diberikan kepada manusia dalam bentuk kelat agar menghindari keberadaan gadolinium bebas. GBCA (*Gadolinium-Based Contrast Agent*) pertama kali diperkenalkan oleh Runge di Pertemuan Radiologi Masyarakat Amerika Utara di Chicago pada tahun 1982, dan pada tahun 2013 dilaporkan adanya hubungan antara kelainan otak dalam MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) dan riwayat pemberian GBCA (Kanda et al., 2016). MRI adalah alat diagnostik menggunakan medan magnet besar dan gelombang frekuensi radio untuk memeriksa tubuh tanpa operasi, sinar X, atau bahan radioaktif (S. Budiman et al., 2017). Semakin tinggi dosis agen kontras yang diterima pasien maka intensitas sinyal MRI akan semakin tinggi (Hramov et al., 2021). Tingginya intensitas sinyal MRI menunjukkan adanya bahan kontras yang belum keluar/lepas dari tubuh pasien (Sutresno et al., 2020). fMRI (*Functional magnetic resonance imaging*) menggunakan MRI untuk merekam aktivitas saraf di otak dengan mengukur perubahan oksigenasi dan aliran darah. Ketika area otak terpapar, penyerapan oksigen dan aliran darah ke bagian ini meningkat sehingga aktivitas saraf di otak terekam. fMRI adalah metode yang sangat efisien untuk memetakan fungsi otak. Meskipun resolusi temporal fMRI relatif kecil (beberapa frame per menit), resolusi spasialnya sangat tinggi. Oleh karena itu, informasi yang diperoleh dengan metode ini dapat berguna untuk memilih area korteks serebral yang paling signifikan. fMRI memungkinkan memperoleh informasi tentang keadaan otak secara *real time* (Hramov et al., 2021).

GBCA dianggap aman jika diberikan dengan dosis yang tepat. Namun, tidak sepenuhnya dapat keluar dari tubuh manusia, sejumlah lainnya dapat terdeposit di jaringan tubuh, termasuk otak. Deposisi GBCA di otak terkait dengan struktur kelat spesifik GBCA. Gadolinium dalam GBCA harus tetap dalam keadaan kompleks hingga diekskresi melalui ginjal. Daerah di otak yang mengandung banyak zat besi cenderung menjadi tempat deposisi gadolinium secara intrinsik. Beberapa daerah seperti *Dentate Nucleus*, *Globus Pallidus Interna*, dan *Pulvinar Thalamus* dilaporkan memiliki konsentrasi gadolinium yang tinggi, dengan konsentrasi zat besi yang relatif lebih tinggi di area tersebut (Choi & Moon, 2019). Stabilitas dari agen kontras berbasis gadolinium telah dievaluasi dengan stabilitas kinetic. Stabilitas kinetic mencerminkan laju disosiasi gadolinium, dengan kata lain seberapa cepat ion gadolinium dilepaskan dari agen kontras berbasis gadolinium. Stabilitas kinetic dievaluasi dengan waktu paruh disosiasi  $T_{1/2}$  agen kontras berbasis gadolinium dalam berbagai kondisi (Kanda et al., 2016).

Pengendapan gadolinium dalam jaringan otak setelah pemberian media kontras berbasis gadolinium secara histologis telah terbukti. Selain itu, stabilitas kelat telah terbukti mempengaruhi pengendapan tersebut (Taoka & Naganawa, 2018). Karakterisasi *in vivo* dari MRI agen kontras berbasis gadolinium dalam jaringan otak perlu untuk dipahami mekanisme transport obat dalam parenkim otak karena sejauh ini belum ada penelitian yang dilakukan untuk sepenuhnya mengkarakterisasi pada ruang makroskopik dan skala waktu distribusi senyawa ketika memasuki otak (Conti et al., 2019). Gadolinium akan melewati jalur yang sama dengan logam endogen dan terpisah dari kelat setelah mengalami transmatalasi. Dalam tubuh, Ferritin adalah protein yang berfungsi mengikat zat besi, dan sebagian besar zat besi yang ada dalam tubuh terikat dengan protein ini. Gd-makromolekul akan mengalami endositosis, yaitu transpor makromolekul ke dalam sel. Selanjutnya, logam endogen dan Gadolinium akan terpisah menjadi partikel yang lebih kecil dan mengendap dalam bentuk endapan, atau Gadolinium dapat mengikat makromolekul endogen yang berupa zat besi (Fe) (Rasschaert et al., 2020).

Metode meminimalkan paparan dan potensi risiko kesehatan pada pasien sangat penting. Salah satu caranya adalah dengan mengurangi dosis GBCA yang diberikan kepada pasien (Mouawad et al., 2019). Upaya aktif sedang dilakukan untuk mengidentifikasi agen kontras MRI baru yang berpotensi menghindari masalah deposisi jaringan yang terkait dengan GBCA menggunakan *Superparamagnetic iron-oxide nanoparticles* (SPIONs) dan *Manganese-Based Contrast Agents* (Anderson et al., 2020). Proses difusi memiliki peran penting dalam sistem tubuh manusia. Difusi merupakan perpindahan partikel dari daerah dengan konsentrasi yang tinggi menuju daerah dengan konsentrasi rendah (Kuntari et al., 2019). Dengan menghitung laju difusi, kita dapat memperkirakan cepat lambatnya distribusi gadolinium. Namun, jika jumlah dosis gadolinium yang diberikan bervariasi maka laju distribusinya juga akan berbeda-beda karena adanya perubahan konsentrasi pada daerah dan waktu tertentu, maka dapat melakukan perhitungan dengan simulasi *Monte Carlo*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mensimulasikan mekanisme dari gadolinium yang terdeposit atau mengendap oleh karena terlepasnya dari kelat yang meminimalisir ketoksikan dari gadolinium dalam otak manusia di *dentate nucleus*.

## EKSPERIMEN

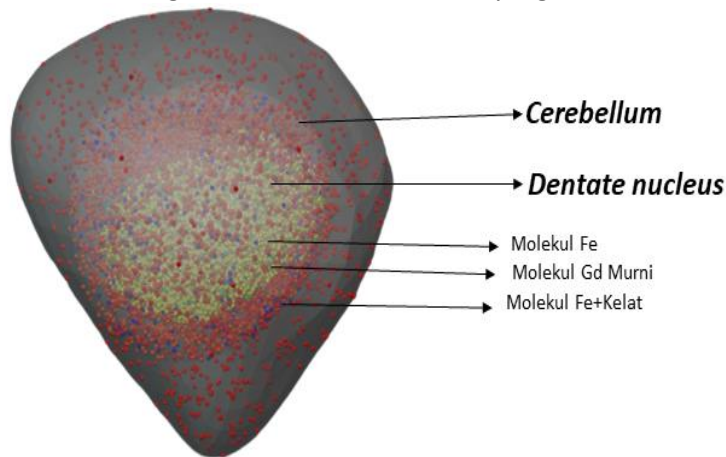
Metode *Monte Carlo* adalah algoritma komputasi yang digunakan untuk mensimulasikan berbagai perilaku sistem fisika dan matematika. Enrico Fermi pertama kali menemukan metode *Monte Carlo* pada tahun 1930-an saat melakukan penelitian tentang pemeriksaan radiasi dan jarak yang dilalui oleh neutron melalui beberapa material. Metode ini mengambil semua kemungkinan nilai suatu variabel dalam cara kerjanya. Dalam perhitungannya, metode ini menggunakan hukum besar angka untuk mendapatkan pendekatan nilai yang akurat. Rata-rata digunakan sebagai estimasi nilai yang tepat. Karena algoritma ini melibatkan pengulangan dan perhitungan yang kompleks, umumnya metode *Monte Carlo* dilakukan dengan bantuan komputer dan menggunakan berbagai teknik simulasi komputer. Algoritma *Monte Carlo* adalah metode numerik *Monte Carlo* yang digunakan untuk menemukan solusi dari masalah matematis yang sulit diselesaikan, seperti perhitungan integral menggunakan kalkulus atau metode numerik lainnya (Puji Gumati, 2013). Dalam penelitian ini yang akan diamati adalah sel maka digunakan metode simulasi *Monte Carlo Cell*, dimana perhitungan tidak hanya berdasarkan gerak saja, tetapi reaksi molekul di dalam dan diantara sel-sel juga akan diperhitungkan (Sari et al., 2020). Pemodelan dengan *Monte Carlo Cell* mencakup empat langkah yaitu desain permukaan atau rekonstruksi, visualisasi model dan desain, simulasi/*running*, dan yang terakhir ialah analisis hasil (Casanova et al., 2004).

**Alat dan Bahan**

Aplikasi yang digunakan adalah *Monte Carlo Cell 3.4* ([www.mcell.org](http://www.mcell.org)) untuk mensimulasikan pergerakan dari reaksi molekul di dalam organ, *running* menggunakan PC (*personal computer*) DELL AIO Windows 11 12<sup>th</sup> Gen Intel Core i7-1255U 1,70 GHz dan menggunakan aplikasi Origin 2022 ([www.originlab.com](http://www.originlab.com)) untuk analisis grafik waktu paruh yang dihasilkan dari setiap molekul gadolinium yang dilihat dari *react data* hasil simulasi *monte carlo cell*. Visualisasi proses simulasi difusi menggunakan dua kompartemen, yaitu *Cerebellum* dan *Dentate Nucleus*, juga terdapat geometri terluar yang digunakan sebagai batasan dari simulasi yaitu otak. Proses visualisasi dilakukan menggunakan aplikasi *Blender 2.93*, sebuah *software* yang berfungsi untuk membuat animasi 3D dan *Visual effect*.

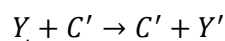
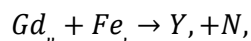
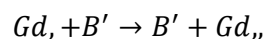
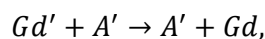
**Instrumen**

**Gambar 1** menunjukkan desain geometri yang dibuat dengan menggunakan aplikasi blender 2.93 yang mana geometri ini terdiri dari 3 bagian yaitu *dentate nucleus* yang berada paling dalam, *cerebellum* yang terdapat pada bagian belakang otak, dan yang terakhir ada otak sebagai geometri terluar untuk pembatasnya. *Dentate nucleus* memiliki volume:  $3,27 \times 10^{-8} \mu m^3$  dan luas permukaan  $56,2 \times 10^{-3} \mu m^2$ , sedangkan *cerebellum* mempunyai volume  $3,45 \times 10^{-7} \mu m^3$  dan luas permukaan  $19,2 \times 10^{-2} \mu m^2$ . Jumlah molekul membran sebagai saluran di *dentate nucleus* dalam simulasi ini, berjumlah 110 molekul membran untuk masuk dan juga 110 molekul membran untuk keluar. Kerapatan molekul membran yang terdapat pada saluran hanyalah molekul yang sudah ditentukan dengan cara, jumlah molekul yang ditentukan dibagi dengan luas permukaan geometri. Setiap molekul memiliki warna yang berbeda, dalam simulasi ini molekul Gd (Gadolinium) diberi warna merah yang berada di area otak, molekul Fe (zat besi) diberi warna kuning yang berada di area *dentate nucleus*, molekul Fe dengan kelat diberi warna biru yang berada di area *cerebellum*.



**Gambar 1.** Visualisasi desain geometrik pada aplikasi blender setelah *running*

Simulasi dilakukan dengan beberapa tahapan reaksi yang dibutuhkan untuk gambaran lebih detail interaksi antar molekul dari masing-masing kompartemen (J. Budiman et al., 2020). Pada penelitian ini terdapat 4 model interaksi dalam simulasi proses difusi. Model reaksi ini akan menghasilkan mekanisme difusi Gd dari otak ke dalam *dentate nucleus* melalui reaksi dengan molekul membran, lalu bereaksi dengan molekul Fe di dalam *dentate nucleus* dan menghasilkan molekul gadolinium murni dan zat besi dengan kelat. Molekul zat besi dengan kelat kemudian akan bereaksi dengan molekul membran untuk keluar dari *dentate nucleus*. Model reaksinya dapat ditulis sebagai berikut:



Reaksi pertama ialah proses difusi Gd dari otak masuk ke *cerebellum* melalui membran dipermukaan *cerebellum* (*A'*) sehingga menghasilkan gadolinium di dalamnya. Reaksi kedua, Gd masuk menuju ke dalam *dentate nucleus* melalui molekul membran di permukaan *dentate nucleus* (*B'*) sehingga menghasilkan

gadolinium di dalamnya. Reaksi ketiga, Gd bereaksi dengan Fe yang ada di dalam *dentate nucleus* dan menghasilkan molekul (Y) yaitu Fe+Kelat dan molekul (N) yaitu Gd murni. Dan reaksi yang terakhir adalah proses difusi keluarnya molekul Y dari *dentate nucleus* (C'). Simulasi perlu dilakukan dengan pemberian parameter untuk memberikan sifat pada kompartemen agar proses difusi dapat berlangsung.

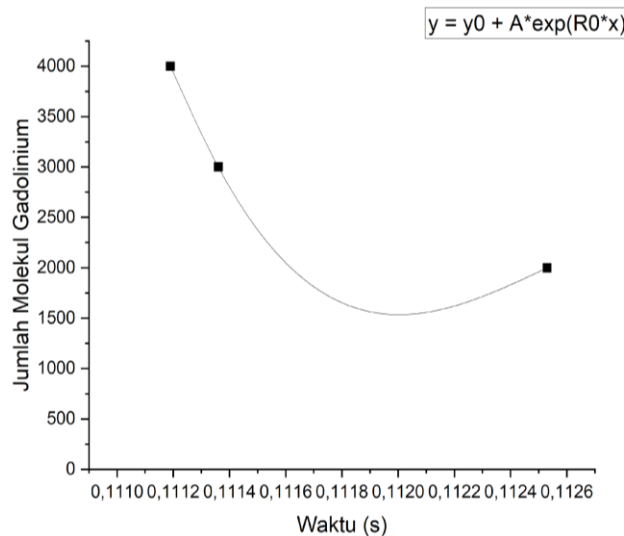
**Tabel 1.** Nilai besaran parameter yang digunakan pada penelitian ini (Andresta et al., 2019).

Parameter	Nilai Standar
Forward Rate	$3 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$
Koefisien difusi molekul Gd	$1 \times 10^{-6} cm^2 s^{-1}$
Koefisien difusi molekul Fe	$1 \times 10^{-6} cm^2 s^{-1}$
Koefisien difusi molekul membran A, B, dan C	$0 cm^2 s^{-1}$

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Molekul gadolinium**

**Gambar 2** menunjukkan hasil plot menggunakan *originlab* dengan jumlah molekul Gd (gadolinium) yang berkurang menjadi setengah dari jumlah molekul awal. Jumlah molekul awal Gd pada simulasi ini menggunakan beberapa variasi yaitu 4.000, 6.000, dan 8.000 untuk mengkarakterisasi mekanisme dari gadolinium di otak yang kemudian gadolinium tersebut masuk ke dalam *cerebellum*. Waktu paruhnya adalah jumlah molekul sisa yaitu 1/2 dari jumlah molekul awal. Grafik menunjukkan bentuk eksponensial yang mengindikasikan adanya peningkatan kecepatan difusi pada area tersebut. Ketika semakin banyak jumlah molekul gadolinium yang berdifusi dari otak, maka semakin banyak jumlah molekul gadolinium yang masuk ke *cerebellum* dan menuju ke *dentate nucleus* dengan waktu yang diperlukan semakin cepat seiring bertambahnya molekul.



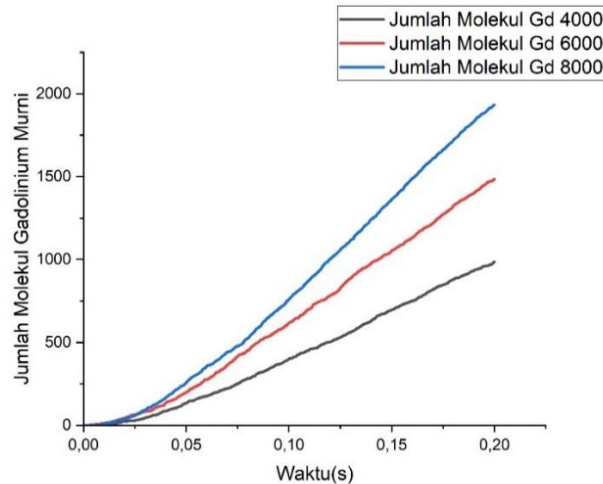
**Gambar 2.** Peningkatan kecepatan difusi gadolinium dari otak menuju *cerebellum*

**Molekul gadolinium murni**

**Gambar 3** menunjukkan grafik hasil dari simulasi menggunakan *monte carlo cell* yang mengalami peningkatan jumlah molekul gadolinium murni terhadap waktu. Grafik berwarna hitam merupakan variasi jumlah molekul gadolinium 4.000 yang menghasilkan 986 gadolinium murni, grafik berwarna merah merupakan variasi jumlah molekul gadolinium 6.000 yang menghasilkan 1.485 gadolinium murni dan variasi jumlah molekul gadolinium 8.000 yang menghasilkan 1.930 gadolinium murni. Grafik ini merupakan hasil dari transmetalasi antara gadolinium dengan zat besi yang ada di *dentate nucleus*. Dapat dilihat bahwa pada waktu yang sama, semakin banyak molekul gadolinium yang masuk menyebabkan peningkatan gadolinium murni.

Kelebihan zat besi akan mendukung disosiasi gadolinium dari kelatnya oleh karena itu, memungkinkan terjadinya proses transmetalasi gadolinium (Adhipatria et al., 2021). Molekul gadolinium berdifusi dari *cerebellum* menuju ke dalam *dentate nucleus* sehingga terjadi transmetalasi di area tersebut karena di *dentate nucleus* terdapat molekul endogen yaitu zat besi yang paling banyak. Zat besi tersebut

berinteraksi dengan gadolinium yang masih utuh dengan kelatnya, kemudian kelat tersebut akan mengikat zat besi dan gadolinium menjadi murni tanpa kelat. Gadolinium murni tanpa kelat tersebut terdeposisi di *dentate nucleus* dan mengalami peningkatan. Peningkatan gadolinium murni terjadi dikarenakan adanya penambahan jumlah molekul gadolinium dari *cerebellum* maka semakin banyak gadolinium yang masuk ke dalam *dentate nucleus*, semakin banyak juga gadolinium murni yang dihasilkan dan terdeposisi.



**Gambar 3.** Peningkatan gadolinium murni di *dentate nucleus*

**KESIMPULAN**

Berdasarkan simulasi variasi jumlah molekul gadolinium 4.000, 6.000 dan 8.000 diperoleh persentase gadolinium murni yang mengendap di *dentate nucleus* antara ketiga variasi jumlah molekul gadolinium yaitu 24.65%, 24.75%, dan 24.13%. Semakin banyak jumlah molekul gadolinium yang berdifusi maka peluang untuk berinteraksi dengan zat besi yang ada di dalam *dentate nucleus* semakin besar. Gadolinium yang masuk ke dalam *dentate nucleus* bereaksi dengan zat besi sehingga kelat yang mengikat gadolinium terlepas lalu mengikat zat besi (transmetalasi) dan kemudian gadolinium menjadi ion bebas dan terdeposisi di *dentate nucleus*.

**DAFTAR PUSTAKA**

Adhipatria, A., Kartamihardja, P., Ariyani, W., Hanaoka, H., Taketomi-Takahashi, A., Koibuchi, N., & Tsushima, Y. (2021). *diagnostics The Role of Ferrous Ion in the Effect of the Gadolinium-Based Contrast Agents (GBCA) on the Purkinje Cells Arborization: An In Vitro Study*. <https://doi.org/10.3390/diagnostics>

Anderson, M. A., Harrington, S. G., Kozak, B. M., & Gee, M. S. (2020). Strategies to reduce the use of gadolinium-based contrast agents for abdominal MRI in children. In *American Journal of Roentgenology* (Vol. 214, Issue 5, pp. 1054–1064). American Roentgen Ray Society. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22232>

Andresta, E. D., Wibowo, N. A., & Sutresno, A. (2019). Investigasi Pengaruh Jarak Celah Sinapsis dengan menggunakan Metode Monte Carlo. *Jurnal Fisika Dan Aplikasinya*, 16(3), 111. <https://doi.org/10.12962/j24604682.v16i3.5095>

Budiman, J., Muninggar, J., & Sutresno, A. (2020). *Investigasi Difusi pada Sistem Urinari untuk Gangguan Fungsi Ginjal Model Empat Kompartemen menggunakan Metode Monte Carlo*. 3–7.

Budiman, S., Bahti, H. H., Mutalib, A., & Anggraen, A. (2017). Pemisahan Gadolinium Sebagai Contrast Agent Pada Mri (Magnetic Resonance Imaging) Dengan Ligan Asam Di-(2-Etilheksil) Fosfat. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 1(9), 510–516.

Casanova, H., Berman, F., Bartol, T., Gokcay, E., Sejnowski, T., Birnbaum, A., Dongarra, J., Miller, M., Ellisman, M., Faerman, M., Obertelli, G., Wolski, R., Pomerantz, S., & Stiles, J. (2004). The virtual instrument: Support for grid-enabled mcell simulations. *International Journal of High Performance Computing Applications*, 18(1), 3–17. <https://doi.org/10.1177/1094342004041290>

- Choi, J. W., & Moon, W.-J. (2019). Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 103(1), 134–147. <https://doi.org/10.5334/jbsr.1945>
- Conti, A., Magnin, R., Gerstenmayer, M., Tsapis, N., Dumont, E., Tillement, O., Lux, F., Le Bihan, D., Mériaux, S., Della Penna, S., & Larrat, B. (2019). Empirical and theoretical characterization of the diffusion process of different gadolinium-based nanoparticles within the brain tissue after ultrasound-induced permeabilization of the blood-brain barrier. *Contrast Media and Molecular Imaging*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6341545>
- Hramov, A. E., Maksimenko, V. A., & Pisarchik, A. N. (2021). Physical principles of brain–computer interfaces and their applications for rehabilitation, robotics and control of human brain states. *Physics Reports*, 918(xxxx), 1–133. <https://doi.org/10.1016/j.physrep.2021.03.002>
- Kanda, T., Oba, H., Toyoda, K., Kitajima, K., & Furui, S. (2016). Brain gadolinium deposition after administration of gadolinium-based contrast agents. *Japanese Journal of Radiology*, 34(1), 3–9. <https://doi.org/10.1007/s11604-015-0503-5>
- Kuntari, F. R., Pranoto, S., Tiswati, K. A., & Sutresno, A. (2019). Studi Proses Difusi melalui Membran dengan Pendekatan Kompartemen. *Jurnal Fisika Dan Aplikasinya*, 15(2), 62. <https://doi.org/10.12962/j24604682.v15i2.4617>
- Mouawad, M., Biernaski, H., Brackstone, M., Lock, M., Yaremko, B., Sexton, T., Yu, E., Dinniwell, R. E., Lynn, K., Hajdok, G., Prato, F. S., Thompson, R. T., Gelman, N., & Gaede, S. (2019). Reducing the dose of gadolinium-based contrast agents for DCE-MRI guided SBRT: The effects on inter and intra observer variability for preoperative target volume delineation in early stage breast cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 131, 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.11.020>
- Puji Gumati, N. (2013). Noviandhini Puji Gumati, 2013 Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu. *Aplikasi Metode Monte Carlo Pada Penentuan Harga Opsi Amerika*, 25.
- Rasschaert, M., Weller, R. O., Schroeder, J. A., Brochhausen, C., & Idée, J. M. (2020). Retention of Gadolinium in Brain Parenchyma: Pathways for Speciation, Access, and Distribution. A Critical Review. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 52(5), 1293–1305. <https://doi.org/10.1002/jmri.27124>
- Sari, E. R., Maslebu, G., & Sutresno, A. (2020). Studi Difusi Ca<sup>2+</sup> Pada Sinapsis Menggunakan Metode Monte Carlo Cell. *Jurnal Fisika Dan Aplikasinya*, 16(1), 50. <https://doi.org/10.12962/j24604682.v16i1.5076>
- Sutresno, A., Haryanto, F., Viridi, S., & Arif, I. (2020). Influence blocking by gadolinium in calcium diffusion on synapse model: A monte carlo simulation study. *Journal of Biomedical Physics and Engineering*, 10(3), 251–260. <https://doi.org/10.31661/jbpe.v0i0.1155>
- Taoka, T., & Naganawa, S. (2018). Gadolinium-based contrast media, cerebrospinal fluid and the glymphatic system: Possible mechanisms for the deposition of gadolinium in the brain. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 17(2), 111–119. <https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2017-0116>